

Henry Laurent und Rudolf Wiechert

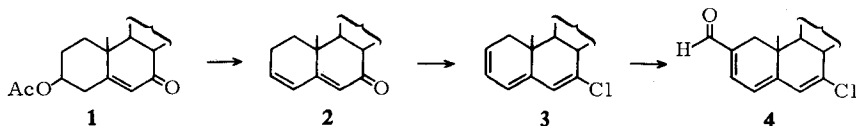
Synthese und Reaktionen von 3-Chlor-2-formyl-steroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 25. Januar 1968)

Die Umsetzung von 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -steroiden **5** mit dem *Vilsmeier*-Reagens führt zu 3-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -steroiden **7**, deren Struktur durch spektrale Daten, Bildung von Pyrazolen **8**, Überführung in 3-Alkoxy-2-formyl-steroiden **11**, **12** und **13** sowie oxydativen Abbau geklärt werden konnte. In der 19-Nor-Reihe entstehen neben entsprechenden 3-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -19-nor-steroiden **15** 3-Chlor-2,4-diformyl- $\Delta^{1,3,5(10),6}$ -Verbindungen **16**. Das 6π -Elektronensystem von $\Delta^{2,4,6}$ -Steroiden **17** reagiert selektiv in 2-Stellung zu 2-Formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -Verbindungen **18**.

Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid/Dimethylformamid auf 3 β -Acetoxy- $\Delta^{5,7}$ -keto-steroiden **1** erhält man 7-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -Verbindungen **4**¹⁾.

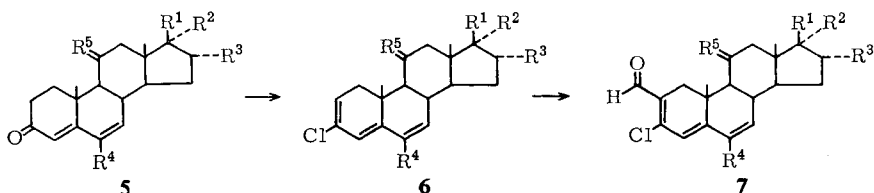


Unter dem Einfluß des *Vilsmeier*-Reagens wird aus **1** Essigsäure abgespalten und das $\Delta^{3,5}$ -7-Keton **2** in das 7-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -trien **3** übergeführt, das schließlich in 2-Stellung formyliert wird.

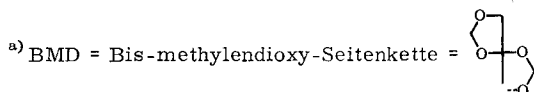
Wir haben in Fortsetzung dieser Arbeiten die Einwirkung des Formylierungsreagens auf 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -steroiden **5** untersucht. Man isoliert bei der Chromatographie der Reaktionsprodukte die 3-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -Verbindungen **7** sowie die 3-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -steroiden **6**, die zum Teil die isomeren 3-Chlor- $\Delta^{3,5,7}$ -steroiden enthalten.

Als Zwischenprodukte entstehen zunächst, wie man dünn-schichtchromatographisch zeigen kann, die 3-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -trien **6**, die dann mit dem *Vilsmeier*-Reagens unter 2-Formylierung weiterreagieren. Behandelt man nämlich die als Nebenprodukt erhaltenen Verbindungen **6c** bzw. **6h** mit diesem Reagens, so kann man die Entstehung von **7c** und **7h** im Dünnschichtchromatogramm verfolgen.

¹⁾ H. Laurent, G. Schulz und R. Wiechert, Chem. Ber. 99, 3057 (1966).



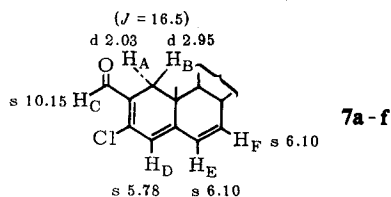
	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	OAc	OAc	COCH ₃	COCH ₂ OAc	C ₈ H ₁₇	BMD ^{a)}	BMD ^{a)}	COCH ₃	COCH ₃
R ²	H	CH ₃	OAc	OAc	H			OAc	OAc
R ³	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
R ⁴	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	Cl
R ⁵	H ₂	H ₂	H ₂	H ₂	H ₂	H ₂	O	H ₂	H ₂



Die 3-Chlor-2-formyl-steroiden **7** sind — wie die 7-Chlor-2-formyl-steroiden **4**¹⁾ — gelbe Verbindungen. Sie besitzen in Cyclohexan ein UV-Maximum bei 355 nm ($\epsilon = 15600\text{--}17100$) und ein weiteres, kürzerwelliges Maximum bei 234 nm ($\epsilon = 13400\text{--}15900$).

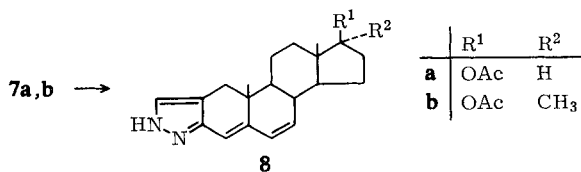
Im IR-Spektrum der Verbindungen **7** findet man die $\nu\text{CO-}$ ($1650/\text{cm}$) und die $\nu\text{CH-Schwingung}$ ($2745/\text{cm}$) der Aldehydgruppe, sowie drei scharfe Banden bei 1615, 1585 und $1535/\text{cm}$, die dem 2-Formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -System zuzuordnen sind. Die Bande bei $1535/\text{cm}$ ist ebenso intensiv wie die $\nu\text{CO-Bande}$ bei $1650/\text{cm}$.

Im NMR-Spektrum von **7a–7f** erkennt man das aldehydische Proton H_C bei $\delta = 10.15$ ppm, das Singulett des olefinischen Protons H_D bei $\delta = 5.78$ ppm, ein Singulett bei $\delta = 6.10$ ppm, das aus den beiden übereinanderliegenden Signalen der Protonen H_E und H_F besteht, sowie ein AB-System mit $\delta_A = 2.03$ und $\delta_B = 2.95$ ppm, das durch geminale Kopplung von H_A und H_B zustande kommt ($J = 16.5$ Hz). Die Protonen der 19-CH₃-Gruppe erscheinen bei $\delta = 0.93$ ppm.



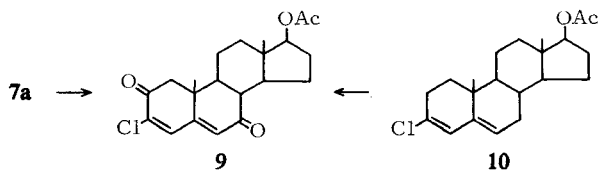
Ein weiterer Beweis für die vicinale Stellung der Chlor- und Formyl-Funktion konnte durch die Überführung der Verbindungen **7a** und **7b** in die Pyrazole **8** erbracht werden. Diese bilden sich beim Erhitzen der Formylsteroiden **7a** und **7b** mit Hydrazinhydrat in Essigsäure²⁾.

²⁾ R. Sciaky und F. Mancini, Tetrahedron Letters [London] 1965, 137.

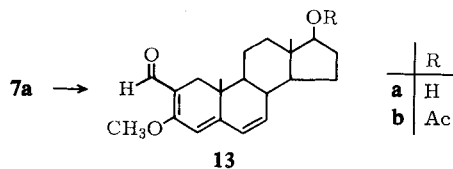
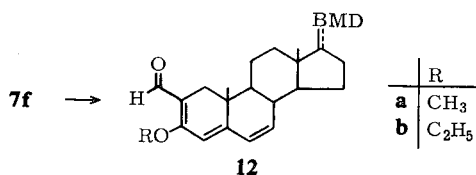
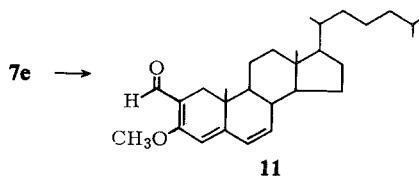


Die UV-Spektren der Verbindungen **8** stimmen mit den Literatur-Werten³⁾ entsprechender, aber auf anderem Wege dargestellter, $\Delta^{4,6}$ -Steroid[3.2-c]-1'-H-pyrazole überein.

Die Formylgruppe wird aus **7a** durch Chromtrioxid in Aceton abgespalten, wobei gleichzeitig die 7-Stellung oxydativ angegriffen wird.



Das so erhaltene 3-Chlor- $\Delta^{3,5,2,7}$ -diketon **9** wurde kürzlich auch von *Yasuda* und *Mori*⁴⁾ durch tert.-Butylchromat-Oxydation des 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -diens **10** dargestellt.



³⁾ R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. H. Ackerman, D. F. Page, J. W. Dean, W. B. Dickinson und C. Carabateas, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1478 (1961).

⁴⁾ K. Yasuda und H. Mori, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **15**, 179 (1967).

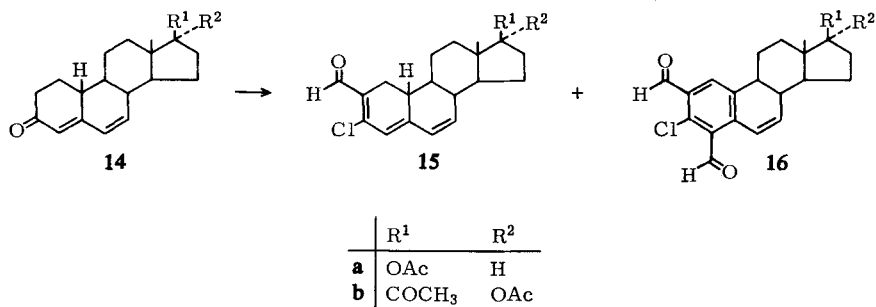
Während 3-Chlor-2-formyl- Δ^2 -steroiden durch Erhitzen mit Natriumäthylat, wie *Sciaky* und *Pallini*⁵⁾ fanden, in 2-Hydroxymethylen-3-keto-steroiden übergeführt werden, erhält man aus den 3-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -steroiden, z.B. **7e** und **7f**, mit Natriummethylat oder Natriumäthylat bereits bei Raumtemperatur in glatter Reaktion die 3-Alkoxy-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -Verbindungen **11** und **12**.

Die Substitution des 3-Chloratoms, z.B. in Verbindung **7a**, durch das Methoxid-Ion findet auch bei Erhitzen mit Kaliumhydroxid in wasserhaltigem Methanol statt. Unter gleichzeitiger Verseifung der 17-Acetoxy-Gruppe erhält man die 2-Formylverbindung **13a**, die durch Acetanhydrid/Pyridin in das 17-Acetat **13b** übergeführt wird.

Obwohl die nucleophile Substitution von Halogen in einfachen Vinylhalogeniden bekanntlich schwierig ist, findet man dennoch zahlreiche Berichte in der Literatur⁶⁾, in denen die Substitution eines vinyllischen Halogenatoms beschrieben ist. Leicht findet Substitution in Verbindungen mit elektronenanziehenden Substituenten in der β -Position zum Halogen statt. So reagiert der *cis*- und *trans*- β -Chlor-crotonsäure-äthylester in einer bimolekularen Reaktion in äthanolischer Lösung mit Thioäthoxid-, Thiophenoxid-, Äthoxid- und Phenoxid-Ionen⁷⁾.

Bei den 3-Chlor-2-formyl-steroiden **7** liegen infolge der elektronenanziehenden Formylgruppe ähnliche Verhältnisse vor. Der Angriff des Alkoxid-Ions sollte hier, in Analogie zur Annahme von *Miller* und *Yonan*⁶⁾, senkrecht zur Doppelbindungsebene erfolgen.

Bei der Übertragung der Formylierungsreaktion auf die 19-Nor-Reihe erhält man neben den 3-Chlor-2-formyl-19-nor-steroiden **15** noch weitere stärker polare Reaktionsprodukte, denen nach UV-, IR-, NMR- und Massenspektroskopie die Struktur **16** zugeschrieben werden kann.



In den NMR-Spektren der Verbindungen **16** findet man zwei Aldehydgruppen-Signale bei $\delta = 10.7$ und 10.5 ppm, beide NMR-Signale sind nicht aufgespalten, ein aromatisches Proton bei $\delta = 7.95$ ppm (Halbwertsbreite 2.5 Hz) und zwei olefinische H-Atome, die vicinal an einer Doppelbindung stehen bei $\delta = 7.40$ und 6.40 ppm

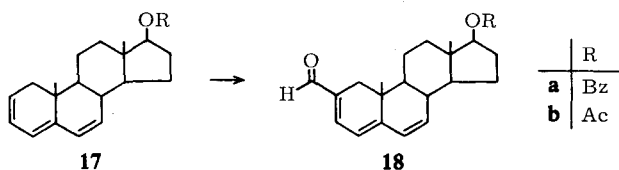
⁵⁾ R. *Sciaky* und U. *Pallini*, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 1839.

⁶⁾ S. I. *Miller* und P. K. *Yonan*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5931 (1957).

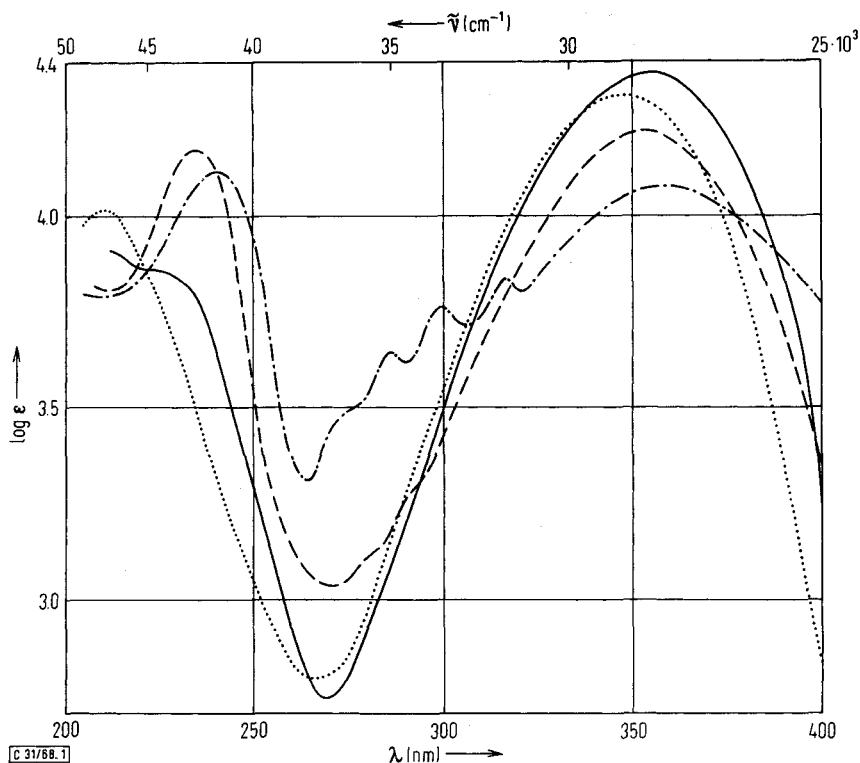
⁷⁾ 7a) D. E. *Jones* und C. A. *Vernon*, *Nature* [London] **176**, 791 (1955); 7b) D. E. *Jones*, R. O. *Morris*, C. A. *Vernon* und R. F. M. *White*, *J. chem. Soc.* [London] **1960**, 2349.

(AB-System mit $J = 10$ Hz). Die Entstehung der 2,4-Diformyl-steroiden **16** könnte man durch Dehydrierung von **15** und anschließende Formylierung des aromatischen A-Rings in 4-Stellung erklären.

Die 3-Chlor-2-formyl-steroiden **7** und die 7-Chlor-2-formyl-steroiden **4** gehen durch Formylierung aus den entsprechenden 3-Chlor- bzw. 7-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -trienen hervor. Offensichtlich hat die Stellung der Chloratome keinen wesentlichen Einfluß auf diese Reaktion. Deshalb sollte es möglich sein, das 6π -Elektronensystem einfacher $\Delta^{2,4,6}$ -Triene **17** an den Stellen mit größter Elektronendichte, C-2 und C-7, elektrophil durch das *Vilsmeier*-Reagens anzugreifen.

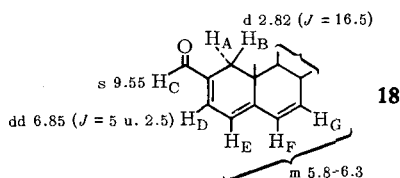


Der tatsächliche Angriff findet, da die 7-Stellung der Steroide sterisch gehindert ist, ausschließlich am C-Atom 2 statt. Die Struktur der Verbindungen **18** ergibt sich eindeutig aus den spektroskopischen Daten.



UV-Spektren der Verbindungen **4** (—), **7a-f** (---), **13** (- · -) und **18b** (· · ·) in Cyclohexan

Im NMR-Spektrum von **18** findet man das charakteristische Singulett des Aldehyd-Protons H_C bei $\delta = 9.55$ ppm sowie das doppelt aufgesplittene Signal des Protons H_D an C-3 bei $\delta = 6.85$ ppm, das mit H_E ($J = 5$ Hz) und H_A ($J = 2.5$ Hz) koppelt.



Im Bereich zwischen $\delta = 5.8$ und 6.3 ppm liegt ein komplexes Signal der Intensität 3, das den Protonen H_E , H_F und H_G zuzuordnen ist. Weiterhin beobachtet man auch hier ein Dublett für H_B bei $\delta = 2.82$ ppm ($J = 16.5$ Hz), das durch geminale Kopplung mit H_A zustande kommt, H_A selbst ist verdeckt. Das Signal der C-19-Protonen erscheint bei $\delta = 0.90$ ppm.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die spezif. Drehungen wurden in 1proz. Lösung in Chloroform bei 20° gemessen. Zur Aufnahme der IR-Spektren dienten getemperte KBr-Tabletten. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60 in Deuteriochloroform aufgenommen, Tetramethylsilan als interner Standard. Die Massenspektren nahm man mit einem Atlas CH_4 -Gerät auf. Die Chromatographien wurden an der 50–100fachen Menge Kieselgel mit einem linearen Aceton-Pentan-Gradienten vorgenommen.

Die Elementaranalysen wurden in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber ausgeführt. Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren danken wir Herrn Dr. G. Schulz und Herrn Dr. G. Cleve, für präparative Mitarbeit Fräulein V. Olschanowsky.

3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien (6a) und 3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (7a): Eine Lösung von 3.50 g 17 β -Acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadienon-(3) (**5a**)⁸⁾ in 70 ccm Dimethylformamid wird mit 3.5 ccm $POCl_3$ versetzt und 2 Stdn. auf 70° erwärmt. Man fällt mit verd. Natriumacetatlösung, filtriert den Niederschlag ab, löst ihn in Methylchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird chromatographiert. 1.6–1.9% Aceton/Pentan eluieren 880 mg **6a** vom Schmp. $170-183^\circ$ (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D: -56^\circ$; UV: $\epsilon_{295} = 10500$, $\epsilon_{304} = 12000$, $\epsilon_{311} = 10700$ (Methanol).

$C_{21}H_{27}ClO_2$ (346.9) Ber. C 72.70 H 7.85 Cl 10.23 O 9.22
Gef. C 72.41 H 7.78 Cl 10.20 O 9.37

2.1–2.0% Aceton/Pentan eluieren 808 mg **7a** vom Schmp. $154-155^\circ$ (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D: -98^\circ$; UV: $\epsilon_{234} = 15400$, $\epsilon_{354} = 16300$ (Cyclohexan).

$C_{22}H_{27}ClO_3$ (374.9) Ber. C 70.48 H 7.26 Cl 9.46 O 12.80
Gef. C 69.79 H 7.47 Cl 9.45 O 12.94
Mol.-Gew. 374/376 (massenspektrometr.)

3-Chlor-17 β -acetoxy-17 α -methyl- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (7b): 4.0 g 17 β -Acetoxy-17 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -androstadienon-(3) (**5b**)⁹⁾ werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt

⁸⁾ R. E. Schaub und M. J. Weiss, J. org. Chemistry **26**, 3915 (1961).

⁹⁾ V. Schwarz, Collect. czechoslov. chem. Commun. **26**, 1958 (1961).

wird chromatographiert. 2.4–3.2% Aceton/Pentan eluieren 1.05 g **7b** vom Schmp. 168.5 bis 170° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -42° ; UV: $\epsilon_{234} = 15000$, $\epsilon_{356} = 15800$ (Cyclohexan).

$C_{23}H_{29}ClO_3$ (388.9) Ber. C 71.03 H 7.51 Cl 9.12 O 12.34
Gef. C 70.93 H 7.54 Cl 9.00 O 12.55

3-Chlor-17-acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrienon-(20) (**6c**) und 3-Chlor-17-acetoxy-20-oxo- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7c**): 3.0 g 17-Acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**5c**)¹⁰ werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 2.3–3.6% Aceton/Pentan eluieren 1.36 g **6c**, das nach dem NMR-Spektrum 25% 3-Chlor-17-acetoxy- $\Delta^{3,5,7}$ -pregnatrienon-(20) enthält. Schmp. 170–180° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -79° ; UV: $\epsilon_{303} = 13900$, $\epsilon_{317} = 14000$, $\epsilon_{333} = 7490$ (Methanol).

$C_{23}H_{29}ClO_3$ (388.9) Ber. C 71.03 H 7.51 Cl 9.12 O 12.34
Gef. C 70.74 H 7.48 Cl 9.01 O 12.88

4.3–5.3% Aceton/Pentan eluieren 636 mg **7c** vom Schmp. 221–221.5° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -136° ; UV: $\epsilon_{234} = 15400$, $\epsilon_{355} = 17000$ (Cyclohexan).

$C_{24}H_{29}ClO_4$ (416.9) Ber. C 69.14 H 7.01 Cl 8.50 O 15.35
Gef. C 68.72 H 7.05 Cl 8.34 O 15.78

3-Chlor-17.21-diacetoxy-20-oxo- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7d**): 2.0 g 17.21-Diacetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**5d**)¹¹ werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 9.0–12.4% Aceton/Pentan eluieren 640 mg **7d** vom Schmp. 226–230° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -76° ; UV: $\epsilon_{234} = 14700$, $\epsilon_{354} = 15600$ (Cyclohexan).

$C_{26}H_{31}ClO_6$ (475.0) Ber. C 65.75 H 6.58 Cl 7.46 O 20.21
Gef. C 65.83 H 6.57 Cl 7.61 O 20.25

3-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -cholestatrien (**6e**) und 3-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -cholestatrien-aldehyd-(2) (**7e**): 4.0 g $\Delta^{4,6}$ -Cholestadienon-(3) (**5e**)¹² werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 0.1% Aceton/Pentan eluieren 1.92 g **6e** vom Schmp. 81–84° (Methanol/Methylenchlorid). $[\alpha]_D$: -53° ; UV: $\epsilon_{305} = 13100$, $\epsilon_{314} = 11900$, $\epsilon_{333} = 5190$ (Methanol).

$C_{27}H_{41}Cl$ (401.1) Ber. C 80.85 H 10.31 Cl 8.84 Gef. C 80.96 H 10.36 Cl 8.84

1.3–1.4% Aceton/Pentan eluieren 540 mg **7e** vom Schmp. 161–163° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -86° ; UV: $\epsilon_{234} = 14900$, $\epsilon_{356} = 16500$ (Cyclohexan).

$C_{28}H_{41}ClO$ (429.1) Ber. C 78.37 H 9.63 Cl 8.27 O 3.73
Gef. C 78.56 H 9.87 Cl 8.25 O 3.86

3-Chlor-17.20;20.21-bis-methylendioxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien (**6f**) und 3-Chlor-17.20;20.21-bis-methylendioxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7f**): 4.0 g 17.20;20.21-Bis-methylendioxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienon-(3) (**5f**)¹³ werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 1.8–2.1% Aceton/Pentan eluieren 1.65 g **6f**, das nach dem NMR-Spektrum 12% 3-Chlor-17.20;20.21-bis-methylendioxy- $\Delta^{3,5,7}$ -pregnatrien enthält. Schmp. 184–191° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -141° ; UV: $\epsilon_{295} = 10700$, $\epsilon_{303} = 12500$, $\epsilon_{316} = 10800$ (Methanol).

$C_{23}H_{29}ClO_4$ (405.0) Ber. C 68.22 H 7.22 Cl 8.75 O 15.81
Gef. C 68.34 H 7.13 Cl 8.69 O 15.87

¹⁰) R. Sciaky, Gazz. chim. ital. **91**, 545 (1961).

¹¹) E. J. Agnello und G. D. Laubach, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4293 (1960).

¹²) A. Nickon und J. F. Bagli, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1498 (1961).

¹³) **5f**: Schmp. 218–220°. Aus 17.20;20.21-Bis-methylendioxy- Δ^4 -pregnenon-(3) (R. E. Beyler, F. Hoffman, R. M. Moriarty und L. H. Sarett, J. org. Chemistry **26**, 2421 (1961)) durch Bromierung und Dehydrobromierung.

2.4–3.3% Aceton/Pentan eluieren 1.05 g **7f** vom Schmp. 219–221° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –145°; UV: $\epsilon_{234} = 15100$, $\epsilon_{356} = 16800$ (Cyclohexan).

$C_{24}H_{29}ClO_5$ (433.0) Ber. C 66.58 H 6.75 Cl 8.19 O 18.48
Gef. C 66.89 H 6.80 Cl 7.90 O 18.31

3-Chlor-17.20; 20.21-bis-methylenedioxy- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrienon-(11) (**6g**) und 3-Chlor-17.20; 20.21-bis-methylenedioxy-11-oxo- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7g**): Das Gemisch aus 100 ccm Dimethylformamid und 15 ccm $POCl_3$ läßt man 30 Min. bei Raumtemp. stehen, gibt 5.0 g 17.20; 20.21-Bis-methylenedioxy- $\Delta^{4.6}$ -pregnadien-dion-(3.11) (**5g**)¹⁴ hinzu und erhitzt 2 Stdn. auf 70°. Nach dem Abkühlen wird in Natriumacetat enthaltendes Eiswasser gegossen, das ausgefällte Produkt abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographiert. 3.8–4.8% Aceton/Pentan eluieren 424 mg **6g** vom Schmp. 190–200° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: +48°; UV: $\epsilon_{296} = 9910$, $\epsilon_{305} = 11300$, $\epsilon_{313} = 10200$ (Cyclohexan).

$C_{23}H_{27}ClO_5$ (418.9) Ber. C 65.95 H 6.50 Cl 8.46 O 19.09
Gef. C 65.54 H 6.64 Cl 8.38 O 18.95

8.0–12.0% Aceton/Pentan eluieren 584 mg **7g** vom Schmp. 258–262° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: +144°; UV: $\epsilon_{231} = 15900$, $\epsilon_{350} = 16200$ (Cyclohexan).

$C_{24}H_{27}ClO_6$ (446.9) Ber. C 64.50 H 6.09 Cl 7.93 O 21.48
Gef. C 64.21 H 6.27 Cl 7.93 O 21.28

3-Chlor-17-acetoxy-6.16 α -dimethyl- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrienon-(20) (**6h**) und 3-Chlor-17-acetoxy-20-oxo-6.16 α -dimethyl- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7h**): 3.0 g 17-Acetoxy-6.16 α -dimethyl- $\Delta^{4.6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**5h**)¹⁵ werden analog **5a** 30 Min. bei 90° umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 2.3–2.8% Aceton/Pentan eluieren 1.03 g **6h** vom Schmp. 187–197° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –79°; UV: $\epsilon_{295} = 10700$, $\epsilon_{306} = 12600$, $\epsilon_{314} = 11500$ (Methanol).

$C_{25}H_{33}ClO_3$ (417.0) Ber. C 72.01 H 7.98 Cl 8.50 O 11.51
Gef. C 71.63 H 8.17 Cl 8.54 O 11.84

3.5–4.5% Aceton/Pentan eluieren 450 mg **7h** vom Schmp. 195–196° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –107°; UV: $\epsilon_{236} = 14300$, $\epsilon_{355} = 17100$ (Cyclohexan).

$C_{26}H_{33}ClO_4$ (445.0) Ber. C 70.17 H 7.48 Cl 7.97 O 14.38
Gef. C 69.59 H 7.55 Cl 7.92 O 14.82

3.6-Dichlor-17-acetoxy-20-oxo- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7i**): 5.0 g 6-Chlor-17-acetoxy- $\Delta^{4.6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**5i**)^{10,16} werden analog **5g** 30 Min. bei 70° umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 5.2–8.4% Aceton/Pentan eluieren 2.30 g **7i** vom Schmp. 201–202.5° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –70°; UV: $\epsilon_{236} = 13400$, $\epsilon_{351} = 16200$ (Cyclohexan).

$C_{24}H_{28}Cl_2O_4$ (451.4) Ber. C 63.85 H 6.25 Cl 15.72 O 14.18
Gef. C 64.02 H 6.93 Cl 15.57 O 14.16

17 β -Acetoxy- $\Delta^{4.6}$ -androstadieno[3.2-c]-1'-H-pyrazol (**8a**): Eine Lösung von 1.0 g **7a** in 33 ccm konz. Essigsäure wird mit 10 ccm Hydrazinhydrat versetzt und 20 Stdn. bei 90° gerührt. Man gießt in Eiswasser, das Natriumacetat enthält, filtriert die ausgefällte Substanz ab und nimmt in Methylenchlorid auf. Die Lösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak.

¹⁴) Merck & Co., Inc. (Erf. R. E. Beyler und L. H. Sarett), D. A. S. 1076 128, C. **1961**, 12935.

¹⁵) ^{15a}) R. P. Graber und M. B. Meyers, J. org. Chemistry **26**, 4774 (1961); ^{15b}) B. Ellis, S. P. Hall, V. Petrow und D. M. Williamson, J. chem. Soc. [London] **1962**, 22.

¹⁶) K. Brückner, B. Hampel und U. Johnsen, Chem. Ber. **94**, 1225 (1961).

eingengt. Der Rückstand wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt. Entwicklung: 1 mal Chloroform, 2 mal 1 % Methanol/Chloroform. Ausb. 481 mg **8a** vom Schmp. 199–202° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -153° ; UV: $\epsilon_{225} = 8380$, $\epsilon_{231} = 7660$, $\epsilon_{287} = 18100$, $\epsilon_{296} = 21500$, $\epsilon_{307} = 16000$ (Methanol).

$C_{22}H_{28}N_2O_2$ (352.5) Ber. C 74.96 H 8.01 N 7.95 O 9.08

Gef. C 73.85 H 8.37 N 7.92 O 9.74

17 β -Acetoxy-17 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -androstadieno[3.2-c]-1'-H-pyrazol (**8b**): Eine Lösung von 200 mg **7b** in 7 ccm konz. Essigsäure wird mit 0.7 ccm Hydrazinhydrat versetzt und 1 Stde. bei 110° gerührt. Aufarbeitung wie bei **8a** liefert ein Rohprodukt, das zweimal aus Aceton/Hexan umkristallisiert wird. Ausb. 110 mg **8b** vom Schmp. 254–256°. $[\alpha]_D$: -138° ; UV: $\epsilon_{225} = 8690$, $\epsilon_{231} = 7750$, $\epsilon_{288} = 19200$, $\epsilon_{296} = 22600$, $\epsilon_{307} = 16800$ (Methanol).

$C_{23}H_{30}N_2O_2$ (366.5) Ber. C 75.37 H 8.25 N 7.65 O 8.73

Gef. C 75.37 H 8.62 N 7.61 O 8.61

Mol.-Gew. 366 (massenspektrometr.)

3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-dion-(2.7) (**9**): Man löst 800 mg **7a** in 160 ccm über $KMnO_4$ destilliertem Aceton, setzt 4.6 ccm Jones-Reagens¹⁷⁾ hinzu und rührt 45 Min. bei Raumtemp. Danach wird die Lösung mit 5 ccm Methanol versetzt und in Eiswasser eingerührt. Die ausgefällte Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, i. Vak. getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 215 mg **9** vom Schmp. 258–261°. $[\alpha]_D$: -300° ; UV: $\epsilon_{292} = 19600$, $\epsilon_{301} = 23600$, $\epsilon_{311} = 19500$ (Methanol).

$C_{21}H_{25}ClO_4$ (376.9) Ber. C 66.92 H 6.68 Cl 9.42 O 16.98

Gef. C 66.88 H 7.10 Cl 9.07 O 16.95

Mol.-Gew. 376/378 (massenspektrometr.)

3-Methoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -cholestatrien-aldehyd-(2) (**11**): 250 mg **7e** in 15 ccm Tetrahydrofuran werden mit einer Lösung von 590 mg Natriummethylat in 5 ccm Methanol versetzt. Nach 30 Min. fällt man mit Wasser, saugt ab und trocknet i. Vak. Aus Aceton erhält man 151 mg **11** vom Schmp. 210–211°. $[\alpha]_D$: $+41^\circ$; UV: $\epsilon_{240} = 12800$, $\epsilon_{352} = 10700$ (Cyclohexan).

$C_{29}H_{44}O_2$ (424.7) Ber. C 82.01 H 10.45 O 7.54 Gef. C 81.05 H 10.07 O 8.59

3-Methoxy-17.20;20.21-bis-methylenedioxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**12a**): 250 mg **7f** werden analog **7e** mit Natriummethylat umgesetzt. Ausb. 166 mg vom Schmp. 268–269° (Methanol/Methylenchlorid). $[\alpha]_D$: -31° ; UV: $\epsilon_{238} = 12700$, $\epsilon_{352} = 10900$ (Cyclohexan).

$C_{25}H_{32}O_6$ (428.5) Ber. C 70.06 H 7.53 O 22.41 Gef. C 69.27 H 7.65 O 23.17

3-Äthoxy-17.20;20.21-bis-methylenedioxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**12b**): 250 mg **7f** in 2 ccm Tetrahydrofuran werden mit einer Lösung von 750 mg Natriumäthylat in 5 ccm Äthanol versetzt. Nach 30 Min. fällt man mit Wasser, saugt ab, wäscht und trocknet. Aus Aceton/Hexan erhält man 168 mg **12b** vom Schmp. 230.5–232°. $[\alpha]_D$: -19° ; UV: $\epsilon_{241} = 12900$, $\epsilon_{348} = 10700$ (Cyclohexan).

$C_{26}H_{34}O_6$ (442.6) Ber. C 70.56 H 7.74 O 21.70

Gef. C 70.24 H 7.87 O 21.75 Mol.-Gew. 442 (massenspektrometr.)

17 β -Hydroxy-3-methoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (**13a**): Eine Lösung von 5.0 g **7a** in 750 ccm Methanol wird mit 50 ccm 10proz. wäbr. KOH-Lösung versetzt und 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Danach wird die Lösung i. Vak. auf die Hälfte ihres Volumens eingengt und

17) 17a) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] 1946, 39; 17b) R. G. Curtis, I. Heilbron, E. R. H. Jones und G. F. Woods, J. chem. Soc. [London] 1953, 457.

in Eiswasser gegossen. Die ausgefällte Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, i. Vak. getrocknet und aus Methylenchlorid/Diisopropyläther umkristallisiert. Ausb. 2.32 g **13a** vom Schmp. 188–189°. $[\alpha]_D$: +157°; UV: $\epsilon_{240} = 12100$, $\epsilon_{358} = 11200$ (Cyclohexan).

$C_{21}H_{28}O_3$ (328.5) Ber. C 76.79 H 8.59 O 14.62 Gef. C 76.66 H 8.36 O 14.49

3-Methoxy-17 β -acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (13b): Eine Lösung von 1.5 g **13a** in 6 ccm Pyridin und 3 ccm *Acetanhydrid* wird nach 8stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. in Eiswasser gegossen, man saugt die ausgefallene Substanz ab, wäscht mit Wasser und trocknet i. Vak. Aus Aceton erhält man 1.0 g **13b** vom Schmp. 230–232°. $[\alpha]_D$: +42°; UV: $\epsilon_{240} = 13100$, $\epsilon_{357} = 11800$ (Cyclohexan).

$C_{23}H_{30}O_4$ (370.5) Ber. C 74.56 H 8.16 O 17.28 Gef. C 74.77 H 8.25 O 17.40

3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -östratrien-aldehyd-(2) (15a) und **3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,3,5(10),6}$ -östratetraen-dialdehyd-(2,4) (16a)**: 8.0 g **17 β -Acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -östradienon-(3) (14a)**¹⁸⁾ werden analog **5g** 1 Stde. bei 40° umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 3.7–4.3% Aceton/Pentan eluieren 1.02 g **15a** vom Schmp. 183–186° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –276°; UV: $\epsilon_{233} = 15400$, $\epsilon_{354} = 15100$ (Cyclohexan).

$C_{21}H_{25}ClO_3$ (360.9) Ber. C 69.88 H 6.98 Cl 9.82 O 13.22
Gef. C 69.95 H 7.08 Cl 10.00 O 13.33

4.6–5.5% Aceton/Pentan eluieren 1.13 g vom Schmp. 165–169° (Aceton/Hexan). Diese Substanz wird nochmals chromatographiert. 2.2–3.1% Aceton/Pentan eluieren 663 mg **16a** vom Schmp. 172–174° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –258°; UV: $\epsilon_{248} = 14900$, $\epsilon_{268} = 13800$, $\epsilon_{300} = 11800$, $\epsilon_{311} = 12300$, $\epsilon_{347} = 6420$ (Cyclohexan).

$C_{22}H_{23}ClO_4$ (386.9) Ber. C 68.30 H 5.99 Cl 9.16 O 16.55
Gef. C 68.58 H 6.05 Cl 8.90 O 16.38

3-Chlor-17-acetoxy-20-oxo-19-nor- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (15b) und **3-Chlor-17-acetoxy-20-oxo-19-nor- $\Delta^{1,3,5(10),6}$ -pregnatetraen-dialdehyd-(2,4) (16b)**: 5.8 g **17-Acetoxy-19-nor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3,20) (14b)**¹⁹⁾ werden analog **5g** 1 Stde. bei 40° umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 6.8–8.0% Aceton/Pentan eluieren 687 mg **15b** vom Schmp. 190–193° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –261°; UV: $\epsilon_{234} = 16100$, $\epsilon_{354} = 13200$ (Cyclohexan).

$C_{23}H_{27}ClO_4$ (402.9) Ber. C 68.56 H 6.75 Cl 8.82 O 15.88
Gef. C 68.34 H 6.84 Cl 9.03 O 15.89

8.8–10.0% Aceton/Pentan eluieren 520 mg **16b** vom Schmp. 230–232° (Aceton). $[\alpha]_D$: –256°; UV: $\epsilon_{248} = 14200$, $\epsilon_{270} = 13000$, $\epsilon_{309} = 11300$, $\epsilon_{347} = 6150$ (Acetonitril).

$C_{24}H_{25}ClO_5$ (428.9) Ber. C 67.21 H 5.87 Cl 8.27 O 18.65
Gef. C 67.24 H 6.24 Cl 8.43 O 18.59
Mol.-Gew. 428/430 (massenspektrometr.)

17 β -Benzoyloxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (18a): 800 mg **17 β -Benzoyloxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien (17a)**²⁰⁾ werden analog **5g** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert.

18) 18a) L. Velluz, B. Goffinet und G. Amiard, *Tetrahedron* [London] **4**, 241 (1958); 18b) J. A. Zderic, H. Carpio, A. Bowers und C. Djerassi, *Steroids* **1**, 233 (1963).

19) K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein, *Experientia* [Basel] **18**, 464 (1962).

20) Schering AG (Erf. K. Junkmann, H. Vogel, M. Schenck, H. Richter und H. Witzel), Dtsch. Bundes-Pat. 892451, C. 1954, 5353.

5.2–7.2% Aceton/Pentan eluieren 565 mg **18a** vom Schmp. 163–166° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D: +29^\circ$; UV: $\epsilon_{224} = 19900$, $\epsilon_{348} = 20100$ (Cyclohexan).

$C_{27}H_{30}O_3$ (402.5) Ber. C 80.57 H 7.51 O 11.92 Gef. C 80.62 H 7.60 O 12.20

17 β -Acetoxy- $\Delta^{2.4.6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (18b): 2.6 g *17 β -Acetoxy- $\Delta^{2.4.6}$ -androstatrien (17b)*²¹⁾ werden analog **5g** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 4.1–5.1% Aceton/Pentan eluieren 810 mg **18b** vom Schmp. 177–179° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D: -142^\circ$; UV: $\epsilon_{348} = 20500$ (Cyclohexan).

$C_{22}H_{28}O_3$ (340.5) Ber. C 77.60 H 8.30 O 14.10 Gef. C 77.77 H 8.40 O 13.90

²¹⁾ **17b**: Schmp. 111–119°. Aus **5a** durch $LiAl(t-BuO)_3H$ -Reduktion und anschließende Dehydratisierung mittels Methansulfochlorid in Pyridin/Dimethylformamid bei 80°.

[31/68]