

Synthesen und Massenspektren von 3,17 β -Dihydroxyandrostan-11,16-dionen und 17 β -Hydroxyandrostan-3,11,16-trionen

Zur Lokalisierung funktioneller Gruppen in Steroiden
mit Hilfe der Massenspektrometrie, 14. Mitt.

Von

H. Richter und Gerhard Spiteller*

Organisch-Chemisches Institut, Universität Göttingen,
Bundesrepublik Deutschland

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 27. September 1975)

*Syntheses and Mass Spectra of 3,17 β -Dihydroxyandrostan-
11,16-diones and 17 β -Hydroxyandrostan-3,11,16-triones*

The syntheses and mass spectra of the four 3,17 β -dihydroxyandrostan-11,16-diones and of the two 17 β -hydroxyandrostan-3,11,16-triones are described. These compounds decompose in the mass spectrometer in a different way than androstanes containing a carbonyl group in the position 11 or 16: First they eliminate the C-atoms 15 to 17. Then a cleavage of the C-atoms of the ring *A* plus C-6 follows resulting in key ions which contain the ring *C* and the C-atom 7. The connection of the *A/B*-ring system can be deduced by the spectra for all described compounds. The unequivocal determination of the configuration of the 3-hydroxy group is possible only for the 3,17 β -dihydroxy-5 β -androstan-11,16-diones.

Bei der Untersuchung biologischen Materials findet man immer wieder Androstane mit vier Sauerstoffatomen¹⁻³, deren genaue Struktur jedoch nicht bekannt ist. Die Bestimmung der Stellung der Sauerstoffe mit spektroskopischen Methoden ist außerordentlich schwierig, da Vergleichsmaterial fehlt. Wir haben uns daher zum Ziel gesetzt, Steroide mit vier Sauerstoffsubstituenten darzustellen, die mit den aus biologischem Material erhältlichen identisch sein könnten.

In dieser Arbeit werden Synthesen und Massenspektren von Androstanderivaten mit Sauerstoffatomen in den Stellungen 3, 11, 16 und 17 beschrieben.

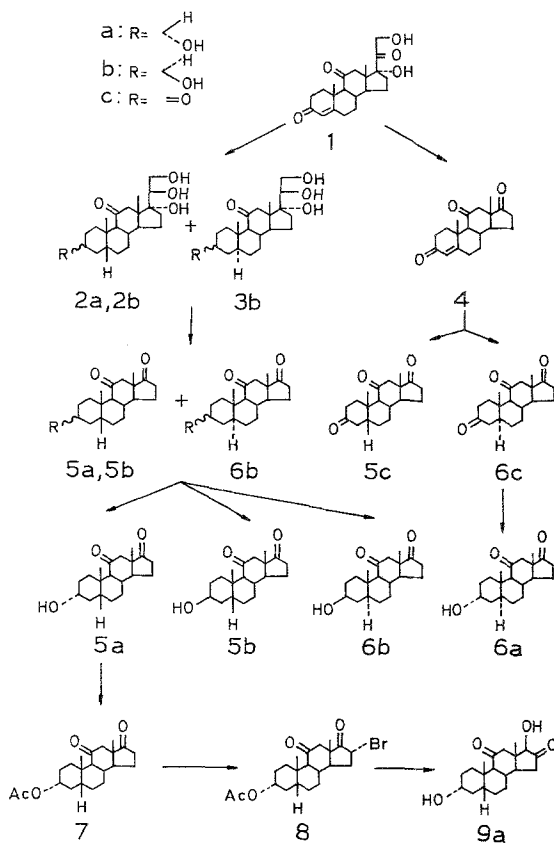
* Herrn Prof. Dr. K. Kratzl zum 60. Geburtstag gewidmet.

Darstellung der Vergleichsverbindungen

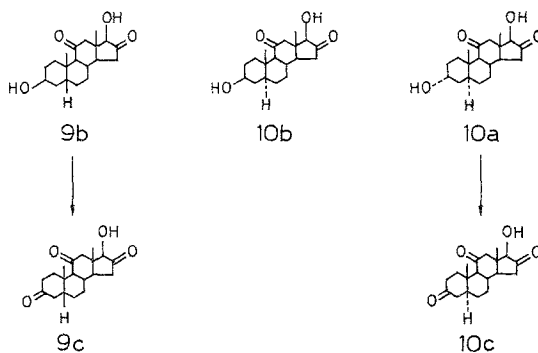
Androstane, die in der Stellung 16 ein Sauerstoffatom besitzen, sind am besten über 17-Oxoandrostane zugänglich. Daher wurden ausgehend vom Cortison (1) zunächst die vier isomeren 3-Hydroxyandrostan-11,17-dione dargestellt.

Drei davon, das 3 β -Hydroxy-5 α -androstan-11,17-dion (6 b), das 3 β -Hydroxy-5 β -androstan-11,17-dion (5 b) und das 3 α -Hydroxy-5 β -androstan-11,17-dion (5 a) entstehen gleichzeitig bei folgender Synthese: Durch Hydrierung des Cortisons (1) analog zu einer von *Caspi* beschriebenen Umsetzung des Cortisols⁴ mit Platin in Eisessig erhält man ein Gemisch der entsprechenden 3,17,20,21-Tetrahydroxypregnan-11-one (2 a, 2 b, 3 b), das anschließend durch oxidativen Seitenkettenabbau mit Natriumbismutat⁴ in die 17-Ketoverbindungen übergeführt wird. Die Aufarbeitung des Produktgemisches erfolgte durch zweifache Chromatographie: Zuerst wurden an einer Säule mit Aktivkohle/Celite-Füllung die Isomeren bezüglich der A/B-Ringverknüpfung⁵⁻⁸ und anschließend durch präparative Dünnschichtchromatographie die in Stellung 3 epimeren Alkohole getrennt. Zur Darstellung des 3 α -Hydroxy-5 α -androstan-11,17-dions (6 a), das bei der oben beschriebenen Synthese nur in Spuren anfällt, mußte ein anderer Weg beschritten werden: Ebenfalls vom Cortison (1) ausgehend, wurde zunächst die Seitenkette abgebaut. Die Hydrierung des so erhaltenen 3,11,17-Triketoandrost-4-ens (4) mit Palladium auf Calciumcarbonat in *THF*/Methanol (1:1)⁹ lieferte ein Gemisch der isomeren 5 α - und 5 β -Triketone (6 c, 5 c), das durch Säulenchromatographie an Aktivkohle⁵⁻⁸ aufgetrennt wurde. Eine Reduktion des 5 α -Androstan-3,11,17-trions (6 c) mit Iridium(IV)-chlorwasserstoffsäure nach *Henbest*^{10, 11} ergab in guter Ausbeute (83%) 3 α -Hydroxy-5 α -androstan-11,17-dion (6 a).

Die Einführung einer Sauerstofffunktion in die Position 16 erfolgte bei allen Isomeren in gleicher Weise, nach einem von *Wendler, Taub* und *Kuo* beschriebenen Verfahren¹²: Nach dem Schützen der 3-Hydroxygruppe durch die Bildung des Acetats wurde am aktivierten Kohlenstoffatom 16 bromiert. Unter den Reaktionsbedingungen (5–10 °C, sehr geringer Überschuß von Br₂) wird nur ein Wasserstoffatom durch Brom ersetzt; die zur 11-Ketogruppe benachbarten Positionen werden nicht angegriffen. Der Austausch des Bromatoms gegen OH sowie die Verseifung der Acetatgruppe erfolgten in einem Schritt durch Behandeln mit 2proz. wäßr. Kalilauge in *tert.*-Butylalkohol¹². Dabei bildet sich ausschließlich die stabile 16-Keto-17 β -hydroxy-Teilstruktur. Durch *Oppenauer*-Oxidation¹³ der 3,17 β -Dihydroxyandrostan-11,16-dione (9 b und 10 a) wurden die beiden 17 β -Hydroxyandrostan-3,11,16-trione (9 c bzw. 10 c) erhalten. Da nur die 3-Hydroxygruppe sterisch völlig unge-



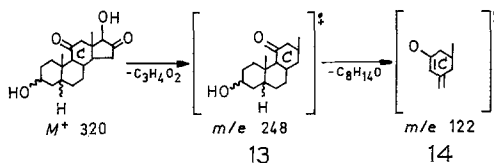
Die analogen Reaktionen mit **5 b**, **6 b** und **6 a** führen zu:



hindert ist, läßt sich diese selektiv gegenüber der Alkoholfunktion an C-17 oxidieren. Trotzdem wurden Ausbeuten erzielt, die weit geringer waren als es Analogvorschriften in der Literatur¹³ und frühere Erfahrungen erwarten ließen^{14, 15}. Der Grund liegt in einer starken Neigung der 16-Keto-17 β -hydroxy-Gruppierung Nebenreaktionen einzugehen.

Diskussion der Massenspektren

Das dominierende Bruchstück in den Massenspektren aller vier 3,17 β -Dihydroxyandrostan-11,16-dione **9 a**, **9 b**, **10 a** und **10 b** (Abb. 1 bis 4) ist das Fragment der Masse 122 ($C_8H_{10}O$). Ein Spaltstück dieser Masse fehlt sowohl in den Spektren von 3,17 β -Dihydroxyandrostan-11-onen als auch in denen der 3,17 β -Dihydroxyandrostan-16-one¹⁶.



Daher muß seine Entstehung an das gleichzeitige Vorliegen der 11-Ketofunktion und der 16-Keto-17 β -hydroxy-Gruppierung gebunden sein. Die Verknüpfung der Ringe *A* und *B* und die Konfiguration der Hydroxylgruppe an C-3 hat offenbar auf die Bildungstendenz dieses Bruchstückes nur wenig Einfluß. Da das Fragment $C_8H_{10}O$ nur ein Sauerstoffatom besitzt und eine Wasserabspaltung aus dem Ring *D* unwahrscheinlich ist, können die Kohlenstoffatome des Fünfringes nicht darin enthalten sein. Würde andererseits dieses Spaltstück aus dem Ring *A* gebildet, so müßten mindestens vier Wasserstoffatome umgelagert werden, was ebenfalls wenig wahrscheinlich ist. Außerdem sollten dann die 3-Ketoverbindungen ein Bruchstück mit m/e 120 bilden. Ein solches Spaltstück fehlt aber in den Spektren dieser Verbindungen.

Diese Überlegungen führen zu dem Schluß, daß das Fragment $C_8H_{10}O$ die Kohlenstoffatome des Ringes *C* plus C-7 umfaßt und daß es in Analogie zu bekannten Abbaureaktionen der Steroide im Zuge eines zweistufigen Zerfallsprozesses entsteht:

Im ersten Schritt wird Ring *D* des Steroidgerüsts als $C_3H_4O_2$ (72 ME) abgespalten. Es entsteht ein Bruchstück ($C_{16}H_{24}O_2$) der Masse 248, das in den Spektren aller vier Verbindungen hohe Intensität zeigt ($> 50\%$). Da 3,17 β -Dihydroxyandrostan-16-one trotz gleicher Substitution an C-16 und C-17 (also bei Fehlen einer Ketogruppe) nicht in gleicher Weise zerfallen (Abspaltung eines Teilchens mit 73 und nicht 72 Masseneinheiten¹⁶), scheint die Ketofunktion an C-11

schon für diesen ersten Zerfallsschritt von essentieller Bedeutung zu sein. Auch der weitere Abbau unter Spaltung der Bindungen zwischen C-6 und C-7 sowie C-9 und C-10 wird von der 11-Ketogruppe induziert. Derartige Spaltungen des *B*-Ringes sind für 11-Ketosteroide typisch und treten häufig auf.

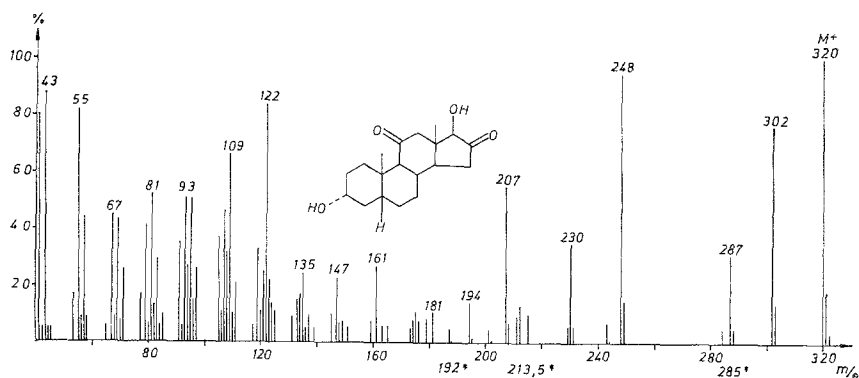


Abb. 1. 3 α ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-11,16-dion (**9a**)

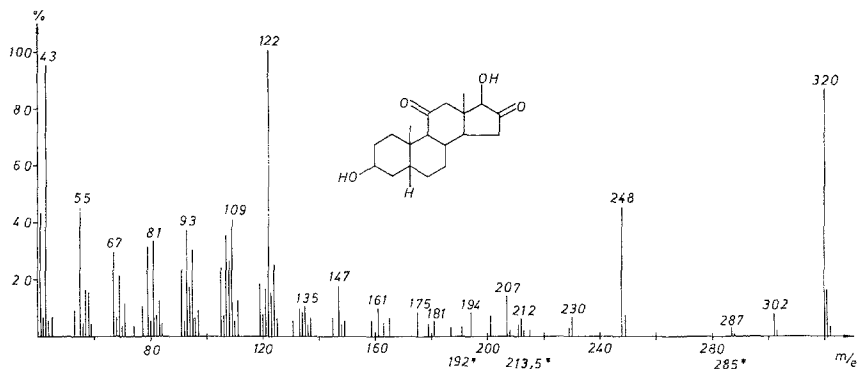


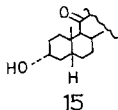
Abb. 2. 3 β ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-11,16-dion (**9b**)

Der postulierte Abbaumechanismus konnte mit Hilfe der *Barber—Elliott*-Defokussierung und der *Dadi*-Spektroskopie bewiesen werden²⁶.

Unterscheidung der Isomeren

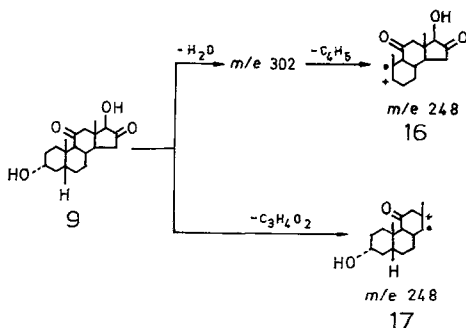
Die Spektren aller Isomeren enthalten einen Peak, der der Wasserabspaltung aus dem Molekülion entspricht. Während aber die Eliminierung von Wasser bei den Verbindungen **9b**, **10a** und **10b** (Abb. 2

bis 4) nur geringe Bedeutung hat, ist sie im $3\alpha,17\beta$ -Dihydroxy- 5β -androstano-11,16-dion (**9 a**) sehr begünstigt (Abb. 1). Dies ist im Einklang mit früheren Untersuchungsergebnissen, nach denen Steroide mit dem Strukturelement **15** sehr leicht ein Molekül Wasser abgeben und



daran anschließend die Kohlenstoffatome C-1 bis C-4 abspalten¹⁷⁻¹⁹. In Analogie dazu führt bei der Verbindung **9 a** der aufeinanderfolgende Verlust von Wasser und Butadien zu einem Fragment der Masse 248 ($C_{15}H_{20}O_3$), so daß der Peak bei m/e 248 im Spektrum von **9 a** (Abb. 1) Bruchstücken verschiedener Summenformeln entspricht. Durch Hochauflösungs-Messungen findet man, daß sich die Intensität des Bruchstückes $C_{15}H_{20}O_3$ zu der des Fragments $C_{16}H_{24}O_2$ wie 2 zu 1 verhält.

Auch durch weitere Folgereaktionen nach der Wasserabspaltung unterscheidet sich das Spektrum von **9 a** sehr deutlich von denen der anderen Isomeren:



Der Verlust eines Methylradikals aus dem Ion der Masse 302 zum Spaltstück mit m/e 287 ist viel stärker ausgeprägt als bei den Isomeren-spektren (Abb. 2—4). Das Fragment der Masse 230, das wiederum nur bei **9 a** mit stärkerer Intensität auftritt, entsteht durch Abspaltung eines Moleküls Wasser aus dem Bruchstück **17** (m/e 248), in dem die Teilstruktur **15** noch enthalten ist.

Durch die geringe Wahrscheinlichkeit des Zerfallsprozesses zum Ion **14** mit m/e 122 gewinnt im Spektrum von **9 a** ein Spaltstück der Masse 207 an Intensität, das durch den Bruch des Ringes *B* zwischen C-5 und C-6 sowie zwischen C-9 und C-10 gebildet wird. Mit dem Ion der Masse 207 treten zwei weitere, um jeweils 13 *ME* leichtere Frag-

mente auf. Diese Bruchstücke mit m/e 194 und m/e 181 entstehen durch die Spaltung des Ringes *B* zwischen C-9 und C-10 sowie C-6 und C-7 bzw. C-7 und C-8^{18, 20, 21}. Sie sind wichtig zur Unterscheidung der 5 β - von den 5 α -Isomeren, da sie von letzteren praktisch nicht gebildet

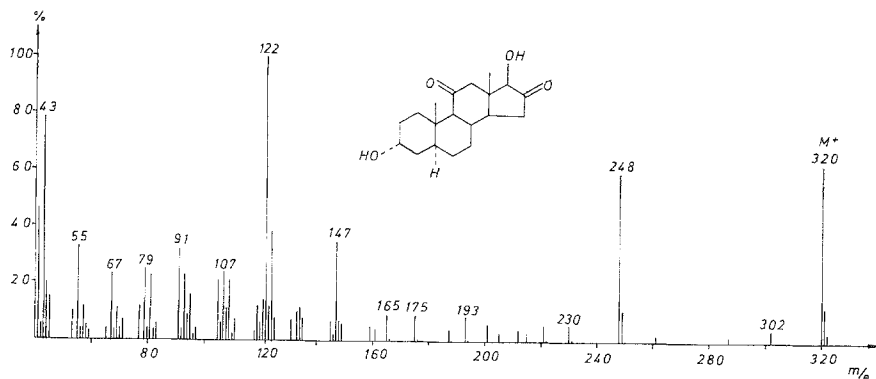


Abb. 3. 3 α ,17 β -Hydroxy-5 α -androstan-11,16-dion (10 a)

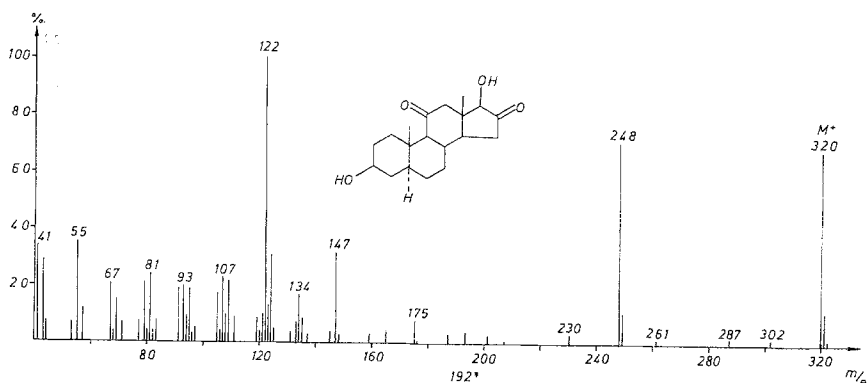


Abb. 4. 3 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-11,16-dion (10 b)

werden. Obwohl sich die Spektren des 3 α - und 3 β -Hydroxy-5 β -androstan-11,16-dions (Abb. 1, 2) bezüglich der Art der Bruchstückbildung sehr ähneln, ist eine Entscheidung, welches der beiden vorliegt, leicht zu treffen: Im 3 α -Hydroxy-Isomeren sind die Ionen der Massen 302, 287, 248, 230, 194 und 181 nicht so stark ausgeprägt wie in der 3 β -Hydroxyverbindung.

Die Unterscheidung des 3 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-11,16-dions (Abb. 4) vom 3 α ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-11,16-dion (Abb. 3) da-

gegen bereitete große Schwierigkeiten. Nahezu einziger Unterschied der beiden Spektren ist die Intensität, mit der das Ion der Masse 193 entsteht (dieses Fragment wird von den 5 β -Isomeren nicht gebildet!). Es entspricht der Abspaltung des Ringes *D* plus C-12 und tritt beim Zer-

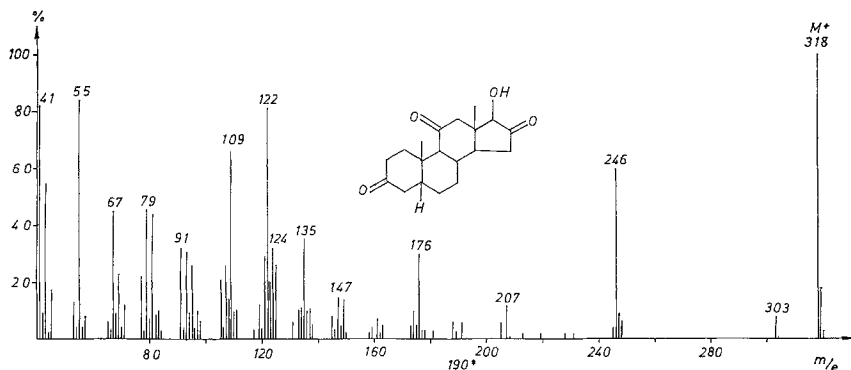


Abb. 5. 17 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,11,16-trion (**9 c**)

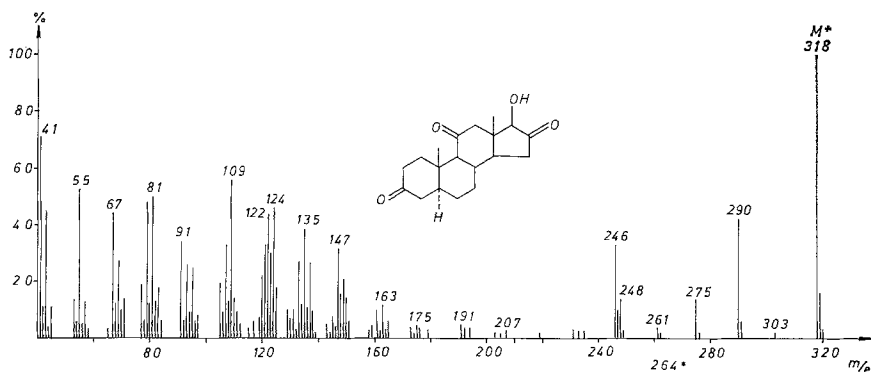


Abb. 6. 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,11,16-trion (**10 c**)

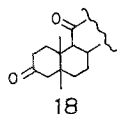
fall der 3 α -Verbindung etwa doppelt so stark auf wie beim 3 β -Epimeren¹⁷.

17 β -Hydroxyandrostan-3,11,16-trione (Abb. 5, 6)

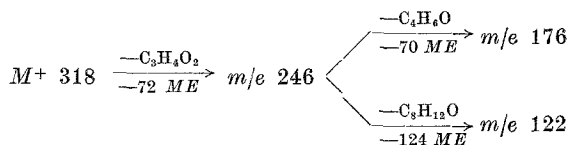
Beiden Isomeren (bezüglich der *A/B*-Ringverknüpfung) gemeinsam ist die begünstigte Abspaltung der Kohlenstoffatome C-15 bis C-17 des Ringes *D* als 72 *ME* schweres Teilchen. Diese Reaktion ist auch bei den 3-Hydroxyverbindungen deutlich ausgeprägt.

Unterscheidung der Isomeren

Ein wichtiges Abbauprodukt des 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,11,16-trions (**10 c**) ist das der Masse 290 (Abb. 6). Es entspricht einem Verlust von 28 *ME* (CO) aus dem Molekülion. Beim Zerfall des 5 β -Isomeren (Abb. 5) tritt es nicht auf. Damit zeigen die Verbindungen **9 c** und **10 c** das gleiche Verhalten wie die 17 β -Hydroxyandrostan-3,11-dione¹⁷. Ein Folgeprodukt der CO-Eliminierung ist das um ein Methylradikal ärmere Ion mit *m/e* 275. Es tritt daher ebenfalls nur im Spektrum von **10 c** auf.



Das Ion der Masse 248 entspricht dem Verlust der Kohlenstoffatome C-1 bis C-4. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen ist dieser Abbau bei der 5 β -Verbindung stärker ausgeprägt¹⁷. Er tritt hier jedoch als Folgereaktion im Anschluß an die Eliminierung von C₃H₄O₂ aus dem Ring *C* auf und liefert ein Ion der Masse 176. Mit diesem Abbau konkurriert ein Zerfallsprozeß, der bereits bei den 3-Hydroxyverbindungen besprochen wurde: Vom Spaltstück der Masse 246 führt der Verlust von Ring *A* plus C-6 zum Ion mit *m/e* 122.



Ein Bruchstück der Masse 122 kann aber auch den Ring *A* und das C-Atom 6 enthalten. Dafür spricht die Tatsache, daß ein solches Ion auch von Verbindungen gebildet wird, die zwar eine 3,11-Dioxo-5 β -Teilstruktur (**18**) besitzen, bei denen aber die Abspaltung des Ringes *C* nicht möglich ist¹⁷. Andererseits tritt das Fragment der Masse 122 beim Zerfall von **9 c** mit bedeutend höherer Intensität auf als z. B. im 17 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,11-dion¹⁷ oder im 5 β -Androstan-3,11,17-trion²². Ebenso fällt bei einem Vergleich mit den entsprechenden 5 α -Isomeren (dem 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,11-dion¹⁷ und dem 5 α -Androstan-3,11,17-trion²²) auf, daß bei diesen der Abbau zum Bruchstück mit *m/e* 122 sehr stark zurücktritt (< 20%) und die Bildung des Ions der Masse 124 begünstigt ist. Dagegen ist im Spektrum von **10 c** der Peak entsprechend *m/e* 122 zwar kleiner geworden, er bleibt jedoch vergleichbar mit der Spitze bei *m/e* 124.

Experimenteller Teil

1. Aufnahme der Massenspektren

Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT CH-4-Massenspektrometer durch direkte Einführung der Probe in die EB-4-Ionenquelle aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV, die Ionenquellentemperatur ca. 100°. Die Verdampfungstemperatur lag für die Hydroxytriketoverbindungen bei 140°, für die Dihydroxydiketoverbindungen bei 140 bis 190°. Bruttoformeln wurden durch „peak-matching“ mit einem SM 1 B und einem 731-Massenspektrometer der Firma Varian bestimmt.

Die Messungen mit Barber—Elliott-Defokussierung verdanken wir Herrn Prof. Dr. U. Schlunegger (Univ. Bern), der sie mit einem CH-5-Massenspektrometer der Firma Varian durchgeführt hat.

2. Dünnschichtchromatographie

Zur präparativen Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel HR der Fa. Merck in Schichtdicken von 0,25 bis 2 mm verwendet. Analytische DC erfolgte auf Platten, die mit einer 0,25 mm starken Schicht von Kieselgel H belegt waren.

3. Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Block gemessen und sind unkorrigiert.

4. Darstellung der Verbindungen

3 α -Hydroxy-5 β -androstan-11,17-dion (5 a), *3 β -Hydroxy-5 β -androstan-11,17-dion (5 b)* und *3 β -Hydroxy-5 α -androstan-11,17-dion (6 b)* aus Cortison (1)

Eine Lösung von 10 g Cortison in 300 ml Eisessig wurde nach Zugabe von 600 mg PtO₂ und mehrmaligem Spülen mit H₂ bei Atmosphärendruck hydriert⁴. Die Reaktion wurde nach etwa 3 Std. (1,95 l H₂ aufgenommen, ber. 1,9 l) abgebrochen und der Katalysator abfiltriert. Zum Filtrat, das, wie analytische DC anzeigte, kein Cortison mehr enthielt, wurden 300 ml dest. Wasser und 100 g Natriumbismutat gegeben⁴. Die Mischung wurde über Nacht gerührt. Nach dem Abdekantieren vom Niederschlag extrahierte man die flüssige Phase mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherphasen lieferten 7,5 g Rohprodukt, das neben den drei 3-Hydroxyandrostan-11,17-dionen geringe Mengen der beiden isomeren 11,17-Diketoandrostane enthielt (mit GC—MS-Kopplung nachgewiesen). Die Trennung der Isomeren bezüglich der A/B-Ringverknüpfung wurde an einer Säule mit einem Gemisch von 400 g Aktivkohle Darco G 60 und 800 g Celite 545 (aufgeschlämmt in Aceton/Methanol 1 : 1) vorgenommen⁵⁻⁸. Elution mit Aceton lieferte 5,12 g 5 β -Isomere, während mit CH₂Cl₂ 2,29 g 5 α -Verbindungen erhalten wurden. Präparative DC durch viermaliges Laufenlassen in Äther ergab die reinen Verbindungen:

3 α -Hydroxy-5 β -androstan-11,17-dion (5 a)

Ausb. 0,93 g (11,0%, auf **1** bez.), Schmp. 182—185° (Lit.²⁴ 185,5—187°) *R_f*-Wert 0,27 (3 $\times$ Äther).

3 β -Hydroxy-5 β -androstan-11,17-dion (5 b)

Ausb. 2,48 g (29,4%, auf **1** bez.), *R_f*-Wert 0,50 (3 $\times$ Äther).

3 β -Hydroxy-5 α -androstan-11,17-dion (6 b)

Ausb. 1,37 g (16,2% auf **1** bez.), Schmp. 162—165° (Lit.²³ 164—167°), *R_f*-Wert 0,44 (3 $\times$ Äther).

3 α -Hydroxy-5 α -androstan-11,17-dion (6 a) aus Cortison (1)

Zu einer Lösung von 6 g Cortison (16,6 mMol) in 300 ml 50proz. Eisessig wurden 50 g Natriumbismutat gegeben⁴. Nach Reaktion und Aufarbeitung, wie oben beschrieben, konnten 4,1 g (82%) rohes 3,11,17-Trioxo-androst-4-en (**4**) erhalten werden. Es wurde ohne weitere Reinigung der Hydrierung unterworfen: Zu 4,1 g **4**, in 200 ml *THF*/Methanol (1 : 1) gelöst, wurden 400 mg Pd auf Calciumcarbonat (10%) gegeben. Nach mehrmaligem Spülen mit H₂ hydrierte man 6 Stdn. bei Atmosphärendruck. Das Rohprodukt, welches nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Eindampfen der Lösungsmittel anfiel, wurde durch Säulenchromatographie an Aktivkohle/Celite⁵⁻⁸ in 2,02 g 5 β -Androstan-3,11,17-trion (**5 c**) und 1,90 g 5 α -Androstan-3,11,17-trion (**6 c**) getrennt.

Ausb. 1,90 g (38%, auf **1** bez.), Schmp. 174—177° (Lit.²⁵ 176—178°), *R_f*-Wert 0,56 (3 $\times$ Äther) (**5 c**).

Eine Lösung von 1,9 g **6 c** (6,3 mMol), 0,1 g Iridium(IV)-chlorwasserstoffsäure und 4 g Trimethylphosphit in 50 ml 90proz. 2-Propanol wurde unter Rückfluß erhitzt^{10, 11}. Die Reaktion, die durch analytische *DC* kontrolliert wurde, konnte nach ca. 70 Stdn. abgebrochen werden. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden mit Wasser und 2*N*-NaHCO₃-Lösung gewaschen und anschließend eingedampft. Umkristallisation aus Aceton lieferte reines 3 α -Hydroxy-5 α -androstan-11,17-dion (**6 a**).

Ausb. 1,4 g (27%, auf **1** bez.), Schmp. 158—161° (Lit.²³ 150—151°, 161—162°¹¹), *R_f*-Wert 0,41 (3 $\times$ Äther).

3 α ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-11,16-dion (9 a), 3 β ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-11,16-dion (9 b), 3 α ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-11,16-dion (10 a) und 3 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-11,16-dion (10 b) aus den entsprechenden 3-Hydroxyandrostan-11,17-dionen (5 a, 5 b, 6 a, 6 b)¹²

Allgemeine Vorschrift: Zur Acetylierung wurde das 3-Hydroxyandrostan-11,17-dion jeweils in Mengen zwischen 1,0 und 1,5 g eingesetzt. Nach dem Lösen in Pyridin (100 ml) setzte man die gleiche Menge Ac₂O hinzu und ließ über Nacht stehen. Danach wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit 2*N*-HCl, 2*N*-NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ erneut eingedampft. Die so erhaltenen leicht gelblichen Produkte wurden direkt bei der Bromierung eingesetzt.

Zu einer Lösung von 1 g 3-Acetoxyandrostan-11,17-dion (2,9 mMol) in 20 ml CHCl₃ und einem Tropfen 15proz. HBr in Eisessig wurden bei 5—10°C unter Rühren 30 ml einer 0,1*M*-Lösung von Brom in CHCl₃ getropft. Nach der Zugabe, die etwa 30 Min. dauerte, rührte man weitere 15 Min. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt sofort der Verseifung unterworfen:

Zu einer Lösung von 1 g 3-Acetoxy-16-bromoandrostan-11,17-dion in 100 ml *tert.*-Butanol gab man unter Rühren in N₂-Atmosphäre 60 ml 2proz.

wäßr. KOH-Lösung. Nach intensivem Spülen der Apparatur mit N_2 wurde die Mischung 20 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Danach erfolgte Neutralisation mit 2N-HCl. Der Alkohol wurde im Vak. abgezogen und die verbleibende wäßr. Lösung mehrfach mit Benzol/Essigester (1 : 1) extrahiert. Nach dem Waschen der organ. Phase mit gesätt. NaCl-Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und erneut eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt reinigte man durch präparative DC und anschließende Umkristallisation aus Aceton und Aceton/Methanol.

3 α ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-11,16-dion (9 a)

Ausb. 370 mg (44%, aus 920 mg 3 α -Acetoxy-5 β -androstan-11,17-dion), Schmp. 192—196° (Lit. ¹² 199—201°), R_f -Wert 0,31 (Benzol/Essigester/Methanol 45 : 45 : 10).

3 β ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-11,16-dion (9 b)

Ausb. 825 mg (52%, aus 1,72 g 3 β -Acetoxy-5 β -androstan-11,17-dion), Schmp. 186—189°, R_f -Wert 0,34 (Benzol/Essigester/Methanol 45 : 45 : 10).

$C_{19}H_{28}O_4$ (320,4). Ber. C 71,22, H 8,81. Gef. C 70,99, H 8,69.

3 α ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-11,16-dion (10 a)

Ausb. 435 mg (44%, aus 1,07 g 3 α -Acetoxy-5 α -androstan-11,17-dion), Schmp. 247—250°, R_f -Wert 0,33 (Benzol/Essigester/Methanol 45 : 45 : 10).

$C_{19}H_{28}O_4$ (320,4). Ber.: C 71,22, H 8,81. Gef.: C 71,04, H 8,74.

3 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-11,16-dion (10 b)

Ausb. 656 mg (45%, aus 1,56 g 3 β -Acetoxy-5 α -androstan-11,17-dion), Schmp. 230—234°, R_f -Wert 0,35 (Benzol/Essigester/Methanol 45 : 45 : 10).

$C_{19}H_{28}O_4$ (320,4). Ber.: C 71,22, H 8,81. Gef.: C 71,38, H 8,81.

17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,11,16-trion (10 c) und 17 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,11,16-trion (9 c) aus 3 α ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-11,16-dion (10 a) und 3 β ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-11,16-dion (9 b)

Allgemeine Vorschrift: 100 mg 3,17 β -Dihydroxyandrostan-11,16-dion (0,31 mMol), 100 mg Al-*tert*.-Butylalkoholat (0,4 mMol) und 3 ml frisch destill. Cyclohexanon wurden in 10 ml Toluol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung mit 5 ml 2N-HCl angesäuert, mit 5 ml Wasser verdünnt und mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Die organ. Phase wurde mit 2N- Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch präparative DC (Benzol/Essigester/Methanol 45 : 45 : 10) von relativ großen Mengen gelber bis roter Verunreinigungen sowie von Nebenprodukten und Spuren der Ausgangsverbindungen gereinigt.

17 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,11,16-trion (9 c)

Ausb. 44 mg (44%), nicht kristallisiert, R_f -Wert 0,43 (Benzol/Essigester/Methanol 45 : 45 : 10).

17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,11,16-trion (10 c)

Ausb. 26 mg (26%), nicht kristallisiert, R_f -Wert 0,47 (Benzol/Essigester/Methanol 45 : 45 : 10).

Die Bruttoformeln aller beschriebenen tetrasubstituierten Verbindungen wurden durch „peak-matching“ bestätigt.

Danksagung

Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung der Arbeit durch Sachbeihilfen. Herrn Dr. H. Röpke von der Firma Schering, Berlin, danken wir für die Überlassung von Cortison zur Durchführung der beschriebenen Synthesen. Weiterhin danken wir Herrn Prof. Dr. U. Schlunegger, Universität Bern, für die Anfertigung von Massenspektren mit Barber—Elliott-Defokussierung sowie Herrn Dr. G. Remberg für die Bestimmung der Summenformeln mit Hilfe der „peak-matching“-Technik.

Literatur

- ¹ E. C. Chambaz, C. J. W. Brooks, M. G. Horning, E. C. Horning und R. M. Hill, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **268**, 2817 (1969).
- ² C. H. L. Shackleton, J.-Å. Gustafsson und J. Sjövall, Steroids **17**, 265 (1971).
- ³ J. Reiner, und G. Spiteller, Mh. Chem. **106**, 1415 (1975).
- ⁴ Eliahu Caspi, J. Org. Chem. **24**, 669 (1959).
- ⁵ H. C. Murray und D. H. Peterson, Chem. Abstr. **46**, 8333h (1952).
- ⁶ A. H. Nathan, Chem. Abstr. **48**, 7649 (1954); US-Patent 2647135.
- ⁷ D. H. Peterson, A. H. Nathan, P. D. Meister, S. H. Eppstein, H. C. Murray, A. Weintraub, L. M. Reineke und H. M. Leigh, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 419 (1953).
- ⁸ F. J. Hammerschmidt und G. Spiteller, Tetrahedron **29**, 3995 (1973).
- ⁹ M. G. Combe, H. B. Henbest und W. R. Jackson, J. Chem. Soc. **C 1967**, 2467.
- ¹⁰ Y. M. Y. Hadad, H. B. Henbest, J. Husbands und T. R. B. Mitchell, Proc. Chem. Soc. **1964**, 361.
- ¹¹ P. A. Browne und D. N. Kirk, J. Chem. Soc. **C 1969**, 1653.
- ¹² C. H. Kuo, D. Taub und N. L. Wendler, J. Org. Chem. **28**, 1619 (1963).
- ¹³ C. Djerassi, Steroid Reactions, Holden Day, Inc., San Francisco 1963, S. 92, es wird eine Anzahl von Literaturzitaten referiert.
- ¹⁴ E. Zietz, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1972.
- ¹⁵ B. Stock, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1973.
- ¹⁶ H. Grote, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1975.
- ¹⁷ H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, Tetrahedron **27**, 1737 (1971).
- ¹⁸ M. Ende und G. Spiteller, Mh. Chem. **102**, 929 (1971).
- ¹⁹ M. Ende und G. Spiteller, Org. mass spectrom. **10**, 200 (1975).
- ²⁰ D. H. Williams und C. Djerassi, Steroids **3**, 259 (1964).
- ²¹ D. H. Williams, J. M. Wilson und H. Budzikiewicz, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2091 (1963).

- ²² *H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller*, Chem. Ber. **103**, 1497 (1970).
²³ *W. Klyne und S. Ridley*, J. Chem. Soc. **1956**, 4825.
²⁴ *A. G. Wilson*, US-Patent 2515482, July 18, 1950.
²⁵ *E. M. Chambers, W. A. Denny, J. M. Evans, E. R. H. Jones, A. Kasal, G. D. Meakins und J. Pragnell*, J. Chem. Soc. Perkin I, **1973**, 1500.
²⁶ *U. Schlunegger und H. Richter*, unveröffentlicht.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Prof. Dr. G. Spiteller
Organisch-Chemisches Institut
Universität Göttingen
Tammannstraße 2
D-3400 Göttingen
Bundesrepublik Deutschland*