

48. Über Steroide und Sexualhormone.

204. Mitteilung¹⁾.

Zur Stereochemie der epimeren 17a-Methyl-D-homo-testosterone

von R. B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier und H. Heusser.

(21. I. 55.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über den sterischen Verlauf von Reaktionen im Ring D von D-Homo-Steroiden²⁾ wurden vor kurzem die beiden an C-17a epimeren Methyl-D-homo-testosterone I²⁾ und II³⁾ hergestellt und auf ihre biologische Wirksamkeit geprüft. Es zeigte sich dabei, dass Verbindungen, die an C-17a die Konfiguration des inaktiven 17a β -Methyl-D-homo-testosterons I aufweisen, durch den Umsatz von Methyl-magnesiumbromid mit den entsprechenden D-Homo-17a-ketonen leicht zugänglich sind⁴⁾. Dieselben Verbindungen erhält man auch durch reduktive Öffnung des Epoxydringes aus 17,17a α -Oxido-Verbindungen vom Typus V²⁾.

Das biologisch hoch aktive Isomere II liess sich durch eine direkte Reduktion von 17 β -Acetoxy-pregnenolon-acetat IXa nach Wolff-Kishner über das 17a α -Methyl-D-homo-androsten-diol-(3 β , 17a β) (III) gewinnen³⁾. Die Ausbeute bei dieser Reduktion ist jedoch gering (ca. 10 %); das Hauptprodukt stellt das D-Homo-dien VIII dar. Die letztere Verbindung VIII ist aus dem 17a α -Oxy-D-homo-17-keton XII auf identische Weise in quantitativer Ausbeute zugänglich⁵⁾. Der Gedanke lag deshalb nahe, dass die durch Alkali katalysierte „D-Homo-Umlagerung“ (IX \rightarrow XII) beim 17 β -Oxy-pregnenolon IX unter den Bedingungen der Wolff-Kishner-Reduktion nicht einheitlich zum 17a α -Oxy-D-homo-17-keton XII führt, sondern in der Nebenreaktion auch zum epimeren 17a β -Oxy-D-homo-17-keton VI³⁾. Bei Richtigkeit dieser Überlegungen müsste das Keton VI bei der Reduktion nach Wolff-Kishner unter selektiver Eliminierung der Keto-Gruppe an C-17, d. h. unter Erhaltung der Oxy-Gruppe an C-17a in das 17a α -Methyl-D-homo-androsten-diol-(3 β , 17a β) (III) übergehen. Wie die folgenden Versuche zeigen, besteht tatsächlich ein grosser Unterschied im Verlauf der Wolff-Kishner-Reduktion bei den epimeren Oxy-ketonen VI und XII.

¹⁾ 203. Mitt. Helv. **37**, 2166 (1954).

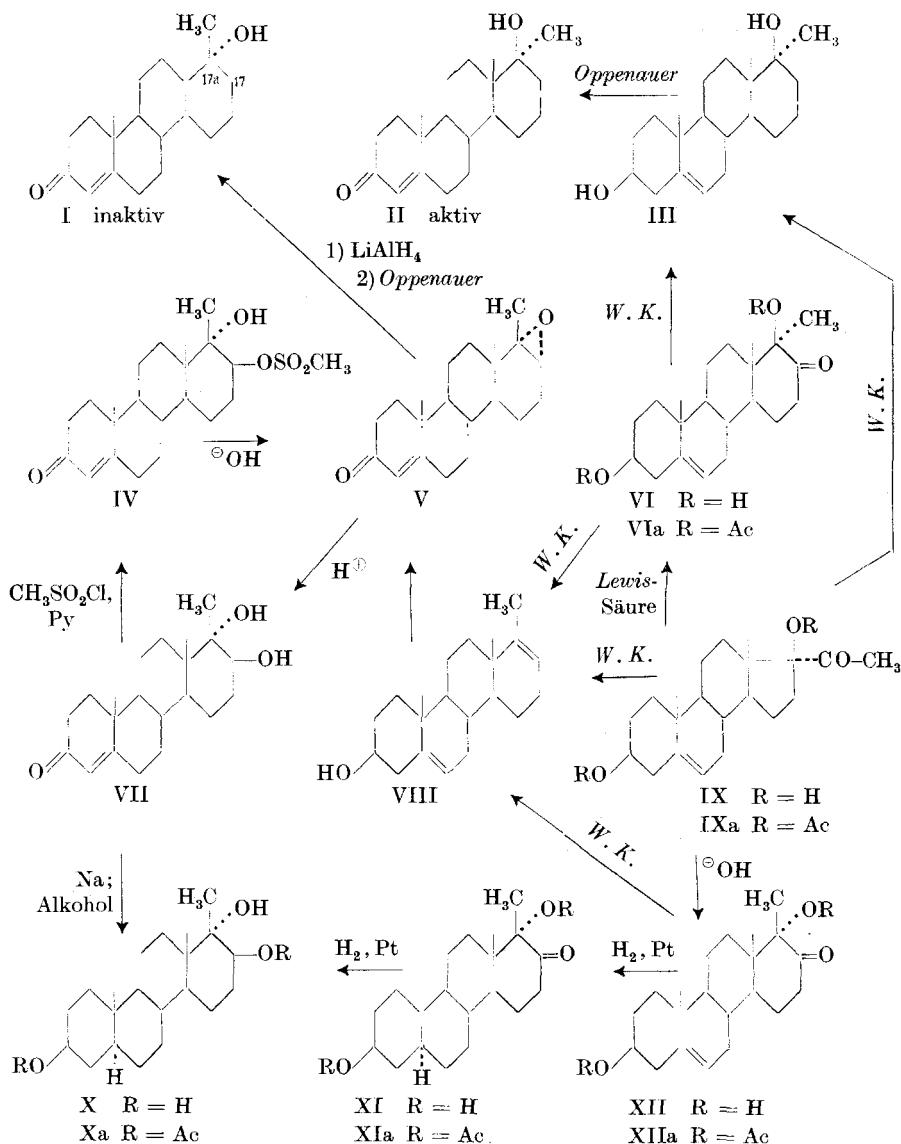
²⁾ L. Ruzicka, Nagi Wahba, P. Th. Herzog & H. Heusser, Chem. Ber. **85**, 491 (1952).

³⁾ H. Heusser, Nagi Wahba & F. Winternitz, Helv. **37**, 1052 (1954).

⁴⁾ Bekanntlich führt dieselbe Reaktion bei den „normalen“ Steroiden mit einem 5gliedrigen Ring D zur entgegengesetzten Konfiguration (17 α -Methyl-). Vgl. Lit. in Fussnote 2.

⁵⁾ L. Ruzicka & H. F. Meldahl, Helv. **23**, 513 (1940).

Auf Grund des frappanten Unterschiedes in der biologischen Aktivität der epimeren 17a-Methyl-D-homo-testosterone I und II, der charakteristischen Differenz ihrer molekularen Drehungsvermögen und hauptsächlich durch deren eindeutige chemische Verknüpfung konnte eine zuverlässige Konfigurationszuteilung an diese beiden D-Homo-androgene vorgenommen werden¹⁾. Dennoch schien es wün-



¹⁾ H. Heusser, Nagi Wahba & F. Winternitz, Helv. **37**, 1052 (1954).

schenwert, eine konfigurative Beziehung dieser beiden Verbindungen mit den epimeren 17a-Oxy-D-homo-17-ketonen VI und XII herbeizuführen, da die Stereochemie dieser beiden letzteren Verbindungen durch Arbeiten von *Shoppee*¹⁾ und *Turner*²⁾ in jeder Beziehung als gesichert betrachtet werden darf.

Eine solche Verknüpfung ist in zwei parallel verlaufenden Versuchsreihen, die unabhängig voneinander durchgeführt wurden, gelungen. Während das 17a α -Oxy-D-homo-17-keton XII in Arbeiten, welche aus dem *Rice Institute* stammen (*R. B. T.* und *R. A.*) mit dem inaktiven 17a β -Methyl-D-homo-testosteron (I) in Beziehung gebracht werden konnte, ist es der Zürcher Gruppe (*R. H.*, *J. M.* und *H. H.*) gelungen, das aktive 17a α -Methyl-D-homo-testosteron (II) aus dem epimeren Ketoalkohol VI durch selektive Eliminierung der Keto-Gruppe an C-17 zu bereiten. Im Folgenden sollen diese beiden Versuchsreihen, welche dasselbe Ziel verfolgen, zusammenfassend dargestellt werden.

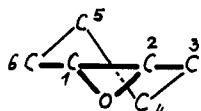
Das 17,17a α -Epoxyd V, welches eine Vorstufe des 17a β -Methyl-D-homo-testosterons (I) darstellt, liefert bei der säurekatalysierten Hydrolyse das Glykol VII, in welchem die beiden Hydroxyl-Gruppen trans-diaxiale Anordnung aufweisen. Die Bildung von diaxialen Glykolen bei der hydrolytischen Aufspaltung von Epoxyden ist eine allgemein bekannte Reaktion, deren stereochemisches Resultat unabhängig von der Konfiguration des Epoxyd-Ringes ist³⁾⁴⁾. Somit darf ge-

¹⁾ *R. J. W. Cremllyn, D. L. Garmaix & C. W. Shoppee*, J. chem. Soc. **1953**, 1847.

²⁾ *R. B. Turner*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3484 (1953).

³⁾ *A. Fürst & Pl. A. Plattner*, XIIth International Congress of Pure and Applied Chemistry, Abstracts of Papers 409, New York 1951. Vgl. auch *D. H. R. Barton*, J. chem. Soc. **1953**, 1027.

⁴⁾ Nach den Elektronenbeugungs-Untersuchungen von *B. Ottar*⁵⁾ liegt im Cyclohexen-oxyd der Epoxyd-Ring annähernd senkrecht zur Ebene der C-Atome 1, 2, 3 und 6.



Deshalb ist zu erwarten, dass jener Übergangszustand bei der Öffnung des Epoxyd-Ringes bevorzugt ist, in welchem das eintretende Anion und die C-Atome 1, 2 sowie der Oxido-Sauerstoff in einer Ebene liegen und gleichzeitig zu einem Endprodukt führen, in welchem sämtliche an der Reaktion beteiligten Zentren koplanare Anordnung aufweisen. Diese Voraussetzungen sind nur dann erfüllt, wenn im Endprodukt die Substituenten trans-diaxiale Anordnung einnehmen. Solche Betrachtungen sind nur schlüssig, wenn im Cyclohexen-epoxyd eine bestimmte Sesselform durch geeignete Anellierung bzw. Substitution schon vorgezeichnet ist. Ähnliche Überlegungen, die sich ebenfalls auf die „stereoelektronischen Prinzipien“ stützen, haben auch *R. C. Cookson*⁶⁾ sowie *S. J. Angyal*⁷⁾ angestellt.

⁵⁾ *B. Ottar*, Acta chem. scand. **1**, 283 (1947); vgl. auch *C. A. Coulson & W. E. Moffitt*, Phil. Mag. **40**, 1 (1949).

⁶⁾ *R. C. Cookson*, Chemistry and Ind. **1954**, 223.

⁷⁾ *S. J. Angyal*, Chemistry and Ind. **1954**, 1230.

schlossen werden, dass es sich bei der Verbindung VII um ein $17\beta,17\alpha\alpha$ -Glykol handelt. Durch selektive Mesylierung des Hydroxyls an C-17 zum Mesylat IV und dessen Behandlung mit Alkali konnte das Epoxyd V zurückerhalten werden. Damit ist seine Konfiguration als $17,17\alpha\alpha$ -Epoxyd in jeder Beziehung festgelegt. Folglich ist aber auch die Konfiguration des biologisch inaktiven $17\alpha\beta$ -Methyl-D-homo-testosterons (I) auf einem neuen Wege bestätigt worden. Eine eindeutige stereochemische Verknüpfung der Verbindung I mit dem $17\alpha\alpha$ -Oxy-D-homo-17-keton XII gelang, indem das Glykol VII einer Reduktion mit Natrium und Alkohol unterworfen wurde, wobei das $3\beta,17\beta,-17\alpha\alpha$ -Trioxy- $17\alpha\beta$ -methyl-D-homo-androstan (X) entstand, welches durch das $3,17$ -Diacetat Xa näher charakterisiert wurde. Die letztere Verbindung ist aus dem $17\alpha\alpha$ -Oxy-D-homo-17-keton XII bzw. seinem Diacetat XIIa durch eine stufenweise katalytische Hydrierung, gefolgt von einer vollständigen Verseifung und Nachacetylierung zugänglich¹⁾.

Zur Verknüpfung des epimeren $17\alpha\beta$ -Oxy-D-homo-17-ketons VI mit dem biologisch aktiven $17\alpha\alpha$ -Methyl-D-homo-testosteron (II) haben wir die erstere Verbindung durch Umlagerung von 17β -Oxy-pregnanolon (IX)²⁾ an Aluminiumoxyd³⁾ in etwas gröserer Menge bereitet. Die nachfolgende Reduktion nach Wolff-Kishner⁴⁾ lieferte in 40-proz. Ausbeute das gesuchte $17\alpha\alpha$ -Methyl-D-homo-androsten-diol-($3\beta,17\alpha\beta$) (III) neben 50 % des D-Homo-diens VIII. Der Vollständigkeit halber wurde das Diol III in das bereits bekannte, biologisch aktive D-Homo-androgen II⁵⁾ übergeführt.

Von Interesse ist, dass die Wolff-Kishner-Reduktion der epimeren α -Oxy-ketone VI und XII unter denselben Bedingungen⁶⁾ verschiedenen verläuft. Während das α -Oxy-keton XII, in welchem die Hydroxyl-Gruppe an C-17a axiale Anordnung aufweist (vgl. Fig. 1, Formel a), nahezu in quantitativer Ausbeute das D-Homo-dien VIII (vgl. Fig. 1, a') liefert, erhält man aus dem epimeren Oxyketon VI (vgl. Fig. 1, b) 40 % des Alkohols III neben 50 % des D-Homo-diens VIII. Es handelt sich hier offenbar um eine Reaktion, deren Verlauf von der räumlichen Anordnung der beteiligten Zentren abhängig ist und somit unter dem Gesichtspunkt der „stereoelektronischen Prinzipien“ betrachtet werden muss. Nur aus dem Isomeren a ist ein Tautomeres

¹⁾ L. Ruzicka, K. Gützi & T. Reichstein, Helv. **22**, 626 (1939). Vgl. auch H. E. Stavely, J. Amer. chem. Soc. **63**, 3127 (1941), sowie C. W. Shoppee & D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943).

²⁾ Über eine präparativ günstige Methode zur Herstellung dieser Verbindung vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

³⁾ H. E. Stavely, J. Amer. chem. Soc. **63**, 3127 (1941); C. W. Shoppee & D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943).

⁴⁾ Nach der Modifikation von Huang-Minlon, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 (1946).

⁵⁾ H. Heusser, Nagi Wahba & F. Winternitz, Helv. **37**, 1052 (1954).

⁶⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

(a') formulierbar, in welchem sämtliche beteiligten Zentren eine koplanare Anordnung aufweisen, wodurch die Elimination des Hydroxyls besonders begünstigt ist. Auch das zu a' isomere a'' muss zu denselben Endprodukten (D-Homo-dien VIII) führen, wenn das als Zwischenprodukt formulierbare Anion eine Racemisierung zu seinem Epimeren a''' erfährt (Anordnung des H-Atoms an C-17 in äquatorialer Lage). Dieses Anion a''' entspricht potentiell der Form a', wodurch der stereochemische Ablauf der Reaktion gegeben ist.

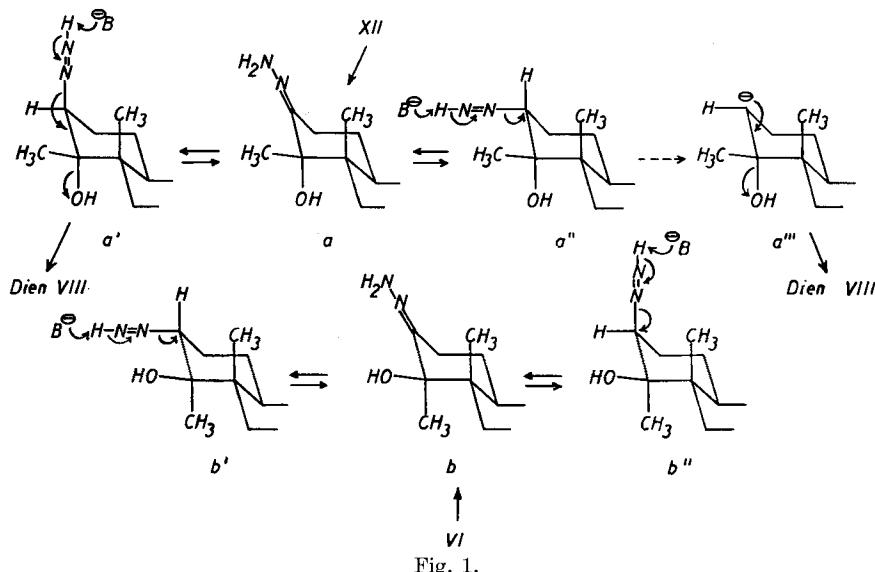


Fig. 1.

Beim Hydrazon b, welches sich vom Oxy-keton VI mit äquatorialer Anordnung des Hydroxyls ableitet, kann, wie die Formeln b' und b'' zeigen, das Hydroxyl an C-17 a mit den übrigen an der Reaktion beteiligten Zentren nicht in eine Ebene gebracht werden, vorausgesetzt, dass der Cyclohexan-Ring die klassische Sesselform beibehält. Diese Betrachtungen stehen mit den experimentellen Befunden in bester Übereinstimmung, wonach bei der Form b bzw. b' und b'' eine normal verlaufende Wolff-Kishner-Reduktion ohne Elimination des Hydroxyls realisierbar ist.

Die Beobachtung, dass α -Oxy-ketone bei der Reduktion nach Wolff-Kishner unter Elimination des Hydroxyls in Äthylenverbindungen übergehen können, stützt sich auf Untersuchungen von N. Kishner¹⁾ bei aliphatischen α -Oxy-ketonen und von L. Ruzicka & H. F. Meldahl²⁾ bei alicyclischen Verbindungen. Diese Befunde haben zu weiteren Untersuchungen durch D. H. R. Barton, N. J. Holness &

¹⁾ JK 45, 973 (1913).

²⁾ Helv. 23, 513 (1940).

Tabelle I.

Konstitution des α -Hydroxy-ketons	Konformation des Hydroxyls	Hauptprodukte der Reduktion	Konformation des isolierten Alkohols [Bemerkungen]	Literatur
	e	 50% 40%		1)
	a	 80-91% 3,5%		1) 2) 3) 4) 5)
	e	 32% 35%		6)
	a	 35% 20-30%		7) [Durch Epimerisierung]
	a	 81,5% 81,5%		weitgehende Elimination 8)

	a		weitgehende Elimination s)
			weitgehende Elimination s) Spuren

1) Vgl. diese Arbeit.

2) L. Ruzicka & H. F. Meldahl, Helv. **23**, 513 (1940).3) C. W. Shoppee & D. A. Prins, Helv. **26**, 185 (1943).4) C. W. Shoppee & D. A. Prins, Helv. **27**, 8 (1944).

5) Die in den Fußnoten 2) bis 4) referierten Reduktionen wurden teilweise auch mit Verbindungen durchgeführt, die in den Ringen A und B gesättigt sind.

6) T. F. Gallagher & V. P. Hollander, J. biol. Chemistry **162**, 533 (1946).7) T. F. Gallagher & W. P. Long, J. biol. Chemistry **162**, 521 (1946).8) L. F. Fieser & H. Heymann, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5252 (1951).9) D. H. R. Barton & C. H. Robinson, J. chem. Soc. **1954**, 3045.

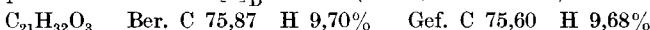
*W. Klyne¹⁾, D. H. R. Barton & C. H. Robinson²⁾, D. E. Ames & R. E. Bowman³⁾, N. J. Leonard & R. C. Senter⁴⁾ und L. F. Fieser & H. Heymann⁵⁾ geführt. Namentlich *D. H. R. Barton²⁾ hat sich mit dem Mechanismus dieser abnormalen Wolff-Kishner-Reaktion beschäftigt, ohne dass auf Grund des vorliegenden experimentellen Materials eine, wenn auch begrenzte, Stereospezifität dieser Reaktion hätte erkannt werden können.**

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, entstehen bei der Reduktion von α -Oxy-ketonen der alicyclischen Reihe in den meisten Fällen unter Elimination beider Sauerstofffunktionen Äthylene oder aber Äthylene im Gemisch mit Alkoholen. Diese letzten weisen in Übereinstimmung mit unseren Betrachtungen äquatoriale Anordnung des Hydroxyls auf.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA-Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁶⁾.

$A^4\text{-}17\beta, 17\alpha\alpha\text{-Dioxy-3-keto-17}\alpha\beta\text{-methyl-D-homo-androsten}$ (VII). Einer Lösung von 310 mg des Oxydes V⁷⁾ in 30 cm³ Aceton und 9 cm³ Wasser wurden 0,6 cm³ 10-proz. Schwefelsäure zugefügt, worauf das Gemisch im Dunkeln 4 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde. Die Kristallisation des Diols VII, welche in dieser Zeit einsetzte, wurde durch Zufügen von Wasser vervollständigt. Das Rohprodukt (296 mg) schmolz bei 268—271°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Analysenpräparat bei 271—273°. $[\alpha]_D^{25} = +71^\circ$ ($c = 0,44$ in Dioxan).



Das UV.-Absorptionsspektrum der Verbindung VII in Methanol zeigte ein Maximum bei 240 m μ , log $\epsilon = 4,19$.

$A^4\text{-}17, 17\alpha\alpha\text{-Oido-3-keto-17}\alpha\beta\text{-methyl-D-homo-androsten}$ (V) aus dem Glykol VII über das Mesylat IV. Einer Lösung von 100 mg des Glykols VII in 2 cm³ Pyridin wurde unter Eiskühlung 100 mg Methansulfosäurechlorid zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 17 Std. bei 0° und 3 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und anschliessend mit Äther verdünnt. Die ätherische Schicht wurde gründlich mit kalter 1-n. Salzsäure, kalter, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach dem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton-Petroläther erhielt man 78 mg Nadeln, die bei 182—184° unter Zers. schmolzen. Nach wiederholtem Umkristallisieren schmolz das Mesylat IV bei 199—201° (Zers.). Die Verbindung erwies sich als nicht stabil und lieferte infolgedessen keine befriedigenden Verbrennungswerte.

Eine Lösung des Mesylates IV (50 mg) in 8 cm³ 0,7-proz. methanolischer Kalilauge wurde 2 Std. am Rückfluss gekocht und darauf im Vakuum eingeengt. Die Äther-Extrakte lieferten ein Produkt, das nach zwölfmaligem Umkristallisieren aus Methylenechlorid-Petroläther bei 203—205° schmolz. Eine Mischprobe mit der Verbindung V zeigte keine Erniedrigung des Smp. Die IR.-Absorptionsspektren der beiden Verbindungen waren identisch.

$3\beta, 17\beta\text{-Diacetoxy-17}\alpha\alpha\text{-oxy-17}\alpha\beta\text{-methyl-D-homo-androstan}$ (Xa). a) Aus der Verbindung VII. 50 mg des Glykols VII wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 50 cm³ siedendem absolutem Alkohol gelöst. Innerhalb von 40 Min. wurden 2,5 g Natrium portionenweise zugegeben. Nach 1 Std. hatte sich alles Natrium umgesetzt. Das mit Eis gekühlte Reaktionsgemisch wurde in einen mit Wasser und Äther beschickten

¹⁾ J. chem. Soc. **1949**, 2456.

²⁾ J. chem. Soc. **1954**, 3045.

³⁾ J. chem. Soc. **1951**, 2752.

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **74**, 1704 (1952).

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **73**, 5252 (1951).

⁶⁾ Die Smp. wurden in evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁷⁾ L. Ruzicka, Nagi Wahba, P. Th. Herzig & H. Heusser, Chem. Ber. **85**, 491 (1952).

Scheidetrichter gegossen, die ätherische Schicht mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das kristalline Rohprodukt wurde zusammen mit 3 cm³ Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid 6 Std. auf 50° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes wurden 36 mg des Diacetates Xa erhalten, das bei 256—258° schmolz. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther lieferte ein reines Präparat, das in Prismen vom Smp. 258—260° kristallisierte. Die Verbindung erwies sich in jeder Beziehung mit dem nach b) gewonnenen Präparat als identisch.

b) Aus $3\beta,17\alpha\text{-Dioxy-}17\text{-keto-}17\alpha\beta\text{-methyl-D-homo-androstan}$ (XI)¹⁾. 150 mg der Verbindung XI (Smp. 293—296°), gelöst in 40 cm³ Eisessig, wurden einer Suspension von 150 mg vorhydriniertem Platinoxydkatalysator in 5 cm³ Eisessig zugefügt und unter Wasserstoff gerührt. Die Hydrierung kam nach Aufnahme von genau einem Mol Wasserstoff zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert. Farblose Platten (110 mg), Smp. 293—295°. Die Acetylierung dieser Verbindung nach der unter a) beschriebenen Weise lieferte 86 mg des Diacetates Xa vom Smp. 259—260°, $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ ($c = 0,91$ in Chloroform). Misch-Smp. mit dem unter a) beschriebenen Präparat ohne Erniedrigung. Die IR.-Absorptionspektren der beiden Proben waren identisch.

$\Delta^5\text{-}3\beta,17\alpha\beta\text{-Dioxy-}17\text{-keto-}17\alpha\text{-methyl-D-homo-androsten}$ (VI)²⁾. 1,65 g rohes, durch Abdampfen mit Benzol getrocknetes $\Delta^5\text{-}3\beta,17\beta\text{-Dioxy-}20\text{-keto-}17\alpha\text{-pregnen}$ (IX)^{2,3)} wurden in 100 cm³ Petroläther-Benzol (1:2) gelöst und auf eine Säule von 41 g Aluminiumoxyd (Akt. II) gebracht. Die Säule wurde mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch nachgespült und die Eluate wiederholt auf die Säule gegeben. Nach 24 Std. lieferten die Petroläther-Benzol-Fraktionen (1:2) 148 mg amorphe Anteile, die verworfen wurden. Die späteren Eluate lieferten insgesamt 70% der Verbindung VI. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester-Hexan schmolzen die feinen Blättchen bei 177—179°. $[\alpha]_D^{19} = -104^\circ$ ($c = 0,925$ in Chloroform).

Diacetat VIa. 178 mg des freien Diols VI wurden nach der Vorschrift von C. W. Shoppee & D. A. Prins⁴⁾ in Eisessig-Lösung unter Zusatz von Acetanhydrid und Bor-trifluorid-Ätherkomplex zur näheren Charakterisierung in das Diacetat VIa übergeführt. Das Präparat schmolz bei 238—240°.

Reduktion von $\Delta^5\text{-}3\beta,17\alpha\beta\text{-Dioxy-}17\text{-keto-}17\alpha\text{-methyl-D-homo-androsten}$ (VI) nach Wolff-Kishner⁵⁾. 650 mg des Dioxy-D-homo-ketons VI wurden in 65 cm³ Triäthylenglykol gelöst und mit 1,3 cm³ Hydrazinhydrat und 1 g Kaliumhydroxyd versetzt. Das Gemisch wurde im Ölbad innerhalb einer Viertelstunde auf den Siedepunkt von 174—176° erhitzt und dann $\frac{1}{2}$ Std. am Rückfluss gekocht, wobei sich das Kaliumhydroxyd vollständig löste. Nach Wegnahme des Rückflusskühlers wurde das gebildete Wasser und das überschüssige Hydrazinhydrat abdestilliert bis zur Innentemperatur von 185°, die noch 2 Std. beibehalten wurde. Anschliessend wurden dem Gemisch 100 cm³ Wasser zugefügt und die organischen Anteile durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise extrahiert. Das Rohprodukt (620 mg) wurde an 19 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Die ersten Fraktionen bestanden aus dem Oxy-dien VIII (Smp. 160—163°), welches mit wenig der Dioxy-Verbindung III verunreinigt war. Das Oxy-dien VIII liess sich durch Umkristallisieren aus Aceton leicht rein gewinnen⁶⁾. Die späteren Benzol- und Benzol-Äther-Fraktionen (9:1) lieferten 259 mg des Diols III, das roh bei 235—239° schmolz. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Aceton um-

¹⁾ L. Ruzicka, K. Gätzi & T. Reichstein, Helv. **22**, 626 (1939). Vgl. auch C. W. Shoppee & D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943).

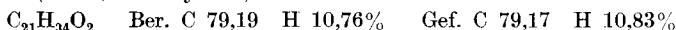
²⁾ H. E. Stavely, J. Amer. chem. Soc. **62**, 489 (1940); **63**, 3127 (1941); C. W. Shoppee & D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943).

³⁾ Über eine präparativ günstige Methode zur Bereitung dieser Verbindung vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe. ⁴⁾ Helv. **26**, 201 (1943).

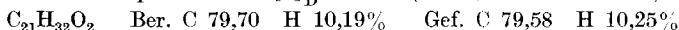
⁵⁾ Nach der Modifikation von Huang-Minlon, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 (1946).

⁶⁾ L. Buzicka, Nagi Wahba, P. Th. Herzog & H. Heusser, Chem. Ber. **85**, 491 (1952).

kristallisiert und anschliessend bei 185° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 247—248°. $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$ (c = 1,28 in Pyridin).



17α-Methyl-D-homo-testosteron (II). 60 mg der Dioxy-Verbindung III wurden durch zweimaliges Abdampfen mit Benzol im Vakuum getrocknet und anschliessend in 1,8 cm³ absolutem Benzol mit 75 mg Aluminium-tert.-butylat und 0,6 cm³ Cyclohexanon 15 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend in eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure eingerührt, mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Das im Hochvakuum getrocknete Rohprodukt (56 mg) schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 190—194°. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal im Hochvakuum bei 165° sublimiert. Smp. 197—198°. $[\alpha]_D^{20} = +81^\circ$ (c = 1,01 in Chloroform).



Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 241 m μ ($\log \epsilon = 4,225$). Das IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung II erwies sich mit demjenigen des früher beschriebenen Präparates⁴⁾ als identisch.

Reduktion von *A⁵-3β, 17α-Oxy-17-keto-17aβ-methyl-D-homo-androsten* (XII) nach *Wolff-Kishner*²⁾. 500 mg Dioxy-D-homo-keton XII wurden unter den gleichen Bedingungen, wie beim Isomeren VI beschrieben, reduziert. Die sorgfältige chromatographische Reinigung des Rohproduktes lieferte 364 mg Oxy-dien VIII vom Smp. 160—163°. Nach Acetylierung und erneuter chromatographischer Reinigung der Mutterlaugen gelang es, 14 mg des *A⁵-3β-Acetoxy-17α-oxy-17aβ-methyl-D-homo-androstens* vom Smp. 161—164° zu fassen. Die Verbindung wurde mit authentischem Material⁴⁾ verglichen.

Die Analysen wurden in den mikroanalytischen Abteilungen der ETH. (Leitung *W. Manser*) und des M. I. T., Cambridge Mass. (Leitung *S. M. Nagy*), ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Herrn *A. Hübscher* auf einem *Baird*-„double-beam“-Spektrographen aufgenommen. Herrn Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* danken wir für die Diskussion dieser Spektren.

Zusammenfassung.

Die aus 17β-Oxy-pregnенолон durch Umlagerung des Gerüstes zugänglichen 17a-Oxy-17-keto-D-homo-Steroide VI und XII wurden mit den beiden bekannten 17a-Methyl-D-homo-testosteronen I und II stereochemisch verknüpft. Damit konnte die bereits früher vorgenommene Konfigurationszuteilung an diese beiden D-Homo-androgene bestätigt werden.

Es liegen Anhaltspunkte vor, dass die Reduktion von α-Oxyketonen nach *Wolff-Kishner* in ihrem Verlauf von der Konformation des Hydroxyls abhängig ist.

Department of Chemistry,
The Rice Institute, Houston (Texas), und
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

¹⁾ *H. Heusser, Nagi Wahba & F. Winternitz*, Helv. **37**, 1052 (1954).

²⁾ Nach der Modifikation von *Huang Minlon*, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 (1946).

³⁾ Bei der Reduktion dieser Verbindung XII nach *Wolff-Kishner* unter den üblichen Bedingungen wurde als einziges Reaktionsprodukt das Oxy-dien VIII in 80—90-proz. Ausbeute erhalten. Vgl. *L. Ruzicka & H. F. Meldahl*, Helv. **23**, 513 (1940); *C. W. Shoppee & D. A. Prins*, Helv. **26**, 185 (1943); **27**, 8 (1944).

⁴⁾ *L. Ruzicka, Nagi Wahba, P. Th. Herzog & H. Heusser*, Chem. Ber. **85**, 491 (1952).