

TOTALSYNTETISCHE UNTERSUCHUNGEN AN STEROIDEN—VII¹

EINFÜHRUNG DER C-SUBSTITUENTEN IN DIE ANGULARE STELLUNG DER KONDENSIERTEN RINGSYSTEME (TEIL 2). DE- GRADATIVE DARSTELLUNG DER RAC. D-HOMO-18-NOR-ANDRO- STAN-3 β -OL-17-ON-13 β - SOWIE 13 α -CARBONSÄURE

W. NAGATA

Forschungslaboratorium der Shionogi pharmazeutischen AG.
Amagasaki-shi, Hyogo-ken, Japan

(Received 30 August 1960)

Zusammenfassung—C/D-*trans*- sowie *cis*-(13 → 17)-Laktamolmethyläther der rac. D-Homoandrostan-Reihe, III und IV, liessen sich in die entsprechenden N-Mesylderivate, V bzw. VI, überführen, die sich durch Einwirkung von verdünnter Natronlauge in wässrigem Dioxan unter Degradation in einer Ausbeute von ca. 90% in die 13 β - bzw. 13 α -Carbonsäure, XVIII bzw. XIX, verwandelten. Für den Mechanismus dieser Degradation ist eine Art von "1,4-Eliminierung unter Fragmentierung" denkbar, die neulich von C. A. Grob entwickelt wurde. Die hier eingeführten Reaktionsfolgen stellen eine Methode für die Einführung der angularen C-Substituent dar und liefern einen Anhaltspunkt zur Totalsynthese der normalen sowie der in 18-Stellung mit einer funktionellen Gruppe versehenen Steroide.

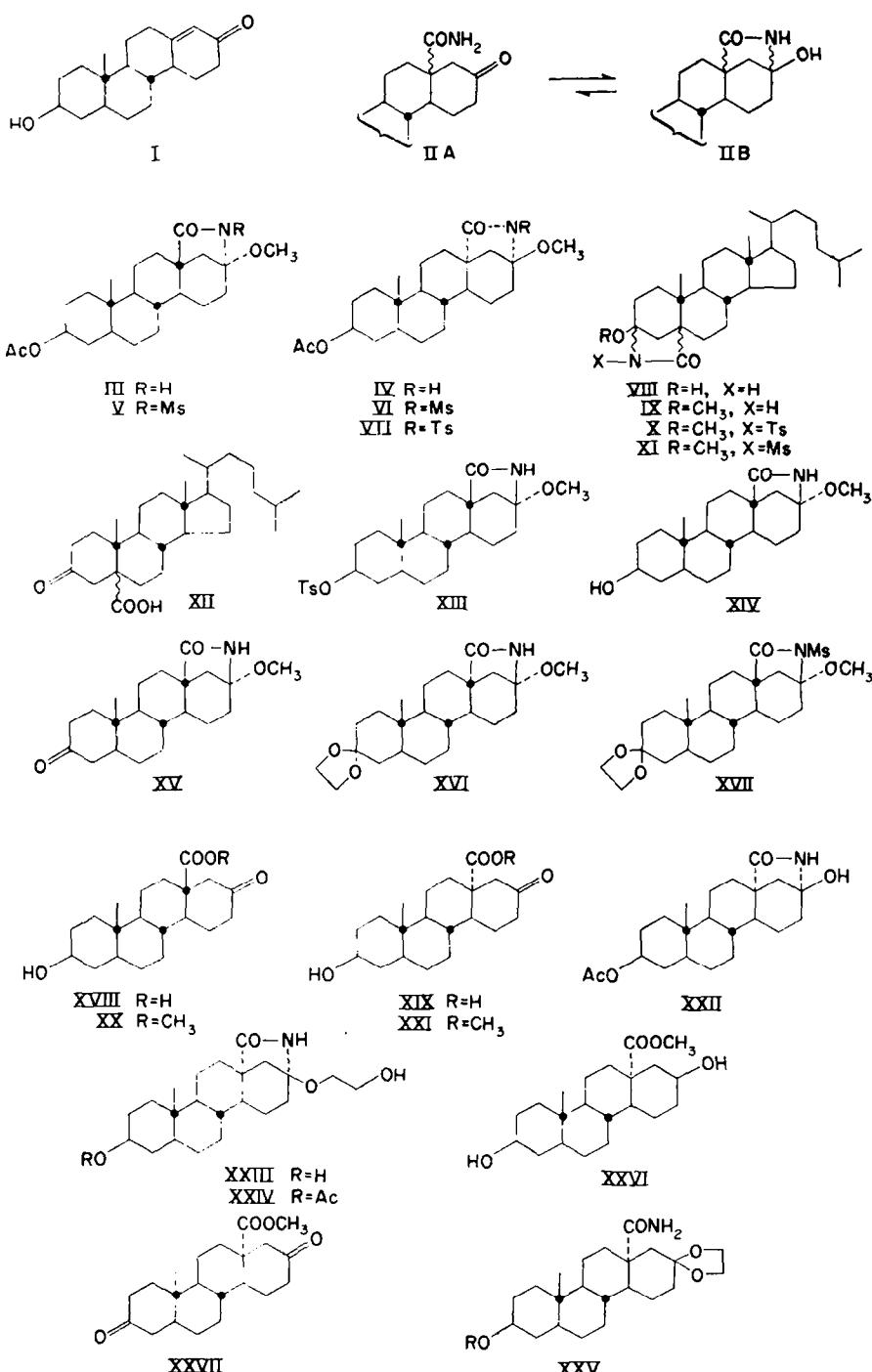
In der vorangehenden Mitteilung¹ dieser Reihe ist eine Methode zur Darstellung von 13 β - sowie 13 α -Carbonsäureamiden (Teilformel II) der rac. D-Homoandrostan-derivate beschrieben worden, die in der Einwirkung von Kaliumcyanid auf rac. D-Homo-18-nor-13(17a)-androsten-3 β -ol-17-on (I) besteht. Es wurde ferner gezeigt, dass diese Säureamide im Gleichgewicht zum grössten Teil in der Hemiketalform IIb vorliegen und diese sich daher glatt in die entsprechenden Alkyläther (z.B. III und IV) überführen liessen.

Da diese an der angularen Stellung liegende Säureamid-Gruppe mit dem starr festgelegten C/D-kondensierten Ring ein Neopentyl-System² bildete, war eine grosse reaktionsträgheit der Carbonylgruppe gegen nukleophile Reagenzien vorauszusehen. In der Tat widerstanden diese der sauren sowie der alkalischen Verseifung unter gewöhnlichen Bedingungen vollständig und nur das Ausgangsmaterial wurde zurück erhalten. Unter drastischen Bedingungen fand starke Zersetzung statt und kein normales Verseifungsprodukt wurde isoliert. Zur Überwindung dieser Schwierigkeiten diente ein Modellversuch³ am Cholestan-3-on-5-carbonsäureamid-hemiketal (VIII), wobei VIII über den Methyläther IX in das N-Tosyl oder N-Mesyl-derivat (X bzw. XI) übergeführt wurde und die letzteren sich durch Einwirkung von Natronlauge unter milden Bedingungen glatt in die entsprechende 5-Carbonsäure XII verwandelten.

¹ VI. Mitt. W. Nagata, T. Terasawa, T. Aoki und K. Takeda, Beitrag zur Zeitschrift *Chem. Pharm. Bull. Japan* im Druck.

² Zu Schwierigkeiten in der Verseifung des angularen Säurehydrazides, siehe, z.B., W. G. Dauben, R. C. Tweit und R. L. MacLean, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 48 (1955). vgl. noch M. S. Newman, *Steric Effects in Organic Chemistry* s. 73. John Wiley, New York (1956).

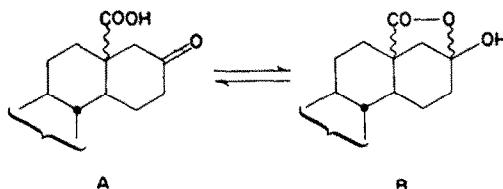
³ W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki und K. Takeda, IV. Mitt. unter dem Titel *Über die angular substituierten polycyclischen Verbindungen* Beitrag zu *Liebigs Ann.* im Druck.



In Anlehnung an diesen Modellversuch liessen sich C/D-*trans*- und *cis*-Laktamolmethyläther, III und IV, mit Natriumhydrid oder Lithiumamid und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid tosylieren, wobei aber die Umsetzungen im Gegensatz zum Modellversuch sehr schlecht verliefen. Zwar ergab die C/D-*cis*-Verbindung IV das erwünschte N-Tosylat VII, aber nur in schlechter Ausbeute und das Ausgangsmaterial wurde zum grössten Teil regeneriert. Andererseits fand bei der Umsetzung vom C/D-*trans*-Körper III auffallenderweise keine N-Tosylierung, sondern eine O-Tosylierung an der 3 β -Hydroxylgruppe statt, wenn auch nur in geringer Ausbeute. Zum Beweis dafür diente das IR-Spektrum des Produktes XIII, das noch das Vorliegen der unveränderten Imid-Gruppe aber keine Acetoxylgruppe mehr aufwies.* Ferner war die einzige Carbonylbande bei 1702 cm⁻¹ gar nicht nach kürzeren Wellen verschoben, was gegen ein N-Tosylsäureamid spricht.³ Da XIII ausserdem durch Reduktion mit Lithium und Alkohol in wässrigem Ammoniak glatt in den freien Alkohol XIV überführt wurde, ist die Formulierung XIII für dieses Umsetzungsprodukt einwandfrei richtig.

Im Gegensatz zur Tosylierung verlief die Mesylierung sehr glatt. Die Umsetzung von III und IV mit Natriumhydrid und Methansulfonsäurechlorid in der Toluol- oder Xylo-Lösung ergab nun die erwünschten Produkte V und VI in einer Ausbeute von 83–87% bzw. 56–58%, bezogen auf das gebrauchte Ausgangsmaterial. Die Ergebnisse der Mesylierung der Verbindung IV sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Ferner wurde C/D-*trans*-3-Keto-laktamolmethyläther XV wie üblich katalysiert und das Ketal XVI wurde ebenfalls mit NaH und Mesylchlorid glatt mesyliert (XVII).

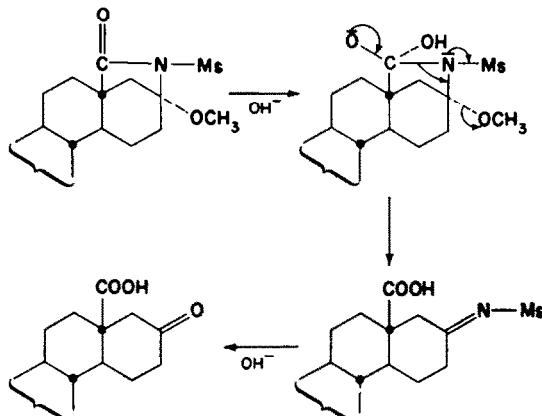
Nun wurden C/D-*trans*- und *cis*-N-Mesyl-laktamolmethyläther V und VI in der Dioxan-Lösung einer alkalischen Hydrolyse unterworfen. Parallel dem Modellversuch verlief die Reaktion sehr glatt und V sowie VI liessen sich durch Erhitzen mit verdünnter Natronlauge in Dioxan in guter Ausbeute in die entsprechenden 13 β - sowie 13 α -Carbonsäuren, XVIII und XIX verwandeln, die durch Methylierung mit Diazomethan glatt in die Methylester XX bzw. XXI übergeführt wurden. Die Ausbeute an den Estern XX und XXI konnte man, bezogen auf den N-Mesylkörper, mit 87.5% der Theorie für den ersteren und 93.4% für den letzteren berechnen, wenn man, ohne die intermediär gebildete freie Säure rein zu isolieren, die Operation durchführt. Es war ferner bemerkenswert, dass das IR-Spektrum von 13 β -Carbonsäure XVIII in festem Zustand eine Bande für γ -Lakton bei 1733 cm⁻¹ und keine Bande für das sechsgliedrige Ringketon mehr aufweist, während dasjenige von 13 α -Carbonsäure XIX normalerweise Banden für Ringketon und Carbonsäure bei 1711 cm⁻¹ bzw. bei 1691 cm⁻¹ zeigt. Dies deutet darauf hin, dass die Säure XVIII im Gegensatz zu XIX in festem Zustand weitgehend in der Brückenform B vorliegt. Der Grund dafür dürfte ebenfalls¹ in der durch die *cis*-Verknüpfung bedingten grösseren Biegungsfähigkeit der



Konformation des C/D-Ringes bei XIX zu suchen sein.

* s. experimenteller Teil.

Betreffs des Mechanismus dieser Degradationsreaktion könnte man annehmen, dass es sich um eine Art der äthylogen 1,4-Eliminierung unter Fragmentierung^{3,4} unter einem synchronen Prozess handelt, weil die hier eingeordneten Atomgruppen geometrisch sowie räumlich dazu sehr geeignet liegen. Demnach verläuft die Reaktion



folgenderweise (Schema 3), wobei sich die Reaktivität der Carbonylgruppe gegen das nukleophile Hydroxylion, durch die Elektronen anziehende Wirkung des Mesyl-Radikals, in hohem Masse verstärken lässt.

Auf diese Weise konnte der Substituent mit der Carbonylfunktion in die angulare C₁₃-Stellung sehr glatt eingeführt werden, was zur Synthese der 18-oxygenierten Steroide, wie Aldosteron, von grosser Wichtigkeit ist.

Ferner wurde C/D-*cis*-Laktamol XXII¹ wie üblich ketalisiert und nach einer Al₂O₃-chromatographischen Trennung wurden zwei Produkte erhalten. Gemäss den I.R.-Spektren, sowie den Analysenwerten erwies sich das zuerst eluierte Produkt als ein 17 β -Hydroxy-äthylätheracetat XXIV und das andere als dessen teilweise verseifter 3 β -Alkohol XXIII. Für den Ausschluss der Formel XXV, die ein normales Ketal aufweist, gelten auch hier die in der vorhergehenden Mitteilung⁵ angegebenen Beweise. XXIV wurde dann mit einer dreifachen Menge von NaOH in Äthylenglykol 4 Stunden auf 120–200° erhitzt, wobei eine langsame Ammoniak-Entwicklung beobachtet wurde. Nach der anschliessenden Methylierung wurde das Rohprodukt einer Al₂O₃-Chromatographie unterworfen, wonach neben einer geringen Menge eines unbekannten Produktes (WN 251), ein Produkt vom Schmp. 222–227° in einer Ausbeute von nur ca. 17% erhalten wurde. Nach dem IR-Spektrum und den Analysenwerten handelt es sich bei ihm um einen Dihydroxy-carbonsäureester XXVI, dessen 17-Hydroxylgruppe aus dem ursprünglichen 17-Keton durch Einwirkung des Natriumglykolates nach einer Art von Meerwein-Ponndorf'scher Reduktion entstanden ist. Da unter dieser drastischen Einwirkung von Base die Hydroxylgruppe eine äquatoriale, hierbei also β -Konfiguration annehmen sollte, konnte man nun dieser die Formel XXVI zukommen lassen.⁶ Dies wurde weiter dadurch bestätigt, dass sich XXVI durch

¹ C. A. Grob und W. Baumann, *Helv. Chim. Acta* 38, 594 (1955), C. A. Grob, *Experientia* 13, 126 (1957).

² W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki und K. Takeda, I. Mitteilung unter dem Titel *Über die angular substituierten polycyclischen Verbindungen* Beitrag zu *J. Org. Chem.* im Druck

³ vgl. W. Nagata, S. Hirai, T. Aoki und K. Takeda, III. Mitteilung unter dem Titel *Über die angular substituierten polycyclischen Verbindungen* Beitrag zu *Chem. Pharm. Bull.* im Druck.

Oxydation mit CrO₃-Pyridin-Komplex in einen Diketon-Ester überführen liess, der sich mit dem aus dem oben erwähnten *cis*-Ketol-Ester XXI durch gleiche Behandlung erhaltenen *cis*-Diketon-Ester XXVII in jeder Hinsicht als identisch erwies.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmp. sind auf dem Kofler-Block "Monoskop" (Fa. Hans Bock, Frankfurt/Main, Deutschland) bestimmt und korrigiert worden. Alle Sdp. sind unkorrigiert. Wenn nicht anders angegeben, wurden Substanzproben zur Elementaranalyse 3 Std. bei 1 Torr über P₂O₅ bei Zimmertemperatur bis zu 60°, 70–90° und 100–120° je nach dem Schmp. bis zu 120°, 180° und über 180° getrocknet. Die adsorptionschromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode⁷ durchgeführt. Es werden folgende Abkürzungen benutzt; Pe = Petroläther, Ae = Äther, Alk = Alkohol, An = Aceton, Bzl = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pn = Pentan, Py = Pyridin, Akt. = Aktivität.

I C/D-Trans-Reihe

A (1) Katalisierung von XV¹

300 mg XV wurden üblicherweise mit 80 mg Äthylenglykol und 50 cc abs. Bzl in Gegenwart von 30 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat katalysiert. Die übliche Aufarbeitung ergab 409 mg Eindampfrückstand, der direkt aus Chf-An umkristallisiert wurde. Dieser ergab 268 mg rohes XVI vom Schmp. 265–273°. Die Mutterlaugen wurden nicht weiter aufgearbeitet. Zur Analyse wurde rohes XVI weiter aus Chf-An umkristallisiert; reines XVI schmolz bei 267–273°.

dl-D-Homo-18-nor-17α-methoxy-17β-aminoandrostan-3-on-13β-carbonsäure-(13 → 17)β-laktam-3-äthylenketal XVI. Pyramiden, Schmp. 267–273°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Chf}}$ cm⁻¹ 3455 (NH), 1705 (—CO—NH—), 1111, 1086 (C—O), (Gef.: C, 70·72; H, 9·00; N, 3·61. C₂₃H₃₅O₄N (M.G. 389·52) Ber.: C, 70·92; H, 9·06; N, 3·60%).

A (2) N-Mesylierung von XVI

50 mg XVI wurden in einem Gemisch von 7·5 cc abs. Xylol und 2·5 cc abs. Dioxan gelöst, durch azeotrope Destillation (ca. 3 cc Destillat) wurde das anwesende Wasser entfernt. In diese Lösung wurden 6 mg NaH eingetragen und unter einem N₂-Strom und Röhren 5 Std. lang unter Rückfluss gekocht, wozu eine Lösung von 44 mg MsCl in 4 cc abs. Xylol zugetropft und dann weiter 2·5 Std. bis zum Sieden erhitzt wurde.

Nach der Abkühlung wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Chf extrahiert. Die organischen Schichten ergaben nach Waschen mit Natriumsulfat-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 85·9 mg Rohprodukt, das an 2·5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Pe-Bzl (3:1)-Bzl-Chf (9:1) eluierten Fraktionen (Nr. 6–11) ergaben aus Chf-An 27·0 mg XVII in Nadeln vom Schmp. 275–284°, dessen Schmp. durch nochmalige Umkristallisation bis auf 282–284·5° erhöht wurde. Die nachfolgenden Fraktionen (Bzl-Chf 9:1–Chf, Nr. 12–20) ergaben aus Chf-An 8·6 mg Ausgangsmaterial (XVI) vom Schmp. 268–276° (Mischprobe).

dl-D-Homo-18-nor-17α-methoxy-17β-mesylaminoandrostan-3-on-13β-carbonsäure-(13 → 17)β-laktam-3-äthylenketal XVII. Nadeln aus Chf-An, Schmp. 282–284·5°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Chf}}$ cm⁻¹ 1741 (—CO—N—Ms), 1363, 1150 (SO₂—N—), (Gef.: C, 61·19; H, 8·04; N, 3·14; S, 6·74. C₂₄H₃₇O₆SN (M.G. 467·54) Ber.: C, 61·65; H, 7·98; N, 3·00; S, 6·85%).

A (3) Tosylierung von III.

(i) Zu einer Suspension von LiNH₂ in 10 cc abs. Ae, hergestellt aus 18 mg Li und 20 cc flüssigem NH₃, das im voraus über Li getrocknet und dann nochmals destilliert wurde, wurden 20 cc einer Mischung von abs. Toluol und abs. Xylol (1:1 v/v) zugegeben und der Ae wurde abdestilliert. Dazu wurde unter einem N₂-Strom sowie Röhren eine Lösung von 500 mg III in 16·5 cc desselben Lösungsmittels zugetropft und 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde eine Lösung von 490 mg *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 10 cc abs. Xylol zugetropft und dann 1·5 Std. bis zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde etwas Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige zweimal mit Chf extrahiert. Die organischen Schichten ergaben nach dem Waschen mit

⁷ T. Reichstein und C. W. Shoppee, *Disc. Faraday Soc.* Nr. 7, 305 (1949).

Na_2SO_4 -Lösung, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen 850 mg Rückstand, der an 30 g Al_2O_3 , chromatographiert wurde. Die mit Bzl-Chf (9:1-8:2) eluierten Fraktionen (Nr. 13-20) ergaben aus Me-An 205·4 mg Ausgangsmaterial III (Mischprobe) und dann folgten aus den mit Bzl-Chf (8:2-1:1) eluierten Fraktionen (Nr. 21-25) aus An-Ae 117 mg XIII in Prismen vom Schmp. 197-198°. Zuletzt wurden aus den mit Bzl-Chf (1:2)-Chf eluierten Fraktionen (Nr. 30-33) 11·5 mg XIV vom Schmp. 237-238° (Mischprobe) erhalten, welche mit Ac_2O und Py zum Ausgangsmaterial III acetyliert wurde (s. unten).

(ii) 205 mg III wurden gleicherweise wie bei A-2 mit 18 mg NaH und 150 mg TsCl umgesetzt, nur dass eine Mischung von abs. Xylol und wasserfreiem Dioxan (1:1) als Lösungsmittel verwendet wurde. Der nach analoger Aufarbeitung erhaltene Eindampfrückstand (293·8 mg) wurde ebenfalls an 8 g Al_2O_3 chromatographiert, wonach erhalten wurden: aus den Fraktionen Nr. 14-25 (Bzl-Chf, 9:1-8:2) 51·2 mg Ausgangsmaterial (III), aus den Fraktionen Nr. 26-30 (Bzl-Chf, 8:2-1:1) 8·9 mg XIII vom Schmp. 195-197° und aus den Fraktionen Nr. 37-45 (Chf und Chf-Me, 99·5:0·5) etwas vom verseiften Ausgangsmaterial (XIV) vom Schmp. 233-235°, das mit demselben aus (i) vereinigt (78·7 mg) und mit 3 cc Py und 2 cc Ac_2O bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert wurde. Das erhaltene Acetat schmolz allein sowie zusammen mit III bei 263-265°.

dl-D-Homo-18-nor-17 α -methoxy-17 β -aminoandrostan-3 β -ol-13 β -carbonsäure-(13 → 17) β -laktam-3-tosylat XIII. Prismen aus An und Ae, Schmp. 197-198°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Chf}}$ cm^{-1} 3475 (NH), 1702 ($-\text{NH}-\text{CO}-$), 1603, 1495 (Phenyl), 1370, 1358, 1179 ($\text{SO}_2\text{N}-$), (Gef.: C, 67·38; H, 8·09; N, 2·99; S, 5·88. $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{NS}$ (M.G. 501·60) Ber.: C, 67·04; H, 7·84; N, 2·79; S, 6·38%).

A (4) Reduktion von XIII mit Li in flüssigem Ammoniak

Zu einer Lösung von 250 mg Li in 15 cc flüssigem NH_3 wurde unter Röhren eine Lösung von 50 mg XIII in 4 cc abs. Dioxan und 6 cc abs. Ae innerhalb von 10 Min. hinzugetropft. Nach 5 Min. wurde mit 3 cc abs. Alk versetzt und dann das Ammoniak verdunstet. Der Rückstand wurde mit etwas Wasser versetzt, mit wenig 2N HCl auf pH 7-8 gebracht und dann dreimal mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 53 mg Eindampfrückstand, der an 2 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Bzl-Chf (1:1) eluierten Fraktionen (Nr. 8-14) ergaben aus An-Ae 13·5 mg XIV in Prismen vom Schmp. 239-240°, aus der Mutterlauge weitere 5 mg vom Schmp. 236-241°, die sich nach einer Mischprobe sowie dem Vergleich der IR-Spektren als identisch mit dem authentischen Präparat von XIV¹ erwies

A (5) N-Mesylierung von III

(i) In Toluol. 380 mg III wurden in 60 cc abs. Toluol gelöst, durch azeotrope Destillation (ca. 10 cc Destillat) wurde das anwesende Wasser entfernt. Dazu wurden 48 mg (2 Mol Äquiv.) NaH zugegeben und dann unter einem N_2 -Strom sowie Röhren eine halbe Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde eine Lösung von 230 mg (2 Mol Äquiv.) MsCl in 10 cc abs. Toluol innerhalb einer halben Std. zugetropft und weitere 2 Std. bis zum Sieden erhitzt. Unter Abkühlung mit Eiswasser wurden 15 cc Wasser vorsichtig zugetropft und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Chf extrahiert und die organischen Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der so erhaltene Eindampfrückstand (470 mg) wurde mit 3 cc Ac_2O und 5 cc Py bei Raumtemperatur über Nacht zurückacetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 473 mg eines kristallinischen Rohproduktes, das aus Chf-An-Ae umkristallisiert wurde. Es wurden 246 mg V in dünnen langen Platten vom Schmp. 249-254° erhalten. Die erste Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand (235 mg) wurde an 8 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Pe-Bzl (4:6)-Bzl eluierten Fraktionen (Nr. 10-25) ergaben aus Chf-An weitere 61·4 mg V vom Schmp. 256-259° und die mit Bzl-Chf 9:1-1:1 eluierten Fraktionen (Nr. 27-34) ergaben aus Chf-An 76·7 mg des Ausgangsmaterials III (Mischprobe) in Nadeln. Die Ausbeute von V betrug insgesamt 307·4 mg (83·5% bezogen auf das gebrauchte Ausgangsmaterial).

(ii) in Toluol-Xylol (1:1). 312·4 mg III wurden analog wie bei A-5 (i) mit 38 mg NaH und 185 mg MsCl umgesetzt, wobei anstatt abs. Toluol eine Mischung von Toluol und Xylol im Volumenverhältnis 1:1 als Lösungsmittel verwendet wurde. Die analoge Aufarbeitung und anschliessende Zurückacetylierung ergaben aus An-Ae 201·8 mg V vom Schmp. 251-258°. Die Mutterlauge (202 mg) ergab nach der Chromatographie an 8 g Al_2O_3 weitere 67·5 mg vom Schmp. 260-263° (aus den

Faktionen Nr. 8-24, Pe-Bzl (1:2)-Bzl) und 52.4 mg des Ausgangsmaterials III vom Schmp. 259-262° (aus den Faktionen Nr. 26-28, Bzl-Chf (75:25)). Die Ausbeute von V war dann 269.3 mg (87% bezogen auf das gebrauchte III).

dl-D-Homo-18-nor-3β-acetoxy-17β-mesylamino-17α-methoxyandrostan-13β-carbonsäure-(13 → 17)-β-laktam V. Dünne lange Platten aus An-Ae, Schmp. 260-263°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Chf}}$ cm⁻¹ 1730 (OC—N—, CH₃COO—), 1356, 1169, 1155, 1141 (SO₂—N—), 1248, 1028 (CH₃COO—), (Gef.: C, 61.45; H, 8.03; N, 2.91; S, 7.05. C₂₄H₃₂O₆NS (M.G. 467.54) Ber.: C, 61.65; H, 7.98; N, 3.00; S, 6.89%).

B (1) Degradation von V mit Natronlauge

Eine Mischung von 30 mg V und 100 mg NaOH in 3.3 cc wasserfreiem Dioxan und 0.65 cc Wasser wurden unter einem N₂-Strom 1 Std. bis zum Sieden erhitzt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktionslösung mit 150 mg Essigsäure neutralisiert und im Vakuum eingeengt. Unter Abkühlung wurde der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und mit konz. HCl angesäuert. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden dreimal mit Chf extrahiert, zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (23.2 mg) ergab aus An und Ae 16.8 mg Säure XVIII vom Schmp. gegen 310° unter Zersetzung, die nochmals aus Me (ein wenig), Chf und An umkristallisiert wurde, jedoch keine Schmp.-Erhöhung zeigte.

dl-D-Homo-18-nor-androstan-3β-ol-17-on-13β-carbonsäure XVIII. Mikroblätter aus Chf-An, Schmp. gegen 310° unter Zersetzung, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nu,ol}}$ cm⁻¹ 3540, 3265(OH), 1733(CO—O), 1710(Inflection, COOH, C=O), (Gef.: C, 71.82; H, 9.14. C₂₀H₃₀O₄ (M.G. 334.44) Ber.: C, 71.82; H, 9.04%).

B (2) Behandlung von XVIII mit Diazomethan

85.7 mg XVIII wurden in 6 cc Dioxan gelöst und dann mit Diazomethan in ätherischer Lösung methyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 91.8 mg Rohprodukt, das aus An-Ae 82.1 mg Ester XX in Säulen vom Schmp. 186-187° ergab. Nach weiterer Umkristallisation schmolz der reine Ester bei 193-194°.

dl-D-Homo-18-nor-androstan-3β-ol-17-on-13β-carbonsäuremethylester XX. Säulen aus An und Ae, Schmp. 193-194°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nu,ol}}$ cm⁻¹ 3487 (OH), 1731 (Ester), 1703 (C=O), 1415 (CH₂CO—), (Gef.: C, 72.78; H, 9.32. C₂₁H₃₂O₄ (M.G. 348.47) Ber.: C, 72.38; H, 9.26%).

B (3) Degradation und anschliessende Methylierung

Eine Mischung von 1.45 g V und 4.5 g NaOH in 150 cc wasserfreiem Dioxan und 29 cc Wasser wurde unter einem N₂-Strom 3 Std. bis zum Sieden erhitzt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktionslösung mit 5.4 g Eisessig angesäuert und dreimal mit Chf extrahiert. Die Chf-Extrakte wurden dreimal mit 2N NaOH ausgeschüttelt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der erhaltene neutrale Eindampfrückstand (278 mg) ergab aus An-Ae total 253 mg rohes Ausgangsmaterial (V) vom Schmp. 242-250° sowie aus der Mutterlauge noch etwas V vom Schmp. 224-234° (Mischprobe).

Die alkalische Lösung wurde mit dem Waschwasser vereinigt und unter Abkühlung mit Eiswasser mit konz. Salzsäure bis auf Kongrau angesäuert. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden sechsmal mit dem Misch-Lösungsmittel von Chf-Me (9:1 v/v) erschöpfend ausgeschüttelt. Die organische Phase ergab nach dem Waschen mit Wasser, dem Trocknen über Na₂SO₄ und dem Eindampfen im Vakuum 863 mg des sauren Anteiles, der ohne weiteres in der Dioxan-Lösung mit Diazomethan methyliert wurde. Der erhaltene rohe Ester (896.2 mg) ergab aus An-Ae 575.5 mg XX vom Schmp. 192-195°, 151.3 mg vom Schmp. 186-189° und 51.0 mg vom Schmp. 178-182°. Insgesamt 777.8 mg (87.5% bezogen auf das Ausgangsmaterial).

II C/D-Cis-Reihe

A (1) Tosylierung von IV

79.3 mg IV wurden in 10 cc abs. Toluol gelöst, durch Destillation (ca. 5 cc Destillat) wurde das anwesende Wasser entfernt. Zu dieser Lösung wurden unter einem N₂-Strom sowie Röhren 16 mg NaH zugegeben. Dann wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und darauf eine Lösung von 127 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid in 5 cc abs. Toluol zugetropft; anschliessend weitere 2 Std. bis zum Sieden erhitzt. Unter Abkühlung mit Eiswasser wurde die Lösung vorsichtig mit Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal erschöpfend ausgeäthert. Die organischen Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann im Vakuum

eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (215.8 mg) wurde an 8 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Bzl-Chf (8:2) eluierten Fraktionen (Nr. 25–29) ergaben aus Ae und Pn 16.1 mg Tosylat VII vom Schmp. 178–184° und die mit Bzl-Chf (1:1–1:2) eluierten Fraktionen aus An–Ae 17.4 mg Ausgangsmaterial (Mischprobe).

dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-17 β -methoxy-17 α -tosylaminoandrostan-13 α -carbonsäure-(13 → 17)- α -laktam VII. Schmp. 178–184°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Chf}}$ cm⁻¹ 1729 (AcO, —CO—N—), 1600, 1492 (phenyl), 1364, 1177 (SO₂—N—), 1249, 1026 (AcO), (Gef.: C, 66.12; H, 7.64; N, 2.69. $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{NS}$ (M.G. 543.64) Ber.: C, 66.28; H, 7.60; N, 2.58%).

A (2) N-Mesylierung von IV

275 mg IV wurden in 55 cc abs. Xylol gelöst und das anwesende Wasser als azeotropes Destillat (5 cc) entfernt. 40 mg NaH wurden zugegeben und dann unter einem N_2 -Strom und Röhren 1 Std. zum Sieden erhitzt, worauf eine Lösung von 190 mg Mesylchlorid in 10 cc wasserfreiem Xylol zugetropft und 3 Std. weiter unter Rückfluss gekocht wurde.

Unter Abkühlung wurde die Reaktionslösung vorsichtig mit Wasser versetzt und dann mit Chf extrahiert. Die Extrakte wurden nach Waschen mit Wasser über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand (329 mg) wurde mit 3 cc Ac₂O und 5 cc Py bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Das rohe Acetat (319 mg) wurde an 9 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Pe-Bzl (6:4)–Bzl-Chf (7:3) eluierten Fraktionen (Nr. 5–22) ergaben aus An–Ae insgesamt 159 mg (48.1%, oder 56.4% bezogen auf das gebrauchte IV) rohes VI in Würfeln vom Schmp. 206–212° bzw. Schmp. 202–212°; die mit Bzl-Chf (4:6)–Chf eluierten Fraktionen (Nr. 24–29) ergaben aus An–Ae insgesamt 40.2 mg Ausgangsmaterial IV.

Die unter verschiedenen Reaktionsbedingungen gewonnenen Resultate wurden in Tabelle 1. zusammengestellt.

TABELLE 1. MESYLIERUNG VON IV

Nr.	IV (mg.)	NaH (Äq. Mol)	MsCl (Äq. Mol)	Lösungsm. Tol ^a Xyl ^b	Tol-Xyl ^c	Reaktions- dauer (Rückfluss)	Ausbeute von VI % (%)	Ausgangs- material IV %
1	275	2.36	2.36	60		3	48.1 (56.4)	14.6
2	390	2.10	2.00	60		2.5	37.8 (58.8)	35.8
3	600	2.00	2.00	60		2.5	33.2 (44.6)	25.5
4	390	2.00	2.00		60	2.5	24.8 (58.5)	57.7
5	160	2.00	2.00	25		3.5	32 (39.0)	17.5

^a Tol = Toluol, ^b Xyl = Xylol, ^c Tol-Xyl = Toluol-Xylol (1:1 v/v)

^d bezogen auf das Ausgangsmaterial (IV).

dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-17 β -methoxy-17 α -mesylaminoandrostan-13 α -carbonsäure-(13 → 17)- α -laktam VI. Würfel aus An und Ae, Schmp. 206–212°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Chf}}$ cm⁻¹ 1730 (—CO—N—, AcO), 1360, 1173 (SO₂—N—), 1261, 1028 (AcO), (Gef.: C, 61.82; H, 8.13; N, 3.20; S, 6.61. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{NS}$ (M.G. 467.54) Ber.: C, 61.65; H, 7.98; N, 3.00; S, 6.85%).

B (1) Degradation von IV mit Natronlauge

120 mg IV wurden in 10 cc Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 400 mg NaOH in 2.5 cc Wasser versetzt und dann unter einem N_2 -Strom eine Std. bis zum Sieden erhitzt. Nach der Abkühlung wurde mit 0.6 cc Eisessig neutralisiert und im Vakuum eingeengt. In der Kälte wurde der Rückstand mit konz. HCl bis auf Kongograu angesäuert und dann dreimal mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und nach Eindampfen im Vakuum einen kristallinischen Rückstand, der aus Chf-An–Ae 76.7 mg freie Säure (XIX) in Säulen vom Schmp. 250–254°, (ca. 90%) ergab. Weiteres Umkristallisieren erhöhte ihren Schmp. bis auf 251–255°. (Sie zersetzt sich bei 300° unter Gas-Entwicklung). Die weitere Reinigung (Umlösen in 2N NaOH, mehrfaches Waschen mit Chf, Ansäuren mit konz. HCl, dann Extrahieren mit Chf) ergab keine Schmp. Erhöhung.

dl-D-Homo-18-nor-androstan-3 β -ol-17-on-13 α -carbonsäure XIX. Säulen aus Chf-An–Ae, Schmp. 251–255°/300° (Zers.), I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Xylol}}$ cm⁻¹ 3525 (OH), 2500–2700 (breite Bande COOH), 1711 (C=O), 1691 (COOH), (Gef.: C, 71.46; H, 9.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (M.G. 334.44) Ber.: C, 71.82; H, 9.04%).

B (2) Methylierung von XIX mit Diazomethan

43.7 mg Carbonsäure XIX wurden wie üblich mit Diazomethan methyliert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (44.1 mg) ergab aus An-Ae 36.7 mg (81.5%) XXI in dicken Prismen vom Schmp. 154–158°, die nach weiterer Umkristallisation bei 164–167° schmolzen.

dl-D-Homo-18-nor-androstan-3β-ol-17-on-13α-carbonsäuremethylester XXI. Prismen aus An-Ae, Schmp. 164–167°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{Cl}_2}$ cm⁻¹ 3629 (OH), 1728 (Ester), 1710 (C=O), 1142 (Ester), (Gef.: C, 72.06; H, 9.29. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (M.G. 348.47) Ber.: C, 72.38; H, 9.26%).

B (3) Degradation von XIX und anschliessende Methylierung

58.7 mg IV wurden in 45 cc Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 1.9 g NaOH in 12 cc Wasser versetzt und dann unter einem N_2 -Strom 1.5 Std. bis zum Sieden erhitzt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktionslösung bis auf pH 8 neutralisiert, im Vakuum eingeengt und dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge wurden erst mit 2N NaOH, dann zweimal mit Wasser ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Abdampfen des Chf im Vakuum ergab 15.0 mg neutralen Rückstand (verworfen). Die wässrigen Schichten wurden vereinigt, in der Kälte mit konz. HCl bis auf Kongograu angesäuert und fünfmal mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 463 mg kristallinischen Rückstand, der ohne weiteres in Dioxanlösung mit CH_2N_2 methyliert wurde. Die übliche Aufarbeitung ergab 480 mg rohen Ester, der aus An-Ae 314.4 mg reinen Ester XXI in Prismen vom Schmp. 158–161°, aus der Mutterlauge weitere 93.6 mg vom Schmp. 158–160° (insgesamt 408 mg; 93.4% aus XII) ergab.

B (4) Oxydation von XXI

100 mg XXI wurden in eine Suspension von CrO_3 -Py-Komplex in Py, hergestellt aus 200 mg CrO_3 und 2 cc Py, in der Kälte eingetragen und dann bei Raumtemperatur 5 Std. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 94.8 mg kristallinisches Produkt, das aus An-Ac 69.2 mg Diketon (XXVI) vom Schmp. 178.5–180.5° in Platten und aus der Mutterlauge weitere 15.9 mg vom Schmp. 175–178° (total 85.1 mg, 85.6%) ergab. Weitere Umkristallisation der ersten Kristalle erhöhte den Schmp. auf 180–181°.

dl-D-Homo-18-nor-androstan-3,17-dion-13α-carbonsäuremethylester XXVI. Platten aus An-Ac, Schmp. 180–181°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{Cl}_2}$ cm⁻¹ 3460 (schwach, Oberton von CO?), 1730 (Ester), 1710 (C=O), (Gef.: C, 73.05; H, 8.76. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (M.G. 346.45) Ber.: C, 72.80; H, 8.73%).

C (1) Herstellung von 17-(β -Hydroxyäthyl)-äther (XXIII und XXIV)

328.5 mg XXII wurden mit 0.7 cc Äthylenglykol in 120 cc abs. Bzl in Gegenwart von 40 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat üblicherweise unter Verwendung des Wasser-Abscheiders katalysiert (Reaktionsdauer ca. 16 Std.). Die übliche Aufarbeitung ergab 428.3 mg rohes Produkt, das an 12 g Florisil chromatographiert wurde. Die mit Chf und Chf-Me (99:1) eluierten Fraktionen (Nr. 24–31) ergaben aus An-Ae 170 mg XXIV in dünnen Platten vom Schmp. 183–187°, nach weiterem Umkristallisieren Schmp. 191–193°. Die mit Chf-Me (98:2)-(90:10) eluierten Fraktionen ergaben aus An-Ae 82.8 mg rohes XXIII in Prismen vom Schmp. 240–246°, nach weiterem Umkristallisieren, vom Schmp. 250–257°.

dl-D-Homo-18-nor-3β-acetoxy-17α-amino-17β-(β -hydroxyäthoxy)-androstan-13α-carbonsäure-(13 → 17)α-laktam XXIV. Dünne Platten aus An-Ae, Schmp. 191–193°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{NujoI}}$ cm⁻¹ 3556 (OH), 3320, 3236 (NH), 1727 (AcO), 1688 (CO—NH), 1267 (AcO), (Gef.: C, 65.95; H, 8.92; N, 3.29. $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (M.G. 437.56) Ber.: C, 65.87; H, 8.98; N, 3.20%).

dl-D-Homo-18-nor-17α-amino-17β-(β -hydroxyäthoxy)-androstan-3β-ol-13α-carbonsäure-(13 → 17)α-laktam XXIII. Prismen aus An-Ae, Schmp. 250–257°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{NujoI}}$ cm⁻¹ breite Banden gegen 3500–3100 (OH, NH), 1703 (CO—NH), 1690 (CO—NH verbunden), (Gef.: C, 69.30; H, 9.21; N, 3.48. $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}$ (M.G. 377.51) Ber.: C, 69.99; H, 9.35; N, 3.71%).

C (2) Degradation von XXIV mit NaOH

Eine Mischung von 123 mg XXIV, 350 mg NaOH und 3.5 cc Äthylenglykol wurde unter einem N_2 -Strom und gelegentlicher Schwenkung langsam erhitzt, wobei bei 120° eine Ammoniak-Entwicklung begann. Die innere Reaktionstemperatur wurde 2 Std. bei 120–160° gehalten und dann langsam

bis auf 200° erhöht (1·5 Std.), anschliessend eine halbe Stunde lang auf 200° erhitzt, wobei die NH₃-Entwicklung nur noch sehr schwach war (geprüft mit pH-Indikatorpapier). Nach dem Erkalten wurde mit dem dreifachen Volumen von Wasser versetzt. Nach Entfernung des neutralen Produktes durch Schütteln mit Chf wurde die alkalische Lösung unter Eiskühlung mit konz. HCl bis auf Kongrau angesäuert und dann mit einem Mischlösungsmitte von Chf (3 Vol) und Me (1 Vol) erschöpfend ausgeschüttelt. Die Auszüge ergaben nach Waschen mit der halb gesättigten Na₂SO₄-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 115·4 mg saures Produkt, das ohne weiteres mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung in Dioxan methyliert wurde. Die übliche Aufarbeitung ergab 107·1 mg Rohprodukt, das an 4 g Al₂O₃ (Woelm Akt. III) chromatographiert wurde. Die mit Bzl-Chf (9:1) eluierten Fraktionen (Nr. 2-4) ergaben aus An und Ae 7·4 mg unbekanntes Produkt (WN 251) vom Schmp. 198-202°, aus der Mutterlauge weitere 9 mg vom Schmp. 165-182°, dessen I.R.-Spektrum (CHCl₃) Banden für OH bei 3710, 3638, und 3520 cm⁻¹ und für Ester bei 1725 und 1155 cm⁻¹ zeigte. Die mit Bzl-Chf (8:2)-(1:1) eluierten Fraktionen (Nr. 9-13) ergaben aus An und Ae 16·8 mg XXV vom Schmp. 222-227°, aus der Mutterlauge noch ein wenig von XXV vom Schmp. 211-218°, dessen I.R.-Spektrum (CHCl₃) Banden für OH bei 3700, 3625 und bei 3500 cm⁻¹ und für Ester bei 1723 und bei 1142 cm⁻¹ zeigte. Die beiden Produkte (WN 251 und XXV) zeigten bei einer Mischprobe mit Ketoester XXI eine deutliche Depression und wurden getrennt einer CrO₃-Oxydation unterworfen (s. unten).

dl-D-Homo-18-nor-androstan-3β,17β-diol-13α-carbonsäuremethylester XXI. Schmp. 222-227°, I.R. (CHCl₃), siehe oben, (Gef.: C, 71·10; H, 9·74. C₂₁H₃₄O₄ (M.G. 350·48) Ber.: C, 71·96; H, 9·78%).

WN 251. Schmp. 198-202°, I.R. (CHCl₃), siehe oben, (Gef.: C, 68·86; H, 9·20. C₂₁H₃₄O₅ (M.G. 366·48) Ber.: C, 68·82; H, 9·35%).

Diese Werte deuten darauf hin, dass dieses Produkt (WN 251) ein Sauerstoff mehr als VI enthält.

C (3) Oxydation von XXI und WN 251

(i) 13 mg XXI wurden mit CrO₃-Py-Komplex, hergestellt aus 20 mg CrO₃ und 0·2 cc Py, in 0·4 cc Py bei Raumtemperatur über Nacht oxydiert.

Das Reaktionsgut wurde dann in Eiswasser gegossen und dreimal mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen der Reihe nach mit 2N H₂SO₄, 2N Na₂CO₃ und mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum ein kristallinisches Produkt, das durch Filtration seiner Lösung in Chf-Bzl (1:1) durch eine Säule von Al₂O₃ (500 mg) gereinigt wurde. Zweimaliges Umkristallisieren ergab 4·2 mg XXV in Platten vom Schmp. 181-183·5°, welches sich in einer Mischprobe und nach dem Vergleich der I.R.-Spektren (in CH₂Cl₂) als identisch mit dem Präparat aus B (4) erwies.

(ii) 12 mg WN 251 wurden analog wie bei (i) mit CrO₃-Py-Komplex oxydiert. Die analoge Aufarbeitung ergab 11·3 mg rohes Produkt, das nach der Reinigung mit Al₂O₃ aus An und Ae umkristallisiert wurde, wobei 2·6 mg Kristalle (WN 253) vom Schmp. 170-173° erhalten wurden. Dieses Produkt zeigte bei der Mischprobe mit XXVI eine deutliche Depression und im I.R.-Spektrum (in CH₂Cl₂) Absorptionen bei 1724 cm⁻¹ (Ester), 1708 cm⁻¹ (Carbonyl) und bei 1154 cm⁻¹ (Ester). Seine Struktur blieb vorläufig unklar und die weitere Untersuchung wurde wegen Materialmangels nicht weiter durchgeführt.

Für die Unterstützung bei dieser Arbeit und die wertvolle Diskussion darüber möchte ich Herrn Doktor K. Takeda, dem Direktor dieses Forschungslaboratoriums sowie Herrn Prof. E. Ochiai herzlichst danken. Ich danke auch Herrn T. Terasawa und Herrn T. Aoki für ihre freundliche Hilfe, Herrn Dr. T. Kubota und Herrn Y. Matsui für die optischen Daten und den Herren vom Mikrolaboratorium für die Analysendaten bestens.