

TOTALSYNTHETISCHE UNTERSUCHUNGEN AN STEROIDEN—VIII*

EINFÜHRUNG DER C-SUBSTITUENTEN IN DIE ANGULARE STELLUNG DER KONDENSIERTEN RINGSYSTEME (TEIL 3). EINWIRKUNG VON KALIUMCYANID UNTER ZUSATZ VON AMMONIUMCHLORID AUF RAC. D-HOMO-18-NOR-ANDROSTANDERIVATE

W. NAGATA

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

(Received 30 August 1960)

Zusammenfassung—Durch Einwirkung von 2 Mol Kaliumcyanid und 1.75 Mol Ammoniumchlorid und nachträgliche Ketalisierung und Acetylierung liess sich rac. D-Homo-18-nor-13(17a)-androstan-3 β -ol-17-on (I) in die verschiedenen am C₁₃ cyanierten Verbindungen verwandeln. Das Bildungsverhältnis von 13 β - zur 13 α -Cyanverbindung lag bei 5:3. Die räumlichen Strukturen aller hierbei erhaltenen Verbindungen wurden ermittelt. Die angeführten Reaktionsfolgen stellen eine neue Methode zur Einführung der angularen Substituenten dar und lieferten einen Anhaltspunkt zur Totalsynthese der normalen sowie der in 18-Stellung mit einer funktionellen Gruppe versehenen Steroide.

IN der vorhergehenden Mitteilung¹ dieser Reihe ist eine Methode für die glatte Einführung der Säureamid-Gruppe in die angulare C₁₃-Stellung von rac. D-Homo-18-nor-androst-13(17a)-en-3 β -ol-17-on (I) durch Einwirkung von Kaliumcyanid beschrieben worden. Es wurde dabei beobachtet, dass bei der Einwirkung einer begrenzten Menge von KCN auf das Acetat II an Stelle von I und anschliessender Acetylierung, ausser den entsprechenden Laktamol-Verbindungen (VIII, X und XI) noch die epimeren 13 β - und 13 α -Cyanverbindungen (IV bzw. VI) entstehen. Wegen der Notwendigkeit der präparativen Darstellung der letzteren wurden nun verschiedene Methoden versucht, die eine weitere Verseifung der eingeführten Cyangruppe vermeiden. Die Ergebnisse wurden in Tabelle I zusammengestellt.

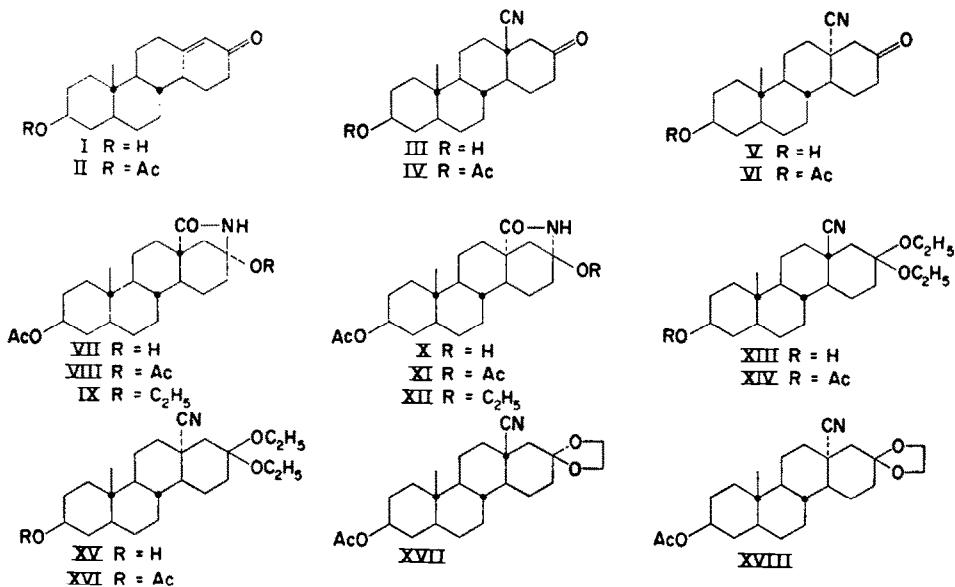
Bekanntlich ist die Addition der freien Blausäure selbst an die Carbonylverbindung wegen ihres geringen Dissoziationsvermögens nicht genügend. Daher wurde sie meistens unter Zusatz von verschiedenen Basen in katalytischer Menge durchgeführt. Die Anwendung dieser Methode bei I erwies sich aber als erfolglos (Versuch 1), wobei Triäthylamin als Base gebraucht wurde. Sogar bei Verwendung der genügenden Menge von Base und unter forcierten Bedingungen verlief die Reaktion nicht glatt. Dabei wurde ausser den erwünschten 13 β - und 13 α -Cyanverbindungen, IV (16.6%) bzw. VI (1.4%), noch das Acetat des Ausgangsmaterials II in einer Ausbeute von 12.7% zurückgewonnen (Versuch 2). Zweitens wurde Eisessig zur Neutralisierung von KCN in der äquivalenten Menge verwendet, wobei aber die Cyanierung ebenfalls nur in schlechter Ausbeute stattfand (Versuch 3). Aus diesen Tatsachen geht hervor, dass

* VII Mitt.: W. Nagata, *Tetrahedron*, 13, 268 (1961).

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

für die 1,4-Additionsreaktion des Cyanidions an α,β -ungesättigtes Keton, besonders für die Einführung in die angulare Stellung, wegen der kleinen Polarisierbarkeit des letzteren eine hohe Konzentration an Cyanidionen notwendig ist.

Ein Modellversuch,² der zu diesem Zweck bei der Cyanierung des Cholestenons durchgeführt worden war, zeigte, dass die Verwendung von 0.75–0.87 Mol. Äquiv. Ammoniumchlorid bezogen auf KCN als Neutralisierungsmittel am besten geeignet ist. Es wurde dabei noch darauf hingewiesen, dass der Vorteil dieses Zusatzes auf folgender Tatsache beruht. Das mit dem Fortgang der Reaktion gebildete Ammonium wird durch Erhitzen sofort als Ammoniak-Gas aus der Reaktionslösung vertrieben und ihre Basizität wird damit klein gehalten. Diese Methode wurde nun auf rac. D-Homo-18-nor-13(17a)-androsten-3 β -ol (I) angewandt.



Einwirkung von 1.5 Mol Ammoniumchlorid und zwei Mol Kaliumcyanid auf I ergab ein Gemisch von zwei epimeren 13 β - und 13 α -Cyanverbindungen III und V, das, ohne Trennung der Komponenten, sofort durch Destillation mit abs. Alkohol und Benzol in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure katalysiert wurde. Nach der anschliessenden Acetylierung des Rohproduktes und der Al_2O_3 -chromatographischen Trennung wurden 13 β - sowie 13 α -Cyan-17-diäthylketal-3 β -acetat XIV bzw. XVI in einer Ausbeute von 28.7% bzw. 11.2% neben der nicht katalysierten Verbindung IV (6.7%) erhalten (Versuch 4). Die räumliche Zuordnung der Cyangruppe bei XIV und XVI, nämlich β -Orientierung beim ersteren und α - beim letzteren, wurde durch deren glatte Überführung in die entsprechenden Cyanketone IV bzw. VI unter Ketalabspaltung mit wässriger Essigsäure bestätigt, wobei die räumlichen Konfigurationen der letzten beiden schon eindeutig festgelegt worden waren.¹ Ein analoger Versuch, wobei Methanol anstatt DMF als Lösungsmittel verwendet wurde, zeigte, dass hierbei ausser den erwünschten Cyanverbindungen noch zwei weiter verseifte, epimere 17-Äthoxylaktamole IX und XII entstanden sind, wenn auch in

² W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki und K. Takeda, I. Mitt. unter dem Titel *Über angular substituierte polycyclische Verbindungen* Beitrag zur Zeitschrift *J. Org. Chem.* im Druck.

kleiner Menge (Versuch 5). Dies deutet darauf hin, dass DMF zur Hemmung der weiteren Verseifung der Cyangruppe ein wenig vorteilhafter ist als Methanol. Der Grund dafür dürfte darin zu suchen sein, dass das erstere selbst auch eine Verseifung durch überschüssiges KCN erleiden und somit die Basizität der Lösung vermindern kann.

Noch bessere Ergebnisse konnten durch Verwendung von 0.87 Mol. Äquiv. NH_4Cl bezogen auf KCN verwirklicht werden. α, β -Ungesättigtes Ketol I wurde mit 2M KCN und 1.75M NH_4Cl in siedendem Methanol umgesetzt, wobei eine heftige Ammoniak-Entwicklung beobachtet wurde. Nach der anschliessenden Ketalisierung wie oben konnte man das erhaltene Gemisch von verschiedenen Produkten durch Al_2O_3 -Chromatographie leicht trennen. Somit wurden 13β - sowie 13α -Cyandiäthylketal, XIII und XV, und nicht katalisierte Ketole III und V in einer Gesamtausbeute von 49.6%³ erhalten (Versuch 6). 13β -Cyandiäthylketal XIII konnte durch Acetylierung leicht mit dessen Acetat XIV verknüpft werden und das ölige epimere Produkt XV wurde durch Ketalabspaltung mit wässriger Essigsäure in V überführt. Schliesslich wurden die zwei epimeren Ketole III und V acetyliert, deren Acetate sich mit den bekannten Substanzen IV und VI als identisch erwiesen. Auf diese Weise konnten die räumlichen Konfiguration der vier Produkte festgestellt werden. Setzt man nun I ebenfalls mit 2M KCN und 1.75M NH_4Cl in kochendem Methanol um, behandelt das gebildete Produkt üblicherweise mit Äthylenglykol und Benzol in Gegenwart einer katalytischen Menge von *p*-Toluolsulfonsäure und acetyliert das rohe Produkt mit Acetanhydrid und Pyridin, dann kann man nach wiederholtem Chromatographieren zwei epimere 13β - und 13α -Cyanäthylenketolacetate XVII und XVIII neben dem nicht katalisierten Produkt IV in einer Gesamtausbeute von 65.6% erhalten (Versuch 7). Da XVII aus IV durch Äthylenketalisierung erhalten wurde, orientiert sich die 13β -Cyangruppe des ersteren ebenfalls nach β . Ferner verwandelte sich ein anderes epimeres Produkt XVIII durch Erwärmen mit wässriger Essigsäure leicht in 13α -Cyanketolacetat VI. Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, ergab dieser Versuch die beste Ausbeute. Es war hierbei bemerkenswert, dass mehrmaliges Chromatographieren zur Trennung beider epimerer Produkte die gesamte Ausbeute sicher verringerte. 13β -Cyanäthylenketolacetat XVII stellte ein wichtiges Zwischenprodukt zur weiteren Synthese der Steroide dar.⁴

Zum Schluss ergab die Verwendung einer äquimolekularen Menge von NH_4Cl oder NH_4OAc bezogen auf KCN wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, keine guten Resultate (Versuch 8 und 9).

Für die Orientierung der Richtung bei der Einführung des Cyanidions sollte das Bildungsverhältnis von den 13β - zu den 13α -substituierten Produkten einen Anhaltspunkt geben. Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, wich das Verhältnis beim Versuch 7 zwar von demjenigen der anderen drei Versuche (Nr. 4-6) ab, aber das erstere war viel zuverlässiger als das letztere, weil die Reaktion beim Versuch 7 sehr glatt verlief und damit die höchste Gesamtausbeute ergab. Daraus ist zu schliessen, dass die Addition des Cyanidions in diesem Fall^{4,5} von der β -Seite des Moleküls im Verhältnis von ca. 5 zu 3 günstiger ist.

³ Wegen der schwierigen Kristallisierbarkeit wurde das ölige Produkt XV ohne weiteres entkatalisiert und dessen Ausbeute wurde, bezogen auf das somit erhaltene 13α -Cyanketol V, berechnet.

⁴ s. unsere weiteren Mitteilungen.

⁵ Das Bildungsverhältnis der an der angularen Stellung epimeren Cyanverbindungen ist von der Konformation des Ringes oder von der Ringgrösse sehr abhängig.

TABELLE I. ANGULARE (C_{18}) CYANIERUNG VON DL-D-HOMO-18-NOR-13(17 α)-ANDROSTEN-3 β -OL-17-ON (I)

Nr	Mg von I	Umsetzung mit HCN	Zusatz mit Menge	Lösungsm. Reakt., Bedgn. Temp °C Dauer Std	Nachträgliche Behandlungen	Produkte und (Ausbeute ^a , mg)	Total-Ausbeute %	Bildungsverhältnis von 13 β - zu 13 α -subst.-Prodtn.
1	300	HCN	0.2 cc	(Et ₂) ₃ N (Et ₂) ₂ N	3Tropfen 0-1 cc	Dioxan DMF	R ^d 80-90°	ü.N. ^e 5
2	300	HCN	0.3 cc	M.Ä. ^b	M.Ä.	EtOH DMF	80-90° 100°	6
3	288	KCN	2.0	HOAc	2.0	EtOH DMF	100°	11
4	300	KCN	2.0	NH ₄ Cl	1.5	EtOH DMF	100°	11
5	300	KCN	2.0	NH ₄ Cl	1.5	CH ₃ OH	Sieden	8
6	1000	KCN	2.0	NH ₄ Cl	1.75	CH ₃ OH	Sieden	6
7	1000	KCN	2.0	NH ₄ Cl	1.75	CH ₃ OH	Sieden	6.5
8	300	KCN	2.0	NH ₄ Cl	2.0	CH ₃ OH	Sieden	6
9	300	KCN	2.0	NH ₄ OAc	2.0	CH ₃ OH	Sieden	6

^a Alle Produkte wurden durch Chromatographie und fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt, wobei sich die Schwierigkeiten zur Reinisierung jedes Stereoisomeren, besonders die Trennung des IV von VI, XVII von XVIII und III von V herausstellten.

^b M.Ä.: Mol-Äquivalenz.

^c DMF: Dimethylformamid.

^d RT: Raumtemperatur.

^e ü.N.: über Nacht.

^f Im Bombeorohr.

^g XV war sehr schwer zu kristallisieren, und wurde hier nur als Öl erhalten.

^h XV wurde hierbei in Kristallen erhalten.

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 P_2O_5 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 Durchlaufmethode⁶ 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.

(A) Mit freier Blausäure und Triäthylamin

Versuch 2 (Tabelle 1). 300 mg (I) wurden in 3 cc Dimethylformamid gelöst, unter Abkühlung mit 0.1 cc $(Et)_3N$ und 0.3 cc frisch hergestellter Blausäure versetzt und dann im Bombenrohr 5 Std. auf 80–90° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, dreimal mit Chf extrahiert und die Chf-Auszüge wurden mit 2N Na_2CO_3 Lösung, dann mit Wasser gut gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach dem Eindampfen gewonne Rückstand wurde mit 2 cc Py und 1.2 cc Ac_2O bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 423 mg rohes Acetat erhalten, welches sofort an 12 g Al_2O_3 (Woelm Akt. II, neutral) chromatographiert wurde. Die Fraktionen Nr. 6–10 (eluiert mit Pe-Bzl 5:5–3:7) ergaben 38.1 mg unverändertes I-Acetat vom Schmp. 135–137.5° (Mischprobe). Die Fraktionen Nr. 12–17 (eluiert mit Pe-Bzl 3:7–Bzl) ergaben insgesamt 4.6 mg Kristalle vom Schmp. 238–239°, welche I.R.-spektrographisch (Nuj. 2234, 1755, 1727, 1246, 1031 cm^{-1}) die Cyan- und die Laktongruppe enthielten, wurden jedoch nicht näher untersucht. (Analyse Gef. C, 67.50; H, 7.76). Die mit Bzl-Chf (9:1) eluierten Anteile (die Fraktionen Nr. 19–20) ergaben aus An-Ae 4.6 mg VI¹ vom Schmp. 238–239° (Mischprobe und Vergleich der I.R.-Spektren mit dem authentischen Präparat). Aus den mit Bzl-Chf (7:3 und 5:5) eluierten Fraktionen (Nr. 22–25) wurden aus An-Ae 54.3 mg rohes IV¹ vom Schmp. 205–213° (beim erneuten Umkristallisieren erhöhte sich der Schmp. bis auf 222–226°) erhalten, dessen Identifizierung mit dem authentischen Präparat durch eine Mischprobe und den Vergleich der I.R.-Spektren ausgeführt wurde.

(B) Mit Kaliumcyanid

Versuch 3 (Tabelle 1). Zu einer Lösung von 288 mg I und 130 mg KCN in 5 cc 95% Alk und 0.5 cc Wasser wurden 120 mg Eisessig zugegeben und im Bombenrohr 6 Std. auf 80° erhitzt. Der nach gleicher Aufarbeitung wie bei Versuch 2 erhaltene Rückstand wurde ohne weiteres wie üblich bei Raumtemperatur mit Ac_2O und Py acetyliert. Das rohe Acetat 384 mg wurde an 15 g Al_2O_3 (Woelm Akt. III, neutral) chromatographiert, wonach 27.4 mg VI und 59.7 mg IV, erhalten wurden. Die Mischproben derselben mit den authentischen Präparaten zeigten ebenfalls keine Depression.

Versuch 4 (Tabelle 1). Eine Mischung von 300 mg I, 135 mg KCN (2 Mol Äquiv.) und 83 mg (1.5 Mol Äquiv.) NH_4Cl in 5 cc DMF und 1 cc Wasser wurde unter häufiger Schwenkung auf dem Wasserbad bei 100° 11 Std. erhitzt, wobei eine heftige Ammoniak-Entwicklung stattfand. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und fünfmal mit Chf-Me (4:1 v/v) extrahiert. Die Auszüge wurden mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vakuum eingedampft.

Eine Mischung des so erhaltenen rohen Produkts (356.6 mg), 30 cc abs. Alk und 50 cc abs. Bzl wurde in Gegenwart von 70 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat durch eine Rektifizierungssäule langsam 12 Std. destilliert, wobei das Inhaltvolumen der Reaktionslösung durch ständiges Zutropfen des im gleichen Verhältnis (v/v) zubereiteten Mischlösungsmittels bis auf ca. 1/2–1/3 des anfänglichen beibehalten wurde. 30 mg wasserfreies Natriumacetat wurde zugegeben und dann im Vakuum eingedampft, anschliessend viermal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge wurden zweimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vakuum eingedampft.

Das rohe Produkt (412 mg) wurde ohne weiteres mit 2 cc Py und 1.2 cc Ac_2O bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 454 mg rohes Acetat erhalten, welches einer Chromatographie an 15 g Al_2O_3 (Woelm Akt. II, neutral) unterworfen wurde.

Die Fraktionen Nr. 2–13 (eluiert mit Pe-Bzl 2:1–1:1) ergaben aus Ae-Pn 130.9 mg dl-d-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-androstan-17-on-diäthylketal (XIV) als Prismen vom Schmp. 186–190°, 180–186°

⁶ T. Reichstein und C. W. Shoppee, *Disc. Faraday. Soc.* Nr. 7, 305 (1949).

je nach der Qualität. Dann folgte aus den Fraktionen Nr. 14–23 (eluiert mit Pe–Bzl 1:1–Bzl) 50·8 mg dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-13 α -cyan-androstan-17-on-diäthylketal (XVI) als Nadeln (Ae-Pn) vom Schmp. 148–150°. Die mit Bzl–Chf (9:1–8:2) eluierten Anteile (die Fraktionen Nr. 24–27) ergaben 24·8 mg rohes IV vom Schmp. 195–208° (Mischprobe) und zuletzt wurde aus den Fraktionen Nr. 35–38 (Chf) ein wenig Dimeres (Schmp. über 300°) erhalten. Die Hauptprodukte XIV und XVI wurden zur Analyse weiter gereinigt und haben folgende Analysen- sowie physikalischen Werte.

dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-13 β -cyan-androstan-17-on-diäthylketal XIV. Prismen vom Schmp. 186–190° aus Ae-Pn, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{NuJol}}$ cm^{−1} 2215 (CN), 1741 (AcO—), 1241 (AcO—), 1126, 1057 (C_2H_5), 1028 (AcO—). (Gef.: C, 72·39; H, 9·59; N, 3·20. $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{N}$ (M.G. 431·60) Ber.: C, 72·35; H, 9·58; N, 3·25%).

dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-13 α -cyan-androstan-17-on-diäthylketal XVI. Nadeln vom Schmp. 148–150° aus Ae-Pn, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{NuJol}}$ cm^{−1} 2223 (CN), 1740 (AcO—), 1239 (AcO—), 1135, 1060 (C_2H_5), 1027 (AcO—). (Gef.: C, 72·21; H, 9·52; N, 3·26. $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{N}$ (M.G. 431·60) Ber.: C, 72·35; H, 9·58; N, 3·25%).

Versuch 5 (Tabelle 1). 300 mg I wurden in 5 cc Me gelöst, mit 135 mg (2·0 Mol Äquiv.) KCN, 83 mg (1·5 Mol Äquiv.) NH₄Cl in 1 cc Wasser versetzt und dann 8 Std. zum Sieden erhitzt, wobei gleichfalls eine heftige NH₃-Entwicklung stattfand. Nach analoger Aufarbeitung wie bei Versuch 4 wurden 371·6 mg rohes Produkt erhalten, welches mit Bzl und Alk in Gegenwart von TsOH in gleicher Weise ketalisiert wurde. Das rohe Diäthylketal (392 mg) wurde sofort mit 2 cc Py und 1·2 cc Acetanhydrid bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 438 mg rohes Acetat erhalten, welches an 15 g Al₂O₃ (Woelm Akt. II, neutral) chromatographiert wurde. Daraus wurden gleicherweise wie bei Versuch 4, 164 mg rohes XIV (aus den mit Pe–Bzl 8:2–1:2 eluierten Fraktionen), 21·5 mg XVI (aus den mit Pe–Bzl 1:2–Bzl eluierten Fraktionen) 1 mg β -Laktam-Verbindung IX vom Schmp. 262–263° (Mischprobe) (aus den mit Bzl–Chf 8:2 eluierten Fraktionen) und 27 mg α -Laktam-Verbindung XII vom Schmp. 206–207° (Mischprobe) (aus den mit Bzl–Chf 1:1 eluierten Fraktionen) erhalten.

Versuch 6 (Tabelle 1). 1 g I wurde in 16 cc Me gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 450 mg KCN (6·92 mili-Mol) und 325 mg NH₄Cl (6·07 mili-Mol) in 3 cc Wasser zugegeben und dann auf dem Wasserbad 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach gleicher Aufarbeitung erhaltene rohe Produkt (1·15 g) wurde mit einer Mischung von 100 cc abs. Alk und 165 cc abs. Bzl analog wie beim Versuch 4 ketalisiert und aufgearbeitet. Das rohe Diäthylketal (1·328 g) wurde ebenfalls an 30 g Al₂O₃ (Merck, Akt. II) chromatographiert. Die mit Bzl, Bzl–Chf (95:5) und Bzl–Chf (90:10) eluierten Anteile (die Fraktionen Nr. 2–16) ergaben insgesamt 277·4 mg rohes dl-D-Homo-18-nor-13 β -cyan-androstan-3 β -ol-17-on-diäthylketal XIII aus An–Ae als dünne Platten vom Schmp. 173–176°, 174–177° und 174–176°. Die Mutterlaugen aus diesen Fraktionen wurden vereinigt und erneut chromatographiert (s. unten). Die mit Bzl–Chf (75:25 und 50:50) eluierten Anteile (die Fraktionen Nr. 18–24) ergaben zuerst insgesamt 132·3 mg rohes dl-D-Homo-18-nor-13 β -cyanandrostan-3 β -ol-17-on III aus An–Ae oder nur An als dünne Platten vom Schmp. 234–238° und 233–241° und aus Mutterlaugen durch wiederholte Umkristallisation insgesamt 62·7 mg rohes dl-D-Homo-18-nor-13 α -cyanandrostan-3 β -ol-17-on V vom Schmp. 238–244° und 236–242°, welche beide durch fraktionierte Kristallisationen aus An oder An–Ae rein getrennt wurden. Zuletzt wurde aus den Fraktionen Nr. 27–30 (eluiert mit Chf) ein wenig Kristallgemisch vom Schmp. 190–225° erhalten, das nicht weiter untersucht wurde.

Die Mutterlaugen aus den Fraktionen Nr. 1–16 wurden vereinigt (578·7 mg) und erneut an 15 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Pe–Bzl (5:5) eluierten Anteile (die Fraktionen Nr. 6–13) ergaben 194·8 mg öliges⁷ dl-D-Homo-18-nor-13 α -cyan-androstan-3 β -ol-17-on-diäthylketal XV, das durch Einwirkung von verdünnter Essigsäure in die bekannte 13 α -Cyan-Verbindung V übergeführt wurde (s. unten). Die mit Pe–Bzl (3:7), Bzl und Bzl–Chf (95:5, 90:10 und 70:30) eluierten Anteile ergaben weitere 64·8 mg von XIII. Aus beiden Chromatographien wurden dann 194·8 mg öliges XV, 345·8 mg XIII, 132·3 mg III und 62·7 mg V der Reihe nach, je nach der Eluierungsfähigkeit erhalten.

Die Produkte XIII, III und V wurden zur Analyse weiter gereinigt und haben folgende physikalische sowie Analysen-Werte.

⁷ Im Versuch 9 wurde ein Teil dieses Produktes in kristallinischer Form erhalten. s. unten.

dl-D-Homo-18-nor-13 β -cyan-androstan-3 β -ol-17-on-diäthylketal XIII. Feine dünne Platten vom Schmp. 177–179° aus An-Ae, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 3549, 3285 (OH), 2229 (CN), 1130, 1058, 974 ($< \text{OEt}$). (Gef.: C, 72.95; H, 10.22; N, 3.48. $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ (M.G. 395.56) Ber.: C, 72.87; H, 10.10; N, 3.54%).

dl-D-Homo-18-nor-13 β -cyan-androstan-3 β -ol-17-on III. Dünne Platten vom Schmp. 239–242° aus An-Ae, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 3505 (OH), 2232 (CN), 1703 (C=O). (Gef.: C, 76.18; H, 9.42; N, 4.51. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ (M.G. 315.44) Ber.: C, 76.15; H, 9.27; N, 4.44%).

dl-D-Homo-18-nor-13 α -cyan-androstan-3 β -ol-17-on V. Prismen vom Schmp. 244–246° aus An-Ae, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 3496 (OH), 2228 (CN), 1704 (C=O). (Gef.: C, 75.97; H, 9.51; N, 4.64. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ (M.G. 315.44) Ber.: C, 76.15; H, 9.27; N, 4.44%).

Entketalisierung von dl-D-Homo-18-nor-13 α -cyan-androstan-3 β -ol-17-on-diäthylketal XI mit verdünnter Essigsäure. 194.8 mg von dem oben beschriebenen ölichen XV wurden in 2.5 cc Eisessig gelöst, in der Wärme mit 1.7 cc Wasser versetzt und dann 20 Min. auf 80° erhitzt. Die Essigsäure wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand dreimal mit Chf extrahiert und die Chf-Auszüge wurden mit 2N Na_2CO_3 und mit Wasser gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Das Eindampfen des Chf im Vakuum hinterliess 165 mg kristallinischen Rückstand, welcher aus An-Ae 72.0 mg Kristalle vom Schmp. 229–235° ergab. Die weitere Reinigung derselben wurde durch nochmalige Umkristallisation bewirkt. Der Schmp. und Mischschmp. mit authentischem V waren 233–241° und beide I.R.-Spektren in Nujol waren identisch, Mischprobe mit III zeigte merkliche Depression.

Acetylierung von dl-D-Homo-18-nor-13 β -cyan-androstan-3 β -ol-17-on (III). 83 mg III wurden mit 0.9 cc Ac_2O und 1.5 cc Py bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 94.5 mg kristallinisches rohes Acetat, welches durch Chromatographie an Al_2O_3 gereinigt wurde. Aus den mit Bzl und Bzl-Chf (9:1) eluierten Fraktionen wurden 37.6 mg IV vom Schmp. 224–227° erhalten. Mischprobe mit dem authentischen Präparat von IV zeigte keine Depression.

Acetylierung von dl-D-Homo-18-nor-13 α -cyan-androstan-3 β -ol-17-on (V). 23.5 mg V wurden mit 0.6 cc Ac_2O und 1 cc Py bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab aus An-Ae 9.8 mg Kristalle vom Schmp. 235–237° und aus der Mutterlauge 3.0 mg vom Schmp. 234–240°. Mischprobe mit dem authentischen Präparat von VI zeigte keine Depression.

Versuch 7 (Tabelle 1). 1 g I wurde analog wie bei dem Versuch 6 mit 450 mg KCN und 325 mg NH_4Cl in siedendem Me (16 cc) und Wasser (4 cc) 6.5 Std. gekocht. Die gleiche Aufarbeitung ergab 1.276 g schaumförmiges rohes Produkt, das in 150 cc abs. Bzl in Gegenwart von 50 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in üblicher Weise mit 1 cc Äthylenglykol ketalisiert wurde, wobei es bis zum vollständigen Verschwinden der Trübung des Destillates etwa 8.5 Std. dauerte. Es wurde dann mit etwas Wasser versetzt und die organische von der wässrigen Phase getrennt. Die letztere wurde dreimal mit Chf extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 2N Na_2CO_3 und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand (1.433 g) wurde ohne weiteres mit 6 cc Ac_2O und 10 cc Py bei Zimmertemperatur acetyliert. Das erhaltene rohe Acetatgemisch (1.458 g) wurde durch viermaliges Chromatographieren an Al_2O_3 und fraktioniertes Umkristallisieren in die drei Hauptbestandteile getrennt. Aus der ersten Chromatographie (60 g Al_2O_3 , Woelm Akt. II, neutral) wurden aus An-Ae insgesamt 284.0 mg dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-13 β -cyan-androstan-17-on-äthylenketal XVII als Säulen vom Schmp. 235–239°, 237–240° und 236–237° je nach der Qualität (aus den Fraktionen Nr. 6–18, eluiert mit Pe-Bzl 7:3–Pe-Bzl 5:5) und 50.5 mg dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-13 β -cyan-androstan-17-on IV vom Schmp. 220–225° (Mischprobe, aus den Fraktionen Nr. 33–36, eluiert mit Bzl) erhalten.

Die Mutterlaugen sowie das Kristallgemisch aus den Fraktionen Nr. 6–18 und Nr. 33–36, und die Fraktionen Nr. 19–32 wurden vereinigt (870 mg) und einer zweiten Chromatographie (30 g Al_2O_3) unterworfen, woraus weitere 145.4 mg von XVII vom Schmp. 236–238° und 233–240° aus den Fraktionen Nr. 3–11 (eluiert mit Pe-Bzl 8:2) und dann aus An-Ae insgesamt 78.6 mg dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-13 α -cyan-androstan-17-on-äthylenketal XVIII als Platten oder Prismen vom Schmp. 220–226° und Schmp. 215–226° (aus den Fraktionen Nr. 22–30, eluiert mit Pe-Bzl 6:4–5:5) erhalten wurden. Die übrige Anteile wurden vereinigt (620 mg) und einer dritten Chromatographie (15 g Al_2O_3) unterworfen, woraus ebenfalls 69.2 mg XVII und 232.7 mg XVIII erhalten wurden. Aus der vierten Chromatographie (8 g Al_2O_3) wurden weitere 10.2 mg XVII und 35.2 mg XVIII erhalten. Aus den vier Chromatographien wurden dann total 508.8 mg XVII, 346.5 mg XVIII und 50.5 mg

IV herausgezogen und die zwei isomeren Hauptprodukte (XVII und XVIII) wurden weiter gereinigt und wie folgt identifiziert.

dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-13 β -cyan-androstan-17-on-äthylenketal XVII. Säulen aus An-Ae, Schmp. 233–235° oder dicke Prismen aus Chf-Ae Schmp. 235–238°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 2233 (CN), 1730 (AcO—), 1242, 1025 (AcO—), 1103, 953 ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$). (Gef.: C, 71.88; H, 8.73; N, 3.51. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}$ (M.G. 401.53) Ber.: C, 71.79; H, 8.79; N, 3.49%).

dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-13 α -cyan-androstan-17-on-äthylenketal XVIII. Platten aus An-Ae, Schmp. 224–226°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 2246 (CN), 1725 (AcO—), 1239, 1030 (AcO—), 1103 ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$). (Gef.: C, 71.46; H, 8.80; N, 3.32. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}$ (M.G. 401.53) Ber.: C, 71.79; H, 8.79; N, 3.49%).

Äthylenketalisierung von dl-D-Homo-18-nor-13 β -cyan-3 β -acetoxy-androstan-17-on (IV). 660 mg IV wurden in 100 cc abs. Bzl in Gegenwart von 50 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat mit 1 cc Äthylenglykol wie üblich katalysiert. Die übliche Aufarbeitung ergab 861 mg kristallinisches rohes Produkt, das sofort mit 4 cc Ac₂O und 7 cc Py bei Zimmertemperatur zurückacetiliert wurde.

Das nach der üblichen Aufarbeitung gewonnene rohe Acetat (858 mg) wurde aus Chf-An umkristallisiert und ergab 547 mg dicke Prismen vom Schmp. 235–238° (weitere 94 mg vom Schmp. 223–229° aus der Mutterlauge), die sich nach einer Mischprobe sowie dem Vergleich der I.R.-Spektren mit XVII als identisch erwiesen.

Entketalisierung von dl-D-Homo-18-nor-13 α -cyan-3 β -acetoxy-androstan-17-on-äthylenketal (XVIII). 130 mg XVIII wurden in 2.8 cc Eisessig gelöst, in der Wärme mit 1.2 cc Wasser versetzt und dann 20 Min. auf 80° erhitzt. Im Vakuum wurde die Lösung eingedampft, dreimal mit Chf extrahiert und die Chf-Auszüge mit 2 N Na₂CO₃, dann mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der kristallinische Rückstand (116 mg) ergab bei der Umkristallisation aus An-Ae 80.5 mg lange Platten vom Schmp. 237–239°, und aus der Mutterlauge weitere 23.5 mg vom Schmp. 234–239°. Die Mischprobe mit authentischem VI (Schmp. 239–241°) zeigte keine Depression.

Versuch 8 (Tabelle 1). 300 mg I wurden in 5 cc Me gelöst, wozu eine Lösung von 135 mg (2 Mol Äquiv.) KCN und 111 mg (2 Mol Äquiv.) NH₄Cl in 1 cc Wasser zugegeben und dann 6 Std. zum Sieden erhitzt wurde. Die Aufarbeitung wie bei Versuch 6 ergab 377 mg rohes Produkt, welches sofort mit einem Gemisch von abs. Bzl und abs. Alk (5:3) in Gegenwart von 70 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat katalysiert wurde. Nach 17 stündiger Destillation wurde die Reaktionslösung ebenso wie bei Versuch 6 aufgearbeitet. Der rohe Rückstand (403.2 mg) wurde an 15 g Al₂O₃ (Merck, Akt. II) chromatographiert. Die mit Bzl eluierten Anteile (die Fraktionen Nr. 9–13) ergaben 76.6 mg öliges XV, welches beim Erhitzen mit 70% wässriger Essigsäure 11 mg V vom Schmp. 227–232° ergab. Die Identität desselben mit dem authentischen Präparat wurde durch eine Mischprobe und den Vergleich der I.R.-Spektren erzielt. Danach folgten mit dem gleichen Lösungsmittel 15.7 mg X vom Schmp. 173–175° (Mischprobe; aus den Fraktionen Nr. 14–23) und dann 16.7 mg Ausgangsmaterial (I) vom Schmp. 182–185° (Mischprobe; aus den Fraktionen Nr. 26–29). Zuletzt wurden aus den Fraktionen Nr. 37–44 (Bzl-Chf 8:2:1:1) 21.7 mg nicht katalysiertes III vom Schmp. 238–245° (Mischprobe) erhalten.

Versuch 9 (Tabelle 1). Eine Lösung von 300 mg I, 135 mg (2 Mol Äquiv.) KCN und 160.2 mg (2 Mol Äquiv.) NH₄OAc in 5 cc Me und 1 cc Wasser wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Die gleiche Aufarbeitung ergab 352.1 mg rohes Produkt, welches sofort analog wie bei Versuch 8 diäthylketalisiert wurde. Nach analoger Aufarbeitung wurden 378 mg rohes Produkt erhalten, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Bzl eluierten Anteile (die Fraktionen Nr. 3–5) ergaben ebenfalls 44.8 mg öliges XV, welches beim Ansetzen mit Ae und Pn 2.5 mg Nadeln vom Schmp. 110–112° ergab. Diese Kristalle waren offenbar dl-D-Homo-18-nor-13 α -cyanandrostan-3 β -ol-17-on-diäthylketal XV, welches aber wegen Materialmangels nicht weiter untersucht wurde. Der ölige Anteil (40 mg) ergab beim kurzen Erhitzen mit 70% Essigsäure auf dem Wasserbad ebenfalls 4.0 mg V aus An-Ae (Mischprobe). Dann wurde aus den Fraktionen Nr. 6–10 (eluiert mit Bzl) 19.6 mg XIII (Mischprobe), aus den Fraktionen Nr. 14–19 (eluiert mit Bzl-Chf 9:1) 9.5 mg Ausgangsmaterial (Mischprobe) und etwas Kristallgemisch von III und V (gemäss dem I.R.-Spektrum) erhalten.

Acetylierung von dl-D-Homo-18-nor-13 β -cyan-androstan-3 β -ol-17-on-diäthylketal (XIII). 35.7 mg XIII wurden wie üblich mit 0.3 cc Ac₂O und 0.5 cc Py bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 43.9 mg rohes Acetat, welches aus An-Ae 29 mg Platten vom Schmp. 183–185° ergab. Mischprobe mit dem authentischen Präparat von XIV zeigte keine Depression.

Entketalisierung von dl-D-Homo-18-nor-3 β -acetoxy-13 β -cyan-androstan-17-on-diäthylketal (XIV) und seinem 13 α -Isomer (XVI). 100 mg XIV wurden in 2 cc Eisessig gelöst, in der Wärme mit 1.5 cc Wasser versetzt und dann 1 Std. auf 80° erhitzt. Die Essigsäure wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand dreimal mit Chf extrahiert und die Chf-Auszüge mit 2N Na₂CO₃ und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der kristallinische Rückstand (85.7 mg) ergab aus An-Ae 67.6 mg Prismen vom Schmp. 219-221° und aus der Mutterlauge weitere 9.1 mg vom Schmp. 205-213°. Diese Kristalle zeigten bei der Mischprobe mit dem authentischen Präparat von IV (Schmp. 221-225°) keine Depression.

40 mg XVIII wurden ebenfalls mit 0.8 cc 70% Essigsäure deketalisiert und ergaben 26.7 mg VI vom Schmp. 229-234° (Mischprobe).

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.