

TOTALSYNTHETISCHE UNTERSUCHUNGEN AN STEROIDEN—IX*

EINFÜHRUNG DER C-SUBSTITUENTEN IN DIE ANGULARE
STELLUNG DER KONDENSIERTEN RINGSYSTEME (TEIL 4). DAR-
STELLUNG VON RAC. D-HOMO-18-OXO-ANDROSTAN-3 β -OL-17-ON

W. NAGATA

Forschungslaboratorium der Shionogi Pharmazeutischen AG

(Received 30 August 1960)

Zusammenfassung—Die Reduktion von rac. D-Homo-18-nor-13 β -cyan-androstan-3 β -ol-17-on-3-acetat-17-äthylenketal IV mit einem Überschuss an LiAlH₄ in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur ergab nach kurzem Kochen mit Natronlauge unter Stickstoffatmosphäre und nach Zurückacetylierung das 18-Oxo-derivat XV in guter Ausbeute, das sich durch Huang Minlon'sche Reduktion und nachfolgende Ketalabspaltung und Acetylierung glatt in rac. D-Homo-androstan-3 β -ol-17-on-3-acetat XVIII überführen liess. Diese Reduktionsprozesse stellten eine neue Methode für die Einführung der angularen C-Substituenten dar.

In der vorangehenden Mitteilung* dieser Reihe ist eine Methode zur Darstellung von 13 β - sowie 13 α -Cyanderivaten der rac. D-Homoandrostan-Reihe, z.B. II, III, IV und V, bevorzugt an den β -Epimeren beschrieben worden, die in der Einwirkung von Kaliumcyanid in Gegenwart von Ammoniumchlorid auf rac. D-Homo-18-nor-13(17a)-androsten-3 β -ol-17-on (I) besteht. In dieser Mitteilung sind die Ergebnisse der Reduktion dieser angular stehenden Cyangruppe beschrieben.

Der Modellversuch¹ zeigte, dass 5 α -Cyanocholestan-3-on-3-äthylenketal VI durch Einwirkung von überschüssigem LiAl(OEt)₃H² oder LiAlH₄, besser mit dem letzteren Reagenz, sehr glatt zum Imid VIII reduziert wird, das sich bei der Behandlung mit Aluminiumoxyd leicht in Aldehyd IX verwandelt. 5 α -Aldehyd IX konnte dann durch Huang Minlon'sche Reduktion in 5 α -Methyl-cholestan-3-on-3-äthylenketal X in einer Ausbeute von über 90% reduziert werden. Im Gegensatz zum 5 α -Cyankörper ergab 5 β -Cyan-cholestan-3-on-3-äthylenketal VII bei der Reduktion sowohl mit LiAl(OEt)₃H und LiAl(OEt)₂H₂³ als auch mit LiAlH₄ immer ein Gemisch von Aldehyd XI, Amin XIII und Anil XII, was darauf hindeutete, dass die Reduktion hierbei nicht auf der Imid-Stufe stehenbleibt.

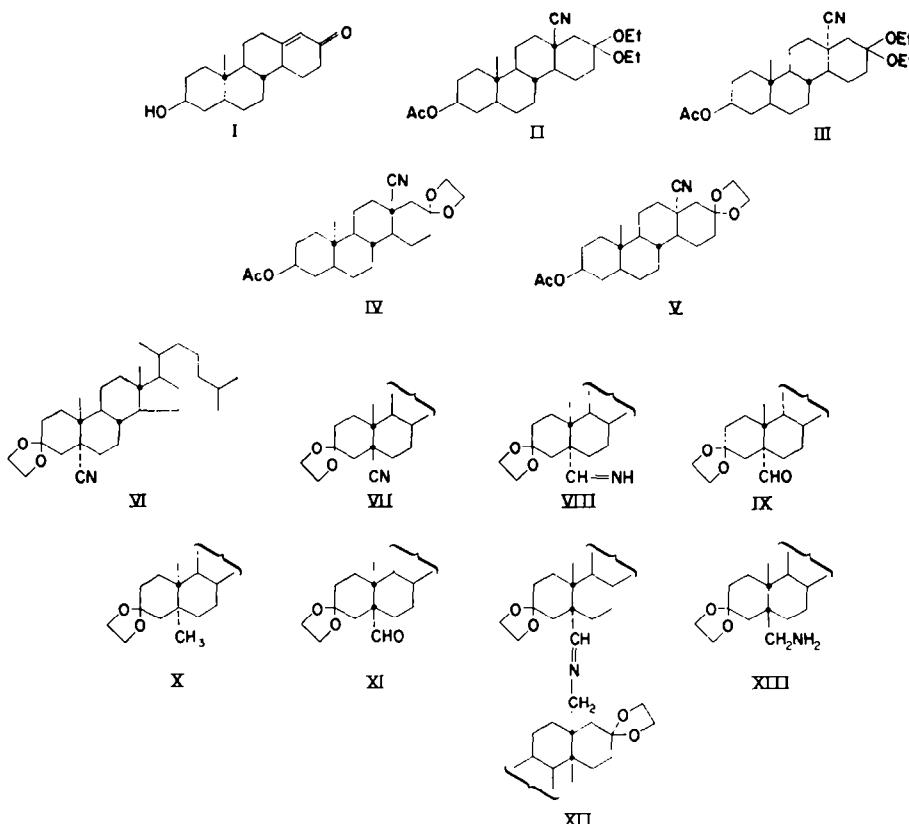
Gemäss den Ergebnissen dieses Modellversuches wurde 13 β -Cyan-17-äthylenketal IV einer Reduktion mit Lithiumalkoxyaluminium- oder Lithiumaluminium-Hydrid in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) unterworfen. Zuerst erwies sich die Verwendung von LiAl(OEt)₂H₂³ als etwas besser, wobei die erwünschte 18-Oxoverbindung XV nach kurzem Kochen des rohen Reduktionsproduktes mit der verd. Natronlauge neben dem Ausgangsmaterial in einer Ausbeute von 21% erhalten wurde. Das beste

* VIII Mitt: W. Nagata, *Tetrahedron* 13, 278 (1961).

¹ W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki und K. Takeda, VI. Mitt. unter dem Titel *Über die angular substituierten polycyclischen Verbindungen* Beitrag zu Liebigs Ann. im Druck.

² H. C. Brown, C. J. Shoaf und C. P. Garg, *Tetrahedron Letters* No. 3, 9 (1959).

³ H. C. Brown und R. F. MacFarlin, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 502 (1959).



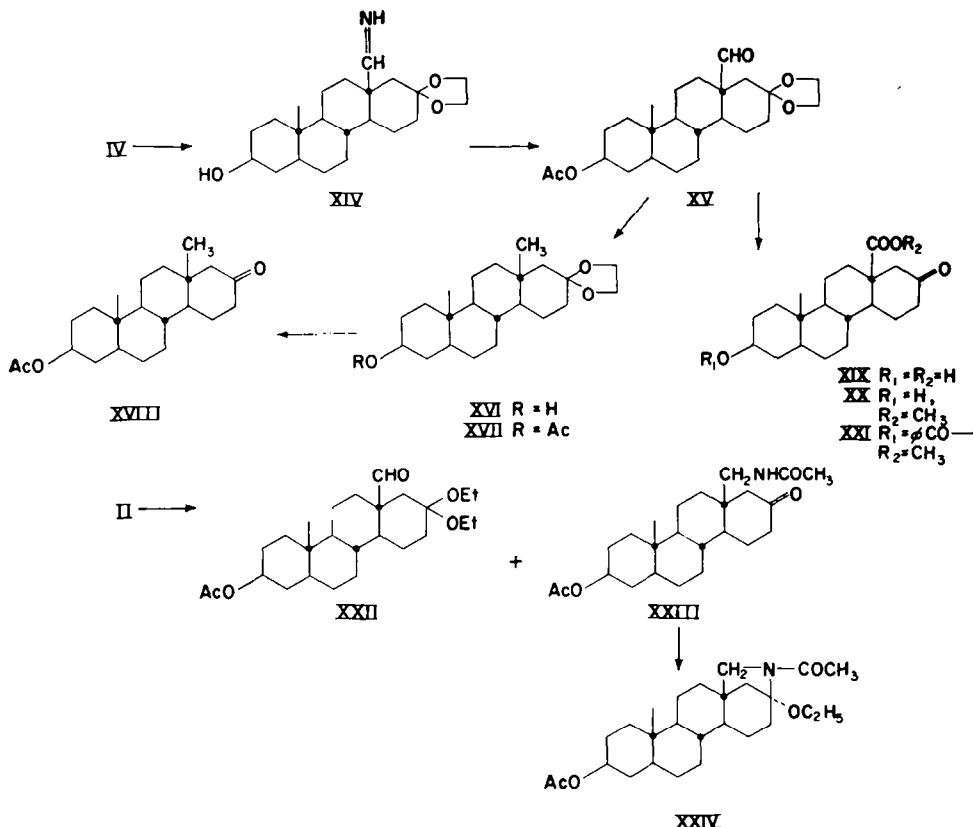
Resultat konnte aber durch Reduktion mit überschüssigem LiAlH_4 erzielt werden. IV wurde mit einem Überschuss an LiAlH_4 in THF bei Raumtemperatur reduziert. Nach der Aufarbeitung wurde XIV in kristallinischer Form erhalten. Es zeigte in seinem I.R.-Spektrum zwei scharfe Banden für Imid bei 3270 cm^{-1} (—NH) und bei 1633 cm^{-1} (—CH=NH). Es wurde, ohne es zu isolieren, durch kurzes Kochen unter Stickstoff mit 2N Natronlauge in Methanolösung zum Aldehyd verseift. Der nach Zurückacetylierung in guter Ausbeute erhaltene Aldehyd XV zeigte in seinem I.R.-Spektrum zwei deutliche CH-Schwingungsbanden des Aldehydes bei 2742 cm^{-1} und 2680 cm^{-1} neben der Aldehyd-Carbonylbande, und im U.V.-Spektrum ein Maximum bei $290\text{--}292 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 35$). Die Analysenwerte stimmten mit der Formel XV gut überein. Zur weiteren Bestätigung wurde XV in den bekannten Ketocarbonsäure-methylester⁴ XX übergeführt. XV wurde dazu mit CrO_3 und H_2SO_4 in Aceton⁵ oxydiert und das erhaltene Produkt, ohne zu isolieren, durch eine Reihe von Operationen, viz. Entketalisierung mit verd. Salzsäure, Verseifung mit verd. Na_2CO_3 und anschliessender Methylierung der freien Carbonsäure XIX mit Diazomethan in einen Methylester übergeführt, dessen Identität mit dem authentischen Ester XX durch eine Mischprobe, sowie direkten Vergleich der I.R.-Spektren sowohl des Esters selbst als auch von dessen Benzoat XXI festgestellt wurde. XV wurde andererseits nach Huang Minlon reduziert und das in guter Ausbeute erhaltene 18-Deoxo-Derivat XVI

⁴ VII Mitt.: W. Nagata, *Tetrahedron* **13**, 268 (1961).

⁵ A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, A. J. Lemin, *J. Chem. Soc.* 2548 (1953).

acetyliert. Die Ketalabspaltung des Acetates XVII mit wässriger Essigsäure ergab rac. D-Homo-androstan-3 β -ol-17-on Acetat XVIII. Für präparative Zwecke erwies sich ein Durchlauf-Verfahren als vortrefflich. Dabei wurde von der 13 β -Cyanverbindung IV ausgehend, ohne Isolierung der Zwischenprodukte das Endprodukt XVIII in einer Ausbeute von 73% erhalten.

Als nächstes wurde das Verhalten von 13 β -Cyan-17-diäthylketal II gegenüber Lithiumalkoxyaluminium- sowie Lithiumaluminium-Hydrid untersucht. Gegen alle Erwartungen verhielt sich II sowohl gegen das erste Reagenz als auch gegen das letztere ähnlich wie 5 β -Cyan-cholestan-3-on-3-äthylenketal VII. Obwohl II in der



Kälte fast nicht angegriffen wird, ergab es bei der Einwirkung von LiAlH_4 bei Raumtemperatur ein Gemisch von einem primären Amin und einem Imid, wobei das Amin bevorzugt gebildet wurde. Durch nachträgliche Verseifung und Acetylierung des Reduktionsproduktes wurde nun neben einer in geringer Menge gebildeten Substanz vom Schmp. 143–147° eine Substanz vom Schmp. 233–236° erhalten. Gemäß ihrem I.R.-Spektrum (Aldehydbanden bei 2710 cm^{-1} und 1718 cm^{-1}) und den Analysenwerten konnte man gut erkennen, dass die erstere den erwünschten Aldehyd XXII darstellt. Die zweite Substanz zeigte in ihrem I.R.-Spektrum Banden für Imid bei 3338 cm^{-1} , für Acetat bei 1734 cm^{-1} , für 6-gliedriges Ringketon bei 1715 cm^{-1} und für primäres Amid bei 1685 cm^{-1} und bei 1534 cm^{-1} und wies eine positive Zimmermann-Farbreaktion auf, was mit der Formel XXIII gut vereinbar war. Die Bildung

des freien 17-Ketons beruht scheinbar auf der Einwirkung von Weinsäure, die zur Zersetzung des Reaktionsgutes verwendet worden war. Zur Sicherung dieser Struktur wurde XXIII mit abs. Alkohol und abs. Benzol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure langsam destilliert. Nach Zurückacetylierung des Rohproduktes wurde ein Produkt vom Schmp. 179–180° erhalten, dessen I.R.-Spektrum keine Banden für Ringketon, für Imid und für primäres oder nicht cyclisches Säureamid mehr zeigte. Demgemäß dürfte man diesem die Formel XXIV zukommen lassen.

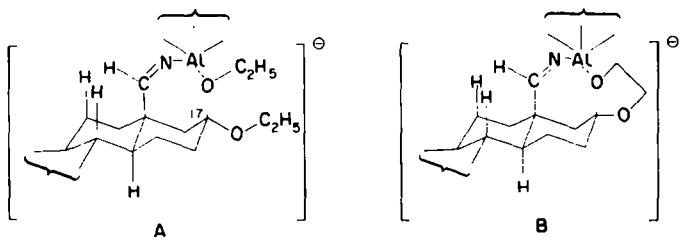


ABB. 1.

Den Grund, warum die Reduktion von 13β -Cyan-diäthylketal II mit LiAlH_4 nicht auf der Imid-Stufe stehen bleibt, könnte man in der Instabilität des intermedien Al-Komplexanions* A im Vergleich zu demjenigen (B) des 17-Äthylenketals IV wegen der Drehbarkeit und der Biegsamkeit der C_{17} -O Bindung finden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmp. sind auf dem Kofler-Block "Monoskop" (Fa. Hans Bock, Frankfurt/Main, Deutschland) bestimmt worden und sind korrigiert. Die Sdp. sind alle unkorrigiert. Wenn nicht anders angegeben, wurden Substanzproben zur Elementaranalyse 3 Std. lang bei 1 Torr über P_2O_5 bei Zimmertemperatur bis 60°, 70–90° und 100–120° je nach dem Schmp. von bis 120°, 180° und mehr getrocknet. Die Adsorptionschromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode* 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. Reduktion von 13β -Cyan-17-diäthylketal

(1) Reduktion von dl-D-Homo-18-nor- 13β -cyan-androstan- 3β -ol-17-on-3-acetat-17-diäthylketal (II) mit LiAlH_4 . 200 mg II wurden in 9 cc abs. Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 176 mg LiAlH_4 in 15 cc abs. THF unter Rühren und Eis-Kühlung innerhalb von 30 Min. getropft und dann bei Raumtemperatur 3 Std. lang weiter gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Eiskühlung mit einem Gemisch von 10 cc einer 0.886M Rochelle'schen Salz-Lösung und 2 cc einer 0.5M Weinsäurelösung versetzt und nach Zugabe von etwas Wasser mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge wurden nach Waschen mit Wasser (zweimal) und Trocknen über Na_2SO_4 im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (189.6 mg) wurde dann in 14.5 cc Me gelöst, mit 5.8 cc 2N NaOH versetzt und unter einem N_2 -Strom 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab 203 mg Eindampfrückstand, der ohne weiteres mit 2.4 cc Ac_2O und 3 cc Py bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert wurde. Die übliche Aufarbeitung ergab 248 mg teilweise kristallisierten Eindampfrückstand. Dieser wurde aus An und Ae umkristallisiert. 63.1 mg rohes XXIII vom Schmp. 228–235°. Der Mutterlaugenrückstand (195 mg) wurde an 4 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Pe-Bzl 2:1 eluierten Fraktionen (Nr. 8–12) ergaben aus Ae und Pn 9.8 mg rohes XXII, das nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 143–147° schmolz. Die mit Bzl-Chf 9:1, 8:2 und 1:1 eluierten Fraktionen

* Über die stufenweise verlaufende LiAlH_4 -Reduktion der angularen Cyangruppe ist eine noch nähtere Diskussion in der im Referat (1) angegebenen Mitteilung beschrieben.

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

ergaben aus An und Ae weitere 30·1 mg von XXIII vom Schmp. 231–234°. Zur Analyse wurde XXIII weiter umkristallisiert und schmolz danach bei 233–236°. XXIII zeigte eine deutliche positive Zimmermann-Farbreaktion.

dl-D-Homo-18-oxo-androstan-3β-ol-17-on-3-acetat-17-diäthylketal XXII. Schmp. 143–147°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 2710 (CHO), 1732 (AcO), 1718 (Schulter, CHO), 1248, 1022 (AcO), 1128, 1051 ($\begin{array}{c} \text{OEt} \\ \backslash \\ \text{C}=\text{O} \\ / \\ \text{OEt} \end{array}$). (Gef.: C, 71·55; H, 9·74. C₂₈H₄₄O₆ (M.G. 434·60) Ber.: C, 71·85; H, 9·74%).

dl-D-Homo-18-aminomethyl-androstan-3β-ol-17-on-diacetat XXIII. Prismen aus An und Ae, Schmp. 233–236°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 3338 (NH), 1734 (AcO), 1715 (C=O), 1685, 1534 (NH—CO), 1237, 1020 (OAc), (Gef.: C, 69·96; H, 9·29; N, 3·02. C₂₄H₃₈O₄N·1/2H₂O (M.G. 412·55) Ber.: C, 69·87; H, 9·28; N, 3·39%).

(2) Umsetzung von XXIII mit abs. Alk und abs. Bzl in Gegenwart von TsOH. 50 mg XXIII wurden mit 12·5 cc abs. Alk und 21 cc abs. Bzl in Gegenwart von 100 mg TsOH·H₂O langsam destilliert, wobei durch Zutropfen eines Mischlösungsmittels von abs. Alk und abs. Bzl im gleichen Verhältnis das ursprüngliche Volumen der Lösung immer konstant behalten wurde. Nach 15 Std. wurde die Lösung abgekühlt, mit 43 mg wasserfreiem NaOAc versetzt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde nach Zugabe von etwas Wasser mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 54·3 mg Rückstand, der sofort mit 0·6 cc Ac₂O und 1 cc Py acetyliert wurde. Die übliche Aufarbeitung ergab 73·9 mg rohes Acetat, das an 2 g Al₂O₃ (Woelm, Akt. II) chromatographiert wurde. Die mit Pe-Bzl 1:1 und 1:2 eluierten Fraktionen ergaben aus Ae und Pn 16 mg rohes XXIV vom Schmp. 174–175°, das nach weiterem Umkristallisieren bei 179–180° schmolz.

dl-D-Homo-17α-äthoxy-(17β → 18)-cycloimin-diacetat XXIV. Schmp. 179–180°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1731 (OAc), 1650 (—CO—N—), (Gef.: C, 70·57; H, 9·67; N, 2·96. C₂₆H₄₁O₄N·1/2H₂O (M.G. 440·6) Ber.: C, 70·87; H, 9·61; N, 3·17%).

II. Reduktion von 13β-Cyan-17-äthylenketal

(1) Reduktion mit 5 Mol LiAl(OEt)₃H,² LiAl(OEt)₃H,³ und 3 Mol von LiAlH₄. Die Reduktion von dl-18-Nor-D-Homo-13β-cyan-androstan-3β-ol-17-on-3-acetat-17-äthylenketal (IV) mit den oben im Titel genannten Reduktionsmitteln war erfolglos. Die I.R.-Spektren der rohen Produkte zeigten, dass bei Verwendung von 5 Mol LiAl(OEt)₃H nur die 3β-Acetoxygruppe und bei Verwendung von 5 Mol LiAl(OEt)₃H, sowie von 3 Mol LiAlH₄, außer der 3β-Acetoxygruppe die 13β-Cyangruppe nur zu einem sehr geringen Teil angegriffen wurde. Daher wurde auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet.

(2) Reduktion mit 10 Mol LiAl(OEt)₃H₂. Eine LiAl(OEt)₃H₂-Tetrahydrofuranlösung wurde aus 15·5 cc einer 0·312M⁷ LiAlH₄-Tetrahydrofuranlösung und 350 mg (3·98 m. Mol) Äthylacetat hergestellt. Zu dieser Lösung wurde unter Eiskühlung und Röhren eine Lösung von 160 mg (0·398 m. Mol) IV in 8 cc THF innerhalb von 5 Min. zugetropft und bei der gleichen Temperatur 30 Min., dann bei Raumtemperatur 3·5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann wieder abgekühlt und mit einer Mischlösung von 4 cc einer 0·886M Rochelle'schen Salz-Lösung und 0·36 cc einer 0·5M Weinsäure-Lösung versetzt und dann dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 214 mg Eindampfrückstand (rohes XIV), dessen I. R.-Spektrum (Nujol) Banden für OH bei 3508, 3458 cm⁻¹, für CH=NH bei 3258, 1635 cm⁻¹, für CN (schwach) bei 2218 cm⁻¹ und für Aldehyd (schwach) bei 2700, 1716 cm⁻¹ zeigte. Dieses wurde dann in 9 cc Me gelöst, mit 1 cc 2N NaOH versetzt und 5 Min. in einer N₂-Atmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde mit Essigsäure neutralisiert, im Vakuum eingeengt und dreimal mit Chf extrahiert. Die Chf-Extrakte ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄, Eindampfen im Vakuum 213 mg Eindampfrückstand, der ohne weiteres mit 3 cc Ac₂O und 5 cc trocknem Py bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert wurde.

Die übliche Aufarbeitung ergab 224 mg rohes Acetat, das an 8 g Al₂O₃ (Woelm, Akt. III, neutral) chromatographiert wurde. Die mit Pe-Bzl (4:1)–(7:3) eluierten Fraktionen (Nr. 13–20) ergaben aus An und Ae insgesamt 34·8 mg rohen Aldehyd (XV) vom Schmp. 157–172°, der nach weiterem Umkristallisieren bei 170–176° schmolz. Aus den mit Pe-Bzl (3:2)–(3:7) eluierten Fraktionen wurde aus An und Ae 62 mg Ausgangsmaterial vom Schmp. 230–237° erhalten.

² Die Bestimmung der Molarität der LiAlH₄-Lösung wurde nach der Angabe von John A. Kryniitsky, *Analyt. Chem.* 20, 311 (1948) durchgeführt.

(3) Reduktion mit 10 Mol von LiAlH₄. Zu 20 cc einer 0·172M⁷ LiAlH₄-THF-Lösung wurde unter Eiskühlung sowie kräftigem Röhren eine Lösung von 138·5 mg (0·343 m. Mol) IV innerhalb von 30 Min. getropft und dann bei Raumtemperatur 3 Std. lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann abgekühlt und mit 10 cc Wasser versetzt. Das Reaktionsgut wurde dann 8 Min. unter Rückfluss gekocht, um das gebildete Imid zu verseifen. Im Vakuum wurde das Lösungsmittel bis ca. zur Hälfte abdestilliert, unter Eiskühlung mit Essigsäure neutralisiert und anschliessend dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 142·4 mg kristallinisches Produkt, dessen I.R.-Spektrum (Nujol) Banden für OH bei 3580–3520 cm⁻¹, für Aldehyd bei 2730, 2702, 1729 und 1708 cm⁻¹ (C—H und C=O, gespalten) und für Ketal bei 1099 cm⁻¹ zeigte. Dieses Produkt wurde ohne weiteres mit 1·5 cc Ac₂O und 2·5 cc Py bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 160 mg kristallinisches Acetat, das aus An und Ae (abs.) umkristallisiert wurde. Der so erhaltene Aldehyd XV (62·4 mg der ersten Kristalle) schmolz bei 147–173°. Weitere Umkristallisation erhöhte zwar den Schmp. bis auf 151–180°, ergab aber keine Verschärfung. Das ganze Produkt wurde daher einer Chromatographie an 8 g Al₂O₃ (Woelm, Akt. III, neutral) unterworfen. Die mit Pe-Bzl (9:1)-(2:1) eluierten Fraktionen (Nr. 7–28) ergaben aus wenig An und abs. Ae (Peroxydfrei) 50·3 mg Aldehyd (XV) in Platten vom Schmp. 170–179°, aus der Mutterlauge weitere 20·4 mg vom Schmp. 161–173°, das nach weiterem Umkristallisieren bei 172–179° unter Schäumen schmolz. Die mit Bzl eluierten Fraktionen ergaben aus An und Ae ein wenig eines unidentifizierten Produktes vom Schmp. 153–155°, das aber nicht weiter untersucht wurde.

dl-d-Homo-18-oxo-androstan-3β-ol-17-on-3-acetat-17-äthylenketal XV. Schmp. 172–179° unter Schäumen, I.R. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 2742 (mittel, scharf; Aldehyd), 2680 (schwach, scharf; Aldehyd), 1726 (Acetoxy und Aldehyd), 1708 (Aldehyd) 1122, 1099 (Ketal), 1247, 1022 (Acetoxy), U.V. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (e): 290–292(35), (Gef.: C, 71·00; H, 8·92. C₂₄H₃₆O₆ (M.G. 404·53) Ber.: C, 71·25; H, 8·91%).

III. Huang Minlon'sche Reduktion von dl-d-Homo-18-oxo-androstan-3β-ol-17-on-3-acetat-17-äthylenketal (XV)

Eine Mischung von 60 mg XV, 106 mg KOH, 0·3 cc 80% Hydrazinhydrat und 2 cc Triäthylen-glykol wurde auf 130–135° erhitzt und 1 Std. bei gleicher Temperatur belassen. Dann liess man die Innentemperatur allmählich bis auf 210–220° ansteigen (30 Min.), während sich das Wasser und das überschüssige Hydrazinhydrat langsam abdestillieren liess; anschliessend wurde die Reaktionslösung 3 Std. auf die gleiche Temperatur erhitzt, wobei eine heftige N₂-Entwicklung beobachtet wurde.

Nach dem Erkalten wurde die Mischung in Eis-Wasser gegossen und dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen in Vakuum 65·9 mg kristallinisches Reduktionsprodukt, das aus Alk 25·4 mg rohes XVI in Blättern vom Schmp. 218–222° und aus der Mutterlauge weitere 9·4 mg vom Schmp. 213–219° (total 34·8 mg, 67·3% der Theorie) ergab. Weiteres Umkristallisieren aus An–Ae ergab das reine XVI vom Schmp. 221–223°.

25·8 mg davon wurden mit 0·9 cc Ac₂O und 1·5 cc trockenem Py bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 28·6 mg rohes Acetat, das aus Ae und Pn 12·3 mg Acetat XVII in Prismen vom Schmp. 164–166°/173–174° (Doppelt-Schmp.) ergab. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand erneut aus Me und ein wenig Ae umkristallisiert und ergab weitere 6·2 mg von XVII in Prismen vom Schmp. 164°/170–173° (insgesamt 18·5 mg).

dl-d-Homo-androstan-3β-ol-17-on-17-äthylenketal XVI. Blätter aus Alk oder An und Ae, Schmp. 221–223°, I.R. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 3602, 3551 (OH), 1102, 1075 ($\left<\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array}\right>$), (Gef.: C, 75·71; H, 10·38. C₂₂H₃₆O₃ (M.G. 348·51) Ber.: C, 75·81; H, 10·41%).

dl-d-Homo-androstan-3β-ol-17-on-17-äthylenketal-3-acetat XVII. Prismen aus Ae und Pn, Schmp. 164–166°/173–174°, I.R. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 1731, 1241, 1028, 1020 (AcO), 1102, 1078 ($\left<\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array}\right>$), (Gef.: C, 73·76; H, 9·80. C₂₄H₃₈O₄ (M.G. 390·54) Ber.: C, 73·80; H, 9·81%).

IV. Ketalabspaltung des dl-d-Homo-androstan-3β-ol-17-on-3β-acetat-17-ketals (XVII)

7 mg rohes XVII wurden in 0·5 cc Eisessig gelöst, in der Wärme mit 0·25 cc Wasser versetzt und dann 30 Min. auf 100° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum vollständig abdestilliert und der Rückstand (7 mg) wurde dann in Ae aufgenommen, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der

Eindampfrückstand wurde erneut aus Ae und Pn umkristallisiert. Dies ergab 6 mg rohes XVIII in Platten (Busch) vom Schmp. 145–148°, welches bei der Mischprobe und dem Vergleich der I.R.-Spektren mit dem im anderen Versuch (Durchlauf-Versfahren s. unten) bereiteten Präparat (Schmp. 154–157°/163°) identisch war.

dl-D-Homo-androstan-3β-ol-17-on-3-acetat XVIII. Platten aus An und Ae Schmp. 154–157°/160–163°, I.R. $\tau_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 1739 (AcO), 1711 (C=O), 1248, 1239, 1028, (Gef.: C, 76.30; H, 9.77. C₂₂H₃₄O₃ (M.G. 346.49) Ber.: C, 76.26; H, 9.89%).

V. Durchlauf-Versfahren für die Darstellung von XVIII ausgehend von IV

Zu einer Lösung von 1.23 g LiAlH₄ in 100 cc abs. THF wurde unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 1.3 g IV in 30 cc abs. THF innerhalb von 30 Min. eingetropft und dann 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurde das Reaktionsgemisch mit einer Mischlösung von 20 cc einer 0.886M Rochelle'schen Salz-Lösung und 5 cc einer 0.5M Weinsäure-Lösung, dann mit etwas Wasser versetzt und dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 1.32 g kristallinisches Produkt, dessen I.R.-Spektrum (Nujol) Banden für Hydroxyl bei 3380, 1038 cm⁻¹, für Imid bei 3270 (scharf), 1633 cm⁻¹ (stark, scharf) und für Ketal bei 1126, 1098 cm⁻¹ zeigte. Das Imid wurde nicht rein isoliert.

Das ganze Produkt wurde in 100 cc Me gelöst, mit 11 cc 2N NaOH versetzt und dann im N₂-Strom 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Das Me wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und dann dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 1.223 g kristallinischen Eindampfrückstand (rohen Aldehyd XV, OH anstatt OAc).

Eine Mischung des oben erhaltenen rohen Aldehyds mit 6.1 cc 80-proz. Hydrazinhydrat, 2.14 g KOH und 41 cc Triäthylenglykol wurde langsam erhitzt und eine Stunde lang bei 130–150° gehalten; innerhalb von 30 Min. wurde die Innentemperatur allmählich bis auf 210–220° erhöht und 3 Std. lang bei gleicher Temperatur gehalten. Die Reaktionslösung wurde dann in die etwa zweifache Menge Eiswasser gegossen und dann viermal mit Chf extrahiert. Die Chf-Extrakte wurden zweimal mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterliess 1.218 g kristallinisches Reduktionsprodukt (XVI), das ohne weiteres einer Ketalabspaltung unterworfen wurde. Es wurde dazu in 40 cc Eisessig gelöst. Unter Schwenken wurden bei 95–100° 20 cc Wasser rasch zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann eine viertel Std. lang bei gleicher Temperatur erhitzt, im Vakuum bis zu einem Drittel des Volumens eingeengt und dann fünfmal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Extrakte wurden im Gegenstrom mit 2N Na₂CO₃, dann mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Zuletzt wurde das so erhaltene kristallinische 3-Hydroxy-17-keton (1.006 g) mit 7 cc Ac₂O und 10 cc Py bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 1.167 g kristallinisches Rohacetat, das direkt aus An und Ae umkristallisiert wurde. 499 mg erste Kristalle von XVIII in Platten vom Schmp. 152–154° und aus der Mutterlauge weitere 186 mg XVIII vom Schmp 149–153°. Die ersten Kristalle wurden nochmals aus An und Ae umkristallisiert und ergaben das reine XVIII vom Schmp. 154–157°/160–163° (Doppel-Schmp.). Die letzte Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand (462 mg) wurde an 15 g Al₂O₃ (Woelm, Akt. II, neutral) chromatographiert. Die mit Pe-Bzl (4:1)–(1:1) eluierten Fraktionen ergaben aus Ae und Pn 97.6 mg XVIII vom Schmp. 152–154°/160° und aus der Mutterlauge weitere 37.4 mg vom Schmp. 150–154°/158–160°. Die mit Pe-Bzl (1:2)–Bzl eluierten Fraktionen ergaben aus Ae und Pn 14.2 mg *dl-D-Homo-18-nor-Δ^{13(17α)}-androsten-3β-ol-17-on-3-acetat* (I-Acetat) vom Schmp. 134–136° (Mischprobe).

Insgesamt wurden 820 mg *dl-D-Homoandrostan-3β-ol-17-on-3-acetat* XVIII (73.2% der Theorie bezogen auf IV) erhalten.

VI. Oxydation von *dl-D-Homo-18-oxo-androstan-3β-ol-17-on-17-äthylenketal* (XV)

80 mg XV wurden in 15 cc über KMnO₄ frisch destillierten An gelöst und dazu wurde unter Röhren bei Raumtemperatur 0.5 cc CrO₃–H₂SO₄ Reagenz (8N)⁶ rasch getropft und weiter 20 Min. lang gerührt. Nach Zugabe von fünf Tropfen Me und danach 50 cc Wasser wurde dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 119 mg Eindampfrückstand, der sofort in 10 cc An gelöst, mit 2 cc 2N HCl versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht wurde. Nach Zugabe von 300 mg wasserfreiem

NaOAc wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt, mit etwas Wasser versetzt und dann dreimal mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 , Eindampfen im Vakuum 124.3 mg Eindampfrückstand, der mit 1 cc 2N Na_2CO_3 in 10 cc Me durch Kochen (1.5 Std.) verseift wurde. Das Me wurde im Vakuum abdestilliert, mit etwas Wasser versetzt, und dann dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Lösungen wurden zweimal mit 2N NaOH extrahiert und dann mit Wasser gewaschen. Die alkalischen Lösungen und das Waschwasser wurden vereinigt und unter Eiskühlung mit konz. HCl bis auf pH 3 angesäuert. Die ausgeschiedene Säure XIX wurde in Chf aufgenommen. Eindampfen der gewaschenen, dann getrockneten Chf-Extrakte im Vakuum hinterliess 48.5 mg kristallinische Säure XIX, die durch Waschen mit Ae grob gereinigt wurde (37 mg). Andererseits wurde aus den ersten Chf-Auszügen 57.8 mg neutraler Anteil erhalten, der aber nicht weiter untersucht und verworfen wurde. Die so erhaltene rohe Säure (37 mg) wurde mit ätherischer CH_2N_2 -Lösung in Dioxan methyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 36.8 mg rohen Ester (XIII), der aus Chf-Ae 12.0 mg XX in Säulen vom Schmp. 186–191°, aus der Mutterlauge weitere 14.6 mg von XX vom Schmp. 184–187° ergab. Der so erhaltene Ester (XX) erwies sich nach einer Mischprobe und dem Vergleich der I.R.-Spektren als identisch mit dem auf anderem Wege hergestellten Präparat (Schmp. 192–198°).*

Die zweiten Kristalle (14.6 mg) wurden in 0.5 cc Py gelöst, mit 12 mg Benzoylchlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 20.6 mg rohes Benzoat, das aus An und Ae 7.6 mg Benzoat (XXI) in Säulen vom Schmp. 228–232° und aus der Mutterlauge weitere 5.0 mg XXI ergab. Die ersten Kristalle wurden nochmals aus An und Ae umkristallisiert und ergaben ein fast reines Präparat vom Schmp. 231–235°, das mit dem authentischen Präparat (Schmp. 234–235°)⁴ verglichen wurde (I.R., Mischprobe) und sich ebenfalls als identisch erwies.

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.