

TOTALSYNTHETISCHE UNTERSUCHUNGEN AN STEROIDEN—X*

TOTALSYNTHESE VON RAC. 5 α -PREGN-16-EN-20-ON-3 β -OL-3-ACETAT UND RAC. 16-ACETYL-ANDROST-16-EN-3 β -OL-3-ACETAT

W. NAGATA, T. TERASAWA, S. HIRAI und KEN'ICHI TAKEDA

Forschungslaboratorium der Shionogi Pharmazeutischen AG.

Amagasaki-shi, Hyohgo-ken, Japan

(Received 30 August 1960)

Zusammenfassung—rac. D-Homo-androstan-3 β -ol-17-on-acetat V liess sich durch Umsetzung mit CH₃MgJ und nachfolgende Acetylierung in 17 α -Methylhydrin VII verwandeln, das durch Wasserabspaltung mit POCl₃ und Pyridin ein Gemisch von zwei isomeren endocyclischen ungesättigten Produkten (XII) ergab. Vier cis-Diole, die durch OsO₄-Oxydation aus XII entstanden sind, konnten sowohl strukturell als auch räumlich aufeinander bezogen werden. Durch Identität des I.R.-Spektrums stellte es sich heraus, dass eines von diesen vier cis-Diolen, XVa ein Racemat des natürlichen, optisch aktiven D-Homo-17 β -methylandrostan-3 β ,17 α ,17 α -triol-3-monoacetat XVb darstellt. Somit wurde bestätigt, dass der Grundkörper der bisher abgeleiteten Zwischenverbindungen denselben sterischen Aufbau wie die natürlichen Steroide besitzt. Ein Paar Diole, XIII und XVa, und ein anderes Paar Diole XIV und XVI liessen sich mit HJO₄ zu den Ketoaldehyden XIX bzw. XX oxydieren, die durch Ringschluss mit Triäthylamin-Acetat in die Endprodukte, rac. 16-Acetyl- Δ^{16} -androsten-3 β -ol-acetat XXIIa bzw. rac. Δ^{16} -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-acetat XXIIIa übergeführt wurden. XXIIa und XXIIIa erwiesen sich durch Vergleich der I.R.-Spektren, der U.V.-Spektren und der papierchromatographischen Rf-Werte der verseiften Alkohole als die Racematen der entsprechenden natürlichen Verbindungen XXIIb bzw. XXIIIb.

In den vorhergehenden Mitteilungen dieser Reihe sind die Synthesen von rac. D-Homoandrostan-17-on-3 β -ol-acetat (V)* und rac. D-Homo-18-norandrostan-17-on-3 β -ol-13 β -carbonsäuremethyl-ester (III)¹ beschrieben worden, wobei die erste Substanz durch Huang Minlon'sche Reduktion aus der entsprechenden 13 β -Aldehydverbindung (I) und die zweite Substanz sowohl durch Abbau der Brückenverbindung II mit verd. Natronlauge als auch durch direkte Oxydation mit CrO₃ aus I erhalten wurde.

In dieser Mitteilung berichten wir über die D-Homoring-Kontraktion von V, die endlich eine erfolgreiche Synthese der rac. Steroide herbeiführte und damit die Richtigkeit der bisher angenommenen räumlichen Konfigurationen der Grundkörper endgültig bewies.

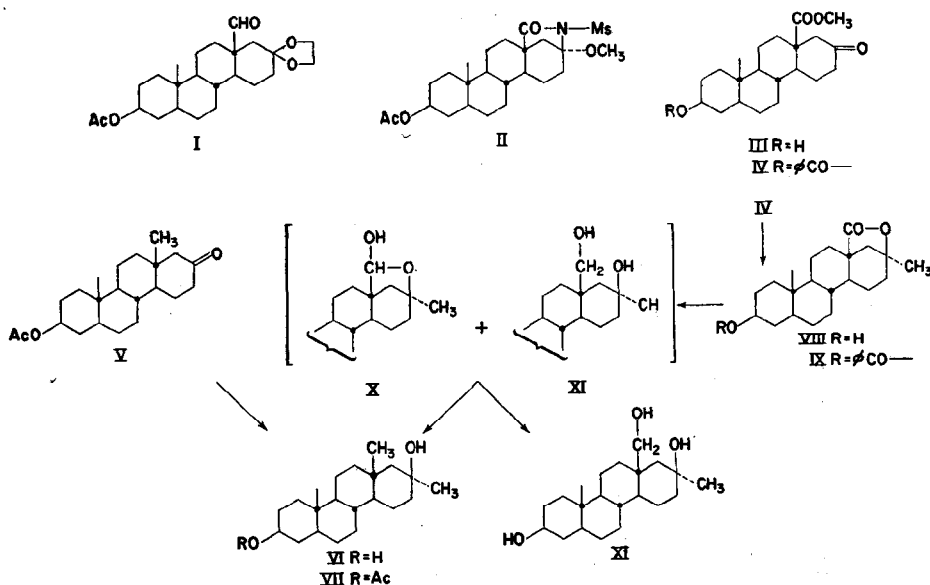
Setzt man V mit einem Überschuss an CH₃MgJ in Benzol um, so bildet sich nach anschliessender Acetylierung ein Methylhydrinacetat VII in guter Ausbeute (82.5%), wobei die Einführung des Methylrestes stereoselektiv von der α -Seite des Steroidmoleküls erfolgt. Dies konnte wie folgt durch Überführung des gleichen VII aus Lakton IX einwandfrei bestätigt werden. III wurde nach der Benzoylierung (IV) mit einem Überschuss an CH₃MgJ in Tetrahydrofuran (THF) umgesetzt, wobei erwartungsgemäss die Benzoylgruppe wegen ihrer relativ geringen Reaktivität der

* IX Mitt.: W. Nagata, *Tetrahedron* 13, 287 (1961).

¹ W. Nagata, VII. Mitt. dieser Reihe, *Tetrahedron* 13, 268 (1961).

Carbonyl-Funktion fast nicht, und der 13-Carbonsäureester wegen seiner räumlich gehinderten Lage gar nicht angegriffen wurden. Ferner erzwang die umfangreiche 13-Carbomethoxygruppe die Einführung des Methylrestes an die 17-Carbonylgruppe nur von der α -Seite des Moleküls und somit ergab sich ein stereoselektiver Verlauf der Bildung von γ -Lakton-Benzoat IX, das durch alkalische Verseifung glatt freien Alkohol VIII ergab. Eine bessere Ausbeute von IX wurde aber durch anschliessende Zurückbenzoylierung erreicht. Ausser dem Hauptprodukt IX wurde dabei auch ein hochschmelzendes Produkt (Schmp. über 300°) in kleiner Menge erhalten, das nach seinem I.R.-Spektrum ebenfalls neben der Benzoatgruppe noch eine γ -Lakton-gruppierung besitzt.* Es wurde demnach vermutet, dass es sich bei ihm um ein dimeres Produkt handelt. Dieses wurde aber nicht weiter untersucht.

In der Absicht, dieses Lakton glatt in ein 18-Oxohemiacetal X zu verwandeln, wurden nun VIII sowie IX in Anlehnung an die Literatur² mit der kontrollierten Menge an LiAlH_4 in THF reduziert. Es ergab sich nach mehrmaligen Versuchen unter verschiedenen Bedingungen, dass die Reduktion hierbei nicht in einheitlicher Weise verlief und immer ein Gemisch von 18-Oxohemiacetal X und 18-Hydroxyverbindung XI lieferte. Dieses Gemisch wurde danach einer Huang Minlon'schen Reduktion unterworfen und nach der chromatographischen Trennung des Reduktionsproduktes an Al_2O_3 wurden zwei Produkte, Diol VI und Triol XI, erhalten. Das erstere ergab nun nach Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin Monoacetat VII, das sich durch den Misch-schmelzpunkt sowie den Vergleich der I.R.-Spektren mit dem oben erwähnten, aus V abgeleiteten Diolmonoacetat als identisch erwies. Da sich dieses Methylhydrin von γ -Laktonbenzoat IX ableiten liess, besitzt die am C_{17} stehende hydroxylgruppe zweifellos die β -Konfiguration, d.h. die axial-Konformation.

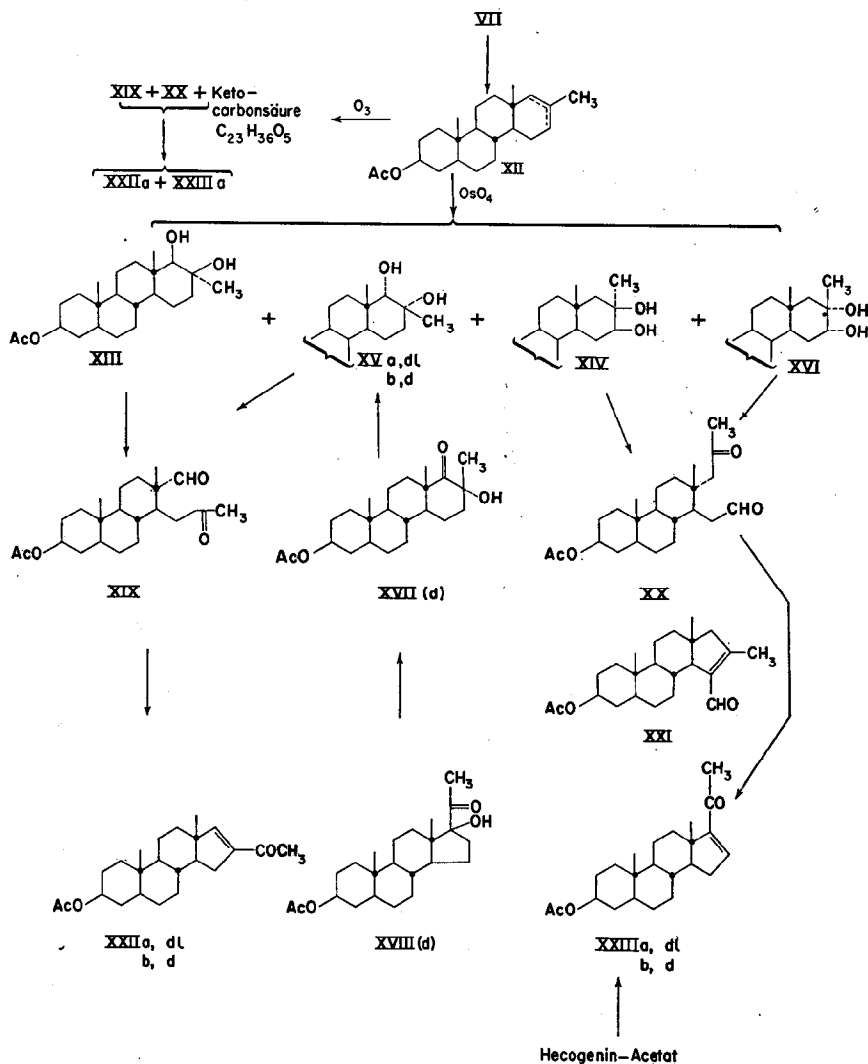


Trans-diaxiale Wasserabspaltung von Methylhydrin VII mit POCl_3 und Pyridin

* s. experimenteller Teil.

² J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Überwasser, P. Wieland und A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **40**, 2291 (1957).

verlief nicht in gleicher Weise wie beim 3 β -Methyl-cholestan-3 α -ol,³ wobei fast ausschliesslich Δ^2 -Steroid entstand,⁴ und ergab ein Gemisch von Δ^{16} - sowie $\Delta^{17(17a)}$ -17-Methyl-D-homo-androstan-3 β -ol-acetat (XII). Aus dem Ergebnis der unten erwähnten Oxydation mit OsO₄ zeigte sich, dass das Mischungsverhältnis der beiden ungesättigten Produkte ungefähr 1:1 war und sich dabei fast kein exocyclisch ungesättigtes



Produkt bildete. Die Trennung dieses Gemisches in zwei Komponente durch Al₂O₃-Chromatographie war erfolglos. Daher wurde dieses einer OsO₄-Oxydation unterworfen. Durch die Al₂O₃-chromatographische Trennung des Oxydationsproduktes wurden nun vier *cis*-Diole, **XIII**, **XIV**, **XVa** und **XVI** nach der Reihe der Eluierung

³ D. H. R. Barton, A. da. S. Campos-Neves und R. C. Cookson, *J. Chem. Soc.* 3500 (1956).

⁴ vgl. R. B. Turner, W. R. Meador und R. E. Winkler, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 4122 (1957).

und in vorwiegender Menge an XVa und XVI erhalten. Durch Identität des I.R.-Spektrums in CHCl_3 stellte sich heraus, dass eines von diesen vier *cis*-Diolen, XVa, ein Racemat des optisch aktiven *cis*-Diols XVb darstellt, das aus dem schon bekannten natürlichen D-Homoannulationsprodukt XVII^{5,6} durch Reduktion mit Aluminiumisopropoxyd⁷ erhalten wurde. XVII wurde hierbei in Anlehnung an die Angabe von Elphimoff-Felkin *et al.*⁵ aus 5 α -Pregnan-3 β ,17 α -diol-20-on-acetat XVIII durch Einwirkung von BF_3 hergestellt. Dadurch konnte die Identität der bisher angenommenen räumlichen Anordnung der asymmetrischen Kohlenstoffatome des Grundkörpers mit derjenigen des natürlichen Steroides endgültig bewiesen werden. Ausserdem erwies sich dadurch die Konfiguration der zwei Hydroxylgruppen von XVa als 17 α und 17 $\alpha\alpha$. Da sich XIII durch Perjodsäure-Oxydation in ein und denselben aus XVa abgeleiteten Ketoaldehyd XIX verwandelte, orientierte sich die Hydroxylgruppe von XIII nach 17 β und 17 $\alpha\beta$. Die übrigen zwei Produkte, d.h. XIV und XVI, stellen also die 16,17-Diole dar, weil sich dieses Paar durch HJO_4 -Oxydation in einem anderen Ketoaldehyd XX überführen liess. Gemäss des Prinzips des α -Seiten-Angriffs, das hier in der Beziehung zwischen einem anderen Diol-Paar, XIII und XVa schon verwirklicht wurde, dürfte man dem in grosser Menge gebildeten Diol XVI die 16 α , 17 α , und dem anderen XIV die 16 β , 17 β -Konfiguration zukommen lassen. Somit konnten die vier Diole strukturell sowie räumlich klar aufeinander bezogen werden. Da hierbei kein 17-Hydroxymethyl-17-ol erfasst wurde und da die gesamten Ausbeuten an 16,17- und 17,17a-Diolen ungefähr gleich waren, ist zu schliessen, dass die ursprüngliche ungesättigte Verbindung XII hauptsächlich aus der äquivalenten Menge von Δ^{16} - und $\Delta^{17(17a)}$ -17-Methyl-D-homo-androsten-3 β -ol-acetat besteht.

Der Ringschluss der schön kristallisierten Ketoaldehyde, XIX und XX zum entsprechenden fünf-gliedrigen D-Ring gelang glatt erst in Anlehnung an die Angabe von W. J. van der Burg *et al.*⁸ durch Kochen der Xylol-Lösung in Gegenwart von Triäthylamin-Acetat in einem evakuierten Gefäss und lieferte die gewünschten Endprodukte, nämlich, d1-16-Acetyl- Δ^{16} -androsten-3 β -ol-acetat vom Schmp. 163–165° XXIIa bzw. d1- Δ^{16} -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-acetat vom Schmp. 167–169° XXIIIa. Dabei erwies sich die Verwendung von Piperidin-Acetat, Natriumäthylat und verd. Natronlauge als Kondensationsmittel in Stickstoff-Atmosphäre bei gewöhnlichem Druck als erfolglos. Ferner wurde gezeigt, dass beim Ringschluss von XX, das isomere Produkt XXI nicht gefasst werden konnte. Dies ist, wie schon R. B. Woodward *et al.*⁹ erwähnt haben, auf die durch die räumliche Abstossung zwischen der Aldehyd- und der C $_7$ -Methylengruppe bedingte Unstabilität der Verbindung XXI zurückzuführen.†

Das I.R.-Spektrum von XXIIa in CS_2 war mit demjenigen des aus dem Diol XVb nach den gleichen Reaktionsfolgen erhaltenen, optisch aktiven 16-Acetyl- Δ^{16} -androsten-3 β -ol-acetates XXIIb, wie aus der Abbildung 2 zu ersehen ist, in allen Einzel-

† In dem bicyclischen Ringsystem ist keine solche Wechselwirkung vorhanden und daher bildet sich das Produkt von Typs XXI. vgl. N. L. Wendler und H. L. Slaters, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 3937 (1958).

⁵ I. Elphimoff-Felkin und A. Skrobak, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 742 (1959).

⁶ D. K. Fukushima, S. Dobriner, M. S. Heffler, T. H. Kritchevsky, F. Herling und G. Roberts, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 6585 (1955).

⁷ vgl. N. L. Wendler und D. Taub, *J. Org. Chem.* **23**, 953 (1958).

⁸ W. J. van der Burg, D. A. van Dorp, O. Schindler, C. M. Siegmund und S. A. Szpilfogel, *Rec. Trav. Chim.* **77**, 171 (1958).

⁹ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler und W. M. McLamore, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 4223 (1952).

heiten identisch. Die U.V.-Spektren der beiden waren ebenfalls identisch. Die weitere Identifizierung wurde dann durch Papierchromatographie der beiden verseiften, freien Alkohole durchgeführt, wobei beide Substanzen in einem System Formamid-Aceton (1:2)/Toluol-Cyclohexan (1:3) denselben *R_f*-Wert 0.85 ergaben.

Ferner lieferte das andere synthetisierte rac. Steroid, dl- Δ^{16} -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-acetat XXIIIa ebenfalls ein vollständig identisches I.R.- (Abb. 1) sowie U.V.-Spektrum wie dasjenige des in der Literatur schon bekannten, optisch aktiven Δ^{16} -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-acetates XXIIIb, das nach der Angabe von A. F. B. Cameron *et al.*¹⁰ aus Hecogenin-Acetat hergestellt wurde. Die Beziehung beider Substanzen wurde auch durch denselben *R_f*-Wert 0.87 ihrer verseiften freien Alkohole auf einem Papierchromatogramm in dem oben beschriebenen Lösungsmittelsystem völlig gesichert.

Ausserdem konnten XXIIa und XXIIIa aus XII durch Ozonisierung und nachfolgenden Ringschluss der gebildeten rohen Ketoaldehyde, wie oben, mit Triäthylamin-Acetat in Xylol-Lösung, wenn auch in etwas schlechterer Ausbeute, gleicherweise erhalten werden, wobei sich in der ersten Oxydationsstufe bei der Verwendung von einem Überschuss an O_3 eine Ketocarbonsäure vom Schmp. 226–230° in einer Ausbeute von 15–20% bildete. Diese stellte scheinbar ein weiteres Oxydationsprodukt von Ketoaldehyd XIX oder XX dar und die Analysenwerte stimmten auch damit sehr gut überein. Dieses Produkt wurde aber nicht weiter untersucht.

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 unkorrigiert. Wenn nicht anders angegeben, wurden Substanzproben zur Elementaranalyse 3 Std. lang 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 mehr getrocknet. Die Adsorptionschromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode¹¹ durchgeführt. Es werden folgende Abkürzungen benützt; Pe = Petroläther, Ae = Äther, Alk = Alkohol, An = Aceton, Bzl = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pn = Pentan, Py = Pyridin, Akt. = Aktivität.

I. D-Homosteroid-Synthese aus 13 β -Carbonsäureester

(1) Benzoylierung von D-Homo-18-nor-13 β -carbomethoxy-androstan-3 β -ol-17-on (III)

100 mg III wurden in 0.5 cc trockenem Py gelöst, unter Eiskühlung sowie Schwenkung mit 80.5 mg (2 Äquiv.) Benzoylchlorid versetzt und dann bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen.

Die übliche Aufarbeitung ergab 140.4 mg eines kristallinen rohen Benzoats IV, das aus An und Ae umkristallisiert wurde. Erste Kristalle: 99.6 mg vom Schmp. 234–237°, zweite Kristalle aus der Mutterlauge: 14.0 mg vom Schmp. 226–234°: Totalausbeute, 113.6 mg (88% der Theorie).

dl-D-Homo-18-nor-13 β -carbomethoxyandrostan-3 β -ol-17-on-3-benzoat (IV). Aus An und Ae, Schmp. 234–237°, I.R. ν_{\max}^{Nujol} cm^{-1} 3070 (ϕ), 1725 ($COOCH_3$), 1710 ($\phi-CO-O-$, $C=O$), 1604, 1586, 1490, 713 (ϕ), (Gef.: C, 74.67; H, 8.07. $C_{28}H_{38}O_5$ (M.G. 452.57) Ber.: C, 74.30; H, 8.02%).

(2) Umsetzung von IV mit CH_3MgJ

430 mg IV wurden in 20 cc wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Dazu wurde unter Rühren eine ätherische Grignard-Lösung, hergestellt aus 231 mg Mg und 1.5 g CH_3J in 6 cc abs. Ae, bei Raumtemperatur während 5 Std. langsam eingetropft. Nach weiterem einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. lang unter Rückfluss gekocht.

¹⁰ A. F. B. Cameron, R. M. Evans, J. C. Hamlet, J. S. Hunt, P. G. Jones und A. G. Long, *J. Chem. Soc.* 2807 (1955).

¹¹ T. Reichstein und C. W. Shoppee, *Disc. Faraday Soc.* Nr. 7, 305 (1949).

Unter Abkühlung mit Eiswasser wurde das Gemisch mit 5 cc Wasser, dann mit 10 cc 2N Salzsäure zersetzt und dann dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit 2N Na_2CO_3 , dann mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vak. 507.3 mg Eindampfrückstand, der sofort mit 730 mg Benzoylchlorid und 5 cc Py bei Raumtemperatur über Nacht zurückbenzoyliert wurde. Die übliche Aufarbeitung ergab 871.7 mg. rohes Benzoat, das an 15 g Al_2O_3 (Woelm, Akt. II, neutral) chromatographiert wurde.

Die Fraktionen Nr. 2–9 (eluiert mit Pe-Bzl (1:1)–(1:2)) ergaben aus An und Ae 159.3 mg rohes Lakton-Benzoat (IX) in feinen Nadeln vom Schmp. 244–246°, aus der Mutterlauge weitere 17.9 mg vom Schmp. 239–246°, das nach nochmaligem Umkristallisieren bei 246–248° schmolz. Die Fraktionen Nr. 15–18 (eluiert mit Bzl-Chf (9:1)) ergaben aus An und Ae 28.2 mg hochschmelzende Kristalle (Schmp. über 300°). Es wurde nach dem I.R.-Spektrum sowie den Analysenwerten vermutet, dass es sich bei diesen um ein dimeres Lakton-Benzoat $\text{C}_{56}\text{H}_{88}\text{O}_8$ handelt.

dl-D-Homo-18-nor-17 α -methyl-17 β -hydroxy-3 α -benzoyloxy-androstan-13 β -carbonsäure-(13 \rightarrow 17) β -Lakton (IX). Feine Nadeln aus An und Ae, Schmp. 246–248°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3070 (ϕ), 1767 (γ -Lakton), 1717 (ϕ -CO-O-), 1623, 1609, 1589, 1493, 718 (ϕ), 1282, 1124 (ϕ -CO-O-), I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Chf}}$ cm^{-1} 1763 (γ -Lakton) 1712, 1280, 1122 (ϕ -CO-O-), (Gef.: C, 77.07; H, 8.28. $\text{C}_{56}\text{H}_{88}\text{O}_4$ (M.G. 436.57) Ber.: C, 77.03; H, 8.31%).

Dimeres Lakton Benzoat (WN 227). Feine Kristalle aus An und Ae, Schmp. über 300°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3070 (ϕ), 1767 (γ -Lakton), 1728, 1714 (ϕ -CO-O-), 1607, 1590, 1495, 718 (ϕ), 1285, 1117 (ϕ -CO-O-), I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Chf}}$ cm^{-1} 1768 (γ -Lakton), 1714, 1280, 1122 (ϕ -CO-O-), Gef.: C, 75.72, 75.57; H, 8.42, 8.50. Kristallwasserbestimmung, Trocknen über P_2O_5 bei 100° 2 Std. dann bei 130° 1 Std. bei Torr. ergab keinen Gewichtsverlust. $\text{C}_{56}\text{H}_{88}\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (dimeres Laktonbenzoat) (M.G. 875.11) C, 75.48; H, 8.06. $\text{C}_{56}\text{H}_{72}\text{O}_9$ (M.G. 889.14) C, 75.62; H, 8.17%.

(3) Verseifung von IX

41 mg IX wurden in 2.5 cc Dioxan und 2.5 cc Me gelöst, mit einer Lösung von 61 mg KOH in 0.5 cc Wasser versetzt und dann 3 Std. im N_2 -Strom unter Rückfluss gekocht. Unter Eiskühlung wurde die Reaktionslösung mit konz. HCl angesäuert und dann dreimal mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit 2N Na_2CO_3 , dann mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vak. 35.8 mg kristallinisches Verseifungsprodukt, das aus An und Ae umkristallisiert wurde.

21.3 mg VIII in Platten vom Schmp. 225–226°, aus Mutterlauge weitere 8.4 mg vom Schmp. 218–220°.

dl-D-Homo-18-nor-17 α -methylandrostan-3 β ,17 β -diol-13 β -carbonsäure-(13 \rightarrow 17) β -Lakton (VIII). Platten aus An und Ae, Schmp. 225–226°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 3530 (OH), 1746 (γ -Lakton), (Gef.: C, 75.67; H, 9.63. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (M.G. 332.47) Ber.: C, 75.86; H, 9.70%).

(4) Lithiumaluminiumhydrid- und nachfolgende Huang Minlon'sche Reduktion von IX

(i) LiAlH_4 -Reduktion. Zu einer Lösung von 148 mg IX in 10 cc wasserfreiem THF wurde unter Eiskühlung sowie Rühren 1.8 cc einer ätherischen 0.248M LiAlH_4 -Lösung¹² (1.25 Mol Äquiv.) innerhalb von 15 Min. hinzugetropt und dann 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung mit Eiswasser wurde das Reaktionsgemisch durch Hinzugabe einer Mischung von 7 cc 0.88M Rochelle'scher Salz-Lösung und 5 cc 0.25M Weinsäure-Lösung zersetzt und dann fünfmal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser (zweimal), Trocknen über Na_2SO_4 und vollständigem Eindampfen im Vak. 134.4 mg Rückstand, dessen I.R.-Spektrum (Nujol) Banden für Hydroxyl bei 3500 cm^{-1} und 3310 cm^{-1} , stark geschwächte Lakton-Bande (ca. ein Zehntel) bei 1768 cm^{-1} , zwei Carbonyl-Banden (für Benzoat?) bei 1715 cm^{-1} und 1694 cm^{-1} , Banden für Benzoat bei 1285, 1122 cm^{-1} und für Bzl bei 1605, 1588, 717 cm^{-1} zeigte, woraus vermutet wurde, dass der γ -Lakton-Ring bevorzugt durch LiAlH_4 angegriffen wurde. Dieser rohe Eindampfrückstand wurde sofort einer Huang Minlon-Reduktion unterworfen.

Unter den noch milderen Reduktionsbedingungen (z.B. bei der Verwendung von 0.75- sowie 1-Mol. Äquiv. LiAlH_4 und bei Raumtemperatur) wurde das Ausgangsmaterial als Hauptprodukt zurückgehalten.

¹² J. A. Krynsky, *Analyt. Chem.* 20, 311 (1948).

Anwendung dieser Reduktion auf Hydroxylakton VIII ergab ein ungefähr gleiches Resultat.

(ii) *Huang Minlon-Reduktion*. 130 mg des oben beschriebenen Eindampfrückstands wurde mit 207 mg KOH und 0.38 cc 80%-Hydrazinhydrat in 2.8 cc Triäthylenglykol langsam erhitzt, wobei die Innentemperatur 30 Min. bei 120–140° gehalten, innerhalb von 1 Std. bis auf 210° erhöht und dann 2.5 Std. bei 210–220° belassen wurde.

Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und fünfmal mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge wurden der Reihe nach mit Wasser, 2N HCl, 2N Na₂CO₃ und Wasser gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Eindampfen im Vak. hinterliess 106.3 mg neutralen Anteil. Die wässrige Phase wurde unter Eis-Kühlung mit konz. HCl bis auf Kongograu angesäuert und dann mit Chf extrahiert. Die Chf-Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vak. 26.5 mg sauren Anteil, der aber nicht weiter verarbeitet wurde.

Der neutrale Anteil (106.3 mg) wurde einer Al₂O₃-Chromatographie (4 g, Woelm Akt. II, neutral) unterworfen. Die Fraktionen Nr. 14–22 (eluiert mit Bzl-Chf (1:2)-Chf) ergaben aus An 6 mg des gewünschten Reduktionsproduktes VI in Nadeln vom Schmp. 224–228°, das ohne weiteres acetyliert wurde (s. unten).

Die Fraktionen Nr. 24–38 (eluiert mit Chf-Me (99:1)–(95:5)) ergaben aus Chf, Me und An insgesamt 50.3 mg Platten oder Prismen vom Schmp. 273–278°, die nach nochmaligem Umkristallisieren keine Schmp.-Erhöhung ergaben und deren I.R.-Spektrum sowie Analysenwerte mit Triol XI gut übereinstimmten. Dieses Triol bildete sich offenbar schon bei der LiAlH₄-Reduktion.

Das erste Produkt (VI, 6 mg) wurde mit 0.3 cc Acetanhydrid und 0.5 cc Py bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 6.0 mg rohes Acetat (VII), das aus An (wenig) und Ae 5.4 mg Platten vom Schmp. 140–144°/157–158° (beim ersten Schmp. in Form von dicken langen Platten umkristallisierte) ergab. Dieses Produkt (VII) war in jeder Hinsicht (Mischprobe, I.R.-Spektrum in Chf) mit dem auf anderem Wege hergestellten Präparat (s. unten) identisch.

dl-D-Homo-17 α -methyl-androstan-3 β ,17 β ,18-triol (XI). Platten aus Chf, Me und An, Schmp. 273–278°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹ 3485, 3435, 3315 (OH), 1040 (C—O), (Gef.: C, 74.74; H, 10.68. C₂₁H₃₆O₃, (M.G. 336.50) Ber.: C, 74.95; H, 10.78%).

II. Synthese der Racemate

(1) Umsetzung von V mit Methylmagnesiumjodid

(i) *In Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur*. Die Umsetzung von V mit einem Überschuss an CH₃MgJ in THF Lösung bei Raumtemperatur ergab hauptsächlich das Ausgangsmaterial und ein wenig vom Umsetzungsprodukt (VII).

(ii) *In Bzl bei Rückflusstemperatur*. Zu einer ätherischen Methylmagnesiumjodid-Lösung, bereitet aus 356 mg (10.48 m. Mol) Magnesium und 2.07 g (10.48 m. Mol) Methyljodid in 14 cc abs. Ae, wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 513.7 mg (1.48 m. Mol) dl-D-Homoandrostan-3 β -ol-17-on-3-acetat (V) in 15 cc abs. Bzl innerhalb von 20 Min. eingetropft. Das Eis-Bad wurde dann entfernt und das Reaktionsgut weiter 1 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend wurde der Ae abdestilliert, mit 30 cc abs. Bzl versetzt und 2.5 Std. lang unter Rückfluss gekocht.

Das Reaktionsgemisch wurde dann im Eis-Bad abgekühlt, durch Zugabe von 20 cc NHCl zersetzt und fünfmal mit einer Mischung von Chf (3 Vol.) und Me (1 Vol.) erschöpfend extrahiert. Die Auszüge ergaben nach Waschen mit halb gesättigter Natriumsulfat-Lösung (zweimal), Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vak. 623.9 mg Rohprodukt, das ohne weiteres mit 4 cc Ac₂O und 5 cc trockenem Py bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert wurde. Die übliche Aufarbeitung ergab 671.6 mg rohes Acetat, das aus An und Ae umkristallisiert wurde und 291.1 mg VII in Prismen vom Schmp. 142–144°/162–163° (Doppelschmp.) und aus der Mutterlauge weitere 101.1 mg VII vom Schmp. 142–144°/157–162° ergab. Es wurde beobachtet, dass das bei 142° halb geschmolzene Produkt (VII) beim weiteren Erhitzen in langen Platten erstarrte und bei 162–163° völlig schmolz. Dieses Produkt erwies sich in einer Mischprobe und dem Vergleich der I.R.-Spektren als identisch mit dem auf anderem Wege hergestellten Präparat (VII, s. oben). Daraus folgte, dass die neu an C₁₇ eingeführte Methylgruppe die α -Konfiguration (äquatorial) besass. Der letzte Mutterlaugenrückstand (268.9 mg) wurde an 8 g Al₂O₃ (Woelm Akt. II, neutral) chromatographiert, woraus weitere 50.1 mg VII vom Schmp. 142–144°/163–164.5° (aus den mit Pe-Bzl 4:1–2:1 eluierten Fraktionen, Nr. 6–14) und 9.7 mg Ausgangsmaterial (aus den mit Pe-Bzl 1:1–Bzl eluierten Fraktionen, Nr. 17–23) erhalten wurden. Die Ausbeute von VII betrug dann 442.3 mg (82.5% der Theorie). Zur

Analyse wurde dieses im Vak. über P_2O_5 bei 100–110° getrocknet und schmolz bei 161–163° ohne sich in Kristalle umzuformen.

dl-D-Homo-17 α -methyl-androstan-3 β ,17 β -diol-3-acetat (VII). Prismen oder Platten aus An und Ae, Schmp. 161–163° (nach Trocknen), I.R. ν_{\max}^{OH} cm^{-1} 3625, 3505 (OH), 1726, 1249, 1025 (AcO), (Gef.: C, 76.22; H, 10.60. $C_{25}H_{38}O_3$ (M.G. 362.53) Ber.: C, 76.19; H, 10.57%).

(2) Wasserabspaltung von VII

540 mg VII wurden in 4 cc trockenem Py gelöst. Unter Eiskühlung und Schwenken wurden 0.5 cc Phosphoroxychlorid dazu eingetropft und dann 40 Min. auf 60–65° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung ergab 549.3 mg kristallinisches Rohprodukt, das aus Alk umkristallisiert wurde. 437.6 mg Kristalle vom Schmp. 119–120°. Der Mutterlaugen-rückstand (86.7 mg) wurde an 4 g Al_2O_3 chromatographiert und ergab weitere 13.2 mg Kristalle vom Schmp. 120–122° oder 107–111° je nach der Qualität. Diese Kristalle stellten offenbar ein Gemisch von zwei endocyclischen ungesättigten Isomeren ($\Delta^{16(17)}$ - und $\Delta^{17(17a)}$ -Verbindungen) dar. Die Trennung durch Chromatographie an Al_2O_3 war erfolglos.

Das aus der Al_2O_3 -Säule früher eluierte Kristallinat schmolz bei 132–136° und das später eluierte bei 120–123°. Die Oxydation dieses Gemisches mit OsO_4 und nachfolgende Untersuchung zeigten, dass es sich bei ihm um ein Gemisch von $\Delta^{16(17)}$ - und $\Delta^{17(17a)}$ -ungesättigten Produkten im Verhältnis von 1:1 handelt und dieses fast kein exocyclisches ungesättigtes Isomeres enthielt (s. unten).

Ein Gemisch von dl- $\Delta^{16(17)}$ - und $\Delta^{17(17a)}$ -17-methyl-D-homo-androsten-3 β -ol-3-acetat (XII), Schmp. 132–136° oder Schmp. 120–123°, gelbe Färbung mit Tetranitromethan, I.R. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 1729, 1260, 1238, 1043, 1038 (OAc), 831 ($>C=C<H$), (Gef.: C, 80.42; H, 10.44. $C_{25}H_{36}O_2$ (M.G. 344.52) Ber.: C, 80.18; H, 10.53%).

(3) OsO_4 -Oxydation von XII

390 mg (1.132 m. Mol) XII wurden in 13 cc abs. Bzl gelöst, mit 343 mg (1.36 m. Mol) OsO_4 , dann mit 0.4 cc Py versetzt und dann bei Raumtemperatur 24 Std. stehen gelassen, wobei braune Niederschläge auftraten.

Nachdem die Niederschläge bei Zugabe von 22 cc Dioxan in die Lösung gingen, wurde das gebildete Osmat durch Einleiten von H_2S -Gas zersetzt. Das ausgefallene Osmiumsulfid wurde durch eine Celit-Schicht abfiltriert und mit Chf mehrmals gespült. Das Filtrat und das Wasch-Chf wurden vereinigt und im Vak. eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde erneut in Chf aufgenommen und die Chf-Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vak. eingedampft. Der so erhaltene kristallinische Rückstand (422.9 mg) wurde an 30 g Al_2O_3 (Woelm Akt. II) chromatographiert. Die Fraktionen Nr. 10–14 (eluiert mit Bzl-Chf (4:1)) ergaben aus An (wenig), Ae und Pn 13.2 mg XIII in Nadeln oder Säulen vom Schmp. 230–237°, das nach weiterem Umkristallisieren bei 240–242° schmolz.

Die Fraktionen Nr. 16–21 (eluiert mit Bzl-Chf (7:3)) ergaben aus An (wenig), Ae und Pn 39.1 mg XIV in Prismen vom Schmp. 204–206°, das nach weiterem Umkristallisieren bei 205–206° schmolz.

Die Fraktionen Nr. 22–26 (eluiert mit Bzl-Chf (7:3)–(1:1)) ergaben ein Gemisch von XIV und XVa vom Schmp. 177–181°.

Die Fraktionen Nr. 27–38 (eluiert mit Bzl-Chf (1:1)–(3:7)) ergaben aus An (wenig), Ae und Pn 131.1 mg XVa in seidenförmigen Kristallen vom Schmp. 203–204°/206–207° (Doppelschmp.). Es wurde beobachtet, dass dieses Produkt zuerst bei 203–204° schmolz und dann beim Erkalten in Prismen erstarrte, die bei ein wenig höherer Temperatur, nämlich bei 206–207° schmolzen. Dieser Polymorphismus wurde auch dabei beobachtet, wenn die seidenförmige unstabilere Form in An-Lösung gekocht wird. Dabei wandelte sie sich spontan in Prismen, eine stabilere Form um. Die I.R.-Spektren von beiden Formen in Chf waren identisch. Die Fraktionen Nr. 41–46 (eluiert mit Chf-Chf-Me (95:5)) ergaben aus An und Ae 98.1 mg XVI in Säulen vom Schmp. 223–231°, das nach Umkristallisieren bei 227–230° schmolz.

dl-17 α -Methyl-D-homo-androstan-3 β ,17 β ,17a β -triol-3-acetat (XIII). Nadeln oder Säulen aus An (wenig), Ae und Pn, Schmp. 240–242°, I.R. ν_{\max}^{OH} cm^{-1} 3600–3300 (OH), 1726, 1250, 1027 (OAc), (Gef.: C, 73.09; H, 10.09. $C_{25}H_{38}O_4$ (M.G. 378.53) Ber.: C, 72.97; H, 10.12%).

dl-17 α -Methyl-D-homo-androstan-3 β ,16 β ,17 β -triol-3-acetat (XIV). Prismen aus An (wenig), Ae und Pn, Schmp. 205–206° I.R. ν_{\max}^{OH} cm^{-1} 3578, 3550–3300 (OH), 1727, 1250, 1025 (OAc), (Gef.: C, 73.22; H, 10.07. $C_{25}H_{38}O_4$ (M.G. 378.53) Ber.: C, 72.97; H, 10.12%).

dl-17 β -Methyl-D-homo-androstan-3 β ,17 α ,17 α -triol-3-acetat (XVa). Seidenartige Nadeln oder Prismen aus An (wenig), Ae und Pn, Schmp. 203–204° (seidenartige Nadeln), sowie 206–207° (Prismen), I.R. ν_{\max}^{Chf} cm⁻¹ 3559, 3520–3300 (OH), 1727, 1252, 1027 (OAc), I.R.-Spektren von beiden Formen sowie von dem natürlichen d-Körper (s. unten) in Chf waren in allen Einzelheiten identisch. (Gef.: C, 72.42; H, 9.98. C₂₃H₃₈O₄ (M.G. 378.53) Ber.: C, 72.97; H, 10.12%).

dl-17 β -Methyl-androstan-3 β ,16 α ,17 α -triol-3-acetat (XVI). Säulen aus An und Ae, Schmp. 227–230°, I.R. ν_{\max}^{Chf} cm⁻¹ 3576, 3546–3300 (OH), 1727, 1253, 1026 (OAc), (Gef.: C, 73.27; H, 10.15. C₂₃H₃₈O₄ (M.G. 378.53) Ber.: C, 72.97; H, 10.12%).

(4) Perjodsäure-Oxydation von XVI und XIV

(i) von XVI. 92 mg (0.243 m. Mol) XVI wurden in 2 cc Me und 2.5 cc Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 77 mg (0.338 m. Mol) HJO₄·2H₂O in 1.5 cc Wasser versetzt und dann bei Raumtemperatur 1 Std. stehen gelassen.

Nach Einengen im Vak. wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und dann dreimal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge wurden mit 2N Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann im Vak. eingedampft.

Eine Portion des rohen kristallinen Eindampfrückstands (90 mg) wurde zur Identifizierung aus peroxidfremem Ae und Pn umkristallisiert. Schöne Nadeln (XX) vom Schmp. 112–115°. Der Mutterlaugenrückstand wurde mit den ersten rohen Kristallen vereinigt und zur weiteren Cyclisierung verwendet. Er zeigte mit Tetrazoliumsalzen in alkalischer Lösung nur eine schwache Rot-Färbung.

(ii) von XIV. 28.3 mg (0.0748 m. Mol) XIV wurden in 1 cc Dioxan und 1.2 cc Me gelöst, mit einer Lösung von 23.7 mg (0.104 m. Mol) HJO₄·2H₂O in 0.7 cc Wasser versetzt und dann bei Raumtemperatur 1.5 Std. stehen gelassen. Nach gleicher Aufarbeitung wie bei 4-(i) wurde 29.0 mg Eindampfrückstand erhalten, der aus peroxydfremem Ae und Pn 9.3 mg XX in Nadeln vom Schmp. 112–115° und aus der Mutterlauge weitere 4.9 mg XX vom Schmp. 105–112° ergab. Dieses Produkt erwies sich in einer Mischprobe sowie dem Vergleich der I.R.-Spektren (in Chf) als identisch mit dem bei 4-(i) erhaltenen Präparat.

Ketoaldehyd (XX). Nadeln aus Ae, Schmp. 112–115°, I.R. ν_{\max}^{Chf} cm⁻¹ 2711 (Mittel, scharf) (—CHO), 1725 (AcO, CHO), 1714 (Schulter, C=O). 1245, 1029 (AcO), (Gef.: C, 73.42; H, 9.62. C₂₃H₃₆O₄ (M.G. 376.52) Ber.: C, 73.36; H, 9.64%).

(5) Perjodsäure-Oxydation von XVa und XIII

(i) von XVa. 127 mg (0.336 m. Mol) XVa wurden in 4 cc Me und 2.5 cc Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 106 mg (0.465 m. Mol) HJO₄·2H₂O in 1.5 cc Wasser versetzt und dann bei Raumtemperatur 1 Std. stehen gelassen. Die gleiche Aufarbeitung wie bei 4-(i) ergab 125 mg eines kristallinen rohen Ketoaldehyds (XIX). Eine Portion davon wurde zur Identifizierung aus peroxydfremem Ae und Pn umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 118.5–120° (XIX). Mischschmp. mit dem isomeren Ketoaldehyd vom Schmp. 112–115° (XX) war 86–107°. Der Mutterlaugenrückstand wurde mit den ersten rohen Kristallen vereinigt und weiter verarbeitet (s. unten). Dieses Produkt zeigte bei der Tetrazolium-Probe ebenfalls nur eine schwache Rotfärbung.

(ii) von XIII. 14.1 mg (0.037 m. Mol) XIII wurden in 0.5 cc Dioxan und 0.7 cc Me gelöst, mit einer Lösung von 11.8 mg (0.052 m. Mol) HJO₄·2H₂O in 0.7 cc Wasser versetzt und dann bei Raumtemperatur 6 Std. stehen gelassen. Die gleiche Aufarbeitung wie bei 4-(i) ergab 15 mg Eindampfrückstand, der aus peroxydfremem Ae und Pn fraktioniert umkristallisiert wurde. Zuerst wurden 1.8 mg Ausgangsmaterial vom Schmp. 223–239° oder 230–240° je nach der Qualität erhalten (Mischprobe). Aus der Mutterlauge wurden 6.6 mg XIX vom Schmp. 114–118° erhalten, welches in einer Mischprobe sowie dem Vergleich der I.R.-Spektren (Chf) mit dem oben beschriebenen Ketoaldehyd (XIX) identisch war.

Ketoaldehyd (XIX). Prismen aus peroxydfremem Ae und Pn, Schmp. 118.5–120°, I.R. ν_{\max}^{Chf} cm⁻¹ 2697 (CHO), 1722 (OAc, CHO und C=O), 1248, 1028 (AcO), (Gef.: C, 73.27; H, 9.55. C₂₃H₃₆O₄ (M.G. 376.52) Ber.: C, 73.36; H, 9.64%).

(6) Ringschluss von Ketoaldehyden (XIX und XX)

(i) Cyclisierung von XIX. Cyclisierung von XIX sowie XX wurde nach der Angabe* durchgeführt. 110.6 mg des oben beschriebenen rohen Ketoaldehyds in 25 cc abs. Xylol und 4 cc einer Lösung von 0.6 cc (Et)₃N und 0.36 cc Eisessig in 10 cc abs. Xylol wurden in ein am einen Ende geschlossenes

Glasrohr eingetragen. Nach starker Abkühlung des einen Endes mit Trockeneis und An (-85°) wurde das Rohr auf unter 1 Torr evakuiert, dann am anderen Ende geschlossen und anschliessend im Xylol-Bad 10 Std. erhitzt.

Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit 2N HCl, dann mit Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und zweimal mit Ae extrahiert.

Die organischen Extrakte ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vak. 122.8 mg kristallinisches Rohprodukt, das aus Ae und Pn umkristallisiert wurde. Die ersten Kristalle (47.6 mg) schmolzen bei $161.5-165^{\circ}$. Aus den Mutterlaugen wurden

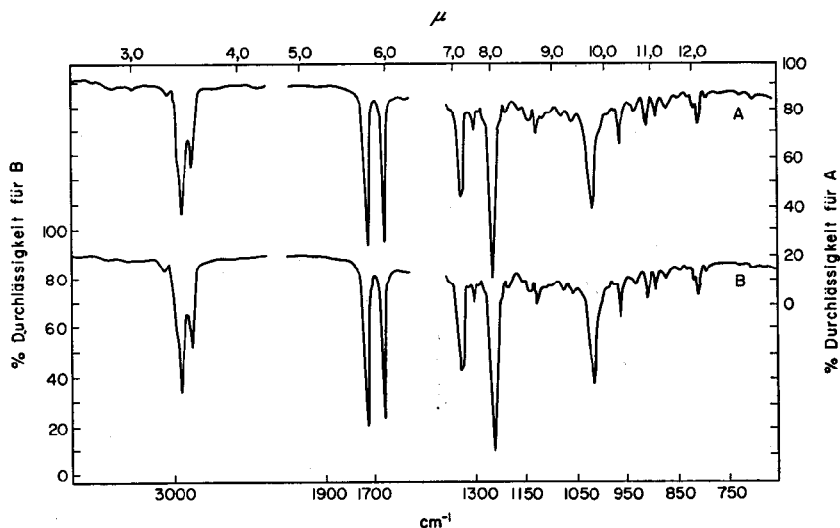


ABB. 1. Infrarot-Spektren (3.5 mg Subst. in 0.2 cm³ CS₂).
A = natürliches d- Δ^{16} -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-acetát XXIIIb
B = synthetisches dl- Δ^{16} -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-acetát XXIIIa

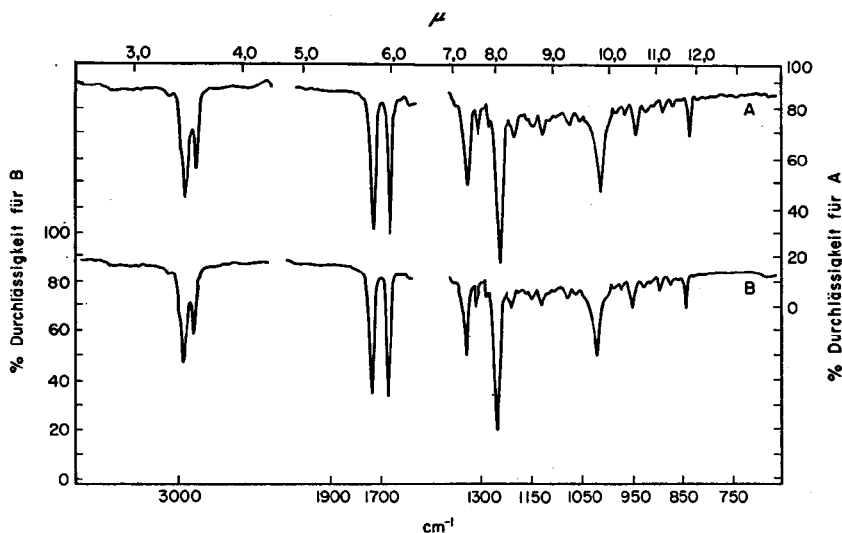


ABB. 2. Infrarot-Spektren (3.5 mg Subst. in 0.2 cm³ CS₂).
A = natürliches d-16-Acetyl- Δ^{16} -androsten-3 β -ol-acetát XXIIb
B = synthetisches dl-16-Acetyl- Δ^{16} -androsten-3 β -ol-acetát XXIIa

weitere 25.9 mg und 10.5 mg XXIIa vom Schmp. 155–163° bzw. Schmp. 150–158° erhalten. (Insgesamt 84 mg, 80% der Theorie). Weiteres Umkristallisieren aus Me ergab dünne Blätter vom Schmp. 163–165°. Dieses Produkt zeigte in der Mischprobe mit dem Isomer XXIIIa (s. unten) eine merkliche Depression.

Das I.R.-Spektrum dieses dl-16-Acetyl- $\Delta^{16(17)}$ -androst-3 β -ol-3-acetates (XXIIa) stimmte mit demjenigen des natürlichen (XXIIb) (über dessen Synthese s. unten) in allen Einzelheiten vollständig überein (Abb. 2). Das U.V.-Spektrum ebenso.

dl-16-Acetyl- $\Delta^{16(17)}$ -androst-3 β -ol-3-acetat (XXIIa). Dünne Blätter aus Me, Schmp. 163–165°, I.R. (3.5 mg in 0.2 cc CS₂, vergleiche noch Abb. 2), 3050 (>C=C<H), 1735 (AcO), 1670 (C=C—C=O), 1238, 1025 (OAc), 849 (>C=C<H), I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 3060 (>C=C<H), 1737 (OAc), 1664 (C=C—C=O), 1594 (scharf, >C=C<H), 1248, 1036 (OAc), U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 241.5 (11500) $\log \epsilon = 4.06$, (Gef.: C, 76.93; H, 9.53. C₂₃H₃₄O₃ (M.G. 358.50) Ber.: C, 77.05; H, 9.56%).

Zum papierchromatographischen Vergleich wurde XXIIa mit Na₂CO₃ in wässriger Me-Lösung verseift und das so erhaltene Verseifungsprodukt, dl-16-Acetyl- $\Delta^{16(17)}$ -androst-3 β -ol vom Schmp. 225–228°, wurde verwendet.

Die Papierchromatographie des racemischen sowie natürlichen (s. unten) 3 β -Alkohols wurde in einem absteigenden System unter Verwendung von Formamid-Aceton (1:2) als stationäre und Toluol-Cyclohexan (1:3) als mobile Phase bei 9.0–11.5° durchgeführt. Zur Erkennung wurde eine Lösung von 20% SbCl₅-Chf-Lösung und Beleuchtung von U.V.-Licht angewandt.¹⁸ Die beiden (je 100 γ , Dauer 6.5 Std.) ergaben Flecken vom gleichen R_f-Wert von 0.852.

(ii) Cyclisierung von XX. 80 mg des oben beschriebenen rohen Ketoaldehydes (XX) in 2 cc abs. Xylol wurden mit 3 cc einer Lösung von 0.6 cc (Et)₃N und 0.36 cc AcOH in 10 cc abs. Xylol gleich wie bei 6-(i) unter vermindertem Druck in einem geschlossenen Glasrohr bei Siedepunkt von Xylol 10 Std. erhitzt.⁸

Die gleiche Aufarbeitung ergab 78.2 mg öliges Produkt, das nach Filtrieren durch eine Al₂O₃-Säule (2 g, Woelm, II) gereinigt wurde. Die mit Pe-Pe-Bzl (1:1) eluierten Anteile ergaben aus Ac und Pn 24.0 mg XXIIIa vom Schmp. 161–166°, das nach weiterem Umkristallisieren aus Me Blätter vom Schmp. 167–169° ergab.

Das I.R.-Spektrum dieses Produktes (XXIIIa) konnte mit demjenigen des natürlichen $\Delta^{16(17)}$ -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-3-acetat (XXIIIb) vom Schmp. 170.5–171° [$\alpha_D^{25} = +35.0^\circ$ ($c = 0.879$) in Chf, hergestellt nach der Angabe von A. F. B. Cameron *et al.*¹⁰ in allen Einzelheiten vollständig übertragen werden (Abb. 1). Das U.V.-Spektrum war ebenso.

dl- $\Delta^{16(17)}$ -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-3-acetat (XXIIIa). Blätter aus Me, Schmp. 167–169°, I.R. (3.5 mg in 0.2 cc CS₂, vgl. Abb. 1), 3067 (>C=C<H), 1735 (OAc), 1670 (C=C—C=O), 1238, 1026 (OAc), 819 (>C=C<H), U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 240.5 (9110), $\log \epsilon = 3.96$, (Gef.: C, 77.17; H, 9.50. C₂₃H₃₄O₃ (M.G. 358.50) Ber.: C, 77.05; H, 9.56%).

Zum papierchromatographischen Vergleich wurde rohes XXIIIa mit Na₂CO₃ in wässriger Me-Lösung verseift und das rohe Verseifungsprodukt, dl- $\Delta^{16(17)}$ -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on vom Schmp. 178–185°, wurde verwendet.

Die Papierchromatographie des racemischen, sowie natürlichen (s. unten) 3 β -Alkohols wurde in einem absteigenden System unter Verwendung von Formamid-Aceton (1:2) als stationäre und Toluol-Cyclohexan (1:3) als mobile Phase bei 9.0–11.5° durchgeführt.

Zur Erkennung wurde eine Lösung von 20% SbCl₅-Chf-Lösung und Beleuchtung von U.V.-Licht angewendet.¹⁸ Die beiden (je 100 γ , Dauer 6.5 Std.) ergaben Flecken von fast gleichen R_f-Werten von 0.876 (für die racemische) und 0.873 (für die natürliche).

(7) Abbau des D-Homoringes durch Ozonisierung und anschließende Angliederung des D-Ringes

(i) Ozonisierung. 50 mg eines Gemisches XII (Schmp. 122–125°) wurden in 7 cc alkoholfreiem Chf und 3 cc abs. Me gelöst. Unter Abkühlung mit Trockeneis und An (–80°) wurden 150 cc 3.18-proz. (v/v) Ozon enthaltenden Sauerstoffes in einer Geschwindigkeit von 50–60 cc/Min. eingeleitet.

Nach 20-minütigem Stehenlassen bei gleicher Temperatur wurde die Reaktionslösung mit 0.1 cc

¹⁸ R. Neher, *J. Chromat.* 1, 221 (1958).

Eisessig versetzt und das Ozonid unter Rühren mit 100 mg Zinkstaub zersetzt. Das Reaktionsgut wurde vom Zinkstaub entfernt, im Vak. eingengt, mit etwas Wasser versetzt und dreimal mit Chf extrahiert. Die Chf-Extrakte wurden mit NaHCO_3 -Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Eindampfen im Vak. hinterliess 70 mg eines öligen Produktes, das aus einem Gemisch von XIX und XX besteht.

Falls Ozonisierung unter Verwendung von zweifacher Menge von Ozon in reinem Essigester durchgeführt wurde, wurde eine Ketosäure in Nadeln vom Schmp. 226–230° aus An und Ae in einer Ausbeute von ca. 15–20% erhalten.

(ii) *Cyclisierung*. Der oben beschriebene Eindampfrückstand (70 mg) in 1 cc abs. Xylol wurde in Gegenwart von 1.5 cc einer Lösung von 0.6 cc $(\text{Et})_3\text{N}$, 0.36 cc AcOH in 10 cc abs. Xylol in einem evakuierten (unter 1 Torr.) geschlossenen Glasrohr auf die Siedetemperatur von Xylol (als Bad) erhitzt. (Siehe 6-(i)).

Die gleiche Aufarbeitung wie bei 6-(i) ergab 47.3 mg eines öligen Produktes, das an 2 g Al_2O_3 (Woelm, Akt. II) chromatographiert wurde.

Die Fraktionen Nr. 4–9 (eluiert mit Pe–Bzl (9:1)–(8:2)) ergaben beim Animpfen der Kriställchen von XXIIIa aus 6-(ii) 2.3 mg rohes XXIIIa, das aus Me umkristallisiert wurde. Blätter vom Schmp. 158–164°. Dieses Produkt erwies sich als identisch mit dem authentischen Präparat von XXIIIa (Mischprobe sowie Vergleich der I.R.-Spektren).

Die Fraktionen Nr. 13–30 (eluiert mit Pe–Bzl (7:3)–(3:7)) ergaben aus Ae–Pn 10.3 mg rohes XXIIa, das aus Ae–Pn nochmals umkristallisiert wurde. Blätter vom Schmp. 162–165°. Dieses Produkt erwies sich als identisch mit dem authentischen Präparat von XXIIa (Mischprobe sowie I.R.-Spektren).

Cyclisierungsversuche mit verschiedenen anderen Mitteln, z.B. HOAc–Piperidin, CH_3ONa und verdünntem wässrigen KOH unter gewöhnlichem Druck ergaben kein identifizierbares Produkt, nur dass bei der Verwendung von HOAc–Piperidin zwei Produkte vom Schmp. 166–169° und vom Schmp. 185–192° in Spuren isoliert wurden, die aber wegen Material-Mangels nicht weiter untersucht wurden.

Ketocarbonsäure. Nadeln aus An und Ae, Schmp. 226–230°, I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 3150 (breit, COOH), 1733 (AcO), 1716, 1676 (COOH, C=O), 1235, 1034 (AcO), (Gef.: C, 70.41; H, 9.23. $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (M.G. 392.52) Ber.: C, 70.37; H, 9.24%).

III. Herstellung von Vergleichsubstanzen aus den natürlichen Steroiden

(1) $\Delta^{16(17)}$ -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-3-acetat (XXIIIb) und dessen Verseifungsprodukt

Diese Substanz wurde nach der Angabe von A. F. B. Cameron *et al.*¹¹ aus Hecogeninacetat hergestellt.

$\Delta^{16(17)}$ -5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on-3-acetat (XXIIIb). Säulen aus An und Ae, Schmp. 170–171° (In der Literatur: Schmp. 165–167°), $[\alpha]_D^{25} = +35.0^\circ (\pm 3^\circ)$ $c = 0.879$ (Chf), I.R. (3.5 mg in 0.2 cc CS_2 , vgl. Abb. 1) 3065 (>C=C<H), 1735 (OAc), 1670 (C=C-C=O), 1239, 1026 (OAc), 819 (>C=C<H), U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (ϵ): 240.5 (9230), $\log \epsilon = 3.97$, (Gef.: C, 76.87; H, 9.49. $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (M.G. 358.50) Ber.: 77.05; H, 9.56%).

Verseifung dieses Produktes wurde durch Kochen mit Na_2CO_3 in wässriger Me-Lösung bewirkt. Nadeln aus An und Ae, Schmp. 202–207°. Dieses Verseifungsprodukt wurde zur Papierchromatographie benutzt (s. oben).

(2) 17 β -Methyl-D-homo-androstan-3 β ,17 α ,17 α -triol-3-acetat (XVb) und dessen Verseifungsprodukt

Das Ausgangsmaterial (XVII) wurde nach der Angabe⁶ aus 5 α -Pregnan-3 β ,17 α -diol-20-on-3-acetat (XVIII) durch D-Homoannulierung hergestellt.

XVII wurde in Anlehnung an die Wendler'sche Methode⁷ mit Al-isopropoxyd reduziert. 120 mg XVII wurden in 10 cc abs. Toluol gelöst und durch Abdestillieren von 5 cc azeotropem Destillat von dem anwesenden Wasser befreit. Darin wurden 120 mg Al-isopropoxyd eingetragen und die Reaktionslösung 2 Std. unter Rückfluss gekocht.

Nach dem Erkalten wurde etwas Wasser zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit einer Mischung von Ae und Chf (1:1) extrahiert. Die organischen Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vak. 118.4 mg kristallinisches Produkt, das an 4 g Al_2O_3 (Woelm, Akt. II) chromatographiert wurde.

Die mit Bzl—Chf (8:2)—(1:1) eluierten Fraktionen ergaben aus An und Pn oder Chf und Pn 75.1 mg rohes XVb in Nadeln (Busch) vom Schmp. 183–186°, das nach nochmaligem Umkristallisieren bei 186–188° schmolz.

I.R.-Spektrum (Chf) dieses Produktes war mit demjenigen der dl-Substanz XVa in allen Einzelheiten identisch, wonach die α -Konfiguration der Hydroxylgruppe am C_{17a} sicher festgestellt werden konnte.

Die mit Bzl—Chf (3:7)—Chf—Me (98:2) eluierten Fraktionen ergaben aus Me (wenig), Chf und Pn 22.5 mg Kristalle vom Schmp. 250–252°, die nach weiterem Umkristallisieren bei 249–251° schmolzen. Dieses Produkt stellte nach der Analyse, sowie dem I.R.-Spektrum ein Verseifungsprodukt von XVb dar.

17 β -Methyl-D-homo-androstan-3 β ,17 α ,17 α -triol-3-acetat (XVb). Nadeln aus Chf und Pn, Schmp. 186–188°, I.R. ν_{\max}^{Chf} cm⁻¹ 3560, 3520–3300 (OH), 1726, 1250, 1027 (OAc), $[\alpha]_D^{25} = -0.7^\circ (\pm 5^\circ)$ C = 0.582 (Chf), (Gef.: C, 72.51; H, 10.00. C₂₃H₃₈O₄ (M.G. 378.53) Ber.: C, 72.97; H, 10.12%).

17 β -Methyl-D-homoandrostan-3 β ,17 α ,17 α -triol. Säulen aus Me, Chf und Ae, Schmp. 249–251°, I.R. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 3320–3440 (OH), 1047, 1037 (C—O), (getrocknet im Vak. über P₂O₅ bei 150° bis konstantem Gewicht) (Gef.: C, 74.54; H, 10.66. C₂₁H₃₆O₃ (M.G. 336.50) Ber.: C, 74.95; H, 10.78%).

(3) 16-Acetyl- $\Delta^{16(17)}$ -androsten-3 β -ol-3-acetat (XXIIb) aus (XVb)

60 mg (0.156 m. Mol) XVb wurden in 1 cc Me und 0.3 cc Dioxan gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 50 mg (0.219 m. Mol) HJO₄·2H₂O in 1 cc Wasser zugefügt und die Reaktionslösung wurde 1.5 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die gleiche Aufarbeitung wie bei 6-(i) ergab 59.2 mg Eindampfrückstand, der sofort in 1 cc Xylol (wasserfrei) gelöst und gleich wie bei 6-(i) in Gegenwart von 1.5 cc einer Lösung von 0.6 cc (Et)₃N, 0.36 cc AcOH in 10 cc Xylol in einem evakuierten geschlossenen Glasrohr 10 Std. in siedendem Xylol erhitzt wurde.

Die Aufarbeitung ergab 65.2 mg öliges Produkt, das an 2 g Al₂O₃ (Woelm, Akt. II) chromatographiert wurde.

Die Fraktionen (eluiert mit Pe—Bzl (9:1)—Bzl) ergaben 35.9 mg rohes XXIIb vom Schmp. 147–149°, das aus Ae und Pn oder aus Me umkristallisiert wurde. Spindeln vom Schmp. 149–151°.

Dessen I.R.-sowie U.V.-Spektrum war, wie oben beschrieben 6-(i), mit demjenigen des totalsynthetisch hergestellten Präparates (XXIIa) vollständig identisch.

16-Acetyl- $\Delta^{16(17)}$ -androsten-3 β -ol-3-acetat (XXIIb). Spindeln aus Me, Schmp. 149–151°, $[\alpha]_D^{25} = -55.0^\circ (\pm 3^\circ)$ c = 0.889 (Chf), I.R. (3.5 mg in 0.2 cc CS₂, vergleiche noch Abb. 2) 3050 (>C=C<H), 1735 (AcO), 1670 (C=C—C=O), 1238, 1024 (OAc), 848 (>C=C<H), I.R. ν_{\max}^{Chf} cm⁻¹ 3040 (>C=C<H), 1725 (AcO), 1663 (C=C—C=O), 1590 (scharf, >C=C<H), 1250, 1023 (AcO), 854 (>C=C<H), U.V. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 241.5 (11200), log ϵ = 4.05, (Gef.: C, 77.45; H, 9.69. C₂₃H₃₄O₃ (M.G. 358.50) Ber.: C, 77.05; H, 9.56%).

Die Verseifung dieses Produktes wurde mit Na₂CO₃ in wässriger Me-Lösung durch Kochen (1 Std.) bewirkt. Prismen aus Chf (wenig), An und Ae, Schmp. 205–209°. Dieses Verseifungsprodukt wurde zur Papierchromatographie benutzt (s. oben).

Für die Unterstützung bei dieser Arbeit und die wertvolle Diskussion darüber danken wir Herrn Prof. E. Ochiai herzlichst. Wir danken auch den Herren unseres Mikrolaboratoriums für die Analysedaten und Herrn Dr. T. Kubota und Herrn Y. Matsui für die optischen Daten.