

## 122. Wataru Nagata, Shoichi Hirai, Tadao Terasawa und Ken'ichi Takeda :

Totalsynthetische Untersuchungen an Steroiden. V.\*<sup>1</sup> Reduktion von *rac*-17-Methoxy-D-homo-18-nor-androsta-4,8,13,15,17-pentaen-3-on\*<sup>2</sup> mit Lithium in flüssigem Ammoniak.

(Forschungslaboratorium, Shionogi & Co., AG.\*<sup>3</sup>)

In der vorangehenden Mitteilung\*<sup>1</sup> dieser Reihe berichteten wir über die Synthese von *rac*-17-Methoxy-D-homo-18-nor-androsta-4,8,13,15,17-pentaen-3-on (III). In dieser Mitteilung sind die Ergebnisse der Reduktion desselben mittels Lithium und Alkohol in flüssigem Ammoniak beschrieben, die zu einer leichten und stereospezifischen Darstellung des für unsere Steroid-Totalsynthese<sup>1)</sup> sehr wichtigen Zwischenproduktes (Va) führten.

Bekanntlich ist die Reduktion durch Metal-Amin-Lösung,<sup>2)</sup> die zuerst von Birch und seiner Forschungsgruppe intensiv entwickelt wurde, weitgehend für die Synthese sowie Konstitutionsermittlung verwendet worden.

Eine Modifikation davon, die von Wilds und Nelson<sup>3)</sup> entdeckt wurde und die zur Reduktion des anisotypen aromatischen Ringes sehr vorteilhaft ist, hat die Gewinnung des alicyclischen sechs-gliedrigen Ringes mit dem konjugierten Keton<sup>4,5c,5d)</sup> in großer Menge erleichtert. Wir verwendeten diese Methode für die Reduktion von (III). Es war schon bekannt, daß das  $\beta$ -methoxylierte Tetralin (I) im allgemeinen bei Metal-Amin-Reduktion viel leichter als das  $\alpha$ -methoxylierte Isomer (II) reduzierbar ist. Es war daher anzunehmen, daß bei unserem Fall diese Reduktion sehr glatt verläuft, weil bei (III) die Methoxygruppe gleicherweise an der  $\beta$ -Stellung bezogen auf den C/D-Ring liegt. Übereinstimmend damit verwandelte sich (III) durch Reduktion mit einer zweifachen Menge von Lithium in flüssigem Ammoniak unter Zusammenwirkung von dehyd. Äthanol, mit einer Ausbeute von 82% in ein stereoisomeres Gemisch (IV) vom Schmp. 114~117°, wobei dehyd. Dioxan sowie Äther als Hilfslösungsmittel verwendet wurden. Ein Versuch zur Trennung beider Stereoisomere von (IV) durch Chromatographie sowie durch fraktionierte Umkristallisation war erfolglos und daher ließ sich (IV) ohne weiters einer Verseifung mit verd. Salzsäure in Methanol unterwerfen. Danach ließ sich ebenfalls ein stereoisomeres Gemisch von konjugierten Ketonen, hauptsächlich aus (Va) und (Via) bestehend, in einer Ausbeute von 91% als ein Kristallisat vom Schmp. 150~169° erhalten. Eine Kombination von Aluminiumoxid-Chromatographie und Umkristallisation bewirkte eine Trennung dieses Gemisches in einheitliche Substanzen und dadurch konnten zwei Substanzen (Va) und (Via)

\*<sup>1</sup> IV. Mitt. W. Nagata, S. Hirai, T. Terasawa, I. Kikkawa, K. Takeda : Dieses Bulletin, 9, 756 (1961).

\*<sup>2</sup> Die Nomenklatur sowie die Numerierung, die in dieser Mitteilung verwendet wurde, folgt derjenigen für Steroide.

\*<sup>3</sup> Fukushima-ku, Osaka (永田 亘, 平井章一, 寺沢唯夫, 武田健一).

1) I. Mitt. W. Nagata, T. Terasawa, S. Hirai, K. Takeda : Tetrahedron Letters, No. 17, 27 (1960).

2) Eine Übersicht, A. J. Birch, H. Smith : Quant. Revs. (London), 12, 17 (1958).

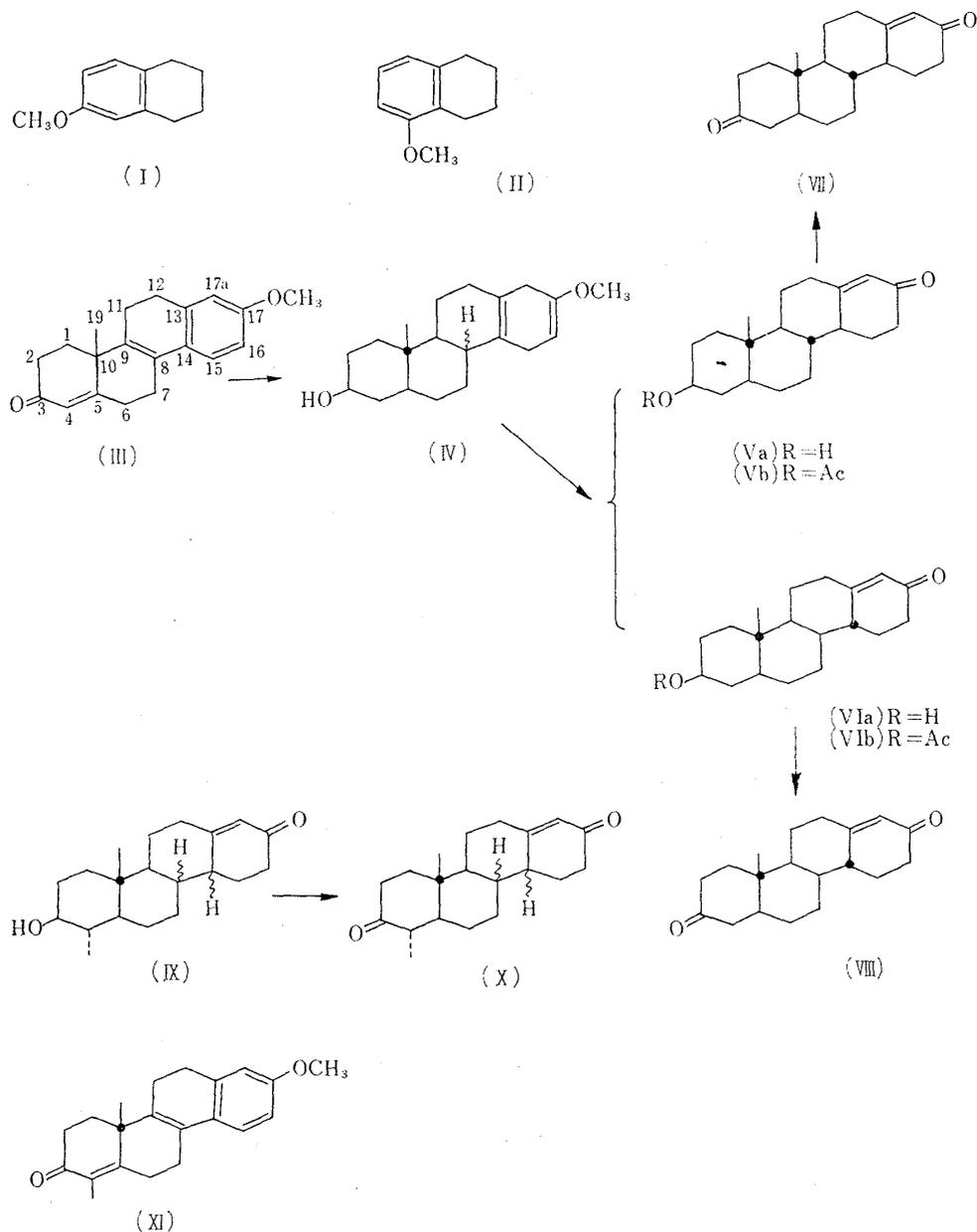
3) A. L. Wilds, N. A. Nelson : J. Am. Chem. Soc., 76, 5360 (1953).

4) z. B. a) A. L. Wilds, N. A. Nelson : J. Am. Chem. Soc., 75, 5366 (1953), b) C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz : *Ibid.*, 75, 4441 (1953), c) J. S. Mills, H. J. Ringold, C. Djerassi : *Ibid.*, 80, 6118 (1958).

5) a) W. S. Johnson, E. R. Rogier, J. Szmuszkovicz, H. I. Hadler, J. Ackerman, B. K. Bhattacharyya, B. M. Bloom, L. Stalman, R. A. Clement, B. Bannister, H. Wynberg : J. Am. Chem. Soc., 78, 6289 (1956), b) W. S. Johnson, J. Ackermann, J. F. Eastham, H. A. DeWalt, Jr. : *Ibid.*, 78, 6302 (1956), c) W. S. Johnson, B. Bannister, R. Pappo : *Ibid.*, 78, 6331 (1956), d) W. S. Johnson, R. Pappo, W. F. Johns : *Ibid.*, 78, 6339 (1956), e) W. S. Johnson, B. Bannister, R. Pappo, J. E. Pike : *Ibid.*, 78, 6354 (1956).

im Verhältnis von ca. 3:1 in praktisch reiner Form isoliert werden. Bei einem anderen Ansatz ließen sich noch zwei Substanzen neben (Va) und (Via) in recht geringer Ausbeute isolieren. Die eine vom Schmp. 198~201° (in ca. 0.08%) zeigte in ihren Infrarot- und Ultraviolett-Spektren Banden für sowohl ein isoliertes als auch ein konjugiertes Keton und die andere vom Schmp. 213~216° (in ca. 1.3%) Banden für Hydroxyl und ebenfalls für ein konjugiertes Keton. Die beide Substanzen konnten nun miteinander dadurch verknüpft werden, daß sich die letztere durch Chromsäure-Oxydation in Pyridin in die erstere ableiten ließ. Ausserdem wiesen die Analysenwerte beider Substanzen eine zusätzliche  $\text{CH}_3$ -Gruppe an (VII) (s. unten) und (Va) auf. Demnach dürfte vorläufig dem Ketol die Formel (IX) und dem Diketon die Formel (X) zukommen, wenn auch die sterische Anordnung an  $\text{C}_8$  unklar ist (s. unten). Diese Substanzen kamen zweifellos von dem im Ausgangsmaterial beigemengten homologen tetracyclischen Keton (XI) her,\*<sup>1</sup> aber sie wurden nicht weiter untersucht.

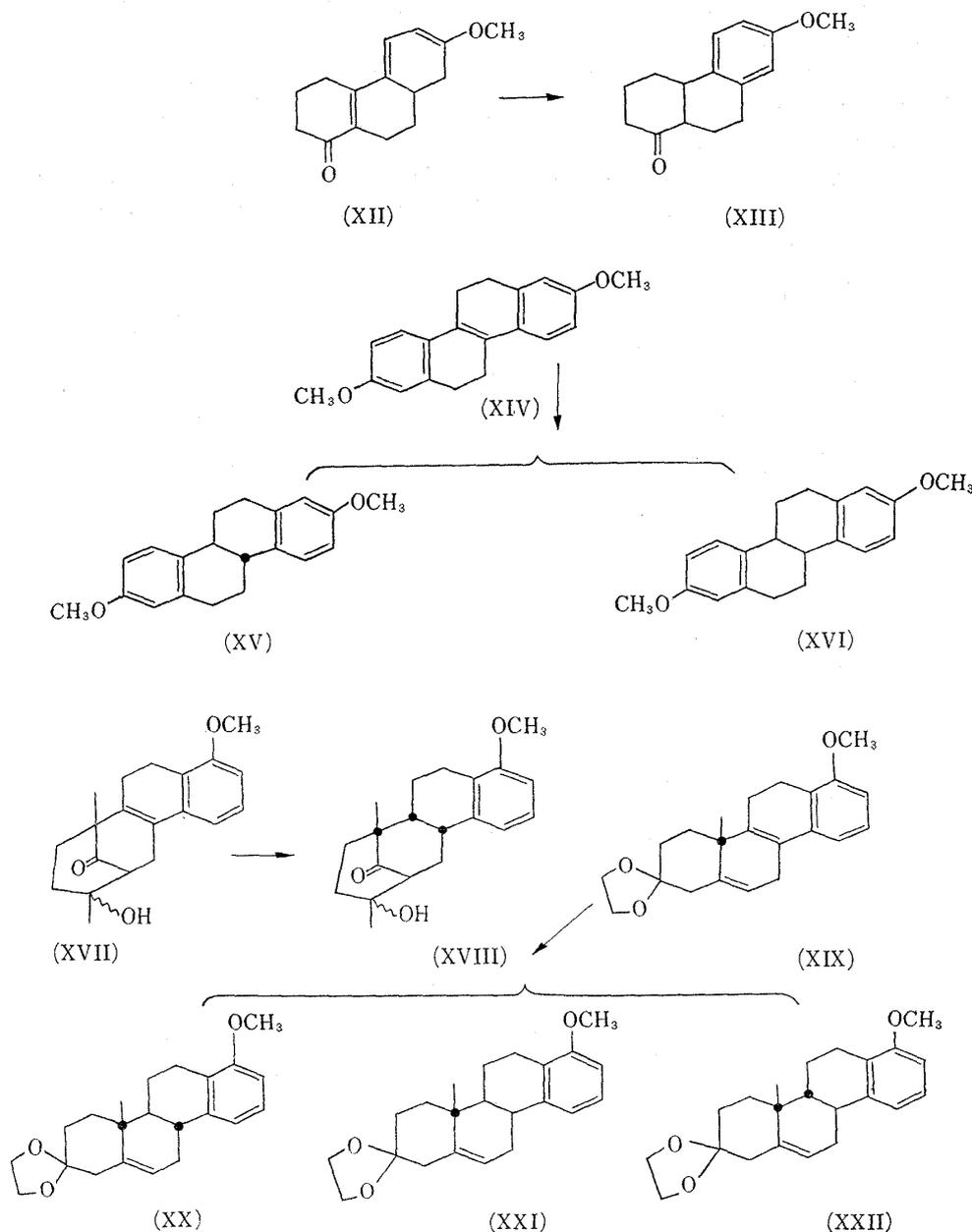
Falls Tetrahydrofuran anstatt Dioxan als Hilfslösungsmittel in einem 10-proz. Volu-



Schema 1.

men verwendet wurde,\*<sup>4</sup> wurde neben (Va) und (VIa) ein noch mehr polares Kristallinat vom Schmp. 228~239° durch Aluminiumoxid-Chromatographie in einer Ausbeute von 5% isoliert. Es adsorbierte sich freudig an Aluminiumoxid und war erst mit dem Methanol enthaltenden Chloroform eluierbar. Ferner wiesen dessen Infrarot- und Ultraviolettspektren nur ein Phenol sowie eine Hydroxylgruppe auf. Demnach kam für diese eine phenolische Substanz, die durch eine Ätherabspaltung entstanden war, in Betracht, aber sie wurde nicht näher untersucht.

Das Produkt (Va) sowie (VIa) wies im Infrarot-Spektrum das Vorhandensein eines konjugierten Ketons sowie einer Hydroxylgruppe und keines Benzolringes mehr auf. Die Ultraviolettspektren beider Substanzen waren fast identisch und zeigten das Maximum, entsprechend einem homoannularen trisubstituierten konjugierten Keton, bei 241~242 m $\mu$  ( $\epsilon$  17600 und 17400 für (Va) bzw. (VIa)) und ebenfalls keines für das *p*-Methoxystyrol-



Schema 2.

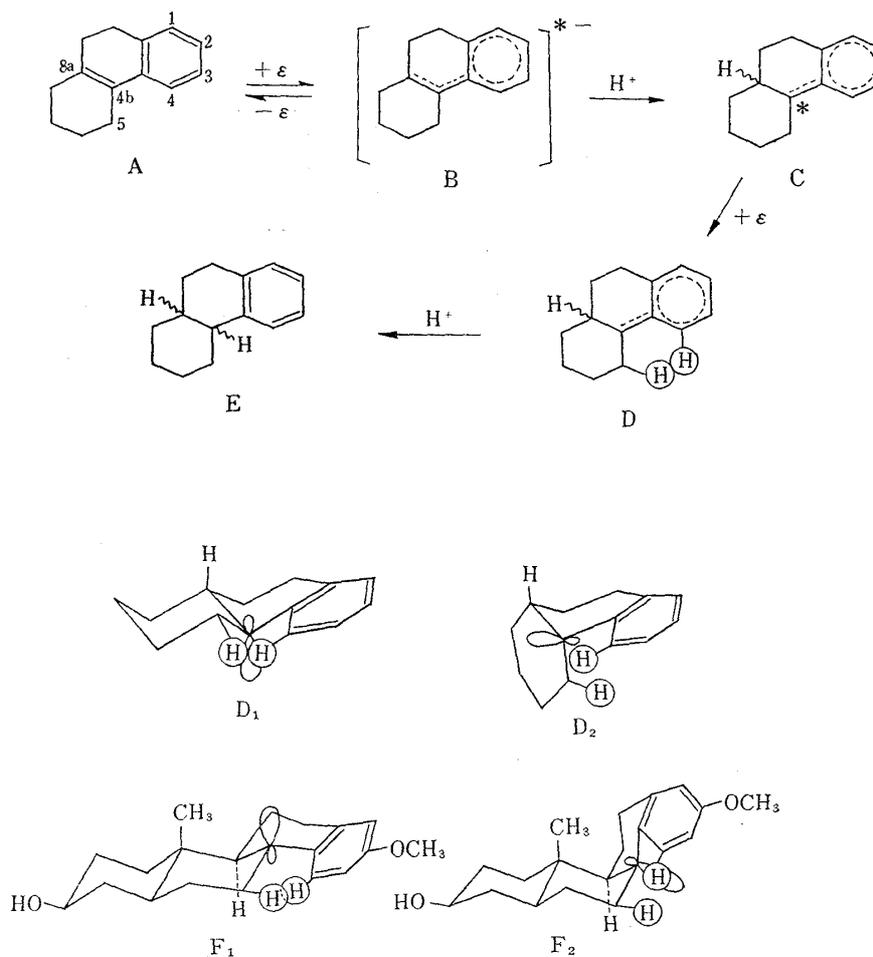
\*<sup>4</sup> Siehe experimentellen Teil.

sowie Anisol-Chromophor. Diese optischen Daten deuteten deutlich auf eine sehr glatt verlaufende Reduktion bei (III) hin. Ferner stimmten die Analysenwerte beider Produkte mit der Bruttoformel  $C_{19}H_{28}O_2$  sehr gut überein. Durch Einwirkung von Acetanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur ließen sich (Va) und (VIa) zum entsprechenden Acetat (Vb) bzw. (VIb) und durch Oxydation mit Chromsäure zum Diketon (VII) bzw. (VIII) überführen. Daraus folgert, daß die beiden Substanzen gleich das gewünschte Ketol darstellen und es sich bei ihnen um eine räumlich verschiedene Anordnung handelt.

Wie aus den unten erwähnten Ergebnissen zu erkennen ist, läßt sich bei der Reduktion die mit der Carbonylgruppe konjugierte Doppelbindung in (III) zuerst angreifen. Da diese Reduktion bekanntlich thermodynamisch kontrolliert ist,<sup>2,6)</sup> sollte der A/B-Ring der resultierenden Reduktionsprodukte sicher *trans* verknüpft sein. Aus dem gleichen Grund ergibt sich, dass die resultierende Hydroxylgruppe der beiden Produkte ebenfalls eine equatoriale Orientierung, viz. in diesem Fall  $\beta$ -Konfiguration nahm.

In Bezug auf das Verhalten der Styrolgruppierung im kondensierten Sechsring-System unter Birch-Reduktion wurden in der Literatur schon viele Ergebnisse angegeben, wobei neben der *trans*-Verbindung mehr oder weniger das Entstehen des Produktes mit *cis*-Ringsystem beobachtet wurde.

Zum Beispiel ergibt (XII) ausschließlich das *cis*-Produkt (XIII),<sup>7)</sup> (XIV) das *cis*- (XVI) sowie *trans*-Produkt (XV) im Verhältnis von ca. 1:1,<sup>8)</sup> (XVII) ausschließlich das *cis*-Produkt (XVIII)<sup>5b)</sup>



Schema. 3.

6) D. H. R. Barton, C. H. Robinson : J. Chem. Soc., 1954, 3045.

7) A. J. Birch, H. Smith, R. E. Thornton : *Ibid.*, 1957, 1339.

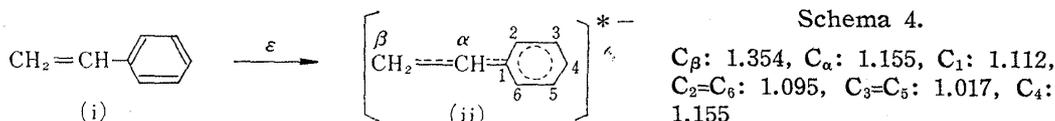
8) A. J. Birch, H. Smith : *Ibid.*, 1951, 1882.

und ferner liefert (XIX) außer dem bevorzugt entstandenen *trans*-Produkt (XX) noch das *cis*-Produkt (XXI) nebenbei (XXII).<sup>5a)</sup> Diese Resultate dürften nicht immer auf die Ablehnung dieser Reduktion gegen die thermodynamische Kontrolle, sondern die intensive räumliche Hinderung, bewirkt durch das Gleichgewicht der intermediären Carbanionen, hindeuten. Während schon mehrere Mechanismen<sup>9)</sup> über die Metal-Amin-Alkohol-Reduktion des aromatischen Ringes vorgeschlagen worden sind, ist die Bildungsweise derjenigen der Styrolgruppe noch unklar geblieben. Analog wie der Vorschlag von Birch<sup>9b, 9c)</sup> für eine Reduktion des Benzol-Ringes dürfte man bei der Reduktion des Styrol-Systems eine stufenweise Einführung der zwei Elektronen, also je eines Elektrons in zwei Stufen, annehmen, weil das Dianion, das durch eine auf einmal vorgenommene Einführung der zwei Elektronen entstehen sollte, eine sehr hohe Energie verlangt. Somit könnte man die Bildungsweise der raumisomeren Produkte bei dieser Reduktion folgenderweise formulieren.

Durch Einführung des ersten Elektrons bildet sich ein Radikalanion B, das sich wegen der Resonanz mit den Elektronen im Benzolkern unter Schützung der Lösungsmolekeln in grosser Menge stabilisieren kann. Die hohe Konzentration des Radikalanions B im Gleichgewicht mit A kann ferner durch die sehr rasche Hydrierung<sup>9d)</sup> der Styrol-Doppelbindung bestätigt werden. Man kann dann mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die Protonierung nicht an C<sub>4b</sub> sondern an C<sub>8a</sub> stattfinden würde, da diese Stellung im Radikalanion B die grösste Elektronen-Dichte besitzt.\*<sup>5</sup> Das Radikal C nimmt dann das zweite Elektron auf und bildet Carbanion D, das sich durch weitere Protonierung in das Endprodukt E ableiten läßt. Es ist nun plausibel, daß bei der Protonierung die aktivierten Zustände (z. B. D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>) des Radikalanions B sowie Carbanions D durch verschiedene sterische Faktoren beeinflusst werden. Hierzu kommt die räumliche Konfiguration, z. B. des aktivierten Carbanions D, in Betracht. Bei der Protonierung tritt Carbanion D in zwei Konformationen D<sub>1</sub> (entsprechend *trans*) und D<sub>2</sub> (entsprechend *cis*) auf, wobei die erstere trotz der *trans*-Verknüpfung kinetisch nicht genügend stabil ist, weil das Abstoßen der zwei Wasserstoffe an C<sub>4</sub> und equatorial an C<sub>5</sub> im *trans*-Carbanion D<sub>1</sub> sehr massgebend sein dürfte.<sup>10)</sup> Dies führt zum Entstehen des *cis*-Produktes in beträchtlichem Masse.

Dieser Effekt tritt auffallenderweise in (XIV) auf, wobei diese Wasserstoff-Abstossung in einem Molekül verdoppelt ist. In (XVII) dürfte für das ausschließliche Entstehen von (XVIII) außer diesem Effekt noch eine zusätzliche sterische Abstossung<sup>5b), \*6</sup> zwischen die Tri-

\*<sup>5</sup> Die Elektronen-Verteilungen des Radikalanions (ii) wurde durch die Behandlung mit der einfachen M.O.-Methode bei der Verwendung der Daten in Bezug auf Styrol (i) (C. A. Coulson, R. Daudel: Dictionary of Values of Molecular Constants. Vol. 111, 50. Centre National de la Recherche Scientifique: I. C. I. Ltd.), wie folgt, berechnet.



Die Berechnung wurde von Herrn Dr. T. Kubota in unserem Laboratorium durchgeführt, wofür wir ihm bestens danken möchten.

- \*<sup>6</sup> Hier und bei (XIX) sowie bei unserem Fall (III) muss noch eine relative Stabilität des Hydrophenanthrensystems in Betracht gezogen werden. Daher ist die räumliche Anordnung der Produkte hierbei von der gesamten Stabilität des aktivierten Radikalanions sowie Carbanions abhängig. Über die relative Stabilität der Dekahydrophenanthrenen mit verschiedener sterischer Anordnung .cf. W. S. Johnson: J. Am. Chem. Soc., 75, 1498 (1953).
- 9) a) W. Hückel, B. Graf, D. Münkner: Ann. 614, 47 (1958), b) A. J. Birch, D. Nasipuri, H. Smith: Experientia, 15, 126 (1959), c) A. J. Birch, D. Nasipuri: Tetrahedron, 6, 148 (1959), d) J. F. Eastham, D. R. Larkin: J. Am. Chem. Soc., 81, 3652 (1959), e) A. P. Krapcho, A. A. Bothner-By: Ibid., 81, 3658 (1959), vgl. noch, E. L. Eliel, T. E. Hoover: J. Org. Chem., 24, 938 (1959).
- 10) W. S. Johnson, I. David, H. Dehm, R. Height, E. Warnhoff, W. Wood, E. Johnes: J. Am. Chem. Soc., 80, 661 (1958).

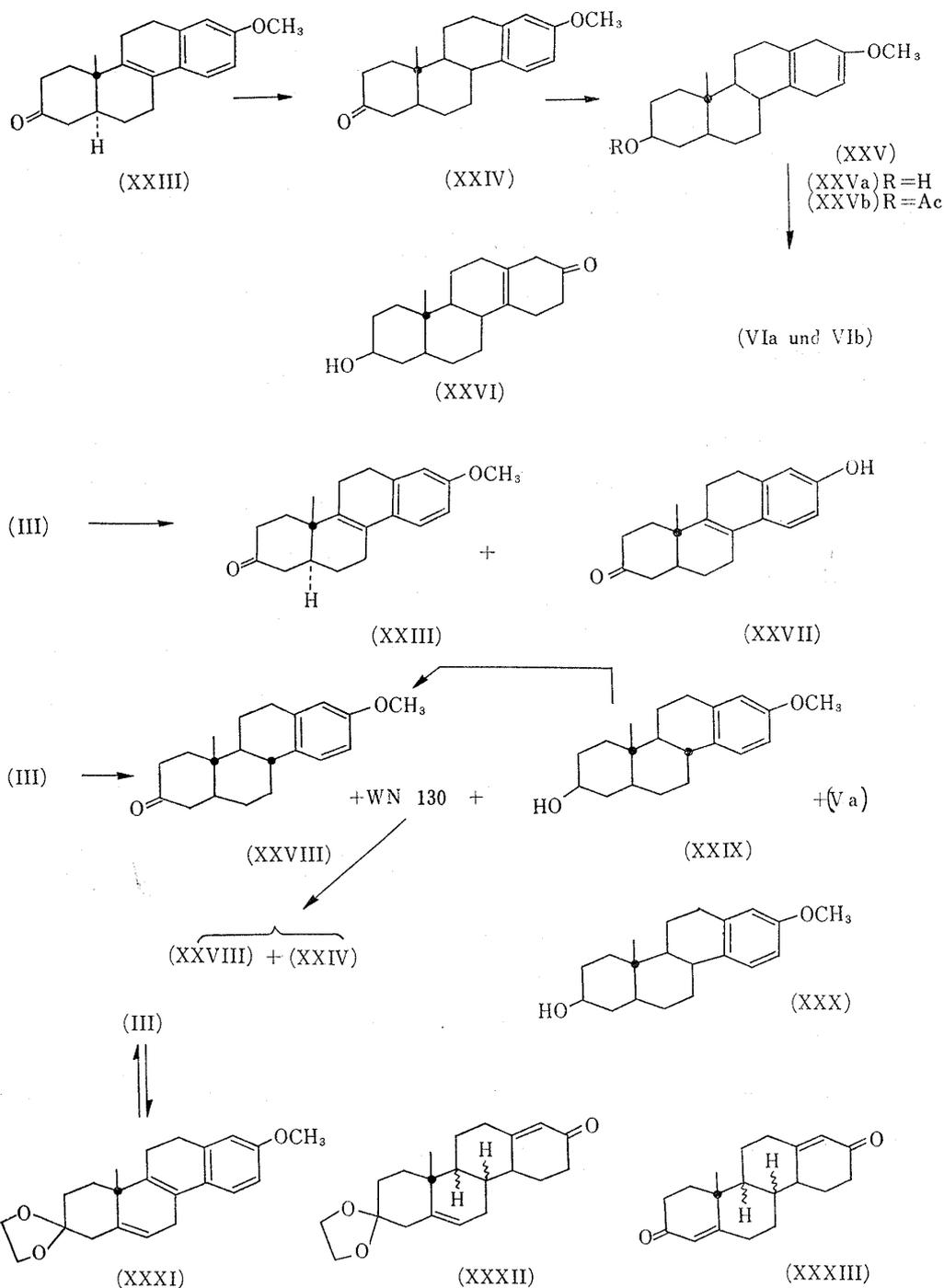
methylen-Brücke und das Carbanion an C<sub>9</sub> sowie an C<sub>8</sub>, bei der ersten sowie der zweiten Protonierung, verantwortlich sein. Für das ausschließliche Entstehen des (XIII) könnte ferner noch ein unbekannter sterischer oder stereo-elektronischer Faktor wirksam sein. Für unseren Fall\*<sup>6</sup> gilt ebenfalls die bei (XIV) vorgenommenen Diskussion. Hierbei kann das aktivierte Carbanion D durch zwei Konformationen, F<sub>1</sub> (*trans*) und F<sub>2</sub> (*cis*) (entsprechend D) ausgedrückt werden. Von denen ist das Anion F<sub>2</sub> aus dem oben genannten Grund trotz der gegenseitigen Wirkung zwischen C<sub>19</sub>-Methyl und C<sub>12</sub>-Methylen einigermaßen stabil und dementsprechend ist das Entstehen des *cis*-Produktes zu erwarten.

Wie aus der oben erwähnten Diskussion hervorgeht, spricht eines von unseren zwei Produkten (Va) und (VIa) für das *trans*- und ein anderes für das *cis*-Produkt. Das bevorzugt entstandene Produkt (Va) wurde später in das *rac*-Steroidderivat übergeführt<sup>1)</sup> und damit konnte man diesem die räumliche Formel (Va), also die *trans-anti-trans*-Verknüpfung, einwandfrei zukommen lassen. Andererseits ließ sich die A/B-*trans*-Dihydroverbindung (XXIII) (s. unten) in Anlehnung an die Angabe<sup>5a)</sup> in der Verwendung von 30 % Palladiumoxid-Strontiumcarbonat als Katalysator und unter schwachem Druck hydrieren und ergab eine Tetrahydro-Verbindung vom Schmp. 127~128° in guter Ausbeute. Da die Hydrierung wegen des Raumanspruchs des Katalysators hierbei ausschließlich von der  $\alpha$ -Seite stattfinden sollte, kann dieses durch die Formel (XXIV), nämlich die *trans-anti-cis*-Verknüpfung, ausgedrückt werden.<sup>5a)</sup> Dieses ließ sich dann einer Wilds-Nelson'schen Reduktion unterwerfen, wonach sich das Dienol äther (XXVa) in Kristallen isolieren ließ. Dieses wurde wie üblich mit Acetanhydrid und Pyridin acetyliert und ergab das Monoacetat (XXVb), das umgekehrt durch Kochen mit Natriumbicarbonat-Lösung mit Sicherheit in das Ausgangsmaterial (XXVa) zurückging. Sowohl (XXVa) als auch (XXVb) ließen sich zum Schluß mit verd. Salzsäure verseifen und danach wurde eine Substanz vom Schmp. 204~206° isoliert. Diese erwies sich in der Mischprobe sowie durch den Vergleich der Infrarot-Spektren als identisch mit dem durch die direkte Wilds-Nelson-Reduktion aus (III) erhaltenen Präparat von (VIa). Dies wurde noch durch Vergleich mit dessen Acetat gesichert. Da die Enoläther-Spaltung und nachfolgende Konjugation der Doppelbindung an C<sub>13(14)</sub> mit Keton (an C<sub>17</sub>) thermodynamisch kontrolliert werden sollte, müssen sich die zwei Wasserstoffe an C<sub>8</sub> und C<sub>14</sub> sicher gegeneinander *anti* orientieren. Somit konnte die komplette räumliche Konfiguration (VIa) für diese Substanz festgestellt werden.

Tetracyclisches Keton (III) ließ sich dann einer Birch-Reduktion unterwerfen, wobei überschüssiges Lithium mit Ammoniumchlorid anstatt dehyd. Äthanol zersetzt wurde. Nach der Aluminiumoxid-Chromatographie wurden neben dem Ausgangsmaterial zwei Substanzen isoliert. Das bevorzugt erhaltene Produkt (53%) vom Schmp. 129~130° ergab nach optischen Daten sowie Analysenwerten die erwünschte Dihydro-Verbindung. Diese erwies sich im direkten Vergleich mit der durch eine katalytische Hydrierung erhaltenen A/B-*cis*-Dihydro-Verbindung\*<sup>7</sup> als verschieden. Da noch dazu die Birch-Reduktion, wie schon allgemein bekannt ist, ein thermodynamisch stabiles Produkt ergeben sollte, konnte man diesem Dihydrokörper A/B-*trans*-Dihydroketon, die Formel (XXIII), zukommen lassen. Aus den später eluierten Fraktionen der Chromatographie wurde ein Kristallinat vom Schmp. 220~230° in geringer Ausbeute erhalten. Nach den optischen Daten kam für dieses ein phenolisches Dihydroketon (XXVII) in Betracht. Die Analysenwerte stimmten gut mit diesem überein, aber diese Substanz wurde nicht näher untersucht.

Unter Verwendung der relativ geringen Menge von Lithium resultierte die Wilds-Nelson-Reduktion und anschließende Verseifung von (III) in die Gewinnung von drei Substanzen neben (Va) nach der Aluminiumoxid-Chromatographie. Die zuerst eluierte Substanz vom Schmp. 146~148° zeigte im Ultraviolett-Spektrum ein Anisol-Chromophor (Absorptionsmaxima: bei 278 m $\mu$  ( $\epsilon$  2080) und bei 286 m $\mu$  ( $\epsilon$  1880)) und im Infrarot-Spek-

\*<sup>7</sup> Siehe unsre später erscheinende Mitteilung.



Schema 5.

trum eine Bande für das isolierte Keton bei  $1704 \text{ cm}^{-1}$  neben den Anisol-Banden. Ferner stimmten die Analysenwerte mit dem Tetrahydroketon (XXVIII) sehr gut überein. Da diese Substanz von dem oben beschriebenen B/C-*cis*-Tetrahydroketon (XXIV) verschieden ist und da diese offenbar als das Zwischenprodukt zum (Va) bei der genannten Reduktion an-

gesehen werden kann, ließ sich dieser die Formel (XXVIII) mit Sicherheit zuschreiben. Die zweite Substanz vom Schmp. 131~133° (WN 130) sowie die dritte vom Schmp. 156~158° wies auf das Vorliegen einer Hydroxylgruppe und eines Anisolgerüsts im Infrarot-Spektrum. Diese zeigten ferner fast identische Ultraviolett-Spektren mit demjenigen der ersten, für die ebenfalls ein Anisol-Chromophor verantwortlich ist. Die Analysenwerte beider Substanzen waren mit dem Hexahydroalkohol (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>) sehr gut vereinbar. Da sich die Substanz vom Schmp. 156~158° durch Chromsäure-Oxydation zum oben beschriebenen B/C-*trans*-Tetrahydroketon (XXVIII) überführen ließ, kam dieser die Formel (XXIX) zu. Die Substanz vom Schmp. 131~133° (WN 130) wurde mit Chromsäure-Pyridin-Komplex oxydiert und danach wurden zwei Produkte durch Aluminiumoxid-Chromatographie isoliert, von denen sich ein Produkt mit dem B/C-*trans*-Tetrahydroketon (XXVIII) und das andere mit dem B/C-*cis*-Tetrahydroketon (XXIV) als identisch erwiesen. Daraus geht hervor, daß es sich bei WN 130 um ein Gemisch der an C<sub>8</sub> raumisomeren zwei Hexahydroalkohole (XXIX und XXX) handelt, obwohl das letztere Isomer selbst allein nicht gefaßt wurde.

A/B-*trans*-Dihydroketon (XXIII) ließ sich dann ebenfalls nach Art von Wilds und Nelson analog wie oben mit einer relativ geringen Menge von Lithium reduzieren, nur daß das rohe Reduktionsprodukt anstatt der Verseifung mit Pyridin-Chromsäure-Komplex oxydiert wurde, weil sich das entstandene 1,4-Dien wie (XXV) mit diesem Reagens leicht zum Anisol-Ring zurückoxydieren läßt.\*7 Aus dem rohen Oxydationsprodukt wurden dabei erwartungsgemäß neben WN 130 und (XXIX) zwei raumisomere Tetrahydroketonen (XXVIII) und (XXIV) in Hauptmenge erhalten.

Aus den oben erwähnten Befunden kann gefolgert werden, daß das Reduktionspotential der Doppelbindungen bei der Birch-Reduktion der Reihe nach bei konjugiertem Keton, Styrol und bei Anisol zunimmt.

Zum Schluß ließ sich (III) mit Äthylenglykol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat behandeln und das erhaltene Ketal (XXXI) wurde ebenfalls einer Wilds-Nelson-Reduktion unterworfen. Das rohe Reduktionsprodukt wurde in Anlehnung an die Angabe<sup>5e)</sup> mit Oxalsäure und anschließend mit Natriummethoxid behandelt. Die Gewinnung des gewünschten halb-ketalisierten Diketon (XXXII) in der kristallinen Form war sogar durch chromatographische Reinigung erfolglos, obwohl dessen Entstehen durch die Aufnahme von Infrarot- und Ultraviolett-Spektren der öligen Fraktionen deutlich nachweisbar war. Aus den optischen Daten wurde vermutet, daß das dabei erhaltene einzige kristallisierte Product Diketon (XXXIII) ist.

#### Experimentelles\*8

##### I. Wilds-Nelson Reduktion von *rac*-17-Methoxy-D-homo-18-nor-androsta-4,8,13,15,17-pentaen-3-on (III)

A) **Mit viel Lithium**—1) Zu einer blauen Lösung von 50 g Li in 1.5 L flüss. NH<sub>3</sub> wurde unter Rühren eine Lösung von 23 g tetracyclischem Keton (III) in 120 ccm dehyd. Dioxan, 250 ccm dehyd. Et<sub>2</sub>O und 210 ccm dehyd. EtOH innerhalb von 2 Std. zugetropft. Nach 5 Min. Rühren wurden weitere 250 ccm dehyd. EtOH hinzugegeben, wobei die blaue Färbung der Lösung verschwand. NH<sub>3</sub> wurde durch Anblasen von warmer Luft entfernt. Das gebliebene Reaktionsgut wurde dann unter Rühren und Eiskühlung mit 500 ccm H<sub>2</sub>O, dann mit 500 ccm Et<sub>2</sub>O versetzt, wobei eine reichliche Menge von LiOH ausschied. Das massive LiOH wurde abfiltriert und dreimal mit Et<sub>2</sub>O gespült. Das Filtrat und der Wasch-Et<sub>2</sub>O wurden vereinigt.

\*8 Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block "Monoskop" (Fa, Hans Bock, Frankfurt am Main, Deutschland) bestimmt und sind korrigiert. Alle Siedepunkte sind nicht korrigiert. Wenn nicht anders angegeben, wurden Substanzproben zur Elementaranalyse 3 Std. bei 1 mm Hg über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei einer Zimmertemperatur von bis zu 60°, 70~90° und 100~120° je nach dem Schmp. von bis zu 120°, 180° und über 180° getrocknet. Die Adsorptionschromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode<sup>11)</sup> durchgeführt.

11) T. Reichstein, C. W. Shoppee : Discussions Faraday Soc., Nr. 7, 305 (1949).

Eine andere Portion von (III) (23.4 g) wurde genau so wie oben mit Li in flüss.  $\text{NH}_3$  und  $\text{EtOH}$  reduziert und gleich aufgearbeitet.

Beide Filtrate sowie der Wasch- $\text{Et}_2\text{O}$  wurden vereinigt und nach Trennung der zwei Schichten wurde die wässrige Phase dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die erste organische Phase und die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Extrakte wurden gegenströmisch dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung, dann zweimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Beim Einengen im Vakuum schieden reichlich Kristallmassen aus der Lösung aus, die ausschließend filtriert wurden. Dies ergab 36.2 g Kristalle (IV) vom Schmp.  $114\sim 117^\circ$ . Aus der Mutterlauge wurden nach Einengen weitere 2.8 g vom Schmp.  $98\sim 109^\circ$  erhalten. Total Ausbeute: 36 g, 82% der Theorie. Die Kristalle waren offenbar ein Gemisch von zwei bei  $\text{C}_8$  epimerische Stereoisomeren, deren Trennung durch  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Chromatographie erfolglos war.

37 g davon wurden in 1.5 L  $\text{MeOH}$  gelöst und dann unter Rückfluss gekocht, wozu 580 ccm 4N  $\text{HCl}$  portionsweise innerhalb von 5 Min. zugegeben wurden. Nach 10 Min. langem Sieden wurde die Reaktionslösung auf 2 L Eis-Wasser ausgegossen und dann dreimal mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Die  $\text{CHCl}_3$  Auszüge gaben nach Waschen, der Reihe nach mit  $\text{H}_2\text{O}$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und  $\text{H}_2\text{O}$ , Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vakuum 38 g Rückstand, der bei Zugabe des  $\text{Et}_2\text{O}$  sofort kristallisierte. Diese Kristalle (32 g, 91% der Theorie) schmolzen bei  $150\sim 169^\circ$  und stellten offenbar ein Gemisch von zwei Stereoisomeren (Va und VIa). Die Trennung dieses Gemisches durch fraktionierte Umkristallisation ergab keinen befriedigenden Erfolg. Daher wurde dieses zusammen mit demjenigen (12.6 g) aus anderen Ansätzen (Total, 44.6 g) einer Chromatographie an 1 kg  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Merck, II) unterworfen. Zum Eluieren dienten je 1.5 L Lösungsmittel für eine Fraktion. Das Resultat wurde in Tabelle I zusammengestellt.

TABELLE I.

Frakt. Nr.	Lösungsm.	Menge (g) des Rückstandes	Produkt	Durch fraktionierte Umkristallisationen
1~3	Petr.äther-Benzol (1:1)	0.146	Öl	wurden zuerst aus $\text{CHCl}_3$ , $\text{Me}_2\text{CO}$ und $\text{Et}_2\text{O}$ oder $\text{MeOH}$ , $\text{Me}_2\text{CO}$ und $\text{Et}_2\text{O}$ 10.092 g praktisch reines (Va) vom Schmp. $179\sim 184^\circ$ , aus Mutterlauge weitere 2.633 g sowie 2.270 g (Va) vom Schmp. $176\sim 180^\circ$ sowie Schmp. $172\sim 179^\circ$ erhalten. Nach Abtrennung der Mischkristalle von (Va) und (VIa) wurden ein wenig (170 mg) rohes (VIa) vom Schmp. $192\sim 196^\circ$ aus der letzten Mutterlauge erhalten.
4~6	Petr.äther-Benzol (1:2)	0.123	Öl	
7~20	Benzol	22.581		
21~26	Benzol- $\text{CHCl}_3$ (19:1)	3.798		
27	Benzol- $\text{CHCl}_3$ (9:1)	0.474		
28~33	Benzol- $\text{CHCl}_3$ (9:1)	3.636		Aus $\text{MeOH}$ , $\text{Me}_2\text{CO}$ und $\text{Et}_2\text{O}$ oder $\text{CHCl}_3$ , $\text{Me}_2\text{CO}$ und $\text{Et}_2\text{O}$ wurden zuerst 522 mg, dann 380 mg (Va) vom Schmp. $177\sim 183^\circ$ sowie Schmp. $170\sim 182^\circ$ , aus der letzten Mutterlauge total 1.287 g (VIa) vom Schmp. $197\sim 201^\circ$ erhalten.
34~36	Benzol- $\text{CHCl}_3$ (3:1)	1.867		
37~38	Benzol- $\text{CHCl}_3$ (3:1)	0.692		Aus $\text{MeOH}$ , $\text{Et}_2\text{O}$ und $\text{Me}_2\text{CO}$ wurden total 4.26 g (VIa) vom Schmp. $194\sim 199^\circ$ aus Mutterlauge weitere 0.2 g rohes (VIa) vom Schmp. $175\sim 195^\circ$ und aus den letzten Mutterlauge 1.136 g rohes (Va) vom Schmp. $172\sim 180^\circ$ erhalten.
39~47	Benzol- $\text{CHCl}_3$ (1:1)	6.355		

Insgesamt wurden aus der ersten Chromatographie (Tabelle I) 17.033 g (Va), 5.917 g (VIa) und 6.23 g Mischkristalle erhalten. Die letzteren wurden mit dem Mutterlauge-Eindampfrückstand vereinigt (total, 14.49 g) und erneut an 500 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Merck, II) chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion diente je 1 L Lösungsmittel. Das Resultat wurde in Tabelle II zusammengefaßt.

Insgesamt wurden aus der zweiten Chromatographie (Tabelle II) 35 mg (X), 584 mg (IX), 3.26 g (Va) und 1.2 g (VIa) erhalten. Die ersteren zwei Produkte kamen offenbar aus (XI), das als Verunreinigung in (III) in geringer Menge enthalten war, während bei anderen Ansätzen keins dieser zwei Produkte isoliert werden konnte. Zwei Chromatographien resultierten somit im Gewinn von 20.3 g (Va), 7.12 g (VIa), 584 mg (IX), 35 mg (X) und ca. 1.2 g Mischkristallen oder einem Kristallgemisch von hauptsächlich (Va) und (VIa). Jedes Produkt wurde weiter durch Umkristallisation gereinigt und wie folgt identifiziert.

Beim anderen Versuch, wo anstatt des Dioxans Tetrahydrofuran als Hilfslösungsmittel in 10-proz. Volumen (also Tetrahydrofuran- $\text{Et}_2\text{O}=1:9$ ) gebraucht wurde, außer den (Va) und (VIa) noch eine polare Substanz in 5-proz. Ausbeute durch  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Chromatographie isoliert. Diese wurde aus

TABELLE II.

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	Menge (g) des Rückstandes	Produkt
1~3	Petr. äther-Benzol (1:1)	1.018	Eine Spur Kristalle vom Schmp. 102~105° aus Et <sub>2</sub> O-Pentan.
4~7	Benzol	1.566	35 mg Kristalle (X) vom Schmp. 181~191° aus Me <sub>2</sub> CO-Et <sub>2</sub> O.
8~11	Benzol	2.930	Aus Me <sub>2</sub> CO und Et <sub>2</sub> O, 418 mg Kristalle (IX) vom Schmp. 205~211°, aus Mutterlauge weitere 166 mg rohes (IX) vom Schmp. 194~200°.
12~17	Benzol	2.474	Aus Me <sub>2</sub> CO und Et <sub>2</sub> O oder MeOH und Me <sub>2</sub> CO total 2.755 g (Va) vom Schmp. 181~184° und weitere 258 mg (Va) vom Schmp. 171~186°.
18~22	Benzol-CHCl <sub>3</sub> (19:1)	1.185	
23~27	Benzol-CHCl <sub>3</sub> (9:1)	1.195	
28~29	Benzol-CHCl <sub>3</sub> (3:1)	0.452	
30~31	Benzol-CHCl <sub>3</sub> (3:1)	0.622	Aus MeOH und Me <sub>2</sub> CO, 200 mg rohes (Va) vom Schmp. 177~183°.
32~34	Benzol-CHCl <sub>3</sub> (3:1)	0.828	Aus MeOH, Me <sub>2</sub> CO und Et <sub>2</sub> O, 725 mg (VIa) vom Schmp. 197~202° und 476 mg (VIa) vom Schmp. 190~201°.
35~38	Benzol-CHCl <sub>3</sub> (1:1)	1.170	
39~40	CHCl <sub>3</sub>	1.052	Aus Mutterlauge, ein wenig (Va) (47 mg) vom Schmp. 179~183°.

Me<sub>2</sub>CO umkristallisiert und schmolz bei 228~239°. Sie war offenbar ein Kristallgemisch und scheinbar eine phenolische Substanz, wurde aber nicht weiter untersucht. (IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3410~3360, 3130(OH), 1621, 1585, 1570 (Benzol). UV  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$ ( $\epsilon$ ): 281(1690), 287(1510).

*dl*-3 $\beta$ -Hydroxy-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ -androst-13(17a)-en-17-on (Va): Schmp. 183~185°. IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3400, 3310(OH), 1669, 1653, 1618(C=C-C=O). UV:  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  241 m $\mu$ ( $\epsilon$  17600)., C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>(mol. Gew., 288.41)—Ber.: C, 79.12; H, 9.79. Gef.: C, 79.38; H, 9.78.

*dl*-3 $\beta$ -Hydroxy-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,14 $\beta$ -androst-13(17a)-en-17-on (VIa): Schmp. 202~204°. IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3400(OH), 1653, 1610(C=C-C=O). IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup>: 3610(OH), 2990, 1663, 1614, 885(>C=CH-C=O), UV:  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  243 m $\mu$ ( $\epsilon$  16420)., C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>(mol. Gew., 288.41)—Ber.: C, 79.12; H, 9.79. Gef.: C, 79.52; H, 9.92.

*dl*-3 $\beta$ -Hydroxy-4 $\alpha$ -methyl-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ ,8 $\xi$ ,14 $\xi$ -androst-13(17a)-en-17-on (IX): Schmp. 213~216°. IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3496(OH), 1659~1651, 1612(C=C-C=O). IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup>: 3635(OH), 1666, 1621(C=C-C=O), UV:  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  241 m $\mu$ ( $\epsilon$  17400)., C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>(mol. Gew., 302.44)—Ber.: C, 79.42; H, 10.00. Gef.: C, 79.63; H, 9.96.

*dl*-4 $\alpha$ -Methyl-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ ,8 $\xi$ ,14 $\xi$ -androst-13(17a)-en-3,17-dion (X): Schmp. 198~201°. IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1711(C=O), 1669, 1620(C=C-C=O). UV:  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  240 m $\mu$ ( $\epsilon$  13820), C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>(mol. Gew., 300.42)—Ber.: C, 79.95; H, 9.39. Gef.: C, 80.05; H, 9.33.

2) Acetylierung von (Va) und (VIa): i) 3 g (Va) wurden mit 12 ccm Ac<sub>2</sub>O und 20 ccm dehyd. Pyridin bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab rohes Acetat, das aus Me<sub>2</sub>CO(wenig), Et<sub>2</sub>O und Pentan umkristallisiert wurde. 1.52 g (Vb) vom Schmp. 137~139°, aus der Mutterlauge weitere 1.536 g (Vb) vom Schmp. 129~134°.

*dl*-3 $\beta$ -Hydroxy-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ -androst-13(17a)-en-17-on-3-acetat (Vb): Schmp. 137~139°, C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>(mol. Gew., 330.45)—Ber.: C, 76.32; H, 9.15. Gef.: C, 76.38; H, 9.37.

ii) 316 mg (VIa) wurden mit 1.5 ccm Ac<sub>2</sub>O und 2 ccm Pyridin bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 339 mg Rohprodukt, das aus Et<sub>2</sub>O und Pentan umkristallisiert wurde. Erste Kristalle (Prismen) 256 mg, Schmp. 109~112°, die zweiten 57 mg, Schmp. 105~111°. Die ersten Kristalle wurde weiter umkristallisiert und ergaben reines (VIb) vom Schmp. 110~113°.

*dl*-3 $\beta$ -Hydroxy-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,14 $\beta$ -androst-13(17a)-en-17-on-3-acetat (VIb): Prismen, Schmp. 110~113°. IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup>: 1727(AcO), 2990-Schulter, 1662, 1616, 884(C=C-C=O), C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>(mol. Gew., 330.45)—Ber.: C, 76.32; H, 9.15. Gef.: C, 76.32; H, 9.02.

3) CrO<sub>3</sub>-Oxydation von (IX)—100 mg rohes (IX)(Schmp. 210~215°) wurden in 1 ccm dehyd. Pyridin gelöst. Dazu wurde unter Eiskühlung eine Suspension von CrO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex, hergestellt aus 100 mg CrO<sub>3</sub> und 1 ccm dehyd. Pyridin, zugegeben und dann bei Raumtemperatur 5.5 Std. stehen gelassen.

Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Eis-Wasser gegossen und dreimal mit einem Mischlösungsmittel von Et<sub>2</sub>O und CHCl<sub>3</sub>(3:1) ausgeschüttelt. Die Auszüge ergaben nach Waschen der Reihe nach mit 2N HCl, 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und mit H<sub>2</sub>O, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen im Vakuum 101.5 mg Rohprodukt, das aus Me<sub>2</sub>CO und Et<sub>2</sub>O umkristallisiert wurde. Es ergab 64.6 mg rohes (X)

vom Schmp. 182~192°, das nach noch zweimaligen Umkristallisationen aus  $\text{CHCl}_3$  (wenig)- $\text{Me}_2\text{CO}$  bei 198~200° schmolz. Eine Mischprobe mit dem oben beschriebenen Präparat von (X) zeigte keine Depression.

4)  $\text{CrO}_3$ -Oxydation von (Va)—i) Zu einer Suspension von  $\text{CrO}_3$ -Pyridin-Komplex in Pyridin, hergestellt aus 5 g  $\text{CrO}_3$  und 50 ccm dehyd. Pyridin, wurde unter Eiskühlung und Schütteln eine Lösung von 2 g (Va) in 20 ccm Pyridin zugegeben und dann bei Raumtemperatur 5 Std. stehengelassen.

Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Eis-Wasser gegossen und dreimal mit je 150 ccm  $\text{Et}_2\text{O}$  ausgeschüttelt. Die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Extrakte wurden mit 50 ccm von 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ 1.78 g kristallinisches Produkt, das aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  schöne Prismen (VII) vom Schmp. 170~173° ergab.

ii) 105 mg (Va) wurden in 2 ccm AcOH (beständig gegen  $\text{CrO}_3$ ) gelöst, mit 2.1 ccm einer 2%  $\text{CrO}_3$ -AcOH (99%)-Lösung in zwei Portionen jede 0.5 Std. unter Eiskühlung versetzt und bei Raumtemperatur 1.5 Std. stehengelassen.

Nach Zugabe von einigen Tropfen des MeOH und weiterem einstündigen Stehenlassen wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft, mit etwas Eis-Wasser versetzt und dreimal mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die  $\text{CHCl}_3$ -Auszüge wurden der Reihe nach mit 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet.

Eindampfen im Vakuum hinterließ 97 mg rohes Produkt, das grob an 2 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde. Die mit Petr. äther-Benzol(2:1~1:2) eluierten Fraktionen ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  28 mg Prismen (VII) vom Schmp. 170~173°, aus Mutterlauge weiteres (VII) vom Schmp. 166~169°. Dieses Produkt war mit dem oben beschriebenen Diketon identisch.

*dl*-D-Homo-18-nor-5 $\alpha$ -androst-13(17a)-en-3,17-dion (VII): Prismen, Schmp. 170~173°. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1706(C=O), 1661, 1621(C=C-C=O). UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  240  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$  18400),  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (mol. Gew., 286.40)—Ber.: C, 79.68; H, 9.15. Gef.: C, 79.36; H, 9.33.

5)  $\text{CrO}_3$ -Oxydation von (Via)—145 mg (Via) wurden in 3 ccm AcOH (beständig gegen  $\text{CrO}_3$ ) gelöst, mit 1.4 ccm einer 2%  $\text{CrO}_3$ -AcOH (99%)-Lösung in zwei Portionen jede 0.5 Std. unter Eiskühlung versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen.

Die gleiche Aufarbeitung wie bei 4- (ii) ergab 140 mg rohes Produkt, das mit ein wenig  $\text{Al}_2\text{O}_3$  und Tierkohle entfärbt und aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  umkristallisiert wurde.

101 mg Prismen (VIII) vom Schmp. 163~164°. Dieses Produkt zeigte bei Mischung mit (VII) eine deutliche Schmp.-Erniedrigung (Schmp. 130~142°).

*dl*-D-Homo-18-nor-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,14 $\beta$ -androst-13(17a)-en-3,17-dion (VIII): Prismen, Schmp. 163~164°. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1706(C=O), 1658, 1616(C=C-C=O). UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  242  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$  17780),  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (mol. Gew., 286.40)—Ber.: C, 79.68; H, 9.15. Gef.: C, 79.98; H, 9.37.

**B) Mit relativ geringem Lithium**—1) Zu einer Lösung von 1.5 g Li in 300 ccm flüss.  $\text{NH}_3$  wurde unter kräftigem Rühren eine Lösung von 1.1 g (III) in 12 ccm dehyd. EtOH und 120 ccm dehyd.  $\text{Et}_2\text{O}$  innerhalb 1.5 Std. zugetropft, mit 30 ccm dehyd.  $\text{Et}_2\text{O}$  und 3 ccm dehyd. EtOH nachgespült. Nach zehnmütigem Rühren wurden dann weitere 8 ccm dehyd. EtOH innerhalb von 5 Min. zugegeben, wobei die blaue Färbung verschwand.

Nach Verdünsten des  $\text{NH}_3$  wurde unter Eis-Kühlung sowie Rühren sorgfältig 60 ccm  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Auszüge ergaben nach Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vakuum 1.1 g Rückstand, der sofort mit 15 ccm 10% HCl in MeOH-Lösung hydrolysiert wurde. Die gleiche Aufarbeitung wie bei A- (1) ergab 1.3 g Eindampfrückstand, der an 30 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde.

Die mit Petr. äther-Benzol(1:1~1:2) eluierten Fraktionen (Nr. 4~7) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  (wenig) und  $\text{Et}_2\text{O}$  61.2 mg rohes (XXVIII) in Spindeln vom Schmp. 133~135°, das nach weiteren Umkristallisationen bei 146~148° schmolz. Die mit Benzol-Benzol- $\text{Et}_2\text{O}$  (9:1) eluierten Fraktionen (Nr. 9~11) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  (wenig) und  $\text{Et}_2\text{O}$  121.6 mg rohes Kristallisat (WN 130) vom Schmp. 125~127°, das nach der weiteren Reinigung aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  den Schmp. 131~133° zeigte (96 mg). Dieses Kristallisat erwies sich später als ein Mischkristall von (XXIX) und dessen Stereoisomer (XXX) (s. unten). Die mit Benzol- $\text{Et}_2\text{O}$  (9:1) eluierte Fraktion (Nr. 12) ergab aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  88 mg rohes (XXIX) in Säulen vom Schmp. 136~148°, das nach weiteren Umkristallisationen bei 156~158° schmolz. Die mit Benzol- $\text{Et}_2\text{O}$  (75:25) eluierten Fraktionen (Nr. 13~15) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  146.1 mg rohes (Va) vom Schmp. 175~182°, das nach weiterer Reinigung bei 180~182° schmolz. Dieses war in der Mischprobe und dem Vergleich des Infrarot-Spektrums identisch mit dem oben beschriebenen Ketol (Va).

*dl*-17-Methoxy-D-homo-18-nor-5 $\alpha$ -androst-13,15,17-trien-3-on (XXVIII): Schmp. 146~148°. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1704(C=O), 1610, 1575, 1499(Benzol). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$ ): 278(2080), 286(1880),  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (mol. Gew., 298.41)—Ber.: C, 80.49; H, 8.78. Gef.: C, 80.84; H, 8.92.

*dl*-17-Methoxy-D-homo-18-nor-5 $\alpha$ -androst-13,15,17-trien-3 $\beta$ -ol (XXIX): Schmp. 156~158°. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3620(OH), 1611, 1580, 1500(Benzol). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$ ): 278(2210), 286(1910),  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (mol. Gew., 300.42)—Ber.: C, 79.95; H, 9.39. Gef.: C, 79.67; H, 9.35.

Kristallinat (WN 130.): Schmp. 131~133°. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3279(OH), 1610, 1580, 1502(Benzol). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $m\mu(\epsilon)$ : 278(1970), 286(1720).,  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (mol. Gew., 300.42)—Ber.: C, 79.95; H, 9.39. Gef.: C, 80.01; H, 9.44.

2) Oxydation von WN 130 (Kristallinat) mit  $\text{CrO}_3$ -Pyridin-Komplex—Zu einer Suspension von  $\text{CrO}_3$ -Pyridin-Komplex, hergestellt aus 28 mg  $\text{CrO}_3$  und 0.28 ccm Pyridin, wurde eine Lösung von 28 mg WN 130 in 0.4 ccm Pyridin bei 0° zugegeben und dann bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Die analoge Aufarbeitung wie bei (A-(4)-(i)) ergab 34.2 mg Eindampfrückstand, der an 1 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$ (Woelm, Neutral II), chromatographiert wurde. Eine mit Petr. äther-Benzol(4:1) eluierte Fraktion (Nr. 9) ergab aus  $\text{Et}_2\text{O}$  und Pentan einige wenige Prismen vom Schmp. 124~126°, die sich nach der Mischprobe und dem Vergleich der Infrarot-Spektren mit dem auf anderem Weg hergestellten (XXIV)(s. unten, III-(i)) als identisch erwies. Die mit Petr. äther-Benzol(4:1 und 2:1) eluierten Fraktionen (Nr. 11~17) ergaben aus  $\text{Et}_2\text{O}$  und Pentan 3.6 mg (XXVIII) in Prismen vom Schmp. 143~145° (Mischprobe).

3) Oxydation von (XXIX) mit  $\text{CrO}_3$ -Pyridin-Komplex—50 mg rohes (XXIX) wurden wie oben (2) mit dem aus 50 mg  $\text{CrO}_3$  und 0.5 ccm Pyridin hergestellten Komplex bei Raumtemperatur oxydiert (Reaktionsdauer: 4 Std.). Die analoge Aufarbeitung wie bei (A-4)-(i) ergab 59.3 mg kristallinen Eindampfrückstand, der zweimal aus  $\text{Et}_2\text{O}$  umkristallisiert wurde. Die ersten Kristalle (Prismen, 20.5 mg) schmolzen allein sowie bei einer Mischung mit dem authentischen Präparat von (XXVIII) bei 137~140°. Die zweiten (16.5 mg) schmolzen bei 131~137°.

C) Wilds Nelson Reduktion von 5 $\alpha$ -Dihydroketon (XXIII)—Zu einer Lösung von 1 g Li in 200 ccm flüss.  $\text{NH}_3$  wurde unter Rühren eine Lösung von 1 g (XXIII) in 20 ccm dehyd. Dioxan, 5 ccm dehyd. EtOH und 30 ccm dehyd.  $\text{Et}_2\text{O}$  innerhalb von 30 Min. eingetropft. Nach 5 Min. wurden weitere 9 ccm von dehyd. EtOH bis zum Verschwinden der blauen Färbung zugegeben. Die analoge Aufarbeitung wie bei (I-A-(i)) ergab 1.14 g öligen Eindampfrückstand, der sofort in 10 ccm Pyridin gelöst und mit einer Suspension von 1 g  $\text{CrO}_3$  und 10 ccm Pyridin über Nacht bei Raumtemperatur oxydiert wurde. Die analoge Aufarbeitung wie bei (I-A-(4)-(i)) ergab 1.20 g Eindampfrückstand, der an 30 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$ (Woelm, Neutral II) chromatographiert wurde. Die mit Petr. äther-Benzol(4:1) eluierte Fraktion (Nr. 6) ergab aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  16.6 mg Prismen vom Schmp. 122~124°, die sich nach der Mischprobe sowie dem Vergleich der Infrarot-Spektren mit dem auf anderem Wege hergestellten Präparat (Schmp. 126~128°) von (XXIV) als identisch erwiesen. Die mit Petr. äther-Benzol(4:1 und 2:1) eluierten Fraktionen (Nr. 9~18) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  120 mg rohes (XXVIII) vom Schmp. 141~143°, das nach weiteren Umkristallisationen bei 146~148° schmolz. Eine Mischprobe mit dem authentischen Präparat verlief ebenso. Die mit Benzol eluierten Fraktionen (Nr. 20~21) ergaben aus  $\text{Et}_2\text{O}$  65 mg Kristallinat (WN 130) vom Schmp. 129~131°. Die mit Benzol eluierten Fraktionen (Nr. 22~24) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$ , 67.8 mg 3 $\beta$ -Hydroxyverbindung (XXIX) vom Schmp. 153~155°, die nach weiterer Reinigung bei 156~158° schmolz (Mischprobe).

Die Mutterlaugenrückstände aus den Fraktionen Nr. 19~25 wurden vereinigt (275 mg) und erneut an 8 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$ (Woelm, Neutral II) chromatographiert. Die Fraktionen Nr. 8~14 (eluiert mit Petr. äther-Benzol(1:1)) ergaben weitere 47.1 mg von WN 130 vom Schmp. 127~128° und die Fraktionen Nr. 15~24 (eluiert mit Petr. äther-Benzol(1:1 und 1:2)) ergaben weitere 19.6 mg (XXIX) vom Schmp. 153~156°.

## II. Birch-Reduktion von (III)(ohne Alkohol)

1) Normale Addition—Zu einer Lösung von 1 g Li in 200 ccm flüss.  $\text{NH}_3$  wurde unter Rühren bei -70° eine Lösung von 2 g (III) in 30 ccm dehyd. Dioxan und 30 ccm dehyd.  $\text{Et}_2\text{O}$  innerhalb von 30 Min. zugegeben. Nach weiterem Rühren (30 Min.) wurde dann überschüssiges Li durch Zugabe von 4 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zersetzt.  $\text{NH}_3$  wurde dann verdunstet, mit 100 ccm  $\text{H}_2\text{O}$  sorgfältig versetzt und dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Extrakte ergaben nach Waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$ , Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vakuum 2.05 g rohes Reduktionsgemisch, das an 60 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde. Die mit Petr. äther-Benzol((6:1)-(5:1)) eluierten Fraktionen (Nr. 8~18) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  1.065 g (53% der Theorie) Dihydroprodukt (XXIII) vom Schmp. 124~127°, das nach weiteren Umkristallisationen bei 129~130° schmolz. Die mit Petr. äther-Benzol(3:1)-Benzol eluierten Fraktionen (Nr. 19~25) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  150 mg Ausgangsmaterial vom Schmp. 138~140° (Mischprobe: keine Depression). Die mit Benzol- $\text{CHCl}_3$ (3:1) eluierten Fraktionen (Nr. 27~28) ergaben aus  $\text{CHCl}_3$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  123 mg Substanz vom Schmp. 205~211° (Spur 250°), die nach weiterer Umkristallisation bei 220~263° unter Zersetzung schmolz. Dieses Kristallinat war vermutlich eine phenolische Substanz, wurde aber nicht weiter untersucht (Mischprobe mit SH 15(XXVII) zeigte eine geringe Depression).

2) Umgekehrte Addition (Tetrahydrofuran als Hilfslösungsmittel)—In ca. 200 ccm flüss.  $\text{NH}_3$  wurde unter Rühren und bei -70° zu -80° eine Lösung von 2.95 g (III) in 60 ccm dehyd.  $\text{Et}_2\text{O}$  und 30 ccm dehyd. Tetrahydrofuran vorsichtig eingetragen. Dazu wurden 0.64 g Li Stück für Stück vorsichtig innerhalb von 30 Min. hineingeworfen. Am Ende des Eintragens von Li blieb eine tiefe blaue Färbung und die Reaktionslösung wurde weiter 30 Min. gerührt. 2.35 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  wurden dann

zugegeben, wobei die Färbung verschwand. Die gleiche Aufarbeitung wie bei (II-2) ergab 3.0 g öliges Produkt, das sofort an 60 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde.

Die Fraktionen Nr. 6~12 (eluiert mit Petr. äther-Benzol (9:1~2:1)) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  866 mg (XXIII) vom Schmp. 125~127°, das nach weiterer Umkristallisation bei 129~130° schmolz. Die Fraktionen Nr. 13~21 (eluiert mit Petr. äther-Benzol (2:1~1:1)) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  264 mg Ausgangsmaterial vom Schmp. 138~139° (Mischprobe). Die Fraktionen Nr. 27~30 (eluiert mit Benzol- $\text{Et}_2\text{O}$  (9:1-4:1)) ergaben aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und MeOH 195.3 mg Prismen vom Schmp. 217~230°, die nochmals umkristallisiert wurden. Schmp. 220~230°. Dieses Produkt war scheinbar ein Gemisch, dessen Analysenwerte, Ultraviolett- und Infrarot-Spektrum aber darauf hindeuteten, daß es sich bei ihm um eine phenolische Substanz (XXVII) handelte.

*dl*-17-Methoxy-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ -androsta-8,13,15,17-tetraen-3-on (XXIII): Schmp. 129~130°. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1706 (C=O), 1610, 1574, 1500 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=C-}$ ). UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  272 m $\mu$  ( $\epsilon$  17000),  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (mol. Gew., 296.39)—Ber.: C, 81.04; H, 8.16. Gef.: C, 81.38, 81.03; H, 8.21, 8.37.

*dl*-17-Hydroxy-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ -androsta-8,13,15,17-tetraen-3-on (XXVII): Schmp. 220~230°. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3580 (OH), 1706 (C=O), 1606, 1571, 1497 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=C-}$ ). UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  271 m $\mu$  ( $\epsilon$  16800),  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$  (mol. Gew., 282.4)—Ber.: C, 80.81; H, 7.85. Gef.: C, 80.56; H, 7.98.

### III. Überführung von (XXIII) zu (VI)

1) **Katalytische Reduktion von (XXIII)**—1 g von 30-proz. PdO-SrCO<sub>3</sub>-Katalysator<sup>5a)</sup> in 10 ccm Benzol und 10 ccm EtOH wurde in einem Autoklaven bei Raumtemperatur unter schwachem Druck (20 Atom.) 20 Min. vorhydriert. Dazu wurde eine Lösung von 1 g (XXIII) in 10 ccm Benzol eingetragen und dann bei gleichen Bedingungen hydriert. Nach 3 Std. wurde die Hydrierung unterbrochen. Nach Abtrennung des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum vollständig eingedampft. Der so erhaltene Eindampfrückstand ergab nach zweimaligen Umkristallisationen aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  572 mg (XXIV) in eckigen Prismen vom Schmp. 123~127°, aus der Mutterlauge weitere 235 mg (XXIV) vom Schmp. 123~128° (Total 807 mg: 81% der Theorie). Reines (XXIV) wurde nach weiterer Umkristallisation erhalten und schmolz bei 127~128°. Dieses zeigte bei einer Mischprobe sowohl mit dem Ausgangsmaterial als auch mit B/C-*trans*-Tetrahydroketon ((XXVIII), B-1) eine deutliche Depression.

*dl*-17-Methoxy-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -androsta-13,15,17-trien-3-on (XXIV): Eckige Prismen vom Schmp. 127~128°. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1704 (C=O), 1610, 1580, 1494 (Benzol). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 279 (1990), 285 (1800).  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (mol. Gew., 298.41)—Ber.: C, 80.49; H, 8.78. Gef.: C, 80.48; H, 8.59.

2) **Wilds-Nelson-Reduktion von (XXIV)**—In eine Lösung von 2 g Li in 60 ccm flüss.  $\text{NH}_3$  wurde unter Rühren bei -60° zum -70° eine Lösung von 0.2 g (XXIV) in 10 ccm dehyd. EtOH, 3 ccm Dioxan und 10 ccm dehyd.  $\text{Et}_2\text{O}$  innerhalb von 15 Min. hinzugetropft, und 10 Min. weiter gerührt. Anschließend wurden 80 ccm dehyd. EtOH dazugegeben, wobei die blaue Färbung verschwand.

Nach übliche Aufarbeitung (s. I-A-(1)) wurden 207 mg Eindampfrückstand erhalten, der aus  $\text{Et}_2\text{O}$  und Pentan umkristallisiert wurde. Erste Kristalle: 107 mg, Schmp. 131~134°, die zweiten: aus Mutterlauge 37 mg, Schmp. 127~139°. Die ersteren wurden weiter umkristallisiert und schmolzen bei 133~135° (-139°).

*dl*-17-Methoxy-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -androsta-13,16-dien-3 $\beta$ -ol (XXVa): Schmp. 133~135° (~139°). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3615 (OH), 1701, 1673 (C=C-O-).<sup>4a)</sup> UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  unter 215 m $\mu$ , keine Bande gegen bei 240 m $\mu$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$  (mol. Gew., 302.44)—Ber.: C, 79.42; H, 10.00. Gef.: C, 79.45; H, 9.87.

3) **Acetylierung von (XXVa) und Verseifung von Acetat (XXVb)**—61 mg (XXVa) wurden mit 0.3 ccm  $\text{Ac}_2\text{O}$  und 0.5 ccm Pyridin bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung und die anschließende Umkristallisation aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  oder eventuell eine chromatographische Reinigung ergab ein Acetat (XXVb) vom Schmp. 137~141°.

50 mg Acetat (XXVb) wurden in 20 ccm MeOH in der Wärme gelöst, mit 3 ccm 2N NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und dann 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung und Umkristallisation aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  ergab 29 mg (XXVa) vom Schmp. 132~135° (~137.5°). Dieses war in jeder Hinsicht (Mischprobe, Infrarot- und Ultraviolett-Spektren und Analyse) mit dem oben beschriebenen (XXVa) identisch.

*dl*-17-Methoxy-*D*-homo-18-nor-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -androsta-13,16-dien-3 $\beta$ -ol-3-acetat (XXVb): Schmp. 137~141°. IR  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1720 (AcO), 1669 (C=C-O-). UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 207.5 (4960),  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$  (mol. Gew., 344.48)—Ber.: C, 76.70; H, 9.36. Gef.: C, 76.87; H, 9.45.

4) **Säure-Hydrolyse von (XXVa) und (XXVb)**—i) 60 mg (XXVa) (von zweiter Qualität) wurden in 50 ccm MeOH gelöst, mit 1 ccm 10-proz. HCl versetzt und auf dem Wasserbad 20 Min. unter Rückfluß gekocht.

Nach Entfernung des MeOH im Vakuum wurde der Rückstand dreimal mit je 5 ccm  $\text{Et}_2\text{O}$  ausgeschüttelt. Die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Auszüge ergaben nach Waschen, zweimal mit je 2 ccm  $\text{H}_2\text{O}$ , Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vakuum 50 mg Eindampfrückstand, der aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  38 mg rohes (VIa) vom

Schmp. 185~194° ergab. Weitere Umkristallisation lieferte ca. 10 mg Kristalle vom Schmp. 189~195°. Obwohl die weitere Reinigung keine Schmelzpunkt-Erhöhung erzielte, zeigte dieses Produkt bei einer Mischprobe mit dem authentischen (VIa) keine und mit dem reinen (Va) eine deutliche Depression. Dessen Infrarot- sowie Ultraviolett-Spektrum war mit denjenigen von (VIa) identisch. Weitere Identifizierung wurde bei dessen Acetat ausgeführt.

ii) 146 mg Acetat (XXVb) wurden in 20 ccm MeOH gelöst, mit 5 ccm 10-proz. HCl versetzt und dann 30 Min. unter Rückfluß gekocht.

Die gleiche Aufarbeitung und mehrmalige Umkristallisation aus wenig MeOH und Et<sub>2</sub>O ergab 33 mg reines (VIa) vom Schmp. 201~203°. Aus der Mutterlauge wurden nach einer Chromatographie an 3 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dann Umkristallisation aus Me<sub>2</sub>CO weitere 8 mg reines (VIa) vom Schmp. 204~206° erhalten. Dieses erwies sich nach einer Mischprobe sowie nach einem Vergleich der Spektren als vollständig identisch mit dem authentischen Präparat von (VIa). IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup>: 3610 (OH), 2990, 1663, 1614, 885 (C=C-O), UV  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 241 (17100).

H

iii) Das oben (i und ii) erhaltene (VIa) (20 mg) wurde mit 0.3 ccm Ac<sub>2</sub>O und 0.5 ccm Pyridin bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 21 mg rohes Acetat, das aus Et<sub>2</sub>O und Pentan 11 mg (VIb) in Prismen vom Schmp. 109~112°, aus der Mutterlauge weitere 6.5 mg vom Schmp. 105~111° lieferte. Dieses erwies sich in einer Mischprobe und beim Vergleich des Infrarot-Spektrums als identisch mit dem authentischen Acetat (VIb). IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup>: 2990-Schulter, 1662, 1616, 884 (C=C-O), 1727 (AcO).

H

#### IV. Ketalisierung von (III) und nachfolgende Reduktion

1) **Ketalisierung**—10 g Tetracyclisches Keton (III) wurden in 500 ccm dehyd. Benzol gelöst, mit 10 ccm frisch destilliertem Äthylenglykol und 0.2 g *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt und dann bis zum Verschwinden der Trübung des Destillates gekocht, wobei das gebildete Reaktionswasser in einem Wasserabscheider abgetrennt und das wasserfreie Benzol kontinuierlich im Reaktionskolben zurücklaufen gelassen wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 200 ccm gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Die organischen Phasen ergaben nach gegenströmischem Waschen mit H<sub>2</sub>O, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Eindampfen im Vakuum und nachträglicher Kristallisation 8.72 g Ketal (XXXI) in Prismen vom Schmp. 163~165°, aus der Mutterlauge weitere 1.21 g (XXXI) vom Schmp. 160~163° (Ausbeute: 86.3%).

*dl*-17-Methoxy-*D*-homo-18-nor-androsta-5,8,13,15,17-pentaen-3-on-3-äthylenketal (XXXI): Prismen vom Schmp. 163~165°. IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup>: 1608, 1570, 1498 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C=C-). UV  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 275 (14600). C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (mol. Gew., 338.43)—Ber.: C, 78.07; H, 7.74. Gef.: C, 78.36; H, 7.85,

2) **Entketalisierung von (XXXI)**—7 g (XXXI) wurden in 150 ccm Me<sub>2</sub>CO gelöst, mit 15 ccm 2N HCl versetzt und dann 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung und Umkristallisation ergab 5.02 g tetracyclisches Keton (III) vom Schmp. 139~142°, aus der Mutterlauge weitere 540 mg (I) vom Schmp. 136~140°. Die Identität mit dem authentischen Präparat von (III) wurde durch eine Mischprobe geprüft.

3) **Wilds-Nelson-Reduktion von Ketal (XXXI)**—Zu einer Lösung von 20 g Li in 300 ccm flüss. NH<sub>3</sub> wurde unter Rühren bei -70 zum -60° eine Lösung von 1.5 g Ketal (XXXI) in 60 ccm dehyd. EtOH und 100 ccm dehyd. Et<sub>2</sub>O innerhalb von 30 Min. zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung weitere 5 Min. gerührt wurde, wurden 310 ccm dehyd. EtOH in die Lösung zugefügt, wobei am Ende der Zugabe die blaue Färbung verschwand. Die gleiche Aufarbeitung wie bei (I-A-(i)) ergab 1.7 g farbloses Öl.

Dieses wurde in 200 ccm MeOH gelöst, mit 3 g (COOH)<sub>2</sub> in 30 ccm H<sub>2</sub>O versetzt und 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen.

Unter Eis-Kühlung wurden 2.7 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 300 ccm H<sub>2</sub>O zugegeben und zweimal mit je 500 ccm Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die Et<sub>2</sub>O-Extrakte ergaben nach Waschen zweimal mit je 100 ccm H<sub>2</sub>O, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und nach Eindampfen im Vakuum 1.46 g eines öligen Produkts, dessen Ultraviolett-Spektrum ( $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 240 (4081)) zeigte, entweder, weil eine an C<sub>13(14)</sub> liegende Doppelbindung teilweise (ca. ein Viertel) mit der Carbonyl-Gruppe an C<sub>17</sub> schon in Konjugation eintrat, oder weil bei dieser Behandlung schon teilweise eine Entketalisierung stattfand.

Dieses ölige Produkt wurde in 50 ccm dehyd. EtOH gelöst und diese Lösung wurde in eine EtONa-Lösung, hergestellt aus 0.1 g Na und 25 ccm dehyd. EtOH, unter Rühren bei Raumtemperatur zutropft. Nach weiterem einstündigen Rühren wurde die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit 2 ccm 30-proz. AcOH neutralisiert, mit 150 ccm H<sub>2</sub>O verdünnt, anschließend dreimal mit je 100 ccm Et<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Die Et<sub>2</sub>O-Extrakte ergaben nach Waschen mit H<sub>2</sub>O, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen im Vakuum 1.38 g öliges Produkt, das an 30 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde.

Die Fraktionen Nr. 3~7 (eluiert mit Petr. äther-Benzol (3:1)) ergaben 248 mg, Nr. 8~12 (eluiert

mit Petr. äther-Benzol (2:1) 299 mg und Nr. 13~17 (eluiert mit Petr. äther-Benzol (1:1)) 215 mg Eindampfrückstand: alle Eindampfrückstände kristallisierten leider nicht. Die Ultraviolett-Spektren von den Fraktionen Nr. 6, 9, 14 und 18 zeigten jeweils deutliche Bande für ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton bei 242  $m\mu$  ( $\epsilon$  7800), 240  $m\mu$  ( $\epsilon$  11600), 241  $m\mu$  ( $\epsilon$  14700) bzw. bei 241  $m\mu$  ( $\epsilon$  16300), die auf das Vorliegen des gewünschte nKetons (XXXII) hindeutete. Aus den mit Benzol und Benzol- $\text{CHCl}_3$  95:5 eluierten Fraktionen (Nr. 18~23, Menge: 265 mg) wurden aus  $\text{Me}_2\text{CO}$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  12.3 mg (ca. 1.3%) Prismen vom Schmp. 211~213° erhalten, die im Ultraviolett-Spektrum eine starke Bande ( $\epsilon$  42600) bei 242  $m\mu$  in EtOH zeigten und welchen die Formel (XXXIII) zugeordnet werden dürfte.

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

### Zusammenfassung

Das zur Totalsynthese der Steroide sehr wichtige Zwischenprodukt, nämlich *rac*-3 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-18-nor-5 $\alpha$ -androst-13(17a)-en-17-on (Va) wurde aus tetracyclischem Keton (III) auf einer Stufe durch Lithium-Alkohol-Ammoniak-Reduktion nach der Wilds-Nelson'schen Art hergestellt. Es wurde noch festgestellt, daß das dabei als Nebenprodukt entstandene Produkt ein an  $\text{C}_8$  und  $\text{C}_{14}$  epimeres Raumisomer (VIa) darstellt. Dihydro- sowie Tetrahydroverbindungen mit dem Anisolgerüst, die sich alle als Zwischenprodukte zum (Va) sowie (VIa) bei dieser Reduktion ansehen ließen, wurden hergestellt und deren Strukturen sowie räumliche Anordnungen wurden ermittelt. Ferner wurde der Mechanismus betreffs der Metall-Ammoniak-Alkohol-Reduktion von Styroltypen-Verbindungen diskutiert.

(Eingegangen am 29. August, 1960)

UDC 547.92.07

**123. Wataru Nagata, Tadao Terasawa, Tsutomu Aoki und Ken'ich Takeda :**  
Totalsynthetische Untersuchungen an Steroiden. VI.\*<sup>1</sup> Einführung  
der C-Substituenten in die angulare Stellung der kondensierten  
Ringsysteme. (1). Einwirkung von Kaliumcyanid  
auf *rac*-D-Homo-18-nor-androstan-derivaten.

(Forschungslaboratorium, Shionogi & Co., AG.\*<sup>2</sup>)

In der vorangehenden Mitteilung\*<sup>1</sup> dieser Reihe wurde die Darstellung von *rac*-3 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-18-nor-5 $\alpha$ -androst-13(17a)-en-17-on (I) beschrieben. Zum Zweck der Totalsynthese der Steroide war die Einführung der C-Substituenten in die angulare Stellung des derartig kondensierten Ringsystems ein sehr wichtiges Problem. Zur Angularmethylierung in Benutzung des  $\alpha,\beta$ -konjugierten Ketonsystems ist, soweit wir wissen, bisher nur eine einzige Methode<sup>1)</sup> in der Literatur beschrieben worden, die in der 1,4-Additionsreaktion von Methylmagnesiumjodid an 4,4a,5,6,7,8-Hexahydronaphthalin-2(3H)-on in Gegenwart von  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$  besteht und dabei *cis*-8a-Methylperhydronaphthalin-2(1H)-on

\*<sup>1</sup> V. Mitt. W. Nagata, S. Hirai, T. Terasawa, K. Takeda: Dieses Bulletin, 9, 769(1961).

\*<sup>2</sup> Fukushima-ku, Osaka (永田 亘, 寺沢唯夫, 青木 務, 武田健一).

1) A. J. Birch, R. Robinson: J. Chem. Soc., 1943, 501.