

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 α,β -ungesättigtes Keton bei 242 $m\mu$ (ϵ 7800), 240 $m\mu$ (ϵ 11600), 241 $m\mu$ (ϵ 14700) bzw. bei 241 $m\mu$ (ϵ 16300), die auf das Vorliegen des gewünschte nKetons (XXXII) hindeutete. Aus den mit Benzol und Benzol- CHCl_3 95:5 eluierten Fraktionen (Nr. 18~23, Menge: 265 mg) wurden aus Me_2CO und Et_2O 12.3 mg (ca. 1.3%) Prismen vom Schmp. 211~213° erhalten, die im Ultraviolett-Spektrum eine starke Bande (ϵ 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 β -Hydroxy-D-homo-18-nor-5 α -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 C_8 und 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.*¹ 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.*²)

In der vorangehenden Mitteilung*¹ dieser Reihe wurde die Darstellung von *rac*-3 β -Hydroxy-D-homo-18-nor-5 α -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 α,β -konjugierten Ketonsystems ist, soweit wir wissen, bisher nur eine einzige Methode¹⁾ 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 Cu_2Br_2 besteht und dabei *cis*-8a-Methylperhydronaphthalin-2(1H)-on

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

*² 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.

in einer Ausbeute von 60% ergab. Leider erwies sich aber diese Methode bei noch höher kondensiertem Ringsystem als erfolglos. Zum Beispiel ergab die Einwirkung von Methylmagnesiumjodid an Cholest-4-en-3-on²⁾ oder 7-Oxocholesterol^{3,4)} sowohl in Gegenwart von Kupferhalogeniden als auch in Abwesenheit von solchen Katalysatoren kein 1,4-Additionsprodukt, sondern nur 1,2-Additionsprodukte. Mit diesen Resultaten übereinstimmend verlief die Umsetzung von α,β -ungesättigtem Ketol (I) oder dessen Acetat (II) mit Methylmagnesiumjodid hauptsächlich in der Zurückgewinnung des Ausgangsmaterials neben nur einem geringen 1,2-Additionsprodukt. Diese Tatsachen weisen deutlich darauf hin, daß in solch einem starren Ringsystem die angulare Stellung räumlich in hohem Maße gehindert ist und daher die Annäherung des durch Bindung mit Lösungsmittelmolekeln vergrößerten Grignard-Reagens nicht gestattet. Aus dieser Betrachtung heraus und auch in der Absicht, ein 18-funktioniertes Steroid zu synthetisieren, ließ sich nun anstatt des Methylmagnesiumjodides, Cyanidion (CN⁻) verwenden, das keine große Raumbeanspruchung (Ionenradius: 1.82 Å) verlangt und trotzdem ein starkes nukleophiles Reagens darstellt. Obwohl die 1,4-Additionsreaktion des Kaliumcyanides an α,β -ungesättigtes Keton bekanntlich eine sehr übliche synthetische Methode⁵⁾ darstellt, ist diese an die angulare Stellung, soweit wir wissen, bisher noch nicht angewandt worden.

Parallel zum erfolgreich verlaufenden Modellversuch bei der Cholestenon-Reihe,⁶⁾ verlief die 1,4-Additionsreaktion des Kaliumcyanides an (I) sehr glatt und zwar viel leichter als beim ersten Fall. Kocht man (I) mit 2 Mol-Äquiv. von Kaliumcyanid in wässriger Methanol-Lösung, dann scheidet schon im Laufe von einer halben Stunde ein kristallinisches Produkt-Gemisch aus der Lösung aus. Wegen der geringen Löslichkeit der Produkte in allen üblichen Lösungsmitteln waren zur Trennung und Reindarstellung des Produktes nachträgliche Behandlungen nötig. Zuerst ließ sich das Rohprodukt mit Acetanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur über Nacht acetylieren und das resultierende Rohprodukt wurde dann einer Chromatographie an Aluminiumoxid oder an Florisil unterworfen, wonach fünf Substanzen der Reihe nach und zwar (VI), (VII), (XII), (IV) und (V) in einer Ausbeute von je 22.8%, 12.3%, 7.4%, 4.1% bzw. 7.1% isoliert wurden. Die ersten zwei Substanzen (VI und VII) vom Schmp. 254.5~256° bzw. 210~212° zeigten in den Infrarot-Spektren neben den Acetat-Banden, starke Banden für Laktam-Carbonyl sowie Laktam-Imid und keine mehr für Hydroxyl sowie für normales Ringketon. Ferner fehlten Banden im Bereich von 1510~1620 cm⁻¹, was auf die Abwesenheit des acyclischen Säureamides hindeutet.⁷⁾ Die Analysenwerte der beiden stimmten mit der Bruttoformel C₂₄H₃₅O₅N sehr gut überein. Aus diesem Befund ergab sich, daß diese zwei Substanzen offenbar die Diacetate der beim C₁₃ sowie C₁₇ epimeren Laktamolen, deren Teilformeln durch ein Brückensystem B ausgedrückt werden können,^{8,9)} darstellten. Da sich die erste Substanz vom Schmp. 254.5~256° später in ein *rac*-Steroid erfolgreich ableiten ließ⁹⁾ und ferner, wie unten erwähnt, aus der relativ schwer verseifbaren⁶⁾ 13 β -Cyan-Ver-

2) O. C. Musgrave : J. Chem. Soc., 1951, 3121.

3) S. Weinhouse, M. S. Kharasch : J. Org. Chem., 1, 490 (1936).

4) B. Baun, I. M. Heilbron, F. S. Spring : J. Chem. Soc., 1936, 1274.

5) z.B. a) H. H. Inhoffen, S. Schütz, P. Rossberg, O. Berges, K. H. Nordsiek, H. Plenio, H. Höroldt : Chem. Ber., 91, 2626 (1958) und ihre vorangehenden Mitteilungen; b) J. Romo : Tetrahedron, 3, 37 (1958); c) U. R. Ghatak : Tetrahedron Letters, 1, 19 (1959), d) E. Adlerová, L. Novák, M. Protiva : Collection Czechoslov. Chem. Commun., 23, 681 (1959).

6) W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki, K. Takeda : J. Org. Chem., 26, 2413 (1961) und unsere daran anschließenden Mitteilungen. vgl. noch A. Bowers : Private Mitteilung und J. Org. Chem., 26, 2043 (1961).

7) L. J. Bellamy : "The Infra-red Spectra of Complex Molecules," 2nd Ed., 203 (1958), Methuen & Co., Ltd. London.

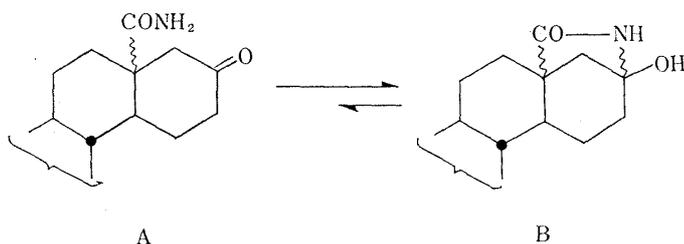
8) vgl. N. H. Cromwell, K. E. Cook : J. Am. Chem. Soc., 80, 4573 (1958).

9) Siehe die später erscheinenden Mitteilungen dieser Reihe. W. Nagata, T. Terasawa, S. Hirai, K. Takeda : Tetrahedron Letters, 17, 27 (1960).

bindung (XV) überführen ließ, konnte dieser gut die vollständige Raumformel (VI) mit der β -Laktam-Brücke zukommen. Infolgedessen konnte man der zweiten, epimeren Substanz vom Schmp. 210~212°, die Formel (VII) mit der α -Laktam-Brücke mit Sicherheit zukommen lassen.

Die vierte und die fünfte Substanz vom Schmp. 264~267° bzw. 300~302° zeigten in ihren Infrarot-Spektren ebenfalls Banden für Acetat sowie für Laktam-Imid und -Carbonyl, nur darin verschieden von den oben genannten Diacetaten, daß ihre Infrarot-Spektren noch das Vorliegen der zusätzlichen Hydroxyl-Gruppe aufwiesen. Diese optischen Daten deuteten darauf hin, daß es sich bei ihnen um eine freie Laktamol-Form handelt. Dies konnte dadurch bestätigt werden, daß sich die erstere vom Schmp. 264~267° durch Erwärmen mit Acetanhydrid in Pyridin leicht in das entsprechende C/D-*trans*-Diacetat (VI) und die letztere vom Schmp. 300~302° gleichermaßen in das C/D-*cis*-Diacetat (VII) ableiten ließ. Daraus ist zu schließen, daß für die erstere die Raumformel (IV) und für die letztere die Formel (V) aufgestellt werden kann. Die Analysenwerte der beiden paßten zu diesen Formeln sehr gut und für deren starke Adsorbierbarkeit*³ an Aluminiumoxid spricht auch diese Formulierung.

Es war dann bemerkenswert, daß während das C/D-*trans*-Epimer (IV) im Ultraviolettspektrum in 95% Äthanol im Bereich von 270~280 m μ fast kein Absorptionsmaximum eines freien Ringketons zeigte, das C/D-*cis*-Epimer (V) dagegen das Ultraviolettlcht bei 275~277 m μ (ϵ 11.3) absorbierte.*⁴ Daraus ist zu erkennen, daß das C/D-*cis*-Epimer mindestens in alkoholischer Lösung teilweise in der geöffneten Form A im Gleichgewicht vorliegt. Dieses Verhalten des C/D-*cis*-Epimers dürfte auf die Biegsamkeit der Konformation desselben wegen der *cis*-Verknüpfung hindeuten.



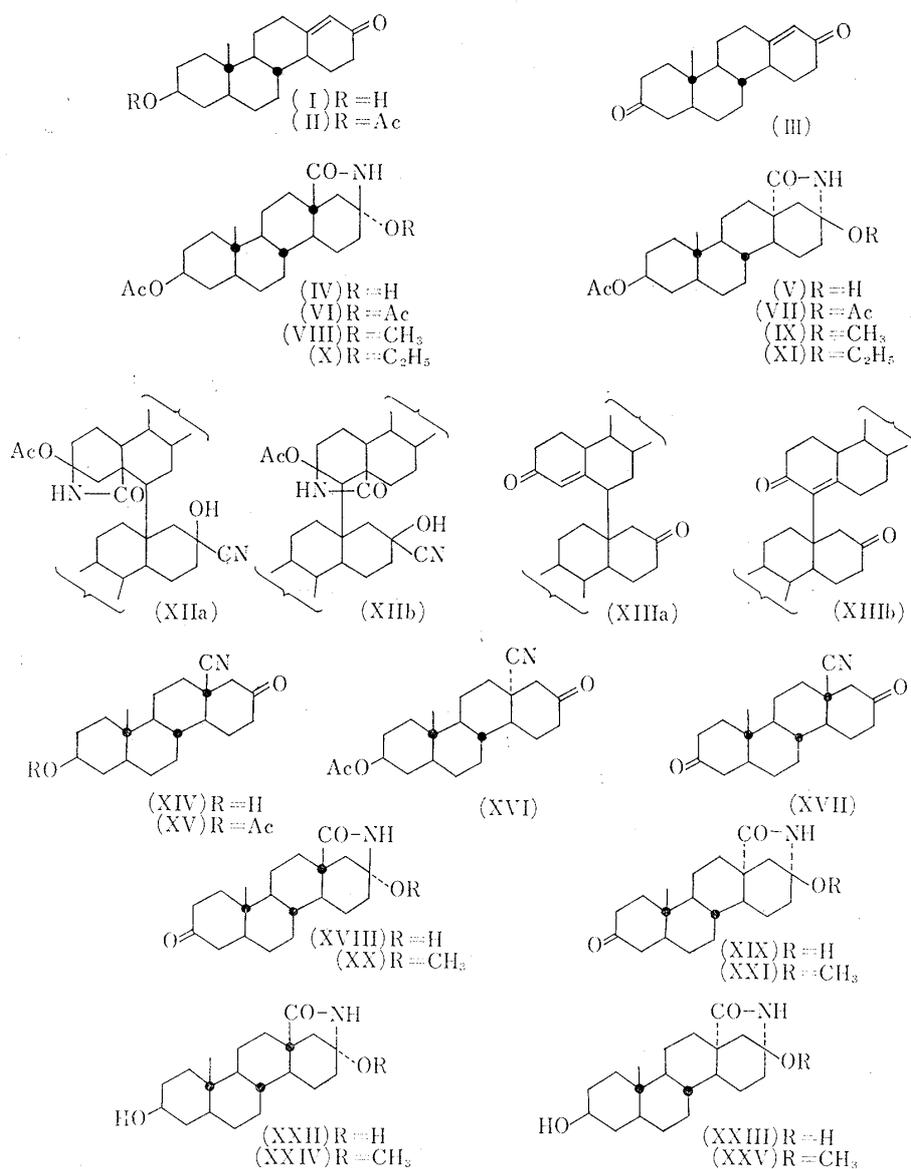
Schema 1.

Zuletzt zeigte die dritte Substanz vom Schmp. über 300° im Infrarot-Spektrum neben den Banden für die Acetoxy-, Hydroxyl- und Laktam-Gruppe noch eine Bande für die Nitrilgruppe bei 2222 cm⁻¹. Aus diesen optischen Daten, ihrem hohen Schmelzpunkt und den Analysenwerten wurde vermutet, daß dieser mit höchster Wahrscheinlichkeit eine dimere Formel (XIIa) oder (XIIb) zukommt. Für das Entstehen eines solchen Dimeres sollte ein durch intermolekulare Michael-Addition zuerst zu bildendes, hypothetisches Dimer (XIIIa) oder (XIIIb) in Betracht gezogen werden, wobei Kaliumcyanid als ein Dimerisierungsmittel wirkt. (XIIIa) oder (XIIIb) könnte sich durch Einwirkung von 2 Mol Kaliumcyanid und anschließende Acetylierung leicht in (XIIa) oder (XIIb) ableiten lassen und damit ist dessen Bildung verständlich.

Im Gegensatz zum Fall der Einwirkung von Kaliumcyanid auf Cholestenon⁶⁾ konnte bei diesem Fall keine intermediär zu bildende Cyanverbindung isoliert werden. Dies deutet auf die relativ rasche Verseifung der Cyan-Gruppe am C₁₃ hin. Wie aus den Ausbeuten der oben erwähnten Produkte zu erkennen ist, war hierbei die Bildung des C/D-*trans*-Produktes gegenüber derjenigen des C/D-*cis*-Produktes etwas bevorzugt.

*³ Siehe experimentellen Teil.

*⁴ Das gleiche Verhalten des *cis*-Epimeres wurde auch bei 3-Oxo-5 β -cholestan-5-carbonamid beobachtet. Siehe Ref. (6).



Schema 2.

Das α,β -ungesättigte Ketol (I) wurde wie oben mit 2 Mol Kaliumcyanid umgesetzt, wobei die Reaktionsdauer nur in einer Hälfte verkürzt wurde.*³ Die nachfolgende Oxydation des rohen Produktes mit Chromsäure-Pyridin-Komplex ergab nach der chromatographischen Trennung, neben entsprechenden zwei epimeren 3-Oxo-laktamolen, (XVIII) vom Schmp. 283~289° und (XIX) vom Schmp. 252~258°, und noch eine Substanz vom Schmp. 228~230° in größerer Menge. Diese zeigte im Infrarot-Spektrum (CHCl₃) neben den Banden für zwei Ketone bei 1724 cm⁻¹ und bei 1712 cm⁻¹ noch eine scharfe Bande bei 2216 cm⁻¹, die offenbar für eine Nitril-Gruppe verantwortlich ist. In Bezug auf die zwei Keton-Banden konnte man die kurzweilige Bande bei 1724 cm⁻¹ am Keton im Ring-D verteilen, weil beobachtet wurde, daß die Bande des 3-Ketons von 3-Oxo-5 α -cholestan-5-carbonitril ebenfalls nach der kürzeren Welle verschoben war.⁶⁾ Da sich dieses Cyanidketon aus dem 13 β -Cyan-ketol (XIV) durch Oxydation mit Chromsäure-Pyridin-Komplex leicht ableiten läßt (s. unten), kann dieser die Formel (XVII) zukommen. Die Analysenwerte sind auch damit gut vereinbar. Für den Grund, warum keine epimere 13 α -Cyanverbindung isoliert werden konnte, ist die unten beschriebene Diskussion maßgebend.

Zwei übrige Substanzen (XVIII und XIX) erwiesen sich aus den optischen sowie analytischen Daten als die bei C₁₃ und C₁₇ epimeren 3-Oxo-laktamole. Der Beweis für die räumliche Zuordnung von 3-Oxo-laktamolen, nämlich die C/D-*trans*-Konfiguration (XVIII) zu einem Epimer vom Schmp. 283~289° und die C/D-*cis*-Konfiguration (XIX) zu einem anderen Epimer vom Schmp. 252~258°, wurde durch folgende indirekte Überführungsversuche geliefert, weil die direkte Ableitung von (XVIII) aus 13 β -Cyan-diketon (XVII) durch alkalische Verseifung wegen der starken Dimerisierung des letzteren und außerdem wegen des Materialmangels erfolglos war. Da (XIX) durch Einwirkung von methanolischer Salzsäure zu (XXI), dessen *cis*-Konfiguration schon fest gesichert wurde (s. unten), abgeleitet werden kann, sollte man dem Epimer (XIX) die C/D-*cis*-Konfiguration zuordnen. Infolgedessen besitzt das andere Epimer (XVIII) die C/D-*trans*-Konfiguration.

Ferner wurde (I) analogerweise wie oben mit Kaliumcyanid umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt ließ sich ohne weiteres mit 34% methanolischer Salzsäure behandeln. Die anschließende Acetylierung des Rohproduktes mit Acetanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur ergab nach chromatographischer Trennung, neben einem unbekanntem Kristallinat (WN 212) und dem nicht methylierten α -Laktamolmonoacetat (V), zwei epimere Hauptprodukte, nämlich 3 β -Acetoxy-C/D-*trans*-laktamol-17 α -methyläther (VIII) (Schmp. 260~262°) und 3 β -Acetoxy-C/D-*cis*-laktamol-17 β -methyläther (IX) (Schmp. 237~240°), vornehmlich, aber in nicht genügender Ausbeute. Die optischen Daten sowie die Analysenwerte der beiden sprechen für diese Formulierungen. Die räumliche Zuordnung für diese zwei Substanzen, nämlich C/D-*trans*-Konfiguration für (VIII) und C/D-*cis* für (IX), beruht auf der aus der ersteren erfolgreich verlaufenden Synthese⁹⁾ des *rac*-Steroides. Außerdem konnte die letztere wie folgt stufenweise aus (VII) übergeführt werden. Verseifung von (VII) mit methanolischer Sodalösung ergab freies *cis*-Laktamol (XXIII), das sich durch anschließende Methylierung mit methanolischer Salzsäure und dann durch Acetylierung via 17-Methyläther (XXV) in (IX) verwandelte.

Wenn die Behandlung mit methanolischer Salzsäure bei den oben erwähnten Reaktionsfolgen durch Destillation mit dehyd. Äthanol und Benzol in Gegenwart einer katalytischen Menge von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat ersetzt wurde, entstanden die entsprechenden zwei epimeren Äthyläther (X und XI) in günstiger Ausbeute. Die räumliche Zuordnung der beiden, nämlich C/D-*trans*-Konfiguration für (X) und *cis* für (XI), wurde nur aus dem analogen Grund ausgeführt. In den ebenfalls oben erwähnten Reaktionsfolgen, viz. Einwirkung mit Kaliumcyanid auf (I), Behandlung mit methanolischer Salzsäure und Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin, wurde die letzte Stufe durch eine Oxydation mit Chromsäure-Pyridin-Komplex ersetzt. Dabei ließ sich ebenfalls nach der chromatographischen Trennung, neben den in geringer Menge entstandenen Substanzen (XVIII und XIX), ein epimeres Paar von 3-Oxo-laktamolmethyläthern (XX und XXI) isolieren, wenn auch nicht in günstiger Ausbeute. Die C/D-*trans*-Konfiguration des ersten Produktes vom Schmp. 251~256° (XX) konnte durch folgende stufenweise Überführungsreaktionen gesichert werden. *trans*-Laktamoldiacetat (VI) wurde mit methanolischer Sodalösung verseift und das entstandene freie Laktamol (XXII) verwandelte sich bei der Behandlung mit methanolischer Salzsäure in Monomethyläther (XXIV), der durch anschließende Oxydation mit Chromsäure-Pyridin-Komplex in (XX) übergeführt wurde. Das epimere Produkt (XIX) besitzt also *cis*-Konfiguration und dieses wurde durch Einwirkung von methanolischer Salzsäure aus (XIX) abgeleitet.

Als nächstes ließ sich das α,β -ungesättigte Ketolacetat (II) einer Umsetzung mit Kaliumcyanid in der Hoffnung unterwerfen, daß sich dabei 13-Cyanverbindungen anstatt der verseiften Laktamolverbindungen zum größten Teil bilden, weil die Basizität des Kaliumcyanides durch die abgespaltene Essigsäure allmählich neutralisiert werden kann. Somit wurde das Acetat (II) mit 1.2 Mol von Kaliumcyanid in wässriger Methanol-Lösung zwei Stunden lang gekocht und das entstandene Rohprodukt mit Acetanhydrid und Pyridin

acetyliert. Nach dreimaligem Chromatographieren an Aluminiumoxid konnten erwartungsgemäß neben den in kleiner Menge entstandenen Produkten, (VI), (VII), (XII) und (V), zwei Produkte mit der Cyan-Gruppe (XVI) (Schmp. 239~241°) und (XV) (Schmp. 221~225°) in einer Ausbeute von 1.14% bzw. 29.2% isoliert werden. Die beiden Produkte zeigten in ihren Infrarot-Spektren, neben den Banden für die Acetoxyl- sowie die Ringcarbonyl-Gruppe, eine scharfe Nitril-Bande bei 2239~2265 cm^{-1} . Die Analysenwerte stimmten mit der Bruttoformel $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}$ gut überein. Dieser Befund zeigte, daß diese beiden Produkte gleichermaßen am C_{13} cyaniert, aber nur bei der räumlichen Anordnung verschieden sind. Wie oben kurz erwähnt, ist der Unterschied an der Ausbeute der beiden auffallenderweise sehr groß, nämlich das letztere ist bevorzugt im Verhältnis von ca. 26 zu 1 gegenüber dem ersteren. Da das Bildungsverhältnis der 13β - und 13α -Cyanverbindung unter den Bedingungen, wo die Basizität der Lösung möglicherweise niedrig gehalten wurde, ca. 5 zu 3 war,⁹⁾ ist dieser Unterschied nur auf die große Verseifungsgeschwindigkeit des ersteren zurückzuführen. Andererseits wurde das Verhältnis der Verseifungsgeschwindigkeiten von 5α - und 5β -Cyancholestan-3-on durch unsere kinetische Untersuchung als ca. 1:3.5 bestimmt und dies stimmte mit der Konformationsbetrachtung der beiden epimeren Cyanverbindungen sehr gut überein, nämlich die 5α -Cyangruppe, die sowohl zum Ring A als auch Ring B axial ist, widersteht der alkalischen Verseifung viel stärker.⁶⁾ Da dieses Ergebnis bei den *rac*-D-Homoandrostanderivaten auch der Fall sein sollte, konnte man mit Sicherheit dem bevorzugt gebildeten Produkt, also dem letzteren, die 13β -Konfiguration (Formel (XV)) und dem ersteren die 13α -Konfiguration (Formel (XVI)) zuordnen. Dies wurde ferner durch die aus (XV) erfolgreich verlaufene Synthese⁹⁾ des Steroides festgestellt.

(XV) konnte ferner durch alkalische Verseifung und nachfolgende Acetylierung mit dem C/D-*trans*-Laktamoldiacetat (VI) verknüpft werden, wobei das Dimerisierungsprodukt (XII) auch isoliert wurde. Andererseits ließ sich (XV) durch Einwirkung von Kaliumbicarbonat unter schwachen Bedingungen ohne die Hydrolyse der Cyan-Gruppe in das freie Alkohol (XIV) verwandeln, welches durch Oxydation mit Chromsäure-Pyridin-Komplex glatt in das oben erwähnte 13β -Cyandiketon (XVII) übergeführt werden konnte.

Die Hydrolyse und die anschließende Acetylierung der epimeren Cyan-Verbindung (XVI) verlief im Gegensatz zu (XV) etwas komplizierter. Neben den erwarteten Produkten, (V) und (XII), wurde noch ein Produkt (II) und die epimere Cyan-Verbindung (XV) isoliert. Dafür dürfte die bei 3-Oxo- 5α -cholestan-5-carbonitril diskutierte Erklärung⁹⁾ auch gelten, nämlich (XVI) verwandelte sich zuerst durch β -Eliminierung in das Ausgangsmaterial (I) zurück und dieses wurde erneut mit dem zugleich entstandenen Natriumcyanid cyanisiert. Die anschließende Acetylierung ergab daher (II) und (XV). Der Grund, warum hierbei im Gegensatz zum Fall der 5-Cyancholestanonen der C/D-*cis*-Erimer, d.h. die 13α -Cyan-Verbindung bevorzugt die β -Eliminierung erlitt, ist noch unklar geblieben.

Zuletzt wurde α,β -ungesättigtes Diketon (III) ebenfalls mit 2 Mol Kaliumcyanid umgesetzt. GleichermäÙen wurden dabei drei Produkte (XVII), (XVIII) und (XIX) nach chromatographischer Trennung isoliert und diese mit den oben schon erwähnten Produkten identifiziert.

Experimentelles*⁵

A) Aus *dl*-3 β -Hydroxy-D-homo-18-nor- 5α -androst-13(17a)-en-17-on (I)

1-a) Einwirkung von KCN an (I)—Eine Lösung von 2.172 g (I) und 980 mg KCN in 25 ccm MeOH

*⁵ Alle Schmelzpunkt. sind auf dem Kofler-Block "Monoskop" (Fa, Hans Bock, Frankfurt Mhein, Deutschland) bestimmt und korrigiert worden. Alle Siedepunkt sind nicht korrigiert. Wenn nicht anders angegeben, wurden Substanzproben zur Elementaranalyse 3 Std. bei 1 mm Hg über P_2O_5 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 Adsorptionschromatographie wurden nach der Durchlaufmethode¹⁰⁾ durchgeführt.

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

und 5 ccm H₂O wurde 5 Std. auf dem Wasserbad bis zum Sieden erhitzt, wobei im Verlauf von ca. einer halben Stunde eine Kristall-Abscheidung begann. Im Vakuum wurde die Reaktionslösung eingeengt, 60 ccm Wasser und 20 ccm halb gesättigte Kochsalzlösung zugegeben und die ausgeschiedenen Kristalle wurden filtriert, zweimal mit H₂O gewaschen und im Vakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet (2.64 g Produkt A). Das Filtrat wurde mit einer Zugabe von viel Na₂SO₄ weiter ausgesalzt und die ausgeschiedenen Kristalle wurden wie oben filtriert und getrocknet (245.7 mg Produkt B). Das Hauptrohprodukt A sowie B wurden getrennt, mit je 12 ccm und 1.5 ccm Pyridin und je 8 ccm und 1 ccm Acetanhydrid üblicherweise bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 2.92 g (aus Produkt A) und 230 mg (aus Produkt B) rohes Acetatgemisch erhalten, welche beide getrennt an 60 g Al₂O₃ (Brockmann Aktivität II) sowie an 8 g Al₂O₃ chromatographiert wurden. Nach der Chromatographie von A wurden erhalten; aus den Fraktionen Nr. 2~6 (Petr. äther-Benzol (1:1 v/v)-und Benzol) 668.7 mg rohes (VI) vom Schmp. 218~232° (Nadeln aus CHCl₃ und Et₂O), welche durch nochmalige Umkristallisation 441.4 mg Nadeln vom Schmp. 249~251° und 252.6 mg zweite Kristalle vom Schmp. 195~215° ergaben, aus den Fraktionen Nr. 8~13 (Benzol nud Benzol-CHCl₃ (4:1 v/v) 229.8 mg rohes (VII) vom Schmp. 207~209° (Platten aus CHCl₃-Et₂O), und aus den Fraktionen Nr. 15~22 (Benzol-CHCl₃=2:1, Benzol-CHCl₃=1:2) 177 mg Dimer (XII) vom Schmp. über 300° (Mikroprismen aus CHCl₃-Et₂O oder CHCl₃-MeOH).

Nach der zweiten Chromatographie von B wurden gleicherweise 21.4 mg (VI), 49.1 mg (VII), und 6.6 mg unbekanntes Produkt (WN 168) vom Schmp. 234~247° (aus den Fraktionen Nr. 19~21 (Benzol-CHCl₃=1:2), Nadeln aus wenig CHCl₃, Et₂O und Pentan) erhalten, welches nicht mehr näher untersucht wurde.

Die Fraktionen, die mit noch mehr polaren Lösungsmitteln eluiert wurden, nämlich die Fraktionen Nr. 24~27 (CHCl₃-5% MeOH enthaltendes CHCl₃) von der Chromatographie A sowie die Fraktionen Nr. 25~27 (1%~5% MeOH enthaltendes CHCl₃) von der Chromatographie B, wurden vereinigt (639 mg Material) und erneut an 15 g Florisil chromatographiert, woraus erhalten wurden; 115.9 mg rohes C/D-*trans*-Monoacetat (IV) vom Schmp. 262~265° und vom Schmp. 260~263°, lange Prismen aus CHCl₃-Et₂O (aus den Fraktionen Nr. 12~22, Benzol-CHCl₃ (1:1 v/v)-CHCl₃) und 199.8 mg rohes C/D *cis*-Monoacetat (V) vom Schmp. 289~292° und vom Schmp. 286~294°, feine Nadeln aus MeOH (aus den Fraktionen Nr. 23~33, 1%~5% MeOH enthaltendes CHCl₃).

Die Schmelzpunkte der zur Analyse gereinigten Präparate dieser Produkte, deren IR-Spektren und Analysenwerte waren folgende:

trans-Diacetat (VI): 715.4 mg (22.8%), Nadeln Schmp. 254.5~256°, aus CHCl₃-Et₂O, dann CHCl₃-MeOH. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3454 (NH), 1724 (OCOCH₃), 1709 (CO-NH-), 1252 (CH₃CO-O), 1023 (CH₃COO), C₂₄H₃₅O₅N (mol. Gew., 435.54)—Ber.: C, 69.03; H, 8.45; N, 3.35. Gef.: C, 69.06; H, 8.31; N, 3.14.

cis-Diacetat (VII): 385.4 mg (12.3%), Platten Schmp. 210~212°, aus CHCl₃-Et₂O. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3438 (NH), 1727 (CH₃COO), 1710 (CO-NH-), 1252 (CH₃CO-O), 1022 (CH₃COO), C₂₄H₃₅O₅N (mol. Gew., 435.54)—Ber.: C, 69.03; H, 8.45; N, 3.35. Gef.: C, 69.06; H, 8.31; N, 3.14.

Dimer (XII): 203.6 mg (7.4%), Mikroprismen Schmp. über 300°, aus CHCl₃-Et₂O. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 3485 (OH), 3220 (NH), 3100 (NH-verbunden), 2222 (CN), 1733 (CH₃CO-O), 1692 (CO-NH), 1240 (CH₃CO-O), 1026 (CH₃CO-O), C₄₄H₄₆O₇N₂ (mol. Gew., 732.96)—Ber.: C, 72.10; H, 8.80; N, 3.82. Gef.: C, 72.03; H, 8.63; N, 3.69.

trans-Monoacetat (IV): 115.9 mg (4.1%), lange Prismen Schmp. 264~267°, aus CHCl₃-Et₂O. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3596 (OH), 3455 (NH), 3306 (NH-verbunden), 1722 (CH₃CO-O), 1706 (CO-NH-), 1254 (CH₃CO-O), 1023 (CH₃CO-O). UV: Keine deutliche Bande, C₂₂H₃₃O₄N (mol. Gew., 375.49)—Ber.: C, 70.37; H, 8.86; N, 3.73. Gef.: C, 70.01; H, 8.88; N, 3.53.

cis-Monoacetat (V): 199.8 mg (7.1%), feine Nadeln Schmp. 300~302°, aus MeOH. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 3277 (Inflexion, OH?), 3247 (NH), 1728 (CH₃CO-O), 1687 (CO-NH-), 1262 (CH₃CO-O), 1035 (CH₃CO-O). UV: $\lambda_{\max}^{\text{ROH}}$ 275~277 m μ (ϵ 11.3), C₂₂H₃₃O₄N (mol. Gew., 375.49)—Ber.: C, 70.37; H, 8.86; N, 3.73. Gef.: C, 70.45; H, 8.77; N, 3.54.

1-b) Acetylierung von (IV)—Eine Lösung von 33.8 mg *trans*-Monoacetat (IV) in 1 ccm Pyridin und 0.6 ccm Acetanhydrid wurden 3 Std. auf dem Dampfbade bei 100° erhitzt und dann wie üblich aufgearbeitet, wonach 28.2 mg Nadeln aus CHCl₃-Et₂O vom Schmp. 246~248° erhalten wurden, welche bei einer Mischprobe mit *trans*-Diacetat (VI) keine Depression zeigten.

1-c) Acetylierung von (V)—37.7 mg *cis*-Monoacetat (V) wurden genau wie bei *trans*-Monoacetat (IV) (1-b) mit 1 ccm Pyridin und 0.6 ccm Acetanhydrid acetyliert. Rohes Diacetat (43.8 mg) ergab bei der Umkristallisation aus CHCl₃-Et₂O 35.1 mg Platten vom Schmp. 207~212°, welche bei einer Mischprobe mit *cis*-Diacetat (VII) keine Depression zeigten.

2-a) Säureamidierung und nachfolgende Oxydation mit CrO₃-Pyridin-Komplex—Eine Lösung von 2 g *dl*-3 β -Hydroxy- ν -homo-18-nor-5 α -androst-13(17a)-en-17-on (I) und 860 mg KCN in 25 ccm MeOH und 1.6 ccm Wasser wurde 2.5 Std. auf dem Wasserbade bis zum Sieden erhitzt, im Vakuum wurde MeOH abdestilliert und der Rückstand wurde mit 60 ccm H₂O und mit 20 ccm halbgesättigter NaCl-Lösung versetzt. Das ausgeschiedene Kristallgemisch wurde filtriert und die so erhaltenen Kristalle wurden mit den weiter aus dem Filtrat durch Zugabe von einigen ccm konz. HCl erhal-

tenen Kristallen vereinigt, anschließend im Vakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet. Das rohe Produkt (2.034 g) wurde in 50 ccm Pyridin gelöst und mit CrO_3 -Pyridin-Komplex (hergestellt aus 2 g CrO_3 und 20 ccm Pyridin) unter 30° versetzt und dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in eine etwa dreifache Menge von Eiswasser gegossen, viermal mit $CHCl_3$ extrahiert und die $CHCl_3$ -Auszüge wurden der Reihe nach viermal mit $CHCl_3$, zweimal mit $0.5N H_2SO_4$, einmal mit $2N Na_2CO_3$ und zweimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Das erhaltene rohe Produkt (2.24 g) wurde an 60 g Florisil chromatographiert, woraus erhalten wurden: 324.7 mg rohes Cyandiketon (XVII) vom Schmp. $220\sim 226^\circ$ als Platten oder Prismen aus Me_2CO-Et_2O oder $CHCl_3-Et_2O$ (aus den Fraktionen Nr. 13~28, $CHCl_3$ -0.5% MeOH enthaltendes $CHCl_3$), 133.9 mg 13β -Amidodiketonhemiketal (XVIII) vom Schmp. $285\sim 287^\circ$ als Mikronadeln aus $MeOH+Et_2O$ (aus den Fraktionen Nr. 31~38, 0.5~1.0% MeOH enthaltendes $CHCl_3$), 193.4 mg 13α -Amidodiketonhemiketal (XIX) vom Schmp. $244\sim 247^\circ$ als Feinnadeln aus MeOH (aus den Fraktionen Nr. 43~50, 1~2.5% MeOH enthaltendes $CHCl_3$) und 132.2 mg unbekanntes bei 300° nicht schmelzendes Produkt (aus den Fraktionen Nr. 52~73, 2.5~10% MeOH enthaltendes $CHCl_3$), welches nicht mehr näher untersucht wurde.

Diese rohen Produkte wurden zur Analyse wiederholt umkristallisiert und haben folgende physikalischen sowie Analysenwerte:

dl-3,17-Dioxo- Δ -homo-5 α -androstan-18-nitril (XVII): Platten oder Prismen vom Schmp. $228\sim 230^\circ$ aus $CHCl_3-Et_2O$ oder Me_2CO-Et_2O . IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 2216(-CN), 1724(CO im D-Ring), 1712(CO im A-Ring), $C_{20}H_{27}O_2N$ (mol. Gew., 313.42)—Ber.: C, 76.64; H, 8.68; N, 4.47. Gef.: C, 76.24; H, 8.60; N, 4.46.

dl-3-Oxo-17 β -hydroxy-17 α -amino- Δ -homo-5 α ,13 α -androstan-18-säure- γ -laktam (XIX): Feine Nadeln vom Schmp. $252\sim 258^\circ$ aus MeOH, IR $\nu_{max}^{Nujol} cm^{-1}$: 3441(Inflexion, OH), 3286(NH), 1712, 1690(C=O), $C_{20}H_{29}O_3N$ (mol. Gew. 331.44)—Ber.: C, 72.47; H, 8.82; N, 4.23. Gef.: C, 72.16; H, 8.98; N, 4.34.

dl-3-Oxo-17 α -hydroxy-17 β -amino- Δ -homo-5 α -androstan-18-säure- γ -laktam (XVIII): Mikrop Prismen vom Schmp. $283\sim 289^\circ$ aus $MeOH-CHCl_3-Et_2O$, IR $\nu_{max}^{Nujol} cm^{-1}$: 3477(OH), 3227(NH), 1717, 1690(C=O), $C_{20}H_{29}O_3N$ (mol. Gew., 331.44)—Ber.: C, 72.47; H, 8.82; N, 4.23. Gef.: C, 71.63; H, 9.11; N, 4.15.

3-a) Säureamidierung und nachfolgende Methylierung und Acetylierung—14.33 g (0.0495 Mol) (I) wurden wie bei (2-a) mit 6.45 g (0.099 Mol) KCN in 165 ccm MeOH und 33 ccm H_2O in der Stickstoff-Atmosphäre umgesetzt. Nach analoger Aufarbeitung wurden 15.82 g rohes Produkt erhalten. 10.4 g davon wurden ohne weitere Reinigung in 50 ccm dehyd. MeOH gelöst, mit 600 ccm 34% MeOH-HCl unter Kühlung versetzt und dann zwei Nächte bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Im Vakuum wurde das MeOH bei $40\sim 50^\circ$ (Badtemperatur) abdestilliert und der Rückstand wurde mit etwas Eiswasser versetzt und dann dreimal mit $CHCl_3$ extrahiert. Die $CHCl_3$ -Auszüge wurden einmal mit $2N Na_2CO_3$ -Lösung, zweimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vakuum zum Trocknen eingedampft. Der gewonnene Rückstand (10.7 g) wurden mit 30 ccm Pyridin und 20 ccm Acetanhydrid üblicherweise bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 13.17 g rohes Acetat erhalten, welche direkt an 250 g Al_2O_3 (Merck, Aktivität II) chromatographiert wurden, wobei durch Umkristallisationen folgende Produkte erhalten wurden:

Aus den Fraktionen Nr. 4~7 (eluiert mit Petr. äther-Benzol=1:1-1:2) wurden 125 mg Kristallgemisch von den verschiedenen Schmpn. (z.B. $229\sim 239^\circ$, $220\sim 232^\circ$) erhalten, welches nicht näher untersucht wurde. Aus den Fraktionen Nr. 7~16 (eluiert mit Petr. äther-Benzol=1:2, Benzol- $CHCl_3$ =9:1) wurden insgesamt 1.91 g rohes erwünschtes (VIII) vom Schmp. $259\sim 262^\circ$, $254\sim 260^\circ$, $262\sim 267^\circ$ je nach der Qualität als Nadeln oder Säulen aus $CHCl_3-Me_2CO-Et_2O$ oder aus Me_2CO-Et_2O erhalten, 462 mg unbekanntes Produkt vom Schmp. $230\sim 233^\circ$ (WN 212) als Prismen aus $CHCl_3-Me_2CO-Et_2O$ (Fraktionen Nr. 17~19, eluiert mit Benzol- $CHCl_3$ (9:1)) und 49.1 mg Kristalle vom Schmp. $118\sim 120^\circ$ (Fraktionen Nr. 21~25, eluiert mit Benzol- $CHCl_3$ (9:1-8:2)) wurden dann erhalten, welche beide vorläufig nicht näher untersucht wurden. Aus der Mutterlauge der oben beschriebenen Kristalle wurden noch 452 mg Kristallite (vom Schmp. $210\sim 250^\circ$, $207\sim 237^\circ$, $214\sim 227^\circ$ je nach der Proportion der Mischung) isoliert. Dann folgten 797 mg (IX) vom Schmp. $237\sim 240^\circ$, $231\sim 236^\circ$ je nach der Qualität als Prismen aus Me_2CO-Et_2O (Fraktionen Nr. 27~34, Benzol- $CHCl_3$ (8:2-6:4)), anschließend 596 mg hochschmelzendes Produkt (Schmp. über 300° , aus den Fraktionen Nr. 36~41 Benzol- $CHCl_3$ (2:8)- $CHCl_3$), das scheinbar aus der Dimer-Verbindung (vgl. 1-a) stammte. Zuletzt wurden 455 mg nicht methyliertes α -Laktamol (V) (Mischprobe mit authentischem Präparat; aus den Fraktionen Nr. 46~53, 1~2% MeOH enthaltendes $CHCl_3$) zurückgewonnen.

Von den oben erhaltenen Produkten wurden zwei Hauptprodukte wiederholt gereinigt und wie folgt identifiziert.

dl-3 β -Acetoxy-17 α -methoxy-17 β -amino- Δ -homo-5 α -androstan-18-säure- γ -laktam (VIII): Schmp. $260\sim 262^\circ$, Säulen aus Me_2CO-Et_2O , IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 3475(NH), 3300(NH-verbunden), 1724(Inflexion, OAc), 1716(-CO-NH-), 1700(CO-NH verbunden), 1253, 1025(Ac-O), $C_{23}H_{35}O_4N$ (mol. Gew., 389.52)—Ber.: C, 70.92; H, 9.06; N, 3.60. Gef.: C, 70.95; H, 9.10; N, 3.68.

dl-3 β -Acetoxy-17 β -methoxy-17 α -amino- Δ -homo-5 α ,13 α -androstan-18-säure- γ -laktam (IX): Schmp.

237~240°, Prismen aus $\text{Me}_2\text{CO}-\text{Et}_2\text{O}$, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3424(NH), 3241(NH verbunden), 1727(AcO-), 1708(CO-NH-), 1252, 1028(AcO-), $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}$ (mol. Gew., 389.52)—Ber.: C, 70.92; H, 9.06; N, 3.60. Gef.: C, 70.88; H, 9.05; N, 3.53.

3-b) Säureamidierung und nachfolgende Äthylierung und Acetylierung—300 mg *rac*-3 β -Hydroxy-D-homo-18-nor-5 α -androsta-13(17a)-en-17-on (I) wurden wie bei (1-a) mit 135 mg KCN in 0.7 ccm Wasser und 3.5 ccm MeOH umgesetzt. Nach gleicher Aufarbeitung wurden 375.6 mg rohe Kristalle erhalten, welche mit 30 ccm dehyd. EtOH und 50 ccm dehyd. Benzol in Gegenwart von 70 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat durch eine Rektifizierungssäule sehr langsam 16 Std. destilliert wurden. Dazwischen wurde das Inhaltvolumen der Reaktionslösung durch ständiges Zutropfen des im gleichen Verhältniss (v/v) zubereiteten Lösungsmittels in ca. 1/3 des angefangenen Volumens beibehalten. Nach Zugabe von 30 mg wasserfreiem Natriumacetat wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, mit etwas H_2O versetzt und dreimal mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Auszüge wurden zweimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zum Trocknen eingedampft. Der Rückstand (384.3 mg) wurde mit 2 ccm Pyridin und 1.6 ccm Acetanhydrid bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 421.5 mg rohes Acetat gewonnen, das an 15 g Al_2O_3 (Merck, Aktivität II) chromatographiert wurde. Aus den Fraktionen Nr. 19~34 (eluiert mit Petr. äther-Benzol(1:2)-Benzol- CHCl_3 (8:2)) wurden 122.8 mg rohes (X) vom Schmp. 259~260° als feine Platten aus $\text{Me}_2\text{CO}-\text{Et}_2\text{O}$ erhalten, dessen Schmp. bei der weiteren Umkristallisation bis auf 264~266° stieg. Danach eluierten mit den Lösungsmitteln von Benzol- CHCl_3 (1:1) und CHCl_3 47.9 mg rohes (XI) vom Schmp. 204~206° (Prismen aus $\text{Me}_2\text{CO}-\text{Et}_2\text{O}$) und dann folgte ein wenig hochschmelzendes Produkt (über 300°) aus den Fraktionen Nr. 44~47 (CHCl_3 -1% MeOH enthaltendes CHCl_3), welches scheinbar ebenso aus dem Dimer (XII) herkam. Die zwei Hauptprodukte haben folgende physikalischen sowie analytischen Werte:

dl-3 β -Acetoxy-17 α -äthoxy-17 β -amino-D-homo-5 α -androstan-18-säure- γ -laktam (X): Feine Platten vom Schmp. 264~266° aus $\text{Me}_2\text{CO}-\text{Et}_2\text{O}$, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3210, 3075(NH), 1730(AcO-), 1690(CO-NH-), 1237, 1227, 1024(AcO-), $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}$ (mol. Gew., 403.54)—Ber.: C, 71.43; H, 9.24; N, 3.47. Gef.: C, 70.91; H, 9.14; N, 3.49.

dl-3 β -Acetoxy-17 β -äthoxy-17 α -amino-D-homo-5 α ,13 α -androstan-18-säure- γ -laktam (XI): Prismen vom Schmp. 205~207°, aus $\text{Me}_2\text{CO}-\text{Et}_2\text{O}$ IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3285, 3100(NH), 1737(AcO-), 1711(CO-NH-), 1233, 1028(AcO-), $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}$ (Mol. Gew., 403.54)—Ber.: C, 71.43; H, 9.24; N, 3.47. Gef.: C, 71.70; H, 9.25; N, 3.42.

3-c) Verseifung von (VII)—30 mg *cis*-Diacetat (VII) (Schmp. 214~215°) wurden in 9 ccm MeOH gelöst, mit 1.8 ccm 1N Na_2CO_3 versetzt und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Im Vakuum wurde das MeOH abgedampft, mit 10 ccm Wasser versetzt und unter Eiskühlung mit konz. HCl angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle wurden genutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 80° 1 Std. getrocknet (Ausbeute 16.6 mg). Das rohe Produkt wurde aus MeOH umkristallisiert und ergab 5.0 mg von (XXIII) in Prismen vom Schmp. 266~270°. Die Mutterlauge ergab aus der verdünnten methanolischen Lösung durch Abkühlen mit Eis weitere 9.9 mg (XXIII) vom Schmp. 272~274°. Das letztere Präparat war scheinbar reiner als das erstere.

dl-3 β ,17 β -Dihydroxy-17 α -amino-D-homo-5 α ,13 α -androstan-18-säure- γ -laktam (XXIII): Prismen aus MeOH, Schmp. 272~274°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3455(OH), 3225(NH), 1701(CO-NH-), $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (Mol. Gew., 342.46)—Ber.: C, 70.14; H, 9.42; N, 4.09. Gef.: C, 70.22; H, 9.55; N, 4.09.

3-d) Herstellung von (XXV)—586 mg *cis*-Diacetat (VII) wurden in 25 ccm MeOH gelöst, mit dem gleichen Volumen von 1N KOH-MeOH-Lösung versetzt und 2 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht.

Die analoge Aufarbeitung ergab nach dem Trocknen über P_2O_5 im Vakuum 574 mg rohes freies *cis*-Laktamol (XXIII). 428 mg davon wurde ohne weitere Reinigung in 8 g dehyd. MeOH gelöst, mit 14 g 48% (Gew. Proz.) HCl-MeOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das MeOH wurde im Vakuum abdestilliert, mit H_2O versetzt und dreimal mit einer Mischung von CHCl_3 -MeOH(4:1 v/v) ausgeschüttelt. Die organischen Phasen ergaben nach Waschen mit 2N Na_2CO_3 und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 451 mg Eindampfrückstand, der aus CHCl_3 und MeOH 172 mg (XXV) in Mikrosäulen vom Schmp. 297~299° und aus der Mutterlauge weitere 49.1 mg vom Schmp. 273~276° ergab.

dl-3 β -Hydroxy-17 α -amino-17 β -methoxy-D-homo-5 α ,13 α -androstan-18-säure- γ -laktam (XXV): Mikrosäulen vom Schmp. 297~299°, aus CHCl_3 und MeOH. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3615(OH), 3425(NH), 1703(CO-NH-), $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}$ (mol. Gew., 347.48)—Ber.: C, 72.58; H, 9.57; N, 4.03. Gef.: C, 72.31; H, 9.39; N, 4.24.

3-e) Acetylierung von (XXV)—122 mg (XXV) wurden mit 6 ccm Ac_2O und 9 ccm Pyridin üblicherweise bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Das rohe Acetat (171 mg) ergab aus Me_2CO und Et_2O 102.5 mg (IX) in Prismen vom Schmp. 224~225° und aus der Mutterlauge noch 13.0 mg vom Schmp. 222~228°. Dieses Acetat (IX) war nach Mischprobe sowie Vergleich der Infrarot-Spektren mit dem authentischen Präparat von (IX) identisch.

4-a) Säureamidierung und nachfolgende Methylierung und Oxydation—3.28 g Rohprodukt,

hergestellt aus (I) durch Einwirkung von KCN und nachträglicher Methylierung mit MeOH-HCl (vgl. 3-a), wurden in 30 ccm dehyd. Pyridin gelöst. Diese Lösung wurde in der Kälte zu einer Suspension von Pyridin-CrO₃ Komplex-Lösung, hergestellt aus 2.3 g CrO₃ und 23 ccm Pyridin, zugeotropft und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in ca. 150 g Eiswasser gegossen und dreimal mit CHCl₃ extrahiert, wobei die gebildete Emulsion durch eine Zentrifuge in zwei Schichten getrennt wurde. Die CHCl₃-Auszüge wurden der Reihe nach mit 2N H₂SO₄, 2N Na₂CO₃ und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt (3.02 g) wurde an 90 g Florisil chromatographiert. Die mit Benzol-CHCl₃ (6:4-3:7) eluierten Fraktionen (Nr. 6~20) ergaben aus CHCl₃-Me₂CO-Et₂O insgesamt 340 mg (XX) in feinen Platten oder Prismen vom Schmp. 241~250°, 246~254°, deren Schmelzpunkt durch weitere Umkristallisation bis auf 251~256° erhöht wurde. Die mit Benzol-CHCl₃(3:7)-CHCl₃-MeOH(99:1) eluierten Fraktionen (Nr. 22~32) ergaben aus MeOH und Et₂O 256.2 mg (XXI) in Blättern vom Schmp. 245~255°, das durch weitere Umkristallisation aus MeOH in Nadeln vom Schmp. 254~258° gereinigt wurde. Beide, (XXI) und (XX) zeigten bei der Mischprobe eine merkliche Depression. Die mit CHCl₃-MeOH(99:1-97.5:2.5) eluierten Fraktionen (Nr. 33~35) ergaben aus CHCl₃-MeOH 71.4 mg nicht methyliertes β-Laktam (XVIII) vom Schmp. 286~297°(Mischprobe und Infrarot-Spektrum) und die mit CHCl₃-MeOH(95:5) eluierten Fraktionen (Nr. 38~40) ergaben 87.5 mg auch kein methyliertes α-Laktam (XIX) vom Schmp. 245~251°(Mischprobe und Vergleich des Infrarot-Spektrums). Zuletzt wurden aus den Fraktionen Nr. 41~44 (eluiert mit CHCl₃-MeOH(95:5-90:10)) 46 mg hochschmelzende Kristalle, die scheinbar ein Dimerprodukt darstellten, erhalten.

dl-3-Oxo-17α-methoxy-17β-amino-D-homo-5α-androstan-18-säure-γ-laktam (XX): Feine Platten vom Schmp. 251~256° aus CHCl₃-Me₂CO-Et₂O. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3436(NH), 1707(CO-NH- und C=O), 1124, 1108, 1037(C-O), C₂₁H₃₁O₃N(mol. Gew., 345.47)—Ber.: C, 73.00; H, 9.05; N, 4.05. Gef.: C, 72.76; H, 9.00; N, 4.00.

dl-3-Oxo-17β-methoxy-17α-amino-D-homo-5α,13α-androstan-18-säure-γ-laktam (XXI): Feine Nadeln Schmp. 254~258°, aus MeOH. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3435(NH), 1710(CO-NH- und C=O), 1129, 1106, 1093(C-O), C₂₁H₃₁O₃N(mol. Gew., 345.47)—Ber.: C, 73.00; H, 9.05; N, 4.05. Gef.: C, 72.94; H, 9.25; N, 3.94.

4-b) Methylierung von (XIX) zu (XXI)—200 mg (XIX) wurden in 5 ccm CHCl₃ und 1 ccm MeOH gelöst, mit 50 ccm der 32% (Gew. Proz.) MeOH-HCl-Lösung versetzt und dann bei Raumtemperatur zwei Nächte stehen gelassen. Das MeOH wurde im Vakuum eingedampft, mit H₂O versetzt und dreimal mit je 20 ccm CHCl₃ ausgeschüttelt. Die CHCl₃-Auszüge wurden mit 8 ccm 2N Na₂CO₃ und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Verdampfen des CHCl₃ im Vakuum ergaben 250.4 mg Eindampfrückstand, dar an 6 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die mit Benzol-CHCl₃(75:25-25:75) eluierten Fraktionen (Nr. 8~24) lieferten aus MeOH total 51.9 mg rohes (XXI) in feinen Nadeln vom Schmp. 250~258°, Schmp. 245~252°, das durch weiteres Umkristallisieren bei 254~258.5° schmolz und bei der Beimischung des Ausgangsmaterials eine merkliche Depression zeigte. (XXI) erwies sich nach der Mischprobe und dem Vergleich des Infrarot-Spektrums mit dem oben erhaltenen Präparat als identisch. Die mit CHCl₃ und CHCl₃-MeOH(95:5) eluierten Fraktionen ergaben aus MeOH-Me₂CO total 30.8 mg Kristalle vom Schmp. 235~239°, 231~235°, die nach der Mischprobe sowie dem Vergleich des Infrarot-Spektrums sehr wahrscheinlich mit dem Ausgangsmaterial (XIX) identisch waren, obwohl deren Schmelzpunkt scheinbar wegen der Anwesenheit der Verunreinigung ziemlich niedrig war.

4-c) Verseifung von (VI)—761 mg (VI) wurden in 160 ccm MeOH gelöst, mit einer Mischlösung von 36 ccm 1N Na₂CO₃ und 24 ccm MeOH versetzt und dann 2 Std. unter Rückfluß gekocht. MeOH wurde im Vakuum entfernt, mit etwas H₂O versetzt und in der Kälte mit konz. HCl angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle wurden filtriert und im Vakuum über P₂O₅ bei 100~120° getrocknet (606.8 mg). Ein Teil (104 mg) dieses rohen Produktes wurde aus kochendem Dioxan umkristallisiert. *dl*-3β,17α-Dihydroxy-17β-amino-D-homo-5α-androstan-18-säure-γ-laktam (XXII): Feine Prismen vom Schmp. 288~289°, IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3510, 3460(OH, NH), 3260(NH), 1685, 1655(Inflexion)(CO-NH-), 1028(C-O), C₂₀H₃₁O₃N(mol. Gew., 333.46)—Ber.: C, 72.03; H, 9.37; N, 4.20. Ber.: C, 72.41; H, 9.50; N, 4.25.

4-d) Methylierung von (XXII) mit HCl-MeOH—502 mg (XXII) wurden in 70 ccm dehyd. MeOH suspendiert, mit 41 g 47.9% (Gew. Proz) HCl-MeOH versetzt, wobei alle Kristalle in die Lösung eingingen. Nach dem über Nacht Stehenlassen wurde wie oben aufgearbeitet (Extrahieren mit einem Mischlösungsmittel von CHCl₃ und MeOH(4:1)). Der kristallinische Eindampfrückstand (530 mg) ergab nach zweimaligen Umkristallisationen aus Me₂CO und Et₂O 205.8 mg (XXIV) vom Schmp. 229~231°.

Die Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand (280 mg) wurde erneut mit 5 ccm MeOH und 10 ccm von demselben HCl/MeOH methyliert und das erhaltene rohe Produkt (300.4 mg) ergab nach der Chromatographie an 15 g Florisil weitere 78.3 mg rohes (XXIV) vom Schmp. 213~221°(aus den Fraktionen Nr. 12~28, eluiert mit CHCl₃-Benzol(2:1)-CHCl₃-MeOH(99.5:0.5)). Das auf anderem Wege erhaltene Präparat von (XXIV) zeigte einen noch höheren Schmelzpunkt (239~240°), was auf höhere Reinheit hindeutete.⁹⁾

dl-3 β -Hydroxy-17 α -methoxy-17 β -amino-D-homo-5 α -androstano-18-säure- γ -laktam (XXIV): Prismen Schmp. 239~240° aus MeOH, Me₂CO und Et₂O, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3607(OH), 3425(NH), 1697(CO-NH-), 1032(C-O), C₂₁H₃₃O₃N(mol. Gew., 347.48)—Ber.: C, 72.58; H, 9.57; N, 4.03. Gef.: C, 72.73; H, 9.72; N, 3.98.

4-e) Oxydation von (XXIV) mit CrO₃-Pyridin-Komplex—223 mg rohes (XXIV) wurden in 5 ccm Pyridin gelöst, wozu eine Suspension von Pyridin-CrO₃-Komplex in Pyridin, hergestellt aus 220 mg CrO₃ und 2.2 ccm Pyridin, in der Kälte zugetropft wurden. Nach dem über Nacht Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch wie oben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (221.5 mg) wurde durch Filtrieren seiner CHCl₃-Lösung durch eine Säule mit ein wenig Tierkohle und Al₂O₃ entfärbt und dann aus MeOH umkristallisiert. Dies ergab 140 mg rohe Kristalle vom Schmp. 226~231°. Eine Portion davon wurde zweimal aus CHCl₃ und Me₂CO umkristallisiert und die somit erhaltenen Kristalle (dünne Platten) vom Schmp. 247~252° erwiesen sich nach Mischprobe und Vergleich der Infrarot-Spektren mit dem authentischen Präparat von (XX)(Schmp. 251~256°) als identisch.

B) Aus *dl*-3 β -Acetoxy-D-homo-18-nor-5 α -androst-13(17a)-en-17-on (II)

1-a) Einwirkung von KCN und nachfolgende Acetylierung—797 mg (II) vom Schmp. 135~137° wurden in 9 ccm MeOH gelöst, mit einer Lösung von 188 mg (1.2 Mol. Äquiv.) KCN in 0.9 ccm H₂O versetzt und dann auf dem Wasserbad 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit dem fünffachen Volumen von H₂O versetzt, unter Kühlung etwas konz. HCl zugegeben und die dabei abgeschiedenen Kristalle wurden filtriert, mehrmalig mit H₂O gewaschen und über P₂O₅ bei 110~120° im Vakuum getrocknet.

Das erhaltene rohe Produkt (745 mg) wurde mit 8 ccm Pyridin und 5 ccm Ac₂O üblicherweise bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 929 mg öliges rohes Acetatgemisch, welches durch dreimalige Chromatographien an Al₂O₃ wie folgt in jedes seiner Bestandteile getrennt wurde.

Die Kristalle aus den Fraktionen Nr. 1~6 (Benzol) waren nach mehrmaligen Umkristallisationen noch ein Kristallgemisch, darum wurden sie einer weiteren Chromatographie unterworfen (s. unten). Aus den Fraktionen Nr. 7~18 (eluiert mit Benzol-Benzol-CHCl₃(9:1)) wurden insgesamt 163.3 mg rohes (XV) aus Me₂CO-Et₂O als Prismen vom Schmp. 219~222°, 218~223° oder 213~224°, je nach der Qualität, erhalten. Die Fraktionen Nr. 19~20 (eluiert mit Benzol-CHCl₃(90:10-75:25)) ergaben ein Kristallgemisch. Die Fraktion Nr. 21 (eluiert mit Benzol-CHCl₃(75:25)) ergab aus Me₂CO-Et₂O 1.4 mg Nadeln vom Schmp. 245~249°, welche sich beim Vergleich der Infrarot-Spektren, sowie bei der Mischprobe als identisch mit (VI) erwiesen. Die Fraktionen Nr. 22~24 ergaben aus CHCl₃-Et₂O oder Me₂CO-Et₂O 20.6 mg Platten vom Schmp. 209~212°, welche in Mischprobe und Vergleich des Infrarot-Spektrums ebenso mit (VII) identisch waren. Aus den Fraktionen Nr. 25~37 (eluiert mit Benzol-CHCl₃(50:50)-CHCl₃-MeOH(99:1)) wurden aus CHCl₃-Et₂O 21 mg hochschmelzendes Dimer (über 300°) (XII) (identifiziert durch Mischprobe sowie IR) und dann aus den Fraktionen Nr. 38~45 (eluiert mit CHCl₃-MeOH(99:1-95:5)) aus MeOH 32.4 mg (V) als feine Nadeln vom Schmp. 293~295° (identifiziert durch Mischprobe sowie IR ebenso) erhalten.

Zweitens wurden die Fraktionen Nr. 1~6, die Mutterlaugen aus den Fraktionen Nr. 7~18 und die Fraktionen Nr. 19~20 vereinigt (276.4 mg) und einer zweiten Chromatographie an 8 g Al₂O₃ unterworfen. Die Fraktionen Nr. 1~20 (eluiert mit Petr. äther-Benzol(8:2-5:5)) ergaben keine Kristalle. Die Fraktionen Nr. 21~25 (eluiert mit Petr. äther-Benzol(5:5-4:6)) ergaben 4.0 mg rohes (XVI) als Platten vom Schmp. 233~238°, welches sich nach der Mischprobe mit (XV), dem Infrarot-Spektrum und der Analyse als ein Isomer von (XV) erwies. Die Fraktionen Nr. 26~32 ergaben ein Kristallgemisch und die Fraktionen Nr. 33~49 (eluiert mit Petr. äther-Benzol(3:7), Benzol-CHCl₃(9:1)) ergaben nach mehrmaligen Umkristallisationen noch 50.3 mg (XV) vom Schmp. 217~224°.

Zuletzt wurden die Fraktionen Nr. 1~20 sowie die Fraktionen Nr. 26~32, die Mutterlaugen aus den Fraktionen Nr. 21~25 sowie aus den Fraktionen Nr. 33~49 alle vereinigt (ca. 185 mg) und dann erneut an 5.4 g Al₂O₃ chromatographiert, wonach weitere 5.8 mg (XVI) vom Schmp. 228~237° aus den Fraktionen Nr. 10~14 (Petr. äther-Benzol(5:5)) und 37.3 mg (XV) vom Schmp. 217~223° aus den Fraktionen Nr. 29~43 (eluiert mit Petr. äther-Benzol(4:6)-Benzol-CHCl₃(8:2)) erhalten wurden.

Aus drei Chromatographien resultierte dann die Gewinnung von insgesamt 9.8 mg (XVI), 250.9 mg (XV), 1.4 mg (VI), 20.6 mg (VII), 21.0 mg (XII) und 32.4 mg (V).

Rohe 13 α -Cyan-Verbindung (XVI) wurde zur Analyse wiederholt aus Me₂CO-Et₂O umkristallisiert oder via Semicarbazon (s. unten) weiter gereinigt, wonach reines (XVI) als Platten vom Schmp. 239~241° erhalten wurde. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2239(CN), 1725~1719(AcO-, C=O), 1249, 1028(AcO-), C₂₂H₃₁O₃N(mol. Gew., 357.48)—Ber.: C, 73.91; H, 8.74; N, 3.92. Gef.: C, 73.86; H, 8.96; N, 4.00.

Rohe 13 β -Cyan-Verbindung (XV) wurde ebenso gereinigt und danach wurde reines (XV) als Prismen aus Me₂CO-Et₂O vom Schmp. 221~225° erhalten. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2265(CN), 1726~1719(AcO-, C=O), 1253, 1028(AcO-), C₂₂H₃₁O₃N(mol. Gew., 357.48)—Ber.: C, 73.91; H, 8.74; N, 3.92. Gef.: C, 74.31; H, 8.88; N, 3.66.

1-b) Hydrolyse von (XV)—Eine Lösung von 100 mg (XV) und 40 mg KOH in 6 ccm MeOH wurde unter Stickstoff-Strom 0.5 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdampfen des MeOH wurden

5 ccm H₂O hinzugefügt und mit etwas konz. HCl versetzt und die abgeschiedenen Kristalle abgetrennt, mit H₂O nachgewaschen und anschließend über P₂O₅ bei 100° im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene rohe Produkt (89.6 mg) wurde in 3 ccm Ac₂O gelöst, mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von 10 mg wasserfreiem AcONa wurde Ac₂O im Vakuum abgedampft, mit etwas H₂O versetzt und dreimal mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die CHCl₃-Auszüge wurden mit 2N Na₂CO₃-Lösung und mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (114.2 mg) wurde ohne weiteres an 3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petr. äther-Benzol(3:7), Benzol und Benzol-CHCl₃(9:1 und 7:3) eluierten Anteile, insgesamt 32.6 mg, ergaben aus Me₂CO-Et₂O 8.6 mg Nadeln vom Schmp. 246~250° und Schmp. 250~254° je nach der Qualität, welche sich nach Mischprobe und Vergleich des Infrarot-Spektrums mit Laktamdiacetat (VI) als identisch erwiesen. Daneben wurde aus den mit Benzol-CHCl₃(5:5, 3:7), CHCl₃ und CHCl₃-MeOH(99:1) eluierten Anteilen 8.7 mg hochschmelzendes Dimer (XII) erhalten, welches ebenso durch Vergleich von Infrarot-Spektrum sowie Mischprobe identifiziert wurde.

1-c) Hydrolyse von (XVI)—90 mg (XVI) wurden in 6 ccm MeOH gelöst, mit 35 mg KOH versetzt, und dann unter Stickstoff-Strom 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Die gleiche Aufarbeitung ergab 95.7 mg Eindampfrückstand, der sofort mit 1.2 ccm Ac₂O und 2 ccm Pyridin bei Raumtemperatur acetyliert wurde. Das erhaltene rohe Acetatgemisch (89.5 mg) wurde an 4 g Al₂O₃(Woelm Aktivität II) chromatographiert. Die mit Petr. äther-Benzol(3:7) eluierten Fraktionen (Nr. 5~8) ergaben aus Et₂O-Pentan 12.7 mg (II) vom Schmp. 140~143°(Mischprobe): die nachfolgenden Fraktionen (Nr. 9~14, Petr. äther-Benzol=3:7, Benzol-CHCl₃=9:1) ergaben 2.1 mg Ausgangsmaterial vom Schmp. 233~235°, 4.6 mg Epimer-Produkt (XV) vom Schmp. 216~222° und 5.1 mg ein Gemisch von (II) und (XV) und dann folgten 6.4 mg hochschmelzendes Dimer (über 310°)(XII) aus den Fraktionen Nr. 17~34 (Benzol-CHCl₃=7:3-CHCl₃-MeOH=99:1), zuletzt wurden 5.3 mg (V) vom Schmp. 297~299°(Mischprobe) aus den Fraktionen Nr. 36~40 (eluiert mit CHCl₃-MeOH(98:2-95:5)) erhalten.

1-d) Überführung von (XVII) aus (XV)—60 mg (XV) wurden in 15 ccm MeOH gelöst, mit 4 ccm gesättigter KHCO₃-H₂O-Lösung versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene rohe Produkt (57.6 mg) ergab aus Me₂CO-Et₂O 26.9 mg (XIV) vom Schmp. 235~238°, das durch eine Mischprobe mit dem authentischen Präparat⁹⁾ identifiziert wurde. Aus der Mutterlauge wurde weiteres rohes (XIV), beigemischt mit unverseiftem Ausgangsmaterial, (16.8 mg) erhalten. Eine Lösung von 26 mg (XIV) in 0.8 ccm Pyridin wurde in der Kälte zu einer Suspension von CrO₃-Pyridin-Komplex, hergestellt aus 26.5 mg CrO₃ und 0.5 ccm Pyridin, zugegeben und dann bei Raumtemperatur 6 Std. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 25.5 mg kristallinisches Produkt, das aus CHCl₃-Et₂O 22.3 mg (XVII) vom Schmp. 226~230° lieferte. Diese zeigten bei einer Mischprobe mit dem authentischen Präparat von (XVII)(Schmp. 228~230°) keine Depression.

2-a) Einwirkung von KCN und nachfolgende Verseifung und Acetylierung—500 mg (II) wurden mit 118 mg (1.2 Mol. Äquiv.) KCN in 7 ccm MeOH und 0.6 ccm H₂O genau wie bei (1-a) umgesetzt. Nach 2 Std. langem Sieden wurden 10 ccm Dioxan und 10 ccm MeOH zur Auflösung der abgeschiedenen Kristalle zugegeben, mit 85 mg (1.0 Mol. Äquiv.) KOH versetzt und dann wurde das ganze Reaktionsgemisch unter N₂-Strom weiter 0.5 Std. gekocht. Die gleiche Aufarbeitung wie bei (1-a) ergab 509.4 mg rohes Produkt, welches sich ohne weiteres mit 10 ccm Ac₂O in Gegenwart von 100 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat durch über Nacht Stehenlassen bei Raumtemperatur in sein Acetat verwandeln ließ. Die gleiche Aufarbeitung wie bei (1-b) ergab 616 mg rohes Produkt, welches nach Chromatographie an 15 g Al₂O₃, 106.7 mg (VI) vom Schmp. 256~258° aus den die Fraktionen Nr. 6~24 (eluiert mit Petr. äther-Benzol=1:2, Benzol-CHCl₃=9:1), 60.1 mg rohes (VII) vom Schmp. 205~210° aus den Fraktionen Nr. 25~29 (eluiert mit Benzol-CHCl₃(9:1-8:2)), 37.1 mg hochschmelzendes Dimer (XII) aus den Fraktionen Nr. 31~42 (eluiert mit Benzol-CHCl₃=8:2, Benzol-CHCl₃=1:2) und 67.1 mg (V) vom Schmp. 287~290° aus den Fraktionen Nr. 51~53 (eluiert mit CHCl₃-MeOH(99:1)) ergaben. Alle Produkte wurden durch Mischprobe und Vergleich der Infrarot-Spektren mit den authentischen Präparaten identifiziert.

C) Von *dl*-D-Homo-18-nor-5 α -androst-13(17a)-en-3,17-dion (III) ausgehend

1-a) Einwirkung von KCN an (III)—1.777 g (III) wurden in 25 ccm MeOH gelöst, mit einer Lösung von 0.8 g KCN (2 Mol für (III)) in 5 ccm Wasser versetzt und auf dem Wasserbad 2 Std. bis zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des MeOH im Vakuum wurde der Rückstand dreimal mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die CHCl₃-Auszüge wurden dreimal mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ 2.33 g öliges Produkt, welches an 70 g Florisil chromatographiert wurde. Die Fraktionen Nr. 1~7 ergaben keine Kristalle und die Fraktionen Nr. 8~11(CHCl₃) ergaben 15.5 mg Kristallgemisch, das nicht weiter getrennt wurde. Aus den Fraktionen Nr. 12~22 (CHCl₃) wurden nach der fraktionierten Kristallisation aus CHCl₃-Et₂O oder Me₂CO-Et₂O insgesamt 246.7 mg Säulen oder Prismen vom Schmp. 226~228°, 223~229° und 221~229° je nach der Qualität erhalten, welche nach Mischprobe und Vergleich des Infrarot-Spektrums mit *dl*-3,17-Dioxo-

D-homo-5 α -androstan-18-nitril (XVII) identifiziert wurden. Danach folgten aus den Fraktionen Nr. 24~26 (CHCl₃) ein Kristallgemisch (19.5 mg) und dann aus den Fraktionen Nr. 27~41 (eluiert mit CHCl₃-MeOH (99.5:0.5-99:1)) 191.9 mg Mikroprismen vom Schmp. 283~289° und 283~287° je nach der Qualität (aus MeOH-CHCl₃ und wenig Et₂O), deren Identität mit (XVII) durch Mischprobe und Vergleich des Infrarot-Spektrums mit dem authentischen Präparat bewiesen wurde. Die Fraktionen Nr. 43~54 (eluiert mit CHCl₃-MeOH (99:1-97.5:2.5)) ergaben aus MeOH-CHCl₃-Me₂CO und wenig Et₂O 293.0 mg feine Nadeln vom Schmp. 252~258°, 247~251° je nach der Qualität, welche sich nach Mischprobe und Vergleich des Infrarot-Spektrums mit (XIX) als identisch erwies. Zuletzt wurden aus den Fraktionen Nr. 63~72 (eluiert mit CHCl₃-MeOH (9:1-8:2)) 40.3 mg hochschmelzende Kristalle erhalten, deren Identifizierung nicht mehr durchgeführt wurde.

Für die Unterstützung bei dieser Arbeit und die wertvolle Diskussion darüber danken wir Herrn Prof. Emeritus 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

Durch Einwirkung von Kaliumcyanid und anschließende Acetylierung ließ sich *rac*-3 β -Hydroxy-D-homo-18-nor-5 α -androst-13(17a)-en-17-on (I) unter der 1,4-Additionsreaktion des Cyanidions und nachfolgender Verseifung glatt in die epimere Brücken-Verbindung, nämlich (13~17) β - sowie (13~17) α -Laktamol (IV), (V) und deren Acetate (VI) und (VII) verwandeln. Ferner wurden durch Abänderung der nachträglichen Reaktionsfolgen, z. B. Alkylierung und Acetylierung oder Oxydierung, eine Reihe von beim C₁₈ epimeren C₁₇-Alkoxyllaktamolen, z. B. (VIII), (IX), (X), (XI), (XX) und (XXI), synthetisiert. Die 13-Cyanverbindungen, wie (XV), (XVI) und (XVII), konnten erst durch kurze Einwirkung von Kaliumcyanid auf (III) oder durch Verwendung einer begrenzten Menge von Kaliumcyanid an (I)-Acetat (II) hergestellt werden. Die räumlichen Strukturen aller hierbei erhaltenen Verbindungen wurden ermittelt. Die hier eingeführten Reaktionsfolgen stellen eine neue Method für die Einführung der angularen C-Substituenten dar und lieferten einen Anhaltspunkt zur Totalsynthese der normalen sowie 18-funktionierten Steroide.

(Eigegangen am 29. August, 1960)