

RUDOLF WIECHERT und EMANUEL KASPAR

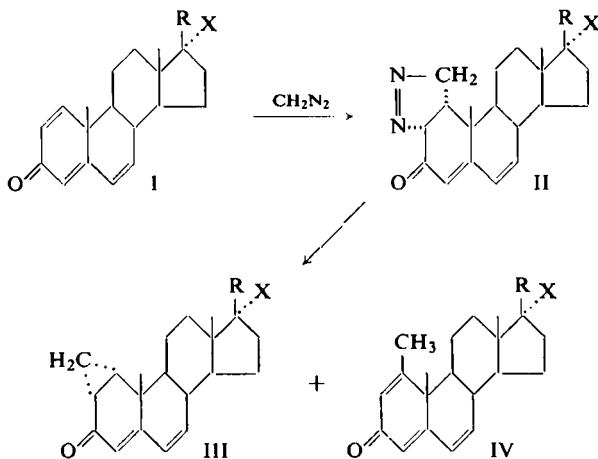
Über Steroidpyrazoline und ihre Spaltung

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin-West

(Eingegangen am 4. Januar 1960)

$\Delta^{1,4,6,3}$ -Keto-steroiden (I) lagern Diazomethan an unter Bildung von $[\Delta^{1'}\text{-Pyrazolino-4'.3':1}\alpha,2\alpha\text{-}(\Delta^{4,6,3}\text{-keto-steroiden})]$ (II). Durch Pyrolyse entstehen daraus $1\alpha,2\alpha$ -Methylen- $\Delta^{4,6,3}$ -keto-steroiden (III). Unter sauren milden Bedingungen lassen sich diese Pyrazoline, auch solche mit thermisch empfindlicher C-17-Seitenkette, in derselben Weise spalten. Diese Bedingungen führen auch beim 3β -Acetoxy- $[\Delta^{1'}\text{-pyrazolino-4'.5':16}\alpha,17\alpha\text{-}(\Delta^5\text{-pregnenon-(20))]$ (V) vorwiegend zu der entsprechenden $16\alpha,17\alpha$ -Methylenverbindung VII, im Gegensatz zu der bekannten thermischen Spaltung, die hier die $\Delta^{16,16}$ -Methylverbindung VI als Hauptprodukt liefert. — An saurem Aluminiumoxyd oder Silicagel lassen sich die $\Delta^{1'}\text{-Pyrazoline}$ II, V und das $[\Delta^{2'}\text{-Pyrazolino-4'.3':1,2\text{-androstano-1(17}\beta)\text{-on-(3)}]$ (VIII) zu den entsprechenden 1-Methyl- Δ^1 - bzw. 16-Methyl- Δ^{16} -steroiden spalten.

$\Delta^{1,4,6,3}$ -Keto-steroiden lassen sich mit Osmiumtetroxyd zu den entsprechenden $6\alpha,7\alpha$ -*cis*-Glykolen hydroxylieren¹⁾. Die Epoxydierung erfolgt ebenfalls an der Δ^6 -Doppelbindung zum $6\alpha,7\alpha$ -Epoxyd²⁾. Läßt man nun eine ätherische Diazomethanlösung mehrere Tage bei Raumtemperatur auf $\Delta^{1,4,6,3}$ -Keto-steroiden (I) einwirken, so erhält man unter Addition des Diazomethans an die Δ^1 -Doppelbindung $[\Delta^{1'}\text{-Pyrazolino-4'.3':1}\alpha,2\alpha\text{-}(\Delta^{4,6,3}\text{-keto-steroiden})]$ (II).



a: R = OAc; X = H b: R = Ac; X = OAc c: R = CO·CH₂OAc; X = OH
Ac = COCH₃

¹⁾ J. A. ZDERIC, H. CARPIO und C. DJERASSI, J. org. Chemistry 24, 909 [1959].

²⁾ A. L. NUSSBAUM und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 80, 2722 [1958].

Bekannt sind in der Steroidreihe Diazomethananlagerungen am $\Delta^{1,3}$ -Keto-³⁾ bzw. $\Delta^{16,20}$ -Keto-System^{4,5)}. In Analogie zu diesen Reaktionen dürfte auch hier das Diazomethan sich in α -Stellung addieren und der Stickstoff an das der Carbonylgruppe benachbarte C-Atom treten. Auf die beschriebene Art wurden IIa, IIb und IIc synthetisiert.

Die UV-Maxima dieser neuen Verbindungen liegen bei 231 und 293 m μ . Die IR-Spektren zeigen eine schwache Bande bei 1550–1562/cm ($-\text{N}=\text{N}-$), während bei IIa und IIb das $-\text{N}-\text{H}$ -Gebiet frei von Banden ist. Die $\text{C}=\text{O}$ -Bande des 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -Systems ist bei den Substanzen im normalen Bereich bei 1653/cm zu finden.

Im Hochvakuum spalten IIa und IIb beim Erhitzen auf den Schmelzpunkt Stickstoff ab unter Bildung von 17β -Acetoxy- $1\alpha,2\alpha$ -methylen- $\Delta^{4,6}$ -androstadienon-(3) (IIIa) bzw. 17α -Acetoxy- $1\alpha,2\alpha$ -methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (IIIb). Das UV-optische Verhalten der Verbindungen III läßt das 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -System durch eine hohe Extinktion bei 282 m μ erkennen, während die zu erwartende Bande des zur Keto-gruppe benachbarten Cyclopropanringes ($\epsilon_{206} \sim 4000$) durch Überlappung verlorengeht.

In den IR-Spektren (KBr-Methode) ist die 3-Ketobande gegenüber den $\Delta^{4,6}$ -3-Keto-steroiden ohne den Cyclopropanring um ca. 15/cm rotverschoben. Der Rotverschiebungseffekt durch einen nachbarständigen Cyclopropanring beträgt bei unkonjugierten Ketonen ca. 50/cm. Durch die vorhandenen konjugierten Doppelbindungen ist dieser Effekt bei den $1\alpha,2\alpha$ -Methylen- $\Delta^{4,6}$ -3-keto-steroiden geringer. Infolge von Bandenüberlappungen konnten im normalen IR-Bereich keine spezifischen Banden für den Cyclopropanring festgestellt werden, wohingegen im nahen IR-Bereich zwei scharfe, für den Cyclopropanring typische Banden⁶⁾ bei 6098/cm und 4505/cm (ϵ -Relation 1:4) vorhanden sind.

Steroide mit der empfindlichen Dihydroxyaceton-Seitenkette am C-17 ließen sich pyrolytisch nicht zu einheitlichen Produkten zerlegen. Substanzen mit solchen Seitenketten lagern sich thermisch zu D-Homosteroiden um^{7,8)}. Auch die Methode zur Spaltung von Pyrazolinen⁹⁾ unter Verwendung von sauren oder basischen Katalysatoren bei 200° erschien uns für die empfindlichen Steroide ungeeignet.

Trägt man jedoch die Verbindungen II als Festkörper in inerte Lösungsmittel ein, die katalytische Mengen an Perchlorsäure oder Fluoroborsäure enthalten, so geben die Pyrazoline bereits bei niederen Temperaturen den Stickstoff teilweise unter heftigem Aufschäumen in wenigen Minuten ab. Unter diesen Bedingungen erhält man die Verbindungen IIIa, IIIb und IIIc. Als Nebenprodukte wurden aus IIa das 17β -Acetoxy-1-methyl- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrienon-(3) (IVa) und aus IIb das 17α -Acetoxy-1-methyl- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-dion-(3.20) (IVb) isoliert.

WETTSTEIN und SANDOVAL^{4,5)} fanden bei der Pyrolyse des 3β -Acetoxy- $[\Delta^{1'}\text{-pyrazolino-}4'.5':16\alpha,17\alpha\text{-}(\Delta^5\text{-pregnenons-(20))}]$ (V) als Hauptprodukt (71% d. Th.) die Δ^{16} -

3) SCHERING AG (Erf. A. POPPER), Dtsch. Bundes-Pat. 1023 764; C. 1958, 12482.

4) A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta 27, 1803 [1944].

5) A. SANDOVAL, G. ROSENKRANZ und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 73, 2383 [1951].

6) W. H. WASHBURN und M. J. MAHONEY, J. Amer. chem. Soc. 80, 504 [1958].

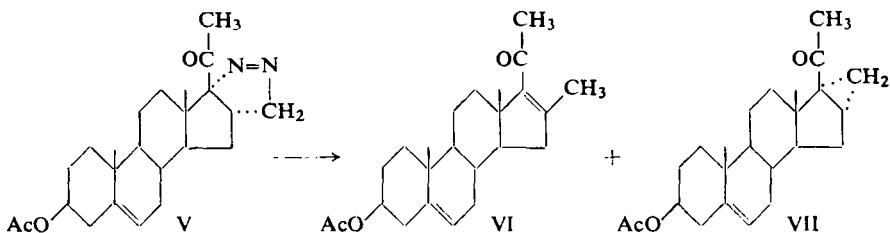
7) D. K. FUKUSHIMA und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 77, 6585 [1955].

8) N. L. WENDLER und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 78, 5027 [1956].

9) S. G. BEECH, J. H. TURNBULL und W. WILSON, J. chem. Soc. [London] 1952, 4686.

16-Methylverbindung VI und als Nebenprodukt (5% d. Th.) die 16 α .17 α -Methylenverbindung VII.

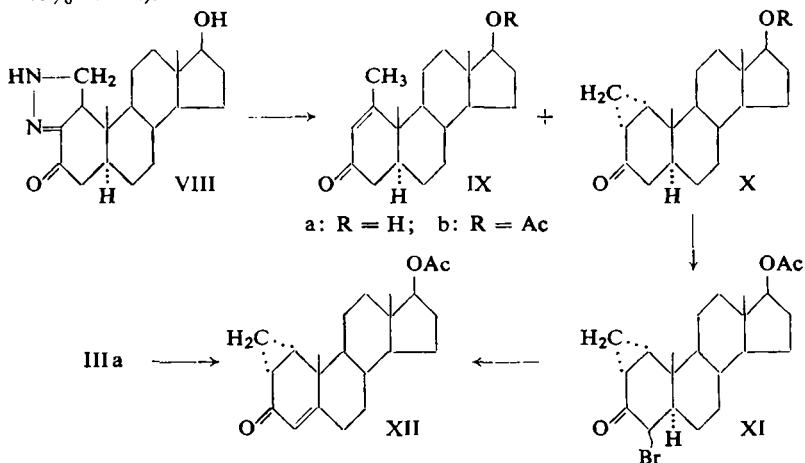
Bei Anwendung der oben beschriebenen sauren milden Spaltung erhält man aus V als isolierbares Hauptprodukt zu 39% VII.



Das Pyrazolin VIII³⁾, das nach IR-Spektrum (C=O-Bande bei 1678/cm; starke C=N-Bande bei 1548/cm) und UV-Spektrum ($\epsilon_{306} = 5300$) ein Δ^2 -Pyrazolin sein muß, läßt sich auf die beschriebene Art nicht spalten.

Bei der Chromatographie eines Pyrazolins an saurem Aluminiumoxyd beobachteten wir eine Gasentwicklung. Nähere Untersuchungen an verschiedenen sauren Adsorptionsmitteln brachten nun folgende Ergebnisse:

Rührt man IIa in Tetrachlorkohlenstoff über Nacht bei Raumtemperatur mit saurem Silicagel, so erhält man im Gegensatz zur Spaltung mit Säuren als isolierbares Hauptprodukt IVa. Beim Erhitzen von V in Tetrachlorkohlenstoff mit saurem Aluminiumoxyd erhält man analog VI als Hauptprodukt. Aber auch das Δ^2 -Pyrazolin VIII, das sich zwar pyrolytisch in 1-Methyl- Δ^1 -androsthenol-(17 β)-on-(3) (IXa) (Hauptprodukt)³⁾ und 1 α .2 α -Methylen-androstanol-(17 β)-on-(3) (Xa) (Nebenprodukt)¹⁰⁾ spalten läßt, mit Säuren jedoch, wie oben angegeben, keine Stickstoffentwicklung zeigt, kann man überraschenderweise zerlegen und erhält so die bei der Pyrolyse entstehenden Verbindungen IX und X in denselben Verhältnissen (Ausb. an IX $\sim 40\%$ d. Th.).



¹⁰⁾ Privatmitteilung: A. POPPER, Schering AG, Berlin-West.

Bromiert man Xb, so tritt das Brom in 4-Stellung, und man isoliert nach üblicher HBr-Abspaltung das 1 α .2 α -Methylen-testosteron-acetat (XII). Partielle Reduktion von IIIa führt ebenfalls zu XII.

Wir danken den Herren Dr. NEUDERT und Dr. RÖPKE für die aufgenommenen und ausgewerteten IR- bzw. UV-Spektren sowie Herrn HUBER für die im analytischen Kontrollabor durchgeführten Analysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die $[\alpha]_D$ -Werte wurden in Chloroform als Lösungsmittel bestimmt. Die UV-Messungen wurden in Methanol vorgenommen.

17 β -Acetoxy-[$\Delta^{1'}$ -pyrazolino-4'.3':1 α .2 α -($\Delta^{4,6}$ -androstadienon-(3))] (IIa): 177 g Nitrosomethylharnstoff werden unter 2.4 l Äther bei -5° mit 530 ccm 40-proz. wäßriger Kalilauge zersetzt. Die äther. Phase wird dann in eine Lösung von 26.4 g 17 β -Acetoxy- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrienon-(3) (Ia) in 250 ccm Äther gegeben. Nach sechstägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur wird der Äther i. Vak. abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird an 1.5 kg Silicagel (10% Wassergehalt) adsorbiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels kristallisierenden Fraktionen werden vereinigt und aus Isopropyläther/Methylenchlorid umkristallisiert. Man erhält so 11 g IIa. Schmp. 161° (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$: -91° ($c = 1.055$); UV: $\epsilon_{231} = 3910$, $\epsilon_{294} = 24440$.

$C_{22}H_{28}N_2O_3$ (368.5) Ber. C 71.70 H 7.66 N 7.61 Gef. C 71.30 H 7.84 N 7.55

17 α -Acetoxy-[$\Delta^{1'}$ -pyrazolino-4'.3':1 α .2 α -($\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20))] (IIb): 17 α -Acetoxy- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-dion-(3.20) (Ib) wird analog Ia mit äther. Diazomethan behandelt, aufgearbeitet und durch Chromatographie gereinigt. Das so in 45-proz. Ausbeute erhaltene IIb schmilzt bei $222-224^\circ$ (aus Methanol); $[\alpha]_D^{20}$: -46° ($c = 0.73$); UV: $\epsilon_{232} = 3400$, $\epsilon_{291} = 24520$.

$C_{24}H_{30}N_2O_4$ (410.5) Ber. C 70.22 H 7.34 N 6.83 Gef. C 70.00 H 7.55 N 7.20

21-Acetoxy-[$\Delta^{1'}$ -pyrazolino-4'.3':1 α .2 α -($\Delta^{4,6}$ -pregnadienol-(17 α)-dion-(3.20))] (IIc): Die Lösung von 2 g 21-Acetoxy- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-ol-(17 α)-dion-(3.20) (Ic) in 60 ccm Methylenchlorid läßt man mit 200 ccm äther. Diazomethan (hergestellt aus 11.4 g Nitrosomethylharnstoff) 6 Tage bei Raumtemperatur stehen. Nach Aufarbeitung und Chromatographie, wie bei IIa (Elutionsmittel Chloroform), werden die Fraktionen mit Pentan verrieben. Man erhält 1.28 g eines Rohproduktes, das nach Umkristallisation 650 mg IIc mit Schmp. 229 bis 230° (Zers.) ergibt. $[\alpha]_D^{20}$: $+24^\circ$ ($c = 1.00$); UV: $\epsilon_{232} = 4000$, $\epsilon_{293} = 25800$.

$C_{24}H_{30}N_2O_5$ (426.5) Ber. C 67.58 H 7.09 N 6.57 Gef. C 67.15 H 7.10 N 6.35

A. Spaltung durch Pyrolyse und mit Säuren

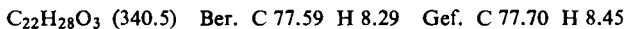
17 β -Acetoxy-1 α .2 α -metylen- $\Delta^{4,6}$ -androstadienon-(3) (IIIa) und 17 β -Acetoxy-1-methyl- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrienon-(3) (IVa)

1. 200 mg IIa werden i. Hochvak. auf den Schmelzpunkt erhitzt. Der Druck in der Apparatur steigt dabei von 10^{-3} Torr auf $5 \cdot 10^{-2}$ Torr an. Nach ca. 10 Min. ist, erkennbar am eintretenden Druckabfall, die Reaktion beendet. IIIa schmilzt bei $178-180^\circ$ (aus Isopropyläther). Ausb. 55% d. Th., $[\alpha]_D^{20}$: $+188^\circ$ ($c = 0.975$); UV: $\epsilon_{281} = 20660$.

$C_{22}H_{28}O_3$ (340.5) Ber. C 77.59 H 8.29 Gef. C 77.30 H 8.38

2. 6.2 g IIa werden portionsweise bei Raumtemperatur in eine Lösung von 2.4 ccm 70-proz. Perchlorsäure in 240 ccm Aceton eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird dann sofort in

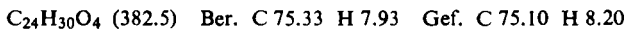
Eiswasser eingerührt, mit Methylchlorid ausgezogen und diese Lösung mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird an 300 g Silicagel (10% Wassergehalt) adsorbiert. Durch Elution mit Methylchlorid erhält man zunächst *IIIa* vom Schmp. 178–179° (Misch-Schmp. mit *IIIa* aus Pyrolyse ohne Depression, UV-Absorption und $[\alpha]_D^{20}$ identisch). Ausb. 58% d. Th.; durch weitere Elution mit Methylchlorid wird *IVa* isoliert. Aus Isopropyläther Schmp. 220–221°, Ausb. 9% d. Th.; $[\alpha]_D^{20}$: –94.9° ($c = 1.015$); UV: $\epsilon_{209} = 16050$; $\epsilon_{262} = 13660$; $\epsilon_{299} = 9240$.



3. Bei gleicher Versuchsdurchführung und Benutzung von Fluoroborsäure gelangt man zu analogen Ergebnissen.

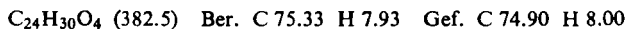
17a-Acetoxy-1a.2a-methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (IIIb) und 17a-Acetoxy-1-methyl- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-dion-(3.20) (IVb)

1. Aus *IIb* durch Pyrolyse analog *IIa*. *IIIb* wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 30% d. Th.; Schmp. 280–281°; $[\alpha]_D^{25}$: +143° ($c = 0.955$); UV: $\epsilon_{282} = 20790$.

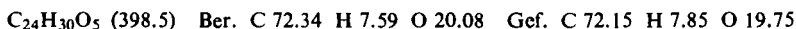


2. 4.5 g *IIb* werden in 92 ccm Aceton mit 0.92 ccm 70-proz. Perchlorsäure analog *IIa* umgesetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung läßt man noch weitere 5 Min. stehen, gießt das Reaktionsgemisch in Eiswasser, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet i. Vak. über P_2O_5 . Chromatographie (wie bei *IIIa*) dieses Rohproduktes ergibt nach Verreiben der erhaltenen Fraktionen mit Pentan 2.06 g *IIIb* vom Schmp. 278.5–280.5°. Misch-Schmp. mit *IIIb* aus Pyrolyse ohne Depression. UV-Absorption und $[\alpha]_D$ ebenfalls identisch.

Die bei der Chromatographie nach Abtrennung von *IIIb* folgenden, mit Methylchlorid und Chloroform eluierten Fraktionen werden vereinigt (1.1 g) und nochmals analog chromatographiert. Die ersten mit Methylchlorid eluierten Fraktionen enthalten noch etwas *IIIb*. Aus den folgenden Fraktionen werden nach Verreiben mit Pentan 500 mg einer Substanz mit Schmp. 179–186° gewonnen. Umkristallisation aus Isopropyläther ergibt 340 mg *IVb* vom Schmp. 192–194.5°. Eine Analysenprobe schmilzt bei 195.5–196°. $[\alpha]_D^{20}$: +92° ($c = 0.705$). UV: $\epsilon_{209} = 14900$; $\epsilon_{264} = 12700$; $\epsilon_{301} = 8800$.



21-Acetoxy-1a.2a-methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienol-(17a)-dion-(3.20) (IIIc): Aus 1.5 g *IIc*, 30 ccm Aceton und 0.3 ccm 70-proz. Perchlorsäure isoliert man, nachdem man wie bei der Herstellung von *IIIb* verfahren ist, 680 mg *IIIc*, Schmp. 200–201°. Analysenprobe aus Essigester Schmp. 206.5–208°. UV: $\epsilon_{282} = 20700$.



3 β -Acetoxy-16a.17a-methylen- Δ^5 -pregnenon-(20) (VII): Zu einer Lösung von 21 ccm Aceton, das 0.4 ccm 70-proz. Perchlorsäure enthält, werden bei 50° portionsweise 1.0 g *V* unter Rühren hinzugefügt. Es wird dann noch 5 Min. bei dieser Temperatur weitergerührt. Nach Abkühlung wird in Eiswasser eingegossen, der entstehende farblose Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Aus Methanol umkristallisiert, erhält man 420 mg *VII* vom Schmp. 186–191°. Nach weiterer Umkristallisation schmilzt die Substanz bei 190.5–193°, $[\alpha]_D^{25}$: +27° ($c = 1.04$), und ist identisch mit einer Vergleichsprobe. Ausb. 360 mg.

B. Spaltung an sauren Adsorptionsmitteln

Vorbehandlung der Adsorptionsmittel

1. Silicagel (zur Chromatographie) wird in 1 *n* HCl aufgeschlämmt. Nach 12 Stdn. wird abgesaugt und das Silicagel 20 Stdn. bei 120° getrocknet.

2. Aluminiumoxyd (Woelm, sauer) wird in Tetrachlorkohlenstoff gegeben, der vorher mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt worden ist. Nach 5stdg. Rühren wird abgesaugt, mit reinem Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen und 1 Stde. bei 50°/12 Torr über Calciumchlorid getrocknet.

17 β -Acetoxy-1-methyl- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrienon-(3) (IVa): 1 g *IIa* wird 16 Stdn. mit 50 g saurem Silicagel in 150 ccm Tetrachlorkohlenstoff gerührt. Dann wird abgesaugt, mit Essigester nachgewaschen, und die Lösungen werden i.Vak. zur Trockne eingedampft. Man erhält 290 mg *IVa*, Schmp. 214° (aus Isopropyläther) (keine Schmp.-Depression mit authent. Substanz); UV: $\epsilon_{264} = 13200$; $\epsilon_{298} = 9200$.

3 β -Acetoxy-16-methyl- $\Delta^{5,16}$ -pregnadienon-(20) (VI): 500 mg *V* werden mit 25 g saurem Aluminiumoxyd und 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff 2 Tage unter Rückfluß und Rühren erhitzt und dann wie *IVa* aufgearbeitet. Aus Aceton umkristallisiert, werden 200 mg *VI* vom Schmp. 167–169° erhalten. Nochmalige Umkristallisation ergibt Schmp. 173–175° (keine Schmp.-Depression mit authent. Material); UV: $\epsilon_{252} = 8900$.

1-Methyl- Δ^1 -androstenol-(17 β)-on-(3) (IXa) und 17-Acetat (IXb)

1. 5 g [*Δ^2 -Pyrazolino-4'.3':1,2-androstanol-(17 β)-on-(3)*] (*VIII*) und 235 g saures Silicagel werden in 750 ccm Tetrachlorkohlenstoff wie *V* 16 Stdn. behandelt und aufgearbeitet. Das so erhaltene Öl (UV: $\epsilon_{242} = 8100$) wird mit 15 ccm Pyridin und 9 ccm *Acetanhydrid* 90 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Diese Lösung wird dann in Eiswasser eingegossen. Es wird mit Äther extrahiert, die äther. Lösung wie üblich neutral gewaschen und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird über neutrales Silicagel (10% Wasser) chromatographiert (Elutionsmittel: Methylchlorid). Ausb. 4.1 g. Umkristallisation aus Isopropyläther ergibt 2.2 g *IXb*. Schmp. 137–138.5° (keine Schmp.-Depression mit authent. Substanz); UV: $\epsilon_{240} = 13300$.

2. 4.0 g *VIII*, 200 g saures Aluminiumoxyd und 400 ccm Tetrachlorkohlenstoff werden 3 Tage wie *V* behandelt und aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Isopropyläther erhält man 1.02 g *IXa*, Schmp. 149.5–152° (keine Schmp.-Depression mit authent. Material).

Aus den Mutterlaugen von *IXa* gewinnt man nach Acetylierung und Chromatographie analog 1. 500 mg *IXb* vom Schmp. 138–139°.

17 β -Acetoxy-1 α ,2 α -methylen-androstanon-(3) (Xb): 2 g eingedampfte Mutterlauge von *IXb* wird, wie bei der Darstellung von *IXb* beschrieben, chromatographiert (Elutionsmittel: Methylchlorid/Tetrachlorkohlenstoff 2:1). Man erhält *Xb* in 10-proz. Ausbeute nach Umkristallisieren aus Hexan. Schmp. 139–140°; $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ$ ($c = 1.00$); UV: $\epsilon_{208} = 3950$.

$C_{22}H_{32}O_3$ (344.5) Ber. C 76.68 H 9.37 Gef. C 76.45 H 9.55

17 β -Acetoxy-1 α ,2 α -methylen- Δ^4 -androstenon-(3) (XII)

1. 342 mg *Xb* werden in 10 ccm Dioxan mit 0.05 ccm Brom unter Zusatz eines Tropfens Bromwasserstoffsäure in Eisessig bromiert. Die Lösung wird mit Methylchlorid verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wird mit Isopropyläther verrieben und abgesaugt. Man erhält 200 mg rohes *XI*, das in 2.5 ccm Dimethylformamid mit 124 mg Lithiumbromid und 105 mg Lithiumcarbonat 16 Stdn. unter Stickstoff auf 100° erhitzt wird. Es wird wie üblich aufgearbeitet. Umkristallisation aus Isopropyläther ergibt 50 mg *XII*, Schmp. 168–171°; Analysenprobe: Schmp. 172–173°. UV: $\epsilon_{238} = 14200$.

$C_{22}H_{30}O_3$ (342.5) Ber. C 77.13 H 8.83 Gef. C 76.70 H 9.20

2. Man löst 500 mg *IIIa* in 25 ccm Tetrahydrofuran und 125 ccm Ammoniak bei –70° und versetzt unter Rühren mit 500 mg Lithium. Nach 10 Min. wird Alkohol zugegeben und nach Abdunsten des Ammoniaks der Rückstand wie üblich aufgearbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt (UV: $\epsilon_{240} \sim 12000$) wird wie üblich acetyliert, in Eiswasser eingegossen, abgesaugt, getrocknet und aus Isopropyläther umkristallisiert. Ausb. $\sim 50\%$ d. Th. *XII*; Schmp. 172–173° (keine Schmp.-Depression mit der Substanz nach 1.).