

C-Homosteroide, II¹⁾

Partialsynthese von C-Homosteroiden

Gregor Haffer*, Ulrich Eder, Günter Neef, Gerhard Sauer
und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
Müllerstr. 170 – 178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 23. Juni 1980

C-Homosteroide der Androstan-, Pregnan- und Östran-Reihe lassen sich partialsynthetisch aus Hecogenin (**2**) herstellen. Die C-Homoöstratriene zeigen pharmakologische Wirksamkeit im Tierversuch.

C-Homosteroids, II¹⁾

Partial Synthesis of C-Homosteroids

C-Homosteroids in the androstane, pregnane, and estrane series can be prepared from hecogenine (**2**) following partial synthetic methods. The C-homoestratrienes exhibit pharmacological activity in animal experiments.

Im Zusammenhang mit Steroidhormonrezeptorstudien erschien es sinnvoll, aus Hecogeninacetat (**1**) bisher unbekannte, im Ring C erweiterte Homosteroide¹⁾ herzustellen.

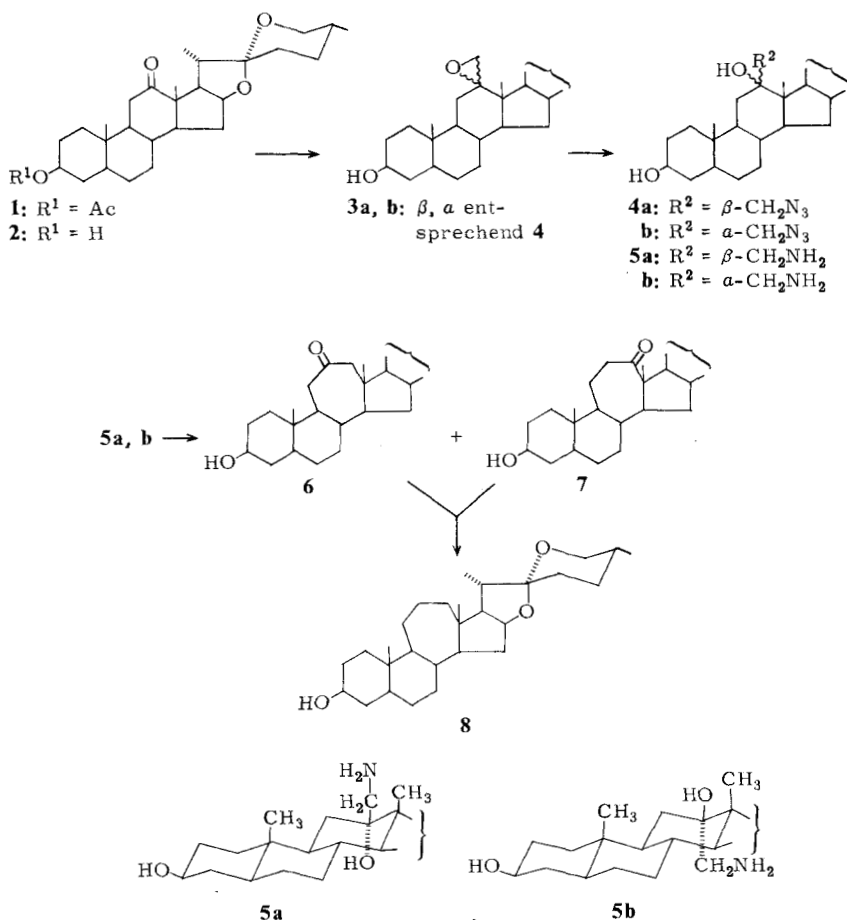
1. Ring-C-Erweiterung von Hecogenin

Die Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung^{1), 2a,b)} der aus dem Spirooxiran-Gemisch **3a, b** über **4a, b** erhältlichen epimeren Aminoalkohole **5a, b** liefert die isomeren Ketone **6, 7** neben den Epoxiden **3a, b**, während andere Ringerweiterungsmethoden^{3a,b,c)}, auf **1, 2** bzw. auf 12-Methylen-5 α -spirostan-3 β -ol⁴⁾ angewendet, versagen. Doch erst nach Überführung von **3a, b** aus dem Reaktionsgemisch in die Hydroxyazide **4a, b** lassen sich die Ketone **6, 7** in guter Ausbeute (60%, bezogen auf **2**) chromatographisch abtrennen.

Die direkte Umsetzung von **3a, b** in flüssigem Ammoniak und Wasser⁵⁾ im Autoklaven zu **5a, b** verläuft unvollständig. Auch die Trimethylsilylcyanid-Addition⁶⁾ an **1** führt quantitativ zum Epimerengemisch (25*R*)-3 β -Acetoxy-12 α,β -(trimethylsilyloxy)-5 α -spirostan-12 α,β -carbonitril (nach DC und NMR etwa 1:1), doch die durch nachfolgende Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion⁷⁾ erhaltenen **5a,5b**-Gemische sind durch Ausgangsmaterial und Nebenprodukte verunreinigt.

Von den literaturbekannten Methoden zur Überführung von Aziden in die entsprechenden Amine liefert die Reduktion mit Raney-Nickel und Hydrazinhydrat in Ethanol⁸⁾ die besten Ergebnisse, da die Spiroketalgruppe unangegriffen bleibt.

Schema 1

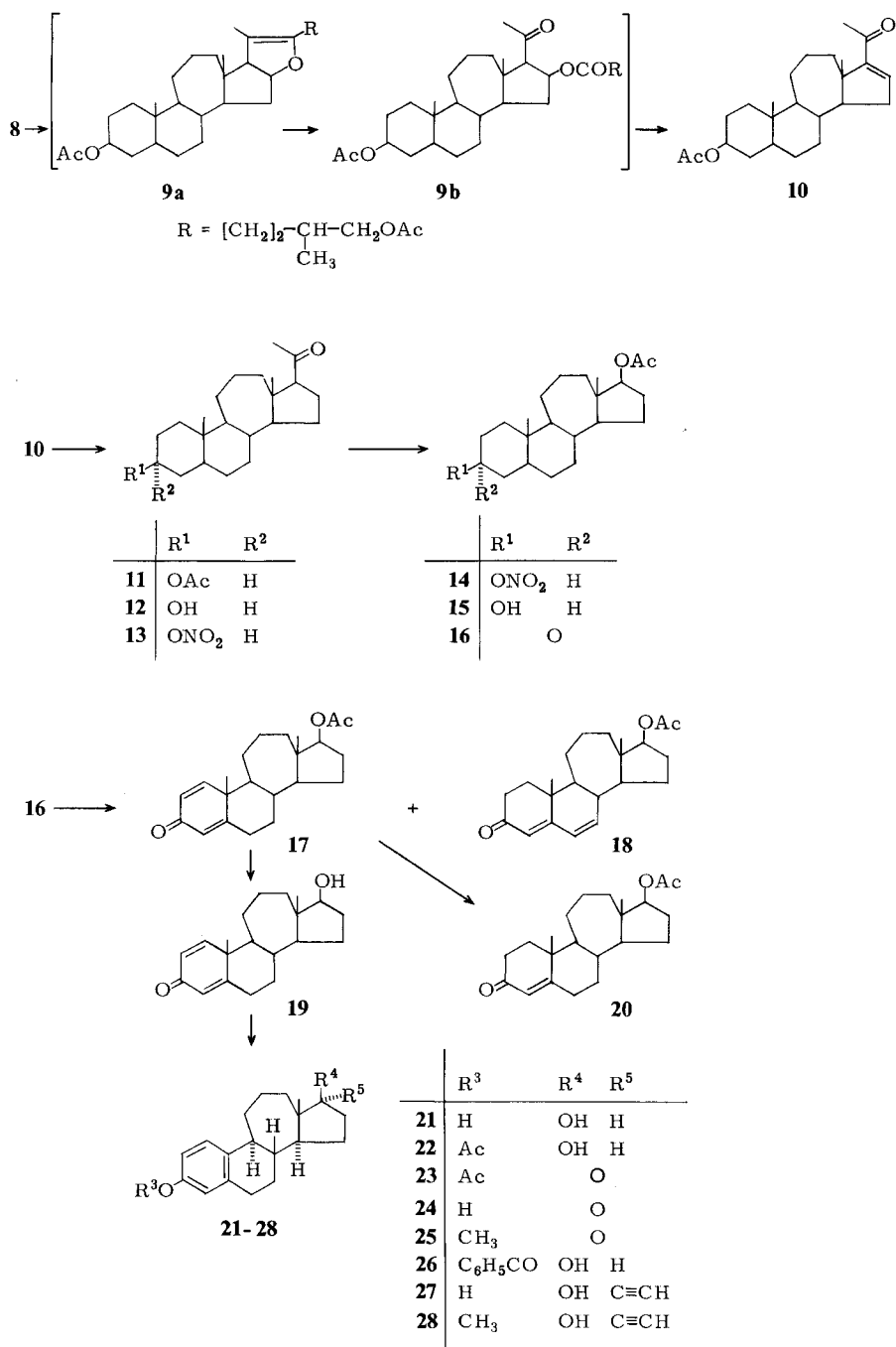


Die Diazotierung und Umlagerung von **5a** liefert im GC-MS neben dem Keton **6** (64%) des Epoxid **3a** (durch Oxiranöffnung mit Natriumazid als **4a** (32%) bestimmt), während aus **5b** die Ketone **6**, **7** (33 bzw. 36%), **2** (12%) und **3b** bzw. **4b** (9.5%) entstehen. Die Epoxidrückbildung aus **5a, b** ist zwar sterisch nicht einheitlich¹⁾, doch überwiegt das Isomere **3a**. Modellbetrachtungen der Konfigurationen **5a, b** zeigen, daß die aus **5a** mögliche anti-koplanare Konformation gegenüber **5b** die Bildung von **3a** begünstigt.

2. C-Homotigogenin (**8**) und Spirostanringabbau

Die Deoxygenierung von **6, 7** nach *Huang-Minlon*⁹⁾ verläuft im Gegensatz zu anderen Wolff-Kishner-Varianten^{10a-c)} insbesondere bei größeren Ansätzen reproduzierbar in Ausbeuten von etwa 65%, während Clemmensen-Reduktionen^{11a,b)} versagen. Das

Schema 2



aus **6**, **7** erhaltene sterisch einheitliche **8** stützt zusätzlich die C/D-*trans*-Zuordnung von **6** aufgrund der NMR-Daten. Durch modifizierten Marker-Abbau¹²⁾ und anschließende katalytische Hydrierung¹³⁾ erhält man die für die Darstellung von C-Homoverbindungen der Androstan-, Pregnan- bzw. Östran-Reihe geeignete Schlüsselverbindung **11** (Schema 2) mit 48% Ausbeute (bez. auf **8**).

Das beim Marker-Abbau des C-Homotigogenins (**8**) erhaltene Zwischenprodukt **9a** (Ausb. 65%) kann entweder durch Chromsäure¹²⁾ in 81proz. oder Rutheniumtetroxid^{14a)} in 45proz. bzw. Kaliumpermanganat-Natriummetaperiodat^{14b)} in 60proz. Ausbeute zu **9b** oxidiert werden.

3. C-Homotestosteronacetat (**20**), C-Homoöstronderivate **21** – **28**

Die 3 β -Nitrooxyverbindung **13**, aus **11** via **12** leicht herstellbar, läßt sich durch Baeyer-Villiger-Oxidation in die gewünschte 17 β -Acetoxyverbindung umwandeln¹⁵⁾. Anschließend Nitrateserspaltung durch katalytische Hydrierung in Eisessig – die reduktive Spaltung von **14** mit Zink in Eisessig¹⁵⁾ bleibt häufig unvollständig – und Jones-Oxidation führen zu **16** mit 44% Ausbeute (bez. auf **13**). Dibromierung von **16** in Eisessig, nachfolgende Dehydrohalogenierung des rohen 2,4-Dibromderivats mit Lithiumcarbonat/Lithiumbromid in Dimethylformamid liefert nach mehrmaliger Chromatographie **17** mit 66% und **18** mit 30% Ausbeute.

Dibromierungen von **16** mit Phenyltrimethylammoniumperbromid¹⁶⁾ in Eisessig und Bromabspaltung verlaufen bei kleineren Ansätzen wegen der besseren Dosierbarkeit des Bromierungsreagenzes gegenüber Brom reproduzierbarer. Die Dehydrobromierung mit Collidin unter Rückflußbedingungen führt nach DC im Gegensatz zur normalen Androstan-Reihe^{17a)} gegenüber der Lithiumbromid-Lithiumcarbonat-Abspaltung zu vergleichbaren **17/18**-Verhältnissen, während beim Erhitzen mit der Amidinbase DBU^{17b)} auf 80 °C **18** praktisch nicht entsteht. Wegen der geringen Ausbeute an **17** (30 bzw. 15%, bezogen auf **16**) sind beide Basen ungeeignet. Die 3-Keto- $\Delta^{1,4}$ - bzw. 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -Verhältnisse, aus 3-Keto-5 α -Verbindungen durch Bromierung und Abspaltung erhalten, sind offenbar auch von den übrigen Strukturmerkmalen des Steroids abhängig^{17c)} (vgl. auch Darstellung von **32** im experimentellen Teil).

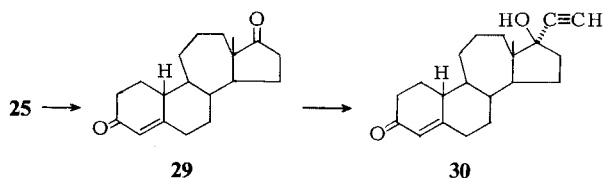
Die Hydrierung der Δ^1 -Doppelbindung der Verbindung **17** in homogener Phase¹⁸⁾ führt in Ausbeuten von über 90% zu C-Homotestosteronacetat (**20**). Die direkte reduktive Aromatisierung von **17** nach der Methode von *Dryden*¹⁹⁾ und Jones-Oxidation zu C-Homoöstron **24** ist wegen unerwünschter Nebenreaktionen unbefriedigend (Ausbeute 10 – 15%). Dagegen machen die Verseifung von **17** zur 17 β -Hydroxyverbindung **19**, Umwandlung in die 17 β -Tetrahydropyranoxygruppe und anschließende Aromatisierung¹⁹⁾ C-Homoöstradiol **21** mit über 70% Ausbeute zugänglich. Nach partieller Acetylierung der phenolischen Hydroxylgruppe läßt sich **22** problemlos oxidieren (**23**) und zu **24** verseifen. Die übrigen Verbindungen **25** – **28** werden in guten Ausbeuten – wie im experimentellen Teil angegeben – erhalten.

C-Homoöstron mit 8 β H,9 β H-Konfiguration¹⁾ weicht insbesondere in den NMR-Daten charakteristisch vom C-Homoöstron **24** ab. Da die Stereochemie an C-8 des Ausgangsmaterials **1** sich durch die Reaktionssequenz zu **24** nicht ändern kann, muß **24** mit einem positiven Cotton-Effekt bei 228 nm wie in der Sechsringreihe 8 β H,9 α H-konfiguriert sein.

4. C-Homoethisteron 30

Durch partielle Ethinylierung von **29**, das aus **25** in drei Reaktionsschritten (Birch-Reduktion mit anschließender saurer Hydrolyse und Jones-Oxidation) in einer Ausbeute von 59% zugänglich ist, resultiert ein Gemisch aus **29**, **30** und Spuren einer Bis-ethinylverbindung. Die nicht optimierte Ausbeute an **30** beträgt unter Berücksichtigung des unumgesetzten **29** 49%.

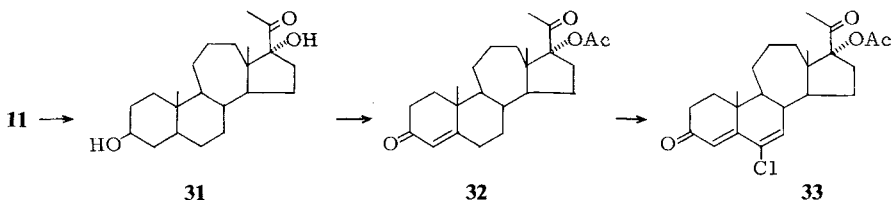
Schema 3



5. C-Homoacetoxyprogesteron 32, C-Homochlormadinonacetat 33

Das auf **11** angewendete Gardner-Verfahren²⁰⁾ liefert die gewünschte, jedoch stark durch Folgeprodukte verunreinigte 17α -Hydroxyverbindung **31**, so daß der Weg über das $\Delta^{17(20)}$ -Enolacetat²¹⁾ aus **11** bevorzugt wird. Durch bekannte, zum Teil wie bei der Darstellung von **19** analoge Reaktionsschritte isoliert man schließlich **32** in mäßiger (9%, bez. auf **11**) und daraus **33** mit 26% Ausbeute.

Schema 4



5. Pharmakologische Testergebnisse

Mit Ausnahme der C-Homoverbindungen mit aromatischem A-Ring sind die von uns durch Partialsynthese aus **1** erhaltenen C-Homosteroide pharmakologisch inaktiv.

Während D-Homo-²²⁾, B-Homo-²³⁾ und C-Homo-9 β -östratriene¹⁾ gegenüber den Verbindungen der natürlichen Reihe eine deutlich schwächere östrogene Wirkung haben, zeigen die C-Homo-9 α -östratriene **21**–**25**, **27** und **28** bei subkutaner bzw. oraler Applikation im Allen-Doisy-Test an Ratten eine überraschend starke Wirkung.

In einem Östrogentest an der Maus, dem sogenannten „Sialinsäuretest“²⁴⁾, sind beispielsweise **21** bzw. **24** wesentlich stärker als Östradiol bzw. Östron wirksam (Applikation per os).

Fräulein G. Werner danken wir sehr für die geschickte experimentelle Mitarbeit. Den Herren Dr. G. Cleve und Dr. D. Rosenberg gilt unser Dank für die Interpretation der Spektren.

Experimenteller Teil

UV-Spektren: Beckman DK 1A, Cary 14 (in Methanol). – IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 621 (in KBr). – ^1H -NMR-Spektren: Bruker HX 90 und Varian HA 100, TMS als interner Standard (in CDCl_3). – Massenspektren: Varian-MAT CH 7A bei 70 eV bzw. GC-MS: Varian Gaschromatograph 2740/Varian-MAT CH 7. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polarimeter 141. – CD-Spektren: Roussel-Jouan Dichrographie II. – Schmelzpunkte: Mikroskopheiztisch der Fa. Reichert (unkorr.) bzw. Mettler FP 11. – Säulenchromatographie (SC): nach der Gradientenmethode: 50–100fache Menge Kieselgel 60 [Korngröße 0.063–0.200 und 0.200–0.500 mm, Merck bzw. Lobar Fertigsäule (LiChroprep Si 60, 0.040–0.063 mm), Merck]. – Die Elementaranalysen sind in unserem Fachbereich Analytik und Qualitätskontrolle durchgeführt worden.

Übliche Aufarbeitung: Wenn nicht anders angegeben, ist darunter zu verstehen: Das Reaktionsgemisch wird (evtl. nach Einengen) in Eiswasser eingerührt und der abgesaugte, mit Wasser gewaschene Niederschlag in Essigester, Methylenchlorid oder Chloroform aufgenommen, die Lösung gegebenenfalls mit gesätt. NaH_2PO_4 - bzw. NaHCO_3 -Lösung versetzt, mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und bei 50°C i. Vak. eingedampft.

(12'SR,25'R)-Spirofoxiran-2,12'-[5 α spirostan]-3 β -ol (**3a,b**): Die Verseifung von **1** mit Natriummethylat in Methanol führt nach SC (Hexan/Essigester 80:20/60:40) zu **2** (GC: 98.5%). Die Suspension von 150 g **2** und 95 g Trimethylsulfoniumiodid in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird mit Eiswasser gekühlt. Unter Stickstoffatmosphäre und starkem Rühren gibt man portionsweise innerhalb von 3 h 55 g Kalium-*tert*-butylat hinzu und läßt 6 h bei 40°C reagieren. Man erhält 148.5 g **3a,b** (96%), nach Umkristallisieren aus Diisopropylether/Hexan das 12'S-Oxiran **3a**, Schmp. 211.6°C; $[\alpha]_D^{25} = -18.1^\circ$ ($c = 1.005$, CHCl_3). – IR: 3300 (OH), 3040 (Dreiring-CH), 1455, 1370 (CH_2 , CH_3), 1058, 1047 cm^{-1} (C–O). – ^1H -NMR: $\delta = 0.78$ (3H, d, $J = 6$ Hz, 27-H), 0.84 (3H, s, 19-H), 0.92 (3H, d, $J = 7$ Hz, 21-H), 0.93 (3H, s, 18-H), 2.50 (1H, d, $J_{AB} = 4.5$ Hz) und 2.59 (1H, d, $J_{AB} = 4.5$ Hz, Oxiran- CH_2), 3.21–3.70 (3H, m, 26-, 3-H), 4.26–4.46 (1H, m, 16-H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4$ (444.6) Ber. C 75.63 H 9.97 O 14.39 Gef. C 75.15 H 9.96 O 14.98

(25R)-12 β , α -(Azidomethyl)-5 α -spirostan-3 β ,12 α , β -diol (**4a,b**): 145 g **3a,b**, 50 g Natriumazid, 110 ml Wasser und 1000 ml Dimethylformamid erhitzt man unter Rühren 8 h auf 100°C. Nach üblicher Aufarbeitung isoliert man 156 g kristallisiertes Epimerengemisch **4a,b** (98%, NMR-Verhältnis 65:35).

$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$ (487.7) Ber. C 68.96 H 9.30 N 8.62 Gef. C 68.76 H 9.23 N 8.47

Durch SC (Fertigsäule, Methylenchlorid/Essigester 80:20/70:30) läßt sich das weniger polare **4b** vom polareren **4a** trennen.

4a: Schmp. 239.5°C (Essigester); $[\alpha]_D^{25}$ ($\lambda[\text{nm}]$) = -42.5 (589), -44.0 (578), -49.7 (546), -82.5 (436), -127.5 (365) ($c = 1.010$, CHCl_3). – CD (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 295$ nm ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = -0.10$). – IR: 3480, 3420 (OH), 2110 (N_3), 1050 cm^{-1} (C–O). – ^1H -NMR: $\delta = 0.78$ (3H, d, $J = 6$ Hz, 27-H), 0.80 (6H, s, 18-, 19-H), 1.04 (3H, d, $J = 7$ Hz, 21-H), 2.50 (1H, dd, $J = 6$ und 8 Hz, 17-H), 3.22–3.69 (3H, m, 26-, 3-H), 3.34 (2H, s, CH_2N_3), 4.28–4.50 (1H, m, 16-H).

4b: Schmp. 219.5°C (Ether/Hexan); $[\alpha]_D^{25}$ ($\lambda[\text{nm}]$) = -44.8 (589), -46.5 (578), -52.0 (546), -85.0 (436), -125.0 (365) ($c = 1.000$, CHCl_3). – CD (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 305$ nm ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = -0.07$). – IR: 3440 (OH), 2110 (N_3), 1055 cm^{-1} (C–O). – ^1H -NMR: $\delta = 0.78$ (3H, d, $J = 6$ Hz, 27-H), 0.82 (3H, s, 19-H), 0.95 (3H, s, 18-H), 1.15 (3H, d, $J = 7$ Hz, 21-H), 3.34–3.70 (3H, m, 26-, 3-H), 3.55 (2H, s, CH_2N_3), 4.24–4.48 (1H, m, 16-H).

(25R)-12 β , α -(Aminomethyl)-5 α -spirostan-3 β ,12 α , β -diol (**5a,b**): 150 g **4a,b**, in 1700 ml Ethanol gelöst, werden mit 20 g Raney-Nickel versetzt. Unter Eiswasserkühlung und Rühren tropft

man 1400 ml 80proz. Hydrazinhydratlösung hinzu, läßt 5 h bei Raumtemp. nachrühren und erwärmt dann weitere 4 h auf 70 °C. Nach dem Erkalten filtriert man vom Katalysator ab und wäscht mit Methylenchlorid nach. Der feuchte Eindampfdruckstand **5a, b** wird in die nächste Stufe eingesetzt. Getrennte Reduktionen von **4a** bzw. **4b** liefern die entsprechenden Aminoalkohole **5a** bzw. **5b**.

5a: Schmp. 298–304 °C (amorph, Ether/Pentan); $[\alpha]_D^{25} = -43.9^\circ$ ($c = 0.510$, Pyridin), -43.0° ($c = 0.845$, CHCl_3). – MS: $m/e = 461$ (M^+). – IR: 3510, 3430, 3350, 3290 (OH, NH), 1630 (NH), 1040 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): $\delta = 0.68$ (3H, d, $J = 6$ Hz, 27-H), 0.82 (3H, s, 19-H), 0.90 (3H, s, 18-H), 1.18 (3H, d, $J = 7$ Hz, 21-H), 2.74 (1H, d, $J_{\text{AB}} = 12$ Hz) und 2.86 (1H, d, $J_{\text{AB}} = 12$ Hz, CH_2NH_2), 2.91 (1H, dd, $J = 6$ und 8 Hz, 17-H), 3.45–3.92 (3H, m, 26-, 3-H), 4.50–4.72 (1H, m, 16-H).

5b: Schmp. 252.7 °C (Ethanol); $[\alpha]_D^{25} = -32.4^\circ$ ($c = 0.500$, Pyridin), -28.1° ($c = 1.015$, CHCl_3). – IR: 3400, 3240 (OH, NH), 1620 (NH), 1075, 1055, 1040 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): $\delta = 0.71$ (3H, m, $W_{1/2} = 8$ Hz, 27-H), 0.80 (3H, s, 19-H), 1.23 (3H, d, $J = 7$ Hz, 21-H), 1.31 (3H, s, 18-H), 3.45–3.93 (5H, m, CH_2NH_2 , 26-, 3-H), 4.36–4.72 (1H, m, 16-H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_4$ (461.7) Ber. C 72.84 H 10.26 N 3.03 Gef. C 72.91 H 9.99 N 2.91

Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung von 5a, b: Zu **5a, b**, in einer Mischung von 1100 ml Eisessig und 300 ml Wasser gelöst, wird eine Lösung aus 95 g Natriumnitrit in 250 ml Wasser unter Eiswasserkühlung und Durchleiten von Stickstoff getropft. Es wird bei Raumtemp. über Nacht unter einem N_2 -Strom gerührt, das erhaltene Rohprodukt erneut mit 20 g Natriumazid wie bei **4a, b** angegeben umgesetzt und aufgearbeitet. Durch SC (Hexan/Essigester 90:10/65:35) werden 42 g **4a, b** (28%) abgetrennt. Man isoliert 92 g eines Gemisches von **6, 7** und **2**, nach GC 5% **2** enthaltend (Ausb. 64% **6, 7**, bez. auf **4a, b**). Aus dem NMR folgt für **6/7, 2** ein Verhältnis von etwa 75:25.

(25R)-3 β -Hydroxy-C-homo-5 α -spirostan-12-on (**6**): Die Diazotierung von **5a** analog **5a, b** führt zu **4a** bzw. **6** [GC-MS nach Silylierung: 32.4% **4a** ($m/e = 502$, $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{SiO}_4$) und 63.6% ($m/e = 516$ (M^+), $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{SiO}_4$)]. Aus 0.50 g **5a** erhält man nach SC (Hexan/Essigester 80:20/65:35) und Kristallisation aus Methylenchlorid/Ether/Hexan 0.154 g **6** (32%) vom Schmp. 195.6 °C (Diisopropylether); $[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$ ($c = 1.000$, CHCl_3). – CD (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 293$ ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = +2.42$), 300 (+2.62), 310 nm (+2.10). – IR: 3420 (OH), 1690 (12-C=O), 1055 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.78$ (3H, s, 19-H), 0.79 (3H, d, $J = 6$ Hz, 27-H), 0.98 (3H, d, $J = 7$ Hz, 21-H), 1.02 (3H, s, 18-H), 2.43–2.58 (2H, m, H-12a), 3.22–3.74 (3H, m, 26-, 3-H), 4.21–4.44 (1H, m, 16-H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4$ (444.7) Ber. C 75.63 H 9.97 Gef. C 75.19 H 10.26

(25R)-3 β -Hydroxy-C-homo-5 α -spirostan-12a-on (**7**): Die Zusammensetzung des durch Diazotierung von 0.50 g **5b** erhaltenen **4b, 6, 7, 2**-Gemisches kann im GC-MS nur für **6** (32.9%) und **7** (36.0%) ermittelt werden, da **4b** und **2** nicht unterscheidbar sind (MS: $m/e = 502$, **2** und **4b**). Durch SC (Fertigsäule, Cyclohexan/Essigester 70:30/50:50) werden 0.050 g **4b** (9.5%), 0.16 g **6** (34%) und 0.235 g **7/2** [GC: 37% **7**, 12% **2**, etwa 4% **2**, bez. auf **4a, b** (NMR 65:35)] getrennt. **7** wird durch Kristallisation aus Diisopropylether bzw. Diisopropylether/Hexan nicht rein erhalten (GC: 44.2% **2**, 49.5% **7** bzw. 45.1% **2**, 54.9% **7**).

IR: 3390 (OH), 1695 (12a-C=O von **7** und 12-C=O von **2**), 1060, 1050 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.78$ (3H, d, $J = 6$ Hz, 27-H), 0.79 (3H, s, 19-H), 1.02 (3H, d, $J = 7$ Hz, 21-H), 1.15 (3H, s, 18-H), 3.22–3.80 (3H, m, 26-, 3-H), 4.13–4.36 (1H, m, 16-H). – CD: $\lambda_{\text{max}} = 298$ nm ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = -2.02$) [enthält ca. 5% **2**].

(25*R*)-*C-Homo-5 α -spirostan-3 β -ol* (**8**): Zwei Ansätze zu je 45 g **6,7** (GC: 5% **2**), 500 ml Ethylen-glycol, 50 g gepulvertes Natriumhydroxid und 150 ml 80proz. Hydrazinhydratlösung werden 2 h auf 150 °C erwärmt. Beim anschließenden Erhitzen des Heizbades auf 235 °C destilliert man innerhalb von 4 h Glycol, Hydrazinhydrat und das Reaktionswasser langsam ab. Durch Fällung in je 5000 ml Methanol/natriumchloridgesättigtes Eiswasser (1 : 9) und Kristallisation des getrockne-ten Niederschlags aus Ether erhält man 54.5 g **8** (66%), Schmp. 163 °C; $[\alpha]_D^{25} = -55.4^\circ$ ($c = 0.920$, CHCl_3).

IR: 3360 (OH), 1460 (CH_2 , CH_3), 1060 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.78$ (3H, s, 19-H), 0.80 (3H, d, $J = 6$ Hz, 27-H), 0.89 (3H, s, 18-H), 0.96 (3H, d, $J = 7$ Hz, 21-H), 3.25–3.74 (3H, m, 26-, 3-H), 4.18–4.40 (1H, m, 16-H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3$ (430.7) Ber. C 78.09 H 10.77 O 11.14 Gef. C 77.93 H 11.03 O 11.51

3 β -Acetoxy-*C-homo-5 α -pregn-16-en-20-on* (**10**): 50 g **8** werden 30 min in 215 ml Acetanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt mit Eiswasser, tropft langsam nacheinander 10 ml Pyridin, 7 ml Eisessig und 8.5 ml Acetylchlorid hinzu, erwärmt 3 h zum Sieden und destilliert ein Drittel des Volumens ab. Anschließend werden bei Raumtemp. 33 g Natriumdichromat in 510 ml Eisessig zugetropft, 10 min wird nachgerührt und nach Zugabe von 3.25 g Natriumsulfit 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung, Filtrieren durch Kieselgel mit Hexan/Essigester (85:15) und Kristallisieren (Chloroform/Ether/Hexan) Ausb. 24.6 g (57%), Schmp. 150.3 °C; $[\alpha]_D^{25} = +76.2^\circ$ ($c = 0.925$, CHCl_3).

UV: $\lambda_{\text{max}} = 240$ nm ($\epsilon = 9750$). – IR: 3060 (C=CH), 1725 (C=O, Ester), 1670, 1660 (C=O), 1605 (C=C), 1245 (CO–O, Ester), 1035, 1025 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.80$ (3H, s, 19-H), 1.07 (3H, s, 18-H), 2.00 (3H, s, 3-OAc), 2.22 (3H, s, 21-H), 4.50–4.82 (1H, m, 3-H), 6.56 (1H, m, $W_{1/2} = 6$ Hz, 16-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (372.5) Ber. C 77.37 H 9.74 O 12.89 Gef. C 77.30 H 9.75 O 13.20

Aus 4.0 g **8** erhält man wie beschrieben, jedoch ohne Oxidationsstufe, nach üblicher Aufarbeitung und Reinigung durch SC 3.1 g (65%) (25*R*)-*C-Homo-5 α -furost-20(22)-en-3 β ,26-diol-diacetat* (**9a**), nach Chromsäureoxidation 1.8 g **10** (81%, bez. auf **9a**).

9a: IR: 2950, 2870 (CH_3 , CH_2 , CH), 1740 (C=O, Ester), 1695 (C=C), 1245 (CO–O, Ester), 1040 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.79$ (6H, s, 18-, 19-H), 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 27-H), 1.59 (3H, s, 21-H), 2.01 und 2.05 (6H, s, 3-, 26-OCOCH₃), 2.56 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 17-H), 3.92 (2H, d, $J = 6$ Hz, 26-H), 4.50–4.85 (2H, m, 3-, 16-H). – MS: $m/e = 514$ (M^+).

3 β -Acetoxy-*C-homo-5 α -pregnan-20-on* (**11**): 25 g **10** werden in 850 ml Essigester mit 2.8 g Pd/C hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und Kristallisieren des Rückstandes aus Ether/Pentan Ausb. 21.4 g (85%), Schmp. 109.8 °C; $[\alpha]_D^{25} = +42.4^\circ$ ($c = 1.005$, CHCl_3). – IR: 1725 (C=O, Ester), 1695 (20-C=O), 1240 (CO–O, Ester), 1030 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.76$ (3H, s, 19-H), 0.80 (3H, s, 18-H), 2.01 (3H, s, 3-OCOCH₃), 2.12 (3H, s, 21-H), 2.62 (1H, t, $J = 9$ Hz, 17-H), 4.52–4.86 (1H, m, 3-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (374.6) Ber. C 76.96 H 10.23 O 12.81 Gef. C 76.45 H 10.40 O 13.05

3 β -Nitrooxy-*C-homo-5 α -pregnan-20-on* (**13**): 20 g **11** werden mit 2 g Natriummethylat in 200 ml Methanol bei Raumtemp. verseift. Zur Lösung des erhaltenen 3 β -Hydroxy-*C-homo-5 α -pregnan-20-ons* (**12**) in 350 ml Acetanhydrid und 125 ml Eisessig tropft man bei –20 °C 140 ml rauchende Salpetersäure, rührt 90 min nach, gießt in mindestens 10 l Eiswasser und arbeitet wie üblich auf. Das rohe **13** (18.8 g, 93%) wird ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt. Eine Analysenprobe, aus Diisopropylether/Hexan kristallisiert, schmilzt bei 107.9 °C; $[\alpha]_D^{25} = +49.2^\circ$ ($c = 1.035$, CHCl_3).

IR: 1702 (20-C=O), 1630, 1615, 1295 (ONO₂), 890 cm⁻¹ (N-O). – ¹H-NMR: δ = 0.77 (3H, s, 19-H), 0.81 (3H, s, 18-H), 2.12 (3H, s, 21-H), 2.62 (1-H, t, J = 9 Hz, 17-H), 4.72–5.02 (1H, m, 3-H).

C₂₂H₃₅NO₄ (377.5) Ber. C 69.99 H 9.35 N 3.71 O 16.95

Gef. C 69.73 H 6.69 N 3.47 O 16.77

17β-Acetoxy-3β-nitrooxy-C-homo-5α-androstan (14): 18 g **13** werden mit 37 g 95proz. *m*-Chlorperbenzoesäure in 200 ml wasserfreiem Methylenchlorid 30 h bei Raumtemp. gerührt. Die bei der üblichen Aufarbeitung erhaltenen Chloroformextrakte werden auf 100 ml eingeeengt und mit gesätt. Natriumdisulfatlösung und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach SC des Rohprodukts (Hexan/Essigester 99:1/95:5) und Kristallisieren aus Diisopropylether Ausb. 12.4 g (66%), Schmp. 119.8°C, [α]_D²⁵ = –1.1° (c = 1.005, CHCl₃).

IR: 1735 (C=O, Ester), 1630, 1610, 1275 (ONO₂), 1250 (CO–O, Ester), 865 cm⁻¹ (N–O). – ¹H-NMR: δ = 0.77 (3H, s, 19-H), 0.92 (3H, s, 18-H), 2.03 (3H, s, OCOCH₃), 4.57 (1H, t, J = 8 Hz, 17-H), 4.70–5.04 (1H, m, 3-H).

C₂₂H₃₅NO₅ (393.5) Ber. C 67.15 H 8.96 N 3.56 Gef. C 67.18 H 9.36 N 3.54

17β-Acetoxy-C-homo-5α-androstan-3β-ol (15): 21.4 g **14** werden mit 4.0 g Pd/C in 600 ml Eisessig hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und üblicher Aufarbeitung Ausb. 18.5 g, aus Ether/Hexan 13.9 g Kristallinat (76%) vom Schmp. 94.3°C; [α]_D²⁵ = –0.5° (c = 1.000, CHCl₃). – IR: 3450 (OH), 1735, 1710 (C=O, Ester), 1250 (CO–O, Ester), 1060, 1050, 1035, 1030 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR: δ = 0.75 (3H, s, 19-H), 0.92 (3H, s, 18-H), 2.04 (3H, s, OCOCH₃), 3.46 bis 3.76 (1H, m, 3-H), 4.57 (1H, t, J = 8 Hz, 17-H). – MS: m/e = 348 (M⁺), C₂₂H₃₆O₃.

17β-Acetoxy-C-homo-5α-androstan-3-on (16): 13.5 g **15**, in 400 ml über P₂O₅ destilliertem Aceton gelöst, werden unter Eiskühlung mit Jones-Lösung titriert. Man kristallisiert das Rohprodukt aus Ether/Pentan, Ausb. 11.7 g (87%); Schmp. 131.3°C; [α]_D²⁵ = +21.5° (c = 1.005, CHCl₃). – CD (Dioxan): λ_{max} = 295 nm (Δε_{max} = +0.94). – IR: 1735, 1725 (C=O, Ester), 1715 (3-C=O), 1250 cm⁻¹ (CO–O, Ester). – ¹H-NMR: δ = 0.92 (3H, s, 18-H), 0.95 (3H, s, 19-H), 2.04 (3H, s, OCOCH₃), 4.58 (1H, t, J = 8 Hz, 17-H).

C₂₂H₃₄O₃ (346.5) Ber. C 76.26 H 9.89 O 13.85 Gef. C 76.46 H 10.01 O 13.45

17β-Acetoxy-C-homo-1,4-androstadien-3-on (17) und 17β-Acetoxy-C-homo-4,6-androstadien-3-on (18): Zu 11.5 g **16**, in 550 ml Chloroform gelöst, tropft man nach Zusatz von 1 Tropfen 38proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig bei Eiswasserkühlung und starkem Rühren 5.6 ml Brom in 55 ml Eisessig, rührt 90 min unter Kühlung nach und arbeitet wie üblich auf. Der durch Einengen der Methylenchloridphasen bei Raumtemp. i. Vak. erhaltene Rückstand wird in 215 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 5.3 g wasserfreiem Lithiumbromid und 8 g wasserfreiem Lithiumcarbonat wird die Lösung in einem auf 115°C vorgeheizten Bad 3 h gerührt. SC (Hexan/Essigester 75:25/55:45) und Kristallisation (Ether/Hexan) liefern neben 3.4 g **18** (30%) 7.5 g **17** (66%).

17: Schmp. 176.6°C (Ether/Hexan); [α]_D²⁵ = +52.2° (c = 1.010, CHCl₃). – UV: λ_{max} = 244 nm (ε = 16200). – IR: 1730 (C=O, Ester), 1670 (3-C=O), 1628 (C=C, Δ⁴), 1605 (C=C, Δ¹), 1250 cm⁻¹ (CO–O, Ester). – ¹H-NMR: δ = 0.98 (3H, s, 18-H), 1.19 (3H, s, 19-H), 2.04 (3H, s, OCOCH₃), 4.56 (1H, t, J = 8 Hz, 17-H), 6.05 (1H, m, W_{1/2} = 4 Hz, 4-H), 6.23 (1H, dd, J = 10 und 2 Hz, 2-H), 7.07 (1H, d, J = 10 Hz, 1-H).

C₂₂H₃₀O₃ (342.5) Ber. C 77.16 H 8.83 **17:** Gef. C 76.97 H 8.95

18: Gef. C 76.89 H 8.60

18: Schmp. 111.2°C (Ether/Hexan); [α]_D²⁵ = +102.4° (c = 1.000, CHCl₃). – UV: λ_{max} = 284 nm (ε = 27400). – IR: 1725 (C=O, Ester), 1660 (3-C=O), 1625 (C=C, Δ⁴), 1585 (C=C, Δ⁶),

1250 cm^{-1} (CO–O, Ester). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.98 (3 H, s, 18-H), 1.09 (3 H, s, 19-H), 2.06 (3 H, s, OCOCH_3), 4.57 (1 H, t, J = 8 Hz, 17-H), 5.71 (1 H, s, 4-H), 6.14 (2 H, s, 6-, 7-H).

17 β -Acetoxy-C-homo-4-androsten-3-on (20): 600 mg **17** werden in 30 ml Ethanol und 30 ml Benzol (sauerstoff- und wasserfrei) mit 225 mg Tris(triphenylphosphan)rhodium(I)-chlorid¹⁸⁾ hydriert. Nach SC (Hexan/Essigester 90:10/50:50) Ausb. 566 mg (94%); Schmp. 135.1 °C (Ether/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +108° (c = 1.020, CHCl_3). – UV: λ_{max} = 241 nm (ϵ = 16600). – IR: 1730 (C=O, Ester), 1680 (3-C=O), 1620 (C=C, Δ^4), 1250, 1236 (CO–O, Ester), 1030 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.96 (3 H, s, 18-H), 1.15 (3 H, s, 19-H), 2.06 (3 H, s, OCOCH_3), 4.61 (1 H, t, J = 8 Hz, 17-H), 5.72 (1 H, m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 4-H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (344.5) Ber. C 76.71 H 9.36 O 13.93 Gef. C 77.08 H 9.32 O 13.91

3,17 β -Dihydroxy-C-homo-1,3,5(10)-östratrien (21): 6.8 g **17** werden mit 1 M methanolischer Kalilauge bei Raumtemp. zu 17 β -Hydroxy-C-homo-1,4-androstadien-3-on (**19**) verseift [Ausb. 5.94 g, Schmp. 160.8 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +42° (c = 1.000, CHCl_3), MS: m/e = 300 (M^+), $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$]. **19** wird in 80 ml frisch über LiAlH_4 destillierten THF gelöst. Unter Eiskühlung gibt man nacheinander 9.5 ml frisch destilliertes Dihydropyran und 0.05 ml Phosphoroxychlorid hinzu, rührt bei Raumtemp. über Nacht und löst den nach üblicher Aufarbeitung isolierten Tetrahydropyranyliether von **19** (Rohausb. 7.6 g) in 110 ml THF. Unter Inertgasatmosphäre werden 19 g über Phosphorpentoxid getrocknetes Biphenyl in 160 ml THF gelöst und 0.7 g unter Pentan geschnittenes Lithium hinzugegeben. Wenn sich beim Rühren die Lösung grün färbt, wird auf 65 °C erwärmt und 15 min lang gerührt. Dann fügt man zum in THF gelösten Tetrahydropyranyliether 3.5 ml Diphenylmethan, tropft diese Lösung langsam in die auf 65 °C erwärmte Lithiumbiphenylkomplex-Lösung, rührt 3 h bei dieser Temp. und kühlt anschließend mit Eiswasser. Nach Zugabe von 1.6 ml Methanol und 9.5 ml 2 N H_2SO_4 wird wie üblich aufgearbeitet. Das eingengte noch feuchte Rohprodukt wird in 65 ml Aceton und 15 ml Methanol aufgenommen und die Lösung mit 65 ml einer Mischung aus 70% Aceton und 30% 2 N H_2SO_4 bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen. Nach Aufarbeitung, SC (Hexan/Essigester 99:1/85:15) und Kristallisation aus Methanol werden 4.15 g **21** (73%) erhalten. Schmp. 157.0 °C (Methanol), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +128° (c = 0.500, CHCl_3).

CD: λ_{max} = 231 ($\Delta\epsilon_{\text{max}}$ = +2.00), 282 nm (+0.56). – UV: λ_{max} = 242 nm (ϵ = 8060), 298 (2400). – IR: 3410 (OH), 1610, 1585 (C=C, Aromat), 860, 810 cm^{-1} (CH, Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ = 1.03 (3 H, s, 18-H), 3.81 (1 H, t, J = 8.5 Hz, 17-H), 6.90 (1 H, d, J = 3 Hz, 4-H), 7.05 (1 H, dd, J = 9 und 3 Hz, 2-H), 7.20 (1 H, d, J = 9 Hz, 1-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 Gef. C 79.46 H 9.22

3-Acetoxy-C-homo-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (22): Zu 3.8 g **21** in 38 ml DMF gibt man 1.8 g Blei(II)-acetat und 12 ml Acetanhydrid und rührt 4 h bei Raumtemp. Nach Aufarbeitung und SC (Hexan/Essigester 99:1/95:5) Ausb. 3.7 g (85%) Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +100° (c = 0.780, Dioxan), +118.3° (c = 0.435, CHCl_3). – UV: λ_{max} = 262 (ϵ = 820), 268 (910), 271 nm (840). – IR: 3440 (OH), 1760 (C=O, Ester), 1610, 1590 (C=C, Aromat), 1215 cm^{-1} (CO–O, Ester). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.85 (3 H, s, 18-H), 2.28 (3 H, s, OCOCH_3), 3.61 (1 H, t, J = 8 Hz, 17-H), 6.74 (1 H, d, J = 3 Hz, 4-H), 6.84 (1 H, dd, J = 9 und 3 Hz, 2-H), 7.22 (1 H, d, J = 9 Hz, 1-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (328.5) Ber. C 76.79 H 8.59 Gef. C 77.3 H 8.26

3-Acetoxy-C-homo-1,3,5(10)-östratrien-17-on (23): 3.5 g **22** werden, wie bei **16** beschrieben, oxidiert. Ausb. nach Kristallisation (Diisopropylether) 2.9 g (83%), Schmp. 92.1 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +199.6° (c = 0.500, CHCl_3). – UV: λ_{max} = 268 (ϵ = 780), 276 nm (780). – IR: 1750 (C=O, Ester), 1732 (17-C=O), 1605, 1583 (C=C, Aromat), 1210 cm^{-1} (CO–O, Ester). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.95 (3 H, s, 18-H), 2.28 (3 H, s, OCOCH_3), 6.80 (1 H, m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 4-H), 6.84 (1 H, dd, J = 9 und 3 Hz, 2-H), 7.26 (1 H, d, J = 9 Hz, 1-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (326.4) Ber. C 77.27 H 8.03 Gef. C 77.19 H 8.20

3-Hydroxy-C-homo-1,3,5(10)-östratrien-17-on (24): 1.0 g **23** läßt man in 50 ml Methanol mit einem Tropfen 70proz. wäßr. Perchlorsäure 90 min bei Raumtemp. reagieren. Ausb. nach Kristallisation aus Diisopropylether/Hexan 0.67 g (77%), Schmp. 243.7°C, $[\alpha]_D^{25} = +228.3^\circ$ ($c = 0.840$, CHCl_3). – CD (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 228$ ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = 1.90$), 294 nm (+2.96). – IR: 3435 (OH), 1731 (17-C=O), 1605, 1590 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.95$ (3 H, s, 18-H), 6.50 (1 H, d, $J = 3$ Hz, 4-H), 6.62 (1 H, dd, $J = 9$ und 3 Hz, 2-H), 7.10 (1 H, d, $J = 9$ Hz, 1-H). – MS: $m/e = 284$ (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (284.4) Ber. C 80.24 H 8.51 O 11.25 Gef. C 80.20 H 8.59 O 11.36

3-Methoxy-C-homo-1,3,5(10)-östratrien-17-on (25): 300 mg **24** und 500 mg wasserfreies Kaliumcarbonat werden mit 1 ml Methyljodid in 10 ml wasserfreiem Aceton 6 h unter Rückfluß erhitzt. Ausb. 290 mg (92%), Schmp. 157.1°C (Essigester), $[\alpha]_D^{25} = +216.4^\circ$ ($c = 0.500$, CHCl_3). – IR: 1728 cm^{-1} (17-C=O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.95$ (3 H, s, 18-H), 3.77 (3 H, s, OCH_3), 6.60 (1 H, m, $W_{1/2} = 5$ Hz, 4-H), 6.72 (1 H, dd, $J = 9$ und 3 Hz, 2-H), 7.18 (1 H, d, $J = 9$ Hz, 1-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (298.4) Ber. C 80.49 H 8.87 Gef. C 80.33 H 8.80

3-Benzoyloxy-C-homo-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (26): 280 mg **21** werden in 5 ml Dioxan zu einer Lösung von 670 mg Kaliumhydroxid in 15 ml Wasser gegeben. Bei Raumtemp. tropft man 0.7 ml Benzoylchlorid hinzu und rührt 2 h nach. Nach Etherextraktion isoliert man 340 mg **26** (89%), nach präp. Schichtchromatographie und Kristallisation aus Methanol 263 mg (69%), Schmp. 163.7°C, $[\alpha]_D^{25} = +106.2^\circ$ ($c = 1.040$, CHCl_3).

UV: $\lambda_{\text{max}} = 229$ ($\epsilon = 13500$), 275 (2380), 282 sh nm (1630). – IR: 3450 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1600, 1582 (C=C, Aromat), 1260 (CO–O, Ester). – MS: $m/e = 390$ (M^+), 268, 105, 77.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (390.5) Ber. C 79.97 H 7.74 Gef. C 80.27 H 7.61

17 α -Ethinyl-C-homo-1,3,5(10)-östratrien-3,17 β -diol (27): Man leitet in 40 ml wasserfreies THF unter Eiswasserkühlung 30 min Acetylen, das durch Paraffinöl, konz. Schwefelsäure und wasserfreies THF geleitet worden ist. Innerhalb von 10 min tropft man 10 ml einer 1.65 M n-Butyllithiumlösung in Hexan zu, spült mit 2 ml Pentan nach und leitet weitere 45 min Acetylen durch die gekühlte Lösung. Danach werden 500 mg **23**, in 20 ml THF gelöst, innerhalb von 10 min zuge tropft. Unter Durchleiten von Acetylen läßt man 20 min reagieren, spült mit Argon, versetzt mit gesätt. NH_4Cl -Lösung und arbeitet wie üblich auf. Nach SC (Hexan/Essigester 93:7/80:20) Ausb. 418 mg (88%), nach Kristallisation (Ether/Hexan) 375 mg (79%), Schmp. 184.9°C, $[\alpha]_D^{25} = +76.4^\circ$ ($c = 0.450$, Dioxan).

UV: $\lambda_{\text{max}} = 218$ sh ($\epsilon = 6700$), 228 sh (5700), 273 sh (1400), 279 (2030), 286 sh nm (1850); (0.1 N NaOH/Methanol): 242 (9000), 298 nm (2600). – IR: 3510, 3445, 3370 (OH), 3300 (C $\equiv$ CH), 2100 (C $\equiv$ C), 1610, 1590 cm^{-1} (C=C, Aromat). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.94$ (3 H, s, 18-H), 2.51 (1 H, s, C $\equiv$ CH), 6.47 (1 H, d, $J = 3$ Hz, 4-H), 6.61 (1 H, dd, $J = 9$ und 3 Hz, 2-H), 7.08 (1 H, d, $J = 9$ Hz, 1-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (310.4) Ber. C 81.25 H 8.44 Gef. C 81.17 H 8.64

17 α -Ethinyl-3-methoxy-C-homo-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (28)

a) Aus **25**: 350 mg Kalium-*tert*-butylat werden unter Stickstoff in 10 ml über LiAlH_4 dest. THF suspendiert. In die auf -15°C gekühlte Suspension wird 1 h Acetylen geleitet. Anschließend gibt man 139 mg **25** in Substanz zu, spült mit 5 ml THF nach und läßt unter Einleiten von Acetylen bei -15°C 1 h rühren. Nach Versetzen mit gesätt. NaH_2PO_4 -Lösung, Extrahieren mit Methylenchlorid und SC (Hexan/Essigester 97:3/85:15) erhält man 103 mg **28** (68%), Schmp. 149.9°C (Ether/Pentan), $[\alpha]_D^{25} = +76.4^\circ$ ($c = 0.500$, CHCl_3).

b) Man erhitzt 40 mg **27** in 5 ml Aceton mit 100 mg Kaliumcarbonat und 0.5 ml Methyljodid 7 h unter Stickstoff zum Sieden. Ausb. 26 mg **28** (62%), Schmp. 145–148°C (Ether/Pentan).

UV: $\lambda_{\max}$ = 220 (ϵ = 8170), 227 (8000), 273 sh (1500), 279 (2000), 287 nm (1890). – IR: 3480 (OH), 3270 (C $\equiv$ CH), 2100 (C $\equiv$ C), 1610, 1575 (C=C, Aromat), 1250 (C–O), 1045, 1035, 1030 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.94 (3H, s, 18-H), 2.53 (1H, s, C $\equiv$ CH), 3.78 (3H, s, OCH₃), 6.58 (1H, d, J = 3 Hz, 4-H), 6.73 (1H, dd, J = 9 und 3 Hz, 2-H), 7.17 (1H, d, J = 9 Hz, 1-H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (324.5) Ber. C 81.44 H 8.70 Gef. C 81.61 H 8.60

C-Homo-4-östren-3,17-dion (29): Aus 180 ml flüssigem Ammoniak, mit 1 g Natrium versetzt, werden 100 ml Ammoniak in den Reaktionskolben destilliert. Dazu tropft man die Lösung von 1.0 g **25** in 40 ml THF/*tert*-Butylalkohol (90:10). Bei -40°C Innentemp. setzt man 500 mg Lithium zu und rührt 3 h bei dieser Temp. Nach Zutropfen von Ethanol bis zum Verschwinden der blauen Farbe und Abdampfen des Ammoniaks wird wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt löst man in 30 ml Aceton, versetzt mit 0.1 ml konz. Salzsäure und läßt 4 h bei Raumtemp. stehen. Man erhält nach üblicher Aufarbeitung und SC (neutrales Al_2O_3 , Akt.-St. I; Methylenchlorid/Essigester 98:2/90:10) 734 mg 17 β -Hydroxy-C-homo-4-östren-3-on (76%), das nach Jones-Oxidation analog **16** und Kristallisation aus Ether/Pentan 566 mg **29** (78%, 59%, bez. auf **25**) vom Schmp. 151°C liefert. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = $+110.4^\circ$ (c = 0.500, CHCl_3). – UV: $\lambda_{\max}$ = 240 nm (ϵ = 17400). – IR: 1727 (17-C=O), 1675 (3-C=O), 1618 cm^{-1} (C=C, Δ^4). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.02 (3H, s, 18-H), 5.84 (1H, t, J = 1.5 Hz, 4-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 Gef. C 79.99 H 9.27

17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-C-homo-4-östren-3-on (30): Zu 18.9 ml einer Lösung von 2.9 g frisch sublimiertem Kalium-*tert*-butylat in 70 ml über LiAlH_4 dest. THF werden 500 mg **29** in 15 ml THF getropft. Unter Eiswasserkühlung leitet man nacheinander 1 h Acetylen und 10 min Stickstoff ein, gibt 20 ml Methanol, anschließend 0.5 ml konz. Salzsäure hinzu und arbeitet nach 1 h Rühren wie üblich auf. Die SC (Hexan/Essigester 98:2/80:20) liefert neben 75 mg unumgesetzten **29** 227 mg **30** (42% bzw. 49% unter Berücksichtigung des unumgesetzten **29**), Schmp. 163.4°C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = $+9.4^\circ$ (c = 1.005, CHCl_3). – UV: $\lambda_{\max}$ = 241 nm (ϵ = 18100). – IR: 3420 (OH), 3360 (C $\equiv$ CH), 2100 (C $\equiv$ C), 1650 (3-C=O), 1615 cm^{-1} (C=C, Δ^4). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.98 (3H, s, 18-H), 2.53 (1H, s, C $\equiv$ CH), 5.83 (1H, t, J = 1.5 Hz, 4-H). – MS: m/e = 312 (M^+), 229.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (312.5) Ber. C 80.73 H 9.03 O 10.24 Gef. C 81.01 H 8.92 O 10.56

3 β ,17-Dihydroxy-C-homo-5 α -pregnan-20-on (31): Zu 11.2 g **11**, in 220 ml Tetrachlormethan gelöst, tropft man bei $+5^\circ\text{C}$ 15 ml Acetanhydrid und 0.3 ml 70proz. Perchlorsäure und läßt über Nacht im Kühlschrank stehen. Nach Aufarbeitung wird der Eindampfrückstand in 150 ml Benzol aufgenommen, die Lösung mit 1.5 g Natriumacetat und 35 ml 40proz. Peressigsäure über Nacht bei Raumtemp. gerührt, schließlich mit gesätt. Natriumsulfatlösung geschüttelt und das nach Aufarbeitung erhaltene rohe Epoxid (13.6 g) sofort mit methanolischer Natronlauge zu **31** umgesetzt. Man löst das Epoxid in 500 ml Methanol, gibt 50 ml 2 N NaOH hinzu, läßt über Nacht stehen und erhält nach üblicher Aufarbeitung 5.0 g **31** (48%). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.74 (3H, s, 19-H), 0.92 (3H, s, 18-H), 2.25 (3H, s, 21-H), 3.40–3.73 (1H, m, 3-H).

17-Acetoxy-C-homo-4-pregnen-3,20-dion (32): 5.0 g **31**, 35 ml Acetanhydrid, 50 ml Eisessig und 0.3 ml 70proz. Perchlorsäure läßt man über Nacht rühren. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 5.5 g (89%) 3 β ,17-Diacetoxy-C-homo-5 α -pregnan-20-on, das partiell zu 17-Acetoxy-3 β -hydroxy-C-homo-5 α -pregnan-20-on verseift wird. 5.5 g Diacetat werden dazu in 250 ml Methanol und 2 ml konz. Salzsäure 1 h unter Rückfluß erhitzt. Ausb. 3.8 g Monoacetat (76.5%). Durch Jones-Oxidation erhält man daraus rohes 17-Acetoxy-C-homo-5 α -pregnan-3,20-dion (Ausb. 3.6 g, 95%). Die weiteren Reaktionsschritte erfolgen analog **16**–**19**: Aus 5.0 g 17-Acetoxy-C-homo-5 α -pregnan-3,20-dion erhält man nach Dehydrobromierung von 7.5 g Dibromprodukt und

SC (Hexan/Essigester 90:10/80:20) 1.9 g (38%) 17-Acetoxy-C-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion und 248 mg 17-Acetoxy-C-homo-4,6-pregnadien-3,20-dion (5%).

$\Delta^{1,4}$ -Dion: UV: $\lambda_{\max} = 243 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16200$). – IR: 1728 (C=O, Ester), 1712 (20-C=O), 1665 (3-C=O), 1625 (C=C, Δ^4), 1605 (C=C, Δ^1), 1260 cm^{-1} (CO–O, Ester). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.84$ (3H, s, 18-H), 1.19 (3H, s, 19-H), 2.06 (3H, s, OCOCH_3), 2.10 (3H, s, 21-H), 6.03 (1H, m, $W_{1/2} = 4 \text{ Hz}$, 4-H), 6.21 (1H, dd, $J = 10$ und 2 Hz , 2-H), 7.09 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1-H).

1.0 g 17-Acetoxy-C-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in homogener Phase, wie bei 19 beschrieben, hydriert. Nach SC (Hexan/Essigester 80:20/70:30) Ausb. 774 mg 32 (77%), Schmp. 197°C (Ether), $[\alpha]_D^{25} = +58.9^\circ$ ($c = 1.000$, CHCl_3). – UV: $\lambda_{\max} = 241 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17100$). – IR: 1725 (C=O, Ester), 1710 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1610 (C=C, Δ^4), 1250 cm^{-1} (CO–O, Ester). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.81$ (3H, s, 18-H), 1.14 (3H, s, 19-H), 2.08 (6H, s, 21-H, OCOCH_3), 5.69 (1H, m, $W_{1/2} = 3 \text{ Hz}$, 4-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (386.5) Ber. C 74.58 H 8.87 O 16.56 Gef. C 74.22 H 9.33 O 16.55

17-Acetoxy-6-chlor-C-homo-4,6-pregnadien-3,20-dion (33): 950 mg 32 werden in 20 ml Benzol und 10 ml Acetanhydrid nach Versetzen mit einigen Kristallen 5-Sulfosalicylsäure 3 h zum Sieden erhitzt. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Dienolacetat wird in einer Mischung aus 25 ml Chloroform, 2 ml Triethylamin und 3 ml Eisessig gelöst. Dazu wird innerhalb von 30 min bei 0°C die berechnete Brommenge in Eisessig getropft. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Rohprodukt in 10 ml DMF unter Stickstoff mit 300 mg Kaliumcarbonat 3 h auf 140°C erhitzt. Das 17-Acetoxy-C-homo-4,5-pregnadien-3,20-dion (900 mg) wird in 40 ml 1,2-Dichlorethan und 15 ml *tert*-Butylalkohol mit 2.5 g 95proz. *m*-Chlorperbenzoesäure 4 h bei 50°C gerührt. In die Lösung des nach Aufarbeitung erhaltenen Epoxids (950 mg in 50 ml Eisessig) leitet man 2 h bei Raumtemp. trockenen Chlorwasserstoff und erwärmt 1 h auf 50°C . Nach üblicher Aufarbeitung und SC (Hexan/Essigester 90:10/80:20) erhält man 368 mg 33 (26%), Schmp. 194.3°C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +21.6^\circ$ ($c = 0.500$, CHCl_3).

UV: $\lambda_{\max} = 286 \text{ nm}$ ($\epsilon = 21300$). – IR: 1735 (C=O, Ester), 1705 (20-C=O), 1680, 1670 (3-C=O), 1620 (C=C, Δ^4), 1590 (C=C, Δ^6), 1270, 1260 cm^{-1} (CO–O, Ester). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.83$ (3H, s, 18-H), 1.10 (3H, s, 19-H), 2.06 (3H, s, OCOCH_3), 2.12 (3H, s, 21-H), 6.30 (1H, s, 4-H), 6.32 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$, 7-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClO}_4$ (418.9) Ber. C 68.81 H 7.46 Cl 8.46 Gef. C 68.89 H 7.42 Cl 8.37

- ¹) I. Mitteil.: G. Neef, U. Eder, G. Haffer, G. Sauer und R. Wiechert, Chem. Ber. **110**, 3377 (1977).
- ²) ^{2a}) L. E. Contreras, J. M. Evans, D. de Marciano, L. Marquez, M. Molina und L. Tempestini, J. Org. Chem. **39**, 1550 (1974). – ^{2b}) D. de Marciano, J. F. del Giorgio, J. M. Evans, E. J. Hurtado, L. Kohout, E. Osorio und M. J. Vitolo, J. Org. Chem. **43**, 3960 (1978).
- ³) ^{3a}) J. B. Jones und P. Price, Tetrahedron **29**, 1941 (1973). – ^{3b}) U. Schöllkopf, B. Bánhidai, H. Fraselli und H. Beckhaus, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1767; H. J. Lin und S. P. Majumdar, Synth. Commun. **5**, 125 (1975). – ^{3c}) R. A. Wohl, J. Org. Chem. **38**, 3862 (1973).
- ⁴) F. Sondheimer und R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc. **79**, 5029 (1957).
- ⁵) R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest, R. J. Friary, G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, Ch. Suter und J. K. Whitesell, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6853 (1973); S. P. Mc Manus, C. A. Larson und R. A. Hearn, Synth. Commun. **3**, 177 (1973).
- ⁶) S. Hünig und G. Wehner, Synthesis **1979**, 522; J. K. Rasmussen und S. M. Heilmann, ebenda **1979**, 523.
- ⁷) M. Miyashita und A. Yoshikoshi, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1917 (1974).
- ⁸) K. Ponsold, B. Schönecker und I. Pfaff, Chem. Ber. **100**, 2957 (1967).
- ⁹) Huang-Minlon, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3301 (1949); E. R. H. Jones, G. D. Meakins, J. Pragnell, W. E. Müller und A. L. Wilkins, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 2376.

- ¹⁰⁾ ^{10a)} R. O. Hutchins, C. A. Milewski und B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3662 (1973). — ^{10b)} L. Caglioti und P. Grasselli, *Chem. Ind. (London)* **1964**, 153; L. Caglioti, *Tetrahedron* **22**, 487 (1966). — ^{10c)} D. Cram und M. R. V. Sahyun, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1734 (1962).
- ¹¹⁾ ^{11a)} M. Toda, M. Hayashi, Y. Hirata und S. Yamamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45**, 264 (1972). — ^{11b)} S. Yamamura und Y. Hirata, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2887; vgl. auch R. Tschesche, Y. Saito und A. Töpfer, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 967.
- ¹²⁾ A. S. Clegg, W. A. Denny, E. R. H. Jones, V. Kumar und G. D. Meakins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 492; N. I. Menshova, N. P. Sorokina, G. S. Grinenko, N. N. Suvorov, Yu. P. Gurevich, E. P. Kemertelidze und T. A. Pkheidze, *Khim.-Farm. Zh.* **8**, 15 (1974) [*Chem. Abstr.* **81**, 152501z (1974)]; W. G. Dauben und G. J. Fonken, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4618 (1954).
- ¹³⁾ O. Mancera, D. H. R. Barton, G. Rosenkranz und C. Djerassi, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1021.
- ¹⁴⁾ ^{14a)} C. Djerassi und R. R. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3838 (1953). — ^{14b)} G. Habermehl und H. H. Ott, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 2331; S. W. Pelletier, K. N. Iyer und C. W. J. Chang, *J. Org. Chem.* **35**, 3535 (1970).
- ¹⁵⁾ F. Hodošan, I. Jude, N. Serban und Á. Balogh, *Chem. Ber.* **95**, 1094 (1962).
- ¹⁶⁾ J. F. Templeton, C. W. Wie und F. E. Hruska, *Can. J. Chem.* **54**, 2865 (1976).
- ¹⁷⁾ ^{17a)} B. Pelc, S. Heřmánek und J. Holubek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **26**, 1852 (1961); — ^{17b)} H. Oediger und F. Möller, *Angew. Chem.* **79**, 53 (1967); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 76 (1967). — ^{17c)} L. Minale und G. Sodano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 1888; J. S. Baran, D. D. Langford, I. Laos und C. D. Liang, *Tetrahedron* **33**, 609 (1977).
- ¹⁸⁾ A. J. Birch und K. A. M. Walter, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1894; C. Djerassi und J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4537 (1966).
- ¹⁹⁾ H. L. Dryden jr., G. M. Webber und J. J. Wieczorek, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 742 (1964).
- ²⁰⁾ J. N. Gardner, F. E. Carlon und O. Gnoj, *J. Org. Chem.* **33**, 3294 (1968).
- ²¹⁾ E. P. Oliveto, Synthesis and Degradation of the Pregnane Side-chain, in *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Bd. II, S. 185, Ed. J. Fried und J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, New York 1972.
- ²²⁾ M. W. Goldberg und S. Studer, *Helv. Chim. Acta* **24**, 478, 295 E (1941); **25**, 1553 (1942).
- ²³⁾ T. L. Popper und A. S. Watnick, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1969**, 192.
- ²⁴⁾ Y. Nishino, F. Neumann, K. Prezewowsky und R. Wiechert, *Steroids* **28**, 325 (1976).

[192/80]