

## 45. Über Steroide und Sexualhormone.

148. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Synthese des 14-Allo-17-iso-progesterons

von Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. Segre.

(22. XII. 47.)

*M. Ehrenstein*<sup>2)</sup> hat vor einiger Zeit die Herstellung eines niedrigeren Homologen VII des Progesterons beschrieben, das in Abweichung vom natürlichen Hormon VIIa an Stelle der angulären Methyl-Gruppe an C 10 ein Wasserstoff-Atom besitzt. Dieses aus Strophanthidin (I) bereitete Nor-progesteron VII<sup>3)</sup> soll eine beträchtliche physiologische Wirksamkeit aufweisen, welche derjenigen des natürlichen Hormons etwa gleichkommt.

Bei der Herstellung dieses Nor-progesterons VII aus Strophanthidin (I) wurden drei Asymmetrie-Zentren, nämlich 10, 14 und 17, des Steroid-Skelettes berührt. Da ausserdem das Präparat nicht in kristallisierter Form erhalten werden konnte, so ist weder eine sichere sterische Zuordnung möglich, noch die sterische Einheitlichkeit des Präparates verbürgt. Darauf hat schon *Ehrenstein* kurz hingewiesen, wenn er auch, besonders im Hinblick auf die physiologische Inaktivität des 17-Iso-progesterons<sup>4)</sup> und die Tatsache, dass sein Präparat im Gegensatz zu den bekannten 17-Iso-20-keto-Steroiden nicht merklich isomerisierbar war, annahm, dass der grösste Teil des Nor-progesteron-Präparates in 14- und 17-Stellung die gleiche Konfiguration besitze, wie Progesteron (VIIa) selbst.

Erfahrungen, die bei unseren Versuchen zur Synthese digitaloider Aglykone gemacht wurden, liessen eine etwas andere Interpretation des sterischen Verlaufes der *Ehrenstein*'schen Synthese wahrscheinlich erscheinen.

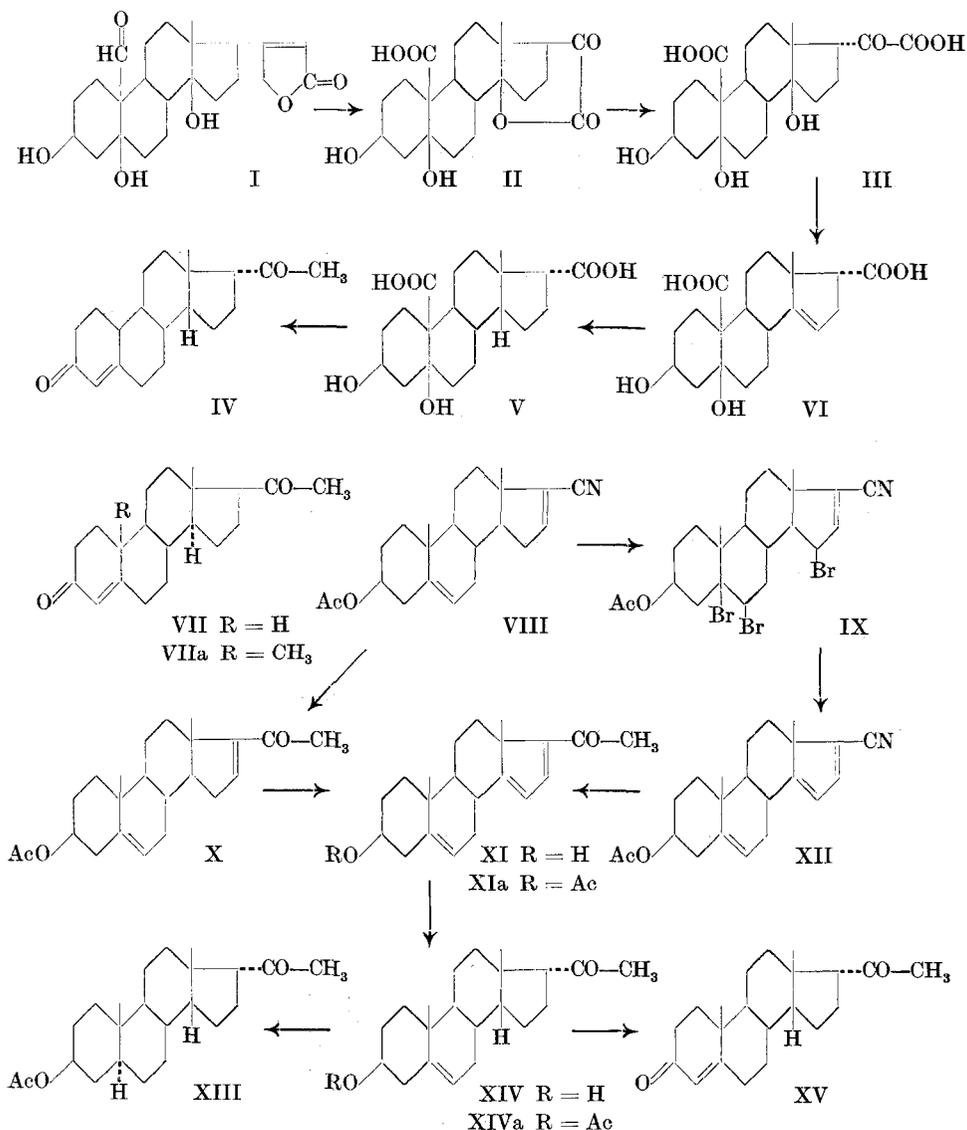
<sup>1)</sup> 147. Mitt. Helv. **30**, 2165 (1947).

<sup>2)</sup> *M. Ehrenstein*, J. Org. Chem. **9**, 435 (1944).

<sup>3)</sup> *Ehrenstein* nennt die Verbindung 10-Nor-progesteron. Nach den von *H. Sobotka* in „The Chemistry of the Sterids“ (1938) S. 162 niedergelegten Prinzipien wäre sie eher als 18-Nor-progesteron zu bezeichnen. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Numerierung der beiden angulären Methyl-Gruppen des Steroid-Gerüsts in der Literatur nicht einheitlich gehandhabt wird. Die Verwendung der Zahl 18 für das an C 10 stehende Methyl entspricht der von *Sobotka* (l. c. S. 585) gegebenen Numerierung (vgl. auch *W. H. Strain* in *Gilman*, „Organic Chemistry“, Bd. 2, S. 1347 (1943). Abweichend davon numeriert *L. F. Fieser* in „The Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene“, S. 111 (1937) dieses C-Atom mit 19.

<sup>4)</sup> *A. Butenandt*, *J. Schmidt-Thomé* und *H. Paul*, B. **72**, 1112 (1939).

Es wurde nämlich beobachtet<sup>1)</sup>, dass der sterische Verlauf der Hydrierung einer zwischen den C-Atomen 14 und 15 gelegenen Doppelbindung (vgl. z. B. VI) von der räumlichen Lage des Substituenten an C 17 abhängig ist. Weist letzterer normale Stellung auf, so zeigen im Hydrierungsprodukt die Ringe C und D normale (trans) Verknüpfung. Ist der Substituent an C 17 jedoch in Iso-Stellung



<sup>1)</sup> Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, *Helv.* **29**, 942 (1946); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und Kd. Meier, *Helv.* **30**, 1342 (1947).

angeordnet, so werden 14-Allo-Verbindungen<sup>1)</sup> (cis-Verknüpfung der Ringe C und D) gebildet.

Das von *Ehrenstein*<sup>2)</sup> als Zwischenprodukt bei der Synthese des Nor-progesterons isolierte Keto-carbonsäure-lacton II besitzt zweifellos normale Lage der Seitenkette. Es erleidet aber mit Alkali eine Umwandlung, die als eine Isomerisierung an C 17 gedeutet werden muss<sup>2)3)</sup>. Als Reaktionsprodukt wird dabei die 17-Iso-keto-carbonsäure (III) gebildet, welche in der Kälte keine Neigung zur Lactonbildung mehr zeigt, da in dieser Säure das Hydroxyl an C 14 und die Seitenkette an C 17 auf verschiedenen Seiten der Ringskelett-Ebene angeordnet sind. Die daraus durch Oxydation erhaltene Ätiosäure besitzt demnach ebenfalls Iso-Konfiguration des Carboxyls. Bei der Abspaltung des tertiären Hydroxyls an C 14 wird dann die  $\Delta^{14}$ -17-Iso-ätiocholensäure (VI) gebildet. Auf Grund der oben erwähnten Hydrierungsergebnisse sollte diese die entsprechende 14-Allo-17-iso-ätiocholensäure (V) liefern<sup>4)</sup>. Danach sollte das schliesslich erhaltene Nor-progesteron voraussichtlich 14-Allo-17-iso-Konfiguration (IV) besitzen<sup>5)</sup>. In Anbetracht der überraschend grossen progestativen Wirksamkeit des *Ehrenstein*'schen Präparates schien uns deshalb eine sterisch eindeutig interpretierbare Synthese des 14-Allo-17-iso-progesterons

<sup>1)</sup> Wir haben vor einiger Zeit einen allgemein gangbaren Weg zur Herstellung von Steroiden mit cis-Verknüpfung der Ringe C und D aus den entsprechenden C/D-trans-Verbindungen gefunden [Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946); Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und Kd. Meier, Helv. **29**, 2023 (1946)]. In Anlehnung an einen älteren Vorschlag von L. Ruzicka und H. F. Meldahl [Helv. **23**, 367 (1940) Anm. 1] wurden diese neuen Verbindungen als 14-Allo-Steroide bezeichnet [Helv. **29**, 942 (1946)]. Im Gegensatz dazu sind Vertreter der gleichen Körperklasse in Arbeiten aus dem Laboratorium von T. Reichstein zuerst als 14-Epi- [K. Meyer, Helv. **29**, 721 (1946)], dann als 14-Allo- [K. Meyer, Helv. **29**, 1908 (1946)] und neuerdings als 14-Iso-Verbindungen [T. Reichstein und Mitarbeiter, Helv. **30**, 1508, 1673, 1976, 2024, 2127 (1947)] bezeichnet worden. Da das Präfix iso bereits für die Bezeichnung der verschiedensten Arten von Isomeren benutzt wird (z. B. Iso-androsteron, 17-Iso-ätiosäuren, Iso-aglykone, Isomeren an C 20), so ziehen wir das spezifischere Präfix allo für die Charakterisierung von Ringverknüpfungs-Isomeren vor. In davon abweichendem Sinne ist dasselbe bisher in der Steroid-Reihe nur in den Kombinationen allo-Cholesterin und allo-Aglykone verwendet worden. Um wenigstens in den Arbeiten aus unserem Laboratorium eine einheitliche und gut verständliche Nomenklatur zu besitzen, werden wir die von uns eingeführte Bezeichnung beibehalten.

<sup>2)</sup> M. Ehrenstein, J. Org. Chem. **9**, 435 (1944).

<sup>3)</sup> W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. **57**, 533 (1923); R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. **113**, 631 (1936); A. Butenandt und T. F. Gallagher, B. **72**, 1866 (1939); F. Hunziker und T. Reichstein, Helv. **28**, 1472 (1945).

<sup>4)</sup> Ein derartiger sterischer Verlauf der skizzierten Reaktionen ist übrigens kürzlich durch K. Meyer, Helv. **30**, 1976 (1947), bei analogen Umwandlungen in der Digitoxigenin-Reihe strenger bewiesen worden. Vgl. auch P. Speiser und T. Reichstein, Helv. **30**, 2143 (1947).

<sup>5)</sup> Nach der Publikation unserer diesbezüglichen Resultate [Helv. **29**, 942 (1946)] haben auch M. Ehrenstein und A. R. Johnson [J. Org. Chem. **11**, 829 (1946) Anm. 8] diese Möglichkeit kurz angedeutet.

(XV), das sich vom natürlichen Hormon VIIa nur durch die Isomerien an den C-Atomen 14 und 17 unterscheidet, wünschenswert.

Als Ausgangsmaterial für unsere Synthese diente das  $\Delta^{5;16}$ - $3\beta$ -Acetoxy-ätiocoladiensäure-nitril (VIII)<sup>1)</sup>. Zur Vermeidung von Nebenreaktionen wurde an die 5,6-Doppelbindung dieses Nitrils Brom angelagert und dann das entstandene Dibromid mit Bromsuccinimid unter Belichtung zum Tribromid IX umgesetzt. Durch Kochen mit Kaliumjodid in Äthanol konnte die Doppelbindung in 5,6-Stellung wieder eingeführt werden, worauf das verbleibende Brom-Atom an C 15 mit Pyridin abgespalten wurde. Das  $\Delta^{5;14;16}$ -Trien-nitril (XII) liess sich so in guter Ausbeute isolieren. Im U.V.-Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 2) zeigte das Präparat nur ein einziges Maximum bei  $286\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,05$ ), womit die gute Reinheit dieses Präparates belegt ist<sup>2)</sup>. In der schon früher beschriebenen Weise<sup>4)</sup> liess sich das Trien-nitril XII mit Methyl-magnesiumbromid zum Trien-keton XI umsetzen.

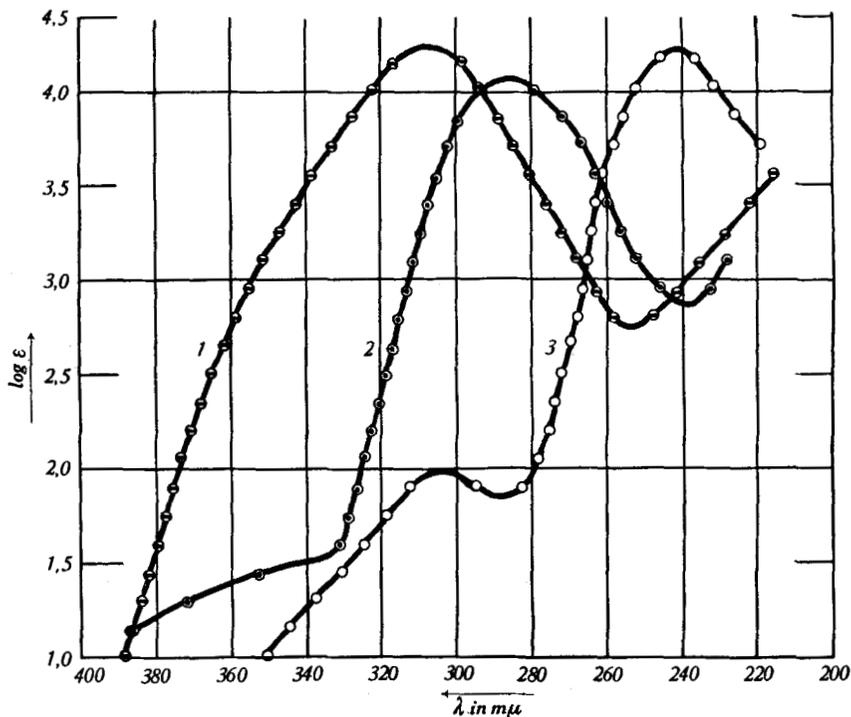


Fig. 1.

Kurve 1:  $\Delta^{5;14;16}$ - $3\beta$ -Oxy-20-keto-pregnatrien (XI).

Kurve 2:  $\Delta^{5;14;16}$ - $3\beta$ -Acetoxy-ätiocolatriensäure-nitril (XII).

Kurve 3: 14-Allo-17-iso-progesteron (XV).

<sup>1)</sup> A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé, B. 71, 1487 (1938).

<sup>2)</sup> Pl. A. Plattner, Kd. Meier und H. Heusser, Helv. 30, 905 (1947).

Parallel dazu wurde auch versucht, das Trien-keton XI aus dem schon von *Butenandt*<sup>1)</sup> beschriebenen  $\Delta^{5:16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-pregnenen (X) über die entsprechende 5,6,15-Tribromverbindung zu bereiten. Dieser Weg war jedoch präparativ wenig lohnend und lieferte schwer zu trennende Gemische. Wie schon früher angegeben<sup>2)</sup>, erwies sich somit zur Bereitung dieser im Ring D zweifach ungesättigten Methylketone der Weg über die entsprechenden Nitrile als besonders günstig<sup>3)</sup>.

Bei der Hydrierung des Trien-ketons XI bzw. seines Acetates in Feinsprit mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator wurden rasch 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Aus dem rohen Hydrierungsprodukt konnte das 14-Allo-17-iso-pregnenolon (XIV) bzw. sein Acetat (XIVa) durch Krystallisation leicht rein gewonnen werden. Dass diese Verbindungen die angegebene Konstitution von 14-Allo-17-iso-Steroiden besitzen, liess sich durch Hydrierung des Acetates XIVa zum bekannten 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-5,14-diallo-17-iso-pregnen (XIII)<sup>4)</sup> leicht beweisen.

Die Oxydation des 14-Allo-17-iso-pregnenolons (XIV) zum gesuchten 14-Allo-17-iso-progesteron (XV) wurde nach *Oppenauer* durchgeführt und verlief ohne Schwierigkeiten. Von den 4 möglichen, an den Kohlenstoffatomen 14 und 17 isomeren Progesteronen bzw. Pregnenolonen sind somit jetzt je 3 bekannt. Einige ihrer Eigenschaften sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Konfiguration	14 normal 17 normal		14 normal 17 iso		14 allo 17 iso	
	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
Progesteron	128 <sup>o</sup> <sup>5)</sup> 121 <sup>o</sup> <sup>6)</sup>	+ 193 <sup>o</sup> (A) <sup>7)</sup>	145 <sup>o</sup> <sup>8)</sup>	0 <sup>o</sup> (A) <sup>8)</sup>	107 <sup>o</sup> <sup>9)</sup>	+ 139 <sup>o</sup> (C) <sup>9)</sup>
Pregnenolon	190 <sup>o</sup> <sup>10)</sup>	+ 28 <sup>o</sup> (A) <sup>11)</sup> + 23 <sup>o</sup> (C) <sup>12)</sup>	172 <sup>o</sup> <sup>11)</sup>	- 140 <sup>o</sup> (A) <sup>11)</sup>	205 <sup>o</sup> <sup>9)</sup>	- 13 <sup>o</sup> (C) <sup>9)</sup> - 15 <sup>o</sup> (C) <sup>9)</sup>
Pregnenolon- acetat	147 <sup>o</sup> <sup>10)</sup>	+ 20 <sup>o</sup> (A) <sup>11)</sup> + 17 <sup>o</sup> (C) <sup>12)</sup>	171 <sup>o</sup> <sup>11)</sup>	- 126 <sup>o</sup> (A) <sup>11)</sup>	159 <sup>o</sup> <sup>9)</sup>	- 16 <sup>o</sup> (C) <sup>9)</sup> - 19 <sup>o</sup> (C) <sup>9)</sup>

A = Alkohol C = Chloroform

1) *A. Butenandt* und *J. Schmidt-Thomé*, B. **71**, 1487 (1938).2) *Pl. A. Plattner*, *Kd. Meier* und *H. Heusser*, Helv. **30**, 905 (1947).3) *T. Press* und *T. Reichstein*, Helv. **30**, 2127, Anm. 3 (1947), berichten über abweichende Erfahrungen.4) *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka*, *H. Heusser* und *E. Angliker*, Helv. **30**, 385 (1947).5) *A. Butenandt* und *U. Westphal*, B. **67**, 1440 (1934).6) Dimorphe Form, vgl. *A. Butenandt* und *J. Schmidt-Thomé*, B. **67**, 2088 (1934).7) *A. Butenandt* und *U. Westphal*, B. **67**, 2085 (1934).8) *A. Butenandt*, *J. Schmidt-Thomé* und *H. Paul*, B. **72**, 1112 (1939).

9) Diese Arbeit.

10) *A. Butenandt*, *U. Westphal* und *H. Cobler*, B. **67**, 1611 (1934).11) *A. Butenandt* und *G. Fleischer*, B. **70**, 96 (1937).

12) Eigene Messungen.

Das 14-Allo-17-iso-progesteron wurde im biologischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel von Herrn Dr. *Tschopp*<sup>1)</sup> auf progestative Wirksamkeit geprüft. Es erwies sich in Dosen bis zu 10 mg als biologisch unwirksam.

Der *Rockefeller-Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

$\Delta^5; 14; 16$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätiocolatriensäure-nitril (XII).

10,17 g  $\Delta^5; 16$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätiocoladiensäure-nitril (VIII) vom Smp. 205—206° wurden in 200 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 4,8 g (= 1 Äquiv.) Brom in 31,4 cm<sup>3</sup> Eisessig bei Zimmertemperatur langsam versetzt. Nach 30 Minuten wurde im Vakuum bei 40° zur Trockne eingedampft, der rohe Rückstand (14,96 g) in 220 cm<sup>3</sup> absolutem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Belichtung mit 6,98 g N-Bromsuccinimid umgesetzt. Die Reaktion war in 8 Minuten beendet, worauf die Lösung vom Succinimid abgetrennt und im Vakuum zur Trockne eingedampft wurde. Nun wurde die Lösung des amorphen Rückstandes in 162 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol mit 9,7 g Kaliumjodid versetzt und 30 Minuten am Rückfluss gekocht. Anschliessend fügte man 5 cm<sup>3</sup> Eisessig zu und reduzierte das freigesetzte Jod mit 0,1-n. Natriumthiosulfat-Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, der grösste Teil des Alkohols im Vakuum abgedampft und anschliessend die Substanz in Äther aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung verblieben 14,7 g eines dunkel gefärbten Harzes, welches in 160 cm<sup>3</sup> Pyridin 2 Stunden am Rückfluss gekocht wurde, worauf man 40 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid zufließen liess und noch weitere 30 Minuten erhitze. Nachdem  $\frac{2}{3}$  des Lösungsmittels im Vakuum abgedampft worden waren, wurde die Substanz in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit 2-n. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, anschliessend getrocknet und eingeengt. Aus Methanol kristallisierten 6,85 g Trien-nitril XII in Form von groben Platten, die bei 172—173,5° schmolzen. Durch chromatographische Reinigung der Mutterlaugen liessen sich noch weitere 1,33 g des gleichen Produktes vom Smp. 171—173° gewinnen<sup>3)</sup>. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 24 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 174—174,5°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial VIII vom Smp. 205—206° schmolz bei 190—194°. Obwohl demnach keine Depression zu beobachten ist, zeigen U.V.-Absorptionsspektrum, spezifisches Drehungsvermögen und Analyse, dass das gesuchte Trien vorliegt.

$$[\alpha]_D^{17} = +253^{\circ} \quad (c = 1,495 \text{ in Chloroform})$$

3,900 mg Subst. gaben 11,202 mg CO<sub>2</sub> und 2,891 mg H<sub>2</sub>O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N} \quad \text{Ber. C } 78,30 \quad \text{H } 8,07\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 78,39 \quad \quad \text{,, } 8,29\% \end{array}$$

Das U.V.-Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum bei 286  $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,05$ ) (Fig. 1, Kurve 2).

$\Delta^5; 14; 16$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-pregnatrien (XI) und  $\Delta^5; 14; 16$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-pregnatrien (XIa).

Zu einer Methyl-magnesiumbromid-Lösung, bereitet aus 28 g Magnesium, 140 g Methylbromid und 200 cm<sup>3</sup> Äther wurden rasch 10,02 g  $\Delta^5; 14; 16$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätiocolatriensäure-nitril (XII) in 240 cm<sup>3</sup> Äther zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden am Rückfluss gekocht, anschliessend auf -10° gekühlt und tropfenweise mit 300 cm<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> Vgl. *Helv.* **22**, 422 (1939).

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>3)</sup> Dieses Verfahren zur Einführung einer Doppelbindung in 14,15-Stellung bei  $\Delta^5$ -ungesättigten Verbindungen wurde von *E. V. Jensen* in unserem Laboratorium am Beispiel des  $\Delta^5; 16$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätiocoladiensäure-methylesters ausgearbeitet. Über diese Versuche werden wir in einer späteren Publikation berichten. Vgl. auch *R. E. Marker, H. M. Crooks jr., E. M. Jones und A. C. Shabica, Am. Soc.* **64**, 1276 (1942).

Eisessig versetzt, wobei die Lösung trotz der Kühlung zum Sieden kam. Nach Zugabe von 240 cm<sup>3</sup> Wasser wurde der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert und anschliessend weiter mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Zur vollständigen Verseifung des Ketimids wurde 20 Minuten am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten liess sich das Reaktionsprodukt durch Zusetzen von viel Wasser ausfällen. Der Niederschlag (11,93 g) wurde abgetrennt und zweimal aus Methanol umkrystallisiert. Ausbeute: 7,4 g, Nadeln vom Smp. 185—187°. Es liegt das Oxy-trien-keton XI vor. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 140° sublimiert. Smp. 186—187°.

$$[\alpha]_D^{17} = +359^{\circ}; +360^{\circ} \quad (c = 0,471; 0,244 \text{ in Chloroform})$$

3,800 mg Subst. gaben 11,229 mg CO<sub>2</sub> und 3,057 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,72	H 9,03%
	Gef. ,, 80,64	,, 9,00%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 307 mμ auf (log ε = 4,23) (Fig. 1, Kurve 1).

Acetat (XIa). Ein weiterer Ansatz von 4,96 g Trien-nitril XII wurde wie oben beschrieben zum Keton umgesetzt. Das Rohprodukt liess man in einem Gemisch von 50 cm<sup>3</sup> Pyridin und 50 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht stehen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein kristallines Rohprodukt, das aus Methanol umkrystallisiert 3,40 g Nadeln vom Smp. 146—150° gab. Es liegt das Acetat XIa vor. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 140° sublimiert. Smp. 153—154°.

$$[\alpha]_D^{17} = +369^{\circ} \quad (c = 0,471 \text{ in Chloroform})$$

3,722 mg Subst. gaben 10,609 mg CO<sub>2</sub> und 2,884 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,93	H 8,53%
	Gef. ,, 77,79	,, 8,67%

#### Δ<sup>5</sup>-3 β-Acetoxy-20-keto-14-allo-17-iso-pregnen (XIVa).

1,73 g Δ<sup>5</sup>; 14; 16-3β-Acetoxy-20-keto-pregnatrien (XIa) vom Smp. 154° wurden in 100 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit 1,73 g eines 2,5-proz. Pd-CaCO<sub>3</sub>-Katalysators hydriert. Die Substanz nahm innerhalb von 50 Minuten 2 Mol Wasserstoff auf, worauf die Hydrierung praktisch zum Stillstand kam. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Die Substanz wurde in Form feiner Platten, die bei 158—159° schmolzen, erhalten. Ausbeute 1,46 g. Zur Analyse wurde das Präparat nochmals aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 120° sublimiert. Smp. 158—159°.

$$[\alpha]_D^{17} = -19,3^{\circ}; -16,2^{\circ} \quad (c = 0,103; 0,666 \text{ in Chloroform})$$

3,578 mg Subst. gaben 10,094 mg CO<sub>2</sub> und 3,038 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,05	H 9,56%
	Gef. ,, 76,98	,, 9,50%

Oxim. Das in üblicher Weise bereitete Oxim schmolz bei 214°. Es wurde zur Analyse 48 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,478 mg Subst. gaben 9,521 mg CO<sub>2</sub> und 2,883 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> N	Ber. C 74,35	H 8,95%
	Gef. ,, 74,70	,, 9,28%

#### Δ<sup>5</sup>-3 β-Oxy-20-keto-14-allo-17-iso-pregnen (XIV).

3,86 g Δ<sup>5</sup>; 14; 16-3β-Oxy-20-keto-pregnatrien (XI) wurden, wie oben für das Acetat beschrieben, in 120 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 3,86 g eines Pd-CaCO<sub>3</sub>-Katalysators hydriert und anschliessend aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde dreimal aus Methanol umkrystallisiert und lieferte dann 3,45 g grobe Platten vom Smp. 204—205°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 150° sublimiert.

$[\alpha]_D^{17} = -13,3^{\circ}; -14,8^{\circ}$  ( $c = 0,658; 0,539$  in Chloroform)  
 3,716 mg Subst. gaben 10,842 mg CO<sub>2</sub> und 3,366 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,70 H 10,19%  
 Gef. „ 79,62 „ 10,14%

Das gleiche Produkt wurde durch Verseifung von  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-14-allo-17-iso-pregnen (XIVa) erhalten. 304 mg Acetat XIVa wurden in 75 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. methanolischen Kalilauge gelöst und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Verseifungsprodukt liess sich durch Zusetzen von Wasser fällen. Es wurde abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und anschliessend aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 204 bis 205<sup>o</sup>; Ausbeute 260 mg.

### 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-5, 14-diallo-17-iso-pregnan (XIII).

71,1 mg  $\Delta^5$ -3  $\beta$ -Acetoxy-20-keto-14-allo-17-iso-pregnen (XIVa) wurden in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 20,3 mg eines vorhydrierten Platinoxid-Katalysators (*Adams*) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 5 Stunden waren 9,8 cm<sup>3</sup> (= 2 Mol) Wasserstoff verbraucht. Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit 0,9 cm<sup>3</sup> einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt, die 3,81 mg (= 1,15 Äquiv.) wirksamen Sauerstoff enthielt. Über Nacht wurde bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann die überschüssige Chromsäure durch Zusetzen von wenig Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und aus Methanol umkrystallisiert. Ausbeute 61 mg vom Smp. 102—104<sup>o</sup>. Zur Analyse wurde 2mal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 100<sup>o</sup> sublimiert. Smp. 106<sup>o</sup>.

$[\alpha]_D^{18} = +11,1^{\circ}$  ( $c = 0,806$  in Chloroform)  
 3,602 mg Subst. gaben 10,108 mg CO<sub>2</sub> und 3,228 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,62 H 10,07%  
 Gef. „ 76,58 „ 10,02%

Das Präparat ist mit dem früher beschriebenen, auf einem anderen Wege bereiteten 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-5, 14-diallo-17-iso-pregnan<sup>1)</sup> identisch.

### 14-Allo-17-iso-progesteron (XV).

500 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-14-allo-17-iso-pregnen (XIV) vom Smp. 205<sup>o</sup> wurden in 12 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, dann mit 8 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und 1,77 g Aluminiumtert.-butylat versetzt und 22 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das amorphe Rohprodukt (505 mg) wurde an 14 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen liessen sich 374 mg der gesuchten Substanz eluieren. Sie wurde 3-mal aus Hexan umkrystallisiert und lieferte 185 mg grobe Platten vom Smp. 106—106,5<sup>o</sup>. Aus den Mutterlaugen konnten noch weitere 27 mg etwas weniger reine Substanz isoliert werden. Zur Analyse wurde eine Probe 24 Stunden im Hochvakuum bei 90<sup>o</sup> getrocknet.

$[\alpha]_D^{17} = +139^{\circ}$  ( $c = 0,547$  in Chloroform)  
 3,722 mg Subst. gaben 10,935 mg CO<sub>2</sub> und 3,210 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,21 H 9,62%  
 Gef. „ 80,17 „ 9,65%

Das U.V.-Absorptionsspektrum wies zwei Maxima bei 305 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 2,0$ ) und 242 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,22$ ) auf (Fig. 1, Kurve 3).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
 Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und E. Angliker, Helv. 30, 385 (1947).*