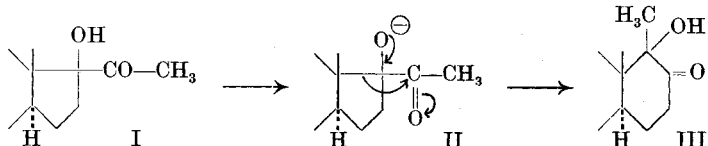


101. Die Umlagerung von 17-Oxy-20-keto-steroiden III¹⁾

von C. W. Shoppee²⁾ und D. A. Prins.

(1. IV. 43.)

In der ersten Mitteilung dieser Reihe³⁾ wurde die Umlagerung von 17(α)- oder -(β)-Oxy-20-keto-steroiden (I) in Polyhydrochrysen-derivate (III) besprochen. Gemäss der dort vertretenen Ansicht ist die Abspaltung eines Protons aus der 17-ständigen Hydroxylgruppe in (I) für das Zustandekommen dieser Umlagerung unbedingt erforderlich, weil dadurch das reaktionsfähige Anion (II) entsteht, das sich unter Erweiterung des Ringes D umlagert („pinacolic change“) und nach Aufnahme eines Wasserstoffions das D-Homo-androstan-Derivat (III) liefert.



Es war nun von Interesse zu untersuchen, wie sich die Wegnahme der ganzen 17-ständigen Hydroxylgruppe auf Stoffe vom Typus (I) auswirken würde.

Das durch Entfernung (als Anion) eines 17-ständigen Substituenten X aus (IV) entstehende mesomere Kation (V)⁴⁾ kann sich auf zwei Arten depolarisieren, wobei die Reaktion über die geeignete, aus (V) abgeleitete Grenzstruktur erfolgen würde:

a) Ohne Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts, d. h. durch das Herausschleudern eines Protons aus der Methylengruppe C₁₆, bei Lokalisierung der positiven Ladung um C₁₇, wodurch ein Δ^{16} -ungesättigtes Pregnanderivat (VI) entsteht, oder

b) unter einer Wagner'schen oder „Retropinakolin“-Umlagerung, d. h. es erfolgt eine Verlagerung der positiven Ladung von C₁₇ nach C₁₃ unter gleichzeitiger Wanderung der an C₁₃ haftenden Methylgruppe⁵⁾, worauf anschliessend an einer geeigneten Stelle der Molekel

¹⁾ Für die 1. und 2. Mitteilung dieser Reihe vgl. Helv. **26**, 185, 201 (1943).

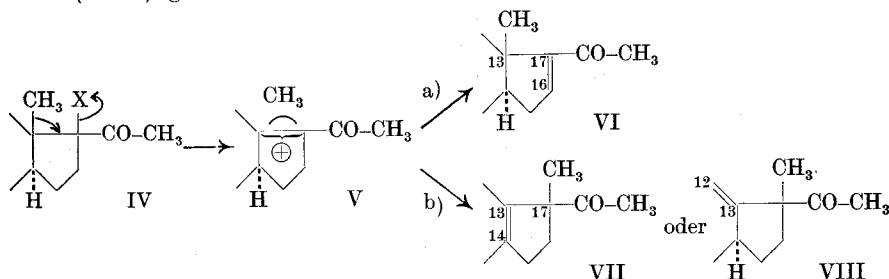
²⁾ Rockefeller Research Fellow at the University of Basel.

³⁾ Helv. **26**, 185 (1943).

⁴⁾ Das Zeichen $\sim$ soll das Vorhandensein eines nicht lokalisierten Elektronenpaares andeuten, vgl. C. K. Ingold, Chem. Reviews **15**, 250, 253 (1934).

⁵⁾ Theoretisch ist die Wanderung der Bindungen C₁₂—C₁₃ oder C₁₃—C₁₄ unter Bildung von C-Homo-androstan-Derivaten ebenfalls möglich, doch dürfte ihre Lage im Steringerüst eine solche Umlagerung stark behindern.

(C₁₄ oder C₁₂) ein Proton austritt und ein Stoff vom Typus (VII) oder (VIII) gebildet wird.



Im Gegensatz zu der Umlagerung (I $\rightarrow$ III), die durch Veresterung der 17-ständigen Hydroxylgruppe in (I) verunmöglicht wird¹⁾, ist vorauszusehen, dass der Übergang von (IV) in (V) durch eine solche Veresterung nicht verhindert wird, da X in Formel (IV) jeden Substituenten (Atom oder Atomgruppe) bedeuten kann, der sich als Anion abgespalten lässt. In einem ionisierenden Medium sollte (V) aus (IV) sogar umso leichter gebildet werden, je nachdem $X = -OH < -OCOCH_3 < -OCOC_6H_5 < \text{Halogen}$ ist, da die Leichtigkeit, mit der X als Anion abgespalten werden kann, in dieser Reihenfolge zunimmt, was auch in der zunehmenden Stärke der Säuren HX zum Ausdruck kommt²⁾. Ferner wird die Anionisierung (IV $\rightarrow$ V) mit der Erhöhung der Dielektrizitätskonstante des Mediums zunehmen²⁾, und ebenso werden Substituenten, die dem Kohlenstoffatom C₁₇ benachbart sind, sofern sie Elektronen abzugeben vermögen [Effekte +I, +E, +M³⁾], die Abspaltung von X als Anion erleichtern. Umgekehrt wird die 20-ständige Carbonylgruppe (die Elektronen anzieht, Effekte -I, -M) in (IV) diese Anionisierung erschweren.

Während die Faktoren bekannt sind, die den Übergang von (IV) in (V) oder ähnliche Reaktionen kontrollieren, sind bislang diejenigen, die für die Depolarisation von mesomeren Kationen [z. B. (V), Schema a oder b] massgebend sind, noch unbekannt. Es kann heute noch nicht vorausgesagt werden, ob Schema a oder Schema b vorgezogen werden wird, d. h. ob das Reaktionsprodukt zum Typus (VI) oder (VII, VIII) gehören wird.

Wurde das 3,17-Diacetat (IX) mit oder ohne Zink bei 210—240° Badtemperatur und 10 mm Druck destilliert oder längere Zeit mit Zink in Toluol⁴⁾ (DK = 2,4) bei 110° oder in Xylol (DK = 2,6) bei 140° behandelt, so konnte es fast quantitativ unverändert zurückgewonnen werden. Ebenso blieb (IX) bei der Behandlung in einem

¹⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, *Helv.* **26**, 185 (1943).

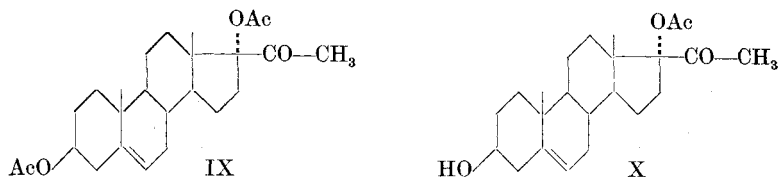
²⁾ Vgl. H. Meerwein und Mitarbeiter, *A.* **435**, 190, 207 (1923).

³⁾ C. K. Ingold, *Chem. Reviews* **15**, 225 (1934) C. W. Shoppee, *Soc.* **1930**, 968.

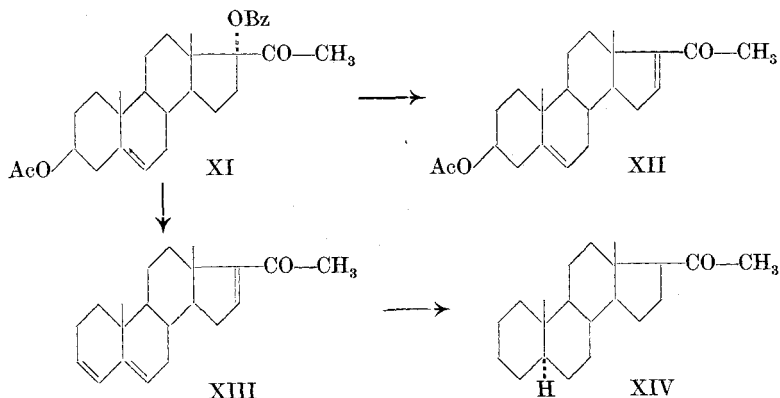
⁴⁾ C. W. Shoppee, T. Reichstein, *Helv.* **23**, 729 (1940).

⁵⁾ C. W. Shoppee, *Helv.* **23**, 925 (1940).

Gemisch von Pyridin und Formamid (gleiche Teile, DK = ca. 48) zum grössten Teil unverändert; in untergeordnetem Masse fand eine modifizierte Ammonolyse der 3-ständigen Acetoxygruppe statt, wodurch das 17-Monoacetat (X)¹⁾ entstand. Andere Produkte konnten jedoch auch bei dieser Reaktion nicht aufgefunden werden.



Anders verhielt sich das 3-Acetat-17-benzoat (XI). Wurde dieses geschmolzen und bei 250—280° und 10 mm Druck destilliert, so fand Abspaltung des Benzoations statt und das bekannte 3(β)-Acetoxy-pregnadien-(5,16)-on-(20) (XII)²⁾ wurde in 20 % Ausbeute erhalten. Hier war die Reaktion also nach Schema a erfolgt. Als Nebenprodukt entstand noch eine kleine Menge eines dreifach ungesättigten Ketons (XIII), gebildet durch gleichzeitige Eliminierung der beiden Acyloxygruppen in (XI). Die Lage der im Ring A befindlichen dritten Doppelbindung ist nicht sichergestellt, aber die Struktur von (XIII) als Pregnatrienon-(20) wurde durch seine Überführung in Allopregnanon-(20) (XIV)³⁾ bewiesen. Hieraus folgt ebenfalls, dass die Eliminierung der Benzoesäure in Ring D wiederum nach Schema a erfolgte.



Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass die 17-ständige Acetoxy- bzw. Benzoyloxygruppe aus 20-Keto-steroiden nur schwer entfernbar ist. Deshalb wird auch die Entfernung einer 17-ständigen Hydroxylgruppe, die aus theoretischen Überlegungen noch schwieriger

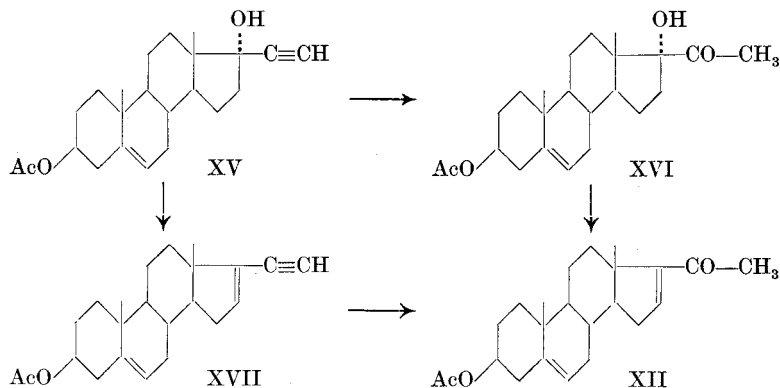
¹⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg, F. Hunziker, *Helv.* **22**, 707 (1939).

²⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, *B.* **72**, 182 (1939).

³⁾ R. E. Marker, E. J. Lawson, *Am. Soc.* **61**, 852 (1939).

sein sollte, kaum durchführbar sein, d. h. eine direkte Wasserabspaltung aus Stoffen vom Typus (I) wird kaum gelingen. Die Vermutung liegt deshalb nahe, dass bei der von *Goldberg* und *Aeschbacher*¹⁾ beschriebenen direkten Überführung von (XV) in (XII), die unter milden Bedingungen erfolgt, die Wasserabspaltung im Ring D schon stattfindet, bevor die 20-ständige Ketogruppe gebildet wird.

Wir fanden aber, dass es möglich war, (XII) aus 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-pregnen-(5)-on-(20) (XVI) zu erhalten, wenn man letztere Substanz mit Phosphoroxychlorid in Pyridin bei 100° im Bombenrohr behandelte. Wir sind daher der Ansicht, dass diese und andere²⁾ durch dieses Reagens herbeigeführten sog. Wasserabspaltungen indirekt erfolgen, wahrscheinlich über die Zwischenstufe eines 17-Chlorides, 17-Chlorophosphates oder 17-Pyridiniumsalzes, welche Verbindungen relativ leicht in ein Kation (V) überführbar sein sollten, welches letztere sich dann nach Schema a depolarisiert. Neben (XII) wurden bei dieser Reaktion noch Spuren einer leichter löslichen Substanz isoliert, die jedoch wegen ihrer geringen Menge nicht näher charakterisiert werden konnte. Es sei noch erwähnt, dass bei diesem und ähnlichen Versuchen immer relativ grosse Mengen wasser- und alkalilöslicher Nebenprodukte erhalten wurden, vermutlich Steroidphosphate und Pyridiniumsalze. Sie wurden nicht näher untersucht.



Die Substanz (XII) liess sich auch auf anderem Wege bereiten: durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid in Pyridin bei 100—120° auf die Äthynylverbindung (XV) wurde das 3(β)-Acetoxy-pregnadien-(5,16)-in-(20)³⁾ (XVII) in nicht ganz reinem Zustand erhalten. Bei der Hydratisierung dieses Stoffes nach dem Verfahren von *Nieuw-*

¹⁾ *M. W. Goldberg, R. Aeschbacher, Helv. 22, 1185 (1939).*

²⁾ *A. Butenandt und Mitarbeiter, B. 71, 1490, 2688 (1938); 72, 182, 1115 (1939); T. Reichstein und Mitarbeiter, Helv. 23, 170, 1490 (1940); 24, 828 (1941).*

³⁾ Erwähnt im F. P. 845 473.

land oder *Stavely* wurde, obzwar in schlechter Ausbeute, das gesuchte Keton (XII) gebildet.

Wir haben versucht, aus (XVI) das 17-Bromid zu bereiten, in der Absicht, an diesem Körper die Abspaltung des 17-ständigen Halogens zu untersuchen, fanden aber, dass das nach *Juvala*¹⁾ dargestellte Produkt nicht homogen war und zur Hauptsache aus umgelagerten Material (vgl. III) bestand. Auch unter Verwendung von Phosphortribromid in überschüssigem Pyridin in der Kälte erfolgte kein Austausch von Hydroxyl gegen Brom.

Es scheint, dass in Verbindungen vom Typus (IV) der entgegengesetzte polare Einfluss der 20-ständigen Ketogruppe so stark ist, dass nur dann die Gruppe X eine genügende Tendenz zur Ionisation aufweist, um den Prozess (IV $\rightarrow$ V) einzuleiten, wenn X = Halogen ist. Aus unseren Resultaten und aus den wenigen bisher in der Literatur beschriebenen Fällen scheint hervorzugehen, dass die Depolarisation von (V) beinahe ausschliesslich nach Schema a erfolgt: 17-Brompregnanol-(3 β)-on-(20) und sein Acetat²⁾, sowie 17-Brompregnandion-(3,20)³⁾⁴⁾ (beide wie (IV): X = Br) können durch Kochen mit Pyridin — ein nucleophiles Reagens⁵⁾, das die Abspaltung des zu entfernden Protons besorgt — in die zugehörigen Δ^{16} -Verbindungen übergeführt werden (vgl. VI). Ebenso liefern 17,21-Dibrompregnanol-(3 β)-on-(20)⁶⁾ und sein Acetat³⁾⁶⁾ (wie (IV): X = Br) bei der Behandlung mit Kaliumacetat in siedendem Eisessig 21-Brompregnen-(16)-ol-(3 β)-on-(20) bzw. sein Acetat (vgl. VI). Dass diese Verbindungen nach Schema a entstanden waren und folglich das unveränderte Steroidgerüst enthielten, wurde in jedem Fall durch milde Reduktion⁷⁾ zu bekannten Pregnanderivaten bewiesen.

Die mühevolle Überführung von 17,20-Oxido-pregnen-(4)-on-(3) (XVIII)⁸⁾ durch Eisessig bei Zimmertemperatur in einen zweifach

1) *A. Juvala*, B. **63**, 1990 (1930).

2) Nach den Befunden von *Masch*³⁾ zu urteilen, stellt das von *Marker* und Mitarbeitern⁴⁾ beschriebene 17-Brompregnanol-(3 β)-on-(20), Smp. 169—171°, und sein Acetat, Smp. 152—154°, ein Gemisch dieser Stoffe mit den isomeren 21-Bromverbindungen dar; *Masch* gibt für 17-Brompregnanol-(3 β)-on-(20) Smp. 192°, $[\alpha]_D = -31^\circ$ (CHCl₃) und für das Acetat Smp. 167°, $[\alpha]_D = -40^\circ$ (CHCl₃).

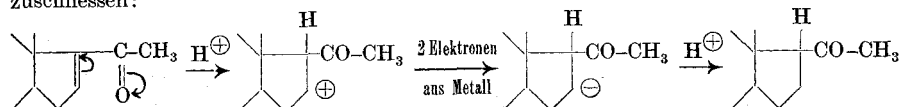
3) *L. W. Masch*, Diss. Danzig 1938.

4) *R. E. Marker, H. M. Crooks, R. B. Wagner*, Am. Soc. **64**, 210 (1942).

5) *C. K. Ingold*, Chem. Reviews **15**, 225 (1934).

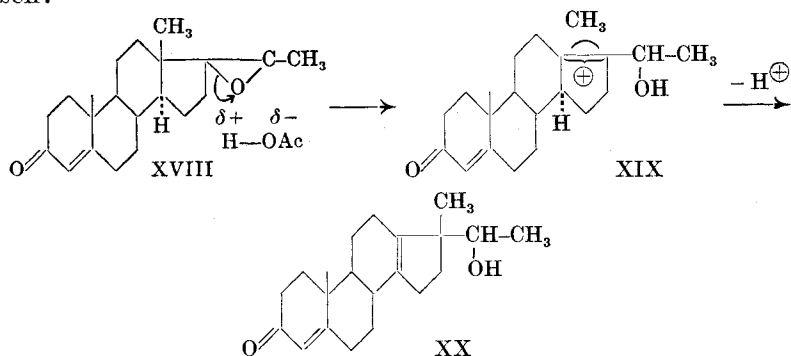
6) *R. E. Marker, H. M. Crooks, R. B. Wagner*, Am. Soc. **64**, 213 (1942).

7) Der Mechanismus der Reduktion von Δ^{16} -20-Ketosteroiden durch Metalle oder metallische Katalysatoren scheint eine strukturelle Umlagerung an C₁₇ vollständig auszuschliessen:



8) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, E. Hardegger*, Helv. **25**, 1680 (1942).

ungesättigten Keto-alkohol, wofür die Struktur (XX) (vgl. VII) vorgeschlagen wurde, scheint ein Beispiel für eine nach Schema b erfolgte Depolarisation zu sein¹⁾. Die ausserordentliche Leichtigkeit, womit diese Reaktion unter sehr milden Bedingungen erfolgt, ist wohl dem Umstand zuzuschreiben, dass nur eine Polarisierung und keine vollständige Spaltung von (XVIII) in Anion und Kation (vgl. IV $\rightarrow$ V) stattzufinden braucht. Wir formulieren diesen Vorgang folgendermassen:



Reagenzien, die sich normalerweise an Olefin-Doppelbindungen (womit Äthylenoxyde manches gemein haben) anlagern, sind elektrophil²⁾: der Oxydring wird von einer polarisierten Eisessig-Molekel ($\delta+$)H—OAc($\delta-$) angegriffen, wobei das Proton das reaktive Zentrum bildet. Wenn die Polarisierung des Oxydringes in der angegebenen Weise stattfindet³⁾, wird die Bindung des Protons am negativen Ende des Systems zum mesomeren Kation (XIX) führen, das bei der Depolarisation nach Schema b (XX) liefert. Diese Ansicht steht auch in Einklang mit der Tatsache, dass (XVIII) durch Acetanhydrid bei Zimmertemperatur in schlechter Ausbeute in das 20-Acetat von (XX) übergeht, erfolgt doch die notwendige Polarisierung ($\delta+$)Ac—OAc($\delta-$) im Vergleich zu derjenigen der Essigsäure weniger leicht.

Wir danken Hrn. Prof. T. Reichstein für sein stetes Interesse und der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel für die Überlassung von Ausgangsmaterial.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert.

3(β)-Acetoxy-pregnadien-(5,16)-on-(20) (XII) aus (XI).

750 mg 3(β)-Acetoxy-17(α)-benzoyloxy-pregnen-(5)-on-(20)⁴⁾ (XI) wurden in einer Claisen-Birne mit Wurstanatz bei 220° geschmolzen,

¹⁾ Vgl. auch U. Westphal, Y. L. Wang, H. Hellmann, B. **72**, 1233 (1939); A. Cohen, J. W. Cook, C. L. Hewett, Soc. **1935**, 445.

²⁾ C. K. Ingold, Chem. Reviews **15**, 225 (1934).

³⁾ Polarisierung in der umgekehrten Richtung sollte zu den 20-Monoacetaten der 17,20-Dioxy-pregnen-(4)-one-(3), oder (unter Umlagerung) zu den 17 (bzw. 17a)-Methyl-D-homo-androsten-(4)-dionen-[3,17a(bzw. 3,17)] führen.

⁴⁾ L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. **21**, 1760 (1938).

darauf der Hals durch eine mit einem Kohlendioxyd-Behälter verbundene und in die Schmelze hineinragende Kapillare verschlossen und ein Wasserstrahlvakuum (10 mm) eingeschaltet. Dann wurde die Temperatur über ein Zeitintervall von $1\frac{1}{2}$ Stunden langsam auf 300° gesteigert. Die unter lebhaftem Sieden der Schmelze abgespaltene Benzoesäure erstarrte im Seitenansatz. Nun wurde die Apparatur mit einer Hochvakuumpumpe verbunden und unter 0,02 mm Druck in Kohlendioxyd-Atmosphäre bei $200\text{--}240^{\circ}$ destilliert, wobei ein beträchtlicher Rückstand in der Birne verblieb. Das Destillat wurde in Chloroform-Äther aufgenommen, dreimal mit 2-n. Sodalösung und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus den Soda-Auszügen wurden beim Ansäuern 100 mg Benzoesäure gewonnen. Der Neutralteil wog 290 mg und krystallisierte aus Methanol in Blättchen vom Smp. $130\text{--}160^{\circ}$. Die gesamte Neutralfraktion wurde, da durch Krystallisation keine befriedigende Trennung der Komponenten zu erreichen war, in wenig Benzol gelöst, mit der 20fachen Menge Petroläther versetzt und über eine aus 9 g Aluminiumoxyd in Petroläther bereitete Säule filtriert. Es wurde mit je 30 cm^3 der in der Tabelle genannten Gemische nachgewaschen.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Produkt, einmal aus Methanol umkrystallisiert
1—3	Benzol-Petroläther (1:20)	Spur Öl
4	„ „ (1:9)	—
5	„ „ (1:5)	—
6	„ „ (1:3)	Spur Öl
7—9	„ „ (1:2)	Nadeln, Smp. $137\text{--}143^{\circ}$
10—12	„ „ (1:1)	„ „ $137\text{--}143^{\circ}$
13	Benzol	Gemisch, Smp. $140\text{--}160^{\circ}$
14—19	„	Nadeln, Smp. $168\text{--}173^{\circ}$
20	Benzol-Äther (9:1)	„ „ $170\text{--}174^{\circ}$
21	„ „ (7:3)	„ „ $165\text{--}170^{\circ}$
22	„ „ (3:2)	Öl
23	Äther	„
24	Chloroform	Spur Öl

Nebenprodukt (XIII). Aus den Fraktionen 7—12 wurden nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol 17 mg prismatischer Nadeln erhalten, die nach Erweichen bei ca. 138° bei $142\text{--}143^{\circ}$ schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{13} = -106^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,850$ in Aceton).

8,493 mg Subst. zu $0,9994\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{13} = -0,90^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Zur Analyse wurde bei 0,005 mm Druck und $130\text{--}135^{\circ}$ Blocktemperatur sublimiert.

2,880 mg Subst. gaben 8,953 mg CO_2 und 2,531 mg H_2O
 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}$ (296,43) Ber. C 85,08 H 9,52%
 Gef. „ 84,84 „ 9,83%

Hauptprodukt (XII). Die Fraktionen 14—21 wurden nach entsprechender Kontrolle vereinigt und aus Methanol umkrystallisiert, wobei dünne hexagonale Prismen vom Smp. 174° erhalten wurden, die nach Mischprobe mit 3(β)-Acetoxy-pregnadien-(5,16)-on-(20) (XII) identisch waren. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{12} = -29,1^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,619$ in Aceton)¹).

6,190 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{12} = -0,18^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Die Gesamtausbeute betrug 100 mg, unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials (vgl. weiter unten) einer Ausbeute von ca. 20% entsprechend.

Der nicht destillierte Rückstand der Pyrolyse wurde in einem Molekularkolben unter $0,03 \text{ mm}$ Druck destilliert, wobei die Temperatur bis 220° gesteigert wurde. Das so erhaltene Destillat wog 174 mg , der dunkelbraune harzige Rückstand ungefähr gleichviel. Das Destillat wurde in wenig Äther gelöst stehen gelassen, wobei teilweise Krystallisation eintrat. Die Krystalle wogen 60 mg und schmolzen bei $214\text{—}218^{\circ}$. Nach der Mischprobe stellten sie unverändertes Ausgangsmaterial (XI) dar. Die öligen Mutterlaugen wurden chromatographiert, doch konnten so nur noch ca. 10 mg Ausgangsmaterial, Smp. $214\text{—}215^{\circ}$, erhalten werden; alle anderen Eluate blieben ölig.

Allo-pregnan-on-(20) (XIV) aus (XIII).

25 mg Substanz (XIII) vom Smp. $142\text{—}143^{\circ}$ wurden in 1 cm^3 Eisessig mit 25 mg Platin(IV)-oxyd hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war in $1\frac{1}{2}$ Stunden beendet und betrug $12,2 \text{ cm}^3$ ($4,5 \text{ cm}^3$ für den Katalysator, $7,7 \text{ cm}^3$ für die Substanz). Diese Menge entspricht der für 4 Doppelbindungen berechneten. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat zur Trockne gedampft, der Rückstand in $0,8 \text{ cm}^3$ Eisessig gelöst, $0,8 \text{ cm}^3$ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 16 mg CrO_3) zugegeben und 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 12 mg Neutralprodukt erhalten, das über $0,6 \text{ g}$ Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Mit Benzol-Petroläther (1:20) (5 cm^3) und Benzol-Petroläther (1:4) (20 cm^3) wurde der Hauptteil eluiert und lieferte nach mehrmaliger Krystallisation aus Methanol hexagonale Plättchen vom Smp. $124\text{—}130^{\circ}$. Die geringe Menge verunmöglichte eine schärfere Reinigung, doch lag der Mischschmelzpunkt mit reinem (XIV) (vgl. unten) vom Smp. $128\text{—}130^{\circ}$ bei $124\text{—}128^{\circ}$, zeigte also keine Erniedrigung. Zur Analyse wurde bei 126° Blocktemperatur

¹) A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. **72**, 182 (1939) fanden $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,4^{\circ}$ (in Alkohol).

und 0,03 mm Druck sublimiert, wobei Nadeln vom Smp. 125—129° erhalten wurden.

3,526 mg Subst. gaben 10,764 mg CO₂ und 3,557 mg H₂O

C₂₁H₃₄O (302,48) Ber. C 83,38 H 11,33%

Gef. „ 83,31 „ 11,29%

Da die Analyse scharf auf eine Verbindung C₂₁H₃₄O stimmt, dürfte der unscharfe Schmelzpunkt von einer geringen Beimengung an Pregnan-on-(20), Smp. 116°¹⁾²⁾ herrühren, welche Verbindung in der beschriebenen Reaktionsfolge ebenfalls aus (XIII) entstehen kann.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon. Die Mutterlaugen des obigen Präparates wurden in Methanol gelöst und mit einer methanolischen Lösung von 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin-sulfat versetzt³⁾. Es schied sich alsbald das Hydrazon ab, welches abgenutscht und aus Benzin (Sdp. 120—130°) umkrystallisiert wurde. Dabei wurden Nadeln vom Smp. 212—220° (ohne Zers.) erhalten⁴⁾; die Schmelze rekrystallisierte in langen, zugespitzten, flachen Nadeln. Die Mischprobe mit dem unten beschriebenen 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon von (XIV) lag bei 215—224°; die Schmelze rekrystallisierte in langen, flachen Nadeln.

Allo-pregnan-on-(20) (XIV) aus Allo-pregnan-dion-(3,20)⁴⁾.

75 mg Allo-pregnan-dion-(3,20)⁵⁾, 750 mg Zinkspäne und 2 cm³ Äthanol wurden unter Rückfluss gekocht. Zum Reaktionsgemisch wurde jede Stunde 0,2 cm³ einer Lösung von 1 cm³ konz. Salzsäure in 1 cm³ Äthanol gegeben. Nach beendeter Reaktion dekantiert man heiss, verdampfte nach Zugabe von etwas Wasser den Alkohol im Vakuum, extrahierte den wässrigen Rückstand mit Äther, wusch die Ätherlösung zweimal mit Wasser, 2-n. Sodalösung und mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und dampfte ein. Der krystallisierte Rückstand wurde über 2,3 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Dabei wurde mit Benzol-Petroläther-Gemischen (1:9) das gesuchte Produkt (XIV) eluiert. Nach Krystallisation aus Methanol wurden hexagonale Plättchen vom Smp. 128—130° erhalten; Ausbeute 40 mg. Mit Äther wurde noch unverändertes Ausgangsmaterial eluiert. Die Trennung der beiden Komponenten ist eine scharfe.

¹⁾ A. Butenandt, F. Hildebrandt, H. Brücher, B. **64**, 2529 (1931).

²⁾ Vgl. R. E. Marker, E. J. Lawson, Am. Soc. **61**, 852 (1939).

³⁾ O. L. Brady, Soc. **1931**, 756.

⁴⁾ Vgl. R. E. Marker, E. J. Lawson, Am. Soc. **61**, 852 (1939).

⁵⁾ A. Butenandt, N. Westphal, W. Hohlweg, J. physiol. Ch. **227**, 84. (1934); vgl. A. Butenandt, G. Fleischer, B. **63**, 2094 (1935).

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon¹⁾. 5 mg des Ketons (XIV) wurden in der üblichen Weise²⁾ in das 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon übergeführt. Dieses zeigte nach Krystallisation aus Benzin (Sdp. 120—130°) den Smp. 222—224° und rekrystallisierte aus der Schmelze in langen, zugespitzten, flachen Nadeln.

3(β)-Acetoxy-pregnadien-(5,16)-on-(20) (XII) aus (XVI).

50 mg 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-pregnen-(5)-on-(20)³⁾ wurden in 1 cm³ Pyridin gelöst und unter Zusatz von 0,03 cm³ Phosphoroxychlorid während 3 Stunden auf 100° erhitzt. Dann wurde die dunkle Reaktionslösung unter Rühren in eine Mischung von 1,5 cm³ konz. Salzsäure und 1,5 g Eis gegossen und nach Verschwinden der Eisklumpchen noch 5 Minuten auf 60° erwärmt. Hierauf wurde mit Äther extrahiert, wobei Emulsionen auftraten, und die Ätherlösung mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es hinterblieb ein 22 mg wiegender krystalliner Rückstand, der chromatographisch gereinigt wurde. Mit Benzol-Pentan-Gemischen (1:6 bis 1:1) wurden 16 mg Öl eluiert, das aus Methanol umkrystallisiert 11 mg farblose Nadeln vom Smp. 173—175° lieferte. Die Mischprobe mit authentischem 3(β)-Acetoxy-pregnadien-(5,16)-on-(20) lag bei 174—175°. Die Ausbeute betrug ca. 20 %.

3(β)-Acetoxy-pregnadien-(5,16)-in-(20) (XVII) aus (XV).

1 g 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-pregnen-(5)-in-(20)⁴⁾ (XV) wurden in 5 cm³ Pyridin gelöst und nach Zugabe von 0,5 cm³ Phosphoroxychlorid während 3 Stunden auf 130° erwärmt. Die dunkelgefärbte Lösung wurde nach dem Erkalten unter Rühren auf ein Gemisch von 20 g Eis und 20 g konz. Salzsäure gegossen, ausgeäthert, die Ätherlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Aceton versetzt, wobei 120 mg hexagonale Prismen vom Smp. 175—177° erhalten wurden, welche im Gemisch mit (XV) eine Schmelzpunktserniedrigung von rund 25° zeigten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = -59,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,719$ in Dioxan).

7,190 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,43^\circ \pm 0,02^\circ$.

Die Mutterlaugen waren ölig und wurden chromatographiert. Dabei wurde als einziges krystallines Produkt mit Benzol-Petroläther (1:1) und Benzol eine Substanz eluiert, die nach wiederholtem Um-

¹⁾ Vgl. R. E. Marker, E. J. Lawson, Am. Soc. **61**, 852 (1939).

²⁾ O. L. Brady, Soc. **1931**, 756.

³⁾ H. E. Staveland, Am. Soc. **62**, 489 (1940); C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943); M. W. Goldberg, R. Aeschbacher, E. Hardegger, Helv. **26**, 680 (1943).

⁴⁾ L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. **20**, 1280 (1937).

krystallisieren aus Aceton Prismen vom Smp. 169—170° lieferte, die bei der Mischprobe mit dem obigen Präparat vom Smp. 175—177° keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{19} = -57,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,768$ in Dioxan).

7,680 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,44^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde die Substanz vom Smp. 169—170° im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,740 mg Subst. gaben 11,124 mg CO₂ und 3,017 mg H₂O

C₂₃H₃₀O₂ (338,47) Ber. C 81,61 H 8,94%

Gef. „ 81,17 „ 9,03%

3(β)-Acetoxy-pregnadien-(5, 16)-on-(20) (XII) aus (XVII).

a) Nach *Nieuwland*. 120 mg der Substanz (XVII) vom Smp. 175—177° wurden zu einer Lösung von 60 mg Quecksilber(II)-oxyd in 0,4 cm³ Acetanhydrid und 4 cm³ Eisessig gegeben. Nachdem die Substanz in Lösung gegangen war, wurden noch 0,03 cm³ Borfluorid-Äther-Komplex zu der leicht gelblichen Mischung gegeben. Die Farbe vertiefte sich sofort zu Dunkelgelb, um nach einiger Zeit über Orange und Dunkelbraun in ein schmutziges Schwarz überzugehen. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Am anderen Tage wurden 15 cm³ Wasser zugegeben und ausgeäthert, die Ätherlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert, wobei mit Benzol-Äther-Gemischen (9:1) das gesuchte Produkt (XII) eluiert wurde. Diese Eluate, die stark gefärbt waren, wurden im Hochvakuum bei 0,02 mm Druck und 140—160° Badtemperatur sublimiert und das Sublimat aus Methanol umkrystallisiert. So wurden schlanke Prismen vom Smp. 173—174° erhalten, die bei der Mischprobe mit authentischem (XII) keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten, den Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials aber um 30° herabsetzten.

Die Ausbeute betrug 19 mg oder ca. 15%.

b) Nach *Stavely*. Ein Gemisch von 310 mg der Substanz (XVII) (nicht ganz rein, Smp. ca. 165°), 4 cm³ Wasser, 25 cm³ Benzol, 440 mg Quecksilber(II)-chlorid und 0,1 cm³ Anilin wurden unter Rühren während 6 Stunden auf 60° erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in der schon früher beschriebenen Weise¹⁾ aufgearbeitet und das 340 mg wiegende Rohprodukt chromatographiert. Dabei wurde mit Benzol das gesuchte Produkt (XII) eluiert: lange Prismen aus Methanol, Smp. und Mischprobe 173—175°. Ausbeute 25 mg oder 8%. Weitere Eluate lieferten noch 150 mg braune Öle, woraus keine krystallisierten Stoffe erhalten werden konnten.

¹⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, *Helv.* **26**, 185 (1943).

Versuch zur Abspaltung von Essigsäure aus (IX).

150 mg 3(β),17(α)-Diacetoxy-pregnen-(5)-on-(20) (IX)¹⁾, 1 cm³ absolutes Pyridin und 1 cm³ gereinigtes, trockenes Formamid wurden in einem Bombenrohr während 15 Stunden im Anilindampfbad erwärmt. Nach dieser Zeit war das Gemisch dunkelbraun gefärbt. Es wurde in Wasser gegossen, die wässrige Suspension mit viel Äther ausgezogen, die Ätherlösung mit Wasser, 2-n. Salzsäure, 2-n. Soda-lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der krystalline Rückstand wog 116 mg und wurde chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther-Gemischen (1:2) wurde der Hauptteil eluiert: er stellte unverändertes Ausgangsmaterial dar; Smp. und Mischprobe 189—191°. Mit Äther konnte noch eine zweite Substanz von der Säule abgelöst werden, die nach Krystallisation aus Äther bei 208—210° schmolz. (Nach einigen Wochen lag der Schmelzpunkt bei 215—217°). Die Mischprobe mit dem Monoacetat (X) vom Smp. 218—219°²⁾ zeigte keine Schmelzpunkts-erniedrigung. Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,744 mg Subst. gaben 10,123 mg CO₂ und 3,139 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,79 „ 9,38%

Umsetzung von (XVI) mit Phosphortribromid.

a) Nach *Juvala*⁴⁾. 100 mg 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-pregnen-(5)-on-(20) (XVI) und 5 mg Pyridin wurden in Benzol gelöst, die Lösung auf —20° abgekühlt und 28 mg Phosphortribromid in 0,1 cm³ Benzol zugegeben. Die Mischung wurde unter Feuchtigkeitsaus-schluss über Nacht stehen gelassen und am andern Tag noch wäh-rend einer Stunde auf 40° erhitzt. Dann wurde Eis zugegeben, mit Chloroform ausgezogen, die Chloroformlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde wiederholt aus Äther-Pentan umkrystallisiert, wobei schliesslich Prismen vom Smp. 168—170° (nach Umwandlung bei 152°) erhalten wurden. Sie waren bromfrei und zeigten im Gemisch mit authentischem 3(β)-Acetoxy-17a(β)-oxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-on-(17)⁵⁾ ⁶⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung. Nach der Analyse liegt eine O₄-Verbindung vor.

2,574 mg Subst. gaben 6,843 mg CO₂ und 2,024 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 72,55 „ 8,80%

¹⁾ L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. **21**, 1760 (1938).

²⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg, F. Hunziker, Helv. **22**, 707 (1939).

³⁾ Wir danken Hrn. Prof. L. Ruzicka für die Überlassung von Vergleichsmaterial.

⁴⁾ A. Juvala, B. **63**, 1990 (1930).

⁵⁾ H. E. Stavely, Am. Soc. **63**, 3127 (1941).

⁶⁾ Zur Nomenklatur vgl. C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943).

Die Mutterlaugen wurden während 4 Stunden in 1 cm³ Kollidin gekocht, das Gemisch in der üblichen Weise aufgearbeitet und das erhaltene Neutralprodukt chromatographiert. Dabei wurde mit Benzol-Äther (4:1) ein Öl eluiert, das aus Äther-Pentan in Prismen krystallisierte, die den Smp. 172–174° aufwiesen und mit 3(β)-Acetoxy-17a(β)-oxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-on-(17)¹⁾ ²⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Im Gemisch mit (XII) wurde eine Schmelzpunktserniedrigung von rund 20° beobachtet.

Weitere Eluate mit Benzol-Äther-Gemischen (4:1; 3:2 und 2:3) lieferten eine schwerer lösliche Substanz, die aus Äther in flachen Prismen krystallisierte. Smp. 278–280°. Die Mischprobe mit 3(β)-Acetoxy-17a(α)-oxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-on-(17)²⁾ ³⁾ zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) Unter Verwendung von überschüssigem Pyridin. 100 mg der Substanz (XVI), 25 mg Pyridin und 25 mg Phosphortribromid wurden 48 Stunden in benzolischer Lösung bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde noch während einer Stunde auf 50° erwärmt und hiernach das Gemisch aufgearbeitet. Das neutrale Produkt war bromfrei und krystallisierte aus Aceton in flachen Prismen vom Smp. 202–204°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde bei 190–195° Blocktemperatur und 0,03 mm Druck sublimiert.

3,688 mg Subst. gaben 9,966 mg CO₂ und 3,038 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,75 „ 9,22%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der E. T. H., Zürich (Leitung H. Gubser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ H. E. Stavelly, Am. Soc. **63**, 3127 (1941).

²⁾ Zur Nomenklatur vgl. C. W. Shoppee, D. A. Prins Helv. **26**, 201 (1943).

³⁾ L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. **21**, 1760 (1938).