

134. Über Steroide und Sexualhormone.

206. Mitteilung¹⁾.

Zur Reduktion von Ring-D-Dienen der Steroid-Reihe

von H. Heusser, M. Roth, O. Rohr und R. Anliker.

(13. VI. 55.)

Im Zusammenhang mit einer von uns bearbeiteten Variante²⁾ zur Totalsynthese von Steroiden haben wir uns für das Verhalten von Ring-D-Dienen vom Typus I bei deren Reduktion auf chemischem Wege interessiert. In früheren Arbeiten³⁾ liess sich nämlich zeigen, dass sich solche Diené wie z. B. das $\Delta^{5,14,16}$ - 3β -Acetoxy-20-keto-pregnatrien (Ia) auf katalytischem Wege in nahezu quantitativer Ausbeute zu $14\beta,17\alpha$ -Steroiden mit unnatürlicher cis-Verknüpfung der Ringe C und D und anormaler Lage der Seitenkette an C-17 absättigen lassen. Andererseits ist es auch bekannt, dass bei der katalytischen Hydrierung einer isolierten $14,15$ -Doppelbindung Steroide mit normaler trans-Verknüpfung der Ringe C und D entstehen⁴⁾. Eine Voraussetzung für diesen sterischen Verlauf bei der Absättigung dieser isolierten $14,15$ -Doppelbindung ist die Konfiguration der Seitenkette an C-17, welche die „äquatoriale“ 17β -Lage einnehmen muss⁵⁾. Ein solches Beispiel stellt der Übergang von VIIIa in 3β -Acetoxy-20-keto- 5α -pregnan⁶⁾ dar.

Aus Arbeiten von *Butenandt*⁷⁾ und Untersuchungen aus unseren Laboratorien⁶⁾⁸⁾ geht weiter hervor, dass von den vier möglichen, an C-14 und C-17 isomeren ($14\alpha,17\beta$; $14\alpha,17\alpha$; $14\beta,17\alpha$ und $14\beta,17\beta$) 20-Keto-pregnan-Derivaten dasjenige mit normaler Konfiguration an

¹⁾ 205. Mitt., Helv. **38**, 1171 (1955).

²⁾ Über diese Arbeiten soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

³⁾ *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier*, Helv. **29**, 942, 949 (1946); vgl. dazu auch *K. Meyer*, Helv. **29**, 718 (1946); *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser & Kd. Meier*, Helv. **29**, 2023 (1946); *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser & E. Angliker*, Helv. **30**, 385 (1947).

⁴⁾ *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier*, Helv. **29**, 942 (1946); *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser & Kd. Meier*, Helv. **30**, 1342 (1947); *Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre*, Helv. **31**, 249 (1948).

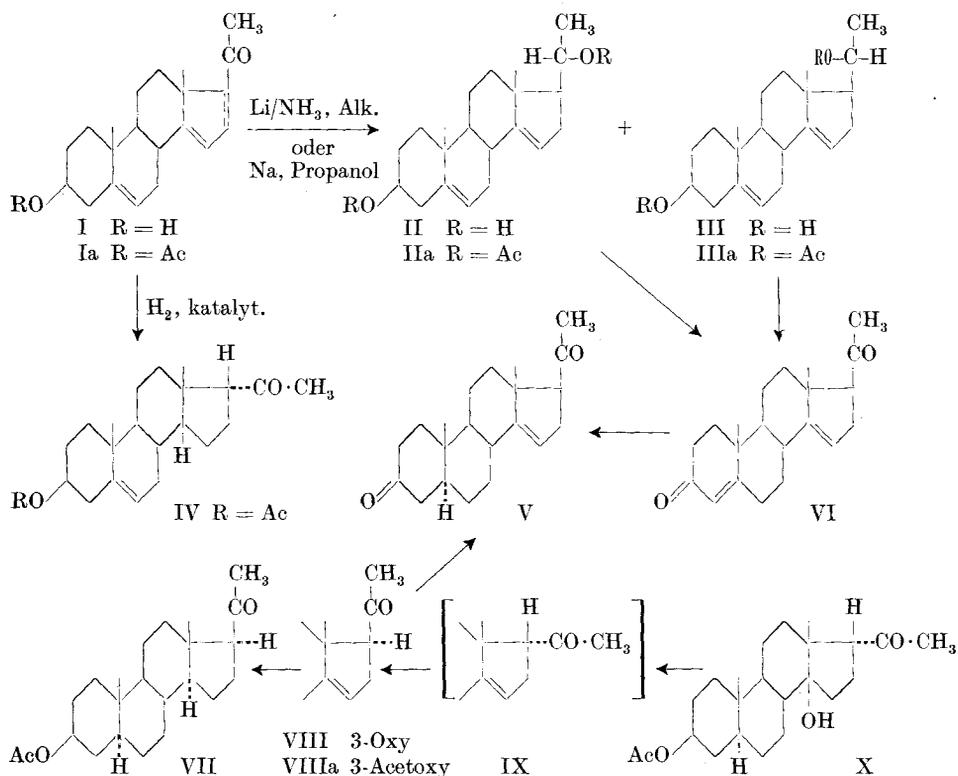
⁵⁾ Ist der Substituent an C-17 jedoch α -ständig angeordnet (pseudo-axial), so führt die katalytische Hydrierung in einheitlicher Reaktion zu $14\beta,17\alpha$ -Steroiden vom Typus IV (vgl. ³⁾).

⁶⁾ *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser & E. Angliker*, Helv. **30**, 395 (1947); vgl. dazu auch *Pl. A. Plattner, H. Heusser & E. Angliker*, Helv. **29**, 468 (1946); *E. Angliker*, Dissertation ETH., Zürich 1948.

⁷⁾ *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul*, Ber. deutsch. chem. Ges. **72**, 1112 (1939); *A. Butenandt & T. F. Gallagher*, Ber. deutsch. chem. Ges. **72**, 1866 (1939).

⁸⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre*, Helv. **31**, 249 (1948).

C-14 und C-17 ($14\alpha, 17\beta$; vgl. VII) und das entsprechende Isomere mit umgekehrten Konfigurationen an C-14 und C-17 ($14\beta, 17\alpha$; vgl. IV) thermodynamisch am stabilsten sind. Diese experimentellen Befunde stimmen mit konformationsanalytischen Betrachtungen bestens überein, nach welchen in den beiden erwähnten Isomeren (IV und VII) die Seitenkette an C-17 die thermodynamisch stabile pseudo-äquatoriale Lage einnimmt.



Gestützt auf die umfangreichen, in der Literatur bereits beschriebenen Untersuchungen¹⁾ über den sterischen Verlauf der Reduktion von α, β -ungesättigten Ketonen mit Lithium in flüssigem Ammoniak interessierte es uns, ob auch im Falle des vinylogenen α, β -ungesättigt-

¹⁾ A. J. Birch, *Quart. Rev.* **4**, 69 (1950); A. L. Wilds, 120th Meeting Amer. chem. Soc., *Abstr. of Papers*, 20 M (1951); E. Schoenewaldt, L. Turnbull, E. M. Chamberlin D. Reinhold, A. E. Erickson, W. V. Ruyle, J. M. Chemerda & M. Tishler, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2696 (1952); F. Sondheimer, R. Yashin, G. Rosenkranz & C. Djerassi, *ibid.* **74**, 2696; K. Heusler, H. Heusser & R. Anliker, *Helv.* **36**, 652 (1953); R. Anliker, *Diss. ETH.*, Zürich 1953; W. S. Johnson, B. Bannister, B. M. Bloom, A. D. Kemp, R. Pappo, E. R. Rogier & J. Szmuszko, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2275 (1953); W. S. Johnson, H. C. Dehm & L. J. Chinn, *J. org. Chemistry* **19**, 670 (1954); A. L. Wilds & N. A. Nelson, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5360 (1953); D. H. R. Barton & G. F. Laus, *J. chem. Soc.* **1954**, 52.

ten Ketons I das thermodynamisch stabilste Endprodukt entstehen würde. Es war nicht im voraus zu entscheiden, ob die Verbindung I als vinyloges α,β -ungesättigtes Keton unter selektiver Absättigung der 14,15-Doppelbindung zum 16-Dehydro-pregnenolon mit normaler trans-Verknüpfung der Ringe C und D reagieren würde. Andererseits musste in Betracht gezogen werden, dass das Dien-keton I bei der vollständigen Absättigung des konjugierten Systems Verbindungen vom Typus IV und VII liefern würde. Ein weiterer möglicher Verlauf der Reduktion liegt in einem 1,4-Angriff, wobei Δ^{14} -ungesättigte Steroide mit normaler Konfiguration an C-17 entstehen. Die Untersuchungen haben nun gezeigt, dass die letztere der hier diskutierten Möglichkeiten als Hauptreaktion stattfindet.

So lieferte das Keto-dien I bei der Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak unter Zusatz von Propanol¹⁾ ein komplexes Gemisch von Substanzen, aus welchem sich als Hauptprodukte die beiden an C-20 isomeren $\Delta^{5,14}$ -3 β ,20-Dioxy-pregnadiene (II und III) isolieren liessen²⁾. Von Interesse ist es, dass die Reduktion der Verbindung I mit Natrium in Propanol viel einheitlicher verlief, wobei in ca. 50-proz. Ausbeute als einziges kristallisiertes Produkt die 20 α -Oxy-Verbindung II entstand. Die beiden isomeren Δ^{14} -20-Oxy-pregnen-Derivate II und III wurden durch ihre Diacetate IIa und IIIa näher charakterisiert. Auf Grund der charakteristischen Drehungsverschiebungen³⁾, die beim Übergang der freien Oxy-Verbindungen II und III zu den entsprechenden Acetaten IIa und IIIa auftraten, liessen sich Anhaltspunkte über deren Konfiguration an C-20 gewinnen (vgl. Tab. 1). In Übereinstimmung mit dieser Annahme steht auch die Tatsache, dass bei der Reduktion von I mit Natrium in Propanol vorwiegend die 20 α -Oxy-Verbindung II gebildet wird⁴⁾. Eine Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Ableitungen ist, dass in den Verbindungen II und III die Seitenkette an C-17 die normale 17 β -Konfiguration einnimmt⁵⁾.

Dass sich die beiden Reduktionsprodukte II und III nur durch eine Isomerie an C-20 voneinander unterscheiden und zudem noch das

¹⁾ Siehe Fussnote 1 von Seite 1179.

²⁾ In ca. 30-proz. Ausbeute liess sich eine weitere, bei 255° schmelzende Verbindung isolieren, welche bisher nicht näher untersucht wurde.

³⁾ An Hand einer grossen Anzahl von Beispielen konnte schon in Arbeiten von P. Wieland & K. Miescher, *Helv.* **32**, 1922 (1949); L. F. Fieser & M. Fieser, *Experientia* **4**, 285 (1948); L. H. Sarett, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1175 (1949), sowie W. Klyne & D. H. R. Barton, *ibid.* **71**, 1500 (1949) gezeigt werden, dass durch Acetylierung von 20 α -Oxy-pregnan-Derivaten eine Verschiebung der molekularen Drehwerte nach der negativen Seite erfolgt, während bei den entsprechenden 20 β -Oxy-Isomeren eine solche nach der positiven Seite stattfindet.

⁴⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks & E. L. Wittbecker, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 777 (1941); P. Wieland & K. Miescher, *Helv.* **32**, 1922 (1949).

⁵⁾ Wie schon erwähnt, führt die Reduktion mit Lithium in Ammoniak in den bis heute bekannten Fällen zu den thermodynamisch stabilsten Endprodukten. Beim Vorliegen einer 14,15-Doppelbindung ist dies, wie das aus dem Übergang von X über IX in VIII hervorgeht, eindeutig die 17 β -Konfiguration.

unveränderte Gerüst der Steroide besitzen, geht aus folgenden Reaktionen hervor. Bei der Oxydation sowohl von II als auch von III nach *Oppenauer* entstand nach erfolgter Behandlung des amorphen Rohproduktes¹⁾ mit Pyridin-Chromsäure-Komplex²⁾ dieselbe Verbindung,

Tabelle 1.

| Verbindung | $[M]_D$ 20-Oxy | $[M]_D$ 20-Acetoxy | $\Delta[M]_D$ Oxy→Acetoxy |
|---|------------------------|-----------------------|------------------------------|
| $\Delta^{5,14}$ -20 α -Oxy-3 β -acetoxy-pregnadien | - 64° ³⁾ | - 128° | - 64° |
| $\Delta^{5,14}$ -20 β -Oxy-3 β -acetoxy-pregnadien | - 263° ³⁾⁴⁾ | - 42° | + 221° |
| Δ^5 -3 β ,20 α -Dioxy-pregnen | - 192° ⁵⁾⁶⁾ | - 194° | - 2° |
| Δ^5 -3 β ,20 β -Dioxy-pregnen | - 204° | - 148° | + 56° |
| Δ^5 -3 β -Acetoxy-20 α -oxy-pregnen | - 223° | - 223° | \pm 0° |
| Δ^5 -3 β -Acetoxy-20 β -oxy-pregnen | - 245° | - 157° | + 88° |
| Δ^4 -3-Keto-20 α -pregnen | + 329° | + 322° | - 7° |
| Δ^4 -3-Keto-20 β -pregnen | + 266° | + 500° | + 234° |

14-Dehydro-progesteron (VI). Die Lage der Doppelbindung und die Konstitution des Gerüsts in diesem noch unbekanntem Gestagen konnte durch seine Verknüpfung mit 3 β -Acetoxy-14 β -oxy-20-keto-5 α ,17 α -pregnan (X)⁷⁾ eindeutig bewiesen werden. Die Dehydratisierung dieser letzteren Verbindung X, deren Konstitution und Konfiguration in jeder Beziehung gesichert ist, haben wir früher⁷⁾ mit Phosphoroxychlorid in Pyridin ausgeführt, wobei über das nicht isolierbare Zwischenprodukt IX unter Isomerisierung an C-17 das Δ^{14} -3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnen (VIIIa) entstand. Wir haben festgestellt, dass diese Dehydratisierung in besserer Ausbeute mit p-Toluolsulfosäure in Eisessig verläuft. Nach Verseifung der Estergruppierung an C-3, gefolgt von einer Oxydation, konnte das Δ^{14} -3,20-Diketo-5 α -

¹⁾ Dass die Oxydation von 20-Oxy-Verbindungen nach *Oppenauer* bei Anwesenheit weiterer Oxy-Gruppen unter Disproportionierung zu Gemischen führen kann, ist bekannt (vgl. dazu *P. Wieland & K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1922 (1949)).

²⁾ *G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyeler & L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).

³⁾ Diese Drehwerte wurden aus den Werten der 3 β ,20-Dioxy-Verbindungen II und III ($[M]_D = -35^\circ$ bzw. -234°) auf die entsprechenden 3-Monoacetate berechnet unter Berücksichtigung der Tatsache, dass beim Übergang von Δ^5 -3 β -Oxy-Verbindungen in ihre Δ^5 -3 β -Acetate eine Verschiebung des molekularen Drehwertes von -29° (im Mittel) stattfindet (vgl. dazu *D. H. R. Barton*, *J. chem. Soc.* **1946**, 1116).

⁴⁾ Berechnete Drehung des Monohydrates.

⁵⁾ Diese und die folgenden Beispiele sind der Arbeit von *P. Wieland & K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1922 (1949), entnommen.

⁶⁾ Drehung des Halbhhydrates.

⁷⁾ *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser & E. Angliker*, *Helv.* **30**, 385 (1947).

pregnen (V) gewonnen werden, welches sich auch aus 14-Dehydroprogesteron (VI) durch dessen sukzessive Behandlung mit Lithium in flüssigem Ammoniak, gefolgt von einer Oxydation, bereiten liess. Mit diesen Reaktionen ist sowohl die Konstitution von 14-Dehydroprogesteron (VI) als auch der Reduktionsprodukte II und III sichergestellt. Zur Oxydation der in dieser Arbeit beschriebenen, im Kern ungesättigten Oxy-Steroide hat sich ein Verfahren, das bereits von Jones und Mitarbeitern¹⁾ in der Polyporensäure-Reihe mit Erfolg angewandt worden war, bestens bewährt²⁾. Es besteht in der Titration solcher Alkohole in Aceton mit einer schwefelsauren Chrom(VI)-oxyd-Lösung.

Mit diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich Ring-D-Diene vom Typus I mit Hilfe einer chemischen Reduktion in Verbindungen überführen lassen, die an C-14 eine Doppelbindung und an C-17 die Konfiguration der natürlichen Steroide aufweisen. Da bei der katalytischen Hydrierung dieser letzteren sich die trans-Verknüpfung der Ringe C und D ausbildet, ist auch ein neuer Weg gewiesen, der ausgehend von Ring-D-Dienen (Typus I) zu natürlichen, im Ring D gesättigten Vertretern dieser Körperklasse führt.

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

Experimenteller Teil³⁾.

Reduktion von $\Delta^5, 14, 16$ -3 β -Oxy-20-keto-pregnatrien (I) mit Lithium und Propanol in flüssigem Ammoniak⁴⁾. In einem 3-Hals-Kolben von $\frac{1}{2}$ l Inhalt wurden 300 cm³ Ammoniak kondensiert, das über Kaliumhydroxyd und blanken Natriumschnitteln getrocknet worden war. Bei -45° bis -50° wurden unter gutem Rühren mit einem Vibromischer rasch 60 mg blankes Lithium zugegeben und anschliessend der tiefblauen Lösung 1,063 g $\Delta^5, 14, 16$ -3 β -Oxy-20-keto-pregnatrien (I) in 40 cm³ absolutem Dioxan-Äther (1:1) zugetropft. Nach einer weiteren Std. Rühren bei -40° wurden innerhalb von 30 Min. langsam 10 cm³ abs. Propanol tropfenweise zugegeben. Dabei entfärbte sich die Lösung.

Durch Zugabe von weiteren 30 mg Lithium färbte sich das Reaktionsgemisch wieder blau. Nach 15 Min. Rühren tropfte man wiederum Propanol bis zur völligen Entfärbung zu. Zur Vervollständigung der Reduktion wurde diese Operation wiederholt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch noch 30 Min. unter gutem Durchmischen bei -40° belassen. Darauf verdünnte man mit 200 cm³ Äther und trieb das Ammoniak durch Durchleiten von Stickstoff und gelindes Erwärmen möglichst rasch ab. Das weitgehend von Ammoniak befreite Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis gegossen, mit 2-n. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion angesäuert und schliesslich mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Reaktionsgemisch wurde an 30 g Aluminium-

¹⁾ R. G. Curtis, I. Heilbron, E. R. H. Jones & G. F. Woods, J. chem. Soc. 1953, 461.

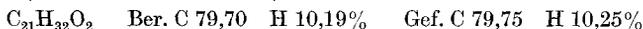
²⁾ Diese experimentell besonders leicht durchzuführende und ausserordentlich schnell verlaufende Reaktion lieferte bei zahlreichen in unseren Laboratorien untersuchten gesättigten und ungesättigten Oxy-Steroiden vorzügliche Ausbeuten (bis 96%) an den entsprechenden Ketonen.

³⁾ Die Smp. wurden in evakuierten Röhren bestimmt.

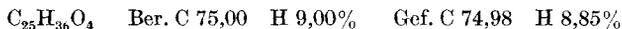
⁴⁾ Vgl. dazu Fussnote 1, Seite 1180.

oxyd (Akt. III) adsorbiert. Mit Benzol konnten 67 mg Öl eluiert werden, das verworfen wurde. Die Ätherfraktionen lieferten 690 mg kristallines Produkt, während sich mit Essigester 296 mg einer Verbindung isolieren liessen, die aus Aceton umkristallisiert bei 255° schmolz¹⁾. Die Äthereluat (690 mg) konnten durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol in 3 Fraktionen aufgetrennt werden. Die in Platten kristallisierende 1. Fraktion (100 mg) schmolz bei 210–212°, während die 2. Fraktion (235 mg) in Nadeln kristallisierte (Smp. 208–212°). Die letzte Fraktion (285 mg) bestand aus einem Gemisch von Verbindungen, das sich auch nach wiederholtem Chromatographieren an Aluminiumoxyd nicht weiter auftrennen liess und das, wie seine Absorption im UV. zeigt ($\lambda_{\max} = 300 \text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 2,518$; $\lambda_{\max} = 240 \text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 3,760$), neben etwas Ausgangsmaterial eine weitere ungesättigte, unbekannte Verbindung enthält.

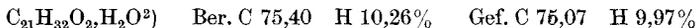
$\Delta^{5,14,3\beta,20\alpha}$ -Dioxy-pregnadien (II). Eine Probe der 1. Fraktion wurde zur Analyse dreimal aus Methanol umkristallisiert und bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11^{\circ}$ ($c = 0,440$ in Chloroform).



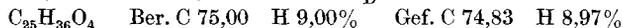
$\Delta^{5,14,3\beta,20\alpha}$ -Diacetoxy-pregnadien (IIa). 75 mg Dioxy-pregnadien II wurden in 3 cm³ Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid 12 Std. stehengelassen und anschliessend in üblicher Weise aufgearbeitet. Das ölige Reaktionsprodukt wurde durch Aluminiumoxyd (Akt. III) filtriert. Das kristalline Diacetat (85 mg) wurde zur Analyse viermal aus Methanol-Wasser umgelöst. Das in Nadeln kristallisierende Präparat (Smp. 178–179°) wurde 3 Tage bei 100° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32^{\circ}$ ($c = 1,021$ in Chloroform).



$\Delta^{5,14,3\beta,20\beta}$ -Dioxy-pregnadien (III). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser schmolz die in Nadeln kristallisierende 2. Fraktion bei 215–217°. Das Präparat von III wurde 3 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet. $[\alpha]_{\text{D}} = -70^{\circ}$ ($c = 0,510$ in Chloroform).



$\Delta^{5,14,3\beta,20\beta}$ -Diacetoxy-pregnadien (IIIa). 100 mg $\Delta^{5,14,3\beta,20\beta}$ -Dioxy-pregnadien (III) wurden in der oben erwähnten Weise acetyliert und anschliessend an Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Im Gegensatz zum bereits beschriebenen Diacetat IIa³⁾ liess sich dieses Diacetat IIIa schon mit Petroläther eluieren. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum 3 Tage bei 100° getrocknet. Smp. 178–179°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,5^{\circ}$ ($c = 0,993$ in Chloroform).



Eine Mischprobe mit dem Diacetat IIa zeigte eine Erniedrigung des Smp. von 20°.

Reduktion von $\Delta^{5,14,16,3\beta}$ -Oxy-20-keto-pregnatrien (I) mit Natrium in Propanol. 100 mg Trien-keton I wurden in 20 cm³ absolutem Propanol gelöst. Innerhalb von 30 Min. wurden der siedenden Lösung 300 mg blanke Natriumschnitzel zugegeben. Nach weiteren 50 Min. hatte sich alles Natrium umgesetzt. Das kalte Reaktionsgemisch wurde sorgfältig mit Wasser verdünnt und mit 2-n. Salzsäure neutralisiert. Nach dem Abdampfen des Propanols im Vakuum wurde das Gemisch durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt liessen sich durch vorsichtiges Kristallisieren aus Methanol 60 mg des bereits beschriebenen $\Delta^{5,14,3\beta,20\alpha}$ -Dioxy-pregnadiens (II)⁴⁾ isolieren. Die Mutterlaugen wurden zur Trockne eingedampft und acetyliert.

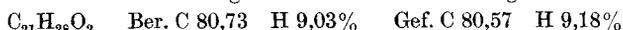
¹⁾ Über die Konstitution dieser Verbindung wird später berichtet werden.

²⁾ Auch durch weiteres Trocknen konnte dieses Präparat nicht wasserfrei erhalten werden. Nach einmaligem Sublimieren im Hochvakuum zeigte diese Verbindung Verbrennungswerte, die auf das Vorliegen eines Halhydrates schliessen lassen. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: ber. C 77,47; H 10,23%; gef. C 77,50; 77,89; H 10,42; 10,00%.

³⁾ Diese Verbindung konnte mit Petroläther-Benzol-(9:1 und 4:1)-Gemischen eluiert werden.

Aus dem resultierenden Gemisch (41 mg) konnte auch nach wiederholtem Kristallisieren und Chromatographieren weder das 20 β -Isomere IIIa noch eine andere einheitliche Verbindung isoliert werden.

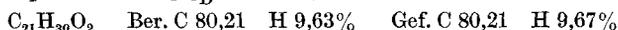
$\Delta^{4,14}$ -3,20-Diketo-pregnadien (VI). a) Aus $\Delta^{4,14}$ -3 β ,20 α -Dioxy-pregnadien (II). 120 mg $\Delta^{4,14}$ -3 β ,20 α -Dioxy-pregnadien (II) wurden in 6 cm³ absolutem Benzol und 3 cm³ trockenem Aceton gelöst und mit 400 mg Aluminium-t.-Butylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 22 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde darauf in Äther aufgenommen und die ätherische Schicht mit verd. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Zur Nachoxydation versetzte man das amorphe Rohprodukt (105 mg) in 1 cm³ Pyridin gelöst mit Pyridin-Chromtrioxyd-Komplex¹⁾ (70 mg Chromtrioxyd in 1 cm³ Pyridin) und bewahrte dieses Gemisch 12 Std. bei Zimmertemperatur auf. Dieses wurde anschliessend in Wasser eingerührt und durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Aluminiumoxyd, Akt. III). Die Petroläther-Benzol-(9:1 und 4:1)-Fraktionen lieferten 60 mg Diketon VI, das aus Petroläther in Nadeln kristallisierte. Smp. 128–129°. Nach der Sublimation und zweimaliger Kristallisation aus Methanol-Wasser schmolz das Präparat bei 134–135°. Es wurde 3 Tage bei 90° im Hochvakuum getrocknet.



b) Aus $\Delta^{5,14}$ -3 β ,20 β -Dioxy-pregnadien (III). Eine Lösung von 100 mg Dioxy-dien III in 20 cm³ Aceton wurde auf 0° gekühlt. Anschliessend wurde eine 8-n. „Kiliani-Lösung“²⁾ bis zur bleibenden Gelbfärbung zugetropft (0,3 cm³). Nach 10 Min. Stehen bei 0° wurde das Reaktionsgemisch verdünnt und durch Extraktion mit Äther in bekannter Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde darauf zur Isomerisierung in 20 cm³ Methanol aufgenommen und mit 2 Tropfen 2-n. Schwefelsäure versetzt und 5 Min. bei 50° belassen. Die braune Reaktionslösung wurde im Vakuum von Methanol befreit, in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und eingedampft. Die rohe Verbindung VI wurde durch Aluminiumoxyd (Akt. III) filtriert. Das reine Diketon VI (75 mg) schmolz bei 134–135°.

Das Präparat von VI, das in äthanolischer Lösung im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 240 m μ , log $\epsilon = 4,1$, zeigt, erwies sich mit der nach a) gewonnenen Verbindung VI in jeder Beziehung als identisch.

Δ^{14} -3,20-Diketo-5 α -pregnen (V). 60 mg Diketo-dien VI wurden in 10 cm³ absolutem Äther gelöst unter Feuchtigkeitsausschluss bei –45° in eine trockene Lösung von 50 mg Lithium in 50 cm³ flüssigem Ammoniak getropft. Nach gutem Durchmischen mit dem Vibromischer (1 Std.) wurde mit 10 cm³ Propanol und 20 mg Lithium versetzt und weitere 30 Min. gerührt, wobei sich die Lösung entfärbte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, mit 2-n. Salzsäure neutralisiert und in schon beschriebener Weise aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt (40 mg) wurde in 10 cm³ Aceton gelöst und bis zur bleibenden Gelbfärbung mit 8-n. „Kiliani-Lösung“ versetzt (Verbrauch 2,5 cm³). Das so erhaltene Reaktionsgemisch goss man in Wasser und extrahierte organische Anteile mit Äther. Die rohe Verbindung wurde an Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol-(2:1 und 1:1)-Gemischen liessen sich 25 mg Diketon V eluieren. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Methanol-Wasser umgelöst und bei 90° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 186–187°. $[\alpha]_D^{20} = +77^\circ$ (c = 0,928 in Chloroform).



Δ^{14} -3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnen (VIIIa). 100 mg 3 β -Acetoxy-14 β -oxy-5 α -17-iso-pregnan (X)³⁾ wurden in 25 cm³ Eisessig gelöst, mit 40 mg p-Toluolsulfosäure

¹⁾ G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyeler & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

²⁾ 266 g Chromtrioxyd in 230 cm³ konz. Schwefelsäure und 400 cm³ Wasser gelöst und auf 1000 cm³ mit Wasser ergänzt.

³⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser & E. Angliker, Helv. **30**, 385 (1947).

versetzt und 30 Min. am Rückfluss erhitzt. Nach teilweisem Eindampfen wurde das Reaktionsgemisch in Wasser eingerührt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Schicht wurde mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das amorphe Rohprodukt wurde auf eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd (Akt. III) gegeben. In den Petroläther-Benzol-(4:1)-Fraktionen waren insgesamt 67 mg der Verbindung VIIIa enthalten. Nach dreimaligem Kristallisieren aus Methanol-Wasser schmolz das Präparat bei 130–131° und wurde 3 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +43^{\circ}$ ($c = 1,071$ in Chloroform).

$C_{23}H_{34}O_3$ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,12 H 9,63%

Mit Tetranitromethan zeigte VIIIa eine für trisubstituierte Doppelbindungen typische tiefgelbe Farbreaktion.

Δ^{14} -3 β -Oxy-20-keto-5 α -pregnen (VIII). 67 mg Acetat VIIIa wurden in 3 cm³ 4-proz. methanolischer Kalilauge 2 Std. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde das Verseifungsprodukt in üblicher Weise aus der Reaktionslösung isoliert. Zur Analyse löste man eine Probe viermal aus Methylenchlorid-Petroläther um und trocknete sie 3 Tage bei 90° im Hochvakuum. Smp. 183–184°. $[\alpha]_D^{20} = +78^{\circ}$ ($c = 0,928$ in Chloroform).

$C_{21}H_{32}O_2$ Ber. C 79,60 H 10,19% Gef. C 79,23 H 10,09%

Δ^{14} -3,20-Diketo-5 α -pregnen (V). 65 mg Δ^{14} -3 β -Oxy-20-keto-5 α -pregnen (VIII) wurden in 2 cm³ Pyridin aufgenommen und zu einer Suspension von Pyridin-Chromtrioxyd-Komplex (35 mg Chromtrioxyd in 1 cm³ Pyridin) gegeben. Das Gemisch wurde 12 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt, anschliessend in Wasser eingerührt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das resultierende ölige Rohprodukt (56 mg) adsorbierte man an 2,5 g Aluminiumoxyd (Akt. III). Mit Petroläther-Benzol-(2:1 und 1:1)-Gemischen liessen sich 36 mg reines Δ^{14} -3,20-Diketo-5 α -pregnen (V) isolieren. Smp. 186–187°. Ein Misch-Smp. mit dem aus 14-Dehydro-progesteron (VI) bereiteten Präparat von V zeigte keine Erniedrigung. Ebenso ergaben beide Verbindungen identische IR.-Absorptionsspektren.

Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung der ETH. (Leitung *W. Manser*) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden unter der Leitung der Herren Prof. Dr. *H. H. Günthard* (ETH.) und Dr. *E. Ganz* (CIBA Aktiengesellschaft, Basel) aufgenommen.

Zusammenfassung.

$\Delta^{14,16}$ -20-Keto-diene der Steroid-Reihe (vgl. I) gehen bekanntlich bei der katalytischen Hydrierung in gesättigte Verbindungen über, die im Unterschied zu den natürlichen Vertretern dieser Körperklasse sowohl an C-14 als auch an C-17 die entgegengesetzte Konfiguration (14 β ; 17 α) aufweisen. Im Gegensatz dazu liefern dieselben Verbindungen (vgl. I) bei der chemischen Reduktion unter selektiver Absättigung der 16,17-Doppelbindung Δ^{14} -Pregnen-Derivate mit normaler Konfiguration an C-17. Diese letzteren lassen sich in bekannter Weise in die entsprechenden natürlichen Vertreter überführen. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen wurde ein neues ungesättigtes Gestagen, das 14-Dehydro-progesteron, bereitet.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich,
und *Chemisch-Pharmazeutische Fabrik*
Dr. H. Wuthier AG., Kreuzlingen.