

109. Über Steroide und Sexualhormone

210. Mitteilung¹⁾Die Synthese von 18-Nor-progesteron und des
13 α , 17 α -18-Nor-progesteronsvon R. Anliker²⁾, M. Müller³⁾, M. Perelman⁴⁾, J. Wohlfahrt³⁾ und H. Heusser⁵⁾

(14. III. 59)

Bekanntlich bestand bis vor kurzem die Ansicht, dass sich das progestative Hormon Progesteron durch eine besonders grosse Strukturspezifität auszeichne. Trotzdem fehlte es nicht an Versuchen, Verbindungen ähnlicher Struktur herzustellen, welche in ihrer Wirkung dem genuine Hormon gleichkommen oder diese sogar übertreffen. Unter diese reihen sich die 9,11- und 11,12-Dehydro-Derivate⁶⁾, das 17 α -Methyl-progesteron⁷⁾, das 11-Dehydro-17 α -methyl-progesteron⁸⁾ und speziell auch das hochaktive 19-Nor-progesteron⁹⁾, welches anscheinend bereits von EHRENSTEIN¹⁰⁾ im Gemisch mit anderen Stereoisomeren über mehrere Stufen aus Strophanthidin erhalten worden war.

In neuester Zeit sind eine ganze Reihe weiterer progestativ aktiver Hormone bekannt geworden, von denen die folgenden besonders hervorgehoben werden sollen: Das Capronat¹¹⁾ und Acetat¹²⁾ des 17 α -Hydroxy-progesterons, das 17 α -Brom-progesteron¹³⁾, das 9 α -Brom-11-keto-progesteron¹⁴⁾, das 14-Methyl-11-keto-progesteron¹⁵⁾ sowie das 6 α -Methylprogesteron¹⁶⁾, das 6 α -Methyl-17 α -acetoxyprogesteron¹⁶⁾.

¹⁾ 209. Mitt. F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA & O. JEGER, *Helv.* **42**, 388 (1959).

²⁾ Gegenwärtige Adresse: CIBA A.G., Basel

³⁾ Ein Teil dieser Arbeit ist in den Dissertationen M. MÜLLER und J. WOHLFAHRT, ETH, Zürich 1958, enthalten.

⁴⁾ Fellow in Cancer Research of American Cancer Society, 1956–1957.

⁵⁾ Gegenwärtige Adresse: F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel.

⁶⁾ C. W. SHOPPEE & T. REICHSTEIN, *Helv.* **24**, 351 (1941); A. C. MEYSTRE, E. TSCHOPP & A. WETTSTEIN, *Helv.* **31**, 1463 (1948); P. HEGNER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **26**, 715 (1943).

⁷⁾ P. A. PLATTNER, H. HEUSSER & P. T. HERZIG, *Helv.* **32**, 270 (1949); H. HEUSSER, C. R. ENGEL, P. T. HERZIG & P. A. PLATTNER, *Helv.* **33**, 2229 (1950); H. H. GÜNTARD, E. BERIGER, C. R. ENGEL & H. HEUSSER, *Helv.* **35**, 2437 (1952).

⁸⁾ C. R. ENGEL, K. F. JENNINGS & G. JUST, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 6153 (1956).

⁹⁾ C. R. DJERASSI, L. MIRAMONTES & G. ROSENKRANZ, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4440 (1953); W. TULLNER & R. HERTZ, *Endocrinology* **52**, 359 (1954).

¹⁰⁾ M. EHRENSTEIN, *J. org. Chem.* **9**, 435 (1944). Vgl. auch M. EHRENSTEIN, G. W. BARBER & M. W. GORDON, *J. org. Chemistry* **16**, 355 (1951); M. EHRENSTEIN, *Chimia* **6**, 287 (1952); C. DJERASSI, M. EHRENSTEIN & B. C. WINSTON, *Liebigs Ann. Chem.* **612**, 93 (1958).

¹¹⁾ Belg. Patent 533335 (Deutsche Priorität 12.12.53) der SCHERING A.G.

¹²⁾ R. B. TURNER, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3489 (1953).

¹³⁾ C. R. ENGEL & H. JAHNKE, *Canad. J. Biochemistry Physiol.* **35**, 1047 (1957).

¹⁴⁾ J. FRIED, W. B. KESSLER & A. BORMANN, *Ann. New York Acad. Sci.* **71**, 494 (1958).

¹⁵⁾ W. VOSER, H. HEUSSER, O. JEGER & L. RUZICKA, *Helv.* **36**, 299 (1953).

¹⁶⁾ H. J. RINGOLD, E. BATRES & G. ROSENKRANZ, *J. org. Chemistry* **22**, 99 (1957); G. COOLEY, B. ELLIS, D. N. KIRK & V. PETROW, *J. chem. Soc.* **1957**, 4112.

ron¹⁷⁾ und das 21-Fluor-progesteron¹⁸⁾. Vom schon lange bekannten peroral wirksamen Äthinyl-testosteron¹⁹⁾ leiten sich die kürzlich hergestellten Analoga 17 α -Äthinyl-19-nor-testosteron²⁰⁾, sein Δ^5 (¹⁰)-Isomeres und das 6 α ,21-Dimethyl-17 α -äthinyl-testosteron²¹⁾ ab.

Progestativ wirksame Verbindungen, denen das Steroid-Gerüst nicht zugrunde liegt, sind die Amphenone²²⁾.

Während somit verschiedene Vertreter von 19-Nor-Verbindungen in der Reihe der progestativ wirksamen Hormone bekannt sind, wurden entsprechende 18-Nor-Verbindungen mit 5gliedrigem Ring-D in der Literatur bisher nicht beschrieben²³⁾²⁴⁾²⁵⁾.

Im Hinblick auf den Befund, dass in der Reihe der gestagenen Hormone die Elimination der Methyl-Gruppe C-19 mit einer Verstärkung der gestagenen Wirksamkeit verbunden ist, schien es uns interessant festzustellen, ob analoge Verhältnisse auch in bezug auf die Methylgruppe C-18 vorliegen. Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, 18-Nor-progesterone zu synthetisieren, um dadurch einen weiteren Einblick in die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirksamkeit bei den Gestagenen zu erhalten.

Wie schon berichtet²⁶⁾²⁷⁾, sind Methylencarbonsäuren vom Typus IX bzw. XI, ausgehend vom Oxim des O-Acetyl-dehydro-iso-androsterons (I) bzw. seinem D-Homo-Analogon gut zugänglich. Dabei machten wir die interessante Feststellung, dass die BECKMANN'sche Umlagerung bei diesen Verbindungen ganz verschieden ab-

¹⁷⁾ J. C. BABCOCK, E. S. GUTSELL, M. E. HERR, J. A. HOGG, L. E. BARNES, W. E. DUKIN & J. C. STUCKI, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2904 (1958).

¹⁸⁾ P. TANNHÄUSER, R. J. PRATT & E. V. JENSEN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2658 (1956).

¹⁹⁾ L. RUZICKA & K. HOFMANN, Helv. **20**, 1280 (1937). J. KATHOL, W. LOGEMANN & A. SERINI, Naturwissenschaften **25**, 682 (1937); H. H. INHOFFEN, W. LOGEMANN, W. HOHLWEG & A. SERINI, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1024 (1938).

²⁰⁾ C. DJERASSI, L. MIRAMONTES, G. ROSENKRANZ & F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4092 (1954). Vgl. auch J. ROCK, G. PINCUS & C. R. GARCIA, Science **124**, 891 (1956).

²¹⁾ Belg. Patent 564 226 (Britische Priorität 17. und 25. 1. 57) der BRITISH DRUG HOUSES Ltd.

²²⁾ M. J. ALLEN & A. H. CORVIN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 117 (1950); M. J. ALLEN, R. HERTZ & W. W. TULLNER, Proc. Soc. exptl. Biol. Med. **74**, 632 (1950); W. L. BENCZE & M. J. ALLEN, J. org. Chemistry **22**, 352 (1957); vgl. auch W. L. BENCZE, L. T. BARSKY, M. J. ALLEN & E. SCHLITTLER, Helv. **41**, 882 (1958).

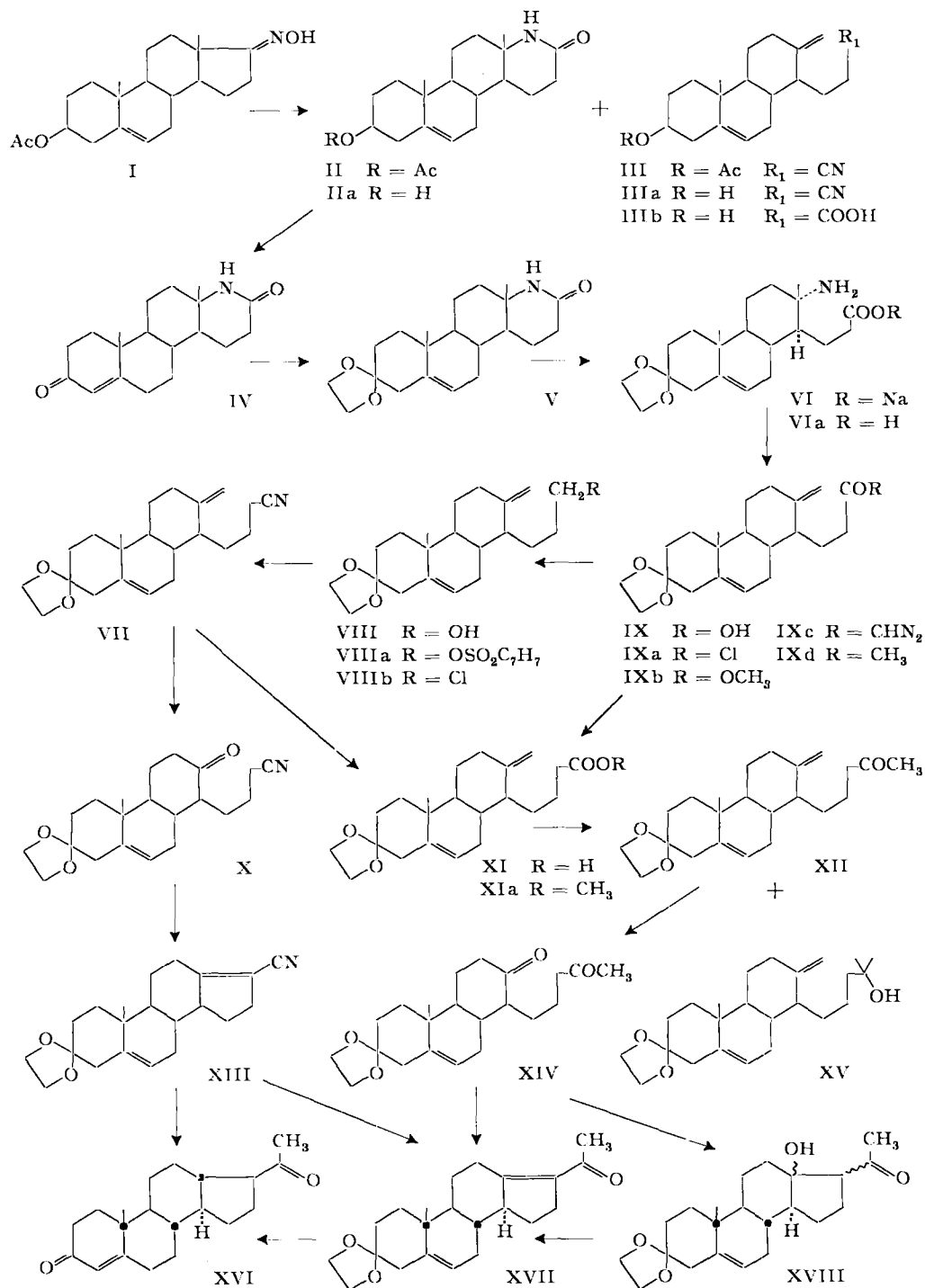
²³⁾ Allerdings sind 18-Nor-steroido vom Typus des ψ -Androstens seit längerer Zeit bekannt. Vgl. H. KÄGI & K. MIESCHER, Helv. **22**, 683 (1939); H. KÄGI & K. MIESCHER, Helv. **32**, 761 (1949); U. WESTPHAL, YIN-LIN WANG & H. HELLMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **72**, 1233 (1939); F. SONDHEIMER, O. MANCERA, M. URQUIZA & G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4145 (1955); O. S. MADAJEVA, Z. Obšč. Chim. **26**, 2937 (1956); **26**, 3198 (1956); W. S. JOHNSON & D. S. ALLEN, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1261 (1957), sowie das totalsynthetisch hergestellte ($\pm$)-18-Nor-D-homoandrostandion-3,17a; W. S. JOHNSON, M. LEMAIRE & R. PAPPO, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4866 (1953).

²⁴⁾ Erst kürzlich haben N. A. NELSON & R. B. GARLAND, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6313 (1957), ein racemisches 18,19-Bisnor-progesteron auf totalsynthetischem Wege hergestellt. Dieses Racemat besitzt nur ca. 2% der gestagenen Wirkung des Progesterons.

²⁵⁾ Ebenfalls zu 18,19-Bisnor-hormonen gelangten W. F. JOHNS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6456 (1958), und G. STORK, H. N. KHASTGIR & A. J. SOLO, *ibid.* **80**, 6457 (1958). Während der erstere Autor von Oestradiol ausging, benützten STORK und Mitarbeiter ein synthetisch zugängliches Diketon mit Perhydrochrysen-Struktur. Das dabei synthetisierte 18,19-Bisnor-progesteron zeigte ca. 10% der Aktivität des Progesterons.

²⁶⁾ H. HEUSSER, J. WOHLFAHRT, M. MÜLLER & R. ANLIKER, Helv. **38**, 1399 (1955).

²⁷⁾ R. ANLIKER, M. MÜLLER, J. WOHLFAHRT & H. HEUSSER, Helv. **38**, 1404 (1955).



läuft. Die nach bekanntem Schema verlaufende Reaktion führte in der D-Homo-Reihe zu den beiden möglichen isomeren Lactamen²⁶⁾²⁸⁾, während das scheinbar nur in *trans*-Form (bezüglich der 13,17-Bindung) vorliegende Fünfring-Oxim I in das Lactam II und das Nitril III (10% Ausbeute) überging²⁹⁾. Die Konstitution des Nitrils III liess sich durch seine Überführung in die Methylen-carbonsäure IIIb sichern.

Durch Oxydation nach OPPENAUER – besser durch Chromsäureoxydation des bromierten Lactams IIa und nachfolgender Entbromierung – wurde das Lactam IIa in das entsprechende α,β -unges. 3-Keton IV übergeführt. Über die Umwandlung analog gebauter Verbindungen der Konstitution IV in Methylen-carbonsäuren vom Typus IX haben wir berichtet²⁶⁾²⁷⁾.

Die Verlängerung der Seitenkette in der Verbindung IX um ein C-Atom gelang auf 2 Wegen. Der Aufbau nach ARNDT-EISTERT führte über das isolierbare Diazo-keton IXc direkt zum bereits früher²⁷⁾ hergestellten Ester XIa. Dieselbe Verbindung liess sich ausgehend vom Ester IXb gewinnen, welcher durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in den Alkohol VIII übergeführt wurde. Aus dem entsprechenden Tosylat VIIIa³⁰⁾ entstand durch Solvolyse mit Kaliumcyanid in alkoholischer Lösung das Nitril VII, welches sich leicht zur Säure XI verseifen liess.

Die Umwandlung der Säure XI in das Methylketon XII³¹⁾ gelang in einheitlich verlaufender Reaktion durch Einwirkung von Lithiummethyl³²⁾ auf die freie Säure XI in Tetrahydro-furan. In ätherischer Lösung dagegen bildete sich neben dem Methylketon XII das unerwünschte Carbinol XV.

Durch Anwendung spezifischer Reaktionsbedingungen³³⁾ liessen sich die beiden Verbindungen VII und XII selektiv an der exocyclischen 13,18-Doppelbindung mit Ozon in pyridinhaltigem Chloroform bei -18° zu den Ketonen X und XIV oxydieren. Mit gutem Erfolg gelang im Falle der Verbindung VII dieselbe Umwandlung durch Einwirkung von Osmiumtetroxyd und nachfolgende Behandlung mit Perjodsäure. Die basenkatalysierte Cyclisation des Diketons XIV mit aktiviertem Aluminiumoxyd führte zum α,β -ungesättigten D-Fünfring-Methylketon XVII, dessen Struktur u. a. auf Grund der Lage des UV.-Absorptionsmaximums³⁴⁾, $\lambda_{\max}$ 256 $m\mu$,

²⁸⁾ Kürzlich beschrieben K. TSUDA & R. HAYATSU, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4107 (1956), eine gleichverlaufende BECKMANN'sche Umlagerung am Beispiel der beiden isolierten isomeren Oxime des 16-Ketocholesterins.

²⁹⁾ Einen solchen Verlauf der BECKMANN'schen Umlagerung beobachteten bereits A. WERNER & A. PIQUET, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 4295 (1904), am Campher-oxim, welches mehrheitlich in das entsprechende Nitril übergeht.

³⁰⁾ In der Nebenreaktion wurde in geringer Menge das Chlorid VIIIb gebildet, welches in reiner Form isoliert und charakterisiert werden konnte.

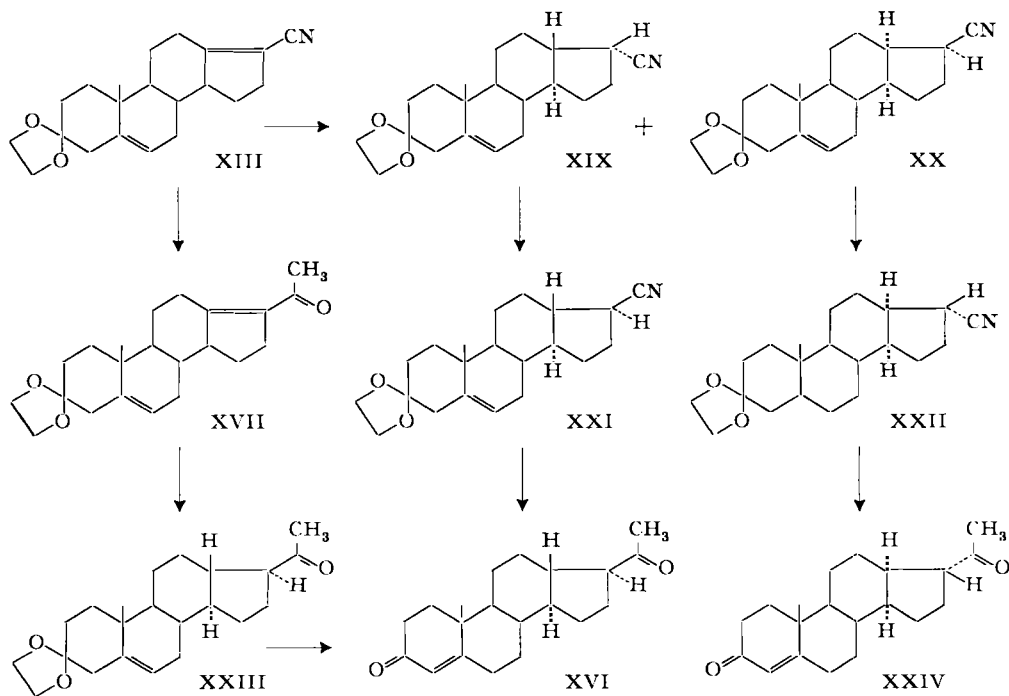
³¹⁾ Der Versuch, die Methylketone IXd bzw. XII durch Einwirkung von Cadmiumdimethyl auf die entsprechenden Säurechloride zu gewinnen, führte unerwarteterweise zu einer Recyclisation des Ringes D. Diese Reaktion soll in einer folgenden Mitteilung dieser Reihe beschrieben werden.

³²⁾ Vgl. zusammenfassende Mitteilung von C. TEGNER, Acta, chem. scand. **61**, 782 (1952); sowie D. A. VAN DORP & J. F. ARENS, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **65**, 338 (1946).

³³⁾ Wir danken den Herren Dres. G. ANNER, J. R. BILLETER & H. ÜBERWASSER, CIBA A.G., Basel, für die Überlassung einer ausführlichen Arbeitsvorschrift. Vgl. dazu J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J. R. BILLETER, K. HEUSLER, H. ÜBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. **40**, 1438 (1957).

³⁴⁾ Die Berechnung der Lage des Absorptionsmaximums nach den von R. B. WOODWARD aufgestellten Regeln ergibt einen Wert von 254 $m\mu$ (J. Amer. chem. Soc. **63**, 1123 (1941); **64**, 76 (1942)).

$\log \epsilon = 4,05$, gesichert ist. Die entsprechende Verbindung mit der konjugierten Doppelbindung in Stellung 16,17 hat bei $231 \text{ m}\mu$ ihr Maximum³⁵). Auch die Zwischenstufe dieser Cyclisation, das Aldol XVIII, liess sich in reiner Form fassen. Die Reduktion des ungesättigten Ketons XVII mit Lithium in flüssigem Ammoniak führte nach Spaltung der Ketalgruppierung mit verdünnter Säure zum 18-Norprogesteron mit *trans*-Verknüpfung der Ringe C/D. Dieselbe Verbindung konnte ausgehend vom Ketonitril X bereitete werden, da auch diese Verbindung durch Einwirkung von Base leicht cyclisiert wurde unter Bildung des α,β -ungesättigten Fünfring-Nitrils XIII. Im IR. liess sich diese intramolekulare Kondensation durch die typische Verschiebung der Nitril-Bande von 2245 cm^{-1} (offenkettiges Nitril X) nach 2200 cm^{-1} (α,β -ungesättigtes Nitril XIII) gut verfolgen. Auch die Lage des UV.-Absorptionsmaximums der Verbindung XIII bei $227 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,16$, spricht für ein α,β,β' -trisubstituiertes, α,β -ungesättigtes Fünfring-Nitril³⁶). Die Umwandlung der 17-ständigen Nitrilgruppe in ein Methylketon erfolgte nach GRIGNARD³⁶) mit Methylmagnesiumbromid und führte zum bereits oben beschriebenen α,β -ungesättigten Methylketon XVII.



Die übliche saure Spaltung des intermediär auftretenden Ketimins musste zur Erhaltung der Ketal-Gruppierung in 3-Stellung unter Druck bei 180° in mit Kohlendioxyd gesättigtem Wasser durchgeführt werden, wobei jeweils ein Teil des Ketimins unverseift blieb.

³⁵) Vgl. O. H. WHEELER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3216 (1956).

³⁶) Vgl. dazu P. A. PLATTNER, H. HEUSSER & A. SEGRE, Helv. **31**, 249 (1948).

Ein recht interessanter Hinweis für die *trans*-Verknüpfung der Ringe C/D in dem von uns dargestellten 18-Nor-progesteron XVI konnte durch die Synthese seines thermodynamisch stabilen Isomeren XXIV mit Ring C/D in *cis*-Verknüpfung gegeben werden.

Die katalytische Hydrierung des α,β -ungesättigten Fünfring-Nitrils XIII mit Palladium-Kohle in Äther³⁷⁾ führte in der Hauptreaktion nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff zum Nitril XX, in welchem – wie später dargelegt wird – die Nitrilgruppe eine pseudo-axiale Stellung einnimmt und die Ringe C/D *cis*-Verknüpfung aufweisen. In 10-proz. Ausbeute konnte ein weiteres Dihydro-Derivat isoliert werden, welches im UV. ebenfalls keine starke Absorption mehr zeigte und dieselbe Elementarzusammensetzung wie die Verbindung XX aufwies. Die Verbindung konnte in der Folge als das durch eine β -seitige *cis*-Wasserstoff-Anlagerung (C-13 und C-17) entstandene Nitril XIX erkannt werden mit *trans*-C/D-Ringverknüpfung. Die beiden isomeren, thermodynamisch instabilen Nitrile XIX und XX epimerisierten sich an C-17 unter Einwirkung einer starken Base zu den thermodynamisch stabilen Verbindungen XXI und XXII. Diese Nitrile XXI und XXII wurden durch die GRIGNARD'sche Reaktion mit Magnesiummethylbromid in die beiden isomeren 18-Nor-progesterone XVI und XXIV umgewandelt, wobei die Verbindung XVI die Konfiguration des natürlichen Hormons (*trans*-C/D-Verknüpfung) aufweist und identisch mit dem durch Reduktion von XVII mit Lithium in flüssigem Ammoniak hergestellten 18-Nor-progesteron XVI ist.

Tabelle 1

	Instabil 14 α , 17 α [M] _D	Stabil 14 α , 17 β [M] _D	Δ [M] _D	Fuss- noten
Progesteron	$\pm 0^\circ$	+ 610°	+ 610°	38)
Pregnenolon	– 442°	+ 73°	+ 515°	38)
Pregnenolon-O-acetyl-Derivat	– 450°	+ 61°	+ 511°	38)
3 β -Hydroxy-20-keto-5 α -pregnan	+ 19°	+ 288°	+ 269°	38)
3, 20-Diketo-5 α -pregnandion	– 47°	+ 402°	+ 449°	38)
Δ^5 -3, 3-Äthylendioxy-18-nor-ätiensäurenitril XIX bzw. XXI (C/D <i>trans</i>)	– 305°	+ 65,4°	+ 370,4°	
5 α -Ätiensäure-methylester	– 130°	+ 170°	+ 300°	39) 40)
3 β -Acetoxy-5 α -ätiensäure-methylester	– 138°	+ 135°	+ 273°	41) 42)
3 β -Acetoxy-ätiensäure-methylester	– 105°	+ 203°	+ 308°	43) 44)
	14 α , 17 β	14 α , 17 α		
Δ^5 -3, 3-Äthylendioxy-18-nor-13 α -ätiensäure- nitril XX bzw. XXII (C/D <i>cis</i>)	– 82°	– 220°	– 138°	

³⁷⁾ S. M. McELVAIN & R. E. STARN, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4571 (1955).

³⁸⁾ In L. F. FIESER & M. FIESER, Natural Products Related to Phenanthrene, Amer. chem. Soc. Monograph Nr. **70**, New York 1949, S. 391.

³⁹⁾ I. RUZICKA, P. A. PLATTNER, H. HEUSSER, J. PATAKI & K. D. MEIER, Helv. **29**, 949 (1946).

⁴⁰⁾ P. A. PLATTNER & A. FÜRST, Helv. **26**, 2266 (1943).

⁴¹⁾ Herrn Prof. T. REICHSTEIN, Basel, danken wir für die Überlassung einer Probe.

⁴²⁾ I. RUZICKA, E. HARDEGGER & C. KAUTER, Helv. **27**, 1164 (1944).

⁴³⁾ K. MEYER, Helv. **29**, 718 (1946).

⁴⁴⁾ T. REICHSTEIN & H. G. FUCHS, Helv. **23**, 658 (1940).

Für die Verbindung XXIV kann demnach zwangsläufig die Konstitution des 18-Nor-13 α ,17 α -progesterons abgeleitet werden.

Auch der Vergleich der Verschiebungen der molekularen Drehwerte beim Übergang von der instabilen 14 α ,17 α - zur stabilen 14 α ,17 β -Konfiguration stützt die vorgenommene Zuordnung der Konfiguration an die Verbindungen XVI und XXIV. So ist die Umwandlung des thermodynamisch instabilen Nitrils XIX (14 α ,17 α) in sein stabiles Isomeres XXI (14 α ,17 β) mit einer Verschiebung des molekularen Drehwertes von + 370,4° verbunden. Verschiebungen des Drehwertes in gleichem Sinn und von derselben Größenordnung zeigen analoge Umwandlungen bei Verbindungen der Pregnan- und allo-Pregnan- sowie der Ätiansäure- und allo-Ätiansäure-Reihen (vgl. Tab. 1). Die Grösse der Drehwertverschiebung ist dabei vom 17-ständigen Substituenten abhängig und nimmt in der Reihenfolge Carboxyalkyl, Nitril, Acyl zu.

Tabelle 2

	[M] _D	19-Nor [M] _D	Δ [M] _D	Fuss- noten
Progesteron	+ 601°	+ 440°	– 161°	38) 9)
Corticosteron	+ 771°	+ 514°	– 257°	45) 46)
17 α -Hydroxy-progesteron	+ 350°	+ 129°	– 221°	47) 46)
17 α -Hydroxy-21-O-acetyl-desoxy- corticosteron	+ 451°	+ 336°	– 115°	45) 46)
Hydrocortison	+ 604°	+ 390°	– 214°	45) 46)
		18-Nor		
Progesteron	+ 601°	+ 402°	– 199°	
		18, 19- Bisnor		
Progesteron	+ 601°	+ 248°	– 353°	25)

Erwähnenswert ist die Feststellung, dass sowohl die Substitution der Methylgruppe C-19⁴⁸⁾, wie auch diejenige der Methylgruppe C-18 durch ein Wasserstoffatom eine gleichsinnige Verschiebung des molekularen Drehwertes in negativer Richtung zur Folge hat (vgl. Tab. 2). Ausgehend vom 18,19-Bisnor-progesteron sind die Drehungsbeiträge der beiden angularen Methylgruppen praktisch gleich gross und additiv.

Die gestagene Wirkung des 18-Nor-progesterons (XVI), gemessen im CLAUBERG-Test⁴⁹⁾, betrug ein Viertel derjenigen des genuine Hormons, Progesteron, während

⁴⁵⁾ In L. F. FIESER & M. FIESER, *Natural Products, Related to Phenanthrene*, Amer. chem. Soc. Monograph **70**, New York 1949, S. 407.

⁴⁶⁾ A. ZAFFARONI, H. J. RINGOLD, G. ROSENKRANZ, F. SONDHEIMER, G. H. THOMAS & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6210 (1954).

⁴⁷⁾ T. REICHSTEIN & J. VON EUW, *Helv.* **21**, 1197 (1938).

⁴⁸⁾ Vgl. dazu auch A. L. WILDS & N. A. NELSON, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5366 (1953), wie auch Fussnote ⁴⁶⁾.

⁴⁹⁾ Die biologischen Prüfungen wurden in der pharmakologischen Abteilung der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel (Leitung Prof. Dr. R. MEIER) durchgeführt. Wir danken dieser Firma für die Durchführung der Versuche.

das 18-Nor-13 α ,17 α -progesteron (XXIV) nur 10% der Wirkung des Progesterons erreicht und somit etwa gleich aktiv ist wie das 18,19-Bisnor-progesteron²⁵⁾.

Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, dass in der Reihe der Gestagenen der Ersatz der Methylgruppe an C-13 durch ein Wasserstoffatom mit einem deutlichen Abfall der biologischen Wirkung verbunden ist, während eine analoge Substitution am C-Atom 10 zu einer Wirkungssteigerung führt. Interessanterweise zeigt das 18,19-Bisnor-progesteron die geringste Aktivität dieser homologen Reihe.

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

Experimenteller Teil⁵⁰⁾

BECKMANN'sche Umlagerung des Oxims I²⁷⁾. 6 g Oxim I und 3 g p-Acetaminobenzolsulfonchlorid wurden in 150 ml absolutem Pyridin gelöst und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von 500 ml Wasser bewahrte man das Reaktionsgemisch weitere 2 Tage bei 20° auf. Die Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und durch Extraktion mit Chloroform in üblicher Weise aufgearbeitet. Das rohe Lactam (5,95 g) lieferte nach Entfärben mit Aktivkohle und Umkristallisieren 4,340 g Blättchen von II vom Smp. 290°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz die Verbindung bei 292–295°. $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (Chloroform).

$C_{21}H_{31}O_3N$ Ber. C 73,00 H 9,05 N 4,05% Gef. C 72,81 H 9,05 N 3,93%

A⁵; 13(18)-3 β -Acetoxy-13,17-seco-androstadien-17-nitril (III). 1,61 g Mutterlaugenrückstand aus der BECKMANN'schen Umlagerung wurden an der 25fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol (1:1) konnten 480 mg einer kristallinen Substanz vom Smp. 104° eluiert werden. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Isopropyläther schmolz die Verbindung bei 107°. $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 1245, 1740 cm^{-1} , s (Acetat), 907, 1647 cm^{-1} , s ($>C=CH_2$), 2260 cm^{-1} , m ($-CN$).

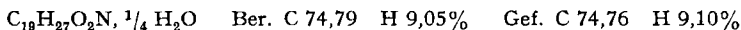
$C_{21}H_{29}O_2N$ Ber. C 77,03 H 8,93 N 4,28% Gef. C 76,69 H 9,05 N 4,41%

Verseifung des Nitrils III zur A⁵; 13(18)-3 β -Hydroxy-13,17-seco-androstadien-17-säure (IIIb)²⁷⁾. 500 mg Nitril III wurden mit einer Lösung von 6,0 g Kaliumhydroxyd in 25 ml n-Butanol und 5 ml Wasser 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit 150 ml Wasser versetzt. Man extrahierte den Neutralteil mit Äther-Chloroform 3:1. Durch Extraktion der angesäuerten wässrigen Lösung mit Methylenchlorid wurden 470 mg Säure gewonnen, die bei 184° schmolz. Das Produkt erwies sich nach spezifischer Drehung, IR.-Spektrum und Misch-Smp. als identisch mit der bereits früher beschriebenen Methylensäure IIIb²⁷⁾.

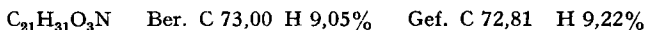
Oxydation des 3 β -Hydroxylactams IIa zum Δ^4 -3-Keto-13 α -amino-13,17-seco-androsten-17-säurelactam-(17 $\rightarrow$ 13) (IV). 100 g Hydroxylactam IIa wurden zusammen mit 7,5 g wasserfreiem Natriumacetat in 1,66 l Eisessig gelöst. Innerhalb von 30 Min. wurde unter kräftigem Rühren eine Lösung von 52,2 g Brom (1 Äq.) in 750 ml Eisessig bei 10–15° zugetropft. Anschliessend fügte man eine Lösung von 33,1 g Chrom(VI)-oxyd (50-proz. Überschuss) in 400 ml 90-proz. Eisessig zu. Nach gutem Umschütteln liess man die Reaktionslösung 12 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Die überschüssige Chromsäure wurde vorsichtig mit 100 ml Methanol zerstört. Unter heftigem Turbinieren gab man 309 g Zinkstaub zu und erwärmte die Reaktionslösung 30 Min. auf 90°. Das noch warme Gemisch wurde filtriert und der Zinkstaub mit Methylenchlorid gut durchgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum bis auf ein kleines Volumen eingedunstet, mit 5 l

⁵⁰⁾ Die Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Die optischen Drehungen wurden in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die Konzentration der Lösungen betrug zwischen 7 und 12 mg/ml. Die IR.-Absorptionsspektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Prisma, und die UV.-Spektren in Feinsprit-Lösung auf einem BECKMAN-Spektrophotometer Modell DK-1 aufgenommen. Zur Bezeichnung der Intensität der IR.-Banden wurden die Abkürzungen s = stark, m = mittel, sch = schwach gewählt.

Wasser verdünnt und wiederholt mit Methylenchlorid extrahiert, welches man der Reihe nach mit 2-n. Salzsäure, kalter 2-n. Natronlauge und schliesslich mit Wasser neutral wusch. Der kristalline, grüne Rückstand der organischen Phase wurde in 700 ml heissem Methanol gelöst und durch Behandlung mit Aktivkohle teilweise entfärbt. Nach Zusatz von 700 ml Essigester wurde bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Man erhielt so 88,1 g ungesättigtes Ketolactam IV vom Smp. 260–261°. Aus der Mutterlauge liessen sich noch weitere 5,9 g Ketolactam isolieren. Nach dreimaligem Umkristallisieren zeigte die reine Verbindung einen konstanten Smp. von 265–266°. Das Analysenpräparat wurde in einem Vakuumexsikkator 7 Tage über Phosphor-pentoxyd getrocknet. $[\alpha]_D^{25} = +84,5^\circ$. UV.-Spektrum: Absorptionsmaximum bei 240 m μ , $\log \epsilon = 4,2$. IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 3200 und 3060 cm $^{-1}$ ($>NH$), 1663, s und 1625 cm $^{-1}$, sch (α,β -ungesättigtes Keton, überdeckt vom Carbonyl der Lactamgruppe).



Äthylenketal V des Δ^4 -3-Keto-13 α -amino-13,17-seco-androsten-17-säurelactam-(17 $\rightarrow$ 13) (IV). Aus einer Lösung von 14,1 g Δ^4 -3-Ketolactam IV in 450 ml abs. Benzol und 20 ml trockenem Äthylenglykol wurden letzte Spuren Wasser durch Abdampfen von etwas Benzol entfernt. Nach Zugabe von 450 mg p-Toluolsulfosäure-monohydrat wurde das Reaktionsgemisch 60 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei das azeotrop abdestillierende Wasser in einem Abscheider aufgefangen wurde. Ca. die Hälfte des Benzols wurde bei reduziertem Druck abdestilliert; dann goss man das Gemisch auf eiskalte 2-n. Natronlauge und extrahierte mit Methylenchlorid. Die mit 2-n. Natronlauge und Wasser gewaschene organische Phase wurde nach dem Trocknen bis zu beginnender Kristallisation eingedampft. Das anfallende Ketallactam V (12,8 g) schmolz bei 298–299°. Aus Methanol kristallisierte die Verbindung in feinen Nadeln. Smp. 302–304°. $[\alpha]_D^{25} = -58,5^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 3180 und 3060 cm $^{-1}$, m ($>NH$), 1678, s und 1610 cm $^{-1}$, m (Lactam) 1100 cm $^{-1}$, s (3-Äthylenketal).



Natriumsalz der Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-13 α -amino-13,17-seco-androsten-17-säure (VI). 105 g Ketallactam V wurden in einem Gemisch von 2 l Butanol und 200 ml Wasser aufgeschlämmt, mit 400 ml festem Natriumhydroxyd versetzt und 5 Std. unter Stickstoff unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten goss man die klare Reaktionslösung auf 4 l Eiswasser. Der Suspension wurde mit Äther das Butanol entzogen. Dann stellte man unter heftigem Durchmischen mit einem Vibrator auf ein pH von 10 ein, sättigte mit Kochsalz und filtrierte nach einigem Stehen. Das so gewonnene Natriumsalz der Aminosäure VIa wurde durch Umfällen aus kaltem Wasser gereinigt. Sehr feine Nadeln vom Smp. 303°. Das Salz wurde bei 90° im Vakuumschrank getrocknet. Neben 82,3 g Natriumsalz der Aminosäure konnten aus dem Ätherextrakt 19,65 g unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden, das wiederum einer Lactamspaltung unterworfen wurde.

HOFMANN'scher Abbau der Ketal-aminosäure VIa zur Δ^5 ;13(18)-3,3-Äthylendioxy-13,17-seco-androstadien-17-säure (IX). 35 g Natriumsalz der Ketalaminosäure VI wurden zusammen mit 400 ml abs. Methanol, 450 g Methyljodid und 100 g wasserfreiem Kaliumcarbonat unter heftigem Durchmischen mit einem Vibrator 3 Tage unter Rückfluss unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Nach 24stündiger Reaktionszeit gab man weitere 100 g Methyljodid zu. Das nicht umgesetzte Methyljodid wurde durch Abdestillieren zurückgewonnen. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celit filtriert und der Rückstand mit abs. Methanol nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bei 40° wurde der weisse, kristalline Rückstand in 600 ml Äthylenglykol gelöst und mit einer Lösung von 150 g Kaliumhydroxyd in 150 ml Wasser versetzt. Unter Einleiten von Stickstoff wurde vorerst langsam auf 135° erhitzt, wobei Wasser und ein Teil des Trimethylamins entwichen. Nach 1 Std. wurde ein Rückflusskühler aufgesetzt und die Badtemperatur im Laufe von 4 Std. auf 160–170° gesteigert. Man goss die erkaltete Lösung auf Eis und trennte neutrale Anteile mit Methylenchlorid ab. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden unter starkem Durchmischen mit einem Vibrator mit eiskalter 5-n. Phosphorsäure auf ein pH von 6,5–7,0 eingestellt. Die ausgefallene Ketalmethylensäure IX wurde mit Methylenchlorid rasch extrahiert. Die organische Schicht hinterliess nach dem Eindampfen 23 g saure Anteile, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Isopropyläther 20,6 g Δ^5 ;13(18)-3,3-Äthylendioxy-13,17-seco-androstadien-17-säure (IX) lieferten. Die in feinen Nadeln kristallisierende Verbindung schmolz

nach dreimaligem Umkristallisieren bei 121°. $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 1708 cm^{-1} , s ($-\text{COOH}$), 1647 und 896 cm^{-1} ($>=\text{CH}_2$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,72 H 8,85%

Methylester IXb. 1,375 g Ketalmethylensäure IX wurden in Chloroform mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung bei 0° verestert. Eine Probe des kristallinen Rohproduktes vom Smp. 90° wurde dreimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 100°. $[\alpha]_D^{20} = -65,7^\circ$ (Chloroform).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,14 H 9,02%

$\Delta^5; 13(18)$ -3,3-Äthylendioxy-13,17-seco-androstadien-17-ol (VIII). 1,37 g Ketalmethylensäure-ester IXb wurden in 100 ml abs. Äther gelöst und zu einer Suspension von 430 mg Lithium-aluminiumhydrid in 10 ml abs. Äther getropft. Das Reaktionsgemisch wurde unter Umrühren mit einem Vibrator 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Reduktionsmittel wurde sorgfältig mit Eiswasser zersetzt. Die Masse wurde nach Zusatz von 1 g Celit filtriert und der Rückstand mit Chloroform gut ausgewaschen. Die organische Phase wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Rohprodukt kristallisierte aus Äther-Petroläther in feinen zu Drusen vereinigten Nadeln. Smp. 95°. $[\alpha]_D^{22} = -69,7^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 3450 cm^{-1} , s ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 1646 und 913 cm^{-1} , m ($>=\text{CH}_2$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,59 H 9,76%

Tosylat VIIla. 500 mg Hydroxy-Verbindung VIII vom Smp. 95° wurden in 3 ml abs. Pyridin gelöst und bei -5° mit 345 mg Tosylchlorid (1,2facher Überschuss) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde geschüttelt, bis sich die Tosylchloridkristalle vollständig aufgelöst hatten. Während dem Stehenlassen über Nacht bei 0° schieden sich Kristalle von Pyridin-hydrochlorid aus. Nach Zufügen von 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde das Gemisch 10 Min. bei 0° gerührt und anschliessend mit Äther extrahiert. Das rohe Tosylat VIIla kristallisierte aus Benzol-Hexan-Petroläther in Nadeln (700 mg) vom Smp. 115°. $[\alpha]_D^{22} = -28,6^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 1647 und 903 cm^{-1} , m ($>=\text{CH}_2$), 1356, 1179 cm^{-1} , s und 815 cm^{-1} , m (1,4-disubstituiertes Phenyl).

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S}$ Ber. C 69,11 H 7,87 S 6,58% Gef. C 68,90 H 7,87 S 6,44%

Der Rückstand der Mutterlauge (80 mg) zeigte eine stark positive Halogen-Reaktion (BEILSTEIN-Probe). Er wurde an Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther liessen sich 32 mg eines sehr unpolaren Produktes isolieren, das aus Äther-Petroläther in feinen Nadeln kristallisierte. Smp. 106°. BEILSTEIN-Probe positiv.

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Cl}$ Ber. C 71,85 H 8,90% Gef. C 71,65 H 8,86%

Es liegt das $\Delta^5; 13(18)$ -3,3-Äthylendioxy-13,17-seco-17-chlor-androstadien (VIIIb) vor.

$\Delta^5; 13(18)$ -3,3-Äthylendioxy-13,17-seco-ätiendiäurenitril (VII). 500 mg Ketaltosylat VIIla wurden in 10 ml abs. Äthanol gelöst und zusammen mit 400 mg Kaliumcyanid 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Kurz nach dem Zusammengeben der beiden Komponenten begann die Ausscheidung des schwerlöslichen Kaliumtosylates. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der kristalline Rückstand (255 mg) schmolz bei 130°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther zeigten die Nadeln einen konstanten Smp. von 140°. $[\alpha]_D^{20} = -69,2^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 2260 cm^{-1} , sch (gesättigtes Alkylnitril), 1648 und 902 cm^{-1} , m ($>=\text{CH}_2$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 77,37 H 9,15 N 4,10% Gef. C 77,40 H 9,23 N 4,21%

Verseifung des Nitrils VII zur $\Delta^5; 13(18)$ -3,3-Äthylendioxy-13,17-seco-ätiendiäure (XI). 300 mg Nitril VII wurden in 25 ml Butanol gelöst und nach Zugabe von 6 g Kaliumhydroxyd und 5 ml Wasser 4 Std. unter Einleiten von Stickstoff unter Rückfluss gekocht. Man goss die Lösung auf Eis und trennte den Neutralanteil mit Chloroform ab (57 mg). Die wässrige Schicht wurde sorgfältig mit 5-n. Phosphorsäure auf ein pH von 6,5-7 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Der neutral gewaschene Extrakt hinterliess nach dem Eindampfen 232 mg kristallines Produkt, das aus Aceton-Isopropyläther in Nadeln vom Smp. 148° kristallisierte. Die Substanz erwies sich mit einem schon früher beschriebenen²⁷⁾ über die D-Homo-Reihe dargestellten Vergleichspräparat als vollkommen identisch.

Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-13-keto-13,17-seco-ätiensäurenitril (X). a) Durch Oxydation mit Osmiumtetroxyd und Perjodsäure-Abbau. Zu einer Lösung von 103 mg Methylenitril VII in 1,5 ml abs. Benzol wurden 77 mg Osmiumtetroxyd gegeben. Kurz darauf begann die Ausscheidung des schwarzbraunen Osmatesters. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Std. unter zeitweiligem Umschütteln stehengelassen. Anschliessend löste man das Gemisch in 7 ml Äthanol, erhitze die Lösung nach Zusatz von 0,7 g Natriumsulfit in 4 ml Wasser 4 Std. unter Rückfluss und filtrierte durch Celit. Das Filtrat wurde im Vakuum stark eingengt und nach Verdünnen mit gesättigter Kochsalzlösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Die so dargestellte 13,18-Glykolverbindung (103 mg) bildete nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser lange feine Nadeln vom Smp. 195°. $[\alpha]_D^{22} = -44^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 2259 cm^{-1} , sch (-CN) und bei 3400 cm^{-1} , s (Hydroxyl-Gruppen).

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$ Ber. C 70,37 H 8,86 N 3,72% Gef. C 70,78% H 9,07 N 3,76%

Das rohe Glykol (100 mg) wurde in einem Gemisch von 12 ml Methanol und 3 ml Pyridin gelöst und nach Zufügen von 500 mg Perjodsäure in 2 ml Wasser 30 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Das rohe Ketonitril X, 90 mg vom Smp. 129°, wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert. Prismen vom Smp. 136–137°. $[\alpha]_D^{22} = -47,3^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 2245 cm^{-1} , sch (aliphatisches Nitril), 1713 cm^{-1} , s (Sechsringketon).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ Ber. C 73,43 H 8,51 N 4,08% Gef. C 73,45 H 8,61 N 4,21%

b) Durch selektive Ozonierung der 13(18)-Doppelbindung im Methylenitril VII. 500 mg Methylenitril VII wurden in 2 ml Pyridin und 8 ml abs. Chloroform (mit 1% Äthanol stabilisiert) gelöst. Bei –15 bis –18° wurden unter heftigem Turbinieren ca. 0,1–0,2 Milliäq. Ozon pro Min. bis zur Aufnahme von genau einem Äq. Ozon mit Hilfe einer Glasfritte durch die Lösung geleitet. Im vorher genau gemessenen Ozonstrom⁵¹⁾ flossen 21,35 mg Ozon pro Min. Nach 200 Sek. (entsprechend 1 Äq. Ozon) wurde die Ozonisation unterbrochen und das Reaktionsgefäß während 10 Min. mit Stickstoff gespült.

Reduktive Spaltung des Ozonids. Die ozonisierte Lösung wurde mit 15 ml eines auf –15° vorgekühlten Gemisches von 4 ml Wasser, 8 ml Pyridin und 4 ml Eisessig verdünnt. Unter heftigem Turbinieren wurde rasch 1 g aktivierter Zinkstaub⁵²⁾ zugegeben. Nach 15 Min. wurde das kalte (–15°) Reaktionsgemisch möglichst rasch filtriert und ausgiebig mit Benzol nachgewaschen. Die organische Phase wurde der Reihe nach mit Wasser, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei 30° sorgfältig abdestilliert. Der kristalline Rückstand wurde an der 30fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol(1:1) liessen sich 120 mg unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 137–138° eluieren. Die Petroläther-Benzol- und Benzol-Fractionen lieferten zusammen 265 mg reines *Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-13-keto-13,17-seco-ätiensäurenitril (X)* vom Smp. 136°, welches mit der über das 13,18-Glykol gewonnenen Verbindung in jeder Beziehung identisch war.

Ringschluss zum Δ^5 ; 13(17)-3,3-Äthylendioxy-18-nor-ätidien-säurenitril (XIII). 100 mg Ketonitril X wurden in 20 ml abs. 0,5-n. alkoholischer Natriumäthylat-Lösung gelöst, eine Std. unter Stickstoff bei Zimmertemperatur stehengelassen und 3 weitere Std. unter Rückfluss gekocht. Die kalte Reaktionslösung wurde auf ein fünffaches Volumen Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Das teilweise kristallisierende Rohprodukt (87 mg) wurde an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol liessen sich 56 mg einer Verbindung isolieren, die ausgezeichnet aus Methanol in groben Prismen kristallisierte. Smp. 170°. Nach zwei weiteren Umkristallisationen stieg der Smp. auf 172–173°. $[\alpha]_D^{22} = -97,0^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum:

⁵¹⁾ Die Kontrolle über die Aufnahme kann auch so erfolgen, dass man anhand einer vorgelegten 0,1-n. Thiosulfatlösung (Kaliumjodid und Stärke enthaltend) die Zeit bis zum Verbrauch einer bestimmten Menge Thiosulfat misst. Nach Ozonisation der ersten Doppelbindung verlangsamte sich die Reaktion bedeutend, d. h. zum Verbrauch einer gleichen Menge Thiosulfat wird weniger Zeit beansprucht, da das Restozon bedeutend ansteigt.

⁵²⁾ Aktiviertes Zink: Zinkstaub wurde mit etwas Wasser angefeuchtet und langsam mit 2-n. Essigsäure versetzt, bis das Zink eine klumpige Form annahm. Dieses wurde mit Wasser gewaschen.

Absorptionsmaximum bei 227 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,16$. IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 2220 cm^{-1} , sch (α,β -ungesättigtes Nitril) 1646 cm^{-1} , m (13,17-Doppelbindung).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 77,50 H 8,36 N 4,30% Gef. C 77,60 H 8,39 N 4,35%

Diazoketon IXc aus A⁵; 13(18)-3,3-Äthylendioxy-13,17-seco-androstadien-17-säure (IX). (ARNDT-EISTERT-Aufbau)⁵³). 6,03 g Methylensäure IX wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit 17,2 ml 1-n. Natronlauge neutralisiert. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den Rückstand trocknete man 4 Std. bei 120° im Hochvakuum. Das fein pulverisierte Natriumsalz wurde dann nochmals 20 Std. im Hochvakuum bei 120° getrocknet. Es wurde in 150 ml abs. Benzol aufgeschlämmt. Nach Zusetzen von 3 ml Pyridin kühlte man die Mischung auf 0°. Innerhalb von 15 Min. wurden unter Rühren 40 g Oxalylchlorid zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 Std. bei 0–5° gehalten. Bei Zimmertemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch dreimaliges Zufügen und Verdampfen von Benzol getrocknet. Das in 150 ml abs. Benzol gelöste Säurechlorid gab man bei –10° zu 120 ml 3-proz. ätherischer Diazomethanlösung und bewahrte die Mischung 12 Std. bei –20° auf. Hierauf wurde die Lösung bei 10° im Vakuum eingedampft. Das rohe Diazoketon löste man in 400 ml Benzol und filtrierte die Lösung durch 61 g Aluminiumoxyd (Akt. III). Die in feinen, gelblichen Plättchen kristallisierende Verbindung IXc wurde dreimal aus Methanol umgelöst. Smp. 136–138° (Zersetzung). IR.-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2110 cm^{-1} ($-\text{N}=\text{N}-$) 892 cm^{-1} , m, 1643 cm^{-1} , sch ($>\text{C}=\text{CH}_2$), 1630 und 3095 cm^{-1} , m (Diao-Keton).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$ Ber. C 71,32 H 8,16% Gef. C 71,22 H 8,21%

WOLFF'sche Umlagerung des Diazoketons IXc zur A⁵; 13(18)-3,3-Äthylendioxy-13,17-seco-ätiensäure (XI). 500 mg frisch gefälltes, mit Wasser und abs. Methanol gewaschenes Silberoxyd wurde in 200 ml abs. Methanol aufgekocht, bis sich ein Silberspiegel bildete⁵³). Dann wurden 5,5 g Diazoketon, gelöst in 500 ml abs. Methanol, zugegeben und die Mischung unter Vibrieren 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von weiteren 200 mg Silberoxyd wurde nochmals 2 Std. gekocht. Dann gab man zur heissen Lösung ca. 1 g Aktivkohle und filtrierte nach dem Erkalten durch Celite. Der durch Eindampfen des Filtrates gewonnene rohe, ölige Methyl ester XIa wurde mit 200 ml 3-proz. methanolischer Kalilauge durch Erhitzen auf 60° während $\frac{3}{4}$ Std. verseift. Aus der erkalteten alkalischen Lösung extrahierte man neutrale Anteile mit Äther (0,8 g). Die wässrige Phase wurde mit 5-n. Phosphorsäure auf pH 6,5–7 neutralisiert. Mit Methylenchlorid liess sich die Säure extrahieren. Durch Umkristallisieren des gelblichen krist. Rohproduktes (3,9 g) konnten 3,2 g reine Methylencarbonsäure vom Smp. 147° erhalten werden. Das Präparat erwies sich in jeder Beziehung als identisch mit Verbindung XI²⁷) (vgl. auch weiter oben).

A⁵; 13(18)-3,3-Äthylendioxy-13,17-seco-20-ketopregnadien (XII). Zu 10 g Ketalmethylensäure XI, in 200 ml abs. Tetrahydro-furan gelöst, wurden innerhalb von 30 Min. 240 ml einer ätherischen Lithiummethyl Lösung (1,59 g Lithiummethyl enthaltend; 30% Überschuss) unter Vibrieren bei Zimmertemperatur zugetropft. Nach 3 Std. goss man die klare, hellgelbe Lösung in Eiswasser und extrahierte neutrale Anteile mit Äther-Methylenchlorid (4:1). Die Lösung wurde mit etwas Aktivkohle entfärbt und eingedampft. Der Rückstand (8,35 g, Smp. 138°) lieferte nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan 6,0 g reines Methylketon XII vom Smp. 152°. $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ (Chloroform).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ Ber. C 78,05 H 9,56% Gef. C 77,75 H 9,62%

Aus der wässrig-alkalischen Lösung konnte durch Neutralisation mit 5-n. Phosphorsäure auf ein pH von 6,5 und anschliessender Extraktion mit Methylenchlorid 1,23 g reines Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Das Carbinol XV liess sich bei dieser Arbeitsweise nicht isolieren. Bei Verwendung von Äther als Lösungsmittel bildete sich das Carbinol XV in nachweisbarer Menge. So konnte bei einem Ansatz mit 550 mg Ketalmethylensäure XI durch Chromatographie des Rohproduktes an Aluminiumoxyd (Akt. III) aus den Benzol- und Benzol-Äther-(1:1)-Fraktionen 42 mg der Verbindung XV isoliert werden, die aus Methylenchlorid-Isopropyläther umkristallisiert bei 106–108° schmolz. $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ (Chloroform).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3, \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 75,16 H 10,25% Gef. C 75,32 H 9,86%

⁵³) Vgl. dazu W. E. BACHMANN & M. CARMACK, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2494 (1941).

Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-13,20-diketo-13,17-seco-18-norpregnen (XIV). 500 mg Methylenmethylketon XII wurden in der gleichen Weise ozonisiert wie das weiter oben beschriebene Δ^5 ; 13(18)-3,3-Äthyl-13,17-seco-ätidien-säurenitril (VII). Das resultierende kristalline Rohprodukt (570 mg) wurde an 15 g Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol (4:1) liessen sich 220 mg Ausgangsmaterial und mit Benzol 270 mg Keto-methylketon XIV eluieren, das aus Methylenchlorid-Hexan kristallisiert bei 201° schmolz. $[\alpha]_D^{20} = -71^\circ$ (Chloroform).

$C_{22}H_{32}O_4$ Ber. C 73,28 H 8,95% Gef. C 73,41 H 8,98%

Δ^5 ; 13(17)-3,3-Äthylendioxy-20-keto-18-nor-pregnadien (XVII). a) Aus Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-13,20-diketo-13,17-seco-18-norpregnen (XIV). 2,7 g Diketon XIV wurden in 108 ml Benzol heiss gelöst, mit 540 ml peroxydfreiem Isopropyläther versetzt und zusammen mit 27 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. I) 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das noch warme Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Aluminiumoxyd mit Aceton nachgewaschen. Das Filtrat hinterliess nach Eindampfen im Vakuum 3,25 g gelbes Öl, das man an 120 g Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbierte. Die ersten Petroläther-Benzol-(4:1)-Fraktionen lieferten insgesamt 991 mg Substanz, die aus Aceton-Wasser in feinen Nadeln kristallisierte. 430 mg reine Verbindung XVII vom Smp. 142°. $[\alpha]_D^{20} = -75,5^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: Absorptionsmaximum bei 256 m μ , log $\epsilon = 4,05$. IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 1679, 1617 cm $^{-1}$, s (α,β -ungesättigtes Keton).

$C_{22}H_{30}O_3, \frac{1}{4}H_2O$ Ber. C 76,14 H 8,83% Gef. C 76,29 H 8,93%

In den folgenden Fraktionen wurden 421 mg Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-13-hydroxy-20-keto-18-norpregnadien (XVIII) aufgefangen, die aus Methanol in feinen Nadeln kristallisierten. Smp. 150–151°. $[\alpha]_D^{28} = -29^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in CH $_2$ Cl $_2$): Banden bei 3460 cm $^{-1}$ (Hydroxyd), 1701 cm $^{-1}$, s (Carbonyl).

$C_{22}H_{32}O_4$ Ber. C 73,30 H 8,95 O 17,75 H aktiv 0,27%

Gef. „ 73,43 „ 9,02 „ 17,60 „ „ 0,24 (heiss); 0,21 (kalt)%

Diese Verbindung XVIII lässt sich nach den oben beschriebenen Bedingungen in das α,β -ungesättigte Keton XVII umwandeln.

Mit den Benzol- und Benzol-Äther-(4:1)-Fraktionen liessen sich noch 1,37 g Ausgangsmaterial eluieren.

b) Aus Δ^5 ; 13(17)-3,3-Äthylendioxy-18-nor-ätidien-säurenitril XIII. Zu einer Lösung von Methylmagnesiumbromid, bereitet aus 9 g Magnesiumspänen, 70 ml abs. Äther und 50 g Methylbromid wurden rasch 2,0 g α,β -ungesättigtes Nitril XIII in 100 ml abs. Äther zufließen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 60 Std. unter Rückfluss erhitzt (Magnet-Rührer) und dann unter Eiskühlung tropfenweise mit Wasser zersetzt. Nach Sättigung der wässrigen Phase mit Ammoniumchlorid extrahierte man mit Chloroform. Der gelb-ölige, stark nach Ammoniak riechende Rückstand wurde in 50 ml Dioxan und 50 ml Wasser gelöst und in einem Einschlussrohr zusammen mit 1 Stück festem Kohlendioxyd 2 Std. auf 180° erhitzt. Das braune Reaktionsgemisch wurde im Vakuum stark eingengt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand wurde an 50 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. In den ersten Petroläther-Benzol-(4:1)-Fraktionen erschien eine kristalline Substanz (712 mg), die aus Aceton-Hexan langsam in länglichen Platten kristallisierte. Smp. 144°. Die Verbindung war nach Smp., Misch-Smp., spez. Drehung, UV.- und IR.-Spektrum mit der nach a) bereiteten Verbindung identisch.

Mit Petroläther-Benzol (1:1), Benzol und Äther wurden weitere 887 mg eines gelben amorphen Produktes isoliert. Die Fraktionen enthielten alle Stickstoff und wiesen im UV.-Spektrum ein starkes Maximum bei 246 m μ , log $\epsilon = 4,2$ –4,3 auf. Wahrscheinlich handelt es sich um unzersetztes α,β -ungesättigtes Ketimin. Das Material wurde wieder der Ketiminspaltung im Stahlrohr zugeführt.

18-Nor-progesteron (XVI). In einem Dreihalskolben wurde sorgfältig getrocknetes Ammoniak-gas kondensiert. In das flüssige Ammoniak (100 ml) wurden unter heftigem Durchmischen mit einem Vibrator rasch blanke Lithium-Schnitzel eingetragen, bis die Lösung blau gefärbt blieb (14 mg). Bei –53° wurde eine Lösung von 200 mg α,β -ungesättigtem Keton XVII in 20 ml abs. Äther im Laufe von 10 Min. zugetropft. Gleichzeitig gab man weitere 42 mg Lithium zu. Das dunkelblau gefärbte Reaktionsgemisch wurde 2 Std. bei –50° vibriert, dann direkt auf 200 g zerstoßenes Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde erschöpfend mit

Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Reduktionsprodukt wurde an der 30fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol 4:1 liessen sich 75 mg kristalline Substanz vom Smp. 98° isolieren. IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 1708 cm^{-1} , s (Methylketon) und 1103 cm^{-1} , s (Ketal).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 75,71 H 9,38% Gef. C 75,66 H 9,40%

Es liegt das Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-20-keto-18-nor-pregnen (XXIII) vor. 66 mg dieser Verbindung wurden in 4 ml Aceton gelöst, mit 4 Tropfen 2-n. Salzsäure versetzt und 20 Min. unter Rückfluss erhitzt. Die gelb gewordene Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der amorphe Rückstand (54 mg) wurde an 1,25 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Die Petroläther-Benzol-(1:1)-Fraktionen lieferten 37 mg Substanz, welche aus Äther-Petroläther in Stäbchen vom Smp. 103° kristallisierte. Nach zweimaligem Umlösen schmolz das reine 18-Nor-progesteron (XVI) bei 109–110°. $[\alpha]_D^{25} = +134^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 242 μ , $\log \epsilon = 4,2$. IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 1710 cm^{-1} , s (Methylketon), 1675, s und 1622 cm^{-1} , m (α,β -ungesättigtes Keton).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,68 H 9,49%

Hydrierung des Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-18-nor-ätiensäurenitrils (XIII). 1,26 g α,β -ungesättigtes Nitril XIII (3,9 mMol) wurden in 50 ml abs. Äther gelöst und nach Zugabe von 400 mg 10-proz. Palladium-Kohle und 10 Tropfen Acetanhydrid in Wasserstoff-Atmosphäre heftig geschüttelt. Nach 3 Std. waren 4,25 mMol Wasserstoff verbraucht, worauf die Hydrierung unterbrochen wurde. Den Katalysator trennte man von der Lösung ab, welche man anschliessend mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser wusch. Das vom Äther befreite Reaktionsprodukt wurde an 50 g Aluminiumoxyd (Akt. II) adsorbiert. Mit den ersten Petroläther-Benzol-(9:1)-Fraktionen liessen sich 121 mg Substanz eluieren, die, aus Petroläther unkristallisiert, bei 82–84° schmolz. Da die Tetranitromethan-Probe negativ ausfiel, liegt sehr wahrscheinlich das kerngesättigte Tetrahydro-Derivat der Verbindung XIII vor. Die folgenden Petroläther-Benzol-(9:1)- und (4:1)-Fraktionen lieferten 437 mg reines Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-18-nor-13 α -17 β -ätiensäurenitril (XX) vom Smp. 146–148°. Durch nochmalige Chromatographie der folgenden Petroläther-Benzol-(7:3)- und (1:1)-Eluate (523 mg) konnten noch weitere 426 mg dieser Verbindung XX neben 83 mg Ausgangsmaterial XIII isoliert werden. Nach Kristallisation aus Benzin schmolz die Dihydro-Verbindung XX bei 148–149°. $[\alpha]_D^{21} = -25^\circ$ (Chloroform). Tetranitromethan-Probe: positiv, zitronengelb. UV.-Spektrum: keine Absorption. IR.-Spektrum (in CHCl_3): Bande bei 2252 cm^{-1} , s (gesättigtes Nitril).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 77,02 H 8,93 N 4,28% Gef. C 77,28 H 8,81 N 4,42%

Endlich konnten aus den Benzol-Fraktionen 91 mg einer Verbindung gewonnen werden, die aus Benzin umkristallisiert bei 174–177° schmolz. $[\alpha]_D^{21} = -93,2^\circ$ (Chloroform). Tetranitromethan-Probe: positiv, zitronengelb. UV.-Spektrum: Keine Absorption. IR.-Spektrum (in CHCl_3): Bande bei 2240 cm^{-1} , s (gesättigtes Nitril).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 77,02 H 8,93 N 4,28% Gef. C 77,16 H 8,78 N 4,28%

Es liegt das Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-18-nor-17-iso-ätiensäurenitril XIX vor.

Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-18-nor-13 α ,17 α -ätiensäurenitril (XXII). 180 mg Nitril XX wurden in einer Lösung von 150 mg Kalium in 25 ml tert.-Butanol gelöst und $1\frac{1}{2}$ Std. unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Adsorption des Rückstandes an Aluminiumoxyd (Akt. II) liessen sich 124 mg der Verbindung XXII eluieren, welche nach viermaligem Umkristallisieren aus Benzin-Äther bei 170–172° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in CHCl_3): Bande bei 2250 cm^{-1} , s (Nitril).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 77,02 H 8,93% Gef. C 77,13 H 9,12%

Δ^5 -3,3-Äthylendioxy-18-nor-ätiensäurenitril (XXI). 137 mg Nitril XIX wurden wie oben beschrieben mit Kalium-tert.-butylat behandelt: 82 mg vom Smp. 170–176°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther wurden 32 mg reine Verbindung XXI vom Smp. 185–186° erhalten. $[\alpha]_D^{26} = +20^\circ$ (Chloroform). IR.-Spektrum (in CHCl_3): Bande bei 2248 cm^{-1} , s (Nitril).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 77,02 H 8,93% Gef. C 77,27 H 8,96%

18-Nor-progesteron (XVI). Zu einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in 35 ml Äther, bereitet aus 1,5 g Magnesium und 5,95 g Methylbromid, tropfte man innerhalb von 5 Min. eine Lösung von 107 mg Nitril XXI vom Smp. 185–186° in 15 ml Äther zu. Dann wurde unter Rühren 2 Tage unter Rückfluss gekocht. Unter Eiskühlung wurden anschließend sorgfältig 25 ml Eisessig zuge tropft, darauf wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und nach Abdampfen des Äthers 30 Min. bei 100° gehalten. Die kalte Reaktionslösung verdünnte man mit Wasser und Äther und wusch die organische Schicht wiederholt mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Der Rückstand (117 mg) des Äther-Extraktes wurde an Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Mit den Petroläther-Benzol-(4:1)- und (7:3)-Fraktionen liessen sich 69 mg kristalline Verbindung XVI eluieren, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther-Äther bei 110–111° schmolz. Das auf diese Weise gewonnene 18-Nor-progesteron (XVI) erwies sich mit dem weiter oben beschriebenen Präparat in jeder Beziehung als identisch.

18-Nor-13 α ,17 α -progesteron (XXIV). Das aus 108 mg Nitril XXII vom Smp. 145–146° in analoger Weise gewonnene 18-Nor-13 α ,17 α -progesteron (95 mg) schmolz aus Benzin-Äther umkristallisiert bei 139–141°. $[\alpha]_D^{20} = +34,8^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: Absorptionsmaximum bei 245 m μ , log $\epsilon = 4,0$.

$C_{20}H_{28}O_2$ Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,77 H 9,26%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) sowie im Mikrolaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel (Leitung Dr. H. GYSEL) ausgeführt.

Zusammenfassung

Es wird die Synthese des 18-Nor-progesterons und analoger 18-Nor-Derivate beschrieben.

Organ.-chem. Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

110. Zur Konstitution von Benzophenon-2-carbonsäure-Derivaten

von W. Graf, E. Girod, E. Schmid und W. G. Stoll

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(16. III. 59)

Wie wohl erstmals HALLER & GUYOT¹⁾ erkannt haben, vermag die Benzophenon-2-carbonsäure tautomer zu reagieren, indem sich die daraus hergestellten Verbindungen teils von der normalen, teils von der Pseudo-(ψ -)Formel (I bzw. II) ableiten. Die Säure selbst liegt im festen Zustand²⁾ ausschliesslich, in Lösung³⁾⁴⁾⁵⁾ ganz überwiegend als normale Ketocarbonsäure vor. Von den Estern sind beide Isomeren bekannt. Sie sind besonders von HANS MEYER⁶⁾⁷⁾⁸⁾ eingehend untersucht worden,

¹⁾ A. HALLER & A. GUYOT, Bull. Soc. chim. France (3) **25**, 49 (1901).

²⁾ K. W. F. KOHLRAUSCH & R. SEKA, Ber. deutsch. chem. Ges. **77**, 469 (1944).

³⁾ A. HANTZSCH & A. SCHWIETE, Ber. deutsch. chem. Ges. **49**, 213 (1916).

⁴⁾ M. S. NEWMAN & CH. W. MUTH, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4627 (1951).

⁵⁾ S. WAWZONEK, H. A. LAITINEN & S. J. KWIATKOWSKI, J. Amer. chem. Soc. **66**, 827 (1944).

⁶⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **25**, 475 (1904).

⁷⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **25**, 1177 (1904).

⁸⁾ G. EGERER & H. MEYER, Mh. Chem. **34**, 69 (1913).