

Wasser bei 100° erhalten. Das entstandene hellbraune Pulver wurde abfiltriert und wie üblich gereinigt.

4.62 mg Sbst.: 11.945 mg CO₂, 3.550 mg H₂O. — 2.884 mg Sbst.: 0.278 ccm N₂ (21°, 750 mm).

C₈H₁₂ON. Ber. C 69.70, H 8.7, N 10.2. Gef. C 69.71, H 8.90, N 11.04.

90 g Formamid (2 Mol) und 70 g Crotonaldehyd (1 Mol) wurden in 160 g Dioxan mit 182 g Cadmiumchlorid (1 Mol) 16 Stdn. im Wasserbad erhitzt. Das Filtrat wurde durch Vakuumdestillation in ein rotbraunes zähes Harz übergeführt, mit Wasser ausgekocht und umgefällt. Trotz mehrfachen Umfällens aus Alkohol mit Äther und Petroläther ließ sich der anorganische Rest nicht gänzlich entfernen. Die Substanz hatte die Bruttoformel C₁₂H₁₇ON.

9.800 mg Sbst.: 7.44 mg H₂O, 26.87 mg CO₂, 0.060 mg Asche. — 4.276 mg Sbst.: 0.267 ccm N₂ (22°, 749 mm). — 22.95 mg Sbst.: 0.19 mg AgCl.

C₁₂H₁₇ON. Ber. C 75.35, H 8.9, N 7.32. Gef. C 74.8, H 8.6, N 7.2.

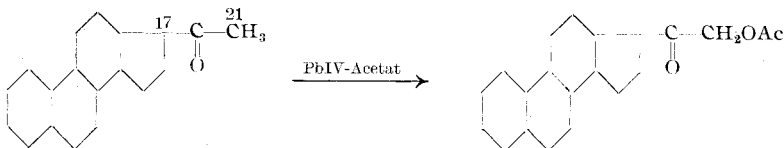
Zu 10 ccm Formamid mit 1 ccm Piperidin wurden 20 ccm Crotonaldehyd getropft. Die Lösung wurde gelb, dann setzte plötzlich unter Selbsterhitzen und Aufsieden eine Reaktion ein. In üblicher Weise aufgearbeitet, konnte weder Pyridin noch Aldehydkollidin festgestellt werden. Das erhaltene Harz erwies sich bei der qualitativen Prüfung auf Stickstoff als stickstoff-frei und war in Salzsäure nicht löslich.

343. G. Ehrhart, H. Ruschig und W. Aumüller: Über die Einwirkung von Bleitetraacetat auf Ketone der Pregnanreihe (II. Mitteil.)*.

[Aus d. Pharmazeut.-wissenschaftl. Laborat. d. I.-G. Farbenindustrie A.-G.,
Werk Frankfurt a. M.-Höchst.]

(Eingegangen am 31. Oktober 1939.)

Bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf Ketone der Pregnanreihe vom Typus



wird die 17-ständige Acetylgruppe in eine Ketolgruppe, bzw. deren Ester verwandelt. Diese Feststellung wurde zum ersten Male von dem einen von uns (G. E.) in einem Vortrag auf der Südwestdeutschen Dozententagung in Frankfurt a. M. mitgeteilt.

Unter der Überschrift „Einwirkung von Bleitetraacetat auf Allopregnanolonacetat, Pregnolonacetat und Progesteron“ nehmen Reichstein und Montigel¹⁾ zu unserer Veröffentlichung Stellung. Sie bestätigen unseren Befund, wonach man Ketone von oben erwähntem Typ mit Hilfe von Bleitetraacetat in Ketole bzw. deren Ester überführen kann, so z. B. Pregnolonacetat in Pregnen-diol-(3.21)-on-(20)-diacetat und ergänzen unsere Fest-

*) Angew. Chem. **52**, 363 [1939].

¹⁾ Helv. chim. Acta **22**, 1212 [1939].

stellung durch die analoge Synthese des Allopregnan-3,21-Diol-(20)-diacetates. Soweit stehen die Befunde von Reichstein und Montigel in bester Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen.

Was nun die entsprechende Reaktion beim Progesteron anbetrifft, so verläuft die Einwirkung von Bleitetraacetat komplizierter als wir erst angenommen haben. Während z. B. das Reaktionsprodukt aus Pregnenolonacetat und Bleitetraacetat, das Pregnen-3,21-Diol-(20)-diacetat sich durch einfaches Krystallisieren gewinnen läßt, entsteht hier ein gelbes, zähes Öl (a), das zunächst entsprechenden Krystallisationsversuchen trotzts. Es reduziert stark ammoniakalische Silbersalzlösung und seine analytische Untersuchung zeigt, daß eine Acetoxygruppe in das Molekül des Progesterons eingetreten sein muß. Die Acetylgruppe ist durch milde Agentien verseifbar; das Verseifungsprodukt (b) läßt sich aus Äther zu 70% krystallisieren; die Analyse stimmt ungefähr auf ein Oxyprogesteron, der Schmelzpunkt des Krystallisats liegt unscharf bei 134°. Auch das Verseifungsprodukt hat reduzierende Eigenschaften. Ausgedehnte Krystallisationsversuche am Reaktionsgut (a), bzw. an seinem Verseifungsprodukt (b) lieferten einen Körper, der auf Grund der Analyse, der opt. Drehung, des Absorptionsspektrums und des Tierversuches als Desoxycorticosteronacetat bzw. Desoxycorticosteron angesprochen wurde; auch Reichstein und Montigel ist die Isolierung einer kleinen Menge des Desoxycorticosteronacetates aus dem Reaktionsprodukt (a) mit Hilfe der chromatographischen Analyse gelungen. Alle diese von uns erhaltenen experimentellen Befunde, zusammen mit der physiologischen Wirksamkeit der Präparate a und b bestärkten uns in der Annahme, daß auch beim Progesteron das Bleitetraacetat in erster Linie das Kohlenstoffatom 21 erfaßt.

Einen Beweis für die Einwirkung des Bleitetraacetates am C-Atom 21 lieferte schließlich die Oxydation des verseiften Reaktionsproduktes (b) mit Überjodsäure und Chromsäure. Dabei wurde die 3-Ketoätiocholensäure (die nur aus dem Desoxycorticosteron stammen kann) sowie — bei Anwendung von Überjodsäure — eine Ketoätiocholensäure mit einer OH-Gruppe gefaßt. Der letztere Befund zeigt an, daß bei der Einwirkung von Bleitetraacetat noch ein zweiter Acetoxyrest in das Molekül des Progesterons eintreten kann. Verantwortlich für diese Tatsache ist die für den Eingriff des Bleitetraacetates richtungweisende α , β -ungesättigte Ketonstruktur. Wir stützen uns dabei auf Ergebnisse, die wir am Cholestenon erhalten konnten, wobei ein Oxycholestenon resultierte. Wir haben nun unser Reaktionsprodukt (a) auf das Vorliegen entsprechender Körper untersucht. Aus der alkoholischen Lösung ließ sich nach langem Stehenlassen ein Diacetoxyprogesteron (I), aus dem krystallisierten Verseifungsprodukt (b) mit Hilfe der chromatographischen Analyse zwei isomere Oxyprogesterone (IV und V) gewinnen.

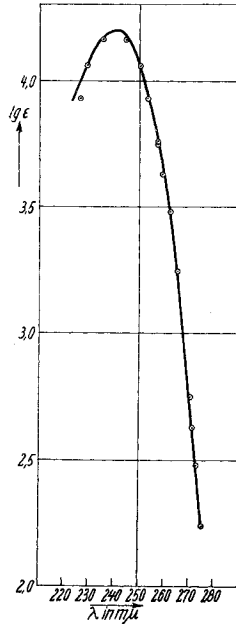
Das Diacetoxyprogesteron (I) hat noch die für α , β -ungesättigte Ketone der Sterinreihe charakteristische Absorption (s. Abbild. 1). Seine Acetylgruppen sind durch KHCO_3 leicht zu einem Dioxyprogesteron (II) verseifbar; durch Oxydation mit Überjodsäure wird eine Oxygruppe erfaßt. Wir vermuten in der entstandenen Säure eine Oxyketoätiocholensäure (III), deren OH-Gruppe wahrscheinlich in 2-Stellung steht.

Die beiden Oxyprogesterone (IV und V) haben ebenfalls noch die für α , β -ungesättigte Steroidketone entsprechende Absorption (s. Abbild. 2).

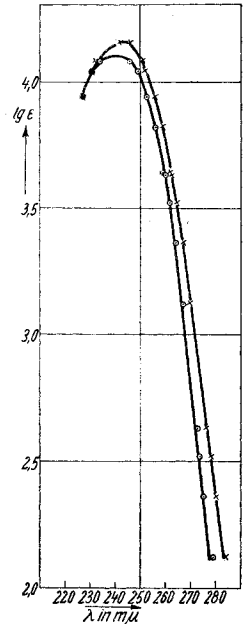
Die Acetylerster sind ebenfalls durch KHCO_3 verseifbar, bei der Oxydation mit Überjodsäure werden die Oxyketone aber nicht angegriffen, die OH-Gruppe bleibt unverändert. Wir nehmen daher an, daß in diesem Falle der Angriff des Bleitetraacetates am Progesteron nicht am C-Atom 21 erfolgt, sondern im Sinne der beim Choleston beobachteten Reaktionsverhältnisse.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Bleitetraacetat das Progesteron im gleichen Sinne wie Pregnenolonacetat am C-Atom 21 angreift, daß statt dessen oder gleichzeitig auch eine Acetoxygruppe in das Ringgerüst eintreten kann.

Somit liegen die Reaktionsverhältnisse bei den Pregnendionen komplizierter als wir früher angenommen haben. Die von den Ergebnissen unserer I. Mitteilung abweichenden Resultate von Reichstein und Montigel finden durch die in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Befunde ihre Erklärung. Über weitere Einzelheiten werden wir demnächst berichten.



Abbild. 1. Absorptionsspektrum von Diacetoxyprogesteron (I) Lösung: 10 mg in 10 ccm Alkohol absol.



Abbild. 2. Absorptionsspektrum von Oxyprogesteron IV \odot — \odot und Oxyprogesteron V \times — \times . Lösung: 10 mg in 10 ccm Alkohol absol.

Beschreibung der Versuche²⁾.

1) Einwirkung von Bleitetraacetat auf Progesteron.

5 g Progesteron werden in 150 ccm Eisessig gelöst, zur Lösung 10.8 g Bleitetraacetat hinzugefügt und die Mischung 7 Stdn. bei 75—85° gehalten. Die Reaktionslösung wird nach beendeter Oxydation in Wasser gegossen und die kolloide Mischung ausgeäthert, die Ätherlösung mit Natriumcarbonat und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat schließlich getrocknet. Nach Abfiltrieren vom Natriumsulfat wird die Ätherlösung eingedampft. Es bleibt ein Rückstand von 5.39 g (a).

10.914, 10.216 mg Sbst.: verbr. 2.85, 2.80 ccm n_{100} NaOH.

Acetoxyprogesteron $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$: Ber. CH_3CO 11.55. Gef. CH_3CO 11.2, 11.8.

²⁾ Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktapparat nach Kofler bestimmt. Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Hrn. Dr. Kröcker, für die Aufnahme der Absorptionsspektren Hrn. Dr. Eisenbrand.

Diacetoxyprogesteron (I).

Aus der alkohol. Lösung des obigen Reaktionsproduktes krystallisiert nach längerem Stehenlassen im Eisschrank I. Es wird durch Umlösen aus Methanol rein erhalten; prismatische Nadeln; reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung. Zur Analyse wird im Hochvak. sublimiert; Schmp. 198°.

4.254 mg Sbst.: 10.91 mg CO₂, 3.18 mg H₂O.

C₂₅H₃₄O₆. Ber. C 69.72, H 7.96. Gef. C 69.94, H 8.36.

[α]_D²⁰: +164.6° ± 2% (0.474-proz. alkohol. Lösung).

Absorptionsspektrum s. Abbild. 1.

Dioxyprogesteron (II).

Durch Verseifen von I mit KHCO₃ in wäbr. Methanol wird II erhalten. Das Rohprodukt krystallisiert aus Äther in langen Prismen. Schmp. 184°. Zur Analyse wurde 5 Stdn. bei 107° und 5 mm getrocknet.

3.875 mg Sbst.: 10.37 mg CO₂, 3.01 mg H₂O.

C₂₁H₃₀O₄. Ber. C 72.78, H 8.73. Gef. C 72.98, H 8.69.

Oxy-3-ketoätiocholensäure (III).

72 mg von II wurden mit 140 mg Überjodsäure in 12 ccm Methanol und 12 ccm Wasser bei Zimmertemperatur 16 Stdn. stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird darauf im Vak. eingedampft, der wäbr. Rückstand ausgeäthert und der Ätherlösung die Säure mit Sodalösung entzogen. Nach Ansäuern der alkalischen Lösung flockt die Säure aus. Sie wird mit Äther ausgeschüttelt und der Rückstand der Ätherlösung im Hochvakuum sublimiert. Temperatur bis 220° bei 0,03 mm. Das Sublimat wird aus Äther krystallisiert. Schmp. 254°.

4.069 mg Sbst.: 10.78 mg CO₂, 2.99 mg H₂O.

C₂₀H₂₈O₄. Ber. C 72.24, H 8.49. Gef. C 72.25, H 8.22.

2) Verseifung des Reaktionsproduktes (a) (s. 1).

6 g des Reaktionsproduktes (a) werden mit 6 g KHCO₃ in 540 ccm Methanol und 108 ccm Wasser 1 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; die Reaktionslösung wird im Vak. eingedampft, der wäbr. Rückstand ausgeäthert und die Ätherlösung getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers bleibt ein Rückstand von 5.1 g. Durch Ankratzen und Anreiben mit Äther wird der Rückstand zur Krystallisation gebracht und erstarrt. Das weiße Krystalliat wird abgesaugt und mit einer Äther-Petrolätherlösung (1:1) nachgewaschen. Ausb. 3.27 g (b). Schmp. um 134°, Sintern ab 115°.

3.911 mg Sbst.: 10.82 mg CO₂, 3.15 mg H₂O.

Oxyprogesteron C₂₁H₃₀O₃: Ber. C 76.31, H 9.15. Gef. C 75.45, H 9.01.

Die Substanz hat noch einen geringen Acetylgehalt (1%). Durch längeres Kochen mit Natriumbicarbonat kann er auf 0.3% (innerhalb der Fehlergrenze) gesenkt werden.

Gewinnung der Oxyprogesterone IV und V.

6 g des unter 2) beschriebenen Produktes (b) werden in 650 ccm Äther gelöst und diese Lösung 4-mal mit je 250 ccm Wasser und 20–30 ccm 2-n. NaOH geschüttelt. Die ersten alkalischen Lösungen färben sich gelb an.

Nach Ansäuern flockt aus der alkalischen Lösung eine in Nadeln krystallisierende Substanz aus. Sie wird abgesaugt (280 mg) und mehrmals aus wäbr. Methanol umgelöst. Schmp. 191—192°.

3.873, 3.870 mg Sbst. 10.64, 10.61 mg CO₂, 2.94, 2.92 mg H₂O.
Gef. C 74.92, 74.77, H 8.49, 8.44.

Die Substanz löst sich in Natronlauge, nicht in Sodalösung oder Natriumbicarbonat. Ihre Untersuchung steht noch aus.

Die Ätherlösung der Neutralanteile wird mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über eine Säule aus Fasertonerde (nach Brockmann) geschickt. Es wird nach der Durchlaufmethode gearbeitet. Die ersten Ätherlösungen enthalten überschüssiges Progesteron, die weiteren die Oxyprogesterone IV und V. Infolge ihrer verschiedenen Löslichkeit in Äther können diese durch fraktionierte Krystallisation getrennt werden.

Oxyprogesteron IV.

Das Oxyprogesteron IV krystallisiert aus Äther in derben Prismen; es reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung; zur Analyse wird bei 80° und 5 mm getrocknet; Schmp. 185°.

4.223 mg Sbst.: 11.78 mg CO₂, 3.48 mg H₂O.
C₂₁H₃₀O₃. Ber. C 76.31, H 9.15. Gef. C 76.07, H 9.22.

$[\alpha]_D^{20}$: +186° ± 10% (0.1-proz. alkohol. Lösung).
Absorptionsspektrum s. Abbild. 2.

Durch Acetylieren von IV in Pyridin und Essigsäureanhydrid wird der Acetylerster erhalten. Er krystallisiert aus Äther in tafelligen Krystallen. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 80° und 5 mm getrocknet. Schmp. 198°.

4.037 mg Sbst.: 10.93 mg CO₂, 3.04 mg H₂O.
C₂₃H₃₂O₄. Ber. C 74.14, H 8.66. Gef. C 73.84, H 8.42.

Oxyprogesteron V.

Das Oxyprogesteron V krystallisiert aus Äther in Nadeln; es reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung; zur Analyse wird bei 80° und 5 mm getrocknet. Schmp. 184°.

3.815 mg Sbst.: 10.69 mg CO₂, 3.12 mg H₂O.
C₂₁H₃₀O₃. Ber. C 76.31, H 9.15. Gef. C 76.42, H 9.15.

$[\alpha]_D^{20}$: +40° ± 10% (0.1-proz. alkohol. Lösung).
Absorptionsspektrum s. Abbild. 2.

344. L. Zechmeister, L. v. Cholnoky und A. Polgár: Zur Isomerisierung von Xanthophyllen (Nachtrag).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Pécs, Ungarn.]
(Eingegangen am 20. Oktober 1939.)

In Zusammenhang mit unseren beiden letzten Mitteilungen¹⁾ sind wir leider erst heute in der Lage, auf das vielseitige und wichtige Buch von H. H. Strain, „Leaf Xanthophylls“²⁾, Bezug zu nehmen. Dieser Forscher

¹⁾ L. Zechmeister u. P. Tuzson, B. **72**, 1340 [1939]; L. Zechmeister, L. v. Cholnoky u. A. Polgár, B. **72**, 1678 [1939].

²⁾ Carnegie Institution of Washington Publication No. 490, erschienen am 9. August 1938, also vor den in Anm. 1 erwähnten Arbeiten, aber nach den Einlaufdata der folgenden: L. Zechmeister u. P. Tuzson, Nature (London) **141**, 249 [1938]; Biochem. Journ. **32**, 1305 [1938]; L. Zechmeister u. L. v. Cholnoky, A. **530**, 291 [1937].