

schütteln mit Äther weitgehend entfärbt; nach dem Absaugen mit A-Kohle ist die wäbr. Lösung vollkommen farblos. Man fällt nun durch Zugabe von 175 ccm konz. Ammoniak unter Rühren die freie Nitribase, die nach Zugabe von Impfkristallen bald kristallisiert. Das Produkt wird abgesaugt, in der Reibschale mit Wasser verrieben, wieder abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man erhält 218 g (79% d.Th.) Isopolamidon-nitril als farblose Substanz vom Schmp. 63–65°. Nach dem Umkristallisieren aus der ca. 1 $\frac{1}{2}$ -fachen Menge Petroläther (Sdp. 60–80°) schmilzt die Verbindung bei 69–70° (Lit. 69–70°¹); 65.5–66.5°, 67°⁵)).

Das Hydrochlorid, aus äther. Lösung mittels ätherischer Salzsäure gefällt, schmilzt bei 224–225° (Lit. 226–227°¹); 218–220°⁵)).

Das *p*-Toluolsulfonat, aus saurer wäbr. Lösung durch Zugabe überschüss. *p*-Toluolsulfosäure gefällt, schmilzt bei 223–224° (Lit. 222–224°⁵)).

Die freie Base, das Hydrochlorid und das *p*-Toluolsulfonat zeigen in Mischung mit authentischen Präparaten keine Schmelzpunktsdepression.

Man kann zur Umsetzung mit Dimethylformamid auch direkt das rohe 2-Methyl-3,3-diphenyl-3-cyan-propionaldehyd-diäthylacetal verwenden und die Aufarbeitung folgendermaßen vereinfachen: Der nach Abdestillieren des überschüss. Dimethylformamids erhaltene Rückstand wird mit Benzol und überschüssiger 25-proz. Natronlauge durchgeschüttelt. Die Benzolschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, eingedampft und der Rückstand destilliert. Das Isopolamidon-nitril geht bei 142–148°/0.1–0.15 Torr als dickflüssiges hellgelbes Öl über, das nach dem Animpfen langsam zu einer farblosen Kristallmasse erstarrt. Der Schmp. liegt zwischen 50 und 60°, und das Produkt kann direkt zur weiteren Umsetzung verwandt werden. Die Ausb. beträgt 72–73% d.Th., bez. auf das eingesetzte Diphenyl-acetonitril.

128. Heinrich Ruschig: Zur Darstellung von 21-Estern des Pregnen-(5)-diol-(3 β .21)-ons-(20) aus Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)

[Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG. vormals Meister Lucius & Brüning]

(Eingegangen am 21. Februar 1955)

Herrn Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. h. c., Dr. med. h. c., Dr. med. vet. h. c. Gustav Ehrhart zum 60. Geburtstag gewidmet

Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (I) wird mit Oxalsäure-diäthylester und Natriumalkoholat zu dem entsprechenden Enolsalz des Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters (II) kondensiert, letzterer zu dem 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylester (V) jodiert und dieser einer Säurespaltung mit Natrium-methylat unterworfen. — Es resultiert das 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (VI), das durch Behandeln mit Alkalisalzen von Säuren in die 21-Ester des Pregnen-(5)-diol-(3 β .21)-ons-(20) übergeführt wird (Typ VII).

Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (I) ist in den letzten 15 Jahren immer mehr das technische Zwischenprodukt für Synthesen in der Steroidhormon-Reihe geworden. Es ist aus Diosgenin¹), dem Saponin aus der Dioscoreawurzel, sowie aus Stigmasterin²), gewonnen aus der Sojabohne, leicht zugänglich.

¹) Lit. vergl. K. Winnacker u. E. Weingaertner, Chem. Techn. 4, 1083 [1954]; L. F. Fieser u. M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, Reinhold Publishing Corp., New York, 1949, S. 590.

²) K. Winnacker u. E. Weingaertner, Chem. Techn. 4, 1082 [1954]; L. F. Fieser u. M. Fieser, ebenda S. 387.

Nachdem man die Nebennierenrindenhormone als Pregnanabkömmlinge mit einer Acetolgruppe in 17-Stellung des Sterinmoleküls erkannt hatte, war es außerordentlich reizvoll, nach einem bequemen Übergang vom oben erwähnten Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) zu den entsprechenden Acetolestern, den Pregnen-(5)-diol-(3 β .21)-on-(20)-monoestern-(21) vom Typ VII, zu suchen.

Ein naheliegender Weg wäre der einer Bromierung in α -Stellung zur Carbonylgruppe in 20-Stellung und anschließend Austausch des Halogenatoms gegen die Estergruppe. Dieser Weg ist auch von H. H. Inhoffen³⁾ beschritten worden. Die Bromierung von 3 β -Acetoxy-pregnen-(5)-on-(20) erfolgt nach Sättigung der Kerndoppelbindung aber vorwiegend in 17-Stellung, wie später Plattner und Heusser⁴⁾ gefunden haben. – Eine bis dahin wenig angewandte Methode wurde von uns im Jahre 1939 benutzt⁵⁾, nämlich die Acetoxylierung von aktiven Methyl- bzw. Methylengruppen mittels Pb^{IV}-acetats nach O. Dimroth und R. Schweitzer⁶⁾. 3 β -Acetoxy-pregnen-(5)-on-(20) gab so in 30-proz. Ausbeute 3 β .21-Diacetoxy-pregnen-(5)-on-(20). Leider läßt sich letzteres nicht in 3-Stellung partiell verseifen, so daß dieser Weg für die praktische Durchführung ausfiel. – Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) gab mit Pb^{IV}-acetat das 21-Monoacetat des Pregnen-(5)-diol-(3 β .21)-ons-(20) nur in schlechter Ausbeute. – Pregnen-(4)-dion-(3.20) (Progesteron) wird ebenfalls in 21-Stellung acetoxyliert, jedoch tritt auch ein Acetoxyrest in Nachbarstellung zur 3ständigen Carbonylgruppe ein, so daß der Reaktionsverlauf wesentlich komplizierter ist und Gemische resultieren⁶⁾.

Es wurde deswegen eine neue Methode entwickelt, welche es ermöglicht, die Acetylgruppe in 17-Stellung des Pregnanmoleküls mit guten Ausbeuten in eine veresterte Ketolgruppe umzuwandeln. – Über diesen Weg wurde bereits kurz berichtet⁷⁾, auch hat er seinen Niederschlag in der Patentliteratur gefunden. – Da dieser Weg in den letzten Jahren noch eine weitere Ausgestaltung erfahren hat und auch von Sarett und Mitarbb.⁸⁾ zur Totalsynthese des Cortisons sowie von Ercoli und Mitarb.⁹⁾ zur Überführung von Progesteron in Desoxycorticosteron herangezogen worden ist, soll er hier eingehend beschrieben werden.

Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (I) läßt sich mit Oxalsäure-diäthylester und Natriumalkoholat in sehr guter Ausbeute zu dem Enolsalz des Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters (II) kondensieren. Die Verseifung des Esters führt zur Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21), deren Salze (III) in wäßriger Lösung in der Hitze eine komplette Säurespaltung unter Rückbildung des Ausgangsketons erleiden. – Läßt man auf das Enolalkalisalz der Säure (III) oder noch besser direkt auf das des Esters (II) ein Mol. Jod einwirken, so lagert sich das Jod an die Enoldoppelbindung unter Abspaltung von Natriumjodid an, und es resultiert das Alkalisalz der 21-Jodpregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21) (IV) bzw. des 21-Jodpregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters (V). – Die Halogenierungsprodukte (IV und V) sind verständlicherweise empfindlich, deswegen wird die Darstellung

³⁾ Schering A.G., H. H. Inhoffen, Dtsch. Bundes-Pat.-Anm. Sch. 3401/12 v. 13. 1. 1939/3. 7. 1952.

⁴⁾ Pl. Plattner, H. Heusser u. S. F. Boyce, Helv. chim. Acta **31**, 603 [1948].

⁵⁾ G. Ehrhart, H. Ruschig u. W. Aumüller, Angew. Chem. **52**, 363 [1939]; Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 2035 [1939]. ⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 1375 [1923].

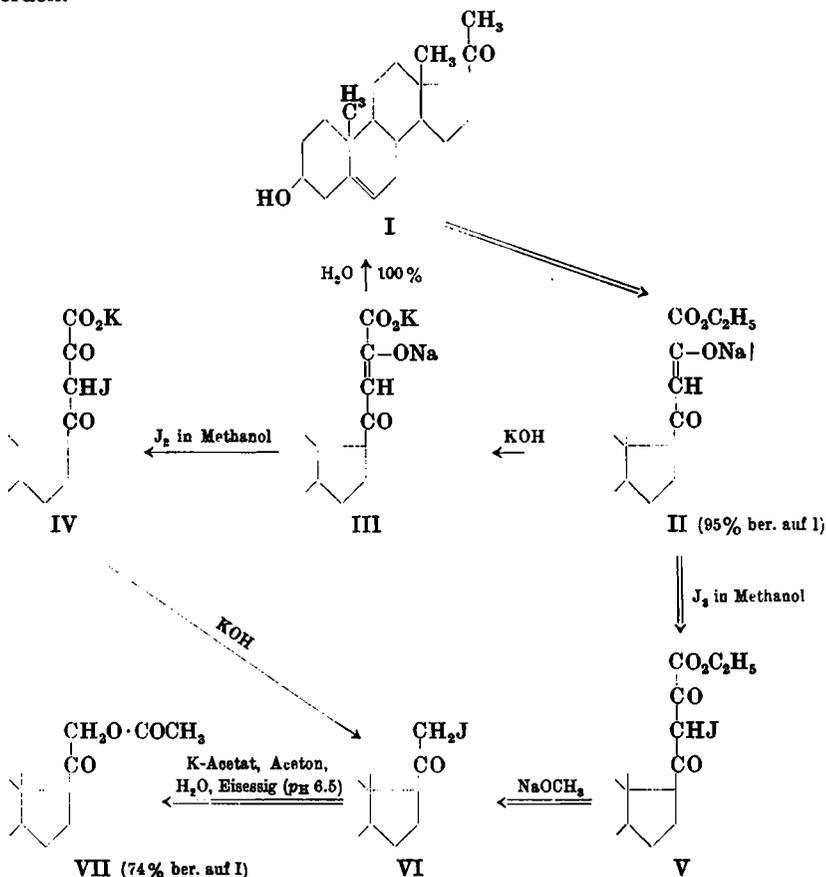
⁷⁾ H. Ruschig, Angew. Chem. **60**, 247 [1948].

⁸⁾ L. H. Sarett u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **74**, 4974 [1952].

⁹⁾ A. Ercoli u. P. de Ruggieri, Gazz. chim. ital. **84**, 312 [1954].

bei tiefer Temperatur vorgenommen*). Da Brom und Chlor sich gleichzeitig an die Kerndoppelbindung anlagern und den Verlauf der Reaktion unnötigerweise komplizieren, wird für den skizzierten Weg Jod bevorzugt.

Die 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21) erleidet nun durch Hinzufügen von Alkali eine glatte Säurespaltung zum 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (VI); letzteres beginnt sich in wäßriger Lösung sofort nach Zugabe von Alkalicarbonat oder schwacher Lauge abzuscheiden, die Mutterlauge enthält Alkalioxalat. – Noch besser verläuft aber die Spaltung des 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters (V) in methanolischer Lösung nach Zugabe von 1 Mol. Natriummethylat. Beim Anspritzen der Reaktionslösung mit Wasser fällt das 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (VI) kristallin in guter Ausbeute an. Es kann ohne weitere Reinigung zu den Pregnen-(5)-diol-(3 β .21)-on-(20)-monoestern-(21) vom Typ VII weiterverarbeitet werden.



Der oben beschriebene Reaktionsverlauf dürfte in der Literatur nicht allzu viele Parallelen haben. Halogene an sauren Methylengruppen sitzen im allge-

*) und auf eine Isolierung verzichtet.

meinen locker und sind sehr reaktionsfähig. Im vorliegenden Fall mag es zu treffen, daß das große Sterinmolekül den jodierten Produkten eine gewisse Beständigkeit verleiht.

Der Austausch des Halogens in 21-Stellung des Pregnen-on-(20)-Moleküls gegen den Acetoxyrest wurde bislang mit frisch geschmolzenem Kaliumacetat in Eisessig vorgenommen. — Das 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) erleidet aber unter diesen Bedingungen weitgehende Zersetzung, da die Reaktionstemperatur viel zu hoch liegt. Wir haben deswegen den Austausch mit frisch gefälltem Kaliumacetat in Aceton durchgeführt und konnten sehr gute Ausbeuten erzielen¹⁰). Noch besser verläuft jedoch die Reaktion, wenn man nicht wie oben im 2-Phasensystem, sondern in homogener Phase arbeitet. In einer wäBr. Acetonlösung, die z. B. Kaliumacetat enthält und mit Eisessig auf einen p_H -Wert von 6.5 eingestellt ist, vollzieht sich der Austausch ohne Verfärbung mit sehr guter Ausbeute in kurzer Zeit¹¹). Auch höhere Ester, wie z. B. der Propionsäureester, Buttersäureester, Trimethylessigsäureester, Cyclopentylpropionsäureester, können so dargestellt werden. Diese Methoden sind inzwischen von anderen Autoren für ihre Arbeiten ebenfalls herangezogen worden¹²).

Das gesamte Verfahren ist als ein 2-Stufenverfahren anzusehen, wenn man die isolierten Produkte als Maß zugrunde legt.

1. Stufe: Kondensation von Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) mit Oxalsäure-diäthylester zu dem entsprechenden Enolsalz II.

2. Stufe: Umsetzung dieses Salzes mit Jod, Säurespaltung und Austausch des Jods gegen den Säurerest (II \rightarrow VII).

Die Ausbeuten sind, wie aus dem Formelschema zu entnehmen ist, gut. Aus 1000 g Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) können z. B. 874 g (74 %) 21-Acetoxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) hergestellt werden. — Nach Oxydation der 3-ständigen Oxygruppe des letzteren zur Ketogruppe resultiert das Desoxycortico-steron-acetat oder Cortexon-acetat.

Das Verfahren hat auch bei anderen Abkömmlingen der Sterinreihe Anwendung gefunden, über die gelegentlich berichtet werden soll.

Beschreibung der Versuche*

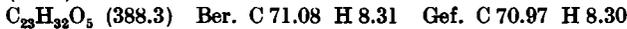
Natriumsalz des Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters (II): Zu einer noch warmen Äthylatlösung, bereitet aus 0.6 g Natrium (0.026 Mol) und 55 ccm Äthanol (trocken über Calcium dest.), setzt man 6.32 g Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (0.02 Mol) hinzu. Sobald dieses gelöst ist, werden 5.84 g Oxalsäureester (0.04 Mol, frisch dest.) in 8 ccm Äthanol zugefügt und die Lösung 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Wasserbad, Temp. 85°). Bereits nach 30 Min. beginnt das Natriumsalz auszufallen. Nach der oben angegebenen Erhitzungszeit läßt man das Gemisch über Nacht stehen, saugt das Natriumsalz ab und wäscht es mit 25 ccm Äthanol (mit Eis-Kochsalz gekühlt). Ausb. an Natriumsalz des Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters (II) 8.31 g (95% d. Th.).

Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21) (Alkalisalz III): 8.3 g fein pulvertes Natriumsalz des Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters werden mit 33.6 ccm äthanolischer Alkalilauge, die 1.275 g KOH enthalten (1 Mol. + 20% Überschuß, 99.6-proz. Alkohol) 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt (Wasserbad, Temp.

¹⁰) Dtsch. Bundes-Pat. 860361 v. 25. 11. 1941; C. 1953, 4573; F. I. A. T. Final Report, No. 996, S. 10. ¹¹) Dtsch. Bundes-Pat. 836800 v. 19. 3. 1949; C. 1954, 9583.

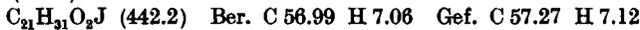
¹²) P. L. Julian, E. W. Meyer, W. J. Karpel u. I. R. Waller, J. Amer. chem. Soc. 72, 5145 [1950]; J. Pataki, G. Rosenkranz u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 74, 5615 [1952]; G. Romo, G. Rosenkranz, C. Djerassi u. F. Sondheimer, J. Amer. chem. Soc. 75, 1277 [1953]. *) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

85°). Die Reaktionslösung, die zu einem dicken Brei erstarrt, wird in 10 l Wasser gebracht, wobei nach 30 Min. langem Rühren eine fast klare Lösung entsteht. Die geringe Trübung wird durch zweimaliges Ausäthern beseitigt, die äther. Lösung enthält die Neutralanteile (0.911 g), die fest werden und nach Kristallisation aus Äther reines Pregnenolon liefern. Die klare alkalische wäbr. Lösung wird mit 130 ccm 2*n* H₂SO₄ angesäuert, wobei die Pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20)-oxalylsäure-(21) ausflockt. Am nächsten Tage wird die Lösung von der abgesetzten Säure dekantiert und nach Durchleiten von Stickstoff durch die Restlösung zur Vertreibung des Äthers die Säure abgesaugt und getrocknet. Ausb. 5.9 g. Zersp. der Rohsäure 217 bis 218°. Nach Umlösen aus Methanol Schmp. 225° (Zers.).



Wird eine wäbr. Lösung des Alkalisalzes der Säure (III) auf 100° erhitzt, so flockt allmählich Pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20) (I) aus.

21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20) (VI): a) 2.19 g (¹/₂₀₀ Mol) Natriumsalz des Pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters werden mit 10.8 ccm äthanolischer Kalilauge (KOH-Gehalt = 0.28 g (¹/₂₀₀ Mol)) 1 Stde. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Zu der mit Eis-Kochsalz gekühlten, dicken breiigen Reaktionsmasse läßt man unter Rühren eine gekühlte methanolische Jodlösung, die 1.27 g Jod (¹/₂₀₀ Mol) in 30 ccm Methanol enthält, langsam zutropfen, wobei der Niederschlag allmählich in Lösung geht (Dauer 20 Min.). Die klare Reaktionslösung wird danach in 500 ccm einer gekühlten Kochsalzlösung (12.5 g Kochsalz in 500 ccm Wasser) gegossen und anschließend eine Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser hinzugefügt. Das 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20) (VI) flockt sofort aus. Es wird nach einigem Stehenlassen zentrifugiert und aus Methanol mit Wasser kristallin gefällt. Ausb. 1.64 g. Schmp. 153° (Zers.).



b) 8.76 g (²/₁₀₀ Mol) Natriumsalz des Pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters werden mit 43.2 ccm äthanolischer Kalilauge (KOH-Gehalt = 1.12 g (²/₁₀₀ Mol)) 1 Stde. unter Rühren und Rückfluß verseift. Nach Kühlen mit Eis-Kochsalz-Mischung läßt man zu der breiigen Reaktionsmasse unter Rühren eine gekühlte Jodlösung, bereitet aus 6.08 g (²/₁₀₀ Mol) Jod in 120 ccm Methanol, langsam hinzutropfen, wobei der Niederschlag langsam verschwindet. Die klare Reaktionslösung wird nun in 2 l Eiswasser, die 50 g Kochsalz enthalten, gegossen und nach Zufügen von 4 g Kaliumhydroxyd in 80 ccm Wasser einige Stunden sich selbst überlassen, wobei sich das 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20) (VI) abscheidet. Es wird abgesaugt und schließlich gut getrocknet. Zersp. des Rohproduktes 149 bis 153°.

21-Acetoxy-pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20) (VII): a) 4.2 g 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20) werden in 480 ccm trockenem Aceton mit 24 g Kaliumacetat 6 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionslösung filtriert, die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit schwefelsäurehaltigem Wasser und Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit etwas Hydrogensulfidlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers bleibt ein weißer, kristallisierter Rückstand von 3.47 g, der vorwiegend aus 21-Acetoxy-pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20) (VII) besteht. Es kann durch Kristallisation aus Aceton rein erhalten werden. Schmp. 182°.

b) 43.8 g (¹/₁₀ Mol) des Natriumsalzes des Pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters werden in 500 ccm absol. Methanol suspendiert. Zu dieser Lösung läßt man bei -15° unter Rühren eine Lösung von 25.4 g Jod in 600 Methanol innerhalb 15 Min. zulaufen. Nach einer weiteren ¹/₂ Stde. wird eine Natriummethylatlösung, bestehend aus 2.5 g Natrium und 136 ccm Methanol, langsam der Reaktionslösung zugefügt und diese 1 Stde. nachgerührt. Darauf gibt man zur Reaktionslösung im Verlauf 1 Stde. 2 l Wasser portionsweise hinzu, wobei das 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20) ausfällt. Man läßt eine Nacht stehen, saugt ab und wäscht mit 30-proz. Methanol nach. Das noch schwach feuchte Reaktionsprodukt wird in einer Lösung von 3 l Aceton, 0.76 l Wasser, 35 ccm Eisessig und 60.4 g Kaliumacetat aufgenommen und 5 Stdn. unter Rück-

fluß gekocht. Danach wird i. Vak. eingeeengt, das ausgefällte weiße 21-Acetoxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (VII) abgesaugt, getrocknet und aus Aceton umgelöst. Ausb. 27.63 g (74% d. Th., bez. auf I); Schmp. 182 bis 183°.

$C_{23}H_{34}O_4$ (374.3) Ber. C 73.74 H 9.17 Gef. C 73.78 H 9.22

21-Propionoxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20): 4.44 g Propionsäure werden mit 60 ccm 1*N* KOH neutralisiert und diese Lösung nach Zusatz von 300 ccm Aceton und 16 ccm Wasser mit 5.5 ccm Propionsäure auf einen p_H -Wert von rund 6.5 eingestellt. Nach Hinzufügen von 2.21 g 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) erhitzt man 2½ Stdn. unter Rückfluß, engt die Lösung i. Vak. ein, wobei das Reaktionsprodukt kristallin ausfällt. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 1.16; Schmp. 161°.

$C_{24}H_{36}O_4$ (388.5) Ber. C 74.19 H 9.34 Gef. C 74.30 H 9.59

21-Butyroxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20): 5.28 g Buttersäure werden mit 60 ccm 1*N* KOH neutralisiert und diese Lösung nach Zusatz von 300 ccm Aceton und 16 ccm Wasser mit 6 ccm Buttersäure auf einen p_H -Wert von 6.5 eingestellt. Nach Hinzufügen von 4.42 g 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) wird, wie oben beschrieben (siehe 21-Propionoxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)), verfahren. Schmp. des 21-Butyroxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-ons-(20) 125–126°.

$C_{25}H_{38}O_4$ (402.5) Ber. C 74.59 H 9.51 Gef. C 74.63 H 9.48

In derselben Weise wurden hergestellt: 21-Trimethylacetoxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20), Schmp. 177–179°; Pregnen-(5)-diol-(3 β .21)-on-(20)-mono-succinat-(21), Schmp. 214°.

129. Heinrich Ruschig, Werner Fritsch, Josef Schmidt-Thomé und Werner Haede: Über die Herstellung von 17 α -Oxy-20-keto-Steroiden aus 17(20)-En-20-acetamino-Steroiden

[Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG. vormals Meister Lucius & Brüning]

(Eingegangen am 21. Februar 1955)

Herrn Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. h. c., Dr. med. h. c., Dr. med. vet. h. c. Gustav Ehrhart zum 60. Geburtstag gewidmet

Ausgehend von 20-Ketimino-Steroiden ist es möglich, sowohl gesättigte wie ungesättigte 17 α -Oxy-20-ketone herzustellen. Hierzu werden Ketimine (VII), die aus 20-Aminen leicht zugänglich sind, mit Acetanhydrid acetyliert, wobei sie unter Umlagerung in 17(20)-En-20-monoacetylamine (VIII) oder unter energischeren Bedingungen in 17(20)-En-20-diacetylamine (IX) übergehen. An die Monoacetylamine läßt sich mit Benzopersäure Sauerstoff addieren. Die so erhaltenen 17.20-Oxido-20-acetylamine (X) ergeben bei alkalischer Hydrolyse 17 α -Oxy-20-ketone (XI).

Enacetylamine mit einer Δ^5 -3-Acetoxy-, Δ^5 -3-Oxy- oder einer Δ^4 -3-Keto-Gruppierung können partiell an der semicyclischen Doppelbindung mit Benzopersäure umgesetzt werden. 20-Acetamino-pregnadien-(5.17(20))-ol-(3 β) (XVII) und sein 3-Acetat (XII) sowie 20-Acetamino-pregnadien-(4.17(20))-on-(3) (XIX) reagieren so mit einem Äquivalent Benzopersäure unter Bildung der 17.20-Oxyde (XIV, XVIII, XX). Ihre alkalische Verseifung ergibt 17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (XV) bzw. 17 α -Oxy-progesteron (XXI). Die Unterschiede im reaktiven Verhalten von 17(20)-En-20-ol-acetaten und 17(20)-En-20-acetylaminen werden diskutiert.

Mit der steigenden Bedeutung, die die Corticosteroide in den letzten Jahren erlangt haben, wurde auch das Problem der Einführung einer 17 α -Oxygruppe