

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 2 $\frac{1}{2}$ 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

in 20-Keto-Steroide intensiv bearbeitet. Drei Methoden haben hierfür eine praktische Anwendung gefunden:

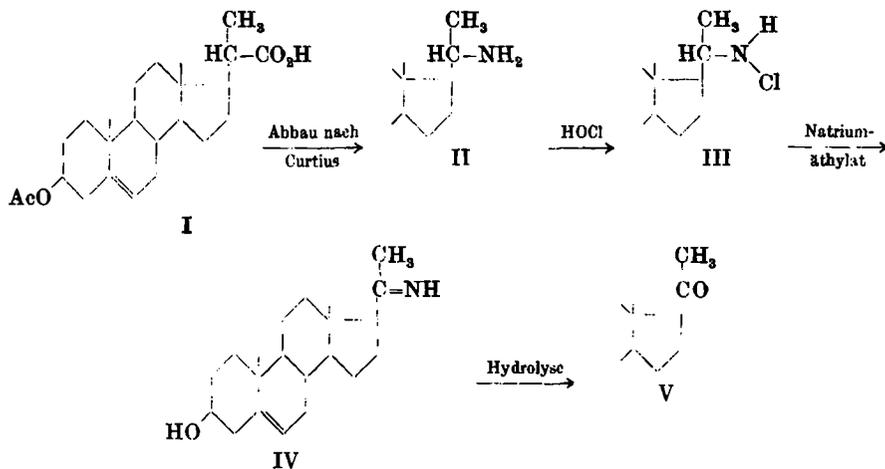
1. Das Cyanhydrinverfahren von L. H. Sarett¹⁾, ausgehend von 20-Ketonen über ihre Cyanhydrine und über 17.20-ungesättigte 20-Nitrile; an diese lagert man mit Hilfe von Osmiumtetroxyd 2 Oxygruppen an, wobei unter Wiederabspaltung der Blausäure 17 α -Oxy-20-keto-Steroide entstehen;

2. Das Verfahren von Gallagher und Kritchevsky²⁾, bei dem 20-Keto-Steroide durch energische Acetylierung in 17.20-ungesättigte Enolacetate und diese mit Persäuren in die entsprechenden Oxyde übergeführt werden, aus denen durch Hydrolyse 17 α -Oxy-20-ketone hervorgehen.

3. Julians Verfahren³⁾, bei dem 16.17-ungesättigte 20-Keto-Steroide das Ausgangsmaterial bilden, die über 16.17-Oxido-Verbindungen in 17 α -Oxy-20-ketone umgewandelt werden.

Im Verlaufe unserer Arbeiten über die Herstellung von Steroidhormonen aus Stigmasterin-acetat⁴⁾ haben wir die durch Ozonisierung erhaltene Acetoxylbisonorcholensäure (I) nach Curtius abgebaut zum Δ^5 -3 β -Acetoxylternorcholenylamin (20-Amino-3 β -acetoxy-pregnen-(5) (II))⁵⁾. Aus diesem läßt sich durch Umsetzung mit Unterchloriger Säure oder *N*-Chlor-succinimid⁶⁾ das entsprechende Chloramin (III) herstellen.

Durch Abspaltung von Salzsäure mit Natriumäthylat erhält man aus III das Ketimin IV, das bei der Hydrolyse mit verdünnter Säure in Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (V) übergeht.



Alle Stufen dieses Reaktionsweges verlaufen mit sehr guten Ausbeuten. Wir stellten uns daher die Frage, ob es möglich wäre, ausgehend von einem der noch in 20-Stellung Stickstoff enthaltenden Zwischenprodukte, zu 17 α -Oxy-

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 70, 1454 [1948].

²⁾ T. H. Kritchevsky u. T. F. Gallagher, J. Amer. chem. Soc. 73, 184 [1951].

³⁾ P. L. Julian u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 71, 3574 [1949]; 72, 5145 [1950].

⁴⁾ G. Ehrhart, H. Ruschig u. W. Aumüller, Angew. Chem. 52, 363 [1939]; H. Ruschig, Med. u. Chem. 4, 327 [1942].

⁵⁾ Zusammenfassung d. Lit. vergl. K. Winnacker und E. Weingaertner, Chem. Techn. 4, 1082 [1954]. ⁶⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 896803 vom 21. 6. 1951/16. 11. 1953.

20-keto-Steroiden zu gelangen, ohne die Stufe des Pregnenolons (V) zu durchlaufen, und damit den Weg zu den gewünschten Endprodukten abzukürzen. Ganz besonders geeignet hierzu erschien uns das als Zwischenprodukt des Acetoxybisorcholensäure-Abbaus auftretende Ketimin IV. Es erschien möglich, in diesem durch Acetylierung eine Verschiebung der Doppelbindung aus der Ketimgruppe in die 17.20-Stellung unter Bildung eines 17(20)-En-20-acetylamins herbeizuführen. Wie bei anderen 17.20-ungesättigten Verbindungen könnte sich dann vielleicht Sauerstoff an die semicyclische Doppelbindung anlagern lassen. Es war zu hoffen, daß aus einem solchen Oxyd sich 17 α -Oxy-Verbindungen herstellen lassen würden. Wir wurden zu diesen Versuchen ermutigt durch Beobachtungen von Krabbe⁷⁾, nach denen Ketimine durch Acylierung in Enacylamine übergeführt werden können. Bei den von Krabbe durchgeführten Reaktionen ist die Enacylbildung allerdings dadurch besonders begünstigt, daß sich in β -Stellung zur Ketimgruppe ein aromatischer Ring oder ein sonstiger Substituent, z.B. eine Carboxygruppe, befinden, die die Ausbildung einer Konjugation ermöglichen. Da bei den 20-Ketimininen eine solche reaktionsbegünstigende Gruppe nicht vorhanden ist, war nicht vor auszusehen, ob sich eine Umlagerung im Sinne der Krabbeschen Reaktion durchführen lassen würde.

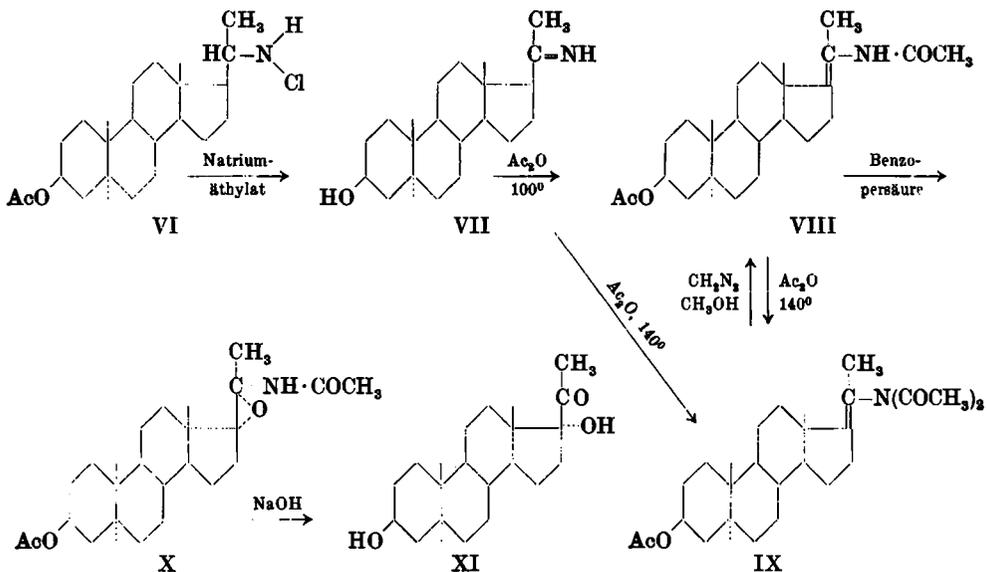
Als Ausgangsstoff verwendeten wir zunächst das gesättigte *allo*-Pregnenol-(3 β)-on-(20)-ketimin (VII), um sicher zu sein, daß keine Störungen durch eine kernständige Doppelbindung wie im Pregnenolon-imin (IV) eintreten könnten. Da die 20-Ketimine relativ wasserempfindlich sind, gingen wir bei den Versuchen meist vom Rohprodukt aus, wie es durch Behandlung des 20-Chloramino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnans (VI) mit Natriumäthylat entsteht. Beim Erhitzen mit Acetanhydrid auf etwa 100° erhielten wir hieraus ein 3-Acetoxy-*N*-monoacetyl-Produkt. Zu unserer Überraschung zeigte sein IR-Absorptionsspektrum Banden bei 2.94 μ und 3.05 μ , die nur einer NHCOCH₃-Gruppe zuzuschreiben sein konnten, da das Molekül keine freien OH-Gruppen mehr enthielt. Wir mußten daraus schließen, daß schon bei Einführung eines Acetylrestes in die Ketimgruppe eine Umlagerung zum Enacylamin VIII, dem 20-Acetamino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnen-(17.20), stattgefunden hatte. Durch energische Acetylierung des Ketimins VII oder des Monoacetylamins VIII bei 140° erhielten wir ein En-diacetylamin IX, das 20-Diacetamino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnen-(17.20). Sowohl das En-monoacetylamin wie das En-diacetylamin fallen als Gemische der *cis-trans*-Isomeren an. Durch Behandlung mit Diazomethan in Methanol nach der Methode von A. Schönberg und A. Mustafa⁸⁾ ließ sich aus dem Diacetylamin IX eine Acetylgruppe abspalten, und wir erhielten das Monoacetylamin VIII zurück.

Theoretisch wäre es auch möglich, daß bei der Acetylierung des Ketimins ein 20(21)-En-20-acetylamin, analog den 20.21-ungesättigten 20-Enolacetaten⁹⁾, entstünde. Das

⁷⁾ W. Krabbe, K.-H. Schmidt u. W. Eisenlohr, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1905 [1941]. ⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1948, 605.

⁹⁾ R. B. Moffet u. D. J. Weisblat, J. Amer. chem. Soc. 74, 2183 [1952]; H. Vanderhaeghe, E. R. Katzenellenbogen, K. Dobriner u. T. F. Gallagher, J. Amer. chem. Soc. 74, 2810 [1952].

Fehlen der Methylenbande bei 11.46μ im IR-Spektrum, die Art der Herstellung sowie der weitere Verlauf der Reaktionsfolge sprechen dagegen, daß sich 20(21)-En-acetylamine in nennenswertem Maße gebildet haben.



Durch Einwirkung von Benzopersäure entstand aus dem Monoacetylamine VIII ein Oxyd X. Dies war nicht ohne weiteres vorauszusehen, da nicht alle $\Delta^{17(20)}$ -20-Enolderivate, z. B. die $\Delta^{17(20)}$ -20-Enoläther durch Behandlung mit Benzopersäure in die entsprechenden 17,20-Oxido-Verbindungen übergeführt werden können¹⁰⁾. Da Versuche zur alkalischen Hydrolyse von X in der Kälte nicht zum Ziele führten, behandelten wir es in der Siedehitze in Methanol mit sehr verdünnter Natronlauge. Zu unserer Überraschung stellten wir fest, daß unter diesen Bedingungen der Oxydring glatt geöffnet wurde. Unter Eliminierung des Acetylaminstoffes erhielten wir das gewünschte 17 α -Oxy-*allo*-pregnan-ol-(3 β)-on-(20) (XI). Die Reaktion verläuft wahrscheinlich so, daß der Oxydring hydrolytisch aufgespalten wird unter Bildung eines 17 α ,20-Dioxy-20-acetylamins, das sofort Acetamid abspaltet. Die Gesamtausbeute der Reaktion VI–XI beträgt etwa 50%.

Das Diacetylamine IX läßt sich nicht in ein X entsprechendes Oxyd überführen. Offenbar ist durch die zweite *N*-Acetylgruppe die Doppelbindung stark sterisch gehindert und nicht mehr zu Anlagerungsreaktionen befähigt. Dies zeigt sich auch daran, daß sich kein Brom an sie addieren läßt.

Unser nächstes Ziel war die Übertragung der oben beschriebenen Reaktionsfolge auf das 5,6-ungesättigte Ketimine (IV), das Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-ketimine, das aus dem Amin II leicht herstellbar ist. Durch Acetylierung konnten wir auch hier je nach den Reaktionsbedingungen – wiederum unter Verschiebung der Ketimindoppelbindung in die 17,20-Stellung – das Mono-

¹⁰⁾ B. Belleau u. T. F. Gallagher, J. Amer. chem. Soc. 74, 2816 [1952].

acetylamino XII und das Diacetylamino XIII als Gemisch der *cis-trans*-Isomeren gewinnen. Es zeigte sich nun interessanterweise, daß in dem Monoacetylamino XII, dem 20-Acetamino-3 β -acetoxy-pregnadien-(5.17(20)), die beiden Doppelbindungen gegenüber Benzopersäure eine verschiedene Reaktionsfähigkeit aufweisen.

Läßt man auf XII bei normaler Temperatur einen Überschuß von Benzopersäure einwirken, so werden bald 2 Äquivalente Sauerstoff aufgenommen unter Absättigung beider Doppelbindungen; bei sehr langer Einwirkung wird noch ein drittes Äquivalent verbraucht. Führt man aber die Reaktion mit nur einem Äquivalent Benzopersäure bei niedriger Temperatur und in verdünnter Lösung durch, so reagiert bevorzugt die 17.20-ständige Doppelbindung der Enacetylamino-Gruppierung, und man erhält das 20-Acetamino-3 β -acetoxy-17.20-oxido-pregnen-(5) (XIV). Durch Verseifung mit verdünnter Natronlauge entsteht aus ihm das 17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (XV). Die Ausbeute von III–XV beträgt etwa 48 %.

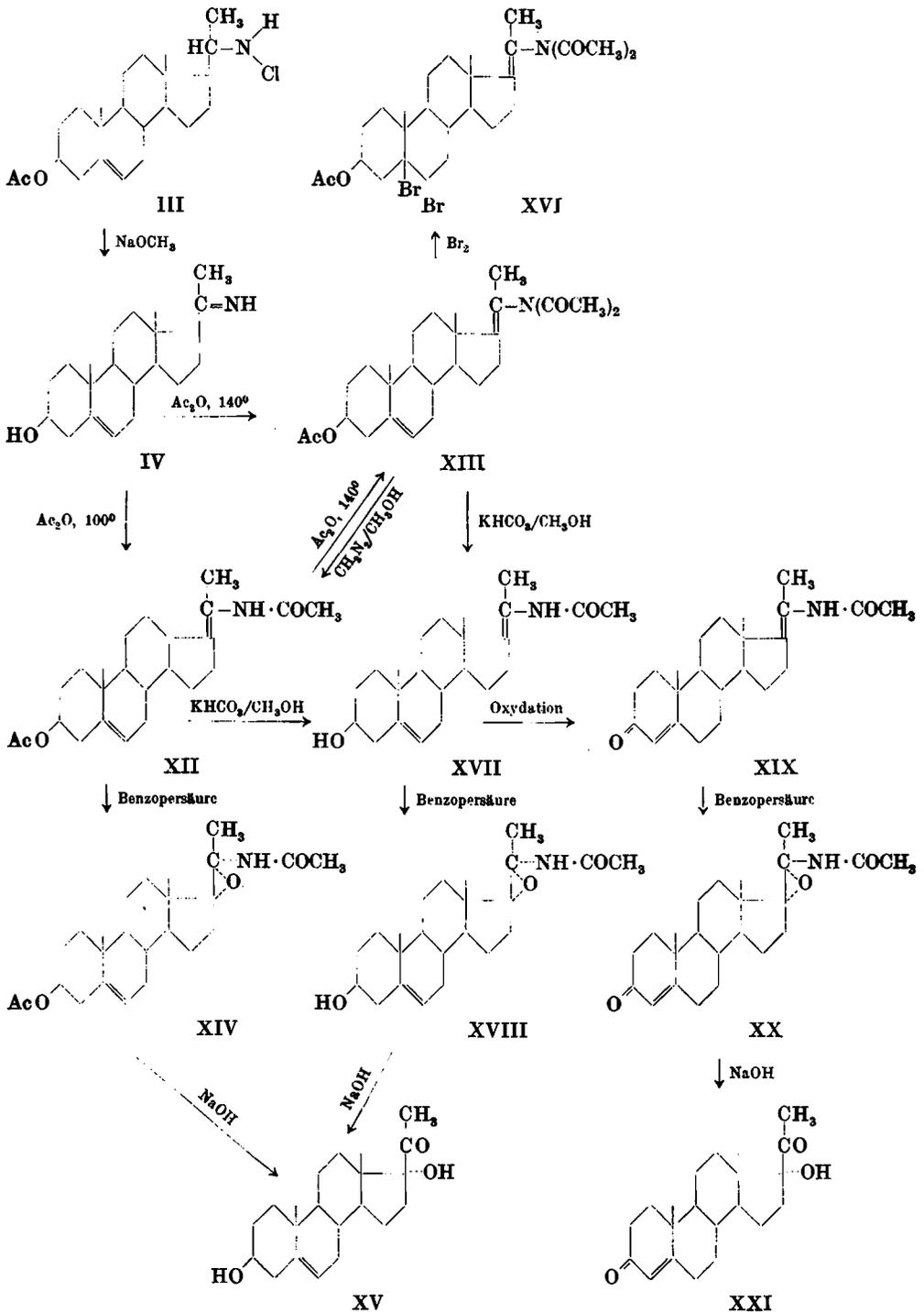
Im Diacetylamino XIII ist analog der gesättigten Reihe die semicyclische Doppelbindung in ihrer Reaktionsfähigkeit behindert. Sie läßt sich nicht mit Benzopersäure umsetzen; die Einwirkung von Brom führt nur zu einem 5.6-Dibromid (XVI).

Die Enacetylamino-Gruppierung ist gegen schwaches Alkali beständig. Es ist daher möglich, die 3-Acetoxy-Gruppe in der Verbindung XII partiell zu verseifen. Man erhält durch Einwirkung von Kaliumhydrogencarbonat auf XII das 20-Acetamino-pregnadien-(5.17(20))-ol-(3 β) (XVII). Letzteres entsteht auch bei der Verseifung des Diacetylaminos XIII unter den gleichen Bedingungen; hierbei wird also gleichzeitig eine der Acetylgruppen am Stickstoff abgespalten.

Auch die 3-Oxy-Verbindung XVII reagiert bei Einwirkung eines Äquivalents Benzopersäure partiell unter Bildung des 17.20-Oxyds XVIII. Seine alkalische Verseifung führt wiederum zum 17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (XV). Die Ausbeute der Reaktion XII \rightarrow XVII \rightarrow XVIII \rightarrow XV beträgt 39 %.

Durch Dehydrierung des Δ^5 -3 β -Oxy-20-acetylaminos (XVII) mit Aluminiumisopropylat und Cyclohexanon in Toluol erhielten wir das Δ^4 -3-Keto-20-acetylamino XIX. Die zur Ketogruppe konjugierte Doppelbindung in XIX reagiert langsamer mit Benzopersäure als die semicyclische Doppelbindung, so daß es auch hier gelingt, mit einem Äquivalent Benzopersäure das 17.20-Oxyd XX herzustellen. Die Verseifung mit verdünnter Natronlauge führte wiederum zur Abspaltung der Oxidoacetylamino-Gruppierung, und wir erhielten das 17 α -Oxy-progesteron (XXI) in einer Gesamtausbeute von etwa 35 %, bez. auf XII.

Unsere Versuche ergeben, daß 20-Ketimine bei der Acetylierung gewisse Analogien zu 20-Ketonen zeigen. Hierbei springt nämlich die Imindoppelbindung leicht in die semicyclische Lage um, und es entstehen 17(20)-En-20-acetylamine. Ähnlich gehen 20-Ketone, allerdings erst unter sehr energischen Acetylierungsbedingungen, in 17(20)-En-20-ol-acetate über. In ihren Reaktionen zeigen die Enacetylamine und die Enolacetate aber bemerkenswerte



Unterschiede. Während letztere schon unter mildesten Verseifungsbedingungen quantitativ zu den 20-Ketonen hydrolysiert werden, sind die ersteren wesentlich stabiler. Zwar lassen sich die En-diacetylamine leicht zu den En-monoacetylaminen verseifen, dann aber bleibt die Reaktion stehen; unter energischen Verseifungsbedingungen tritt Zersetzung ein, es lassen sich keine kristallisierten Produkte, auch nicht 20-Ketone, fassen.

Mit Benzopersäure entstehen sowohl aus den Enolacetaten wie auch aus den En-monoacetylaminen – dagegen nicht aus den En-diacetylaminen – die 16.17-Oxido-Verbindungen. Diese werden im ersteren Falle mit verd. Alkali schon in der Kälte zu den 17 α -Oxy-20-ketonen aufgespalten; im letzteren Falle gelingt die Spaltung erst durch Erhitzen mit verd. Natronlauge. Die Alkalikonzentration darf nicht zu hoch gewählt werden, damit nicht Ring-erweiterungen zu D-Homo-Verbindungen eintreten können¹¹⁾.

5.6-ungesättigte Enolacetate und 5.6-ungesättigte Enacetylamine zeigen bemerkenswerte Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der Doppelbindungen. So ist es möglich, beim 20-Acetamino-pregnadien-(5.17(20))-ol-(3 β) (XVII) und seinem Acetat (XII) partiell Sauerstoff an die semicyclische Doppelbindung anzulagern und über die Oxyde XVIII und XIV zum 17 α -Oxy-pregnenolon (XV) zu gelangen. Eine solche partielle Reaktion ist bei dem 3 β .20-Diacetoxypregnadien-(5.17(20)) (Pregnenolon-enoldiacetat) nicht bekannt.

Auch bei den Enolacetaten mit 20.21-ständiger Doppelbindung ist bemerkenswerter Weise eine partielle Oxydation in der Seitenkette nicht gelungen. Durch Einwirkung von Benzopersäure, anschließende Hydrolyse und Acetylierung entstand aus 3 β .20-Diacetoxypregnadien-(5.20) das 3 β .21-Diacetoxypregnan-5.6-(α)-oxido-pregnan-on-(20)¹²⁾.

Von Bedeutung ist auch die Beständigkeit der Enacetylamine gegen schwaches Alkali. So läßt sich das 20-Acetamino-3 β -acetoxypregnadien-(5.17(20)) (XII) partiell zur freien Oxy-Verbindung XVII verseifen. Diese kann zum Δ^4 -3-Keton XIX mit noch intakter Enacetylaminogruppierung dehydriert werden. Auch hier zeigen die Doppelbindungen verschiedene Reaktionsfähigkeit, so daß mit Benzopersäure eine partielle Oxydation zum Oxyd XX gelingt, dessen Hydrolyse zum 17 α -Oxy-progesteron (XXI) führt. Eine entsprechende partielle Verseifung der 3-Acetoxygruppe im 3 β .20-Diacetoxypregnadien-(5.17(20)) ist bisher nicht beschrieben worden.

Die 17(20)-En-20-acetylamine sind demnach den 17(20)-En-20-ol-acetaten in Bezug auf die Möglichkeiten der Umsetzungen in mancher Hinsicht überlegen. Während das Verfahren nach Kritchevsky und Gallagher im wesentlichen auf gesättigte Verbindungen beschränkt ist, ermöglicht die neue Reaktion über die Enacetylamine auch die Herstellung ungesättigter 17 α -Oxy-20-keto-Steroide. Wir werden demnächst über weitere Untersuchungen an 17(20)-En-20-acetylaminen berichten.

¹¹⁾ Vergl. z. B. die Ringerweiterung beim 17 α -Oxy-progesteron unter Alkalieinwirkung: J. v. Euw u. T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **24**, 879 [1941].

¹²⁾ R. B. Moffet u. G. Slamp jr., *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3678 [1954].

Beschreibung der Versuche

20-Chloramino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnan (VI)*: In eine Lösung von 2.48 g 20-Amino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnan (3-Acetoxy-*allo*-ternorcholanylamin) in 170 ccm Methylchlorid werden unter Rühren 0.94 g feingepulvertes und gesiebtes *N*-Chlor-succinimid eingetragen. Nach 10 Min. langem Rühren bei Zimmertemperatur zeigt das Reaktionsgemisch neutrale Reaktion und damit das Verschwinden der freien Aminbase an. Dann wird dreimal mit je 100 ccm Wasser ausgeschüttelt, die Methylchloridschicht über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei maximal 35° Badtemperatur zur Trockene eingengt. Nach dem Trocknen im Exsiccator über Diphosphorpentoxyd beträgt die Ausbeute an rohem Chloramin VI 2.56 g (94% d.Th.); Schmp. 139–144° (Kofler-Schmelzbank).

20-Acetamino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnen-(17.20) (VIII): In eine Lösung von 1.0 g Natrium in 60 ccm absol. Methanol werden in der Kälte 2.56 g Chloramin VI (gut gepulvert und gesiebt) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren langsam zum Sieden erhitzt. Nach 45 Min. langem Sieden engt man i. Vak. bei einer maximalen Badtemperatur von 40° unter strengem Feuchtigkeitsausschluß zur Trockene ein. Der Rückstand wird vorsichtig, unter zeitweiliger Eiskühlung, portionsweise mit 26 ccm Acetanhydrid versetzt, wobei sich Essigsäure-methylester und Natriumacetat bilden. Das Ganze wird dann 1 $\frac{1}{4}$ Stdn. in einem Bad von 105° bei aufgesetztem Rückflußkühler erwärmt. Nach dem Abkühlen wird von inzwischen auskristallisierter Substanz (in der Hauptsache Natriumacetat und Kochsalz) scharf abgenutscht. Der Filtrerrückstand wird in 90 ccm Wasser gelöst, wobei evtl. mit auskristallisiertes Acetylamin ungelöst bleibt. Das Filtrat dampft man i. Vak. ein, löst den Rückstand kalt in 20 ccm Methanol und rührt ihn in die oben beschriebene wäßrige Lösung von 90 ccm ein. Es fallen Flocken aus, die zunächst klebrig sind, aber bald kristallin erstarren. Das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator über Kaliumhydroxyd getrocknet. Die Ausbeute des so erhaltenen, rohen 20-Acetamino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnens-(17.20) (VIII) beträgt 2.13 g (83% d.Th.); der Schmp. liegt bei 155–165°. Es liegt ein Gemisch der *cis-trans*-Isomeren vor. Aus ihm läßt sich das eine Isomere, wie folgt, abtrennen: Eine Probe der Mischung wird in wenig Cyclohexan ganz kurz aufgeköcht. Der ungelöste Anteil, der die Hauptmenge darstellt, wird abfiltriert; er schmilzt bei 200–202° (Kofler-Schmelzbank).

Die Analysenwerte der i. Hochvak. bei 60° getrockneten Substanz deuten auf Spuren besonders fest haftenden Kristallwassers hin.

$C_{25}H_{39}O_3N \cdot 0.25H_2O$ (406.1) Ber. C 73.95 H 9.80 N 3.45
Gef. C 73.88 H 9.89 N 3.12

20-Diacetamino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnen-(17.20) (IX): 0.6 g 20-Acetamino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnen-(17.20) (Isomeres vom Schmp. 200–202°) (VIII) werden mit 5 ccm Acetanhydrid versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß zum lebhaften Sieden erhitzt. Darauf wird auf 0° abgekühlt und nach einiger Zeit das auskristallisierte Diacetylaminoderivat IX abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.58 g (87% d.Th.); Schmp. 194–195° (Kofler-Schmelzbank).

$C_{27}H_{41}O_4N$ (443.6) Ber. C 73.10 H 9.31 Gef. C 73.01 H 9.62

Das Diacetylamin IX kann auch direkt aus dem rohen Ketimin VII erhalten werden. Hierzu destilliert man aus dem im vorhergehenden Versuch beschriebenen Reaktionsgemisch, das nach Zugabe des Acetanhydrides zum Roh-ketimin erhalten wird, den entstandenen Essigsäure-methylester und evtl. etwas Eisessig mittels einer kurzen Kolonne langsam ab und erhitzt dann noch 1 Stde. zum Sieden. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie vorstehend.

Partielle Verseifung des 20-Diacetamino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnens-(17.20) (IX) zum 20-Acetamino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnen-(17.20) (VIII): 120 mg Diacetylaminoderivat IX werden in einer trockenen äther. Diazomethanolösung (aus 4 g Nitrosomethylharnstoff) bei 0° gelöst. Die Lösung wird mit 5 ccm absol. Methanol versetzt und nach 15 $\frac{1}{2}$ stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur i. Vak. zur Trockene ein-

geengt. Der Rückstand wird mit 6 ccm Cyclohexan kurz aufgeköcht, rasch abgekühlt und das Ungelöste abfiltriert. Der Filtrückstand (45 mg) hat einen Schmp. von 201 bis 202° (Kofler-Schmelzbank). Der Misch-Schmp. mit dem oben beschriebenen, bei 200 bis 202° schmelzenden isomeren Acetylamin VIII zeigt keine Depression. Aus der Cyclohexanlösung läßt sich durch Einengen ein Teil unverändertes Diacetylamin IX zurückgewinnen.

20-Acetamino-3 β -acetoxy-17.20-oxido-*allo*-pregnan (X): 200 mg Rohprodukt VIII werden in einer Mischung von 16 ccm Benzol und 5 ccm Toluol gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 83 mg Benzopersäure (1.2 Äquivv.), gelöst in 0.75 ccm Benzol, versetzt. Nach 35 min. Aufbewahren bei 0° ist 1 Äquiv. Benzopersäure verbraucht. Man verdünnt mit Äther, wäscht mit 5-proz. Natronlauge und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft i. Vak. bei maximal 25° zur Trockne ein. Man erhält 150 mg (72% d.Th.) Rohprodukt des Oxyds X. Durch Verreiben mit wenig Aceton wird es kristallin erhalten und zeigt einen Schmp. von 155–160° (Kofler-Schmelzbank).

17 α -Oxy-*allo*-pregnan-ol-(3 β)-on-(20) (XI): 150 mg Rohprodukt X werden in 8 ccm Methanol gelöst, mit 4 ccm 0.3*n*.NaOH versetzt und 1 Stde. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen neutralisiert man mit Essigsäure und spritzt mit Wasser vorsichtig an. Die ausgeschiedene krist. Substanz wird abgesaugt. Man erhält 100 mg (84% d.Th.) 17 α -Oxy-*allo*-pregnan-ol-(3 β)-on-(20) (XI) als Rohprodukt vom Schmp. 240–250° (Kofler-Schmelzbank). Aus Eisessig umkristallisiert, Schmp. 263° (Kupferblock, korr.). Der Misch-Schmp. mit authentischem Material zeigt keine Depression. Das Infrarotspektrum ist mit dem von authentischem 17 α -Oxy-*allo*-pregnan-ol-(3 β)-on-(20) identisch.

Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-ketimin (IV): 1.65 g 20-Chloramino-3 β -acetoxy-pregnen-(5) (III), das, auf die gleiche Weise wie das oben beschriebene 20-Chloramino-3 β -acetoxy-*allo*-pregnan (VI), aus dem 20-Amino-3 β -acetoxy-pregnen-(5) (II) hergestellt wird⁶), werden in einer Lösung von 0.9 g Natrium in 68 ccm absol. Äthanol suspendiert und 40 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. In das abgekühlte Reaktionsgemisch wird trockener Chlorwasserstoff bis zur kongosauren Reaktion eingeleitet und dann anschließend eine Natriumäthylatlösung bis zur alkalischen Reaktion zugesetzt. Nach dem Einengen i. Vak. in einer Stickstoffatmosphäre unter strengem Feuchtigkeitsausschluß wird der feste Rückstand mit 100 ccm Benzol ausgeköcht; die benzolische Lösung wird heiß filtriert und i. Vak. unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluß abermals zur Trockne eingeeengt. Man erhält 1.16 g (78% d.Th.) Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-ketimin (IV) als Rohprodukt vom Schmp. 178° (Kofler-Schmelzbank).

20-Acetamino-3 β -acetoxy-pregnadien-(5.17(20)) (XII): 1.06 g Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-ketimin (IV) werden in 20 ccm Pyridin gelöst und nach dem Zusatz von 7.5 ccm Acetanhydrid 16 Std. bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Die Reaktionsmischung wird dann in Eiswasser eingerührt und der ausgefallene Niederschlag nach einigem Stehenlassen abgesaugt, bei 70° i. Vak. getrocknet und aus Cyclohexan umkristallisiert. Die Ausbeute an 20-Acetamino-3 β -acetoxy-pregnadien-(5.17(20)) (XII) beträgt 750 mg (63% d.Th.); Schmp. 149–153° (Kofler-Schmelzbank). Zur Reinigung kann die Substanz auch i. Hochvak. bei 210–220°/10⁻³ Torr destilliert werden; Schmp. 152–153° (Kofler-Schmelzbank). Das Infrarotspektrum zeigt Banden bei 2.94 μ und bei 3.05 μ , die der NHCOCH₃-Gruppe zuzuordnen sind.

Man kann das oben beschriebene Enacetylamin XII mit besserer Ausbeute auch wie folgt, ohne Isolierung des Ketimins, herstellen:

In eine Lösung von 7.48 g Natrium in 350 ccm absol. Methanol werden 18.35 g 20-Chloramino-3 β -acetoxy-pregnen-(5) (III)⁶) unter Rühren und in einer Stickstoffatmosphäre eingetragen. Innerhalb von 15 Min. heizt man das Reaktionsgemisch langsam bis zum ganz gelinden Sieden an. Nach 50 Min. langem Sieden wird der Alkohol i. Vak. in einer Stickstoffatmosphäre unter strengem Feuchtigkeitsausschluß bei einer Badtemperatur von max. 40° zur Trockne abdestilliert. Zum Rückstand wird vorsichtig und unter Kühlung portionsweise eine Mischung von 200 ccm Acetanhydrid und 100 ccm

Eisessig gegeben. Nach dem Abklingen der Reaktion wird das Reaktionsgemisch 1 Stde. unter Rückfluß auf dem Dampfbad zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Kristallbrei in 600 ccm eisgekühltes Wasser eingerührt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird der ausgeflockte Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Das gepulverte Rohprodukt wird aus heißem Cyclohexan umkristallisiert. Die Ausbeute an Acetylammin XII beträgt 13.9 g (75% d.Th., bez. auf III); Schmp. 152–153° (Kofler-Schmelzbank). Der Misch-Schmp. mit dem wie vorstehend hergestellten Acetylammin zeigt keine Depression.

Die Analysenwerte der i. Hochvak. bei 60° getrockneten Substanz deuten auf Spuren besonders festhaftenden Kristallwassers hin.

$C_{25}H_{37}O_3N \cdot 0.25H_2O$ (404.1) Ber. C 74.30 H 9.36 N 3.46

Gef. C 74.20 H 9.59 N 3.51

Beim Vergleich des Infrarotspektrums mit dem Spektrum des oben dargestellten (i. Hochvak. dest.) Präparates zeigen sich keine Unterschiede.

20-Diacetamino-3 β -acetoxy-pregnadien-(5.17(20)) (XIII): In eine kalte Lösung von 6.22 g Natrium in 470 ccm absol. Methanol trägt man unter Rühren 11.34 g fein gepulvertes 20-Chloramino-3 β -acetoxy-pregnen-(5) (III) ein und erhitzt die Mischung langsam unter Rückfluß zum Sieden. Nach 40 Min. gelinden Siedens wird in einer Stickstoffatmosphäre unter strengem Feuchtigkeitsausschluß i. Vak. zur Trockne eingeeengt, darauf der Rückstand unter öfterer Eiskühlung mit 170 ccm Acetanhydrid versetzt. Nachdem die Reaktion abgeklungen ist, werden der gebildete Essigester und Eisessig an einer Kolonne langsam abdestilliert. Ist ein Sdp. von 134° (unkorr.) am Kolonnenkopf erreicht, so wird nach Zusatz von weiteren 20 ccm Acetanhydrid die Mischung 65 Min. unter Rückfluß zum lebhaften Sieden erhitzt. Nach dem Aufbewahren über Nacht filtriert man den auskristallisierten Niederschlag ab. Der Filtrückstand wird zur Abtrennung des Diacetylammins in 350 ccm Wasser eingerührt. Nach 1stdg. Rühren filtriert man den ungelöst gebliebenen Anteil ab, wäscht gut mit Wasser, trocknet i. Vak. über Kaliumhydroxyd und kristallisiert aus wenig Cyclohexan um. Man erhält 7.3 g 20-Diacetamino-3 β -acetoxy-pregnadien-(5.17(20)) (XIII) (57% d.Th.) vom Schmp. 180–182° (Kofler-Schmelzbank).

$C_{27}H_{39}O_4N$ (441.6) Ber. C 73.44 H 8.90 N 3.17 Gef. C 73.88 H 8.96 N 3.10

Die nach dem Abfiltrieren des Kristallisats hinterbliebene Acetanhydridlösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird in 60 ccm Methanol gelöst und die Lösung in 350 ccm Wasser eingerührt. Nach einigem Stehenlassen filtriert man den ausgefallenen Niederschlag ab und kristallisiert ihn nach dem Trocknen aus Cyclohexan um. Zunächst fällt eine geringe Menge eines klebrigen Produkts aus, von dem abdekantiert wird. Beim weiteren Einengen der Cyclohexanlösung kristallisieren nochmals 3.5 g (27% d.Th.) Substanz vom Schmp. 148–163° (Kofler-Schmelzbank) aus. Es handelt sich um ein Gemisch der *cis-trans*-Isomeren XIII. Die Gesamtausbeute beträgt somit 84% d. Theorie. Das Diacetylammin XIII kann auch durch 1stdg. Kochen des Acetylammins XII mit Acetanhydrid erhalten werden.

20-Diacetamino-3 β -acetoxy-5.6-dibrom-pregnen-(17.20) (XVI): 884 mg 20-Diacetamino-3 β -acetoxy-pregnadien-(5.17(20)) (XIII) und 280 mg wasserfreies Natriumacetat werden in 20 ccm Eisessig gelöst und dazu unter Rühren eine Lösung von 320 mg Brom in 5 ccm Eisessig zuge tropft. Nach einigen Minuten gießt man die Reaktionsmischung in 200 ccm Wasser ein, filtriert den entstandenen krist. Niederschlag ab, wäscht gut mit Wasser, löst in kaltem Aceton und spritzt die Acetonlösung vorsichtig mit Wasser an. Das auskristallisierte Dibromid XVI wird abgesaugt und mit wenig Aceton/Wasser gewaschen. Die Ausb. beträgt 957 mg (79% d.Th.); Schmp. 196° (Zers.) (Kofler-Schmelzbank) bzw. 148–149° (Zers.) (Kupferblock, uncorr.).

$C_{27}H_{39}O_4NBr_2$ (601.4) Ber. C 53.91 H 6.54 N 2.33 Br 26.6

Gef. C 54.11 H 6.79 N 2.33 Br 27.3

17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (XV) aus 20-Acetamino-3 β -acetoxy-pregnadien-(5.17(20)) (XII): Zu einer Lösung von 1.00 g XII in einem Gemisch von 80 ccm Benzol und 9 ccm Toluol läßt man unter Kühlung auf 0° und Rühren langsam

innerhalb 1 Stde. eine Lösung von 313 mg Benzopersäure in einer Mischung von 60 ccm Benzol und 6 ccm Toluol einfließen. Man läßt noch 20 Min. nachrühren. Danach ist die Benzopersäure verbraucht. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ccm Äther versetzt, mit 0.3*n*NaOH zur Entfernung der Benzoessäure geschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat destilliert man das Lösungsmittel bei maximal 25° Badtemperatur i. Vak. ab. Der Rückstand (rohes 20-Acetamino-3 β -acetoxy-17.20-oxido-pregnen-(5)) wird in 126 ccm kaltem Methanol gelöst. Man fügt 62 ccm 0.3*n*NaOH hinzu und erhitzt die Mischung 1 Stde. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Abkühlen neutralisiert man mit 2 *n* Essigsäure und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Hierbei kristallisiert allmählich das 17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) aus. Man erhält nach dem Abfiltrieren und Waschen des Filtrückstandes mit wenig Aceton und Äther 537 mg Rohprodukt (64% d. Th.); Schmp. 262–263° (Kofler-Schmelzbank). Durch Umkristallisieren aus heißem Eisessig kann das Produkt gereinigt werden und schmilzt dann bei 272–274° (Kofler-Schmelzbank). Es ist mit authentischem 17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) identisch (Misch-Schmp. und Infrarotspektrum).

20-Acetamino-pregnadien-(5.17(20))-ol-(3 β) (XVII): 1. Eine Lösung von 280 mg 20-Acetamino-3 β -acetoxy-pregnadien-(5.17(20)) (XII) in 10 ccm Methanol wird mit einer Lösung von 130 mg Kaliumhydrogencarbonat in 2.2 ccm Wasser vermischt und 105 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Eingießen der abgekühlten Lösung in Wasser werden die ausgefallenen Flocken abgesaugt, getrocknet und zur Reinigung aus viel Aceton umkristallisiert. Man erhält 190 mg (76% d. Th.) 20-Acetamino-pregnadien-(5.17(20))-ol-(3 β) (XVII) vom Schmp. 240–260° (Zers.) (Kofler-Schmelzbank).

$C_{23}H_{35}O_2N$ (357.5) Ber. C 77.25 H 9.87 N 3.92 Gef. C 77.01 H 9.89 N 3.62

2. 3.5 g 20-Diacetamino-3 β -acetoxy-pregnadien-(5.17(20)) (*cis-trans*-Isomere ngemisch vom Schmp. 148–163° s. o.) (XIII) werden in 360 ccm Methanol gelöst, mit einer Lösung von 3.4 g Kaliumhydrogencarbonat in 64 ccm Wasser versetzt und, wie oben beschrieben, verseift. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton resultieren 2.09 g (66% d. Th.) des Produktes XVII vom Schmp. 245–260° (Zers.) (Kofler-Schmelzbank).

$C_{23}H_{35}O_2N$ (357.5) Ber. N 3.92 Gef. N 3.94

17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (XV) aus 20-Acetamino-pregnadien-(5.17(20))-ol-(3 β) (XVII): In eine Lösung von 443 mg 20-Acetamino-pregnadien-(5.17(20))-ol-(3 β) in 340 ccm Aceton wird bei 0° eine Lösung von 156 mg Benzopersäure in 20 ccm Benzol eingerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann langsam auf Zimmertemperatur erwärmt. Nach ca. 20 Stdn. ist die Benzopersäure verbraucht. Man setzt nun 400 ccm Äther hinzu und rührt die Mischung in 1 l Wasser. Die organische Schicht wird im Scheidetrichter abgetrennt und mit 0.3*n*NaOH und Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampft man i. Vak. bei einer Badtemperatur von maximal 20° zur Trockne ein. Der Rückstand (rohes 20-Acetamino-17.20-oxido-pregnen-(5)-ol-(3 β)) wird in 50 ccm Methanol in der Kälte gelöst. Nach dem Versetzen mit 25 ccm 0.3*n*NaOH erwärmt man das Reaktionsgemisch unter Rückfluß und unter Stickstoff auf dem Dampfbad 1 Stde. zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird mit 2 *n* Essigsäure neutralisiert und nach dem Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur das auskristallisierte 17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) abfiltriert und mit wenig Aceton und Äther gewaschen. Die Ausb. an Rohprodukt beträgt 211 mg (51% d. Th.); Schmp. 240–270°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig werden 120 mg reines 17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) vom Schmp. 272–274° (Kofler-Schmelzbank) erhalten. Es ist mit authentischem 17 α -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) identisch (Misch-Schmp. und Infrarotspektrum).

20-Acetamino-pregnadien-(4.17(20))-on-(3) (XIX): 400 mg 20-Acetamino-pregnadien-(5.17(20))-ol-(3 β) (XVII) werden in 90 ccm heißem Toluol gelöst. Man fügt 23 ccm Cyclohexanon hinzu und destilliert aus der Mischung ca. 12 ccm ab. Nach dem

Zugießen einer Lösung von 800 mg Aluminiumisopropylat in 5 ccm Toluol erhitzt man 130 Min. unter Rückfluß zum Sieden. Man versetzt mit einer Lösung von 0.3 ccm Eisessig in 3 ccm Toluol und unterwirft das Reaktionsgemisch 2 Stdn. lang einer Wasserdampfdestillation. Dann wird mit Äther extrahiert, die Ätherschicht mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt löst man in wenig Aceton und bringt es durch vorsichtiges Hinzugeben von Petroläther zum Kristallisieren. Die Ausb. an 20-Acetamino-pregnadien-(4.17(20))-on-(3) (XIX) beträgt 300 mg (75% d.Th.); Schmp. 193–195° (Kofler-Schmelzbank).

$C_{23}H_{33}O_2N$ (355.5) Ber. C 77.70 H 9.36 N 3.94 Gef. C 77.45 H 9.76 N 3.55

20-Acetamino-17.20-oxido-pregnen-(4)-on-(3) (XX): 260 mg 20-Acetamino-pregnadien-(4.17(20))-on-(3) (XIX) werden in einer Mischung von 20 ccm Benzol und 6 ccm Toluol gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 113 mg Benzopersäure (1.1 Äquiv.), gelöst in 0.81 ccm Benzol, versetzt. Nach 100 Min. langem Aufbewahren bei 0° verdünnt man mit Äther, wäscht die Ätherlösung mit 5-proz. Natronlauge und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft i. Vak. bei Zimmertemperatur zur Trockne. Der Rückstand wird mit wenig Aceton verrieben, wobei Kristallisation eintritt. Man erhält 124 mg Oxyd XX (45.5% d.Th.); Schmp. 146–149° (Zers.) (Kupferblock, uncorr.).

$C_{23}H_{33}O_3N$ (371.5) Ber. C 74.36 H 8.96 Gef. C 74.58 H 9.04

17 α -Oxy-progesteron (XXI): 270 mg 20-Acetamino-17.20-oxido-pregnen-(4)-on-(3) (XX) werden in 34 ccm Methanol suspendiert, mit 16.8 ccm 0.3*n* NaOH versetzt und in einer Stickstoffatmosphäre 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei bereits nach einigen Minuten alles in Lösung geht. Dann neutralisiert man die abgekühlte Lösung mit verdünnter Essigsäure und engt sie i. Vak. ein. Das gebildete 17 α -Oxy-progesteron (XXI) kristallisiert aus. Es wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus wenig Aceton umkristallisiert. Die Ausb. beträgt 212 mg (88% d.Th.); Schmp. 205–209° (Kupferblock uncorr.). Der Misch-Schmp. mit authentischem Material vom Schmp. 205–209° (Kupferblock uncorr.) zeigt keine Depression, der Vergleich der Infrarotspektren ergibt keine Unterschiede.

Man kann 17 α -Oxy-progesteron auch ohne Isolierung des Oxyds XX wie folgt erhalten: 2.41 g 20-Acetamino-pregnadien-(4.17(20))-on-(3) (XIX) werden in einer Mischung von 185 ccm Benzol und 56 ccm Toluol gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 1.02 g Benzopersäure, gelöst in 9.8 ccm Benzol, versetzt. Nach 100 Min. langem Aufbewahren bei 0° verdünnt man mit Äther, wäscht die Ätherlösung mit 5-proz. Natronlauge und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert den Äther i. Vak. bei Zimmertemperatur ab. Der Rückstand wird mit 250 ccm Methanol und 120 ccm 0.3*n* NaOH versetzt und in einer Stickstoffatmosphäre 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung neutralisiert man mit verdünnter Essigsäure und engt i. Vak. ein. Das gebildete 17 α -Oxy-progesteron (XXI) kristallisiert aus. Es wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält 1.33 g (59% d.Th., bez. auf XIX) Rohprodukt vom Schmp. 190–200° (Kupferblock, uncorr.). Nach Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 205–209° (Kupferblock, uncorr.).