

### 197. Über Steroide und Sexualhormone.

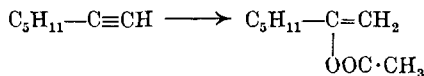
(48. Mitteilung)<sup>1)</sup>.

#### Die Überführung von 17-Äthynyl-androsten-Derivaten in Pregnenon-Derivate. Herstellung des 17-Oxy-progesterons

von L. Ruzicka und H. F. Meldahl.

(2. XI. 38.)

Die leicht zugänglichen 17-Äthynyl-androsten-Derivate<sup>2)</sup> erwiesen sich als geeignetes Ausgangsmaterial für die Herstellung neuer Verbindungen vom Typus und mit den Eigenschaften der Sexualhormone<sup>3)</sup>. Eine unserer Versuchsreihen hatte zur Aufgabe die Hydratisierung der Acetylenbindung zu einer Acetylgruppe, wodurch ein Übergang aus der Androsten- in die Pregnen-Reihe bewerkstelligt worden wäre. Als sehr geeignet erwies sich für diesen Zweck ein von *Nieuwland*<sup>4)</sup> angegebenes Verfahren, welches das Arbeiten unter milden Bedingungen erlaubt. Dabei wird mit Quecksilberoxyd und Borfluorid in Eisessig-Acetanhydrid-Lösung gearbeitet. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Aufnehmen in Äther durch Waschen mit Sodalösung aufgearbeitet. *Nieuwland* erhielt so aus Amyl-acetylen  $\alpha$ -Amyl-vinyl-acetat:



Wir übertrugen dieses Verfahren auf das Äthynyl-androsten-diol<sup>2)</sup> (I) und sein 3-Mono-acetat<sup>2)</sup> (Ia), wobei in beiden Fällen sehr glatt eine Verbindung vom Smp. 190—192° und der Bruttoformel  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$  entstand, die also ein Di-acetat des Dioxy-pregnenons vorstellt. Man musste annehmen, dass das Diol I unter den Versuchsbedingungen durch Acetanhydrid in der Stellung 3 acetyliert wird. Für die zweite Acetatgruppe nahmen wir zuerst in Analogie mit der *Nieuwland*'schen Beobachtung die Stellung 20 an und betrachteten<sup>5)</sup> die entstandene Verbindung  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$  als das 3,20-Diacetoxy-17-oxy-pregnenadien-(5,20) (II). Wir glaubten dazu um

<sup>1)</sup> 47. Mitteilung Helv. **21**, 1717 (1938).

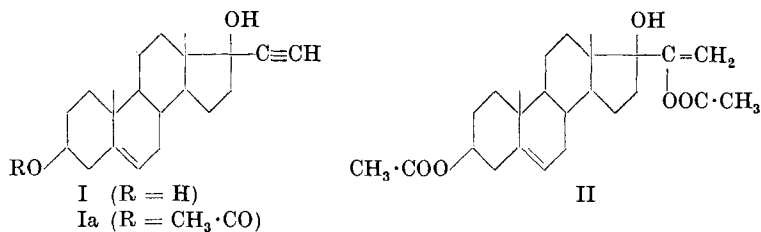
<sup>2)</sup> *Ruzicka* und *Hofmann*, Helv. **20**, 1280 (1937).

<sup>3)</sup> *Ruzicka*, *Hofmann* und *Meldahl*, Helv. **21**, 371, 597 (1938); *Inhoffen* und *Hohlweg*, Naturwiss. **26**, 96 (1938).

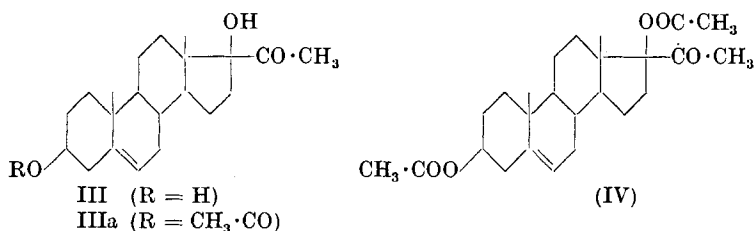
<sup>4)</sup> *Hennion*, *Hinton* und *Nieuwland*, Am. Soc. **55**, 2858 (1933); *Hennion*, *Killian*, *Vaughn* und *Nieuwland*, Am. Soc. **56**, 1130 (1934).

<sup>5)</sup> Vgl. eine vorläufige kurze Mitteilung, Nature **142**, 399 (1938). Das dort ausserdem erwähnte 20-Acetoxy-3,17-dioxy-pregnenadien-(5,20), das also ein Mono-acetat des 3,17-Dioxy-pregnenons vorstellen würde, und für welches der Smp. 175—177° angegeben wurde, konnte bei den Wiederholungen des Verfahrens nicht mehr erhalten werden; dieses Produkt war wohl ein Gemisch.

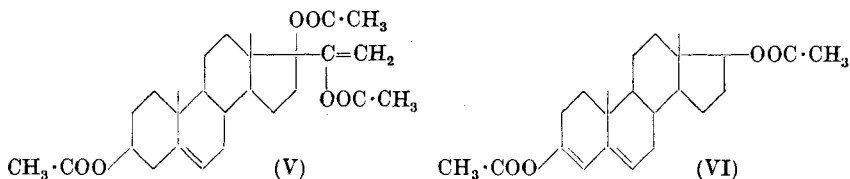
so mehr berechtigt zu sein, als die Verbindung weder mit dem *Girard*-Reagens T noch mit Hydroxylamin-acetat reagiert. Bei der Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge in der Kälte wurde



daraus das 3,17-Dioxy-pregnenon-(20) (III) erhalten, bei welchem die Ketogruppe durch Bildung eines Oxims charakterisiert werden konnte. Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin in der Kälte gab, in Übereinstimmung mit unseren Erfahrungen beim Äthynyl-androsten-3,17-diol (I), das 3-Mono-acetat (IIIa), während Versuche, durch energischere Acetylierung, die beim Äthynyl-androsten-diol das 3,17-Di-acetat lieferte, auch aus dem Dioxy-pregnenon das Di-acetat (IV) zu bereiten, bisher nur zu amorphen Produkten führten.



Es war daher überraschend, als wir ausgehend vom Äthynyl-androsten-3,17-diol-diacetat nach dem *Nieuwland*'schen Verfahren gleichfalls die Verbindung C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> erhielten. Dabei musste also entweder die Acetatgruppe in 17 verseift worden sein (falls wirklich die Verbindung II das isolierte Reaktionsprodukt gewesen wäre), oder aber die Enol-Acetatgruppe in der Stellung 20 beim bisher nicht isolierten Zwischenprodukt V. In letzterem Falle würde in der Verbindung C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> das 3,17-Di-acetoxy-pregnenon (IV) vorliegen. Die zweite Alternative war die wahrscheinlichere, da die Enol-Acetatgruppe unbedingt leichter verseifbar sein sollte als die Acetatgruppe in 17.



Zur Stützung der Formel IV wurde das Absorptionsspektrum der Verbindung  $C_{25}H_{36}O_5$  aufgenommen (Kurve 1 in Figur A), die tatsächlich das für die Carbonylgruppe typische Maximum bei ungefähr 2800 Å ( $\log \epsilon = 1,78$ ) aufweist. Zum Vergleich fügen wir noch die Absorptionskurven (Kurve 2 in Fig. A) vom enol-Testosteron-3,17-di-acetat (VI)<sup>1)</sup> (eine Enol-Acetatgruppe enthaltend) und vom Cholestanon-enol-äthyläther<sup>2)</sup> (eine Enol-äthergruppe enthaltend) bei, die deutlich verschieden sind von Kurve 1; es kann also das Maximum der letzteren Kurve sicher nicht etwa von der Enol-Acetatgruppe herrühren<sup>3)</sup>.

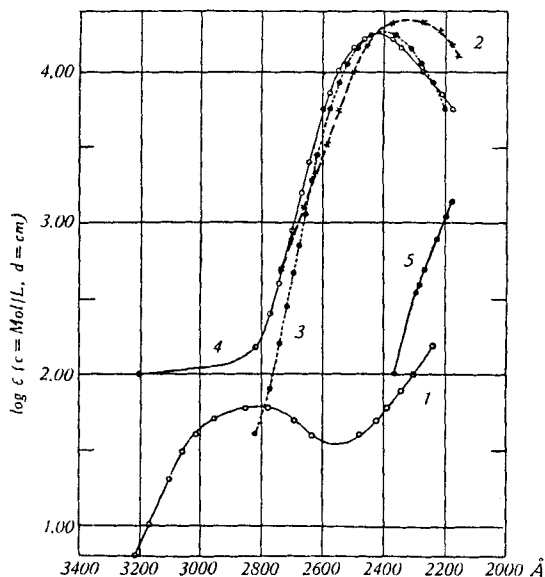


Fig. A.<sup>4)</sup>

- Kurve 1, 3,17-Di-acetoxy-pregnenon (IV)  
 Kurve 2, enol-Testosteron-3,17-diacetat  
 Kurve 3, 17-Mono-acetat des 17-Äthinyln-testosterons (IX)  
 Kurve 4, 17-Oxy-progesteron  
 Kurve 5, Cholestanon-enol-äthyläther

Bei der Anwendung des *Nieuwland*'schen Verfahrens findet also ausgehend vom Äthinyln-androsten-diol und seinem 3-Mono-acetat gleichzeitig eine Acetylierung in Stellung 17 statt. Das 3-Mono-acetat

<sup>1)</sup> *Ruzicka und Fischer, Helv.* **19**, 1374 (1936).

<sup>2)</sup> *A. Serini und H. Köster, B.* **71**, 1766 (1938).

<sup>3)</sup> Das Maximum der Absorptionskurve des Testosteron-diacetats ist der konjugierten Doppelbindung zuzuschreiben und die Kurve des Cholestanon-enol-äthyläthers der darin vorkommenden isolierten Doppelbindung.

<sup>4)</sup> Die Absorptionsspektren wurden von Priv. Doz. Dr. *M. Furter* in alkoholischer Lösung aufgenommen.

wird zwar mit Acetanhydrid-Pyridin in der Kälte nicht weiter in 17 acetyliert, sondern erst beim Erwärmen<sup>1)</sup>; das Gemisch Eisessig-Borfluorid ist also das stärkere Acetylierungsmittel. Die bei der Aufarbeitung des Ansatzes durch Schütteln mit kalter Sodalösung stattfindende Verseifung der Enol-Acetatgruppe im Zwischenprodukt V ist sehr bemerkenswert, nicht nur weil sich das in der Einleitung erwähnte  $\alpha$ -Amyl-vinylacetat unter den gleichen Bedingungen als recht beständig erwies, sondern da auch die Enol-Acetate vom Typus VI von kalter Sodalösung nicht angegriffen werden<sup>2)</sup>.

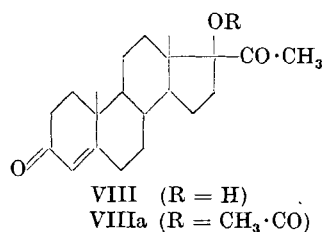
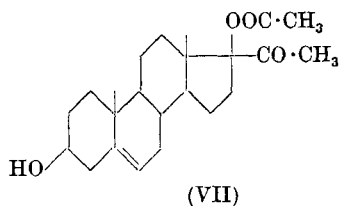
Zum Dioxy-pregnenon (III) sind wir auch gelangt durch Anwendung des *Nieuwland*'schen Verfahrens auf Äthinyl-androsten-diol-3-acetat-17-benzoat, welches durch Benzoylieren von Ia hergestellt worden ist. Das so bereitete 3-Acetat-17-benzoat des Dioxy-pregnenons wurde mit alkoholischen Kaliumhydroxyd zum freien Dioxyketon verseift.

Das eigentliche Ziel dieser Untersuchung, Gewinnung des 17-Oxy-progesterons (VIII) wurde auf folgenden zwei Wegen erreicht.

1. Durch partielle Verseifung des 3,17-Diacetoxy-pregnenons (IV) erhielten wir ein Gemisch, aus welchem das darin vorliegende 17-Mono-acetat (VII) nicht rein isoliert, sondern sofort nach *Oppenauer* weiter zum 17-Acetoxy-progesteron (VIIIa) oxydiert wurde. Letzteres verseifte man zum 17-Oxy-progesteron (VIII).

2. Das 17-Äthinyl-testosteron (IX) wurde nach dem *Nieuwland*'schen Verfahren hydratisiert und das entstandene 17-Acetoxy-progesteron (VIIIa) zum 17-Oxy-progesteron verseift; dieses Präparat stimmte in allen Eigenschaften mit dem auf ersterem Wege hergestellten überein.

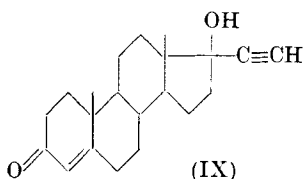
Das 17-Oxy-progesteron schmilzt gegen 288° und zeigt in Dioxan  $[\alpha]_D = +54^\circ$ . Die Differenz zwischen diesem Wert und demjenigen des 3,17-Dioxy-pregnenons ( $-110^\circ$  in Dioxan) beträgt 164° und steht im Einklang mit den früher beobachteten Differenzen (ungefähr 140—160°) zwischen der Drehung anderer  $\Delta^5$ -3,17-Diole und der entsprechenden  $\Delta^4$ -3-Keto-17-ole<sup>3)</sup>. Das Absorptionsspektrum des Oxy-progesterons (Fig. A, Kurve 4) weist die für  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Ketone charakteristische Bande bei 2420 Å auf ( $\log \epsilon = 4,24$ ).



<sup>1)</sup> Helv. 20, 1281 (1937).

<sup>2)</sup> Helv. 19, 810, 1374 (1936).

<sup>3)</sup> Helv. 21, 599 (1938).



In Fig. A ist auch die Absorptionskurve des 17-Monoacetats des 17-Äthynyltestosterons angegeben (Kurve 3), die nur die Bande der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketogruppe aufweist.

Bei den Aufschriften des Exp. Teils benützen wir für die Bezeichnung der sterisch nur teilweise geklärten Stellung der Substituenten in 17 die von Reichstein<sup>1)</sup> vorgeschlagene Bezeichnung mit  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -. Weiter sei noch erwähnt, dass im Exp. Teil die katalytische Hydrierung der Doppelbindung des Diacetoxy-pregnenons beschrieben ist.

Der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel und der Rockefeller Foundation in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### Umwandlung von $\Delta^5$ -17-Äthynyl-3-trans,17( $\alpha$ )-dioxyandrost-1-en (I) in $\Delta^5$ -3-trans,17( $\alpha$ )-diacetoxy-pregnen-3-on-(20) (IV).

500 mg gelbes Quecksilberoxyd wurden in 20 cm<sup>3</sup> trockenem Eisessig und 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst. Dann wurde 1 g 17-Äthynyl-androstendiol<sup>3)</sup> (I) zugefügt und durch leichtes Erwärmen in Lösung gebracht. Zur wiedererkalteten Lösung fügte man 0,3 cm<sup>3</sup> Borfluorid-Äther<sup>4)</sup> hinzu und liess das Reaktionsgemisch eine Woche bei Zimmertemperatur stehen. Die Lösung färbt sich allmählich braun, und es scheidet sich Quecksilber ab. Nach beendeter Reaktion wurde in Eiswasser gegossen, mit 200 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge teilweise neutralisiert und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Das Rohprodukt, ein braunes Öl, wurde in 10 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst, die Lösung mit 90 cm<sup>3</sup> Pentan verdünnt und durch eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (nach Brockmann standardisiert), die mit Pentan dargestellt war, filtriert und mit Pentan-Benzol 1:1 nachgewaschen, bis nichts mehr abgelöst wurde. Mit Benzol wurde ein helles Öl eluiert, das auf Zusatz von Äther sofort kristallisierte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther war die Substanz rein und schmolz bei 190—192°. Zur Analyse wurde teils aus Äther kristallisiert, teils im Hochvakuum bei einer Blocktemperatur von 170° sublimiert.

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 1188 (1938).

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuum bestimmt.

<sup>3)</sup> Helv. **20**, 1280 (1937).

<sup>4)</sup> Am. Soc. **55**, 2858 (1933).

$$[\alpha]_D^{18} = -54^{\circ} \text{ (c = 0,997 in Dioxan)}$$

3,786; 3,929 mg Subst. gaben 10,02; 10,39 mg CO<sub>2</sub> und 2,915; 3,070 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 72,08	H 8,71%
	Gef. „ 72,17; 72,11	„ 8,62; 8,74%

Wenn man statt vom 17-Äthynyl-androsten-diol von dessen 3-Acetat (Ia) ausgeht, erhält man bei gleichen Versuchsbedingungen ein Produkt, das mit obigem identisch ist. Die Mischproben geben keine Depression.

3,302 mg Subst. gaben 8,745 mg CO<sub>2</sub> und 2,605 mg H<sub>2</sub>O

	Ber. C 72,08	H 8,71%
	Gef. „ 72,22	„ 8,82%

Ausgehend von 17-Äthynyl-androstendiol-diacetat gelangt man ebenfalls zum gleichen Produkt. Die Aufarbeitung ist jedoch wesentlich einfacher:

Es wurde wie oben ein Versuch mit 500 mg Quecksilberoxyd, 20 cm<sup>3</sup> Eisessig, 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid, 1000 mg 17-Äthynyl-androstendiol-diacetat und 0,3 cm<sup>3</sup> Borfluorid-Äther angesetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde die farblose Lösung in Eiswasser gegossen, mit 200 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge partiell neutralisiert, mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand kristallisiert sofort und schmilzt nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther bei 191—192°. Die Substanz reagiert weder mit *Girard*-Reagens T, noch mit Hydroxylaminacetat in absolutem oder 95-proz. Alkohol.

$$[\alpha]_D^{18} = -52^{\circ} \text{ (c = 0,971 in Dioxan)}$$

3,142; 3,718; 3,403 mg Subst. gaben 8,320; 9,848; 8,988 mg CO<sub>2</sub> und 2,48; 2,85; 2,624 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 72,08	H 8,71%
	Gef. „ 72,21; 72,23; 72,03	„ 8,83; 8,58; 8,63%

Verseifung: 22,116 mg Subst. verbrauchten beim Kochen 1,088 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Natronlauge.

Ber. Äquiv.-Gew. 208 Gef. 203

Verseifung des  $\Delta^5$ -3-trans,17( $\alpha$ )-Diacetoxy-pregnen-on-(20) (IV) zu  $\Delta^5$ -3-trans,17( $\alpha$ )-Dioxy-pregnen-on-(20) (III).

1 g Diacetat vom Smp. 191—192° wurde in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 5 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol versetzt und 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann liess man erkalten, leitete 3 Stunden lang einen mässigen Strom von Kohlendioxyd durch die Lösung und dampfte die Hauptmenge des Methanols im Vakuum ab. Dann wurde mit Wasser verdünnt, auf dem Wasserbade wenig erwärmt und abgenutscht. Smp.

260—270°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol war die Substanz rein und schmolz bei 275—277°.

$$[\alpha]_D^{18} = -110^{\circ} \text{ (} c = 0,444 \text{ in Dioxan)}^1)$$

3,723 mg Subst. gaben 10,379 mg CO<sub>2</sub> und 3,262 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 75,86	H 9,70%
Gef. „	75,98	„ 9,80%

Oxim. 50 mg Dioxy-ke-ton wurden mit 200 mg Hydroxylamin-acetat in 15 cm<sup>3</sup> Alkohol 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Rohprodukt war nach einmaligem Umkrystallisieren aus Dioxan Wasser rein und schmolz bei 243—44° (Zersetzung).

3,713 mg Subst. gaben 9,907 mg CO<sub>2</sub> und 3,198 mg H<sub>2</sub>O

4,588 mg Subst. gaben 0,177 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 722 mm)

C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> N	Ber. C 72,58	H 9,57	N 4,03%
Gef. „	72,76	„ 9,64	„ 4,24%

Δ<sup>5</sup>-3-trans-Acetoxy-17(α)-oxy-pregnen-on-(20) (IIIa).

250 mg Dioxy-ke-ton wurden in 4 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurden die Lösungsmittel im Vakuum abgesaugt, der Rückstand in Äther gelöst und die Ätherlösung mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte sofort und wurde zur Analyse zweimal aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 270—72°.

3,752 mg Subst. gaben 10,152 mg CO<sub>2</sub> und 3,091 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 73,76	H 9,15%
Gef. „	73,77	„ 9,23%

Das Produkt gab mit dem Ausgangsmaterial eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Versuche, dieses Mono-acetat wieder zu acetylieren, um die Identität eines solchen Di-acetates mit dem Produkt C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> vom Smp. 191—192° festzustellen, scheiterten. Man erhielt neben unverändertem Ausgangsmaterial nur ölige, nicht krystallisierende Produkte.

Δ<sup>5</sup>-17-Äthynyl-3-trans,17(α)-dioxy-androsten-3-acetat-17-benzoat.

500 mg 17-Äthynyl-androsten-diol-3-acetat (Ia) wurden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, 1 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid zugefügt und während 60 Stunden in einer zugeschmolzenen Ampulle auf 100° erwärmt. Dann wurde der Ampulleninhalt mit Wasser verdünnt, mit Äther ausge-

<sup>1)</sup> Der in Nature 142, 399 (1938) angegebene Wert von -78° ist durch den obigen (-110°) zu ersetzen.

zogen, die Ätherlösung mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Pentan-Benzol 1 : 1 gelöst und durch eine Säule aus 20 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann* standardisiert) filtriert. Benzol-Pentan 1 : 1 eluierte 670 mg helles Öl, das auf Zusatz von Methanol sofort krystallisierte. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol war die Substanz rein und schmolz bei 209—211°.

3,680 mg Subst. gaben 10,576 mg CO<sub>2</sub> und 2,578 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 78,23 H 7,88%  
Gef. „ 78,37 „ 7,84%

Beim Verseifen dieses Produktes mit 0,5-n. Kalilauge in Methanol erhält man sofort reines 17-Äthinyl-androsten-diol vom Smp. 243 bis 245°.

Überführung von  $\Delta^5$ -17-Äthinyl-3-trans, 17( $\alpha$ )-dioxy-androsten-3-acetat-17-benzoat in  $\Delta^5$ -3-trans, 17( $\alpha$ )-Dioxy-pregnen-on-(20)-3-acetat-17-benzoat.

300 mg 17-Äthinyl-androstendiol-3-acetat-17-benzoat wurden mit 150 mg Quecksilberoxyd, 5 cm<sup>3</sup> Eisessig, 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 0,1 cm<sup>3</sup> Borfluorid-Äther 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde in Eiswasser gegossen, mit 50 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge teilweise neutralisiert, mit Äther ausgezogen und die Ätherlösung mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte sofort und zeigte nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol einen Smp. von 216—217°.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 217—217,5°.

3,707 mg Subst. gaben 10,241 mg CO<sub>2</sub> und 2,65 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 75,28 H 8,00%  
Gef. „ 75,34 „ 7,99%

Beim Verseifen dieses Produktes mit 0,5-n. Kalilauge in Methanol erhält man das  $\Delta^5$ -Pregnen-diol-(3,17)-on-(20) vom Smp. 275—277°.

Partielle Verseifung des  $\Delta^5$ -3-trans, 17( $\alpha$ )-Diacetoxy-pregnenon-(20) (IV) und Oxydation des Verseifungsproduktes (VII) zum 17-Acetoxy-progesteron (VIIIa).

500 mg  $\Delta^5$ -3,17-Diacetoxy-pregnenon-(20) wurden in 35 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und nach Zusatz von 250 mg Kaliumcarbonat in 2,5 cm<sup>3</sup> Wasser über Nacht stehen gelassen<sup>1)</sup>. Beim Aufarbeiten erhielt man ein Gemisch, das noch nicht getrennt werden konnte, weshalb das Rohprodukt sofort nach *Oppenauer*<sup>2)</sup> oxydiert wurde.

<sup>1)</sup> Helv. 21, 1184 (1938).

<sup>2)</sup> R. 56, 141 (1937).



Man kochte während 20 Stunden unter Verwendung von 1 g Aluminium-tertiär-butylat in 15 cm<sup>3</sup> Aceton und 30 cm<sup>3</sup> Benzol. Das Reaktionsprodukt wurde mit *Girard*-Reagens T behandelt. Sowohl der ketonfreie als auch der ketonhaltige Anteil wurde getrennt nochmals mit *Girard*-Reagens behandelt. Man erhielt so eine ölige Keton-Fraktion, die in Benzol-Pentan 1:1 gelöst und durch 10 g Aluminiumoxyd filtriert wurde. Zuerst wurde ein geringer Anteil durch Waschen mit Pentan und dann eine grössere Menge durch Pentan-Benzol 1:1 eluiert, die auf Zusatz von Äther zum Krystallisieren gebracht werden konnte. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol war die Substanz rein und schmolz bei 198—200°.

$$[\alpha]_D^{18} = +68,5^{\circ} \quad (c = 0,656 \text{ in Dioxan})$$

3,75 mg Subst. gaben 10,20 mg CO<sub>2</sub> und 2,97 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 74,16	H 8,66%
	Gef. „ 74,15	„ 8,86%

#### Verseifung des 17-Oxy-progesteron-acetats.

64,5 mg Acetat vom Smp. 198—200° wurden 3 Stunden mit 1,5 cm<sup>3</sup> 0,6-n. KOH verseift. Verbrauch: 1,783 cm<sup>3</sup> 0,1-n. KOH.

Ber. Äquiv.-Gew. 372    Gef. Äquiv.-Gew. 362

Nach dem Aufarbeiten krystallisierte der Rückstand aus Methanol und schmolz bei 282—287° (mit Indikator verunreinigt). Das Produkt gab mit demjenigen, das aus 17-Äthinyl-testosteron bei der Wasseranlagerung entsteht, keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

#### Acetylierung des 17(α)-Äthinyl-testosterons<sup>1)</sup> (zu IX).

100 mg Äthinyl-testosteron vom Smp. 274—276° (Vakuum) wurden in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,7 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 48 Stunden auf 100° erwärmt. Dann wurden die Lösungsmittel bei 50° Badtemperatur im Vakuum entfernt, der Rückstand in Äther gelöst und neutral gewaschen. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand in Pentan gelöst, durch 10 g Aluminiumoxyd filtriert und mit Benzol nachgewaschen. Benzol-Äther 1:1 lösten ein Öl ab, das mit einem Tropfen Äther sofort krystallisierte. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan war die Substanz (IX) rein und schmolz bei 167—168°.

4,021 mg Subst. gaben 11,49 mg CO<sub>2</sub> und 3,03 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,93	H 8,53%
	Gef. „ 77,92	„ 8,43%

#### Umwandlung von 17-Äthinyl-testosteron in 17-Oxy-progesteron (III).

450 mg Äthinyl-testosteron wurden mit 450 mg Quecksilberoxyd, 20 cm<sup>3</sup> Eisessig, 3 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 0,3 cm<sup>3</sup> Borfluorid-

<sup>1)</sup> Helv. 21, 373 (1938).

Äther 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde in Eiswasser gegossen, mit 200 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge teilweise neutralisiert, mit Äther ausgezogen, neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in Benzol gelöst und die Lösung durch eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd filtriert. Benzol-Äther 1:1 eluierte 300 mg eines öligen Produktes, das auf Zusatz von Methanol krystallisierte. Es wurde mehrmals aus Äther umkrystallisiert und schmolz dann bei 198°. Das auf diese Weise erhaltene 17-Oxy-progesteron-acetat gab mit dem durch partielle Verseifung des Diacetats C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> und Oxidation nach *Oppenauer* bereiteten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Zur Verseifung wurde in 15 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und nach Zusatz von 5 cm<sup>3</sup> 10-proz. Kalilauge in Methanol 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde die überschüssige Kalilauge durch Einleiten von Kohlendioxyd neutralisiert und der Methylalkohol im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde das Rohprodukt mit wenig Methanol verrieben, worauf Krystallisation eintrat. Die Krystalle wurden von den öligen Verunreinigungen abgenutscht, mit wenig Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Die Krystalle waren gelb gefärbt und liessen sich durch Krystallisation nur schwierig reinigen. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methyl-äthylketon war die Substanz fast rein und schmolz bei 284—288°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert.

$$[\alpha]_D^{18} = +54^{\circ} \text{ (c = 0,651 in Dioxan)}$$

3,667 mg Subst. gaben 10,257 mg CO<sub>2</sub> und 2,973 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,32 H 9,15%

Gef. „ 76,28 „ 9,07%

Oxim. 30 mg rohes 17-Oxy-progesteron von Smp. 282—286° wurden 6 Stunden mit einer Lösung von 150 mg Hydroxylamin-acetat in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurde das Oxim zur Analyse aus Dioxan-Wasser umkrystallisiert. Smp. 268—270°.

3,766 mg Subst. gaben 9,676 mg CO<sub>2</sub> und 3,052 mg H<sub>2</sub>O.

3,439 mg Subst. gaben 0,237 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (731 mm, 22°)

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 69,96 H 8,95 N 7,76%

Gef. „ 70,06 „ 9,07 „ 7,67%

#### Hydrierung von Δ<sup>5</sup>-3-trans,17(α)-Diacetoxy-pregnenon-(20) (IV).

300 mg des Diacetates vom Smp. 191—192° wurden in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff hydriert, unter Verwendung eines vorhydrierten Platinkatalysators aus 100 mg

Platinoxid. Nach 10 Minuten war 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, worauf kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Die Eisessiglösung wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in Äther gelöst und nach Zusatz von wenig Methanol auf dem Wasserbade eingeeengt. Nach einiger Zeit schieden sich unlösliche Flocken ab; von diesen wurde abfiltriert und weiter eingedampft. Der flockige Niederschlag wurde verworfen. Aus der weiter eingeeengten Lösung krystallisierten rechteckige harte Platten aus, die bei 218—219° schmolzen (Sintern ab 205°). Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol war die Substanz rein und schmolz bei 225,5—227°. Die Substanz gab mit Tetranitromethan keine Spur einer Gelbfärbung mehr. Das Ausgangsmaterial gibt eine intensive Gelbfärbung.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Äther krystallisiert.

$$[\alpha]_D^{18} = -4^{\circ} \quad (c = 0,979 \text{ in Dioxan})$$

3,693 mg Subst. gaben 9,72 mg CO<sub>2</sub> und 3,00 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C	71,74	H	9,15%
	Gef. „	71,77	„	9,09%

Die Analysen wurden in unserer mikrochemischen Abteilung (Leitung Privatdoz. Dr. M. Furter) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn.  
Hochschule, Zürich.

---