

## 86. Über Steroide und Sexualhormone.

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

### Die Hydratisierung von 17-Oxy-17-äthinylderivaten der Androstan- und Androstenreihe

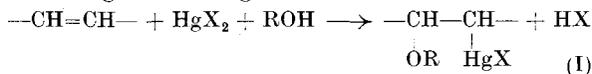
von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und F. Hunziker.

(1. IV. 39.)

In der 48. Mitteilung dieser Reihe<sup>2)</sup> sind Versuche zur Hydratisierung der Acetylenbindung von 17-Oxy-17-äthinylderivaten der Androstenreihe beschrieben worden, die nach dem von *Nieuwland*<sup>3)</sup> angegebenen Verfahren mit Borfluorid und Quecksilberoxyd in Eisessig ausgeführt wurden. Die erhaltenen Reaktionsprodukte erwiesen sich als Ketone. Im Gegensatz zu den Erfahrungen von *Nieuwland* bei einfachen Acetylderivaten, war es nicht möglich, die sonst normalerweise als Zwischenprodukte auftretenden Enolacetate zu erhalten. In der vorangehenden Abhandlung<sup>1)</sup> konnte auf Grund von Abbauversuchen gezeigt werden, dass die analog gebauten Reaktionsprodukte, die ausgehend von 17-Äthynyl-androstandiol nach dem gleichen Verfahren erhältlich sind, nicht der Pregnanreihe angehören, sondern einer neuen Reihe, für deren Bildung man eine Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts annehmen muss. Die gleiche Konstitution muss wegen der bestehenden Zusammenhänge auch den von uns hergestellten Ketonen aus 17-Oxy-17-äthinylderivaten der Androstenreihe zukommen.

Da uns die Herstellung und genauere Untersuchung der bei normalem Verlauf der Anlagerung von Essigsäure an die genannten Acetylderivate zu erwartenden Enolacetate aus verschiedenen Gründen von Bedeutung schien, suchten wir nach einem neuen Verfahren zu ihrer Gewinnung. Einen Anhaltspunkt für unsere Versuche bildete die bekannte Reaktion von Äthylenderivaten mit Quecksilber(II)-salzen in alkoholischer Lösung. Es entstehen dabei unter Mitbeteiligung des Lösungsmittels quecksilberhaltige Äther (I), deren Konstitution auf Grund einer Reihe von Untersuchungen feststeht<sup>4)</sup>.

Die Umsetzung kann folgendermassen formuliert werden:



<sup>1)</sup> 52. Mitteilung: L. Ruzicka, K. Gützi und T. Reichstein, *Helv.* **22**, 626 (1939).

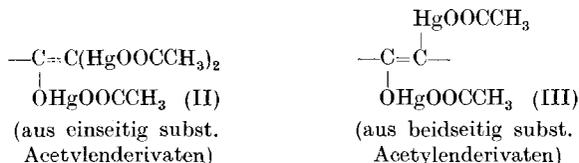
<sup>2)</sup> L. Ruzicka und H. F. Meldahl, *Helv.* **21**, 1760 (1938).

<sup>3)</sup> G. F. Hennion, H. D. Hinton und J. A. Nieuwland, *Am. Soc.* **55**, 2857 (1933); G. F. Hennion, D. B. Killian, T. H. Vaughn und J. A. Nieuwland, *Am. Soc.* **56**, 1130 (1934).

<sup>4)</sup> Vgl. z. B. R. Adams und Mitarb., *Am. Soc.* **44**, 1781 (1922); **45**, 1842 (1923); C. S. Marvel und Mitarb., *Am. Soc.* **48**, 1409 (1926); **53**, 789 (1931); G. F. Wright, *Am. Soc.* **57**, 1993 (1935). Literaturangaben über ältere Arbeiten bei Adams.

Der Reaktionsverlauf ist noch nicht genau aufgeklärt. Möglicherweise entstehen durch direkte Anlagerung der Quecksilber(II)-salze primär Ester, die mit dem als Lösungsmittel dienenden Alkohol weiterreagieren.

Die Isolierung analoger Reaktionsprodukte der Acetylenreihe scheint bisher nicht gelungen zu sein. Von *Myddleton*<sup>1)</sup> wurde lediglich die Anlagerung von Quecksilber(II)-acetat an Acetylderivate in Eisessig genauer untersucht. Die dabei entstehenden quecksilberhaltigen Reaktionsprodukte wurden von ihm als Enolsalze nach II bzw. III formuliert. Sie geben bei der Spaltung mit Säuren in guter Ausbeute Ketone.



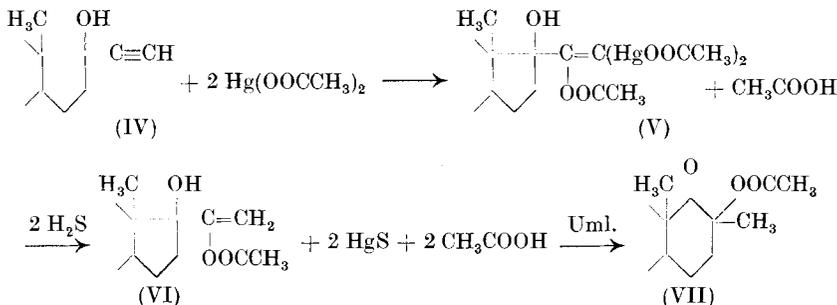
Es schien uns möglich, dass die Anlagerung von Quecksilber(II)-salzen an die dreifache Bindung der Acetylderivate in alkoholischer Lösung einen ähnlichen Verlauf nehmen würde, wie bei der Umsetzung mit Äthylenderivaten. Als Reaktionsprodukte kamen somit quecksilberhaltige Enolester oder Enoläther in Frage, deren Spaltung zu den entsprechenden quecksilberfreien Verbindungen ausführbar schien.

Wir liessen daher zunächst 17-Oxy-17-äthinylderivate der Androstenreihe (IV) in alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur mit 2 Mol Quecksilber(II)-acetat reagieren und spalteten die entstandenen Quecksilberverbindungen (V) in möglichst schonender Weise durch Einleiten von Schwefelwasserstoff. Die Lösungen wurden im Vakuum eingedampft und aus dem Rückstand das Reaktionsprodukt durch Auskochen mit Äther oder Essigester vom Quecksilbersulfid abgetrennt. Die auf diese Weise in guter Ausbeute erhaltenen quecksilberfreien Anlagerungsprodukte erwiesen sich jedoch nicht als die gewünschten Enolacetate (VI), sondern als Acetate der umgelagerten Oxy-ketone (VII), denen, wie weiter unten gezeigt werden soll, die gleiche Konstitution zukommt wie den nach dem Verfahren von *Nieuwland* mit Borfluorid und Quecksilberoxyd in Eisessig erhaltenen Ketonen.

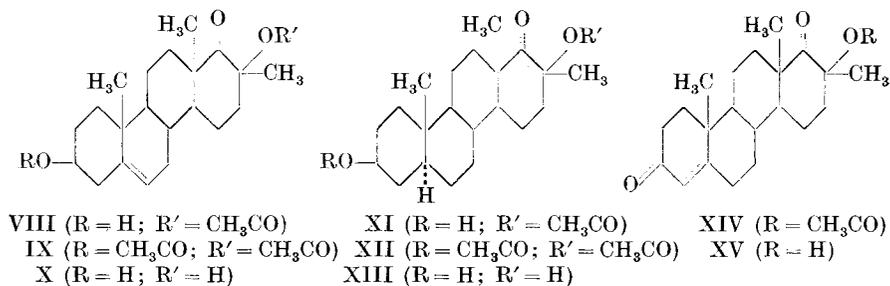
Das nachstehende Formelschema (IV—VII) soll den Reaktionsverlauf erläutern. Es muss jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass weder die Konstitution der quecksilberhaltigen Zwischenprodukte (V), noch die intermediäre Bildung von nicht umgelagerten Enolestern (VI) gesichert ist. Man kann den Verlauf der Reaktion auch in anderer Weise deuten. Dass die Endprodukte dieser Umwandlung Ketone sind, ergab sich zunächst aus dem Absorptionsspektrum des von uns zuerst erhaltenen Reaktionsproduktes aus  $\Delta^5$ -17-

<sup>1)</sup> *W. W. Myddleton* und Mitarb., *Am. Soc.* **49**, 2258, 2264 (1927); **52**, 4405 (1930).

-Äthynyl-androstendiol-(3,17) (VIII). Es wies im Ultraviolett die für gesättigte Ketone charakteristische Bande mit einem Maximum bei etwa 2850Å auf (log.  $\epsilon$  = ca. 1,8). Sehr überraschend war die Tatsache, dass man ausgehend von Acetylderivaten mit nicht veresteter Hydroxylgruppe in Stellung 17 durch Anlagerung von Quecksilber(II)-acetat in alkoholischer Lösung und nachfolgender Spaltung



mit Schwefelwasserstoff die Acetate der umgelagerten Oxyketone erhält. Diese Feststellung lässt sich vorläufig am besten erklären, wenn man annimmt, dass als Zwischenprodukte der Umwandlung Enolacetate auftreten, dass ferner die Acetatgruppe in den umgelagerten Produkten aus der Enolestergruppe resultiert, und dass schliesslich das Carbonyl aus dem tertiären Hydroxyl und dem Kohlenstoffatom 17 entstanden ist.



Weitere Aussagen über den Mechanismus der Umlagerung können zur Zeit noch nicht gemacht werden. Es sind eine Reihe von Möglichkeiten vorhanden, die teilweise zu anderen Endprodukten führen würden. Die hier gewählten Konstitutionsformeln für die Umwandlungsprodukte entsprechen den in der vorhergehenden Abhandlung<sup>1)</sup> gebrauchten und erlauben die Interpretation der dort beschriebenen Abbauprobe.

Dass die mit Quecksilber(II)-acetat in Alkohol entstehenden Acetoxyketone die gleiche Konstitution aufweisen wie die nach dem Borfluorid-Verfahren hergestellten, liess sich in einfacher Weise zeigen.

<sup>1)</sup> Helv. **22**, 626 (1939).

Durch Acetylierung mit Pyridin und Acetanhydrid bei Zimmertemperatur wird das Mono-acetat des Dioxy-ketons (VIII) vom Smp. 221° bis 222°, das man aus  $\Delta^5$ -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) mit Quecksilber(II)-acetat in Alkohol oder, wie wir später fanden, mit besserer Ausbeute in Essigester erhält, in ein Diacetat (IX) vom Smp. 190° bis 192° übergeführt. Dieses ist nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem nach dem Borfluorid-Verfahren<sup>1)</sup> aus  $\Delta^5$ -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) oder dessen Mono- oder Diacetat erhältlichen Di-acetoxyceton identisch. In Übereinstimmung mit diesem Befund entsteht daher bei der Verseifung des Mono-acetats (VIII) vom Smp. 221—222° das schon früher<sup>1)</sup> beschriebene Dioxy-keton (X) vom Smp. 275—277°. Das gleiche Dioxy-keton erhält man auch direkt aus dem quecksilberhaltigen Anlagerungsprodukt, wenn man die Spaltung mit wässrig-alkoholischer Natriumsulfidlösung statt mit Schwefelwasserstoff vornimmt. Die Acetatgruppe wird dabei verseift.

Bei der Umsetzung von 17-Äthynyl-3-trans-17-androstandiol mit Quecksilber(II)-acetat in Essigester<sup>2)</sup> und anschließender Spaltung mit Schwefelwasserstoff wird ebenfalls das Mono-acetat eines Dioxyketons gebildet (XI). Auch dieses bei 202—204° schmelzende, im Ring gesättigte Analogon des Acetoxycetons VIII weist im Absorptionsspektrum die für gesättigte Ketone charakteristische Bande auf. In analoger Weise erhielten wir aus 17-Äthynyl-testosteron das Acetoxycetone XIV. Es schmolz bei 198—200° und erwies sich mit dem früher<sup>1)</sup> als 17-Acetoxycetone bezeichneten Präparat identisch. Dementsprechend entstand daraus auch durch Verseifen das früher<sup>1)</sup> als 17-Oxy-cetone bezeichnete Oxy-cetone XV.

Wir haben ferner auch 17-Äthynyl-testosteron-acetat und das Diacetat des 17-Äthynyl-3-trans,17-androstandiols mit Quecksilber(II)-acetat umgesetzt. Als Reaktionsmedium diente gewöhnlicher, nur durch Destillation gereinigter Essigester, der daher wohl Alkohol enthielt. Aus dem 17-Äthynyl-testosteron-acetat entstand dabei wiederum das Acetoxycetone XIV und aus dem 17-Äthynyl-3-trans,17-androstandiol-diacetat das bei 227—229° schmelzende Di-acetoxycetone XII. Letztere Verbindung ist schon früher<sup>3)</sup> durch katalytische Hydrierung des Di-acetoxycetons IX erhalten worden und entsteht auch bei der Umsetzung des 17-Äthynyl-androstandiols mit Borfluorid und Quecksilberoxyd in Eisessig<sup>4)</sup>. Die Identität mit dem nach dem Borfluorid-Verfahren erhaltenen Produkt wurde durch Mischprobe bestätigt. Ferner wurde aus dem Di-acetoxycetone XII durch Verseifen das Dioxy-cetone XIII und daraus durch partielle Acetylierung das bei 244—245° schmelzende Mono-acetat bereitet. Diese beiden Ver-

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 1760 (1938).

<sup>2)</sup> Wir gebrauchten gewöhnlichen, nur durch Destillation gereinigten Essigester.

<sup>3)</sup> Helv. **21**, 1760 (1938).

<sup>4)</sup> Helv. **22**, 626 (1939).

bindungen waren ebenfalls mit den entsprechenden Derivaten aus dem Borfluoridversuch identisch.

Als Ergebnis unserer Versuche können wir somit feststellen, dass man ausgehend von 17-Oxy-17-äthynyl- oder 17-Acetoxy-17-äthynyl-derivaten der Androstan- oder Androstenreihe bei der Anlagerung von Quecksilber(II)-acetat in Alkohol oder alkoholhaltigem Essigester und anschließender Spaltung mit Schwefelwasserstoff zu den gleichen Reaktionsprodukten kommt. Es sind dies Acetoxy-ketone, deren Konstitution vorläufig nach VII bzw. VIII—XV formuliert wurde. Da wir aus der Tatsache der Bildung von Acetoxy-ketonen aus nicht acetylierten 17-Oxy-17-äthynylderivaten schlossen, dass in den umgelagerten Endprodukten der Reaktion die Ketogruppe wahrscheinlich aus dem Kohlenstoffatom 17 und der tertiären Hydroxylgruppe resultiert, muss man daher annehmen, dass bei Anwendung von 17-Acetoxy-17-äthynylderivaten die Umlagerung unter Spaltung der ursprünglich in Stellung 17 befindlichen Acetatgruppe verläuft. Dies sollte sich leicht nachweisen lassen, wenn man Ausgangsstoffe verwendet, in denen die tertiäre Hydroxylgruppe beispielsweise mit Propionsäure verestert ist. Sollte unsere Annahme stimmen, so müsste man auch in diesem Falle bei Anwendung von Quecksilber(II)-acetat die gleichen Acetoxy-ketone erhalten. Eine Prüfung der Annahme wäre auch möglich durch Anwendung von anderen Quecksilber(II)-salzen. Man sollte in diesem Falle, ausgehend von 17-Acetoxy-17-äthynylderivaten, nicht die Acetate der umgelagerten Oxyketone, sondern die dem angewandten Quecksilbersalz entsprechenden Ester erhalten.

Wir sind zur Zeit mit der Ausführung solcher Versuche beschäftigt und wollen auch versuchen, aus geeigneten Acetylendervivaten, die eine Umlagerung nicht erwarten lassen, durch Anlagerung von Quecksilber(II)-salzen und vorsichtige Spaltung Enolester herzustellen.

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

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

Mono-acetat des Dioxyketons aus  $\Delta^5$ -17-Äthynyl-3-trans, 17-androstendiol. (VIII).

a. Versuch in Alkohol.

314 mg  $\Delta^5$ -17-Äthynyl-androsten-diol-(3,17)<sup>2)</sup> und 636 mg Quecksilber(II)-acetat (2 Mol) werden in 40 cm<sup>3</sup> absolutem Äthylalkohol 24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann leitet man trockenen Schwefelwasserstoff ein und lässt 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das ausfallende Quecksilbersulfid ist sehr fein

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuum bestimmt.

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

verteilt und lässt sich schwer filtrieren. Die alkoholische Lösung wird daher ohne Entfernen des Quecksilbersulfids im Vakuum eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Äther ausgekocht. Die vereinten Ätherauszüge werden zur Entfernung von Quecksilbersulfid-Resten mit Kohle behandelt, filtriert und stark eingengt. Man lässt bei  $-10^{\circ}$  stehen, wobei das entstandene Mono-acetat auskristallisiert. Es wird zur Analyse noch mehrmals aus Äther und Aceton umkristallisiert und schmilzt dann bei  $221-222^{\circ}$ .

$$[\alpha]_{\text{D}} = -53^{\circ} (\pm 1^{\circ}) \quad (c = 0,9 \text{ in Dioxan})$$

Präp. I: 4,210 mg Subst. gaben 11,36 mg  $\text{CO}_2$  und 3,38 mg  $\text{H}_2\text{O}$

Präp. II: 4,257 mg Subst. gaben 11,53 mg  $\text{CO}_2$  und 3,46 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$$\begin{array}{l} \text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 73,76 \quad \text{H } 9,15\% \\ \text{Gef. ,, } 73,58; 73,86 \quad \text{,, } 8,98; 9,09\% \end{array}$$

### b. Versuch in Essigester.

10 g  $\Delta^5$ -17-Äthynyl-androstendiol und 20 g Quecksilber(II)-acetat wurden in 1,5 Liter Essigester 24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das quecksilberhaltige Reaktionsprodukt fällt dabei aus. Zur Spaltung wurde daher mit Schwefelwasserstoff gesättigt und noch 3 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dann dampfte man einen Teil des Essigesters im Vakuum ab, filtrierte heiss unter Zusatz von Kohle vom ausgeschiedenen Quecksilbersulfid ab, konzentrierte die Essigesterlösung und liess das Reaktionsprodukt bei  $-10^{\circ}$  auskristallisieren. Es wurde durch Umkristallisieren aus Aceton gereinigt, wobei das bei  $221-222^{\circ}$  schmelzende Mono-acetat (VIII) des Dioxyketons erhalten wurde. Die Ausbeute beträgt mindestens 8 g. In der Mutterlauge ist möglicherweise noch ein anderes Reaktionsprodukt enthalten, das jedoch noch nicht isoliert worden ist.

Verseifung. 370 mg des Mono-acetats wurden in  $50 \text{ cm}^3$  0,1-n. methylalkoholischer Kalilauge 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Dann fügte man Wasser hinzu, säuerte mit Salzsäure an und verdampfte den Methylalkohol im Vakuum. Das ausfallende Dioxyketon (X) wurde abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Es schmolz bei  $275-277^{\circ}$  und zeigte im Gemisch mit einem gleich schmelzenden Präparat, das nach dem *Nieuwland*'schen Verfahren hergestellt war<sup>1)</sup>, keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$$[\alpha]_{\text{D}} = -113^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,3 \text{ in Dioxan})^1)$$

3,100 mg Subst. gaben 8,614 mg  $\text{CO}_2$  und 2,636 mg  $\text{H}_2\text{O}$

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

Gef. ,, 75,78 ,, 9,52%

Zur weiteren Charakterisierung wurde noch das Oxim hergestellt. Es schmolz unter Zersetzung bei  $239^{\circ}$  und zeigte ebenfalls keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beim Mischen mit dem Vergleichspräparat.

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 1766 (1938).  $[\alpha]_{\text{D}} = -110^{\circ}$  in Dioxan.

Das Dioxy-keton konnte auch direkt, ohne Isolierung des Mono-acetats, erhalten werden durch Spaltung der Quecksilberverbindung aus  $\Delta^5$ -17-Äthinyl-androstendiol und Quecksilber(II)-acetat mit Natriumsulfid. Zu diesem Zwecke wurde zur alkoholischen Lösung der Quecksilberverbindung (vgl. oben) eine wässrige Natriumsulfidlösung (grosser Überschuss) hinzugefügt und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann verdünnte man mit Wasser, verdampfte den Alkohol im Vakuum und extrahierte erschöpfend mit Äther. Aus der gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung krystallisierte nach dem Einengen das Dioxy-keton (X) aus. Es schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei  $275^{\circ}$  bis  $277^{\circ}$ .

Di-acetat (IX). 200 mg Mono-acetat (VIII) wurden in  $1\text{ cm}^3$  Pyridin und  $1\text{ cm}^3$  Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Benzol gelöst und durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert. Das mit Benzol-Äther (1:1) eluierte Di-acetat wurde mehrmals aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei  $190$ — $192^{\circ}$ . Beim Mischen mit dem gleich schmelzenden Di-acetoxy-keton, das aus  $\Delta^5$ -17-Äthinyl-androstendiol nach dem Borfluorid-Verfahren hergestellt war<sup>1)</sup>, konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet werden.

$$[\alpha]_{\text{D}} = -53^{\circ} (\pm 1^{\circ}) \quad (c = 0,88 \text{ in Dioxan})$$

4,281 mg Subst. gaben 11,292 mg  $\text{CO}_2$  und 3,388 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$  Ber. C 72,08 H 8,71%

Gef. „ 71,93 „ 8,86%

Mono-acetat des Dioxyketons aus 17-Äthinyl-3-trans,  
17-androstandiol. (XI).

100 mg 17-Äthinyl-androstandiol<sup>2)</sup> und 210 mg Quecksilber(II)-acetat wurden in  $25\text{ cm}^3$  Essigester 24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wurde Schwefelwasserstoff eingeleitet und nach Zusatz von Kohle filtriert. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Äther-Hexan umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt des reinen Mono-acetats liegt bei  $202$ — $204^{\circ}$ .

$$[\alpha]_{\text{D}} = 0 (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,5 \text{ in Dioxan})$$

2,572 mg Subst. gaben 6,941 mg  $\text{CO}_2$  und 2,229 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$  Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,59 „ 9,70%

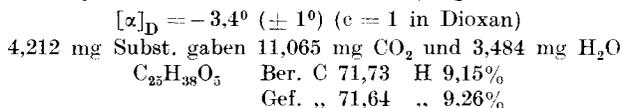
Di-acetat des Dioxyketons aus 17-Äthinyl-3-trans,  
17-androstandiol-di-acetat. (XII).

980 mg 17-Äthinyl-androstandiol-di-acetat<sup>2)</sup> und 1470 mg Quecksilber(II)-acetat werden in  $120\text{ cm}^3$  Essigester geschüttelt. Das quecksilberhaltige Reaktionsprodukt ist in diesem Falle in Essigester löslich.

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 1764 (1938).  $[\alpha]_{\text{D}} = -54^{\circ}$  in Dioxan.

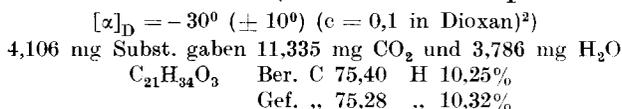
<sup>2)</sup> Helv. **20**, 1280 (1937).

Nach 24 Stunden wird Schwefelwasserstoff eingeleitet und in üblicher Weise aufgearbeitet (vgl. oben). Das Reaktionsprodukt wird mehrmals aus Äther umkrystallisiert. Man erhält das bei 227—229° schmelzende Di-acetoxy-keton XII. Ausbeute 0,8 g.

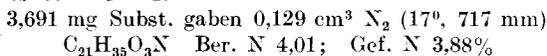


Das nach dem Borfluorid-Verfahren aus 17-Äthynyl-androstandiol-di-acetat hergestellte Di-acetoxy-keton<sup>1)</sup> schmilzt gleich und gibt mit dem hier beschriebenen Präparat keine Schmelzpunkterniedrigung.

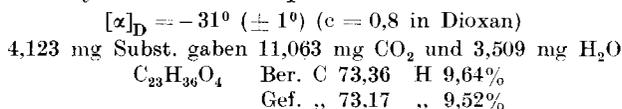
Verseifung. 245 mg Di-acetoxy-keton XII wurden drei Stunden in 50 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Kaliumcarbonatlösung in 70-proz. Methanol erwärmt. Dann neutralisierte man mit verd. Salzsäure, verdampfte das Methanol im Vakuum und filtrierte das auskrystallisierende Dioxyketon XIII ab. Es wurde mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 274—275° bei raschem Erhitzen. Bei langsamem Erhitzen tritt eine Umwandlung in eine bei 305° schmelzende Modifikation ein (nur im Mikroskop beobachtbar).



Oxim. 30 mg Dioxyketon (XIII) wurden mit 150 mg Hydroxylamin-acetat in 15 cm<sup>3</sup> Äthanol 12 Stunden gekocht. Dann engte man ein, verdünnte mit Wasser und filtrierte das ausfallende Oxim ab. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus verd. Äthylalkohol schmolz es bei 248—249°.



Acetylierung des Dioxyketons XIII. 60 mg Dioxyketon wurden in üblicher Weise in Pyridin mit Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Das erhaltene Mono-acetat wurde aus Hexan-Essigester umkrystallisiert. Smp. 244—245°.



Dieses Präparat gab mit dem entsprechenden und gleich schmelzenden Derivat, das nach dem Borfluoridverfahren hergestellt war<sup>1)</sup>, keine Schmelzpunkterniedrigung.

Acetoxy-diketon (XIV) aus 17-Äthynyl-testosteron.

a. Versuch in Alkohol.

312 mg 17-Äthynyl-testosteron<sup>3)</sup> und 636 mg Quecksilber-(II)-acetat werden in 40 cm<sup>3</sup> absolutem Äthylalkohol 24 Stunden bei

<sup>1)</sup> Helv. **22**, 626 (1939).

<sup>2)</sup> Die Substanz ist schwer löslich.

<sup>3)</sup> Helv. **21**, 371 (1938).

Zimmertemperatur geschüttelt, wobei die Quecksilberverbindung teilweise ausfällt. Zur Spaltung wird daher nach dem Einleiten von Schwefelwasserstoff noch 2 Stunden geschüttelt. Dann dampft man im Vakuum ein und extrahiert mit Essigester das Reaktionsprodukt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther schmilzt es bei 198° bis 200°.

$$[\alpha]_D = + 66^\circ (\pm 1^\circ) \quad (c = 0,9 \text{ in Dioxan})$$

Präp. I: 4,264 mg Subst. gaben 11,61 mg CO<sub>2</sub> und 3,27 mg H<sub>2</sub>O

Präp. II: 4,209 mg Subst. gaben 11,43 mg CO<sub>2</sub> und 3,23 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. „ 74,25; 74,05	„ 8,56; 8,59%

#### b. Versuch in Essigester.

5 g 17-Äthynyl-testosteron und 10 g Quecksilber(II)-acetat wurden 24 Stunden in 1 Liter Essigester bei Zimmertemperatur geschüttelt. Man erhält eine klare Lösung. Die Aufarbeitung geschah in der schon beschriebenen Weise, durch Zersetzen mit Schwefelwasserstoff, Filtrieren und Eindampfen. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkrystallisiert. Man erhielt 3,7 g Acetoxy-diketon XIV vom Smp. 198° bis 200°.

Verseifung. 170 mg Acetoxy-diketon XIV wurden mit 10 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Kaliumcarbonat-Lösung in 75-proz. Methylalkohol 2 Stunden gekocht. Nach dem Hinzufügen von Wasser und Neutralisieren mit Salzsäure wurde der Methylalkohol im Vakuum verdampft und das ausfallende Oxy-diketon XV abfiltriert. Es wurde aus Essigester und Methyl-äthyl-eton umkrystallisiert und schmolz dann gegen 280° Mit dem nach dem Borfluorid-Verfahren hergestellten Präparat<sup>1)</sup> gemischt, zeigte es keine Erniedrigung des Schmelzpunktes<sup>2)</sup>.

$$[\alpha]_D = + 47^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,43 \text{ in Dioxan})$$

4,055 mg Subst. gaben 11,32 mg CO<sub>2</sub> und 3,259 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. „ 76,13	„ 9,00%

Acetoxy-diketon XIV aus 17-Äthynyl-testosteron-acetat.

260 mg Äthynyl-testosteron-acetat<sup>3)</sup> vom Smp. 160° und 470 mg Quecksilber(II)-acetat wurden in 50 cm<sup>3</sup> Essigester 24 Stunden geschüttelt. Es wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das aus Methanol umkrystallisierte Reaktionsprodukt schmolz bei 198—200°

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 1769 (1938).

<sup>2)</sup> Der Schmelzpunkt des Oxy-diketons XV ist unscharf und weitgehend von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig, da Zersetzung eintritt. Die spezifische Drehung des hier beschriebenen Präparates (+ 47°) ist etwas kleiner als für das nach dem Borfluorid-Verfahren hergestellte Präparat angegeben wurde (+ 54°). Der letztere Wert ist jedoch unsicher (etwa ± 4°) und soll noch nachgeprüft werden.

<sup>3)</sup> Helv. **21**, 1768 (1938).

und war mit dem aus 17-Äthinyl-testosteron erhaltenen Acetoxy-diketon XIV identisch (Mischprobe).

$$[\alpha]_D = + 65^0 (\pm 1^0) \quad (c = 0,98 \text{ in Dioxan})$$

4,063 mg Subst. gaben 11,03 mg CO<sub>2</sub> und 3,15 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. „ 74,03	„ 8,68%

Das Acetoxy-diketon XIV ist nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem früher<sup>1)</sup> nach dem Borfluorid-Verfahren erhaltenen und als 17-Acetoxy-progesteron bezeichneten Präparat identisch. Die spezifische Drehung wurde seinerzeit zu +68,5<sup>0</sup> (± 2<sup>0</sup>) ermittelt.

Die Analysen wurden in der mikrochemischen Abteilung des Instituts (Leitung Privatdozent Dr. M. Furter) ausgeführt.

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

## 87. Zur Kenntnis der Sesquiterpene

(43. Mitteilung)<sup>2)</sup>

### Zur Konstitution des Caryophyllengemisches.

#### Abbau des Dihydro-caryophyllens

von L. Ruzicka, K. Huber, Pl. A. Plattner, S. S. Deshapande und S. Studer.

(I. IV. 39.)

Der oxydative Abbau des „Caryophyllens“ hat zu einer Anzahl definierter Spaltprodukte geführt, deren Bildung sich durch eine von uns<sup>3)</sup> für den Hauptbestandteil des Caryophyllengemisches angegebene Formel I leicht erklären liess. Wir haben jedoch anderseits bereits darauf hingewiesen, dass sich einige andere Spaltstücke weder von dieser Formel noch von irgend einem Isomeren mit gleichem Kohlenstoffgerüst in normaler Weise ableiten lassen. Da Caryophyllen von Oxydationsreaktionen stets an zwei verschiedenen Stellen der Molekel angegriffen werden kann, so haben wir vor geraumer Zeit den Abbau des Dihydro-caryophyllens in Angriff genommen, der übersichtlichere Verhältnisse ergeben müsste. Wir hofften, auf diesem Wege genaueren Einblick in den Bau des Kohlenstoffskelettes der isomeren Caryophyllene zu erhalten. Besonderes Interesse gewannen diese Versuche, als vor kurzem H. N. Rydon<sup>4)</sup> für Caryophyllen eine Strukturformel Ia vorschlug, die im wesentlichen den

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 1768 (1938).

<sup>2)</sup> 42. Mitt. Helv. **19**, 343 (1936).

<sup>3)</sup> J. Soc. Chem. Ind., Chem. & Ind. **54**, 509 (1935).

<sup>4)</sup> J. Soc. Chem. Ind., Chem. & Ind. **57**, 123 (1938).