

On obtient ainsi de longues aiguilles brun-rouge, identiques à la 5-oxy-1,4-naphtoquinone ou juglone (I); comme le point de fusion n'est pas très net (avec décomposition), nous avons, pour parfaire l'identification, acétylé notre produit d'après la méthode décrite par *Fieser et Dunn*¹⁾ et avons obtenu de longues aiguilles jaunes, identiques à l'acétyl-juglone.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique
de l'Université.

24. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

57. Mitteilung²⁾.

17-Oxy-20-keto-steroides und der Mechanismus ihrer Umlagerung zu Polyhydrochrysen-Derivaten

von *C. W. Shoppee*³⁾ und *D. A. Prins*.

(24. XII. 42.)

In den letzten Jahren sind eine Reihe verschiedener Versuche zu Partialsynthesen von Steroiden der folgenden Teilformeln (I) und (II) beschrieben worden, die in der Seitenkette eine α -Ketolgruppierung enthalten.



In der 17(β)-Oxy-Reihe (I) sind solche Synthesen bis jetzt nur auf indirektem Wege möglich gewesen⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾. In der 17(α)-Oxy-Reihe (II) führte bisher nur die Methode von *Stavely*⁸⁾ zu einem Stoff mit der Teilformel (II). Ein Dioxyaceton-Derivat, das 3(β),17(α), 21-Trioxo-allo-pregnan-on-(20), ist von *Prins* und *Reichstein*⁹⁾ auf anderem Wege bereitet worden. *Stavely* ging von dem leicht zugänglichen 3(β),17(α)-Dioxy-17-äthynyl-androsten-(5) (III) aus und hydrierte dieses unter besonderen Bedingungen (mit Hilfe von Anilin,

¹⁾ *Am. Soc.* **59**, 1018 (1937).

²⁾ 56. Mitteilung vgl. *J. von Euw, T. Reichstein, Helv.* **25**, 988 (1942).

³⁾ Rockefeller Research Fellow at the University of Basle.

⁴⁾ *J. von Euw, T. Reichstein, Helv.* **23**, 1258 (1940); **24**, 1140 (1941).

⁵⁾ *J. von Euw, T. Reichstein, Helv.* **24**, 418 (1941).

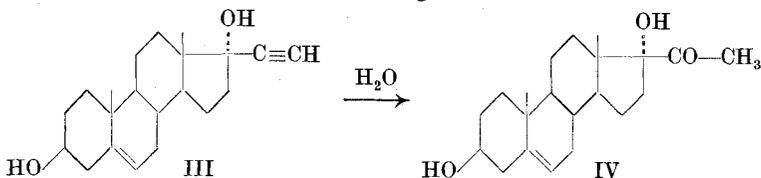
⁶⁾ *P. Hegner, T. Reichstein, Helv.* **24**, 828 (1941).

⁷⁾ *D. A. Prins, T. Reichstein, Helv.* **24**, 945 (1941).

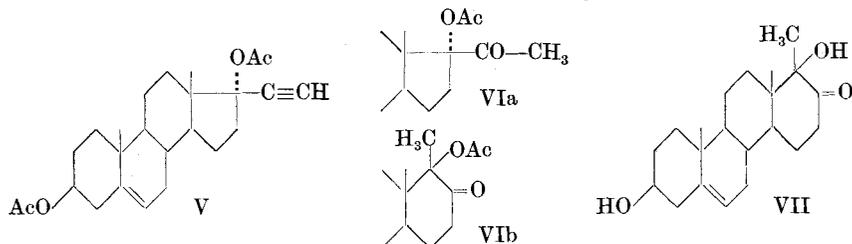
⁸⁾ *H. E. Stavely, Am. Soc.* **62**, 489 (1940); **63**, 3127 (1941).

⁹⁾ *D. A. Prins, T. Reichstein, Helv.* **25**, 300 (1942).

Quecksilber(II)-chlorid und Wasser), wobei neben reichlichen Mengen von Nebenprodukten das 3(β),17(α)-Dioxy-pregnen-(5)-on-(20) (IV) entstand, dessen Konstitution sichergestellt wurde.



Schon vor *Stavely* versuchten *Ruzicka* und Mitarbeiter¹⁾²⁾³⁾ die Hydratisierung von (III) und seinen Acetylderivaten sowie von ähnlich gebauten Acetylderivaten nach der *Nieuwland*'schen Methode mit Quecksilber(II)-chlorid und Borfluorid in Eisessig-Essigsäureanhydrid. Sowohl aus (III) als auch aus dem Mono- und Diacetat (V) wurde ein Stoff der Zusammensetzung $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ erhalten, der also 1 Mol Wasser mehr enthält als das Diacetat (V) und bei der alkalischen Verseifung ein Dioxyketon der Formel $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ liefert, das zuerst als (IV) angesprochen wurde. Es zeigte sich jedoch, dass diese und analoge in dieser Weise erhaltene Ketone nicht mehr das Pregnan-gerüst enthalten, sondern dass sie unter Umlagerung entstanden sind



und hydrierte Chrysenderivate (VII) darstellen⁴⁾⁵⁾⁶⁾. Da (IV) durch Erwärmen mit Alkali zu demselben Chrysenderivat (VII) umgelagert wird⁷⁾⁸⁾, ist es verständlich, dass auch die von *Ruzicka*, *Goldberg* und *Hunziker* (loc. cit.) durch Hydratisierung unter milderer Bedingungen gewonnenen Acetate bei der alkalischen Verseifung Stoffe vom Typus (VII) lieferten. Die Stoffe dieser Gruppe nennt *Stavely*⁹⁾ „Chrysopregnan“-Derivate, während *Ruzicka* und *Meldahl*¹⁰⁾ den Namen 17a-Methyl-D-homo-androstan für das Grundgerüst vorschlagen. Wir benützen im Folgenden die letztere Nomenklatur.

¹⁾ L. *Ruzicka*, H. F. *Meldahl*, *Helv.* **21**, 1760 (1938).

²⁾ L. *Ruzicka*, K. *Gützi*, T. *Reichstein*, *Helv.* **22**, 626 (1939).

³⁾ L. *Ruzicka*, M. W. *Goldberg*, F. *Hunziker*, *Helv.* **22**, 707 (1939).

⁴⁾ L. *Ruzicka*, K. *Gützi*, T. *Reichstein*, *Helv.* **22**, 626 (1939).

⁵⁾ L. *Ruzicka*, H. F. *Meldahl*, *Helv.* **22**, 421 (1939); **23**, 364, 513 (1940).

⁶⁾ Vgl. auch H. E. *Stavely*, *Am. Soc.* **61**, 79 (1939); **62**, 489 (1940).

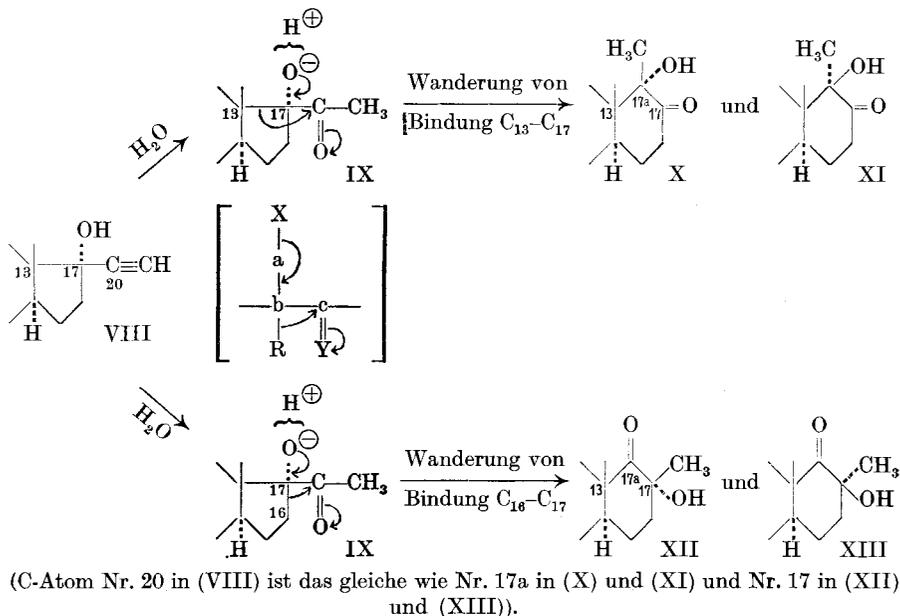
⁷⁾ L. *Ruzicka*, H. F. *Meldahl*, *Helv.* **21**, 1760 (1938).

⁸⁾ H. E. *Stavely*, *Am. Soc.* **62**, 489 (1940); **63**, 3127 (1941).

⁹⁾ *Am. Soc.* **62**, 489 (1940). ¹⁰⁾ *Helv.* **23**, 364 (1940).

Andererseits wird auch die chemische Natur von Y ihren Einfluss geltend machen: je stärker Y Elektronen anziehen vermag, um so leichter sollte sich die Umlagerung vollziehen, und zwar in zunehmendem Masse für die Atomreihe $C < N < O < (\text{Halogen})$.

Für den vorliegenden Fall bedeutet dies, dass die primären Anlagerungsprodukte umso eher das ursprüngliche Steringerüst besitzen werden, als in den zur Hydratisierung gelangenden Äthynyl-Derivaten die 17-ständige Hydroxylgruppe blockiert, d. h. verestert oder veräthert ist. Weiter wird es von Vorteil sein, ein Amin $R \cdot NH_2$ statt Wasser an die dreifache Bindung anzulagern und endlich in einem neutralen Medium zu arbeiten.

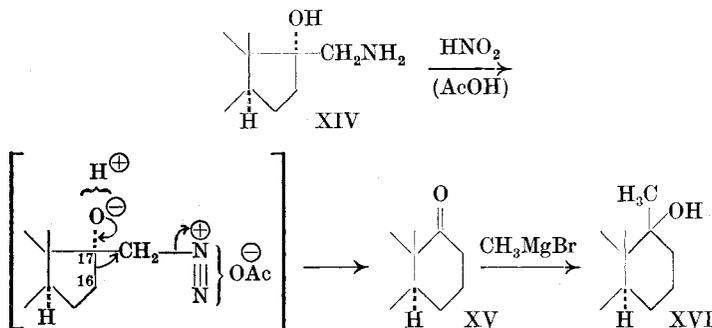


Über die Konstitution der entstandenden Umlagerungsprodukte kann man dagegen wenig voraussagen. Prinzipiell sind zwei strukturisomere Reihen von je zwei raumisomeren Typen zu erwarten, und zwar zwei Isomere (X) und (XI), entstanden durch Wanderung der Bindung $C_{13}-C_{17}$ nach C_{20} ¹⁾, und zwei Isomere (XII) und (XIII), die bei der Verlegung der Bindung $C_{16}-C_{17}$ nach C_{20} entstehen. Es

¹⁾ Der von Ruzicka und Meldahl [Helv. **24**, 1322 (1941)] gemachte Vorbehalt in bezug auf die Konfiguration an C_{13} scheint unnötig. Aus dem hier besprochenen Mechanismus der Umlagerung folgt, dass das Elektronenpaar der „wandernden“ Bindung $C_{13}-C_{17}$ das Oktett von C_{13} nicht verlässt, so dass eine Umkehrung der Konfiguration an C_{13} nicht zu erwarten ist. Vgl. hierzu: E. S. Wallis in Gilman's „Organic Chemistry“, New York (1938), Bd. I, Kapitel 8, speziell S. 778ff.; E. Müller, „Neuere Anschauungen der organischen Chemie“, Berlin (1940), S. 68 und 344; sowie die eben erschienene Arbeit von Goldberg und Studer, Helv. **25**, 1553 (1942).

scheint, dass die Einwirkung von Alkali (OH^\ominus , OCH_3^\ominus , $\text{OC}_2\text{H}_5^\ominus$) auf (IX) zur Hauptsache zu Verbindungen vom Typus (X) und (XI) führt, denn Abbauprobe¹⁾ an diesen Stoffen leiteten schliesslich zum 1-Methyl-chrysen. Ebenso werden sich die in 17-Stellung mit (IX) isomeren Verbindungen, z. B. 17(β)-Oxy-progesteron, verhalten. Dass diese Stoffe auch zu Polyhydrochrysen-Derivaten umgelagert werden können, wurde von *Reichstein* und Mitarbeitern gezeigt²⁾³⁾. Solche Umlagerungen in der 17(β)-Oxy-Reihe sollten dem gleichen Reaktionsmechanismus unterliegen und ebenfalls zu den vier theoretisch möglichen Isomeren (X)—(XIII) führen.

Im Falle der Ringerweiterung bei der Semipinakolin-Desaminierung⁴⁾ von α -Oxy-aminen [z. B. (XIV)] wird aber offenbar die Umlagerung im Sinne von (XII) und (XIII) bevorzugt, denn *Goldberg* und *Monnier*⁵⁾ berichten über die Überführung ihres Umlagerungsproduktes (XV) in (XVI) und dessen weiteren Abbau zu 1-Methylchrysen.



Weiter scheint es auch nicht gleichgültig zu sein, ob die Umlagerung durch chemische oder thermische Ursachen hervorgerufen wird, denn kürzlich fanden *von Euw* und *Reichstein*³⁾, dass sich aus 17(β)-Oxy-progesteron drei verschiedene mit dem Ausgangsmaterial isomere Substanzen bereiten liessen, die sich höchstwahrscheinlich alle in das Formelschema (X)—(XIII) einreihen lassen⁶⁾.

Die Richtigkeit der ersteren der weiter oben entwickelten Formulierungen in bezug auf die zu wählenden Bedingungen, unter denen

¹⁾ *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 23, 364, 513 (1940).*

²⁾ *P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 24, 828 (1941).*

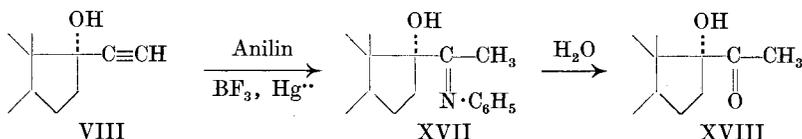
³⁾ *J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 24, 879 (1941).*

⁴⁾ Hier ist Y der positive Pol der Diazoniumgruppe $-\text{N}^\oplus\equiv\text{N}$, die nach Aufnahme eines Elektronenpaares als neutrale Stickstoffmolekel abgespalten wird.

⁵⁾ *M. W. Goldberg, R. Monnier, Helv. 23, 376 (1940).*

⁶⁾ Hierauf wird in einer späteren Mitteilung eingegangen werden. Über die „Stabilität“ der 17(β)-Oxy-Reihe im Gegensatz zur „Labilität“ der 17(α)-Oxy-Reihe wurde bereits früher [*J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 24, 879 (1941)*] das Nötige gesagt (vgl. speziell S. 882); Unterschiede bestehen zweifellos, doch sind diese quantitativer Art.

sich eine Umlagerung vermeiden lässt und folglich die Bildung von Pregnan-Derivaten begünstigt werden sollte, wurde indirekt durch den Befund von *Ruzicka* und Mitarbeitern¹⁾ gestützt, wonach die Ausbeute am Hydratisierungsprodukt besser war, wenn die 17-Acetate der Äthynyl-Verbindungen verwendet wurden. Die zweite Bedingung wurde von *Stavely*²⁾ eingehalten³⁾, indem er als Addendum Anilin in Gegenwart von Borfluorid und Quecksilber(II)-oxyd verwendete und so das Anil (XVII) erhielt, das durch Methanolyse in das gesuchte Oxy-keton (XVIII) übergeführt werden konnte. Später⁴⁾ vereinfachte und verbesserte *Stavely* dieses Verfahren dadurch, dass er in



einem Zweiphasensystem von Benzol und Wasser in Gegenwart von Anilin und Quecksilber(II)-ionen bei 60° arbeitete, wobei er direkt (XVIII) ohne Isolierung von (XVII) erhielt. Bei dieser Methode vollzieht sich die Reaktion in einem nahezu neutralen Medium.

Wir kombinierten nun diese zwei theoretischen Forderungen und fanden, dass das 3(β),17(α)-Diacetoxy-17-äthynyl-androstan (XIX) bei der Hydratisierung nach *Stavely*'s verbesserter Methode zu 80 % das früher von *Ruzicka*, *Gätzi* und *Reichstein*⁵⁾ beschriebene und als „Diacetat IXb“ bezeichnete Diacetoxy-keton (XXI) lieferte, wobei andere Produkte nicht aufgefunden werden konnten. Weiter stellten wir, ausgehend von 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-17-äthynyl-androstan (XXII) unter Benützung des gleichen Verfahrens 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-allo-pregnan-on-(20) (XXIV) her. Obwohl in diesem Fall nur der zweiten der oben genannten theoretischen Forderungen Genüge getan wird und aus diesem Grunde ein Teil des Anils (XXIII) unter den herrschenden Bedingungen schon zu (XXV)⁶⁾ umgelagert wird, bevor es zum Keton (XXIV) hydrolysiert werden kann, so wurde dieses doch erhalten, aber in schlechter Ausbeute (ca. 20 %). Zur Sicherung der Konstitution wurde (XXIV) mit Chromsäure in Eisessiglösung

1) *L. Ruzicka, K. Gätzi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).*

2) *H. E. Stavely, Am. Soc. 62, 489 (1940).*

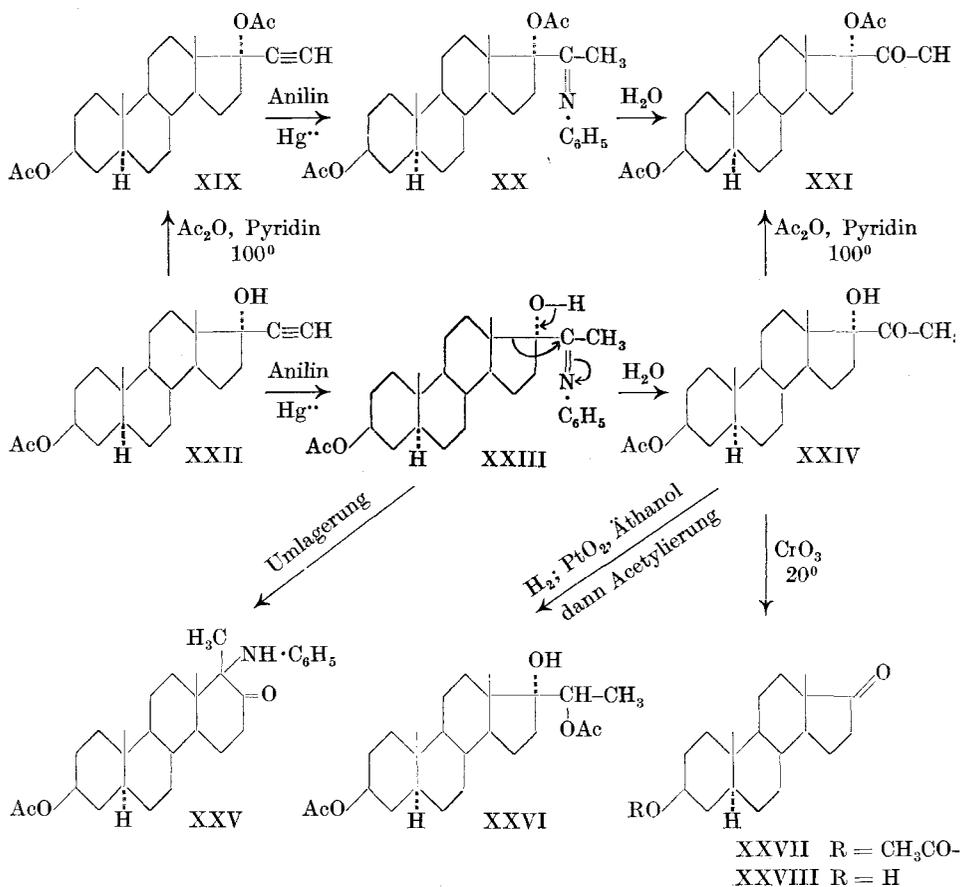
3) Vgl. hierzu *M. W. Goldberg, R. Aeschbacher, Helv. 22, 1188 (1939).*

4) *H. E. Stavely, Am. Soc. 63, 3127 (1941).*

5) *L. Ruzicka, K. Gätzi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).*

6) Im Zusammenhang mit seinen Versuchen mit dem freien Δ⁵-ungesättigten Äthynyl-androsten-diol berichtet *Stavely* [*Am. Soc. 63, 3127 (1941)*] über ein „Anil“, das er nicht hydrolysieren konnte und vermutet, dass das wirkliche Anil [vgl. (XXIII)] umgelagert war. Da wirkliche Anile durch Hydrolyse spaltbar sein sollten, schlugen wir für *Stavely*'s „Anil“ und die von uns neben (XXIV) erhaltene stickstoffhaltige Verbindung, die ebenfalls nicht hydrolysiert werden konnte, die Formulierung (XXV) vor, die durch Überführung von (XXV) in ein Nitrosoderivat bestätigt werden konnte.

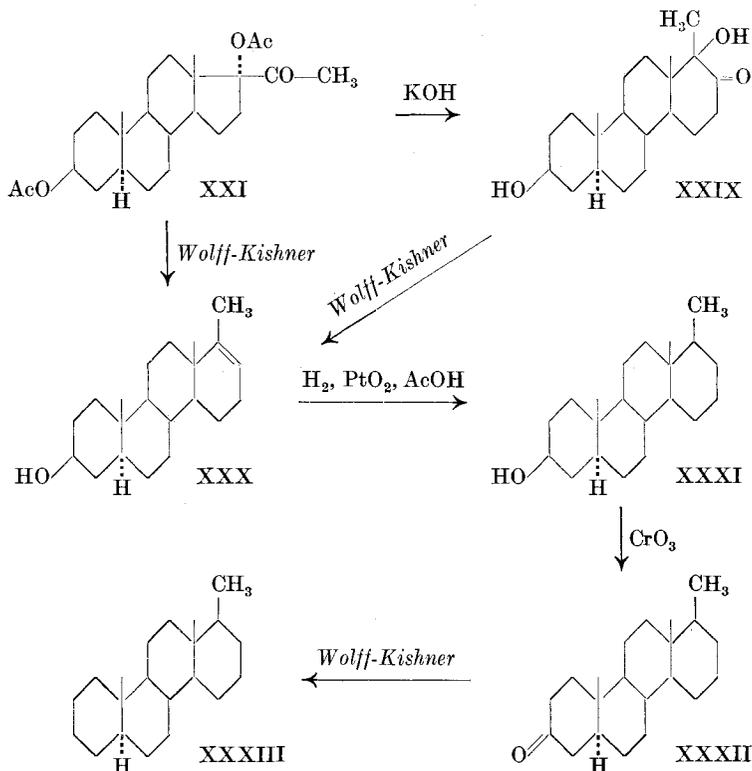
bei Zimmertemperatur oxydiert, wobei *t*-Androsteron-acetat (XXVII) entstand, aus dem durch Verseifung mit Kaliumcarbonat *t*-Androsteron (XXVIII) gewonnen werden konnte. Ferner wurde (XXIV)



durch energische Acetylierung in (XXI) übergeführt. Die Identität von (XXI) [Smp. 228—230°; $[\alpha]_D = +2,5^\circ \pm 2^\circ$ (Aceton)] mit „Diacetat IXb“¹⁾ [Smp. 227—229°; $[\alpha]_D = 0,0^\circ \pm 2^\circ$ (Aceton)] wurde durch eine Mischprobe und den Vergleich der spez. Drehungen und der Krystallformen sichergestellt. Verseifung von (XXI) mit Kaliumhydroxyd führte zum bekannten, unter Umlagerung entstandenen 3(β),17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androstanon-(17) (XXIX)¹⁾, das als Mono-acetat charakterisiert wurde. Bei der Reduktion nach Wolff-Kishner lieferte (XXIX) unter gleichzeitiger Wasserabspaltung den ungesättigten Alkohol (XXX), wodurch die von Ruzicka und

¹⁾ L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).

Mitarbeitern¹⁾²⁾ für (XXIX) vorgeschlagene Strukturformel eine weitere Bestätigung erfährt. Diese Reaktion verläuft also in ganz ähnlicher Weise, wie *Ruzicka* und *Meldahl*³⁾ sie früher für das Δ^5 -ungesättigte Analogon von (XXIX) beschrieben. Da auch aus (XXI)



bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion (XXX) entsteht, ist anzunehmen, dass dieses Diacetat intermediär zu (XXIX) verseift wird. Durch Hydrierung von (XXX) zu (XXXI) und Oxydation dieses gesättigten Alkohols entstand das Keton (XXXII), das mit dem von den genannten Autoren beschriebenen⁴⁾⁵⁾ identisch war. Zur Sicherheit wurde es in den Kohlenwasserstoff (XXXIII) übergeführt, der ebenfalls mit dem bekannten 17a-Methyl-D-homo-androstan identisch war.

¹⁾ *L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).*

²⁾ Die zuerst von *Ruzicka, Gützi und Reichstein* (loc. cit.) angenommene Struktur wurde von *Ruzicka und Meldahl, Helv. 23, 513 (1940)*, dahingehend korrigiert, dass die Carbonylgruppe in 17-Stellung, die Methylgruppe und die Hydroxylgruppe aber in 17a-Stellung angenommen werden müssen. Diese Autoren arbeiteten jedoch mit dem Δ^5 -ungesättigten Analogon von (XXI).

³⁾ *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 23, 513 (1940).*

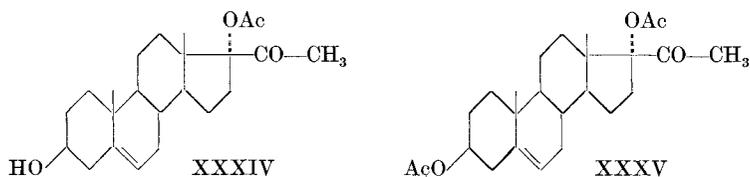
⁴⁾ *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 23, 513 (1940).*

⁵⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. *L. Ruzicka* für die freundliche Überlassung von Proben von (XXXII) und (XXXIII).

Schliesslich wurde (XXIV) der Hydrierung mit Platin in Äthanol unterworfen. Das Reduktionsprodukt wurde acetyliert und chromatographisch gereinigt, wobei das Triol-diacetat (XXVI)¹⁾ vom Smp. 202° abgetrennt werden konnte. Dieses Resultat kann als weiterer Beweis für die Pregnanstruktur von (XXIV) gelten.

Eine direkte Konstitutionsaufklärung von (XXI) stösst auf Schwierigkeiten, da sich die 17-ständige Acetoxygruppe nicht ohne Umlagerung verseifen lässt, solange die benachbarte Ketogruppe anwesend ist. Umgekehrt gelang aber auch die Reduktion der Keto-Gruppe bei diesem Stoff bisher nicht²⁾, offenbar wegen zu starker „sterischer Hinderung“. Als indirekten Beweis dafür, dass (XXI) entsprechend den Forderungen der oben entwickelten Theorie tatsächlich noch das unveränderte Pregnangerüst enthält und somit als 3 (β), 17(α)-Diacetoxy-allo-pregnan-on-(20) zu bezeichnen ist, sehen wir die zwei folgenden Tatsachen an: Dasselbe Diacetat (XXI) wird durch einfache Acetylierung von (XXIV), dessen Konstitution durch Abbau sichergestellt ist, erhalten, und zwar unter Bedingungen, die eine Umlagerung weitgehend unwahrscheinlich machen. Ferner entsteht (XXI) aus (XIX) in fast quantitativer Ausbeute unter äusserst milden Bedingungen.

Demnach sind auch die früher nach der *Nieuwland*'schen Methode erhaltenen Diacetoxy-ketone der Androsten- und Androstan-Reihe Pregnanderivate, da sich das von *Ruzicka* und *Meldahl* beschriebene Diacetoxy-keton (XXXV)³⁾ durch Hydrierung³⁾⁴⁾ in (XXI) und das Acetoxy-keton (XXXIV) von *Ruzicka*, *Goldberg* und *Hunziker*⁵⁾ nach Angabe dieser Autoren durch Acetylierung bei Zimmertemperatur in (XXXV) verwandeln lässt.



Zur besseren Übersicht seien hier die bis jetzt in der Literatur beschriebenen Hydratisierungsprodukte angeführt, die das Pregnanskelett noch besitzen. Die römischen Ziffern beziehen sich auf die jeweils von den Autoren in ihren Publikationen verwendeten Bezeichnungen für die genannten Substanzen.

¹⁾ *D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. 23, 1490 (1940).*

²⁾ Wir konnten dieses Verhalten bei der katalytischen Reduktion, worauf anderseits schon hingewiesen wurde [*L. Ruzicka* und Mitarbeiter, *Helv. 22, 626 (1939)*], bestätigen. Das Vorliegen einer freien Carbonylgruppe wurde bereits früher [*L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 21, 1760 (1938)*] aus dem U.V.-Spektrum gefolgert.

³⁾ *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 21, 1760 (1938).*

⁴⁾ *L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).*

⁵⁾ *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, F. Hunziker, Helv. 22, 707 (1939).*

- 1) Δ^5 -3-trans, 17(α)-Diacetoxy-pregnen-on-(20) (IV); Smp. 190—192°; $[\alpha]_D^{18} = -54^0$ (Dioxan)¹),
 2) dessen partielles Verseifungsprodukt (auf S. 1767 erwähnt, nicht isoliert)¹),
 3) sowie das Hydrierungsprodukt (S. 1769); Smp. 225,5—227°; $[\alpha]_D = -4^0$ (Dioxan)¹),
 4) weiter das 17-Acetoxy-progesteron (VIIIa), Smp. 198—200°; $[\alpha]_D^{18} = +68,5^0$ (Dioxan)¹),
 5) und das Δ^5 -3-trans, 17(α)-Dioxy-pregnen-on-(20)-3-acetat-17-benzoat, Smp. 216—217°¹).
 6) Das „Diacetat IXb“, Smp. 227—229°, $[\alpha]_D^{18} = 0,0 \pm 2^0$ (Aceton)²), identisch mit der unter 3) genannten Substanz.
 7) Monoacetat (VIII), Smp. 221—222°, $[\alpha]_D = -53^0$ (Dioxan)³).
 8) Diacetat (IX), Smp. 190—192°, identisch mit der unter 1) genannten Substanz³).
 9) Diacetat (XII), Smp. 227—229°; $[\alpha]_D = -3,4^0$ (Dioxan), identisch mit der unter 3) und 6) genannten Substanz³).
 10) Acetat (XIV), Smp. 198—200°; $[\alpha]_D = +66^0$ (Dioxan), identisch mit der unter 4) genannten Substanz³).
 11) Das Monoacetat (XI), Smp. 202—204°; $[\alpha]_D = 0^0$ (Dioxan)³) besitzt ebenfalls sehr wahrscheinlich das Pregnangerüst.

Wir danken Herrn Professor Dr. T. Reichstein für sein förderndes Interesse, sowie für seine Hilfe bei der Abfassung eines Teiles des Manuskriptes, und einer von uns (D.A.P.) der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^0$.

3(β), 17(α)-Diacetoxy-allo-pregnan-on-(20) (XXI) aus (XIX) nach Stavelly⁴).

Zu einer Lösung von 310 mg 3(β), 17(α)-Diacetoxy-allo-pregnin-(20) (XIX)⁵) und 0,075 cm³ Anilin in 15 cm³ Benzol wurden 440 mg Quecksilber(II)-chlorid und 3 cm³ Wasser gegeben. Das Gemisch wurde im Ölbad auf 60—62° erhitzt und gut gerührt. Nach 8-stündiger Reaktionsdauer wurden Rührer und Heizung abgestellt und die Mischung über Nacht sich selbst überlassen. Sodann entfernte man Anilin und Benzol durch Destillation mit Wasserdampf, behandelte den wässrigen Rückstand mit Schwefelwasserstoff und filtrierte.

Das Filtrat (ca. 20 cm³) wurde mit 200 cm³ Äther extrahiert, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und nach Zugabe von noch 100 cm³ frischem Äther in den Rundkolben einer Soxhlet-Apparatur gegeben, in dessen Hülse sich der mit etwas Natriumsulfat vermischte Filterrückstand der Schwefelwasserstoff-Fällung befand. Dann wurde 16 Stunden extrahiert, die Ätherlösung kurz

¹) L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. **21**, 1760 (1938).

²) L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, Helv. **22**, 626 (1939).

³) L. Ruzicka, M. W. Goldberg, F. Hunziker, Helv. **22**, 707 (1939).

⁴) H. E. Stavelly, Am. Soc. **63**, 3127 (1941).

⁵) L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. **20**, 1280 (1937).

über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei ein 388 mg wiegender Rückstand verblieb. Dieser wurde in 10 cm³ Methanol gelöst und während 30 Minuten mit 0,5 g *Girard's* Reagens T am Rückfluss erhitzt. Bei der Trennung¹⁾ wurde keine „Ketonfraktion“ erhalten, wohl aber eine 300 mg wiegende „ketonfreie Fraktion“. Diese wurde aus Chloroform-Pentan umkrystallisiert und lieferte 215 mg sechseckige Plättchen, die bei 227—229° schmolzen und im Gemisch mit dem „Diacetat (IXb)“ von *Ruzicka, Gützi* und *Reichstein*²⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Aus den Mutterlaugen (70 mg) konnten durch chromatographische Reinigung noch 40 mg Krystalle derselben Reinheit erhalten werden, sodass die gesamte Menge an (XXI) 255 mg betrug, was einer Ausbeute von 78% entspricht. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{20} = +2,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,197 in Aceton).

11,961 mg Subst. zu 0,9994 cm³ Aceton; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,03 \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,798 mg Subst. gaben 9,938 mg CO₂ und 3,204 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₅ (418,55)	Ber. C 71,73	H 9,15%
	Gef. „ 71,41	„ 9,44%

3(β), 17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androstan-on-(17)
(XXIX) und 3-Monoacetat³⁾.

10 mg Diacetoxy-keton (XXI) wurden mit 1 cm³ 4-proz. methanolischer Kalilauge während 30 Minuten in der Siedehitze verseift, wobei 2 Äquivalente Lauge verbraucht wurden. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden aus Methanol die charakteristischen Prismen und Blättchen erhalten, die bei 295—300° schmolzen.

10,5 mg Subst. (XXI) verbrauchten 1,15 cm³ 0,04-n. KOH⁴⁾

Ber. 2 Äquiv. (M = 418,5): 1,25 cm³ 0,04-n. KOH

Acetat. 5 mg Diolon (XXIX) wurden mit 0,1 cm³ Pyridin und 0,08 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Die Aufarbeitung ergab 4 mg langer Nadeln, die nach Umwandlung bei 220° in noch längere Nadeln bei 243—244° schmolzen.

3(β)-Oxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(17) (XXX) aus
(XXI).

40 mg Diacetat (XXI), 0,2 cm³ Hydrazinhydrat und eine Lösung von 40 mg Natrium in 1,6 cm³ Äthanol wurden in einem Bombenrohr während 10 Stunden auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt war nach dem Erkalten bereits teilweise krystallisiert. Der Rohrinhalt

¹⁾ *A. Girard, G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936).*

²⁾ *L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).*

³⁾ *L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).*

⁴⁾ Für die angewandte Methodik vgl. *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 23, 979 (1940).*

wurde mit 20 cm³ Wasser verdünnt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, 2-n. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 37 mg und lieferte beim Umkrystallisieren aus Methanol das gesuchte Produkt (XXIX) in Form flacher Prismen, die einen Schmelzpunkt von 158—160° zeigten nach teilweiser Umwandlung in Nadeln bei 155°. Die Krystalle gaben in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 0,01 mm Druck und 120—140° Badtemperatur sublimiert, wobei dünne Nadeln erhalten wurden, die nach Umwandlung in noch dünnere Nadeln bei 159—160° schmolzen.

3,784 mg Subst. gaben 11,557 mg CO₂ und 3,824 mg H₂O

C₂₁H₃₄O (302,48) Ber. C 83,38 H 11,33%

Gef. „ 83,35 „ 11,31%

3(β)-Oxy-17α-methyl-D-homo-androsten-(17) (XXX) aus (XXIX).

33 mg Diolon (XXIX) wurden mit 0,2 cm³ Hydrazinhydrat und einer Lösung von 40 mg Natrium in 1,6 cm³ Äthanol in einem Bombenrohr während 8 Stunden auf 175° erhitzt. Darauf wurde der Rohrinhalt wie oben beschrieben aufgearbeitet. Der Rückstand wurde aus Methanol umkrystallisiert, wobei prismatische Plättchen erhalten wurden, die sich z. T. gegen 155° in Nadeln umwandelten und bei 159—160° schmolzen. Eine Mischprobe mit dem aus (XXI) bereiteten Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

17α-Methyl-D-homo-androstan-on-(3)¹⁾ (XXXII) aus (XXX).

21 mg der eben beschriebenen Substanz (XXX) wurden in 1,5 cm³ Eisessig gelöst und mit 10,5 mg Platin(IV)-oxyd hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde rasch absorbiert, worauf die Hydrierung stillstand. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 0,3 cm³ 2-proz. Chromsäure-Eisessig-Lösung (= 6 mg CrO₃) gelöst und über Nacht stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Krystallisation aus Methanol wurden flache Prismen erhalten, die sich bei ca. 150° in Nadeln verwandelten, die bei 180—182° schmolzen. Eine Mischprobe mit authentischem (XXXII)²⁾ zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

17α-Methyl-D-homo-androstan (XXXIII)³⁾ aus (XXXII).

18 mg des Ketons (XXXII) wurden mit 0,1 cm³ Hydrazinhydrat und einer Lösung von 20 mg Natrium in 0,8 cm³ Äthanol

¹⁾ L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. **23**, 513 (1940).

²⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka für die Überlassung von Vergleichsmaterial.

³⁾ L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. **23**, 364 (1940).

in einem Bombenrohr 8 Stunden auf 175° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit Pentan extrahiert, die Pentanlösung mit Wasser, konz. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der erhaltene Kohlenwasserstoff (XXXIII) aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert, wobei Plättchen vom Smp. 108—109° erhalten wurden, die im Gemisch mit authentischem 17a-Methyl-D-homo-androstan¹⁾ keine Schmelzpunktsenkung zeigten.

Hydrierungsversuche mit (XXI).

Wie es bereits von *Ruzicka, Gätzi* und *Reichstein* für ihr „Diacetat IXb“ beobachtet wurde, verlief auch mit unserer Substanz (XXI) die Hydrierung mit Platin(IV)-oxyd in Eisessig bei 20° negativ.

Ebenso konnte aus einem Ansatz von 60 mg (XXI) mit Nickel-Katalysator aus 200 mg *Raney*-Legierung und 5 cm³ Methanol nach 10-stündiger Hydrierung im Autoklaven bei 100° nur unverändertes Ausgangsmaterial erhalten werden (58 mg). Bei Wiederholung mit mehr Katalysator (aus 500 mg Legierung) und bei höherer Temperatur (120°) konnte ebenfalls nur unverändertes Ausgangsmaterial isoliert werden (74 mg aus 100 mg (XXI)).

Auch bei Verwendung von Platin(IV)-oxyd als Katalysator in Eisessig bei 100° im Autoklaven trat keine Reduktion ein.

3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-allo-pregnan-on-(20) (XXIV) und „Anil“ (XXV) aus (XXII).

358 mg 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-allo-pregnin-(20) (XXII)²⁾ wurden wie für (XIX) beschrieben hydratisiert. Das Rohprodukt wog 415 mg und wurde der *Girard*-Trennung unterworfen. Hierbei konnte eine kleine „Ketonfraktion“ erhalten werden (10 mg), die durch Krystallisation aus Methanol flache Prismen vom Smp. 176—177° lieferte. Sie wurden vorläufig nicht weiter untersucht.

„Anil“ (XXV). Die „ketonfreie“ Fraktion wog 250 mg und wurde aus viel Methanol umkrystallisiert. Dabei wurden als erstes Krystallinat schöne lange Prismen erhalten, die in Methanol schwer löslich waren, bei 232—233° schmolzen und Stickstoff enthielten. Sie stellen somit das Umlagerungsprodukt (XXV) des Anils (XXIII)³⁾ dar. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{23} = -103,3^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,397$ in Dioxan).

3,968 mg zu 0,9994 cm³ Dioxan; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = -0,41 \pm 0,02^\circ$

¹⁾ Wir danken Herrn Prof. *L. Ruzicka* für die Überlassung von Vergleichsmaterial.

²⁾ *L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. 20, 1280 (1937).*

³⁾ Vgl. hierzu *H. E. Staveland, Am. Soc. 63, 3127 (1941).*

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,794 mg Subst. gaben 10,674 mg CO₂ und 3,866 mg H₂O

3,866 mg Subst. gaben 0,132 cm³ N₂ (24°, 721 mm)

C₂₉H₄₁O₃N (451,63) Ber. C 77,11 H 9,15 N 3,10%
 Gef. „ 76,78 „ 9,15 „ 3,72%¹⁾

Nitroso-Derivat des „Anils“. Eine Probe des „Anils“ (XXV) wurde in 75-proz. Essigsäure unter Zusatz von zwei Tropfen 2-n. Salzsäure heiss gelöst, die Lösung abgekühlt und dann mit einer Natriumnitrit-Lösung vermischt. Das gelblich gefärbte Nitroso-Derivat fiel sofort aus. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und filtriert. Der Rückstand krystallisierte aus Methanol in blassgelben Blättchen vom Smp. 194° (Zers.).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,490 mg Subst. gaben 9,270 mg CO₂ und 2,630 mg H₂O

4,771 mg Subst. gaben 0,242 cm³ N₂ (18°, 729 mm)

C₂₉H₄₀O₄N₂ (480,63) Ber. C 72,47 H 8,39 N 5,83%
 Gef. „ 72,49 „ 8,43 „ 5,71%

Keton (XXIV). Die Mutterlaugen wurden eingengt und lieferten 82 mg sechseckige Krystalle vom Smp. 180—190°. Diese wurden aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und gaben lange flache Prismen mit beidseitig zugespitzten Enden. Der Schmelzpunkt lag bei manchen Krystallisaten bei 181—183°, bei anderen bei 191—193°. Trotz wiederholtem Umkrystallisieren und Impfen der einen Form mit der andern gelang es nicht, ein konstant schmelzendes Produkt zu erhalten. Da aber die niedriger schmelzenden Krystalle mit den höher schmelzenden keine Schmelzpunktserniedrigung gaben (Gemische schmolzen zwischen 180° und 190°) und auch die spez. Drehungen identisch waren, musste angenommen werden, dass es sich um die gleiche Substanz, das Monoacetat (XXIV), handelte.

Die spez. Drehung einer durch direkte Krystallisation aus Aceton-Hexan gewonnenen Probe vom Smp. 192—194° betrug: $[\alpha]_D^{21} = -24,9^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{21} = -31,6^0 \pm 2^0$ ($c = 1,045$ in Dioxan).

10,440 mg Subst. zu 0,9994 cm³ Dioxan; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,26 \pm 0,02^0$; $\alpha_{5461}^{21} = -0,33 \pm 0,02^0$

Eine Probe aus Aceton-Hexan erhaltener Krystalle vom Smp. 181—183° wurde im Hochvakuum bei 0,04 mm Druck und 165—175° Badtemperatur sublimiert und aus Aceton-Hexan umkrystallisiert, worauf der Schmelzpunkt unverändert war. Die spez. Drehung dieser Probe betrug: $[\alpha]_D^{23} = -24,3^0 \pm 3^0$; $[\alpha]_{5461}^{23} = -29,4^0 \pm 3^0$ ($c = 0,780$ in Dioxan).

7,800 mg Subst. zu 0,9994 cm³ Dioxan; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = -0,19 \pm 0,02^0$; $\alpha_{5461}^{23} = -0,23 \pm 0,02^0$

¹⁾ Der zu hohe Wert für N ist wahrscheinlich durch die anwesenden Methylgruppen bedingt, vgl. *Hans Meyer*, „Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen“, Berlin (1931), S. 121.

Zur Analyse wurden ein sublimiertes Präparat vom Smp. 184° bis 186° (1) und eine nur durch Krystallisation gewonnene Probe vom Smp. 190—192° (2) im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

(1) 3,748 mg Subst. gaben 10,068 mg CO₂ und 3,247 mg H₂O

(2) 3,582 mg Subst. gaben 9,532 mg CO₂ und 3,153 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,37 H 9,64%

(1) Gef. „ 73,31 „ 9,69%

(2) Gef. „ 72,62 „ 9,85%

Die Totalausbeute an reinem (XXIV) betrug ca. 65 mg oder 17%.

t-Androsteron (XXVIII) aus (XXIV).

50 mg 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-allo-pregnan-on-(20) (XXIV) [vom Smp. 182—184° (sublimiert)] wurden in 1,5 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,5 cm³ 2-proz. Chromsäure-Eisessig-Lösung (= 30 mg CrO₃) während 40 Stunden bei Zimmertemperatur oxydiert. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurden ca. 10 mg saure Anteile erhalten, die jedoch nicht krystallisierten und nicht untersucht wurden. Die 38 mg wiegenden neutralen Anteile wurden über 1,4 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt, wobei mit Benzol-Pentan-Gemischen (1:4 bis 1:2) 20 mg Öl erhalten wurden, aus dem durch Krystallisation aus Äther-Pentan Krystalle vom Smp. 100—102° gewonnen werden konnten, die im Gemisch mit authentischem *t*-Androsteron-acetat (XXVII) keine Schmelzpunktsniedrigung zeigten. Zur weiteren Sicherung der Identität von (XXVII) wurde das gesamte Material (20 mg) in 2,2 cm³ Methanol gelöst, mit 30 mg Kaliumcarbonat in 0,3 cm³ Wasser vermischt, während einer halben Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Die Aufarbeitung ergab 19 mg Neutralprodukt, das wiederum chromatographisch gereinigt wurde. Mit Benzol liessen sich 7 mg *t*-Androsteron (XXVIII) vom Smp. 172—174° (Mischprobe ebenso) von der Säule ablösen. Die spez. Drehung dieses Präparates betrug: $[\alpha]_D^{22} = +83,8^{\circ} \pm 6^{\circ}$ ($c = 0,370$ in Methanol).

3,702 mg Subst. zu 0,9994 cm³ Methanol; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0,31 \pm 0,02^{\circ}$

Dies steht in guter Übereinstimmung mit dem früher gefundenen Wert¹).

Neben diesem erwarteten Abbauprodukt konnten noch 2 mg einer anderen Substanz isoliert werden (Smp. 158—159°), die als 3(β)-Acetoxy-17a(β)-oxy-17a-methyl-androstan-on-(17)² identifiziert wurde.

¹) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. Brünnger*, *Helv.* **17**, 1389 (1934) fanden: $[\alpha]_D = +87,5^{\circ}$ ($c = 2,33$ in Methanol).

²) Vgl. die folgende Mitteilung.

3(β), 20(β)-Diacetoxy-17(α)-oxy-allo-pregnan (XXVI)¹⁾
aus (XXIV).

20 mg Monoacetat (XXIV) wurden in 2 cm³ Äthanol gelöst und zu einem vorhydrierten, aus 20 mg Platin(IV)-oxyd in 0,5 cm³ Äthanol bereiteten Katalysator gegeben, worauf bis zum Stillstand der Wasserstoffabsorption geschüttelt wurde. Dann wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand in einem Gemisch von 0,3 cm³ Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Das neutralgewaschene Acetylierungsprodukt wurde über 0,6 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol-Pentan-Gemischen (1:4 und 1:3) wurde das gesuchte Produkt (XXVI) eluiert. Es krystallisierte aus Äther-Pentan in flachen Plättchen, die sich bei ca. 185° in rechteckige, flache Prismen umwandelten, die bei 200—202° schmolzen. Eine Mischprobe mit authentischem Material zeigte keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

Andere Produkte wurden nicht aufgefunden.

3(β)-17(α)-Diacetoxy-allo-pregnan-on-(20) (XXI) aus
dem 3-Mono-acetat (XXIV).

20 mg Mono-acetat (XXIV) vom Smp. 186—192°, die durch direkte Krystallisation abgetrennt worden waren, wurden in 0,5 cm³ Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid gelöst und das Gemisch während 2 Stunden auf 100° erwärmt. Hierauf wurde das Acetylierungs-gemisch der üblichen Aufarbeitung unterworfen, wobei ein Acetat-gemisch erhalten wurde, aus dem durch Krystallisation aus Äther-Pentan 6 mg Nadeln vom Smp. 182—190° (unverändertes Ausgangs-material) sowie ca. 10 mg Blättchen vom Smp. 220—230° abgetrennt werden konnten. Diese letzteren wurden über 0,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Mit Benzol-Pentan-Gemischen (1:4 und 1:2) wurden 6 mg Öl eluiert, aus dem durch Krystallisation aus Äther-Pentan 4 mg der charakteristischen dreieckigen Blättchen vom Smp. 227—229° erhalten wurden. Sie stellten das Diacetat (XXI) dar und zeigten im Gemisch mit authentischem, nach der Bor-fluorid-Methode bereiteten Material sowie mit unserem Produkt (XXI) aus (XIX) keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. 23, 1490 (1940).*