

21. Activité de l'ion hydrogène et de l'eau dans les solutions chlorhydriques concentrées (en coll. avec *H. Bovet*).
22. Influence de l'activité de l'eau et de la viscosité dans l'hydrolyse du sucre et de l'acétate de méthyle en milieu chlorhydrique dilué (en coll. avec *J. Mofakham*).
23. Influence de la viscosité dans l'hydrolyse du saccharose par HCl concentré (en coll. avec *G. Mayor*).
24. Activité de l'ion hydrogène et de l'eau en solution chlorhydrique additionnée de chlorure de lithium (en coll. avec *P. Meylan*).
25. Influence des molécules organiques neutres sur l'activité des ions H⁺ (en coll. avec *Voltera et Grassetti*).
26. Activité des ions hydrogène dans les mélanges acides halogénés et sels alcalins et alcalino-terreux (en coll. avec *Bettex et Klein*).
28. Mesure de l'activité des ions alcalins et halogénés au moyen des piles à amalgames (en coll. avec *A. Lévy*).

Ouvrage.

L'analyse des vins par volumétrie physico-chimique, en collaboration avec *P. Dutoit*.
— *Rouge & Cie.*, édit., 1912, 189 pages.

188. Die Umlagerung von 17-Oxy-20-keto-steroiden IV¹).
Die Umsetzung von 3(β), 17(α)-Diacetoxy-allo-pregnan-on-(20)
mit Methylmagnesiumbromid

von **C. W. Shoppee**²) und **D. A. Prins**.

(13. IX. 43.)

In der 1. Mitteilung dieser Reihe³) wurde ein indirekter, aber unseres Erachtens dennoch befriedigender Beweis dafür geliefert, dass verschiedene Stoffe (so z. B. das im Titel genannte Diacetat (I)), die man früher zu den Polyhydrochrysen-Abkömmlingen rechnete⁴)⁵), in Wirklichkeit Derivate des Allo-pregnans oder Δ^5 -Pregnens sind. Im Hinblick auf die negativen Erfahrungen bezüglich der Reaktionsfähigkeit der 20-ständigen Ketogruppe in (I)³) haben wir damals von der Umsetzung dieses Stoffes mit *Grignard's* Reagens abgesehen, da wir vermuteten, dass infolge Verseifung der 17-ständigen Acetoxy-Gruppe und nachfolgender Umlagerung wohl hauptsächlich Polyhydrochrysen-Derivate gebildet würden.

Inzwischen hat uns eine Zusehrift von Hrn. Dr. *H. F. Meldahl*, Stockholm, erreicht, worin ebenfalls die Umsetzung von (I) mit *Grignard's* Reagens vorgeschlagen wird. Wir haben uns daraufhin entschlossen, diese Reaktion doch noch durchzuführen und berichten im folgenden über die dabei gemachten Erfahrungen.

¹) 3. Mitteilung vgl. *C. W. Shoppee, D. A. Prins*, *Helv.* **26**, 1004 (1943).

²) Rockefeller Research Fellow an der Universität Basel.

³) *C. W. Shoppee, D. A. Prins*, *Helv.* **26**, 185 (1943).

⁴) *L. Ruzicka* und Mitarbeiter, *Helv.* **22**, 421, 626, 707 (1939); **23**, 364, 513 (1940).

⁵) Vgl. auch *H. E. Stavelly*, *Am. Soc.* **61**, 79 (1939); **62**, 489 (1940).

Die Einwirkung von Methylmagnesiumbromid auf den Keto-Ester (I) kann zu zwei verschiedenen Typen von Substanzen führen, je nachdem das Ester-Carbonyl an C₁₇ oder aber die Ketogruppe in C₂₀ reaktionsfähiger ist. Im ersteren Falle entsteht ein Zwischenprodukt (III), das leicht ionisierbar ist und die benachbarte Ketogruppe in C₂₀ noch enthält: es liegt also ein zur Umlagerung befähigtes System^{1) 2)} vor, das über (V) zum D-Homo-androstan-dioxy-keton (VII) führt. Ist aber die 20-ständige Ketogruppe reaktionsfähiger, dann ist das primäre Reaktionsprodukt ein 3,17,20-Triol-diacetat (II), das bei weiterer Umsetzung nur³⁾ das 3,17,20-Triol-Derivat (IV) liefern kann, da die für eine Pinakolin-Umlagerung („pinacolic change“) notwendige Ketogruppe in C₂₀¹⁾ nicht mehr vorhanden ist: die Allo-pregnan-Struktur bleibt also erhalten.

Aus dem nach der Umsetzung von (I) mit Methylmagnesiumbromid erhaltenen Stoffgemisch konnte nach Acetylierung bei Zimmertemperatur chromatographisch eine Substanz isoliert werden, der wir die Konstitution eines der in C₂₀ stereoisomeren 3-Mono-acetate (VIa) zuschreiben, denn die Oxydation dieser Verbindung mit Chromtrioxyd mit anschliessender alkalischer Verseifung des neutralen Oxydationsproduktes und chromatographischer Reinigung des Verseifungsproduktes lieferte *t*-Androsteron (VIII) in guter Ausbeute. Damit ist der gewünschte direkte Beweis für die Zugehörigkeit von (I) zur Allo-pregnan-Reihe geliefert.

Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass das Acetat(VIa) keineswegs als Hauptprodukt isoliert wurde. In weitaus überwiegender Menge entstand das unter Umlagerung gebildete Polyhydrochrysen-Derivat (VII), dessen Monoacetat (VIIa) als Halbhydrat⁴⁾ durch Vergleich der Krystallform, des Mischschmelzpunktes und der spez. Drehung identifiziert wurde. Überdies wurde es durch Acetylierung in Gegenwart von Bortrifluorid in das Diacetat (VIIb)⁴⁾ übergeführt.

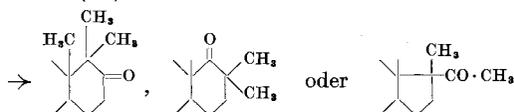
Aus dem Reaktionsgemisch konnten noch zwei weitere, krystallisierte Substanzen in geringer Menge isoliert werden. Die eine vom Smp. 223—226° war mit dem Ausgangsmaterial (I) identisch. Bei der Verseifung mit methanolischer Kalilauge wurde aus ihr das bekannte „Dioxyketon Xb“ (IX) von *Ruzicka, Gätzi* und *Reichstein*⁵⁾ erhalten.

Die andere Verbindung zeigte einen Smp. von ca. 265°; wegen Materialmangel konnte sie nicht näher charakterisiert werden.

¹⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 185 (1943).

²⁾ M. Tiffeneau, C. r. **137**, 989 (1903); Ann. chim. [8] **10**, 340 (1907).

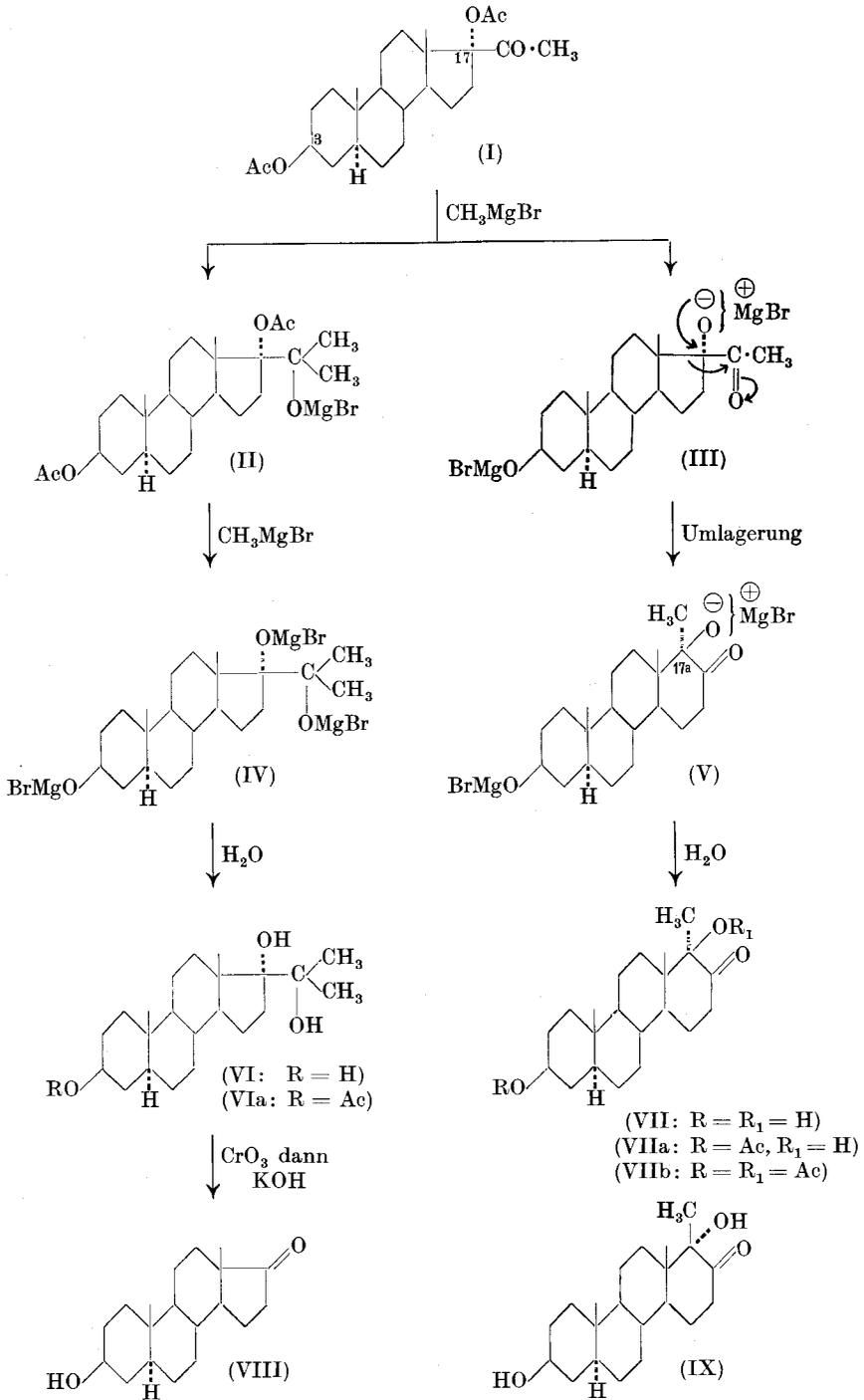
³⁾ Das freie Triol (VI) könnte eine klassische Pinakolin-Umlagerung erleiden:



Beim Salz (IV) scheint dies jedoch ausgeschlossen zu sein.

⁴⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 201, 208 (1943).

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



Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze ca. $\pm 2^\circ$.

3(β)-Acetoxy-17(α), 20-dioxy-20-methyl-allo-pregnan (VIa) und 3(β)-Acetoxy-17a(β)-oxy-17a-methyl-D-homo-androstan-on-(17) (VIIa) aus (I).

215 mg in 5 cm³ absolutem Äther suspendiertes, aktiviertes Magnesium wurde in der üblichen Weise zu Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Währenddessen wurden 250 mg chromatographisch gereinigtes Diacetat (I) vom Smp. 229^o im Molekularkolben sublimiert (180—200^o Badtemperatur; 0,03 mm Druck). Das Sublimat wurde in 2,5 cm³ frisch über Natrium destilliertem Dioxan gelöst, die Lösung mit 2,5 cm³ absolutem Äther verdünnt und in die siedende Methylmagnesiumbromid-Lösung eingetropft. Das Gemisch wurde während 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht und nach Abkühlen auf 0^o mit Eis und gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zerlegt. Nach Zugabe von etwas 2-n. Salzsäure wurde mit Äther extrahiert, die ätherischen Auszüge mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum völlig eingedampft. Das erhaltene Produkt (223 mg) wurde in 0,75 cm³ Pyridin gelöst und mit 0,6 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch bei 30—35^o im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in Äther-Chloroform aufgenommen, mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum wiederum zur Trockne gebracht. Das acetylierte Stoffgemisch wog 232 mg. Zur Trennung wurde in möglichst wenig Benzol gelöst und über eine in Petroläther aus 7 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) bereitete Säule filtriert. Zur Elution wurden jeweils 25 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel verwendet; jede Fraktion wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand aus Äther-Pentan kristallisiert (s. S. 2093).

Die Fraktionen 6—9 wurden gemeinsam aus Äther-Pentan (1 : 1) umkristallisiert, wobei wenig Blättchen erhalten wurden, die nach erneuter Krystallisation 5 mg dünne Blättchen lieferten, die sich bei 210—217^o in hexagonale Platten verwandelten, welche bei 224—226^o schmolzen. Aus der Schmelze kristallisierten schon bei geringer Abkühlung hexagonale Platten aus, die bei erneutem Schmelzen bei 223—227^o verschwanden.

Zur Analyse wurde bei 160—180^o Blocktemperatur und 0,02 mm Druck sublimiert.

3,712 mg Subst. gaben 9,728 mg CO₂ und 3,063 mg H₂O
 C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%
 Gef. „ 71,52 „ 9,23%

Fraktion No.	Lösungsmittel	Produkt	Smp.
1, 2	Petroläther	Spur Öl	—
3	Benzol-Petroläther 1 : 5	—	—
4	„ „ 1 : 4	Spur Krystalle	—
5	„ „ 1 : 3	„ „	—
6	„ „ 1 : 2	Blättchen	223—226°
7	„ „ 1 : 2	„	223—226°
8	„ „ 1 : 2	{ Blättchen	200—220°
		{ Prismen	160°
9	„ „ 1 : 1	{ Blättchen	200—220°
		{ Prismen	160°
10	„ „ 1 : 1	Prismen	160°
11	„ „ 1 : 1	„	159—160°
12	absolutes Benzol	„	160°
13	„ „	Körner	260—265°
14, 15	„ „	Spuren Krystalle	—
16	Benzol + 2,5% Äther	„ „	—
17	„ 5% „	„ „	—
18	„ 10% „	Würfel	165—170°
19	„ 20% „	„	165—170°
20	„ 35% „	„	165—170°
21	„ 50% „	Spur Öl	—
22	absoluter Äther	„ „	—
23	„ „	—	—
24	Äther-Aceton 1 : 1	—	—
25	Aceton-Chloroform	Spur Öl	—
26	Chloroform	„ „	—

Die Mischprobe mit (I) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Es liegt also das Diacetat (I) vor.

Aus den Mutterlaugen wurden Gemische von Plättchen und Prismen erhalten. Die Plättchen schmolzen bei 180—200°, die Prismen bei 155°. Die beiden Komponenten wurden mechanisch getrennt, wobei 17 mg Prismen (fast reines Acetat (VIIa)) erhalten wurden. Die nur einige mg wiegenden Plättchen wurden mit den letzten Mutterlaugen vereinigt und ergaben damit 45 mg.

Die Fraktionen 10—12 wurden vereinigt, aus Äther-Pentan kristallisiert und lieferten so 35 mg 3(β)-Acetoxy-17a(β)-oxy-17a-methyl-D-homo-androstan-on-(17) (VIIa)¹⁾; Smp. und Misch-Smp. 159—160°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = -33^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,918$ in Aceton).

$$9,177 \text{ mg Subst. zu } 0,9995 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{18} = -0,30 \pm 0,03^{\circ}$$

Die gesamte in reiner, kristallisierter Form isolierte Menge an (VIIa) betrug 52 mg; die letzten Mutterlaugen enthielten neben wenig

¹⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 201, 208 (1943).

(VIIa) noch Spuren einer viel höher schmelzenden Substanz; total 20 mg.

Diacetat (VIIb) aus (VIIa). Zur weiteren Identifizierung von (VIIa) wurden ca. 20 mg dieses Acetates in Gegenwart von Bortrifluorid acetyliert, wobei das 3(β),17a(β)-Diacetoxyketon (VIIb)¹⁾ vom Smp. und Misch-Smp. 222° erhalten wurde.

Die Fraktion 13 enthielt eine hochschmelzende Substanz, die Menge reichte jedoch zur Reinigung nicht aus.

Die Fraktionen 14—17 waren ebenfalls sehr klein; sie wurden vereinigt (19 mg), krystallisierten jedoch schlecht und wurden verworfen.

Die Fraktionen 18—20 wurden nach entsprechender Kontrolle vereinigt und aus Äther-Pentan krystallisiert. Es wurden so 10 mg 3(β)-Acetoxy-17(α),20-dioxy-20-methyl-allo-pregnan (VIa) vom Smp. 168—170° in Form kleiner Würfel erhalten. Die Krystallisation aus der Schmelze erfolgte rasch und in der charakteristischen Krystallform.

Zur Analyse wurde bei 160—170° Blocktemperatur und 0,02 mm Druck sublimiert.

3,371 mg Subst. gaben 9,065 mg CO₂ und 3,132 mg H₂O
 $C_{24}H_{40}O_4$ (392,56) Ber. C 73,43 H 10,27%
 Gef. „ 73,39 „ 10,40%

Die Mutterlaugen lieferten nach Verdunsten des Lösungsmittels einen nur mit wenig Öl verunreinigten, krystallisierten Rückstand (25 mg).

Oxydationen mit Chromtrioxyd.

1. *trans*-Androsteron (VIII) aus (VIa). 5 mg reines (VIa) wurden zusammen mit den Mutterlaugen (25 mg) der Fraktionen 18—20 in 0,8 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1,2 cm³ einer 2-proz. Chromsäure-Eisessig-Lösung (= 24 mg CrO₃) 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung, die noch überschüssiges Chromtrioxyd enthielt, wurde im Vakuum bei 30° zur Trockne gedampft, der Rückstand in feuchtem Äther gelöst, die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, 2-n. Sodalösung und wiederum mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die sauren Anteile wogen 4 mg, der Neutralteil 19 mg. Dieser wurde mit 1 cm³ 4-proz. methanolischer Kalilauge während 15 Minuten gekocht. Nach Abkühlen und Zugabe von wenig Wasser wurde mit Kohlensäure neutralisiert, das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Äther ausgezogen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Verseifungsprodukt (14 mg) wurde über eine in Petroläther bereitete Säule aus 0,45 g

¹⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. 26, 201, 208 (1943).

Aluminiumoxyd filtriert. Die eingedampften Fraktionen wurden aus Äther-Pentan krystallisiert.

Fraktion No.	Menge	Lösungsmittel	Produkt	Smp.
1	2 cm ³	Benzol-Petroläther 1 : 20	—	—
2	2 cm ³	„ „ 1 : 1	—	—
3	2 cm ³	„ „ 1 : 1	Spur Kryst.	172—174°
4	4 cm ³	absolutes Benzol	Prismen	173—176°
5	4 cm ³	„ „	„	173—176°
6	4 cm ³	„ „	Spur Öl	—
7	2 cm ³	Benzol-Äther 1 : 1	—	—
8	2 cm ³	Äther	—	—

Die Fraktionen 3—5 wurden vereinigt (12 mg) und lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 10 mg reines *t*-Androsteron (VIII), Smp. 174—176°, Mischprobe ebenso, in den charakteristischen, derben Prismen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +88^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,693$ in Methanol).

6,933 mg Subst. zu 0,9995 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,61 \pm 0,02^\circ$.

2. Die 45 mg Mutterlaugen der Fraktionen 6—9 wurden einer ähnlichen Oxydation mit nachfolgender Verseifung unterworfen. Die bei der Oxydation anfallenden, 10 mg wiegenden sauren Anteile wurden verworfen. Der Neutralteil (27 mg) wog nach der Verseifung noch 15 mg und enthielt eine sehr schwer lösliche Substanz. Bei der chromatographischen Trennung wurde kein *t*-Androsteron erhalten, wohl aber lösten Äther-Aceton (1 : 1) und Aceton ca. 2 mg einer Substanz von der Säule, die aus heissem Chloroform beim Einengen kleine, bei 270—275° schmelzende Prismen lieferte. Die Mischprobe mit dem „Dioxyketon Xb“ (IX) von *Ruzicka, Gätzi* und *Reichstein* zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

3. Die Mutterlaugen der Fraktionen 10—12 (20 mg) und Fraktion 13 (8 mg) wurden gemeinsam in ähnlicher Weise abgebaut. Die sauren Oxydationsprodukte wogen 8 mg und wurden verworfen; der Neutralteil (17 mg) wog nach der Verseifung noch 9 mg, enthielt kein *t*-Androsteron und gab bei der chromatographischen Reinigung nur Spuren krystallisierten Materials.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der E.T.H., Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.