

Die oben beschriebene Methode erlaubt auch, das Drosoplerin rein zu isolieren, jedoch kristallisierte das Produkt bis jetzt noch nicht. Allerdings ist es sehr schwer, das Drosoplerin vollkommen frei von Isodrosoplerin zu erhalten. Unter den gleichen Bedingungen zersetzt sich das Neodrosoplerin sehr rasch und wurde noch nicht als feste und reine Substanz erhalten.

Die *UV.-Absorptionsspektren* (Fig. 1) des kristallisierten Isodrosoplerins wurden mit einer Konzentration von 0,9 mg/100 ml gemessen:

Maxima in 0,1-n. HCl: 265 μ , Extinktion 0,330, und 475 μ , Extinktion 0,580; Extinktion 475/Extinktion 265 = 1,75;

in 0,1-n. NaOH: 265 μ , Extinktion 0,365, und 505 μ , Extinktion 0,660; Extinktion 505/Extinktion 265 = 1,80.

Optische Drehung: in 0,1-n. HCl $[\alpha]_D^{20} = +1550^\circ$ (c = 9 mg/100 ml)
 bei pH 7,5 $[\alpha]_D^{20} = +2150^\circ$ (c = 9 mg/100 ml)
 in 0,1-n. NaOH $[\alpha]_D^{20} = +2300^\circ$ (c = 9 mg/100 ml)

Die Elementaranalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium von Herrn *H. Frohofer* und Fräulein *H. Wild* ausgeführt. Herr Dr. *G. Anders*, Zoologisches Institut der Universität Zürich, hat die Farbphotos aufgenommen.

Zusammenfassung.

Das Isodrosoplerin wurde erstmalig kristallin erhalten. Die Isoliermethode wird beschrieben und das Produkt durch seine physikalisch-chemischen Eigenschaften charakterisiert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

108. Die Isomerisierung von 5-Methyl-19-nor-koprostenderivaten. II. Teil.

3,11-Diketo-5-methyl-6 β -hydroxy-19-nor- Δ^9 -koprostene

von *C. A. Grob* und *E. Schumacher*¹⁾.

(22. IV. 58.)

Im ersten Teil dieser Untersuchung²⁾ ist gezeigt worden, dass 5-Methyl-19-nor- Δ^9 -koprostene, wie Ia, Ib und Ic, eine säurekatalysierte Verschiebung der Doppelbindung erleiden. In keinem Falle konnte die Bildung eines normalen Steroides durch Wanderung der C-5-Methylgruppe nach C-10 nachgewiesen werden. Daraus wurde geschlossen, dass 5-Methyl-19-nor-Steroide stabilere Verbindungen darstellen als die isomeren normalen Steroide.

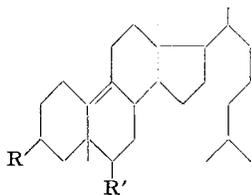
In diesem Zusammenhang ist auch das Verhalten eines 11-Keto-Derivates von Ia, nämlich des 3,11-Diketo-5-methyl-6 β -hydroxy-19-nor- Δ^9 -koprostens (VIa), gegenüber Säure studiert worden. Insbesondere sollte abgeklärt werden, ob durch Protonierung der 11-Ketofunktion eine *Wagner-Meerwein-Umlagerung* zum normalen Steroid VIII eingeleitet werden kann. Dieser Versuch sollte

¹⁾ Vgl. Dissertation *E. Schumacher*, Basel 1957.

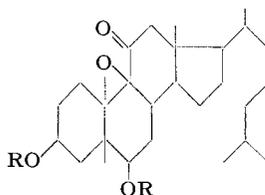
²⁾ *H. Aebli, C. A. Grob & E. Schumacher*, *Helv.* **41**, 774 (1958).

zugleich zur Ermittlung der relativen Stabilität anomaler Steroide, wie I, und normaler Steroide dienen. In der vorliegenden Arbeit wird über die Herstellung von Vertretern der noch unbekanntenen 11-Keto-5-methyl-19-nor-Steroide, wie VI, sowie über die Isomerisierung letzterer Verbindung mit Säure berichtet.

Die Einführung einer 11-Ketogruppe wurde zunächst beim leicht zugänglichen *Westphalen*-Diacetat (Ib)²⁾³⁾ versucht. Mit dem zur Oxydation in Allylstellung bewährten tert. Butylchromat⁴⁾ konnte aber nur das von *Petrow*³⁾ beschriebene Oxidoketon IIa⁵⁾ neben Ausgangsmaterial isoliert werden. Oxydation von Ib mit Selendioxyd bei 180° ergab nur teeriges Material. Unter mildereren Bedingungen blieb die Oxydation von Id bei der 11-Hydroxy-

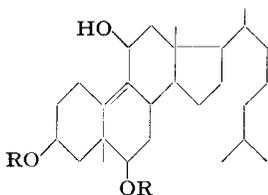


- I a) R = R' = H
 b) R = R' = OAc
 c) R = O=, R' = OAc
 d) R = R' = OH

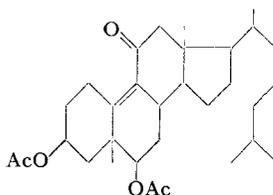


- II a) R = Ac
 b) R = H

verbindung IIIb stehen, was bereits von *Petrow*³⁾ festgestellt wurde. Letztere Verbindung wurde von Mangandioxyd nicht angegriffen. Das entsprechende Diacetat IIIa lieferte bei der Behandlung mit CrO₃ in Eisessig oder in Pyridin das Oxidoketon IIa³⁾. Nur in letzterem Fall konnten ausserdem geringe Mengen des gesuchten 11-Ketons IV isoliert werden.



- III a) R = Ac
 b) R = H



IV

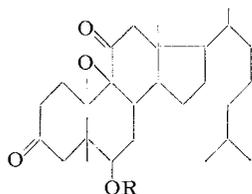
Schliesslich wurde die reduktive Eliminierung der Oxidogruppe im leicht aus Ib erhältlichen Oxidoketon IIa³⁾ untersucht. Von Zinkstaub in Eisessig wurde IIa nicht, von Kaliumjodid in Eisessig nur teilweise angegriffen; das gebildete ungesättigte Keton IV konnte jedoch nicht vom Ausgangsmaterial abgetrennt werden. Der Oxidosauerstoff wurde hingegen mit Chrom(II)-chlorid

³⁾ V. A. *Petrow*, J. chem. Soc. **1939**, 998.

⁴⁾ R. V. *Oppenauer* & H. *Oberrauch*, Anales Asoc. quím. argentina **37**, 246 (1949), zitiert nach Chem. Abstracts **44**, 3871 (1950). Vgl. z. B. V. *Prelog* & M. *Osgan*, Helv. **35**, 986 (1952).

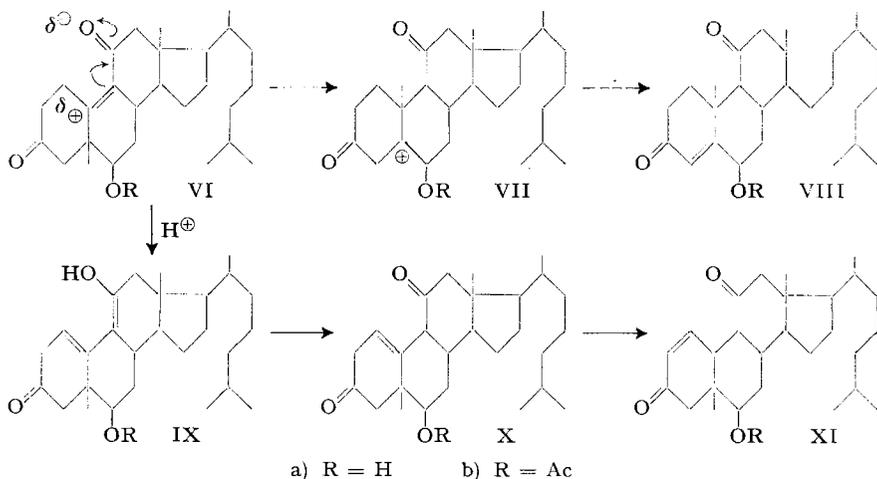
⁵⁾ Die Konfiguration dieses und der weiteren Epoxyde ist unbestimmt.

in Eisessig⁶⁾ sowohl in IIa als auch in IIb glatt eliminiert. In beiden Fällen entstand die ungesättigte Verbindung IV. Die Cr^{II}-Salz-Methode eignete sich auch zur Herstellung des eingangs erwähnten ungesättigten Ketons VIa aus dem entsprechenden Oxidoketon Va. Letzteres wurde durch selektive Oxydation der 3-Hydroxylgruppe im bekannten IIb nach *Oppenauer* erhalten.



V a) R = H
b) R = Ac

Das ungesättigte Keton VIa bildet ein *mono*-Semicarbazon und liefert mit alkalischem Wasserstoffperoxyd wieder das Oxidoketon Va. Das UV.-Absorptionsspektrum des α,β -ungesättigten Ketons VIa weist ein Maximum bei 252 $m\mu$ auf, statt wie berechnet bei 259 $m\mu$ ⁷⁾. Anomal kurzwellige Absorption zeigen auch das 6β -Acetylderivat VIb und das ungesättigte Keton IV, nämlich bei 248 bzw. 250 $m\mu$ ⁸⁾. Die teils beträchtliche hypsochrome Verschiebung kann auf die Erhöhung der Anregungsenergie des Δ^9 -11-Keto-Chromophors durch den elektrostatischen Effekt der Substituentendipole in 3- und 6-Stellung zurückgeführt werden. Diese sind nämlich so gerichtet, dass sie den Übergang zum angeregten, polaren Zustand erschweren, wie in VI angedeutet⁹⁾.



⁶⁾ W. Cole & P. L. Julian, J. org. Chemistry **19**, 131 (1954).

⁷⁾ Vgl. L. Dorfman, Chem. Reviews **53**, 47 (1953); L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products related to Phenanthrene, 3rd edition, Reinhold Publishing Corporation, New York (1949), S.190.

⁸⁾ In VIa ist hingegen die IR.-Absorption der ungesättigten Carbonylgruppe bei ca. 5,94 μ normal.

⁹⁾ Vgl. die Diskussion elektrostatischer Effekte bei der Lichtabsorption: C. A. Grob, A. Kaiser & E. Renk, Chemistry & Ind. **1957**, 598.

Eine weitere Stütze für die Auffassung, dass bei der Säurebehandlung des ungesättigten Ketons VIa nur eine Wanderung der Doppelbindung von 9,10 nach 1,2 eingetreten ist, liefert die Verknüpfung von VIa mit XIIIa über das gesättigte Triketon XIV. Letzteres entsteht nämlich sowohl bei der Oxydation von XIIIa als auch bei der Reduktion von VIa mit Lithium in flüssigem Ammoniak und anschliessender Oxydation mit CrO_3 , bei letzterer Reaktionsfolge allerdings in geringer Ausbeute.

Die Lage der Wasserstoffatome an C-9 und C-10 in den Verbindungen XI bis XIV kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. Es ist aber anzunehmen, dass sowohl bei der säurekatalysierten Isomerisierung von VI zu XI als auch bei der metallischen Reduktion¹³⁾ von VI jeweils das stabilste der vier möglichen Diastereomeren entsteht. Überdies sind im Isomerisierungsprodukt XI beide in Frage stehenden Wasserstoffatome enolisierbar. Unter dieser Voraussetzung führt ein Vergleich der möglichen Konstellationen zur Bevorzugung der Koprostankonfiguration für die Verbindungen XI bis XIV¹⁴⁾, was im Formelbild für XII berücksichtigt ist.

Diese Untersuchung zeigt, dass die Protonierung von VI wohl zu einem kationoiden Zentrum an C-10 führt, dass aber dadurch keine Methylwanderung zu VII bzw. VIII ausgelöst wird. Vielmehr ist die vinyloge Enolisierung über IX zum unkonjugierten Keton X mit anschliessender Prototropie zu XI die bevorzugte Reaktionsweise.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf einem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Alle Drehungen sind in Chloroform bestimmt, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Für die Chromatographie wurde Aluminiumoxyd (Alox) wie früher beschrieben²⁾ verwendet.

Wie üblich aufarbeiten heisst: Reaktionsprodukt in Äther oder Benzol aufnehmen, die Lösung im Scheidetrichter mit verd. Sodalösung und dann mit Wasser neutral waschen, alle wässrigen Lösungen in zwei weiteren Scheidetrichtern mit dem betr. organischen Lösungsmittel nachwaschen, die vereinigten Äther- bzw. Benzol-Extrakte über Natriumsulfat trocknen und unter vermindertem Druck eindampfen.

Oxydation der ungesättigten 11-Hydroxyverbindung IIIa. – a)¹⁵⁾ In eine Lösung von 200 mg IIIa in 4 ml stab. Eisessig und 1 ml abs. Benzol wurde bei 0° während 10 Min. die Lösung von 30 mg sublimiertem CrO_3 in 3 ml abs. Eisessig eingetropt. Die Lösung wurde anschliessend 1 Std. bei 0° , dann 5 Std. bei 20° stehengelassen, mit Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Aus Chloroform-Methanol 110 mg (55%) Ausgangsmaterial; Smp. $183\text{--}185^\circ$, keine Smp.-Depression mit authentischem Material. Aus der Mutterlauge kristallisierten beim Einengen und Versetzen mit Wasser 55 mg (27%) des Oxidoketons IIa. Aus Methanol-Wasser feine Nadeln, Smp. $158\text{--}160^\circ$. Keine Smp.-Depression mit authentischem Material.

b)¹⁵⁾ Zu dem nach *Poos et al.*¹⁶⁾ aus 500 mg CrO_3 in 10 ml abs. Pyridin hergestellten CrO_3 -Pyridin-Komplex wurde eine Lösung von 500 mg IIIa in 5 ml abs. Pyridin gegeben und das Ganze unter zeitweiligem Umschütteln 7 Std. bei 20° gehalten. Die Lösung wurde

¹³⁾ Vgl. *D. H. R. Barton & C. H. Robinson*, J. chem. Soc. **1954**, 3045.

¹⁴⁾ Vgl. die Diskussion im 1. Teil²⁾.

¹⁵⁾ Der Versuch wurde von Herrn Dr. *H. Aebli* ausgeführt.

¹⁶⁾ *G. J. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

in Eiswasser eingegossen, ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Öl (500 mg) kristallisierte beim Anreiben mit Methanol, Smp. 132–158°. Durch mehrmaliges fraktioniertes Umkristallisieren aus Methanol wurden 50 mg Oxidoketon IIa, Smp. 159 bis 160° erhalten. Der Mutterlaugenrückstand wurde im Hochvakuum getrocknet und an 20 g Alox chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol 1:1 wurden 56 mg (11%) IV eluiert. Aus wässrigem Methanol feine Nadeln, Smp. 156–158°; $[\alpha]_D^{25} = 58^\circ$ ($c = 1,608$); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 250 μm ($\log \epsilon = 3,80$), 311 μm ($\log \epsilon = 2,02$).

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_5$ (500,69) Ber. C 74,36 H 9,66% Gef. C 74,35 H 9,70%

Mit Petroläther-Benzol 1:1 bis Benzol wurden 264 mg eines Verbindungsgemisches eluiert, das nicht mehr weiter aufgetrennt werden konnte. Auf Grund des UV.-Spektrums handelte es sich um ein Gemisch von viel IIa mit wenig IV.

3,11-Diketo-5-methyl-6 β -hydroxy-9 ξ ,10 ξ -oxido-19-nor-koprostan (Va). In einem trockenen Vierhalschliffkolben mit Rührer, Kühler, Tropftrichter und Destillationsaufsatz wurde 1 g im Hochvakuum getrocknetes 3 β ,6 β -Dihydroxy-5-methyl-9 ξ ,10 ξ -oxido-11-keto-19-nor-koprostan (IIb)³, Smp. 219–220°, mit 10 ml frisch destilliertem Cyclohexanon und 40 ml abs. Toluol unter Feuchtigkeitsausschluss zum Sieden erhitzt. Bei einer Ölbadtemperatur von 150–160° liess man innerhalb 30 Min. eine Lösung von 1,4 g getrocknetem Aluminium-*t*-butylat in 12 ml abs. Toluol zutropfen. Bei grösseren Ansätzen wurde gleichzeitig eine äquivalente Menge Flüssigkeit abdestilliert. Gegen Ende der Reaktion begann der Aluminiumkomplex gallertig auszufallen. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 5 ml konz. *Seignette*-Salzlösung versetzt und mit Wasserdampf destilliert, bis das Destillat klar überlief. Der Kolbenrückstand wurde mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung mit Salzsäure, Soda und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der gallertige Rückstand wurde aus heissem wässrigem Methanol kristallisiert; 0,9 g (90%) Rohprodukt, Smp. 190–210°; nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser verfilzte Nadeln, Smp. 209–211° unter Umlagerung in feine Nadeln bei 190°. $[\alpha]_D^{23} = 135,2^\circ$ ($c = 1,058$).

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (430,61) Ber. C 75,31 H 9,83% Gef. C 75,39 H 9,78%

Semicarbazon: aus Methanol Nadeln vom Smp. 247°.

$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{N}_3$ Ber. C 68,96 H 9,30 N 8,62%
(487,66) Gef. „ 69,00 „ 9,15 „ 8,60%

3,11-Diketo-5-methyl-6 β -acetoxy-9 ξ ,10 ξ -oxido-19-nor-koprostan (Vb). 100 mg Va, Smp. 209–211°, wurden in 2 ml abs. Pyridin und 0,4 ml Acetanhydrid über Nacht bei 20° stehengelassen; die Lösung wurde darauf im Vakuum eingeeengt und mit Äther versetzt. Dann wurde mit verd. Salzsäure, Soda und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Methanol 93 mg (85%) feine, weisse Kristalle vom Smp. 116–119°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther, dann aus Methanol winzige Nadeln, Smp. 119–120°. $[\alpha]_D^{23} = 90,5^\circ$ ($c = 0,731$).

$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5$ Ber. C 73,69 H 9,38%
(472,64) Gef. „ 73,72 „ 9,36%

Reduktion der Oxidoketone IIa, IIb und Va mit Cr^{II}-Chlorid. Zu 200 g amalgamierten Zinkfolien wurde in einer CO₂-Atmosphäre eine Lösung von 120 g Kaliumdichromat in 470 ml konz. HCl und 270 ml Wasser so zutropft, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches 50–60° betrug. Nach 24stündigem Stehenlassen bei 20° unter CO₂ wurde die tiefblaue Cr^{II}-Salzlösung mit einer eingestellten, ca. 1-proz. Lösung von Jod in CCl₄ unter CO₂ titriert. Die Cr^{II}-Lösung war 1,02-n., doch schwankte der Gehalt etwas bei verschiedenen Ansätzen. Über Zink und unter CO₂ war die Reduktionslösung mehrere Wochen haltbar, wurde aber vor jedem Versuch wieder kontrolliert. Zur Reduktion wurde die Cr^{II}-Lösung mittels CO₂ durch ein Steigrohr aus dem Vorratsgefäss in eine mit Glaswolle und Watte gefüllte Filtersäule gepresst, von wo die klare Lösung in eine angeschlossene, mit Druckausgleich versehene Bürette gelangte.

IV aus IIIa: Zu einer Lösung von 1,5 g IIa, Smp. 157–159°, in 150 ml Eisessig, wurden bei 85° unter starkem Rühren und Einleiten von CO₂ 114 ml einer 1,02-n. Cr^{II}-Chloridlösung innert 20 Min. getropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 45 Min. bei 80° gehalten, dann mit 150 ml Eiswasser versetzt und mehrmals mit Benzol extrahiert. Übliches Aufarbeiten lieferte 1,5 g eines kristallinen Rohproduktes. Aus Methanol 814 mg Kristalle vom Smp. 156–158°; aus den Mutterlaugen weitere 158 mg vom Smp. 149–155°. Totalausbeute ca. 65%. Nach weiterer Kristallisation aus Methanol, Smp. 157–158°. Die Substanz war, wie Analysenwerte und physikalische Daten zeigten, mit der oben beschriebenen Substanz IV identisch.

IV aus IIb: Eine Lösung von 350 mg IIb, Smp. 220°, in 35 ml Eisessig, wurde bei 85° unter gutem Rühren und Einleiten von CO₂ im Laufe von 30 Min. mit 18 ml 1,02-n. Cr^{II}-Chloridlösung versetzt und weitere 45 Min. bei 80° gehalten, dann wurde mit Eiswasser versetzt und wie oben aufgearbeitet. Das resultierende gelbe Öl wurde 4 Std. im Hochvakuum getrocknet und anschliessend mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Übliches Aufarbeiten und mehrmaliges Umkristallisieren des Rohproduktes lieferte 180 mg (50%) IV, Smp. 157–158°.

VIa aus Va: Eine Lösung von 1 g Va, Smp. 203–210°, in 100 ml Eisessig wurde bei 80° unter Rühren und Einleiten von CO₂ im Laufe von 30 Min. mit 53 ml 1,02-n. Cr^{II}-Chloridlösung versetzt und anschliessend 1 Std. bei derselben Temperatur gehalten. Das heisse Reaktionsgemisch wurde in 100 ml Eiswasser gegossen und wie beschrieben aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt lieferte aus Methanol 780 mg (81%) VIa, Smp. 140–147°. Nach zweimaligem Chromatographieren und mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther lange Nadeln, Smp. 146–147°. $[\alpha]_D^{25} = 53,0^\circ$ ($c = 1,317$); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 252 m μ ($\log \epsilon = 4,07$), 310 m μ ($\log \epsilon = 2,14$). $\lambda_{\max}^{\text{CCl}_4}$: 2,75, 2,88, 5,80 und 5,94 μ .

C₂₇H₄₂O₃ (414,61) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 78,30; 78,12 H 10,34; 10,36%

Reaktionen von VIa: Mit überschüssigem Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat in Methanol wurde ein *mono*-Semicarbazon erhalten. Aus Methanol-Äther Smp. 172°, $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 230 m μ ($\log \epsilon = 4,17$), 252 m μ ($\log \epsilon = 4,07$), 310 m μ ($\log \epsilon = 2,13$).

C₂₈H₄₅O₃N₃ Ber. C 71,30 H 9,62 N 8,91%
(471,66) Gef. „ 71,02 „ 9,33 „ 8,83%

Behandlung von VIa mit Acetanhydrid in Pyridin bei 20° führte nach üblicher Aufarbeitung zum 6 β -Acetylderivat VIb. Aus Äther-Petroläther lange Nadeln, Smp. 154–155,5°; $[\alpha]_D^{25} = 41,3^\circ$ ($c = 1,264$); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 248 m μ ($\log \epsilon = 3,92$), 305 m μ ($\log \epsilon = 1,86$).

C₂₉H₄₄O₄ (456,64) Ber. C 76,27 H 9,71% Gef. C 76,15 H 9,70%

Epoxylierung von VIa lieferte Va zurück. 68 mg VIa in 10 ml Methanol wurden bei 20° mit 0,3 ml 30-proz. H₂O₂ und 0,4 ml 5-proz. NaOH versetzt und 14 Std. bei 20° stehen gelassen. Dann wurde in 20 ml Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (61 mg) kristallisierte aus Methanol, Smp. 203–210° (bei 190° Umwandlung in feine Nadeln). Die Verbindung war nach Misch-Smp. und Drehung mit dem Oxidoketon Va identisch.

Isomerisierung und Acetylierung von 3,11-Diketo-5-methyl-6 β -hydroxy-19-nor- Δ^9 -koprosten (VIa). Eine Lösung von 950 mg VIa, Smp. 144–147°, in 10 ml Eisessig wurde mit 10 ml einer 33-proz. Lösung von HBr in Eisessig versetzt und in einem verschlossenen Gefässe 6 Min. in ein Wasserbad von 90° getaucht. Die rotbraune Lösung wurde sofort abgekühlt und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Reaktionsprodukt wurde wie üblich durch Aufnehmen in Äther aufgearbeitet und der als braunes Öl verbliebene Rückstand in 10 ml warmem Petroläther aufgenommen. Beim Abkühlen schieden sich 671 mg (70%) nadelförmige Kristalle, Smp. 145–148°, ab. Weitere Kristallisation aus Petroläther lieferte reines XIb, Smp. 147–148°, welches mit Ausgangsmaterial eine Smp.-Depression ergab. $[\alpha]_D^{26} = 153,0^\circ$ ($c = 1,439$); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 229 m μ ($\log \epsilon = 4,06$), 300 m μ ($\log \epsilon = 2,00$); $\lambda_{\max}^{\text{CCl}_4}$: 5,71, 5,83, 5,92 und 8,1 μ .

C₂₉H₄₄O₄ (456,64) Ber. C 76,27 H 9,71% Gef. C 76,29 H 9,90%

XIb entstand auch bei der Behandlung von VIa mit 33-proz. HBr in Eisessig bei 20° während 24 Std. in 50% Ausbeute. Hingegen verliefen Isomerisierungsversuche mit p-Toluol-sulfosäure in Eisessig bei 20° bzw. unter Rückfluss sowie mit HCl in Chloroform bei 20° negativ. In diesen Fällen wurde nur Ausgangsmaterial neben undefinierten Produkten erhalten. Nur bei Behandlung von VIa mit HCl-gesättigtem Methanol während 8 Tagen bei 20° konnte die Anwesenheit geringer Mengen eines Δ^1 -3-Ketons auf Grund der UV.-Absorption bei 229 m μ nachgewiesen werden.

Die Verbindung XIb lieferte ein *mono*-Semicarbazon. Aus Methanol Stäbchen, Smp. 230–231° (Zers.). $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 236 m μ (log ϵ = 4,0), 278 m μ (log ϵ = 4,23).

$\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{N}_3$	Ber. C 70,14	H 9,22	N 8,18%
(513,70)	Gef. „ 70,19	„ 9,19	„ 8,44%

3,11-Diketo-5-methyl-6 β -hydroxy-9 ξ ,10 ξ -19-nor- Δ^1 -koprosten (XIa) aus XIb. 125 mg XIb, Smp. 147–148°, wurden unter N₂ mit einer Lösung von 32,2 mg KOH (2,1 Äqu.) in 15 ml abs. mit N₂ gesättigtem Äthanol versetzt und die klare, gelbe Lösung 1 Std. bei 20° belassen. Unter weiterem Einleiten von N₂ wurde mit 0,2 ml 10-proz. Schwefelsäure angesäuert und im Vakuum eingedampft. Übliches Aufarbeiten lieferte ein gelbes Öl, das nach dem Trocknen im Hochvakuum an 8 g Alox chromatographiert wurde. Mit Benzol-Äther-Gemischen wurden nach 27 mg (21%) Ausgangsmaterial 62 mg (50%) XIa eluiert; aus Äther-Petroläther Kristalle vom Smp. 185–186°. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = 199^\circ$ (c = 1,309); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 230 m μ (log ϵ = 3,98), 300 m μ (log ϵ = 1,90); $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 2,90, 5,88 und 5,98 μ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$ (414,61)	Ber. C 78,21	H 10,21%	Gef. C 78,07	H 10,29%
---	--------------	----------	--------------	----------

3,6,11-Triketo-5-methyl-9 ξ ,10 ξ -19-nor- Δ^1 -koprosten (XII) aus XIa. Zum CrO₃-Pyridin-Komplex¹⁶), aus 165 mg CrO₃ und 3 ml abs. Pyridin bei 15° hergestellt, wurde eine Lösung von 286 mg XIa in 3 ml abs. Pyridin getropft. Nach 14stündigem Stehenlassen bei 20° wurde im Vakuum eingengt, mit verd. Salzsäure versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (265 mg) wurde an 15 g Alox chromatographiert. Petroläther-Benzol-Gemische eluierten 170 mg (60%) des Triketons XII; aus Methanol feine, lange Nadeln, Smp. 158–159°, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = 75^\circ$ (c = 1,220); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 229 m μ (log ϵ = 3,97), 296 m μ (log ϵ = 2,06).

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_3$ (412,59)	Ber. C 78,59	H 9,77%	Gef. C 78,77	H 9,98%
---	--------------	---------	--------------	---------

3,11-Diketo-5-methyl-6 β -acetoxy-9 ξ ,10 ξ -19-nor-koprostan (XIIIb) aus XIb. 100 mg XIb in 5 ml Äthanol wurden über 30 mg vorhydrierter 10-proz. Palladium-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 1 Moläqu. H₂ kam die Hydrierung zum Stillstand. Filtrieren, Eindampfen und Kristallisation des Rückstandes ergaben 92 mg XIIIb, Smp. 161–167°. Aus Methanol feine Nadeln, Smp. 167–168°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 90,4^\circ$ (c = 1,492). Integration der Bande $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ bei 5,86 μ ergab die für ein Diketon berechnete Extinktion.

$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_4$ (458,66)	Ber. C 75,94	H 10,11%	Gef. C 75,90	H 10,24%
---	--------------	----------	--------------	----------

3,11-Diketo-5-methyl-6 β -hydroxy-9 ξ ,10 ξ -19-nor-koprostan (XIIIa) aus XIa. 400 mg XIa in 20 ml Äthanol wurden über 120 mg 10-proz. Palladium-Kohle bei gewöhnlichem Druck und Zimmertemperatur hydriert. Nach Aufnahme von ca. 1 Moläqu. H₂ (ca. 7 Std.) kam die Hydrierung zum Stillstand. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Äther-Petroläther kristallisiert; 240 mg glänzende Tafeln, Smp. 177–180°. Durch Einengen wurden weitere 110 mg XIIIa, Smp. 165–178°, erhalten, total ca. 86%. Weitere Reinigung durch Chromatographie lieferte reines XIIIa, Smp. 181–182°, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = 118,9^\circ$ (c = 1,425).

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (416,62)	Ber. C 77,83	H 10,65%	Gef. C 77,98	H 10,62%
---	--------------	----------	--------------	----------

Dieselbe Verbindung wurde durch Verseifung von XIIIb mit äthanolischer KOH erhalten.

3,6,11-Triketo-5-methyl-9 ξ ,10 ξ -19-nor-koprostan (XIV). – a) Aus XIIIa. 80 mg XIIIa, gelöst in 2 ml stab. Eisessig, wurden bei 20° tropfenweise mit 0,705 ml einer 2-proz.

CrO₃-Lösung in Eisessig versetzt. Nach 12stündigem Stehen wurde mit 2 ml Methanol versetzt und nach weiteren 5 Std. im Vakuum eingedampft. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Rückstand an 4 g Alox chromatographiert. Mit Benzol-Äther 4:1 wurden 68 mg (85%) rohes XIV eluiert. Aus Äther-Petroläther wollige Nadeln, Smp. 180–181° unter Umwandlung in lange Nadeln. $[\alpha]_D^{27} = 9,6^\circ$ ($c = 0,856$). Integrale Absorption der Banden bei 5,80 μ (3,6-Diketon) und 5,85 μ (11-Keton) zeigte die Anwesenheit dreier Ketogruppen an.

C₂₇H₄₂O₃ (414,61) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 78,18 H 10,08%

b) *Aus VIa*. In einem mit Rührer, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehenen 350-ml-Vierhalskolben wurden 170 ml mit KOH-Plätzchen getrockneter Ammoniak kondensiert. Unter starkem Rühren wurden bei –45 bis –50° 0,12 g fein zerschnittener Lithiumdraht aufgelöst und in die tiefblaue Lösung 500 mg VIa in 6 ml abs. Äther und 6 ml abs., frisch destilliertem Dioxan unter Rühren getropft. Anschliessend wurde das Ganze 2 Std. bei –45° gehalten. Dann wurde mit 40 ml abs. Äther versetzt und der Ammoniak bei Zimmertemperatur verdampft. Der graue Rückstand wurde mit Eis und verd. Salzsäure versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Es verblieben 450 mg eines braunen Öls, das in 10 ml stab. Eisessig aufgenommen und bei 18° innert 2 Std. mit 9,5 ml 2-proz. CrO₃-Lösung in Eisessig versetzt wurde. Nach 4 Std. wurde der Überschuss an CrO₃ mit Methanol zerstört, die Lösung im Vakuum eingeengt und wie üblich aufgearbeitet. Das braune Rohprodukt wurde an 15 g Alox chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol 1:4 wurden 25 mg XIV isoliert. Aus Äther-Petroläther dünne Stäbchen, Smp. 179–180°, welche mit dem unter a) beschriebenen Triketon keine Smp.-Depression zeigten; ferner waren die IR.-Spektren der unter a) und b) erhaltenen Substanzen identisch. Im Papierchromatogramm¹⁷⁾ (stationäre Phase Formamid, mobile Phase Cyclohexan-Benzol 1:1, mit Formamid gesättigt) zeigten die beiden Substanzen gleiche Wanderungsgeschwindigkeit.

Die Analysen wurden teils in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *E. Thommen*), teils im Mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel (Leitung *Dr. H. Gysel*) ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden von Herrn *Dr. P. Zoller* aufgenommen.

SUMMARY.

The synthesis of 11-keto-5-methyl-19-nor- Δ^9 -coprostene derivatives IV and VI is described. These α, β -unsaturated ketones show abnormal UV.-light absorption.

Upon treatment with acid 3,11-diketo-5-methyl-6 β -hydroxy-19-nor- Δ^9 -coprostene (VIa) is converted into the Δ^1 -isomer XI by double bond migration.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹⁷⁾ *O. Schindler & T. Reichstein, Helv. 34, 108 (1951).*