

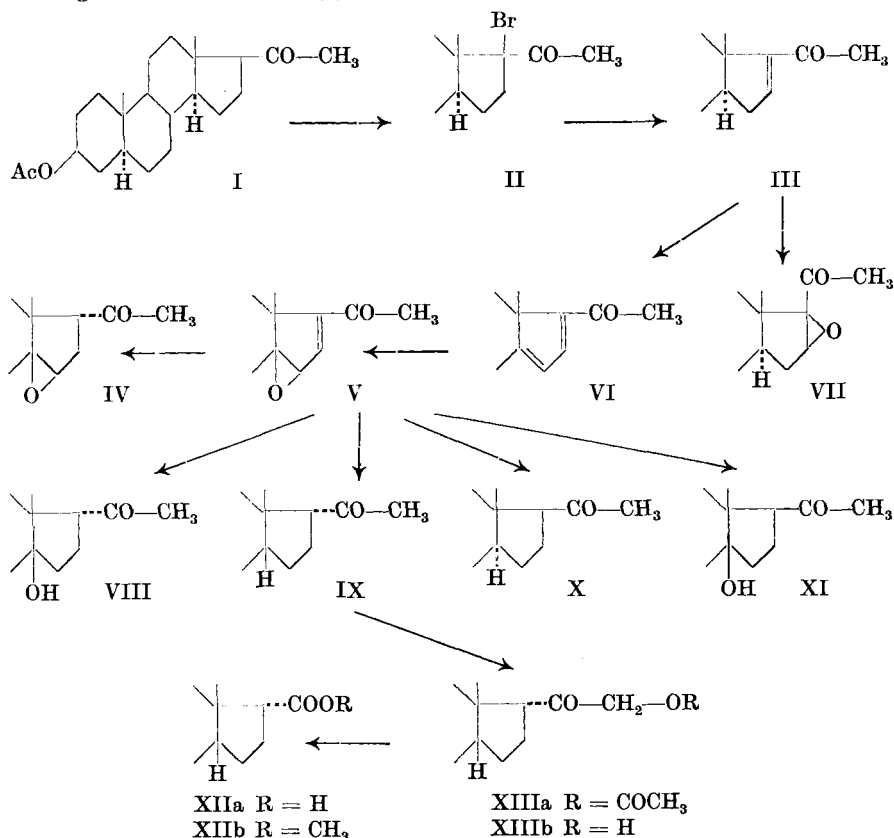
## 47. Über Steroide und Sexualhormone.

(136. Mitteilung<sup>1)</sup>).Synthese von 14-Oxy-Steroiden II; Verbindungen  
der Allo-pregnanolon-Reihe

von Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und E. Angliker.

(22. XII. 46.)

In der 130. Mitteilung dieser Reihe<sup>2)</sup> wurde am Beispiel der Synthese der 3 $\beta$ ,14-Dioxy-5,14-diallo-ätiocolansäure<sup>3)</sup>, sowie der entsprechenden 17-Iso-säure ein Weg zur Einführung einer Hydroxyl-Gruppe in die Stellung 14 von Steroiden beschrieben. Die Übertragung der verwendeten Reaktionsfolge auf Allo-pregnanolon-acetat (I) führt analog zum Acetat des 3 $\beta$ ,14-Dioxy-20-keto-5,14-diallo-pregnans (XI)

<sup>1)</sup> 135. Mitt. Helv. **30**, 200 (1947).<sup>2)</sup> Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946), Synthese von 14-Oxy-Steroiden I.<sup>3)</sup> Zur Bezeichnung „5-allo“ bzw. „5,14-diallo“, vgl. Helv. **29**, 942 (1946).

und zur entsprechenden 17-Iso-Verbindung (VIII). Die beiden Methylketone sind als Zwischenprodukte für die Synthese digitaloider Aglykone von Interesse.

$\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-5-*allo*-pregnen-on-(20) (III), das Ausgangsmaterial für diese Untersuchung, bereiteten wir aus *Allo*-pregnanol-on-acetat (I) über das Bromid (II) nach der Vorschrift von Marker und Mitarbeitern<sup>1</sup>). Aus Gründen, die weiter unten dargelegt sind, untersuchten wir die Einwirkung von Phthalmonopersäure bzw. von Benzopersäure auf dieses  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton (III). Während das erste Oxydationsmittel in Äther-Chloroform als Lösungsmittel das Keton nicht oder nur sehr langsam angreift, bildet Benzopersäure rasch einen um ein Sauerstoffatom reicheren Körper. Die Verbindung zeigt im U.V.-Absorptionsspektrum ein Maximum geringer Intensität bei 299 m $\mu$  (Vgl. Fig. A, Kurve 2) und weist gegenüber (III) ein kaum verändertes spezifisches Drehungsvermögen<sup>2</sup>) auf. Wir schreiben ihr

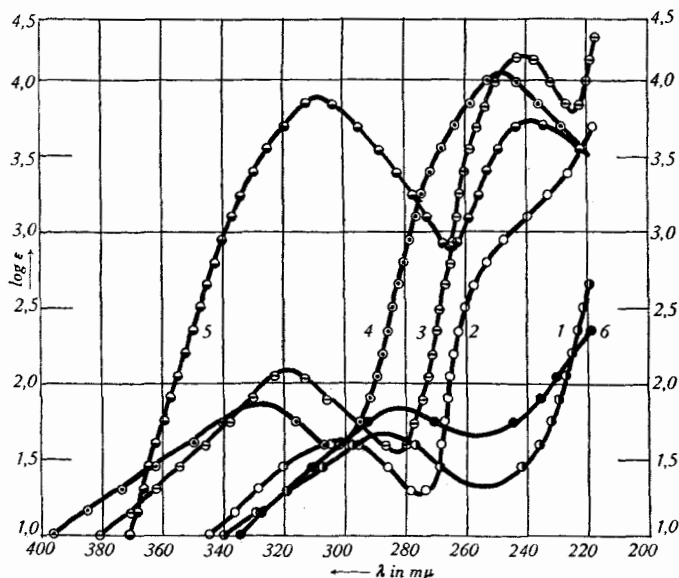


Fig. A.

Kurve 1: 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-5-*allo*-pregnan (X).

Kurve 2: 3 $\beta$ -Acetoxy-16,17-oxido-20-keto-5-*allo*-pregnan (VII).

Kurve 3:  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-5-*allo*-pregnen (III).

Kurve 4:  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\beta$ -oxido-20-keto-5-*allo*-pregnen (V).

Kurve 5:  $\Delta^{14;16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-5-*allo*-pregnadien (VI) (enthält ca. 25% (III)).

Kurve 6: 3 $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\beta$ -oxido-20-keto-17-iso-5-*allo*-pregnan (IV).

<sup>1</sup>) R. E. Marker, H. M. Crooks, jr., R. B. Wagner und E. L. Wittbecker, Am. Soc. 64, 2089 (1942).

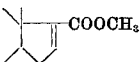
<sup>2</sup>) Eine beträchtliche Verschiebung des Drehungsvermögens in negativer Richtung wäre bei der Erweiterung des Ringes D zu einem 6-Ring zu erwarten; vgl. dazu K. Miescher und H. Kägi, Helv. 22, 189 (1939); L. Ruzicka und H. F. Meldahl, Helv. 22, 424 (1939); M. W. Goldberg und S. Studer, Helv. 24, 479 (1941); E. Hardegger und C. Scholz, Helv. 28, 1356 (1945).

deshalb die Konstitution eines Oxyds (VII) zu, die durch weitere Untersuchungen gestützt werden soll<sup>1)</sup>. Es ist in diesem Zusammenhange noch zu erwähnen, dass *Marker* und Mitarbeiter<sup>1)</sup> eine Verbindung gleicher Bruttoformel und ähnlichen Schmelzpunkts, für welche sie keine Konstitution angeben, bei der Behandlung des  $\Delta^{16}$ -ungesättigten Ketons (III) mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig erhalten haben. Wie die Nacharbeitung dieses Versuches ergab, ist das so erhaltene Präparat mit dem Produkt (VII) der Oxydation von (III) mit Benzopersäure identisch.

$\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone werden im allgemeinen von Benzopersäure nicht angegriffen<sup>2)</sup>. Andererseits ist jedoch bekannt, dass eine in 16,17-Stellung befindliche und zu  $-\text{CO}-\text{CH}_3$  bzw. Carboxyl an C 17 konjugierte Doppelbindung eine stark gesteigerte Reaktionsfähigkeit besitzt<sup>3)</sup>. Es scheint demnach dass auch diese Erfahrungen, die für (VII) angenommene Konstitution stützen.

Bei der Behandlung des  $\Delta^{16}$ -ungesättigten Ketons (III) mit Bromsuccinimid nach der von *K. Miescher* und Mitarbeitern zuerst verwendeten Methodik<sup>4)</sup> erhielten wir in Analogie zu unseren früheren Ergebnissen mit einer  $\Delta^{16}$ -ungesättigten Säure<sup>3)</sup> das im Ring D doppelt ungesättigte Keton (VI). Unser Präparat dieses Diens enthielt aber, wie wir feststellten, noch ca. 25 % des einfach ungesättigten Ketons (III), das sich durch Krystallisation nicht vollständig abtrennen liess.

Es wurde deshalb das rohe Gemisch (ca. 75 % VI und 25 % III) der Oxydation mit Phthalmonopersäure unterworfen. Das einfach ungesättigte Keton reagiert, wie oben erwähnt wurde, mit diesem Oxydationsmittel nicht, oder nur sehr langsam, so dass nach Verbrauch von etwa 0,8 Mol Sauerstoff die Reaktion praktisch zum Stillstand kommt. Der oxydierte Anteil, das 14,15-Oxyd (V), konnte nun durch Krystallisation glatt abgetrennt werden, während sich das nicht umgesetzte Ausgangs-Keton (III) durch chromatographische Reinigung der Mutterlaugen zurückgewinnen liess. Wurde die Oxydation dagegen mit Benzopersäure anstelle von Phthalmonopersäure durchgeführt, so erhielten wir ein nur schwer trennbares Gemisch des 14,15-Oxyds (V) und des 16,17-Oxyds (VII).

<sup>1)</sup> Die Konstitution eines Esters der Formel  oder 

kann ausgeschlossen werden, da nach *Marker* und Mitarbeitern, Am. Soc. **64**, 468 (1942), bei der alkalischen Behandlung von (VII) nur die 3-ständige Acetat-Gruppe verseift wird.

<sup>2)</sup> Vgl. *E. Weitz* und *A. Scheffer*, B. **54**, 2327 (1921).

<sup>3)</sup> Vgl. dazu *L. Ruzicka*, *E. Hardegger* und *C. Kauter*, Helv. **27**, 1164 (1944); *A. Wettstein*, Helv. **27**, 1803 (1944); *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner*, *H. Heusser* und *J. Pataki*, Helv. **29**, 936 (1946).

<sup>4)</sup> *Ch. Meystre*, *L. Ehmann*, *R. Neher* und *K. Miescher*, Helv. **28**, 1252 (1945).

Für das ungesättigte Oxyd (V) war aus Analogie<sup>1)</sup> die Konfiguration eines 14,15 $\beta$ -Oxyds sehr wahrscheinlich. Wir konnten diese Annahme durch Verknüpfung von (V) mit der früher beschriebenen 3 $\beta$ ,14-Dioxy-17-iso-5,14-diallo-ätiocholansäure stützen<sup>2)</sup>, so dass auch die Konfigurationen der hier beschriebenen weiteren Umwandlungsprodukte gesichert sind.

Bei der katalytischen Hydrierung des ungesättigten Oxyds (V) in Feinsprit mit Platin als Katalysator wurden etwa 3 Mol Wasserstoff verbraucht. Nach Rückoxydation des an C 20 reduzierten Anteils mit Chromsäure erhielten wir ein Gemisch, aus dem als Hauptprodukt das 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (IX) anfiel. (Die Konfiguration dieser Verbindung ergibt sich aus dem weiter unten beschriebenen Abbau.) In kleiner Menge wurde auch das 14-Oxy-keton (VIII) isoliert, für welches wir die Konstitution eines 14-Oxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnans beweisen konnten<sup>2)</sup>.

Da die Hydrierung mit Platin als Katalysator offenbar zu energisch verlief, indem der Oxyd-Sauerstoff grösstenteils vollständig eliminiert wurde, so haben wir in der Folge Versuche mit einem 2,5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator unternommen. Dabei liess sich aus dem Hydrierungsgemisch das vorher nur in kleiner Menge erhaltene 14-Oxy-17-iso-keton (VIII) in 50-proz. Ausbeute isolieren. Die Mutterlaugen dieses Oxyketons wurden einer sorgfältigen chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxyd unterworfen, worauf die folgenden Substanzen der Reihe nach aus der Säule eluiert wurden: (X), (IX), (IV), (XI) und schliesslich noch eine kleine Menge von (VIII).

Die Verbindung (X) konnten wir mit authentischem Material vergleichen und als Allo-pregnanolon-acetat identifizieren.

Die Konstitution von (IX), das bei der Hydrierung mit Platin das Hauptprodukt gebildet hatte, wurde auf folgendem Wege bewiesen. Das Methylketon (IX) wurde mit Bleitetraacetat zum Ketol-acetat (XIIa) oxydiert<sup>3)</sup> und in diesem die Ketol-acetat-Gruppierung zum freien Ketol (XIIb) verseift<sup>4)</sup>, welches bei der Oxydation mit Perjodsäure die von uns vor kurzem beschriebene 3 $\beta$ -Acetoxy-17-iso-5,14-diallo-ätiocholansäure (XIIa) lieferte. Den Methylester (XIIb) dieser Säure haben wir mit authentischem Material<sup>5)</sup> verglichen.

Die Verbindung (IV) unterscheidet sich vom ungesättigten Oxyd (V) durch einen Mehrgehalt von 2 Wasserstoff-Atomen und weist im

<sup>1)</sup> Vgl. dazu *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und Kd. Meier*, *Helv.* **29**, 2023 (1946).

<sup>2)</sup> Vgl. dazu die folgende Mitteilung dieser Reihe.

<sup>3)</sup> Vgl. *O. Dimroth und R. Schweizer*, *B.* **56**, 1375 (1923); *T. Reichstein und C. Montigel*, *Helv.* **22**, 1212 (1939).

<sup>4)</sup> Vgl. *T. Reichstein und J. von Euw*, *Helv.* **21**, 1181 (1938).

<sup>5)</sup> *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier*, *Helv.* **29**, 942 (1946).

U.V.-Absorptionsspektrum eine isolierte Ketobande bei  $284\text{ m}\mu$  ( $\log \varepsilon = 1,84$ ) auf. Deshalb kommt ihr wahrscheinlich die Konstitution eines  $3\beta$ -Acetoxy-14,15 $\beta$ -oxido-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnans (IV) zu.

Die Verbindung (XI) schliesslich erwies sich als isomer mit dem Oxy-keton (VIII). Sie zeigt gegenüber (VIII) eine um  $82^\circ$  nach rechts verschobene spez. Drehung; ihre Stellung im Chromatogramm liegt nach (IV) und vor (VIII), was ihre Deutung als Oxy-keton mit tertiärer relativ stärker (als bei VIII) gehemmter Oxy-Gruppe zulässt. In Analogie zu den entsprechenden Verbindungen in der  $3\beta$ -Oxy-allo-ätiocolansäure-Reihe<sup>1)</sup> haben wir sie vorläufig als  $3\beta$ -Acetoxy-14-oxo-20-keto-5,14-diallo-pregnan (XI) formuliert.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

#### $\Delta^{16}$ - $3\beta$ -Acetoxy-20-keto-5-allo-pregnen (III)<sup>3)</sup>.

30,0 g  $3\beta$ -Acetoxy-20-keto-5-allo-pregnan (I), gelöst in  $240\text{ cm}^3$  Eisessig, wurden nach Zusatz von 5 Tropfen 48-proz. Bromwasserstoff und einigen Körnchen wasserfreiem Aluminiumchlorid tropfenweise mit einer Lösung von 14,6 g Brom ( $= 1,1\text{ Mol Br}_2$ ) in  $95,5\text{ cm}^3$  Eisessig versetzt. Die Reaktionslösung wurde in Wasser eingerührt, das ausgefallene Bromid (II) abgenutscht und mit Wasser gut gewaschen. Dieses Rohprodukt wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das rohe, krystallisierte Bromid (II) ( $33,5\text{ g}$ ) wurde in  $450\text{ cm}^3$  Pyridin 48 Stunden am Rückfluss gekocht, anschliessend mit  $120\text{ cm}^3$  Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nun wurde im Vakuum stark eingeeengt, das Produkt in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit 2-n. Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, mit Tierkohle behandelt und durch Aluminiumoxyd filtriert. Das anfallende Rohprodukt wurde nach einer weiteren Behandlung mit Tierkohle aus Aceton-Methanol umkrystallisiert. Ausbeute:  $12,7\text{ g}$  feine Platten vom Smp.  $152\text{--}156,5^\circ$  und  $750\text{ mg}$  etwas unreineres Produkt vom Smp.  $148\text{--}152^\circ$ . Zur Analyse wurde ein zusätzlich durch Chromatographie gereinigtes Präparat im Hochvakuum bei  $150^\circ$  sublimiert. Smp.  $166\text{--}167^\circ$ .

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42,2^\circ \quad (c = 1,422 \text{ in Chloroform})$$

$\lambda_{\text{max}} = 242$  und  $318\text{ m}\mu$  ( $\log \varepsilon = 4,2$  und  $2,1$ ) (Figur A, Kurve 3)

$3,700\text{ mg}$  Subst. gaben  $10,429\text{ mg CO}_2$  und  $3,107\text{ mg CO}_2$

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$	Ber. C 77,05	H 9,56%
	Gef. „ 76,92	„ 9,40%

#### $3\beta$ -Acetoxy-16,17-oxido-20-keto-5-allo-pregnan (VII)<sup>4)</sup>.

$1,75\text{ g}$   $\Delta^{16}$ - $3\beta$ -Acetoxy-20-keto-5-allo-pregnen (III) wurden in  $15\text{ cm}^3$  Chloroform gelöst, mit einer Lösung von  $2,74\text{ g}$  ( $= 4\text{ Mol}$ ) Benzopersäure in  $60\text{ cm}^3$  Chloroform versetzt und bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Nach 24 Stunden war 1 Mol Benzopersäure verbraucht (Titration), worauf die Chloroform-Lösung mit eisgekühlter

<sup>1)</sup> Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, 1. c.; Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und Kd. Meier, *Helv.* **29**, 2023 (1946).

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

<sup>3)</sup> Im wesentlichen wurde nach der Vorschrift von R. E. Marker, H. M. Crooks jr., R. B. Wagner und E. L. Wittbecker, *Am. Soc.* **64**, 2089 (1942) gearbeitet.

<sup>4)</sup> R. E. Marker, E. M. Jones und E. L. Wittbecker, *Am. Soc.* **64**, 468 (1942).

Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt aus Äther-Methanol umkrystallisiert und gab 1,07 g feine Platten vom Smp. 179—182°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton-Alkohol umkrystallisiert und 24 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 186—187°.

$$[\alpha]_D^{20} = +51,6^{\circ} \quad (c = 1,304 \text{ in Chloroform})$$

3,769 mg Subst. gaben 10,178 mg CO<sub>2</sub> und 3,060 mg H<sub>2</sub>O

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

Gef. „ 73,70 „ 9,09%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 299 mμ (log ε = 1,6) auf (vgl. Fig. A, Kurve 2).

Bei der Behandlung von 500 mg Δ<sup>16</sup>-3β-Acetoxy-20-keto-5-*allo*-pregnen (III) in 25 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 5 cm<sup>3</sup> 30-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung bei 70° nach der Vorschrift von Marker und Mitarb.<sup>1)</sup> wurde das gleiche Reaktionsprodukt erhalten. Ausbeute: 130 mg; Smp. 180—184°; gibt mit obigem Präparat vom Smp. 186—187° keine Schmelzpunktserniedrigung.

#### Δ<sup>14</sup>; 1<sup>6</sup>-3β-Acetoxy-20-keto-5-*allo*-pregnadien (VI).

9,16 g Δ<sup>16</sup>-3β-Acetoxy-20-keto-5-*allo*-pregnen (III), gelöst in 80 cm<sup>3</sup> abs. Tetrachlorkohlenstoff, wurden mit 5,2 g N-Brom-succinimid unter Belichtung<sup>2)</sup> 15 Minuten am Rückfluss gekocht. Es trat Bromwasserstoff-Entwicklung auf. Die schwach gelbe Lösung wurde ohne Abtrennung des ausgeschiedenen Succinimids eingedampft, der Rückstand mit 100 cm<sup>3</sup> Pyridin 5 Stunden gekocht, nach dem Erkalten mit 20 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die dunkelbraune Lösung wurde im Vakuum eingengt und dann in Wasser gegossen, das Gemisch mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mit Tierkohle behandelt. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde das braune, krystallisierte Rohprodukt in Benzol gelöst, nochmals mit Tierkohle behandelt und durch Aluminiumoxyd filtriert. Das nach dem Eindampfen der hellgelben Benzollösung erhaltene Rohprodukt lieferte, aus Aceton-Methanol umkrystallisiert, 6,3 g grobe Krystalle vom Smp. 166—170°. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 500 mg des gleichen Produktes gewinnen. Zur Analyse und zur Bestimmung des spez. Drehungsvermögens wurde die Substanz noch dreimal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend 48 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. 169,5—170,5°.

$$[\alpha]_D^{16} = +234^{\circ 3)} \quad (c = 0,802 \text{ in Chloroform})$$

3,786 mg Subst. gaben 10,731 mg CO<sub>2</sub> und 3,096 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,49 H 9,05%

Gef. „ 77,35 „ 9,15%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist zwei Maxima bei 308 mμ (log ε = 3,9<sup>3)</sup>) und 239 mμ (log ε = 3,75<sup>3)</sup>) auf (vgl. Fig. A, Kurve 5).

#### Δ<sup>16</sup>-3β-Acetoxy-14, 15β-oxido-20-keto-5-*allo*-pregnen (V).

11,5 g Δ<sup>14</sup>; 1<sup>6</sup>-3β-Acetoxy-20-keto-5-*allo*-pregnadien (VI) (Δ<sup>16</sup>-Mono-en (III) enthaltend), gelöst in 40 cm<sup>3</sup> Chloroform, wurden mit 125 cm<sup>3</sup> ätherischer Phthalmonopersäure-Lösung versetzt, die 620 mg (= 1,2 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Nach 72 Stun-

<sup>1)</sup> R. E. Marker, E. M. Jones und E. L. Wittbecker, Am. Soc. **64**, 468 (1942).

<sup>2)</sup> Vgl. Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. **28**, 1252 (1945).

<sup>3)</sup> Das Produkt stellt trotz seines scharfen Schmelzpunktes ein Gemisch von ca. 75% Dien (VI) und 25% Ausgangsmaterial (III) dar. Reinstes Dien (VI) dürfte ein spez. Drehungsvermögen von ca. +300° und log ε der Bande 308 mμ von ca. 4,2 aufweisen (vgl. die folgende Reaktionsstufe, sowie die nächste Mitteilung dieser Reihe).

den bei 17° kam die Oxydation zum Stillstand. Es waren 81% der berechneten Menge Sauerstoff verbraucht worden. Das Reaktionsgemisch wurde mit viel Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Aus dem Äther schieden sich dabei 1,60 g grobe Platten vom Smp. 194,5—195° aus, die reines Oxyd (V) darstellen. Der Rückstand der getrockneten Äther-Lösung (9,8 g) lieferte nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Alkohol noch weitere 4,0 g des gleichen Produktes vom Smp. 189—192°. Zur Analyse wurde nochmals umkrystallisiert und im Hochvakuum 16 Stunden bei 100° getrocknet. Smp. 194,5—195,5°.

$$[\alpha]_D^{20} = +71,2^{\circ} \quad (c = 0,847 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\max} = 248, 327 \text{ m}\mu \quad (\log \varepsilon = 4,05, 1,85) \quad (\text{vgl. Figur A, Kurve 4})$$

3,800 mg Subst. gaben 10,319 mg CO<sub>2</sub> und 2,978 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. „ 74,11 „ 8,77%

Die Mutterlaugen (6,0 g) wurden an 190 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II, *Brockmann*) chromatographiert und ergaben 1,65 g  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-5-*allo*-pregnen (III) vom Smp. 160—163°, neben 3,3 g krystallisierten Mischfraktionen, die noch nicht weiter untersucht wurden.

Hydrierung von  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\beta$ -oxido-20-keto-5-*allo*-pregnen (V) mit PtO<sub>2</sub> in Feinsprit.

1 g  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\beta$ -oxido-20-keto-5-*allo*-pregnen (V) wurden in 200 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit 30 mg vorhydriertem Platinoxid bis zum Stillstand der Wasseraufnahme hydriert. Verbraucht wurden ca. 3 Mol Wasserstoff. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 42,5 mg CrO<sub>3</sub> (= 2 Äquiv.) in 3,6 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur und anschliessender Behandlung mit Methanol wurde in Wasser gegossen, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand, 1,05 g, wurde über 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert.

a) 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-17-*iso*-5,14-diallo-pregnan (IX).

Die mit Petroläther und Petroläther-Benzol eluierten Anteile (720 mg) lieferten nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser 500 mg Krystalle vom Smp. 100—104°. Zur Analyse wurde noch dreimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und 20 Stunden im Hochvakuum bei 75° getrocknet. Smp. 105—106°. Ein weiteres Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 80—100° sublimiert. Smp. 107—108°.

$$[\alpha]_D^{20; 17} = +11,1; +13,5^{\circ} \quad (c = 0,821; 0,950 \text{ in Chloroform})$$

3,762; 3,654 mg Subst. gaben 10,547; 10,226 mg CO<sub>2</sub> und 3,401; 3,277 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,62 H 10,07%

Gef. „ 76,51; 76,38 „ 10,12; 10,03%

b) 3 $\beta$ -Acetoxy-14-oxo-20-keto-17-*iso*-5,14-diallo-pregnan (VIII).

Die mit Benzol-Äther eluierten Anteile (170 mg) ergaben aus Methanol Wasser nach längerem Stehen nur wenig Krystalle vom Smp. 96—100°, die mit dem unter a) beschriebenen Produkt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gaben. Die eingedampften Mutterlaugen lieferten aus Äther-Petroläther ein krystallisiertes Produkt, das bei 140—160° schmolz. Durch zweimaliges Umkrystallisieren konnten 30 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-14-oxo-20-keto-17-*iso*-5,14-diallo-pregnan (VIII) vom Smp. 159—162° erhalten werden, das in der Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte; auch die spez. Drehung der beiden Präparate stimmt überein.

$$[\alpha]_D^{20} = -46,5^{\circ} \quad (c = 1,16 \text{ in Chloroform})$$

# Hydrierung von $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\beta$ -oxido-20-keto-5- $\alpha$ -pregnen (V) mit Palladium-Bariumsulfat in Feinsprit.

a) 3 $\beta$ -Acetoxy-14-oxo-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (VIII)<sup>1</sup>).

1,3 g  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\beta$ -oxido-20-keto-5- $\alpha$ -pregnen (V) wurden in 400 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 1,8 g vorhydriertem 2,5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator 45 Minuten hydriert. Aufnahme: 185 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (= 2,4 Mol). Nach dem Filtrieren durch Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Äther-Hexan umkrystallisiert. Es wurden 720 mg feine Nadeln vom Smp. 150—158° erhalten, die in der Mischprobe mit dem oben beschriebenen Präparat von (VIII) keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Zur Analyse wurde die Substanz noch zweimal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und 12 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. 165—167°.

$$[\alpha]_D^{20} = -49,7^\circ \quad (c = 1,580 \text{ in Chloroform})$$

3,662 mg Subst. gaben 9,839 mg CO<sub>2</sub> und 3,160 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>    Ber. C 73,36    H 9,64%  
Gef. „ 73,33    „ 9,65%

Semicarbazon. Das in üblicher Weise bereitete Semicarbazon schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser bei 235—238° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde es 48 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,700 mg Subst. gaben 9,004 mg CO<sub>2</sub> und 3,039 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>    Ber. C 66,48    H 9,07%  
Gef. „ 66,41    „ 9,19%

Bei einer zweiten Hydrierung von 1,2 g  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\beta$ -oxido-20-keto-5- $\alpha$ -pregnen (V) mit Palladium-Bariumsulfat in Feinsprit wurden bei gleicher Aufarbeitung wie oben 670 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-14-oxo-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (VIII) erhalten<sup>1</sup>).

Die Mutterlaugen beider Ansätze wurden vereinigt, zur Trockene eingedampft (1,1 g), in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 4,6 cm<sup>3</sup> einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (enthaltend 2 Äquiv. O) versetzt und 20 Stunden stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein öliges Produkt (1,1 g), das über Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wurde, wobei die im folgenden Chromatogramm zusammengefassten Fraktionen durch eine zweite Adsorption an Aluminiumoxyd weiter gereinigt wurden.

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat mg	Smp. Hauptprodukt
1—4	250 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol 4:1	290	85—110° (Gemisch X + IX)
5—10	450 cm <sup>3</sup> „ 2:1 u. 1:1	180	117—125° (IV)
11—12	160 cm <sup>3</sup> Benzol	100	(XI)
13—18	550 cm <sup>3</sup> Benzol:Äther 1:1	480	135—150° (VIII)

b) 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-5- $\alpha$ -pregnan (X).

Durch zweimaliges Umkrystallisieren der 1. Fraktion (Petroläther: Benzol 4:1) wurden feine Platten vom Smp. 140—144° erhalten, die mit 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-5- $\alpha$ -pregnan (X) vom Smp. 144—145° keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Smp. 143—144°.

3,701 mg Subst. gaben 10,390 mg CO<sub>2</sub> und 3,377 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>    Ber. C 76,62    H 10,07%  
Gef. „ 76,62    „ 10,21%

<sup>1</sup>) Beweise für die angegebene Konfiguration dieser Verbindung werden in der folgenden Mitteilung bekanntgegeben.



c) 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (IX).

Die 4. Fraktion (Petroläther-Benzol 4:1) schmolz nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser bei 95—100°; sie gab in der Mischprobe mit dem vorne erwähnten 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (IX) (Smp. 105—106°) keine Schmelzpunktserniedrigung.

d) 3 $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\beta$ -oxido-20-keto-17-iso-5-allo-pregnan (IV).

Die mit Petroläther-Benzol (1:1) eluierten Fraktionen (5—10) ergaben aus Hexan-Äther umkrystallisiert 100 mg Krystalle vom Smp. 140—144°. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Hexan-Äther umkrystallisiert und 24 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Smp. 147—150°.

$$[\alpha]_D^{20} = -4,1^0 \quad (c = 1,598 \text{ in Chloroform})$$

3,870 mg Subst. gaben 10,452 mg CO<sub>2</sub> und 3,160 mg H<sub>2</sub>O

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

Gef. „ 73,70 „ 9,14%

$\lambda_{\max} = 284 \text{ m}\mu$  (log  $\epsilon = 1,84$ ) (vgl. Figur A, Kurve 6).

e) 3 $\beta$ -Acetoxy-14-oxy-20-keto-5,14-diallo-pregnan (XI)<sup>1)</sup>.

Die mit Benzol eluierten Anteile (Frakt. 11—12) ergaben nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Hexan 35 mg Krystalle vom Smp. 172—174°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° sublimiert. Smp. 172—174°.

$$[\alpha]_D^{20} = +35,5^0 \quad (c = 0,922 \text{ in Chloroform})$$

3,752 mg Subst. gaben 10,086 mg CO<sub>2</sub> und 3,177 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,36 „ 9,48%

f) 3 $\beta$ -Acetoxy-14-oxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (VIII).

Die mit Benzol-Äther (1:1) eluierten Anteile (Frakt. 13—18) ergaben nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Hexan-Äther 100 mg Nadeln vom Smp. 158—162°, die in der Mischprobe mit dem oben beschriebenen 3 $\beta$ -Acetoxy-14-oxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (VIII) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

3 $\beta$ , 21-Diacetoxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (XIIIa).

150 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (IX) wurden in 3 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst, mit 0,1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und nach Zusatz von 250 mg Bleitetraacetat 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf 67—73° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde auf Eis gegossen und in Äther aufgenommen. Dabei schieden sich reichliche Mengen Bleidioxid aus. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (130 mg) wurde über 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Die Petroläther-Benzol- und Benzol-Fractionen ergaben aus Methanol-Wasser Nadeln vom Smp. 70—80°, die in der Mischprobe mit Ausgangsmaterial eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die Mutterlaugen lieferten ein noch reineres Produkt vom Smp. 79—80°. Zur Analyse wurde dieses noch einmal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und 24 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Smp. 80—81°.

$$[\alpha]_D^{20} = +9,7^0 \quad (c = 0,678 \text{ in Chloroform})$$

3,624 mg Subst. gaben 9,529 mg CO<sub>2</sub> und 2,948 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,76 „ 9,10%

<sup>1)</sup> Die angegebene Formel bedarf noch weiterer Begründung, vgl. dazu den theoretischen Teil.

Abbau von 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (XIIIa) zu 3 $\beta$ -Acetoxy-17-iso-5,14-diallo-ätiocholansäure-methylester (XIIb).

150 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (IX) wurden in 3 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst, mit 0,1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und nach Zugabe von 250 mg Bleitetraacetat 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf 65–77° erwärmt. Aufgearbeitet wurde wie oben beschrieben.

Das rohe 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-17-iso-5,14-diallo-pregnan (XIIIa) (160 mg) wurde in 15 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und nach Zugabe von 150 mg Kaliumhydrogencarbonat in 4 cm<sup>3</sup> Wasser 40 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nun wurde im Vakuum eingeeengt, dann mit Wasser versetzt und in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (XIIIb, 150 mg) wurde in 12 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit einer Lösung von 300 mg Perjodsäure in 3 cm<sup>3</sup> 50-proz. Methanol versetzt und 19 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingeeengt, dann mit Wasser versetzt und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und gab nach Eindampfen 75 mg ölige Neutralteile, die nicht näher untersucht wurden. Die Soda-Auszüge wurden mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (70 mg Säure XIIa) wurde mit Diazomethan verestert und der Ester (XIIb) über Nacht bei Zimmertemperatur mit Pyridin und Acetanhydrid nachacetyliert. Der rohe Ester (XIIb) kristallisierte beim Bespritzen mit Methanol; er wurde zur weiteren Reinigung über 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Petroläther-Benzol- und Benzol-Fractionen (55 mg) lieferten Krystalle vom Smp. 125–127°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° sublimiert. Smp. 129–131°. Die Mischprobe mit authentischem Material<sup>1)</sup> vom Smp. 130,5–132° gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{14} = +24,1^{(1)} \quad (c = 1,049 \text{ in Chloroform})$$

3,664 mg Subst. gaben 9,838 mg CO<sub>2</sub> und 3,146 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,27 „ 9,61%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

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

<sup>1)</sup> Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946).