

90. Über Steroide und Sexualhormone.

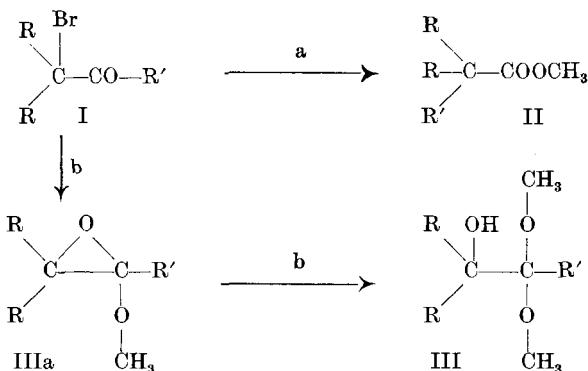
149. Mitteilung¹⁾.

Umlagerungen von 17- bzw. 21-Halogen-20-keto-Steroiden

von Pl. A. Plattner, H. Heusser und S. F. Boyce.

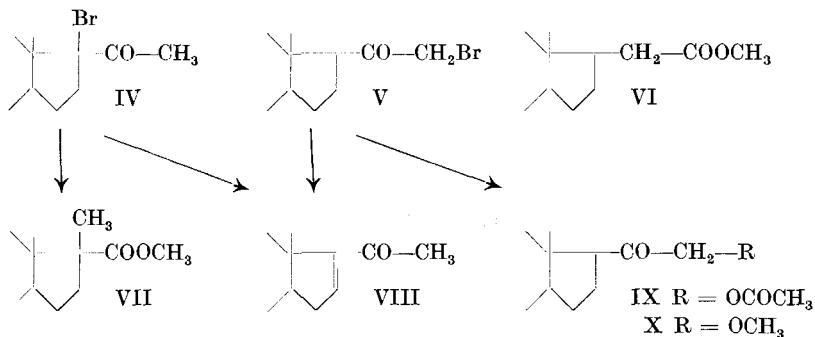
(7. II. 48.)

Die von interessanten Umlagerungen begleitete Einwirkung von Alkali-hydroxyd bzw. Alkali-methylat auf α -Bromketone wurde von Faworsky²⁾ und später eingehender von Aston und Greenburg³⁾ untersucht. Die Behandlung von α, α -dialkylierten α -Bromketonen I mit Alkali-methylat führt nach den letzteren Autoren zu tertiären Carbonsäureestern II (Reaktion a) oder bei Anwesenheit eines Überschusses an Methanol, wahrscheinlich über Oxido-Verbindungen vom Typus IIIa, zu Acetalen von α -Oxyketonen III (Reaktion b).

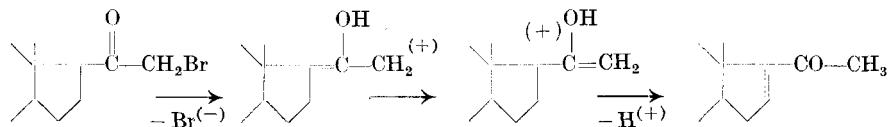


In der Steroid-Reihe sind Aston-Greenburg-Umlagerungen von Marker⁴⁾ an Pregnan-Derivaten beobachtet worden. 17-Bromketone der allgemeinen Formel IV konnten durch Behandlung mit Natriumhydrogencarbonat in wässrig-methanolischer Lösung⁵⁾ in einheitlicher Reaktion zu 17-Methyl-äetoestern VII umgesetzt werden. Die gleichen Bromide IV reagieren mit Kaliumacetat in Eisessig oder mit Pyridin unter Bildung von α, β -ungesättigten Ketonen VIII.

¹⁾ 148. Mitt. Helv. **31**, 249 (1948).²⁾ A. Faworsky und W. Boshowsky, J. **46**, 1097 (1914) nach C. 1915, I, 984.³⁾ J. G. Aston und R. B. Greenburg, Am. Soc. **62**, 2590 (1940).⁴⁾ R. E. Marker und R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 216 (1942).⁵⁾ Die Reaktion nach a scheint in diesem Falle so stark bevorzugt zu sein, dass sie auch in Gegenwart eines Überschusses von Methanol die Hauptreaktion darstellt.



Etwas verschieden verlaufen diese Reaktionen mit 21-Brom-20-keto-Steroiden V. Mit Kaliumacetat in Eisessig liefern diese zwei Reaktionsprodukte. Als Hauptprodukte der Umsetzung werden Ketol-acetate der Formel IX gebildet. Daneben entstehen in kleineren Mengen die α, β -ungesättigten Ketone der Formel VIII, welche, wie erwähnt, bei entsprechender Behandlung der 17-Brom-ketone IV die Hauptprodukte bilden. Die Entstehung von VIII aus V wird von Marker¹⁾ unter Annahme einer intermediären Allyl-Umlagerung nach folgendem Schema formuliert:



Dass Substituenten bzw. Doppelbindungen von der α -Stellung über die Keto-Gruppe hinweg in α' -Stellung wandern, wurde übrigens in der Steroid-Reihe schon öfters beobachtet²⁾.

Bei einer Untersuchung über die Einwirkung von Kaliummethylat auf 21-Brom- und 21-Chlor-pregnenolon (V bzw. XI)³⁾ zeigte sich, dass nach Acetylierung des Rohproduktes in guter Ausbeute eine krystallisierte Verbindung der Zusammensetzung C₂₄H₃₆O₄ entstanden war. Für diese waren die Teilformeln VI, VII und X in Erwägung zu ziehen. Da die Substanz weder mit Hydroxylamin noch mit Semicarbazid reagierte und auch im U.V.-Spektrum nicht die Absorption einer Keto-Gruppe aufwies, konnte die Formel X eliminiert werden. Beim Kochen mit 5-proz. methanolischer Kalilauge wurde nur die Acetoxy-Gruppierung in Stellung 3 verseift, obwohl nach Zeisel die Anwesenheit einer Methoxyl-Gruppe nachgewiesen

¹⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks jr. und R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 213 (1942).

²⁾ Vgl. z. B. L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und R. Aeschbacher, Helv. **21**, 866 (1938); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und M. Furrer, Helv. **27**, 727 (1944).

³⁾ Vgl. T. Reichstein und W. Schindler, Helv. **23**, 669 (1940); T. Reichstein und H. G. Fuchs, Helv. **23**, 658 (1940); H. Reich und T. Reichstein, Helv. **22**, 1128 (1939).

werden konnte. Auf Grund dieser Ergebnisse war für das Umwandlungsprodukt $C_{24}H_{36}O_4$ die Konstitution eines schwer verseifbaren Esters (Teilformel VII) wahrscheinlich. Dass tatsächlich der Δ^5 - 3β -Acetoxy-17-methyl-äthiocholensäure-methylester (XII) vorlag, konnten wir durch weitere Umsetzungen sicherstellen.

Bei der energischen Verseifung des Esters XII im Stahlrohr bei 150° wurde die freie Oxy-säure XIV erhalten, die mit Diazomethan das oben erwähnte partielle Verseifungsprodukt, den Δ^5 - 3β -Oxy-17-methyl-äthiocholensäure-methylester (XIVa) lieferte.

Als Konstitutionsbeweis haben wir die Verbindung XII, ausgehend von Pregnanolon-acetat (XVII) über das 5,6,17-Tribromid XV, synthetisiert. Als 17-Brom-keton gab XV, nach den Angaben von Marker¹⁾ mit Kaliumhydrogencarbonat in Methanol (bei gleichzeitiger Anwesenheit von Kaliumjodid zur Entbromung in 5,6) behandelt, den tertiären, ungesättigten Ester XIII. Die 21-Halogen-20-keto-Steroide liefern mithin unter geeigneten Bedingungen²⁾ die gleichen 17-Methyl-ätiosäureester wie die 17-Halogen-20-keto-Steroide.

Anschliessend wurde noch versucht, den Δ^5 - 3β -Acetoxy-17-methyl-äthiocholensäure-methylester durch Hydrierung mit dem bekannten, von Koechlin und Reichstein³⁾ erwähnten, 3β -Acetoxy-17-methyl-allo-äthiocholansäure-methylester (Smp. 202°) zu verknüpfen. Wir erhielten jedoch ein Hydrierungsprodukt XIII, das bei 125° schmolz. Es bestand noch die Möglichkeit, dass sich unser Hydrierungsprodukt (Smp. 125°) und damit auch XII von der beschriebenen Verbindung (Smp. 202°) durch Stereoisomerie an C 17 unterschied. Wir haben deshalb XIII aus Allo-pregnanolon-acetat⁴⁾ (XVIII) hergestellt. Das 17-Monobromid XVI, das ca. 10% des 17,21-Dibromids XIX enthielt⁵⁾, wurde ohne Reinigung der Aston-Greenburg-Umlagerung nach der von Marker⁶⁾ gegebenen Vorschrift unterworfen. Die Umlagerung lieferte 84% neutrale Anteile, die acetyliert und chromatographisch aufgetrennt wurden. Als Hauptprodukt erhielten wir den 3β -Acetoxy-17-methyl-allo-äthiocholansäure-methylester (XIII) vom Smp. 125° , der mit unserem Hydrierungsprodukt von XII übereinstimmte. In kleiner Menge (ca. 10%) konnten wir aus dem

¹⁾ Vgl. R. E. Marker und R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 216 (1942).

²⁾ Die oben beschriebene Ausführungsform (Kochen mit Alkali-methylat in Methanol) liefert die Ester in guter Ausbeute. Teilweise tritt die Umlagerung aber auch schon bei Behandlung mit Alkalihydrogencarbonat in Methanol ein.

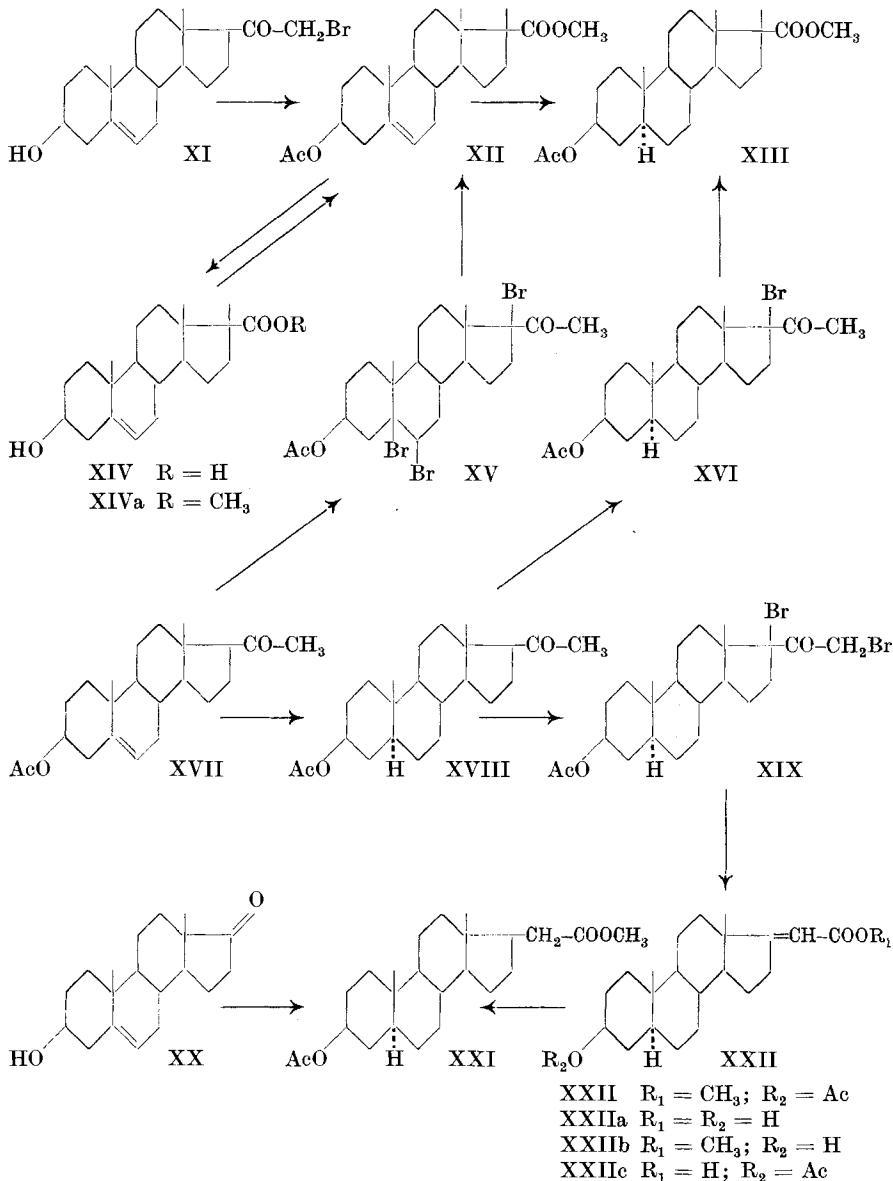
³⁾ B. Koechlin und T. Reichstein, Helv. **27**, 549 (1944).

⁴⁾ Hergestellt nach der Vorschrift von Pl. A. Plattner, H. Heusser und E. Angliker, Helv. **29**, 468 (1946).

⁵⁾ Vgl. R. E. Marker, H. M. Crooks jr., R. B. Wagner und E. L. Wittbecker, Am. Soc. **64**, 2089 (1942).

⁶⁾ R. E. Marker und R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 216 (1942).

Chromatogramm eine zweite Verbindung (Smp. 193—194°), welche die Bruttozusammensetzung $C_{24}H_{36}O_4$ besass, isolieren. Diese erwies sich nun nach der Mischprobe als identisch mit dem von *Koechlin* und *Reichstein*¹⁾ beschriebenen Präparat (angenommene Bruttoformel



¹⁾ Herrn Prof. *T. Reichstein* danken wir für die Überlassung einer Probe seines Präparates.

$C_{24}H_{38}O_4$) vom Smp. 202° ¹⁾). Im U.V.-Absorptionsspektrum zeigte die Verbindung ein Maximum bei $224 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,22$). Wie wir zeigen konnten, handelt es sich um den $\Delta^{17,20}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-allo-pregn-21-säure-methylester}$ (XXII). Diese Konstitution wurde sichergestellt durch die Herstellung verschiedener Derivate (XXII a, b, c) und durch Hydrierung zum $3\beta\text{-Acetoxy-allo-pregn-21-säure-methylester}$ (XXI), welcher vor einiger Zeit in unserem Laboratorium auch auf anderem Wege²⁾ aus trans-Dehydro-androsteron (XX) bereitet worden ist. Die Bildung des $\Delta^{17,20}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-allo-pregn-21-säure-methyl-esters}$ (XXII) ist durch *Faworsky-Umlagerung*³⁾ des $\alpha, \alpha'\text{-Dibromketons}$ XIX, das — wie schon erwähnt — in unserem Monobromid XVI enthalten war, leicht zu erklären.

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

Experimenteller Teil⁴⁾⁵⁾.

$\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-17-methyl-ätiocholensäure-methylester}$ (XII).

a) aus 21-Chlor-pregnenolon (vgl. XI).

In eine Lösung von 1,50 g Kalium in 30 cm^3 Methanol wurde 1,0 g 21-Chlor-pregnenolon⁶⁾⁷⁾ eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei Zimmertemperatur belassen und dann 30 Minuten auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde die Lösung in eisgekühlte, verdünnte Schwefelsäure eingerührt, der Methylester in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde mit einem Gemisch von 10 cm^3 Pyridin und 10 cm^3 Acet-anhydrid 12 Stunden bei Zimmertemperatur acetyliert. Anschliessend wurde die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand zur Prüfung auf Einheitlichkeit an 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Die Petroläther-Benzol-Fraktionen (1070 mg) lieferten aus Methanol-Wasser umkristallisiert 930 mg der Verbindung XII in feinen Platten, die unscharf zwischen $149\text{--}156^{\circ}$ schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 70° 12 Stunden getrocknet. Smp. $162\text{--}163^{\circ}$.

$$[\alpha]_D^{17} = -60,4^{\circ} (\text{c} = 0,531 \text{ in Chloroform})$$

3,658; 3,756 mg Subst. gaben 9,938; 10,207 mg CO_2 und 3,080; 3,130 mg H_2O

4,963 mg Subst. verbr. $3,747 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung

$C_{24}H_{36}O_4$	Ber. C 74,19	H 9,34	OCH ₃ 7,99%
	Gef. „ 74,15; 74,16	„ 9,42; 9,32	„ 7,81%

¹⁾ *B. Koechlin* und *T. Reichstein*, Helv. **27**, 549 (1944), fanden den angegebenen Wert von 202° . Für das gleiche Präparat bestimmten wir in unserem Laboratorium den Schmelzpunkt von $192\text{--}193^{\circ}$. Die von uns hergestellte Verbindung schmolz bei $193\text{--}194^{\circ}$ und die Mischprobe beider Präparate bei $192\text{--}194^{\circ}$.

²⁾ *Pl. A. Plattner* und *W. Schreck*, Helv. **22**, 1178 (1939).

³⁾ *A. Faworsky* und *Boshowsky*, *JK*. **46**, 1097 (1914) nach C. 1915, I. 984; *A. Faworsky* und *A. Wanscheidt*, *JK*. **44**, 1339 (1912) nach C. 1913, I. 1007; *A. Faworsky*, J. pr. [2] **88**, 641 (1913).

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁵⁾ Mitbearbeitet von Hrn. *K. Eichenberger*, Diplomarbeit E.T.H. Zürich, 1948.

⁶⁾ Vgl. *H. Reich* und *T. Reichstein*, Helv. **22**, 1128 (1939); *M. Steiger* und *T. Reichstein*, Helv. **20**, 1165 (1937).

⁷⁾ Mit 21-Brom-pregnenolon sind die Ausbeuten etwas geringer.

Im U.V.-Spektrum weist die Substanz keine Absorption auf. Mit Hydroxylamin und Semicarbazid reagiert die Substanz nicht.

b) aus 3β -Acetoxy-5,6,17-tribrom-20-keto-pregnan (XV) (*Aston-Greenburg-Umlagerung*).

2,9 g des weiter unten beschriebenen rohen Tribromids XV wurden in 250 cm³ Methanol mit 5 g Kaliumhydrogencarbonat und 1,6 g Kaliumjodid am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach anfänglicher Jodausscheidung wurde die Lösung im Verlaufe von 10 Minuten wieder farblos. Im ganzen wurde 2 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann im Vakuum stark eingeengt und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Das Reaktionsprodukt wurde nun in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gut gewaschen, getrocknet und eingedampft. Im amorphen Rückstand liessen sich Spuren von sauren Anteilen mit ätherischem Diazomethan in üblicher Weise methylieren. Da das Reaktionsgemisch noch Brom enthielt, wurde es in 50 cm³ Eisessig gelöst und mit 5 g Zinkstaub 18 Minuten auf dem Wasserbad entbromt. Nach dem Abfiltrieren des Zinkstaubs wurde das Filtrat im Vakuum stark eingeengt, mit Wasser und Äther versetzt und die ätherische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gut gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit einem Gemisch von 10 cm³ Pyridin und 10 cm³ Acetanhydrid in üblicher Weise nachacetyliert und das Reaktionsprodukt an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol-Fraktionen (688 mg) lieferten nach viermaligem Umkrystallisieren aus Methanol 149 mg der Verbindung XII in groben Platten, die bei 159—161° schmolzen und in der Mischung mit dem oben beschriebenen 17-Methyl-ätiösäure-methylester XII keine Depression zeigten. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Aceton-Methanol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 100° 12 Stunden getrocknet.

3,598 mg Subst. gaben 9,777 mg CO₂ und 2,993 mg H₂O

C₂₄H₃₆O₄ Ber. C 74,19 H 9,34%
Gef. „ 74,15 „ 9,31%

c) aus Δ^5 - 3β -Oxy-17-methyl-ätiolahensäure-methylester (XIVa).

45,0 mg des weiter unten beschriebenen 3-Oxy-methylesters XIVa wurden in einem Gemisch von 3 cm³ Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Methanol umkrystallisiert 42,8 mg grobe Platten, die bei 162—163° schmolzen. Die Mischproben mit den oben beschriebenen Präparaten von XII zeigten keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 156° sublimiert. Smp. 163—164°.

3,418 mg Subst. gaben 9,296 mg CO₂ und 2,868 mg H₂O

C₂₄H₃₆O₄ Ber. C 74,19 H 9,34%
Gef. „ 74,23 „ 9,40%

Δ^5 - 3β -Oxy-17-methyl-ätiolahensäure (XIV).

400 mg Δ^5 - 3β -Acetoxy-17-methyl-ätiolahensäure-methylester (XII) wurden in einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd und 10 cm³ Methanol in einem Einschlusssrohr aus V2A-Stahl 2 Stunden auf 160° erhitzt. Die Lösung wurde dann im Vakuum stark eingeengt, anschliessend mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die sauren Anteile wurden der ätherischen Lösung mit 2-n. Natriumhydroxyd-Lösung entzogen. Die in Äther verbleibenden Neutralteile (27 mg) wurden nicht weiter untersucht. Aus der Natriumhydroxyd-Lösung wurden die sauren Anteile durch Zusetzen von verdünnter Salzsäure ausgefällt, anschliessend in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte aus Äthanol umkrystallisiert 300 mg feine Nadeln der Oxy-Säure XIV, die bei 230—238° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe bis zum

konstanten Schmelzpunkt von 245—249° umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 100° 40 Stunden getrocknet.

$[\alpha]_D^{17} = -50,7^\circ$ (c = 0,414 in Äthanol)
3,663 mg Subst. gaben 10,175 mg CO ₂ und 3,232 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₃₂ O ₃ . Ber. C 75,86 H 9,70%
Gef. „ 75,81 „ 9,87%

Nach 2-tägigem Kochen mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge sind nur 70% der Ester-Gruppe verseift und das anfallende Rohprodukt lässt sich etwas weniger leicht reinigen. (Vgl. dazu die analoge, von R. E. Marker und R. B. Wagner¹⁾ durchgeführte Verseifung des Δ^5 -Acetoxy-17-methyl-äthiocholansäure-methylesters.)

Anhydrid-acetat. 89 mg Δ^5 -3 β -Oxy-17-methyl-äthiocholensäure (XIV) wurden in einem Gemisch von 0,5 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 12 Stunden aufbewahrt. Anschliessend wurde im Vakuum bei 80° zur Trockne eingedampft. Der krystallisierte Rückstand schmolz nach Waschen mit wenig Äther bei 270—286°. Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 100° 12 Stunden getrocknet. Die Substanz krystallisiert in feinen Nadeln, die bei 304—305° schmelzen und reagiert neutral.

3,204 mg Subst. gaben 8,840 mg CO ₂ und 2,632 mg H ₂ O
C ₄₀ H ₆₆ O ₇ . Ber. C 75,57 H 9,10%
Gef. „ 75,29 „ 9,19%

Δ^5 -3 β -Oxy-17-methyl-äthiocholensäure-methylester (XIVa).

a) Durch partielle Verseifung des Acetyl-methylesters XII.

500 mg Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-äthiocholensäure-methylester wurden in einer Lösung von 80 cm³ Methanol, 10 cm³ Wasser und 10 g Kaliumhydroxyd 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die übliche Aufarbeitung ergab 440 mg neutrale und 40 mg saure Anteile, die nicht untersucht wurden. Die neutralen Anteile wurden dreimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und lieferten 370 mg des Oxyesters in gut ausgebildeten Platten, die bei 143—145° schmolzen. Die Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen Präparat zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) Durch Methylierung der Δ^5 -3 β -Oxy-17-methyl-äthiocholensäure (XIV).

250 mg Δ^5 -3 β -Oxy-17-methyl-äthiocholensäure wurden in absolutem Dioxan gelöst, mit einem Überschuss von ätherischer Diazomethanlösung versetzt und in der Kälte 3 Tage aufbewahrt. Die Stickstoffentwicklung ist aussergewöhnlich langsam. Anschliessend wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der krystallisierte Rückstand einmal aus Benzol-Petroläther, dann dreimal aus Methanol umkristallisiert und schliesslich zur Analyse im Hochvakuum bei 135° sublimiert. Smp. 144—145°.

$[\alpha]_D^{17} = -53,2^\circ$ (c = 1,012 in Chloroform)
3,719 mg Subst. gaben 10,380 mg CO ₂ und 3,296 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₃₄ O ₃ . Ber. C 76,26 H 9,89%
Gef. „ 76,17 „ 9,92%

3 β -Acetoxy-5,6,17-tribrom-20-keto-pregnan (XV).

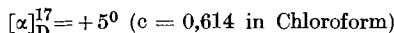
2,5 g Pregnenolon-acetat (XVII), gelöst in 50 cm³ Eisessig, wurden tropfenweise mit 7,25 cm³ einer essigsauren Brom-Lösung versetzt, die 1,12 g Brom (= 2 Äquiv.) enthielt. Anschliessend wurden einige Körnchen wasserfreies Aluminiumchlorid und 2 Tropfen einer 48-proz. Bromwasserstoff-Lösung zugesetzt und weitere 7,98 cm³ (= 1,22 g Br₂ entspr. 2,2 Äquiv. Brom) Brom-Lösung zugetropft (Dauer 1 Stunde). Die Reaktionslösung wurde in 500 cm³ Wasser eingerührt, das ausgeschiedene Tribromid XV abgenutscht, mit Wasser

¹⁾ R. E. Marker und R. B. Wagner, Am. Soc. 64, 216 (1942).

gut gewaschen und anschliessend in Äther-Chloroform gelöst. Diese Lösung wurde erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das krystallisierte Tribromid XV (4,2 g) wurde, wie weiter oben beschrieben, ohne Reinigung verarbeitet. Eine Probe wurde einmal aus Chloroform-Benzin, zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und schmolz dann bei 149—151° unter Zersetzung.

3β-Acetoxy-17-methyl-allo-äthiocholansäure-methylester (XIII).

72 mg Δ^{15} - 3β -Acetoxy-17-methyl-äthiocholensäure-methylester (XII) wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und nach Zusatz von 21,8 mg Platinoxyd (*Adams*) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 75 Minuten war die einem Mol entsprechende Menge Wasserstoff verbraucht, worauf vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft wurde. Der Rückstand (71 mg) lieferte aus Methanol umkristallisiert 31 mg feiner Blättchen, die bei 118—120° schmolzen. Zur Analyse wurde die Substanz noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 90° 12 Stunden getrocknet. Smp. 124—125°. Das Produkt ist mit dem weiter unten beschriebenen, durch *Aston-Greenburg-Umlagerung* aus dem 17-Monobromid XVI erhaltenen Präparat identisch.



3,596 mg Subst. gaben 9,723 mg CO₂ und 3,161 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₄ Ber. C 73,80 H 9,81%

Gef. „ 73,79 „ 9,84%

Aston-Greenburg-Umlagerung von 3β-Acetoxy-17-brom-20-keto-allo-pregnан (XVI).

1,215 g 3β-Acetoxy-17-brom-20-keto-allo-pregnан (XVI)¹⁾, das ca. 10% Dibromid XIX enthielt, wurden in einer Lösung aus 51 cm³ Methanol, 9,7 cm³ Wasser und 2,43 g Kaliumhydrogencarbonat 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde der grösste Teil des Methanols im Vakuum abgedampft, das Reaktionsgemisch in verdünnte Schwefelsäure eingerührt und die wässrige Suspension mit Äther extrahiert. Die übliche Auf trennung ergab 793 mg neutrale und 141 mg saure Anteile.

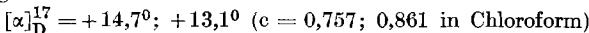
Aufarbeitung der neutralen Anteile.

a) *3β-Acetoxy-17-methyl-allo-äthiocholansäure-methylester (XIII).*

Die Neutralkörper wurden in einem Gemisch von 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Im Vakuum wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und der teilweise krystallisierte Rückstand an 24 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographisch zerlegt. Die Petroläther-Benzol-Fraktionen (697 mg) lieferten aus Methanol umkristallisiert 349 mg des Acetoxy-17-methylesters XIII in Form von feinen Blättchen, die bei 120—121° schmolzen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol lag der Schmelzpunkt bei 123—124°. Das Präparat erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen Methylester XIII, welcher durch Hydrierung des ungesättigten Esters XII hergestellt worden war.

b) $\Delta^{17,20}$ -*3β-Acetoxy-allo-pregnensäure-methylester (XXII).*

Die Benzol-Fraktionen (92 mg) des oben beschriebenen Chromatogramms schmolzen bei 177—183°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Methanol lag der Schmelzpunkt bei 193—194°. Zur Analyse wurde das Präparat 12 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.



3,711 mg Subst. gaben 10,071 mg CO₂ und 3,048 mg H₂O

C₂₄H₃₆O₄ Ber. C 74,19 H 9,34%

Gef. „ 74,06 „ 9,19%

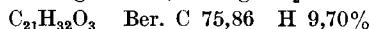
¹⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks jr., R. B. Wagner und E. L. Wittbecker, Am. Soc. **64**, 2089 (1942); Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und E. Anglicher, Helv. **30**, 386 (1947).

Im U.V.-Absorptionsspektrum weist die Substanz ein Maximum bei $224 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,22$). Es liegt der $\Delta^{17,20}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-allo-pregnensäure-methylester}$ vor, wie durch Herstellung verschiedener Derivate und Hydrierung (vgl. unten) bewiesen wurde.

Oxysäure XXIIa¹⁾ Smp. 247—289°.

$$[\alpha]_D^{17} = +25,8 \quad (c = 0,450 \text{ in Feinsprit})$$

3,688 mg Subst. gaben 10,244 mg CO₂ und 3,205 mg H₂O



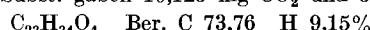
Gef. „ 75,80 „ 9,72%

Oxysäure-methylester XXIIb²⁾ Smp. 174—176°.

Acetoxyxsäure XXIIc Smp. 234—236°:

$$[\alpha]_D^{17} = +17,4^0 \quad (c = 0,748 \text{ in Chloroform})$$

3,754 mg Subst. gaben 10,123 mg CO₂ und 3,071 mg H₂O



Gef. „ 73,59 „ 9,15%

Die Mischprobe des Acetoxy-methylesters XXII mit einem von *B. Koechlin* und *T. Reichstein*³⁾ beschriebenen Präparat vom Smp. 192—193⁰⁴⁾, dem die vermutliche Konstitution XIII zugeschrieben worden war, schmolz bei 192—194⁰. Die beiden Präparate sind somit identisch und besitzen die Konstitution XXII.

Aufarbeitung der sauren Anteile.

141 mg der sauren Anteile der oben beschriebenen Umlagerung wurden in wenig Dioxan gelöst und mit ätherischer Diazomethan-Lösung methyliert. Anschliessend wurde in einem Gemisch von 5 cm³ Acetanhydrid und 5 cm³ Pyridin wie üblich nachacetyliert. Das teilweise krystallisierte Rohprodukt (145 mg) wurde an 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographisch zerlegt.

a) **$3\beta\text{-Acetoxy-17-methyl-allo-ätiocolansäure-methylester}$ (XIII).**

Die Petroläther-Benzol-Eluate (74,5 mg) wurden aus Methanol umkrystallisiert und lieferten 32 mg feiner Blättchen, die bei 121—122⁰ schmolzen. Nach nochmaligem Umkrystallisieren lag der Schmelzpunkt bei 123—124⁰. Das Produkt erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen $3\beta\text{-Acetoxy-17-methyl-allo-ätiocolansäure-methylester}$ (XIII).

b) **$\Delta^{17,20}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-allo-pregnensäure-methylester}$ (XXII).**

Die Benzol-Eluate (54,5 mg) des Chromatogramms lieferten aus Methanol umkrystallisiert 27 mg nicht ganz reinen $\Delta^{17,20}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-allo-pregnensäure-methylester}$ vom Smp. 177—183⁰. Die Mischprobe mit reinem Material vom Smp. 193—194⁰ schmolz bei 184—189⁰.

Hydrierung von XXII zu $3\beta\text{-Acetoxy-allo-pregnansäure-methylester}$ (XXI)⁵⁾.

100 mg $\Delta^{17,20}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-allo-pregnensäure-methylester}$ vom Smp. 192—193⁰ wurden in Eisessig gelöst und mit 20 mg Platinoxyd (*Adams*) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 30 Minuten war die einem Mol entsprechende Wasserstoffmenge verbraucht. Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde dreimal aus Methanol umkrystallisiert und lieferte den gesuchten

¹⁾ Vgl. *R. E. Marker, H. M. Crooks jr., R. B. Wagner und E. L. Wittbecker*, Am. Soc. **64**, 2089 (1942).

²⁾ Vgl. *E. Angliker*, Diss. E.T.H. Zürich, 1948.

³⁾ *B. Koechlin und T. Reichstein*, Helv. **27**, 549 (1944).

⁴⁾ Wir danken Prof. *Reichstein*, Basel, für die Überlassung einer Probe seines Präparates, für welches wir einen Smp. von 192—193⁰ fanden, während *K.* und *R.* 200—202⁰ angeben.

⁵⁾ Ausgeführt von Hrn. *E. Angliker*, Diss. E.T.H. Zürich, 1948.

Methylester XXI in Form von groben Würfeln, die bei 150—151° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat 24 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{17} = +1,3^0; +5,8^0 \quad (c = 0,687 \text{ in Dioxan}; 0,956 \text{ in Chloroform})$$

3,870 mg Subst. gaben 10,444 mg CO₂ und 3,355 mg H₂O



Das Produkt erwies sich als identisch mit dem früher¹⁾ aus trans-Dehydro-androsteron bereiteten 3β-Acetoxy-allo-pregnansäure-methylester (XXI).

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

Zusammenfassung.

21-Chlor- und 21-Brom-pregnenolon (XI) geben bei Behandlung mit Kaliummethyletat in Methanol unter Umlagerung des Kohlenstoffgerüstes die in Stellung 17 methylierte Ätiosäure XII bzw. nach Hydrierung XIII. Beide Verbindungen konnten auch durch *Aston-Greenburg*-Umlagerung aus den entsprechenden 17-Brom-20-keto-Steroiden (XV, XVI) erhalten werden. Eine in der Literatur als 3β-Acetoxy-17-methyl-allo-ätiocholansäure-methylester (XIII) beschriebene Verbindung wurde als *Δ*^{17,20}-3β-Acetoxy-allo-pregn-21-säure-methylester identifiziert.

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

91. Über ein neues Reaktionsprodukt aus Aceton und Ammoniak (Acetonin) II²⁾

von E. Matter.

(7. II. 48.)

In einer früheren Mitteilung²⁾ wurde über Herstellung und Konstitution von Acetonin berichtet. In der vorliegenden Arbeit wird das reaktive Verhalten, speziell die thermische Zersetzung von Acetonin in Gegenwart saurer Katalysatoren beschrieben.

Die Bildung von Acetonin bei der Reaktion von Aceton und Ammoniak wurde gleichzeitig und unabhängig von unserer Arbeit auch von *Bradbury, Hancox* und *Hatt*³⁾ beobachtet. Die von diesen Autoren angeführte Strukturformel stimmt mit der von mir angegebenen überein⁴⁾.

¹⁾ *Pl. A. Plattner* und *W. Schreck*, Helv. **22**, 1178 (1939).

²⁾ *E. Matter*, Helv. **30**, 1114 (1947).

³⁾ *R. B. Bradbury, N. C. Hancox* und *H. H. Hatt*, Soc. **1947**, 1394.

⁴⁾ Die Veröffentlichung von *Bradbury, Hancox* und *Hatt*, loc. cit., vom 19. 12. 46 hat gegenüber meiner ersten Mitteilung die Priorität. Die erste wie die vorliegende Veröffentlichung sind ein Auszug aus meiner Dissertation, Basel 1947. In dieser ist auch Seite 7 die von den erwähnten Autoren in einer Notiz, Helv. **31**, 83 (1948), angegebene