

vom Smp. 54—56°. Eine Probe wurde zur Analyse dreimal umgelöst und bei Zimmer-temperatur 3 Tage im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ (c = 1,052 in Chloroform).

$C_{21}H_{32}O_3$ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,78 H 9,76%

IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei $3400\text{ cm}^{-1},\text{s}$ (3β -Oxy-Gruppe), $1727\text{ cm}^{-1},\text{s}$ (Ester), 1642 und $894\text{ cm}^{-1},\text{s}$ ($>C=CH_2$).

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung *W. Manser*) ausgeführt; die IR.-Absorptionsspektren verdanken wir Hrn. Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* und die elektrometrischen Messungen H. H. PD. Dr. *E. Heilbronner* und *W. Simon*.

Zusammenfassung.

Im Hinblick auf die Einführung einer Sauerstoff-Funktion in das anguläre Methyl (C-18) des Steroid-Gerüstes wird eine neue Gruppe von Steroid-Derivaten beschrieben, in welchen der Ring D unter Einführung einer Methylengruppe an C-13 geöffnet wurde (vgl. X).

Organ.-chem. Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich,
und *Chemisch-pharmazeutische Fabrik*
Dr. A. Wuthier AG., Kreuzlingen.

168. Über Steroide und Sexualhormone.

208. Mitteilung¹⁾.

Versuche zur Einführung funktioneller Gruppen in die Stellung 18 des Steroid-Gerüstes. II

von **R. Anliker, M. Müller, J. Wohlfahrt und H. Heusser.**

(13. VII. 55.)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe wurden die Gründe dargelegt, welche es wünschenswert erscheinen liessen, den Ring D der Steroide unter Ausbildung einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 13 und 18 zu öffnen. Die angewandte Reaktionsfolge führte zu Methylencarbonsäuren vom Typus VI, IX und XV, die günstige Ausgangsmaterialien zur Einführung einer Sauerstofffunktion in das anguläre Methyl (C-18) darstellen.

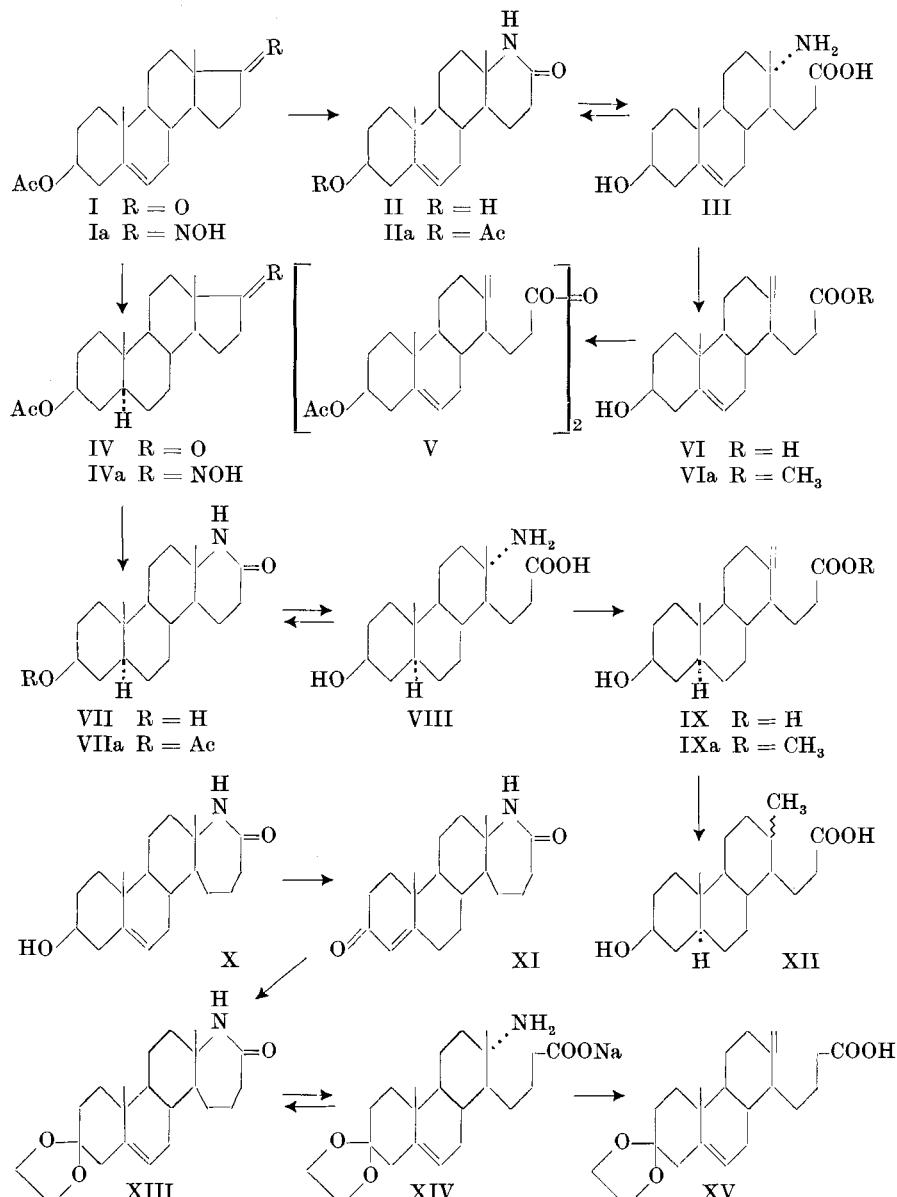
In den vorliegenden Versuchen wurden nun die erstmals beim A^5 - 3β -Oxy-17a-keto-D-homo-androsten angewandten Reaktionen¹⁾ auf das natürliche niedrigere Homologe I, das t-Dehydro-androsteron, übertragen.

Bereits von *Kaufmann*²⁾ ist das Oxim-acetat Ia einer *Beckmann*'schen Umlagerung mit N-Acetyl-p-amino-benzolsulfosäurechlorid un-

¹⁾ 207. Mitt. Helv. **38**, 1399 (1955).

²⁾ *St. Kaufmann*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1779 (1951).

terworfen worden, wobei ein Lactam entstand, welchem auf Grund seiner Dehydrierung zu 1-Azachrysien die Konstitution II zugeschrieben worden ist. Die Verseifung dieses Lactams IIa ist ebenfalls in einer deutschen Patentanmeldung¹⁾ beschrieben worden.



¹⁾ J. Schmidt-Thomé & W. Fritsch, D.B.P. 919 532, Farbwerke Hoechst (ausgelegt 25. 3. 1954).

Durch thermische Cyclisierung der Aminosäure III¹⁾ konnte das Oxy-lactam II leicht gewonnen werden. Dieselbe Cyclisierung liess sich mit Diazomethan und auch mit Pyridin und Acetanhydrid durchführen, wobei im letzteren Falle gleichzeitig eine Veresterung an C-3 stattfand. Der in Anlehnung an die früher beschriebenen Untersuchungen²⁾ vorgenommene *Hofmann*'sche Abbau der Aminosäure III führte zum gesuchten Endprodukt der geplanten Reaktionsfolge, der Methylencarbonsäure VI. Bei der Behandlung dieser Verbindung VI mit Pyridin und Acetanhydrid erfolgte neben Veresterung des Hydroxyls an C-3 die Ausbildung des symmetrischen Anhydrids V, welches eine gut kristallisierende Verbindung darstellt.

Um unsere Untersuchungen auf eine etwas breitere experimentelle Basis zu stellen, und für das Studium von Reaktionen, bei denen die Anwesenheit der 5,6-Doppelbindung sich störend auswirken könnte, haben wir die gleichen Versuche auch mit dem kerngesättigten 3β -Oxy-17-keto-androstan (IV)³⁾ durchgeführt. Das Oxim IVa dieser Verbindung IV konnte ohne Schwierigkeiten über das Lactam VIIa und die Aminosäure VIII in die kerngesättigte Methylensäure IX übergeführt werden. Diese Verbindung zeigte im IR.-Absorptionsspektrum die charakteristischen Banden der Methylendoppelbindung bei 1642 cm^{-1} und 895 cm^{-1} , welche nach der Absättigung der Doppelbindung auf katalytischem Wege verschwanden. Anderseits konnte auch die genaue Lage der Doppelbindung ($\Delta^{13(18)}$) auf chemischem Wege ermittelt werden. Bei der Ozonisation der Säure IX entstand Formaldehyd, welcher als Dimedon-Derivat⁴⁾ gefasst wurde.

Weiter wurde die bekannte Methode zum Schutze der Δ^4 -3-Keto-Gruppierung von Steroid-Hormonen über das entsprechende Äthylenketal am Beispiel des 7-gliedrigen Lactams XI²⁾ untersucht. In glatter Reaktionsfolge liess sich die Methylencarbonsäure XV⁵⁾ gewinnen, welche eine besonders kristallisationsfreudige Verbindung darstellt.

¹⁾ Die Herstellung dieser Säure wurde erstmals von *J. Schmidt-Thomé & W. Fritsch*, D.B.P. 919 532, Farbwerke *Hoechst* (ausgelegt 25. 3. 1954) beschrieben.

²⁾ *H. Heusser, J. Wohlfahrt, M. Müller & R. Anliker*, *Helv.* **38**, 1399 (1955).

³⁾ Das 3β -Acetoxy-17-keto-androstan (IV) wurde nach *V. Wenner & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 24 (1944), aus t-Dehydro-androsteron-acetat hergestellt; vgl. auch *T. Reichstein & A. Lardon*, *Helv.* **24**, 955 (1941).

⁴⁾ Das Dimedon-Derivat schmolz bei 191° und erwies sich mit einem authentischen Präparat in jeder Beziehung als identisch.

⁵⁾ Bei der präparativen Bereitung dieser Verbindung XV wurde vom Gemisch der struktur isomeren 3β -Acetoxy-lactame ausgegangen (VIIa und IXa in der vorangehenden Mitt. dieser Reihe, *Helv.* **38**, 1399 (1955)). Da sich nur das Isomere XIII zur Aminosäure XIV aufspalten lässt, kann das nicht spaltbare, entsprechende Isomere auf dieser Stufe als Neutralteil abgetrennt werden.

Über Reaktionen mit den Verbindungen VI, IX und XV, die im Hinblick auf eine Recyclisation des Ringes D durchgeführt worden sind, werden wir in einer folgenden Mitteilung dieser Reihe berichten¹⁾.

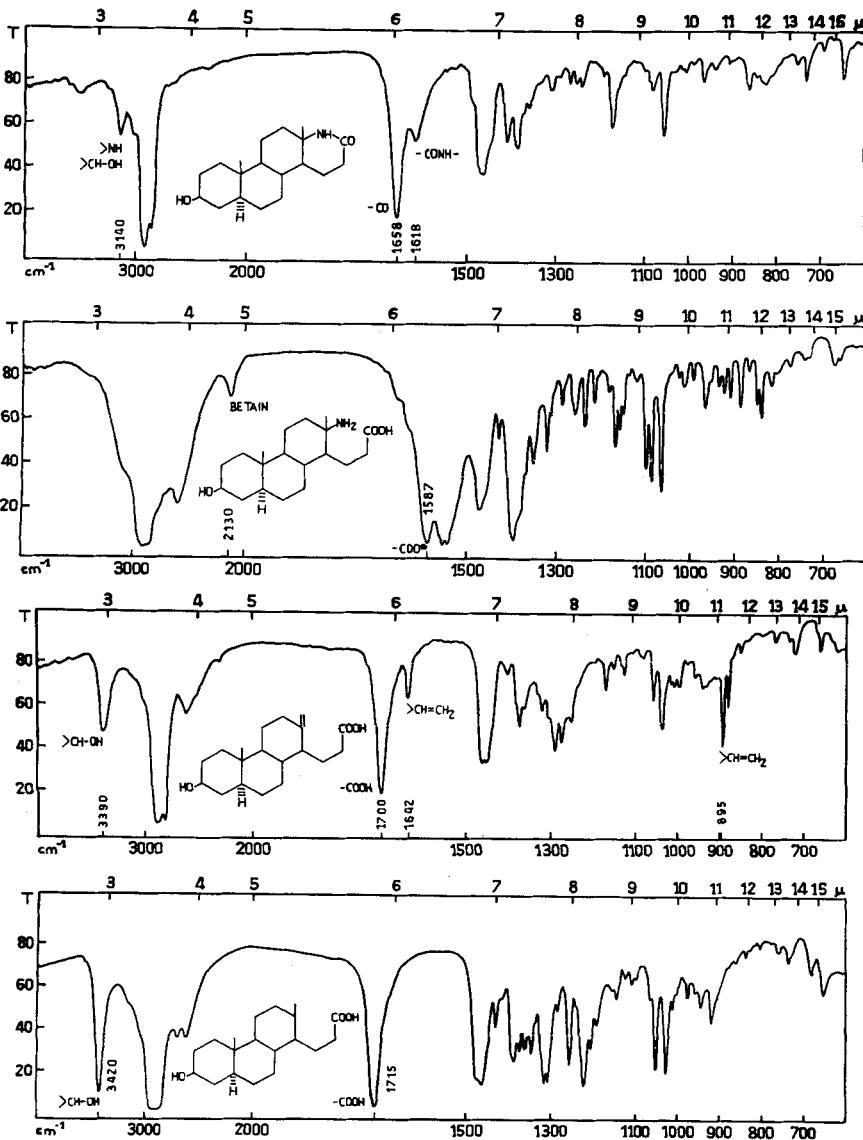


Fig. 1.

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

¹⁾ Gleichzeitig soll auch über das Verhalten analog gebauter Methylencarbonsäuren berichtet werden, die in Stellung 11 funktionelle Gruppen aufweisen.

Experimenteller Teil^{1).}

Oxim Ia des Δ^5 -3 β -Acetoxy-androstens (I)^{2).} 10,0 g t-Dehydro-androsteron-acetat (I) wurden in einer konz. Lösung von Hydroxylamin-acetat³⁾ 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung engte man auf 100 cm³ ein und fügte 500 cm³ warmes Wasser zu, wodurch das Oxim Ia als weisser, kristalliner Niederschlag ausgefällt wurde. Dieser kristallisierte aus Methanol-Wasser in Prismen (9,536 g) vom Smp. 179°. Nach dreimaligem Umlösen wurde das Analysenpräparat 24 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet, Smp. 182°. $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ (c = 0,972 in Chloroform).

$C_{21}H_{31}O_3N$ Gef. C 73,28 H 8,92 N 4,03% Ber. C 73,00 H 9,05 N 4,05%

Beckmann'sche Umlagerung des Oxims Ia. 6 g Oxim Ia und 3 g p-Acetamino-benzolsulfochlorid wurden in bekannter Weise²⁾ in 150 cm³ absolutem Pyridin gelöst und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von 500 cm³ Wasser bewahrte man das Reaktionsgemisch weitere 2 Tage bei 20° auf. Die Lösung wurde mit Schwefelsäure (1:1) angesäuert und durch Extraktion mit Chloroform in üblicher Weise aufgearbeitet. Das rohe Lactam (5,95 g) lieferte nach Entfärben mit Aktivkohle und Umkristallisation 4,340 g Blättchen vom Smp. 290°. Zur Analyse wurde eine Probe viermal aus Methanol umgelöst und 48 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 292–295°. $[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$ (c = 1,029 in Chloroform).

$C_{21}H_{31}O_3N$ Ber. C 73,00 H 9,05 N 4,05% Gef. C 72,81 H 9,05 N 3,93%

IR.-Absorptionsspektren (in Nujol)⁴⁾: Banden bei 3100 cm⁻¹, s ($>NH$), 1725 und 1244 cm⁻¹, s (Acetat) und bei 1680 und 1619 cm⁻¹, s (6-Ring-Lactam).

Es liegt das Δ^5 -3 β -Acetoxy-13 α -amino-13,17-seco-androsten-17-säurelactam-(13,17) (IIa) vor.

Δ^5 -3 β -Oxy-13 α -amino-13,17-seco-androsten-17-säurelactam-(13,17) (II) aus der Aminosäure III. 300 mg 3 β -Oxy-aminosäure III wurden im Hochvakuum bei 200° sublimiert. Die Chloroform-Lösung des Sublates lieferte nach Extraktion nicht umgesetzter Aminosäure mit verd. Salzsäure 180 mg Lactam II, das zur Analyse noch dreimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert wurde. Smp. 297,5°. $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$ (c = 1,015 in Äthanol).

$C_{19}H_{29}O_2N$ Ber. C 75,20 H 9,63% Gef. C 75,04 H 9,45%

Das IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol) zeigt Banden bei 3380, 3280 und 3180 cm⁻¹, m ($>CH-OH$, $>NH$) und bei 1657 und 1618 cm⁻¹, s (6-Ring-Lactam).

Δ^5 -3 β -Oxy-13 α -amino-13,17-seco-androsten-17-säure (III)⁵⁾. Zur heißen Lösung von 8,0 g Lactam in 150 cm³ n-Butanol wurden 28,0 g Kaliumhydroxyd gegeben und das Gemisch 3 1/4 Std. zum Rückfluss unter Stickstoff erhitzt. Die kalte Lösung verdünnte man mit Wasser und extrahierte neutrale Anteile (2,93 g) mit Äther und anschliessend mit Chloroform. Die wässrige Phase wurde bis zum pH 5,6–5,8 mit Salzsäure neutralisiert, wobei die Aminosäure III in feinen Nadeln kristallisierte (4,9 g vom Smp. 290°). Beim nochmaligen Behandeln des Neutralteiles mit Alkali wurden noch 2,3 g Aminosäure III erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus 0,1-n. Natronlauge

¹⁾ Die Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt.

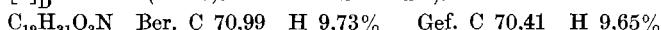
²⁾ St. Kaufmann, J. Amer. chem. Soc. 73, 1779 (1951).

³⁾ Erhalten durch Umsetzen von 10 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 20,0 g wasserfreiem Natriumacetat in 200 cm³ Feinsprit.

⁴⁾ Die IR.-Absorptionsspektren wurden unter der Leitung von Hrn. Prof. Dr. Hs. H. Günthard auf einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma aufgenommen; Auflösungsstufe (resolution) 4, Ansprechgeschwindigkeit (response) 1/1. Registriergeschwindigkeit (speed) 2 Min./ μ , Dämpfung (suppression) 2. Zur Bezeichnung der Intensität der Banden wurden die Abkürzungen s = stark, m = mittel und sch = schwach gewählt.

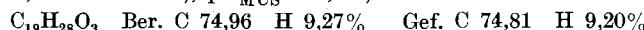
⁵⁾ J. Schmidt-Thomé & W. Fritsch, D.B.P. 919 532, Farbwerke Hoechst (ausgelegt 25. 3. 1954).

mit verd. Salzsäure gefällt und anschliessend 4 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 295°. $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$ (c = 0,928 in 1-n. Salzsäure).



IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol): Banden bei 3330 cm^{-1} , m ($>\text{NH}$, $>\text{CH}-\text{OH}$) 2110 und 1557 cm^{-1} , m (Betain), 1590 cm^{-1} , s (ionisiertes Carboxyl) und bei 1557 und 1308 cm^{-1} , s (Aminosäuren).

$\Delta^{5,13(18)}\text{-}3\beta\text{-Oxy-1,17-seco-androstadien-17-säure}$ (VI). 400 mg Aminosäure III wurden in 10 cm^3 Methanol gelöst und durch Zugabe der berechneten Menge methanolischer Kalilauge neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und das Kaliumsalz im Hochvakuum gut getrocknet. Das in 10 cm^3 absolutem Methanol gelöste Kaliumsalz versetzte man mit 50 g Methyljodid und erhitzte das Gemisch 3 Tage zum Rückfluss. Während dieser Zeit wurde unter ständiger Kontrolle des pH der Wert durch kleine Zugaben von 0,5-n. methanolischer Kalilauge (insgesamt 10 cm^3) über 7 gehalten. Am Ende der Reaktion wurde die nun schwach saure Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den gelben, ölichen Rückstand nahm man mit Chloroform auf und filtrierte vom ungelösten Kaliumjod ab. Das rohe quartärnäre Ammoniumjodid (655 mg) wurde in 10 cm^3 Äthylenglykol und 5 cm^3 Wasser gelöst und nach Zusatz von 2,5 g Kaliumhydroxyd 5 Std. unter Stickstoff auf 150–170° erhitzt. Das Einsetzen der Reaktion konnte durch die Entwicklung von Trimethylamin erkannt werden. Die kalte Lösung wurde darauf durch Extraktion mit Chloroform in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus dem sauren Anteil liessen sich 191 mg kristallisierte Methylen-säure VI (Smp. 184–185°) gewinnen. Eine Probe wurde zur Analyse viermal aus Methylenchlorid-Aceton umgelöst und 2 Tage bei 50° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$ (c = 0,829 in Äthanol), $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 7,18^1$.



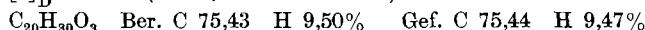
IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol): Banden bei 3300 cm^{-1} , s ($>\text{CH}-\text{OH}$), 1692 cm^{-1} , s (Carboxyl) und bei 1648 cm^{-1} , m und 895 cm^{-1} , s ($>\text{C}=\text{CH}_2$).

Anhydrid der Methylen-säure (V). 380 mg Methylen-säure VI wurden in 10 cm^3 Pyridin und 5 cm^3 Acetanhydrid gelöst und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Neben Spuren von sauren Anteilen wurden 365 mg neutrales öliges Produkt erhalten, welches an Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert wurde. Die Petroläther-Benzol(1:1)-Fraktionen lieferten 328 mg Anhydrid V vom Smp. 154–156°. Zur Analyse wurde eine Probe mehrmals aus Aceton-Isopropyläther umkristallisiert und bei 50° 2 Tage im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -97^\circ$ (c = 0,985 in Chloroform). Smp. 164°.



IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1809 cm^{-1} , s (Anhydrid), 1737, 1254 cm^{-1} , s (Acetat) und bei 1645, m und 894 cm^{-1} , s ($>\text{C}=\text{CH}_2$).

Oxyester VIa der Methylen-säure VI. 200 mg Methylen-säure VI wurden in einem Gemisch von 16 cm^3 Methanol und 4 cm^3 1-n. Salzsäure 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Neutralteil (190 mg) lieferte aus Petroläther Kristalldrusen vom Smp. 70°. Das Analysenpräparat schmolz bei 76–77°. $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ (c = 0,80 in Chloroform).



Bei der Verseifung dieses Esters VIa mit 4-proz. methanolischer Kalilauge konnte in quantitativer Ausbeute die Methylen-säure VI vom Smp. 185° zurückerhalten werden.

Unter Einhaltung derselben Reaktionsbedingungen liess sich die beschriebene Reaktionsfolge auch auf das $3\beta\text{-Acetoxy-17-keto-androstan}$ (IV) übertragen.

¹) Pot. Titration mit 0,1-n. Trimethylammoniumhydroxyd bei 25° in Methylcellosolve (20 Gewichtsproz. Wasser), Messung mit Glas/ges. Kalomelelektrode, Konz. ca. $3,5 \cdot 10^{-3}$ -m. Vgl. dazu W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean & E. Heilbronner, Helv. 37, 1872 (1954).

Oxim IVa des 3β -Acetoxy-17-keto-androstans (IV). Prismen aus Methanol-Wasser, Smp. 182°; $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ (c = 1,015 in Chloroform).

$C_{21}H_{33}O_3N$ Ber. C 72,58 H 9,57 N 4,03% Gef. C 75,52 H 9,50 N 4,06%

3β -Acetoxy-13 α -amino-13,17-seco-androstan-17-säurelactam-(13,17) (VIIa). Plättchen aus Aceton-Isopropyläther, Smp. 271–273°; $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ (c = 0,957 in Chloroform).

$C_{21}H_{33}O_3N$ Ber. C 72,58 H 9,57 N 4,03% Gef. C 72,62 H 9,61 N 4,09%

3β -Oxy-13 α -amino-13,17-seco-androstan-17-säurelactam-(13,17) (VII). Plättchen (sublimiert bei 200°), Smp. 309°; $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c = 0,757 in Chloroform).

$C_{19}H_{31}O_2N$ Ber. C 74,71 H 10,23% Gef. C 74,80 H 10,29%

3β -Oxy-13 α -amino-13,17-seco-androstan-17-säure (VIII). Nadeln aus Methanol, Smp. 309°; $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (c = 1,015 in 0,2-n. Salzsäure).

$C_{19}H_{33}O_3N$ Ber. C 70,55 H 10,28 N 4,33% Gef. C 70,41 H 10,18 N 4,38%

$\Delta^{13(18)}-3\beta$ -Oxy-13,17-seco-androsten-17-säure (IX). Nadeln aus Aceton-Isopropyläther, Smp. 158°; $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (c = 1,034 in Äthanol); $pK_{MCS}^* = 7,20$.

$C_{19}H_{30}O_3$ Ber. C 74,47 H 9,87% Gef. C 74,19 H 9,77%

$\Delta^{13(18)}-3\beta$ -Oxy-13,17-seco-androsten-17-säuremethylester (IXa). Plättchen aus Aceton-Hexan, Smp. 67°; $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (c = 0,915 in Chloroform).

$C_{20}H_{32}O_3$ Ber. C 74,96 H 10,06% Gef. C 74,54 H 9,88%

3β -Oxy-13,17-seco-13 ξ -androstan-17-säure (XII). 150 mg Methylensäure IX wurden in 15 cm³ Feinsprit und 3 cm³ Eisessig gelöst und mit 20 mg Platinoxyd unter Wasserstoff bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff geschüttelt. Die Lösung wurde vom Katalysator befreit. Aus Methanol-Wasser kristallisierte die gesättigte Säure in Plättchen vom Smp. 213°. Das Analysenpräparat wurde bei 80° 15 Std. im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ (c = 0,958 in Äthanol). $pK_{MCS}^* = 7,31$.

$C_{19}H_{32}O_3$ Ber. C 73,98 H 10,46% Gef. C 73,93 H 10,50%

IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol): Banden bei 3420 cm⁻¹,s (3 β -Oxy) und 1715 cm⁻¹,s (Carboxyl), keine Methylenäste. (Für die IR.-Absorptionsspektren der Verbindungen VII, VIII, IX und XII vgl. Fig. 1.)

Oxydation des Lactams X¹) nach Oppenauer zum Δ^4 -3-Keto-13 α -amino-13,17-seco-ätiensäurelactam-(13,17) (XI). 6,53 g 3 β -Oxy-Lactam X wurden in 300 cm³ absolutem Benzol und 250 cm³ absolutem Aceton in der Wärme gelöst und nach Zugabe von 35 g Aluminium-tert.-butylat 22 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert. Die wässrige Schicht schüttelte man mit Chloroform aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde an 200 g Aluminiumoxyd (Akt. II) adsorbiert. Die Benzol- und Benzol-Äther(1:1)-Fraktionen lieferten 3,35 g Rückstand, welcher aus Methanol-Isopropyläther 1,54 g reines, in Nadeln kristallisierendes Δ^4 -3-Keto-lactam XI ergab. Die eingedampften Mutterlaugen (1,71 g) und die mit Methanol eluierte, nicht umgesetzte Verbindung X (3,20 g) wurden wieder einer Oxydation nach Oppenauer zugeführt. Eine Probe des Lactams XI wurde dreimal aus Aceton umgelöst und im Hochvakuum bei 180° sublimiert. Smp. 266–267°; $[\alpha]_D^{22} = -3^\circ$ (c = 1,044 in Chloroform).

$C_{20}H_{29}O_2N$ Ber. C 76,15 H 9,27% Gef. C 76,11 H 9,33%

¹) Das reine Lactam X wurde durch Recyclisation der entsprechenden Aminosäure (vgl. vorangehende Mitt., Helv. **38**, 1399 (1955)) gewonnen.

In Feinsprit-Lösung weist dieses Präparat im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei $240 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,2$ auf.

Äthylenketal XIII des Δ^4 -3-Keto-13 α -amino-13, 17-seco-ätiensäure-lactams-(13, 20) (XI). Aus einer Lösung von 1,4 g Δ^4 -3-Keto-lactam XI in 40 cm^3 absolutem Benzol und 2 cm^3 trockenem Äthylenglykol wurden letzte Spuren von Wasser durch Abdampfen von etwas Benzol entfernt. Nach Zugabe von 15 mg p-Toluolsulfosäure-monohydrat wurde das Reaktionsgemisch 16 Std. am Rückfluss gekocht unter Abscheidung des dabei gebildeten Wassers. Anschliessend wurde die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und durch Extraktion mit Benzol in üblicher Weise aufgearbeitet. Das rohe, farblose Rohprodukt kristallisierte aus Methanol-Isopropyläther in Nadeln (1,25 g). Das Analysenpräparat schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren bei 266 – 268° und wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert. $[\alpha]_D^{22} = -93^\circ$ ($c = 0,996$ in Chloroform).

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}$ Ber. C 73,50 H 9,20% Gef. C 73,51 H 9,21%

In alkoholischer Lösung zeigte das reine Präparat im UV. keine Absorption.

Natriumsalz XIV der Δ^5 -3-Äthylenedioxy-13 α -amino-13, 17-seco-ätiensäure. 1,64 g Äthylenketal-lactam XIII in 40 cm^3 18-proz. butanolischer Natronlauge wurden nach Zugabe von 2 cm^3 Wasser 4 Std. unter Stickstoff am Rückfluss erhitzt. Mit Äther und Chloroform wurden neutrale Anteile vom kalten Reaktionsgemisch abgetrennt. Mit 1-n. Salzsäure stellte man unter gutem Durchmischen das pH der eisgekühlten wässrigen Lösung auf 9 ein. Im Wasserstrahlvakuum wurde diese Lösung auf 150 cm^3 eingeengt, wobei sich eine dicke Kristallmasse ausschied. Das Kristallat wurde abgezentrifugiert und in 150 cm^3 0,05-n. Natronlauge gelöst. Nach dem Filtrieren engte man die klare Lösung auf 60 cm^3 ein, füllte das Natriumsalz XIV der Aminosäure durch Zugabe von Natriumchlorid aus und liess zur Vervollständigung der Kristallisation im Kühlschrank stehen. Man nahm das Natriumsalz XIV in Methanol auf, filtrierte von unlöslichen Bestandteilen ab und dampfte zur Trockene ein. 1,33 g vom Smp. 327 – 329° . Zur Analyse wurde eine Probe viermal aus Methanol-Isopropyläther umgelöst. Smp. 328 – 330° ; $[\alpha]_D^{22} = -13^\circ$ ($c = 0,921$ in 0,1-n. Natronlauge).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NNa}, 2\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 60,66 H 8,80% Gef. C 60,24 H 8,82%

Äthylenketal XV der $\Delta^{4,13(18)}$ -3-Keto-13, 17-seco-ätiensäure. In einem Kolben, versehen mit Vibromischer und einem Rückflusskühler, wurden 1,11 g Natriumsalz XIV in 50 cm^3 absolutem Methanol gelöst und zusammen mit 7 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 100 g Methyljodid 70 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum bei Zimmertemperatur entfernt. Den weissen, kristallinen Rückstand löste man in einem Gemisch von 20 cm^3 Äthylenglykol und 10 cm^3 Wasser und erhitzte das Gemisch nach Zugabe von 5 g Kaliumhydroxyd in einem offenen Kolben langsam auf 150° , wobei Trimethylamin und Wasser entwichen. Nach 30 Min. wurde ein Rückflusskühler aufgesetzt und unter Einleiten von Stickstoff die Badtemperatur weitere 4 Std. bei 150 – 170° gehalten. Man goss die Lösung auf Eis, trennte neutrale Anteile mit Chloroform ab und extrahierte die wässrige Phase nach Zusetzen von 2-n. Phosphorsäure (bis pH 7–8) mit Chloroform. Der neutral gewaschene Extrakt hinterliess nach dem Eindampfen 578 mg kristallines Produkt, das aus Aceton-Isopropyläther in Nadeln vom Smp. 131 – 137° kristallisierte. Das Analysenpräparat wurde dreimal aus Methanol-Isopropyläther umgelöst und 48 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 148 – 149° . $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ ($c = 0,935$ in Äthanol). $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 7,25$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,21 H 9,06%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung *W. Manser*) ausgeführt; die IR.-Absorptionsspektren verdanken wir Hrn. Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* und die elektrometrischen Messungen den HH. PD. Dr. *E. Heilbronner* und *W. Simon*.

Zusammenfassung.

Es werden weitere Steroid-Derivate beschrieben, in welchen der Ring D des Gerüstes unter Einführung einer Methylen-Gruppierung an C-13 geöffnet ist. Diese neue Klasse von Verbindungen soll als Ausgangsmaterial für Versuche zur Einführung einer Sauerstofffunktion in das anguläre Methyl an C-13 dienen.

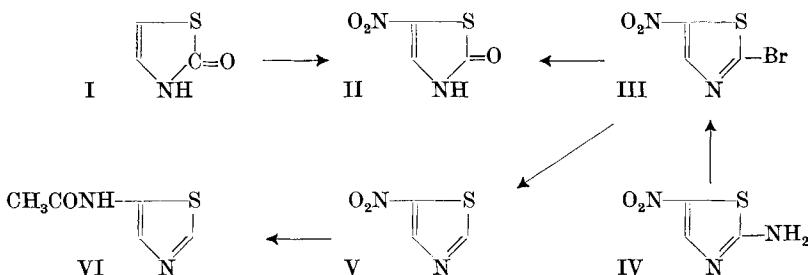
Organ.-chem. Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich,
und *Chemisch-pharmazeutische Fabrik*
Dr. A. Wuthier AG., Kreuzlingen.

169. Über 2-Thiazolon II

von **G. Klein, B. Prijs** und **H. Erlenmeyer**.

(14. VII. 55.)

In einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, dass dem Nitrierungsprodukt von 2-Thiazolon (I) wahrscheinlich die Struktur eines 5-Nitrothiazolons (II) zukommt. Diese Vermutung geht von der Annahme aus, dass bei der Nitrierung von 2-Aminothiazol die Nitrogruppe ebenfalls in die 5-Stellung des Thiazolkerns eintritt. Aus dem hierbei erhaltenen 2-Amino-5-nitrothiazol (IV) konnte über die 2-Brömverbindung (III) ein Nitrothiazolon erhalten werden, das sich als identisch mit dem Nitrierungsprodukt von 2-Thiazolon erwies. Ein direkter Beweis für die 5-Stellung der Nitrogruppe in allen diesen Verbindungen stand jedoch bisher noch aus.



Nach *W. T. Smith*²⁾ lässt sich nun ein aromatisch gebundenes Halogenatom, wenn es durch eine o-ständige Nitrogruppe aktiviert ist, durch Einwirkung von Kupfer in Gegenwart einer organischen

¹⁾ *G. Klein & B. Prijs*, *Helv.* **37**, 2057 (1954).

²⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 2855 (1949); **75**, 3602 (1953).