

Das dabei gewonnene Rohprodukt wurde in Benzol gelöst. Die Lösung wurde durch wenig  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert und gab nach dem Verjagen des Lösungsmittels im Vakuum 60 mg Rückstand. Aus Aceton-Chloroform-Äther 40 mg Kristalle vom Doppel-Smp. 95–105°/198–205°. Nach dem Umkristallisieren wurden 28 mg körnige Kristalle vom Doppel-Smp. 115–130°/200–206° erhalten, die im Papierchromatogramm nur *einen* Fleck gaben, der authentischem Diginatigenin (VI) entsprach. Misch-Smp. mit letzterem (Smp. 196–206°) bei 120–140°/194–206°. Nach nochmaligem Umlösen aus Chloroform-Äther wurde schliesslich der einfache Smp. 203–210° beobachtet;  $[\alpha]_D^{25} = +34,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,022$  in Chloroform). 39 mg V vom Smp. 196–206° sowie 20 mg gute noch durchkristallisierende Mutterlaugenrückstände wurden in 2 ml Pyridin gelöst, mit 1,4 ml Acetanhydrid versetzt, 1 Std. auf dem Dampfbad erhitzt und anschliessend noch 36 Std. bei 34° stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum und üblicher Aufarbeitung in Chloroform-Äther-(1:4) wurden 50 mg Trockenrückstand erhalten, die aus Aceton-Äther-Pentan 40 mg VII als feine Plättchen vom Smp. 209–218° (Zers.) gaben. Nach mehrmaligem Umkristallisieren 20 mg vom Smp. 218–222° (Zers.) (Sintern ab 214°).  $[\alpha]_D^{18} = +32,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,027$  in Methanol);  $[\alpha]_D^{17} = +25,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,153$  in Chloroform).

*Ozonolyse von VII.* 38 mg VII vom Smp. 212–221° wurden in 3 ml Essigester gelöst und bei –80° in Intervallen von 5–10 Min. 6mal während je 2 Min. ozonhaltiger (3,5-proz.) Sauerstoff eingeleitet (150 ml/Min.). Nach üblicher Aufarbeitung<sup>12)</sup> wurden 12 mg Neutralteil und 22 mg rohe Säure erhalten, die mit ätherischem Diazomethan methyliert und anschliessend wie oben bei der Acetylierung des Diginatigenins beschrieben, nachacetyliert wurde. Der nach üblicher Aufarbeitung anfallende Methylester war ölig und liess sich auch nach Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nicht in Kristallen gewinnen.

#### SUMMARY

The 12 $\beta$ -HO-group in diginatenin was unambiguously proved by chemical connexion of this aglycon with digoxigenin.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel  
und Analytical Research Laboratory of  
BURROUGHS WELLCOME & CO. (U.S.A.) Inc., Tuckahoe, N.Y.

<sup>12)</sup> Vgl. z. B. S. PATAKI, K. MEYER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 1295 (1953), besonders S. 1307.

## 224. Sterische Einflüsse einer 16 $\alpha$ -Methylgruppe auf Reaktionen in der Seitenkette von Allopregnan-Verbindungen

Über Steroide, 159. Mitteilung<sup>1)</sup>

von K. Heusler, J. Kebrle, C. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland,  
G. Anner und A. Wettstein

(22. VIII. 59)

In den letzten Jahren hat sich die Forschung auf dem Gebiet der Nebennierenrindenhormone angelegentlich mit der Gewinnung modifizierter Corticoide befasst. Signifikante Wirkungsveränderungen und -steigerungen wurden insbesondere bei solchen Derivaten des Hydrocortisons beobachtet, die Strukturveränderungen in unmittelbarer Nachbarschaft der funktionellen Gruppen aufweisen. Zu ihnen gehören

<sup>1)</sup> 158. Mitt.: K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **42**, 1586 (1959).

die neben der  $\Delta^1$ -3-Ketogruppe abgewandelten 1-Dehydro-<sup>2a)</sup>, 2-Methyl-<sup>2b)</sup>, 6-Methyl-<sup>2c)</sup> und 6-Halogen-<sup>2d)</sup>Derivate, die im Bereich der  $11\beta$ -Hydroxylgruppe substituierten 9 $\alpha$ -Halogen-Derivate<sup>3a)</sup> und die angrenzend an die Dihydroxyaceton-Seitenkette, d. h. in 16-Stellung hydroxylierten<sup>3b)</sup> oder halogenierten<sup>3c)</sup> Derivate. Während die genannten zusätzlichen Substituenten die Reaktionsfähigkeit der benachbarten typischen Wirkungsgruppen gegenüber chemischen Reagentien nicht oder nur wenig beeinflussen, trifft dies für die neuen 16 $\alpha$ -Methyl-Derivate<sup>4)</sup><sup>5)</sup> nicht mehr zu; unter ihnen zeichnet sich das Dexamethason (16 $\alpha$ -Methyl-9 $\alpha$ -fluor-prednisolon) durch hohe Wirksamkeit aus. Im folgenden werden die starken Abweichungen der chemischen Reaktionsfähigkeit einer Reihe von einfachen 16 $\alpha$ -Methyl-Zwischenprodukten im Vergleich mit den entsprechenden 16-unsubstituierten Verbindungen aufgezeigt.

Dexamethason ist von zwei amerikanischen Forschergruppen<sup>4)</sup><sup>5)</sup> einerseits ausgehend von einem aus Gallensäuren leicht zugänglichen Pregnanderivat, andererseits aus dem von Diosgenin abgeleiteten 16-Dehydro-pregnenolon-acetat gewonnen worden. In unseren Versuchen verwendeten wir als Ausgangsstoffe vor allem die aus Hecogenin leicht zugänglichen 16-Dehydro-allopregnenolon-Derivate IIb<sup>6)</sup><sup>7)</sup> und IIc<sup>7)</sup>.

Schon MARKER<sup>8)</sup> hat die 1,4-Anlagerung von Methylmagnesiumjodid an ein  $\Delta^{16}$ -20-Keton beschrieben. Es gelang uns, die Ausbeute von ca. 30% durch Verwendung von Tetrahydro-furan als Lösungsmittel unter Vermeidung eines Überschusses von GRIGNARD-Reagens auf über 90% zu steigern. Auf diese Weise wurden aus den ungesättigten Ketonen IIa, IIb und IIc die entsprechenden 16 $\alpha$ -Methyl-20-ketone Va-d hergestellt, wobei zur Gewinnung einheitlicher Reaktionsprodukte entweder vollständig verseift oder reacctyliert wurde. Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen konnte sogar das  $\Delta^{5,16}$ -3 $\beta$ -Hydroxy-21-acetoxy-pregnadien-

<sup>2)</sup> a) H. L. HERZOG, A. NOBILE, S. TOLKSDORF, W. CHARNEY, E. B. HERSHBERG & P. L. PERLMAN, *Science* **121**, 176 (1955); b) J. A. HOGG, F. H. LINCOLN, R. W. JACKSON & W. P. SCHNEIDER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 6401 (1955); c) G. B. SPERO, J. L. THOMPSON, B. J. MAGERLEIN, A. R. HANZE, H. C. MURRAY, O. K. SEBEK & J. A. HOGG, *ibid.* **80**, 4423 (1958); J. A. HOGG, G. B. SPERO, J. L. THOMPSON, B. J. MAGERLEIN, W. P. SCHNEIDER, D. H. PETERSON, O. K. SEBEK, H. C. MURRAY, J. C. BABCOCK, R. L. PEDERSON & J. A. CAMPBELL, *Chemistry & Ind.* **1958**, 1002.

<sup>3)</sup> a) J. FRIED & E. F. SABO, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2273 (1953); b) W. S. ALLEN & S. BERNSTEIN, *ibid.* **78**, 1909 (1956); S. BERNSTEIN, R. H. LENHARD, W. S. ALLEN, M. HELLER, R. LITTELL, S. M. STOLAR, L. I. FELDMAN & R. H. BLANK, *ibid.* **78**, 5693 (1956); c) R. E. BEYLER & F. HOFFMAN, *J. org. Chemistry* **21**, 572 (1956).

<sup>4)</sup> a) G. E. ARTH, D. B. R. JOHNSTON, J. FRIED, W. W. SPOONER, D. R. HOFF & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3160 (1958); b) G. E. ARTH, J. FRIED, D. B. R. JOHNSTON, D. R. HOFF, L. H. SARETT, R. H. SILBER, H. C. STOERK & CH. A. WINTER, *ibid.* **80**, 3161 (1958).

<sup>5)</sup> a) E. P. OLIVETO, R. RAUSSER, A. L. NUSSBAUM, W. GEBERT, E. B. HERSHBERG, S. TOLKSDORF, M. EISLER, P. L. PERLMAN & M. M. PECHET, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4428 (1958); b) E. P. OLIVETO, R. RAUSSER, L. WEBER, A. L. NUSSBAUM, W. GEBERT, C. TH. CONIGLIO, E. B. HERSHBERG, S. TOLKSDORF, M. EISLER, P. L. PERLMAN & M. M. PECHET, *ibid.* **80**, 4431 (1958).

<sup>6)</sup> E. M. CHAMBERLIN, W. V. RUYLE, A. E. ERICKSON, J. M. CHERMERDA, L. M. ALIMINOSA, R. L. ERICKSON, G. E. SITA & M. TISHLER, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2396 (1951); **75**, 3477 (1953).

<sup>7)</sup> C. DJERASSI, E. BATRES, J. ROMO & G. ROSENKRANZ, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3634 (1952).

<sup>8)</sup> R. E. MARKER & H. M. CROOKS, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 1280 (1942).

20-on (X)<sup>9)</sup> in über 50-proz. Ausbeute in sein 16 $\alpha$ -Methyl-Derivat XI übergeführt werden.

Beträchtliche Schwierigkeiten bereitete die anschliessende Einführung der 17 $\alpha$ -Hydroxylgruppe. Sowohl ARTH und Mitarbeiter<sup>4)</sup> als auch OLIVETO und Mitarbeiter<sup>5)</sup> haben bei ihren 16 $\alpha$ -Methyl-Verbindungen mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B bzw. beim 11-unsubstituierten 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (Vb) das Verfahren von GALLAGHER<sup>10)</sup> verwendet. Die Übertragung dieses Verfahrens auf unsere in 11-Stellung substituierten Allopregnan-20-one Vc und Vd führte jedoch zu unerwarteten Resultaten: Es zeigte sich, dass die 20-Enolacetylierung (nicht nur beim 11-Keton Vc, sondern auch bei der 11 $\alpha$ -Acetoxy-Verbindung Vd) wesentlich langsamer und weniger vollständig verläuft als bei den entsprechenden in 16-Stellung unsubstituierten Verbindungen. Dies hatte insbesondere beim 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11,20-dion (Vc) schwerwiegende Folgen, indem eine selektive Enolacetylierung<sup>11)</sup>, wie sie bei der entsprechenden 16-unsubstituierten Verbindung möglich ist<sup>12)</sup>, nicht mehr gelang. Nach der Oxydation mit Persäure, Hydrolyse und Reacetylierung wurden deshalb neben Ausgangsmaterial sowohl das 17 $\alpha$ -Hydroxy-20-keton VIIIc als auch das 9 $\alpha$ -Hydroxy-11-keton III<sup>13)</sup> und das 9 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Diol VI isoliert. Beim 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (Vd) fiel zwar diese Komplikation weg, doch waren die für die Enolacetylierung notwendigen Bedingungen derart energisch, dass bereits teilweise Zersetzung eintrat, und dass nach Epoxydierung, Hydrolyse und Reacetylierung das 17 $\alpha$ -Hydroxyketon VIIIE nur in mässiger Ausbeute entstand. Durch Verseifung (zu VIIId) und Dehydrierung zum 16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-allopregnan-3,11,20-trion (IX) konnten die Verbindungen der 11 $\alpha$ -Hydroxy-Reihe mit denjenigen der 11-Keto-Reihe verknüpft und gleichzeitig eine sichere Strukturzuordnung der beiden isomeren Ketone VIIIc und III vorgenommen werden. Das Keton VIIIc lieferte nämlich nach Verseifung (zu IIIb) und Oxydation das selbe Triketon IX wie VIIId.

Um das für die präparative Herstellung von 17 $\alpha$ -Hydroxy-ketonen vom Typus VIIIb–e auf Grund unserer obigen Versuche wenig geeignete GALLAGHER-Verfahren zu umgehen, wurde auch die Verwendung der Methode von SARETT<sup>14)</sup> über das 20-Cyanhydrin in Erwägung gezogen, welche besonders bei 21-substituierten Pregnan-20-onen mit Vorteil angewendet worden ist. Das 21-Acetoxy-keton XI reagierte aber unter den üblichen Versuchsbedingungen überhaupt nicht<sup>15)</sup>.

<sup>9)</sup> C. DJERASSI & C. T. LENK, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1722 (1954).

<sup>10)</sup> B. A. KOEHLIN, D. L. GARMAISE, TH. H. KRITCHEVSKY & T. F. GALLAGHER, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3262 (1949).

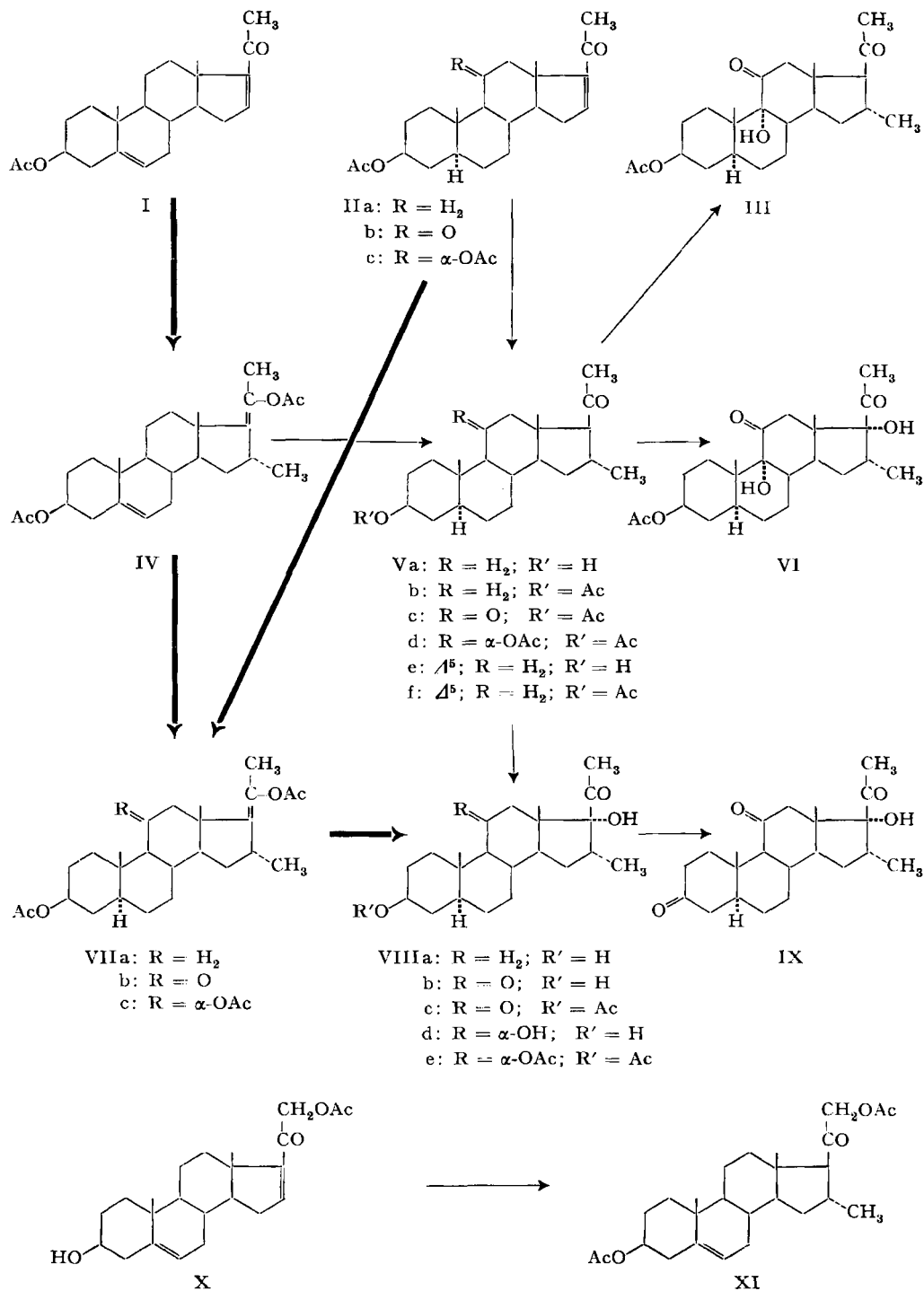
<sup>11)</sup> Beim 3 $\alpha$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnan-11,20-dion<sup>4)</sup> ist eine selektive Enolacetylierung nicht notwendig, da hier die 9,11-Doppelbindung von Persäuren nicht oder nur sehr langsam angegriffen wird. Vgl. dazu auch H. V. ANDERSON, E. R. GARRETT, F. H. LINCOLN, A. H. NATHAN & J. A. HOGG, J. Amer. chem. Soc. **76**, 743 (1954).

<sup>12)</sup> D. H. R. BARTON, R. M. EVANS, J. C. HAMLET, P. G. JONES & T. WALKER, J. chem. Soc. **1954**, 747.

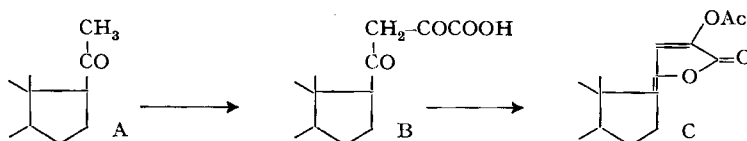
<sup>13)</sup> Die Verbindung kann entweder aus einem  $\Delta^{9,11}$ -Mono-enolacetat oder durch bevorzugte Oxydation der 9,11-Doppelbindung in einem  $\Delta^{9,11;17,20}$ -Di-enolacetat entstanden sein.

<sup>14)</sup> L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1454 (1948).

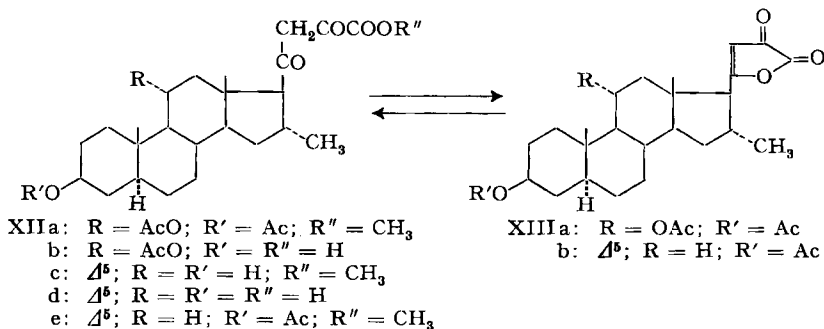
<sup>15)</sup> Versuche von Dr. J. HEER.



Bei der von Forschern der Firma UPJOHN in USA ausgearbeiteten Modifikation<sup>16)</sup> des GALLAGHER-Verfahrens wird die aus dem Methylketon A gewonnene 21-Oxolonsäure B unter sauren Bedingungen acetyliert, wobei sich gemäss folgendem Schema ein Enolacetat-lacton C bildet:



Diese Verbindung wird dann mit Persäure oxydiert und liefert nach alkalischer Spaltung das 17 $\alpha$ -Hydroxy-20-keton. Da die Enolisierung der 20-Ketogruppe in dieser Reaktionsfolge durch einen intramolekularen Ringschluss zustande kommt, erwarteten wir auch in unseren Fällen eine bessere Umsetzung. Wir kondensierten die beiden Methylketone Vd (mit 11 $\alpha$ -Acetoxygruppe) und Ve<sup>8)</sup> (ohne 11-Substituent) mit Oxalsäure-dimethylester und verseiften die erhaltenen Kondensationsprodukte zu den freien Oxalosäuren XIIb und XII d.

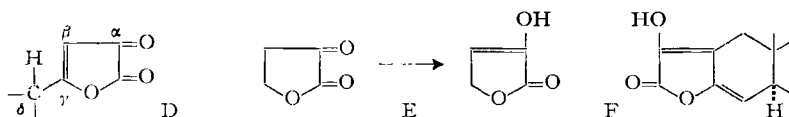


Bei der Behandlung der Oxalosäuren mit Essigsäureanhydrid und p-Toluolsulfosäure entstanden nun zwar Enollactone, welchen aber auf Grund der spektralen Daten im UV. und IR. nicht die Struktur vom Typus C zukommen konnte. Das Lacton aus XII d zeigte im UV. in Methylenchlorid-Lösung ein Maximum bei 320 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 5900), in alkoholischer Lösung aber ein Maximum bei 292 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10400). Im IR.-Spektrum wurden erwartungsgemäss keine Hydroxylbanden, dagegen Carbonylbanden bei 5,46  $\mu$ , 5,76  $\mu$  (Acetat) und eine sehr starke Bande bei 6,23  $\mu$  gefunden. Besonders interessant war das Verhalten der neuen Enollactone beim Erwärmen in Methanol: sie wandelten sich dabei in kurzer Zeit in die Methylester XIIa bzw. XIIe um. Das UV.-Spektrum der Enollactone in Alkohol entspricht denn auch genau demjenigen des durch Kondensation von Ve mit Oxalester erhaltenen Esters XII c. Da die Analysenwerte eine Anhydridformulierung eindeutig ausschlossen, dürfte unsern Enollactonen die Struktur XIIIa bzw. XIIIb zukommen. Unseres Wissens sind Enollactone dieser Struktur (D), welche am  $\delta$ -Kohlenstoffatom noch ein Wasserstoffatom besitzen<sup>17)</sup>, bisher nicht beschrieben worden. Solche Verbindungen zeigen

<sup>16)</sup> Vgl. z. B. U.S. Patent Nr. 2 740 783.

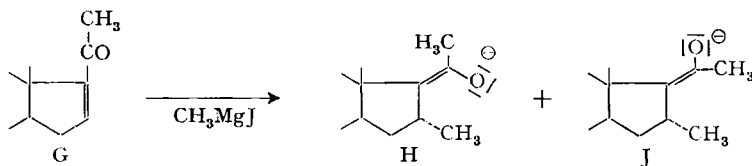
<sup>17)</sup> 5gliedrige  $\alpha$ -Keto-enollactone, welche in  $\delta$ -Stellung kein Wasserstoffatom, sondern einen aromatischen Ring aufweisen, sind verschiedentlich beschrieben worden. Vgl. z. B. a) A. B. NEILL & E. O. AMSTUTZ, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3687 (1951); b) W. J. HORTON, C. E. HUMMEL & H. W. JOHNSON, *ibid.* **75**, 944 (1953); diese Autoren beschrieben ebenfalls die leichte Methanolyse dieser Enollactone.

normalerweise, wie die fünfgliedrigen  $\alpha$ -Ketolactone E<sup>18)</sup> (im Gegensatz zu einfachen  $\alpha$ -Ketocestern<sup>19)</sup>) eine ausserordentlich starke Enolisierungstendenz, die von PLATTNER<sup>20)</sup> z. B. auch an einem Steroid-oxaloester (F) beobachtet wurde.



Die unerwartete Bildung der Enollactone vom Typus D (XIIIa und XIIIb) zeigt, ebenso wie die Schwierigkeiten bei der direkten Enolacetylierung der 20-Ketone vom Typus V, die bei den 16 $\alpha$ -Methyl-pregnan-Verbindungen stark erschwerte Ausbildung einer 17,20-Enol-Doppelbindung. Wir glauben, dass dies wohl zur Hauptsache auf eine sterische Hinderung zwischen der 16 $\alpha$ -Methyl- und der Methyl- bzw. Acetoxy-Gruppe am Kohlenstoffatom 20 zurückzuführen ist, welche der Ausbildung einer 17,20-Doppelbindung entgegensteht.

Die bisherigen Erfahrungen liessen also den Schluss zu, dass eine Enolisierung des 20-Ketons nach Einführung der 16 $\alpha$ -Methylgruppe grosse Schwierigkeiten bereitet. Andererseits ist eine Umkehrung in der Reihenfolge der Einführung der Substituenten in 16- und 17-Stellung auf einfache und stereospezifische Weise unmöglich, da durch die 17 $\alpha$ -Hydroxylgruppe der direkte Zugang zur 16-Stellung verschlossen wird. Die Betrachtung des Reaktionsablaufs der 1,4-GRIGNARD-Addition liess aber eine Umgehung der Schwierigkeiten möglich erscheinen. Die Tatsache, dass in unseren Fällen die GRIGNARD-Anlagerung in Gegenwart von Cuprochlorid (trotz überschüssiger GRIGNARD-Verbindung) in über 90-proz. Ausbeute gelang, bedeutet, dass in der Reaktionslösung die 20-Ketogruppe praktisch vollständig in einer nicht-ketonischen Form vorliegt. Auf Grund des Reaktionsmechanismus (G–J) musste diese Form ein Enolat-Metallsalz<sup>22)</sup> darstellen, in dem die 17,20-Enol-Doppelbindung bereits entstanden war, bevor der oben beobachtete sterische Effekt wirksam werden konnte.



Die Überführung dieses Enolats in ein Enolacylat sollte also direkt, ohne besondern Enolisierungsschritt, möglich sein. In der Tat gelang die Acylierung des Enolsalzes

<sup>18)</sup> W. H. PERKIN & R. ROBINSON, J. chem. Soc. **93**, 489 (1908), p. 508; A. KÖTZ, K. BLENDERMANN & J. MEYER, Ber. deutsch. chem. Ges. **45**, 3702 (1912); A. KÖTZ & J. MEYER, J. pr. Chem. [2] **88**, 261 (1913); H. SCHINZ & M. HINDER, Helv. **30**, 1349 (1947).

<sup>19)</sup> F. ARNDT, M. OZANSOY & H. ÜSTÜNYAR, Istanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Mecmuası, Yen. Seri **4**, 83 (1939) (Revue de la Faculté des Sciences de l'Université d'Istanbul, Nouv. Série).

<sup>20)</sup> PL. A. PLATTNER & L. M. JAMPOLSKY, Helv. **26**, 687 (1943).

<sup>21)</sup> Vorversuche, eine 17,20-Doppelbindung durch FAVORSKI-Umlagerung eines 21,21-Dibromids einzuführen, zeigten keinen einheitlichen Reaktionsverlauf, indem hier teilweise Umlagerung zu einem 17-Methyl-ätiensäure-Derivat einzutreten schien.

<sup>22)</sup> Vgl. dazu auch J. ROMO, J. SEPE & M. ROMERO, Bol. Inst. Quim. Univ. Autonom. Mex. **4**, 125 (1952).

aus I<sup>23)</sup> nach geeigneter Modifizierung der GRIGNARD-Reaktionsbedingungen in ausgezeichnete Ausbeute. Die in Tetrahydro-furan durchgeführte Addition war bereits nach Zugabe von 1,3–1,6 Mol-Äquivalenten Methylmagnesiumjodid vollständig, so dass bei der nachfolgenden Umsetzung mit Acetylchlorid keine grossen Mengen überschüssiger GRIGNARD-Verbindung zersetzt werden mussten<sup>24)</sup>. Interessanterweise entstand bei der Veresterung stets ein Gemisch der beiden an der 17,20-Doppelbindung geometrisch isomeren Enolacetate der Formel IV<sup>25)</sup>. Die Entstehung beider Isomeren bedeutet, dass die eintretende Methylgruppe und das Enolat-Ion nicht unbedingt *cis* angeordnet sein müssen (gemäss H), sondern dass die 1,4-Addition auch zur *trans*-Anordnung führen kann<sup>26)</sup>. Dass es sich bei den Acylierungsprodukten um die Enolacetate der angegebenen Struktur handelte, ging aus Verseifungsversuchen hervor. Sowohl das Gemisch als auch die beiden einzelnen Isomeren lieferten das selbe bekannte<sup>8)</sup> 16 $\alpha$ -Methyl-20-ke-ton Ve, welches durch Acetylierung in das Monoacetat Vf überging.

Durch direkte Acetylierung der in 16-Stellung methylierten Enolate konnten nun aus IIa–c ohne Schwierigkeiten die Enolacetate VIIa, VIIc und insbesondere auch das 20-Mono-enolacetat VIIb des 11,20-Diketons Vc in kristalliner Form gewonnen werden. In den meisten Fällen schied sich zuerst eines der beiden 20-Isomeren ab, während die Mutterlauge schlecht kristallisierte und unscharf schmelzende Gemische der Isomeren lieferte. Wie aus den IR.-Spektren zu schliessen war, enthielten die Rohprodukte in allen Fällen über 90% Enolacetat.

Da also für die vollständige 1,4-Addition an ein  $\Delta^{16}$ -20-Keton nur ein kleiner Überschuss von GRIGNARD-Verbindung notwendig ist, und sich mit unserer neuen Methode Enolacetate unter Vermeidung stark saurer Reaktionsbedingungen herstellen lassen, gelang nun auch die direkte Herstellung des 20-Mono-enolacetats XVI<sup>27)</sup> von 16 $\alpha$ -Methyl-progesteron (XV) aus 16-Dehydro-progesteron (XIV). Letzteres lieferte mit 1,3 Mol. Methylmagnesiumjodid in Tetrahydro-furan ein Reaktionsgemisch, aus dem durch Zersetzen mit Säure 16 $\alpha$ -Methyl-progesteron (XV)<sup>8)</sup> und durch Umsetzung mit Acetylchlorid das  $\Delta^{4:17,20}$ -16 $\alpha$ -Methyl-20-acetoxy-pregnadien-3-on (XVI) gewonnen werden konnte.

<sup>23)</sup> Die Benzoylierung einfacher, durch 1,4-Anlagerung von GRIGNARD-Verbindungen entstandener Enolate ist schon von E. P. KOHLER, M. TISHLER & H. POTTER, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2517 (1935), durchgeführt worden.

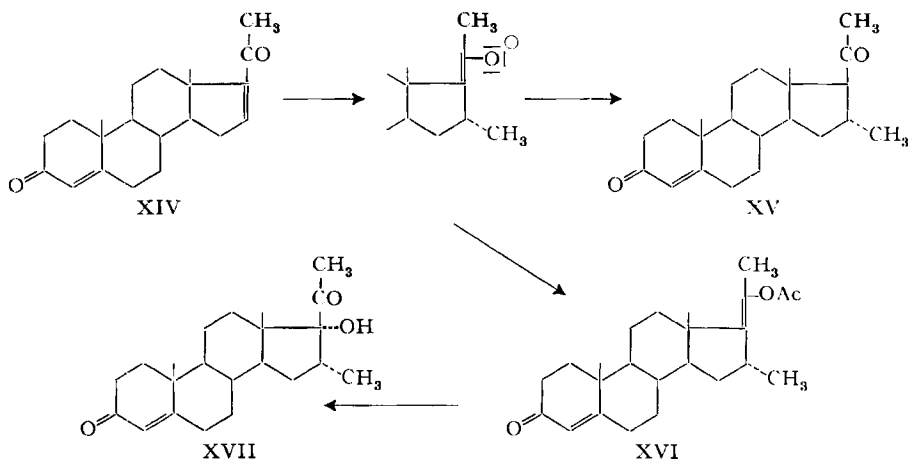
<sup>24)</sup> Der Tetrahydro-furan-Ring wird unter den Versuchsbedingungen zum Teil geöffnet, und nach Zugabe von Acetylchlorid bildet sich 1-Jod-4-acetoxy-butan. Diese Verbindung stört sowohl bei der Kristallisation der Enolacetate als auch bei der Persäureoxydation. Die Bildung dieses Nebenproduktes kann durch kurze Reaktionszeit und tiefe Temperatur zurückgedrängt werden.

<sup>25)</sup> Auch bei der normalen Enolacetylierung von 20-Ketonen entstehen Gemische der beiden isomeren Enolacetate: C. W. MARSHALL, T. H. KRITCHEVSKY, S. LIEBERMAN & T. F. GALLAGHER, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1837 (1948); L. F. FIESER & HUANG-MINLON, *ibid.* **71**, 1840 (1949).

<sup>26)</sup> Eine nachträgliche Umlagerung scheint uns kaum wahrscheinlich, da diese über die Ketoform führen müsste, was in unserem Falle ausgeschlossen ist. Schon E. R. ALEXANDER & G. R. CORAOR, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2721 (1951), haben gezeigt, dass ein cyclischer Übergangszustand für die 1,4-Addition von GRIGNARD-Verbindungen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone nicht wesentlich ist.

<sup>27)</sup> Das 20-Monoenolacetat des Progesterons ist früher von C. DJERASSI, J. GROSSMANN & G. H. THOMAS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3826 (1955), durch selektive Spaltung aus dem 3,20-Dienolacetat hergestellt worden.

Die sterische Hinderung durch die 16 $\alpha$ -Methylgruppe, welche schon die Enolisierung der 16 $\alpha$ -Methyl-20-ketone erschwert hatte, machte sich dann auch bei weiteren Reaktionen bemerkbar. So beanspruchte die Epoxydierung der Enolacetate IV<sup>28)</sup> und VIIa-c mit Phthalmonpersäure bedeutend längere Zeit<sup>29)</sup> als die Oxydation der entsprechenden, in 16-Stellung unsubstituierten Enolacetate. Aus diesem Grunde gelang im Enolacetat XVI die selektive Oxydation der Enoldoppelbindung neben der mit dem 3-Keton konjugierten  $\Delta^4$ -Doppelbindung nur schlecht, obwohl auf Grund der grösseren Elektronendichte an der Enoldoppelbindung der elektrophile Angriff der Persäure bevorzugt dort erwartet werden durfte. Nach Verseifung des rohen Oxydationsproduktes konnte das 16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron (XVII) nur in mässiger Ausbeute isoliert werden.



Beim Enolacetat IV liessen sich die beiden 20-Isomeren in fast reiner Form isolieren. Sie zeigten bei der Persäureoxydation, über welche später ausführlich berichtet werden soll, ein deutlich verschiedenes Verhalten: Während bei beiden Isomeren die 5,6-Doppelbindung zuerst oxydiert wurde, erfolgte der Angriff an der Enoldoppelbindung beim einen Isomeren merklich langsamer als beim andern. Die Oxydationsdauer bei Verwendung der Enolacetatgemische richtet sich deshalb nach der Oxydationsgeschwindigkeit des langsamer oxydierbaren Isomeren. Interessanterweise konnte in unseren Versuchen kein 17,20 $\beta$ -Epoxyd nachgewiesen werden; offenbar ist der dirigierende Effekt der  $\beta$ -ständigen 13-Methylgruppe so stark, dass selbst die zusätzliche Hinderung auf der  $\alpha$ -Seite durch die 16 $\alpha$ -Methylgruppe eine merkbare  $\beta$ -Epoxydierung nicht erzwingen kann.

Die Hinderung der 17,20-Doppelbindung liess sich auch präparativ ausnützen. So gelang es, aus kristallisiertem Enolacetat IV durch selektive Hydrierung der 5,6-Doppelbindung mit Hilfe eines Palladium-Katalysators zu VIIa und daraus durch nachfolgende Persäureoxydation und Hydrolyse in sehr guter Ausbeute zum gesättigten 17 $\alpha$ -Hydroxy-20-keton VIIIa zu gelangen. Die Reaktionsfolge, ausgehend

<sup>28)</sup> Über die Persäure-Oxydation von IV soll später ausführlich berichtet werden.

<sup>29)</sup> Diese Oxydationen wurden mit den Gemischen der beiden an der Enoldoppelbindung isomeren Enolacetate durchgeführt.



von 16-Dehydro-pregnenolon-acetat (I) über IV und VIIa stellt einen äusserst einfachen und ergiebigen Weg zur Herstellung des 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allo-pregnan-20-ons (VIIIa) dar, welcher die schwierige Enolisierung eines 16 $\alpha$ -Methyl-20-ketons vermeidet.

Die alkalische Verseifung der durch Persäureoxydation der Enolacetate VIIa-c gewonnenen rohen Epoxyde zu den schwerlöslichen 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Diolen vom Typus VIII bereitete im allgemeinen keine Schwierigkeiten. Einzig in der 11 $\alpha$ -Hydroxy-Reihe machte sich auch bei dieser Stufe der Einfluss der 16 $\alpha$ -Methylgruppe bemerkbar: Im 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetat VIIIe (sowie im 17,20-Epoxyd von VIIc) war die Verseifung der 11 $\alpha$ -Acetoxygruppe schwieriger als bei der entsprechenden 16-unsubstituierten Verbindung<sup>30)</sup>, so dass energischere Bedingungen angewandt werden mussten. Bei Verwendung von Natriummethylat in abs. Methanol gelang die Herstellung des Triols VIIId in besonders guter Ausbeute.

Für die präparative Herstellung der 17 $\alpha$ -Hydroxy-Verbindungen VIIIa, VIIIb und VIIId aus den  $\Delta^{16}$ -20-Ketonen IIa, IIb und IIc wurde auf die Reinigung aller Zwischenprodukte verzichtet. Die Endprodukte konnten auf diese Weise in einer Gesamtausbeute von 65–75% gewonnen werden.

Die Umwandlung von VIIIa in Dexamethason ist bereits von anderer Seite<sup>5)</sup> durchgeführt worden. Über diejenige der übrigen beschriebenen Zwischenprodukte aus Hecogenin soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

### Experimenteller Teil<sup>31)</sup>

#### a) Reaktionen in der 11-Desoxy-Reihe

**3 $\beta$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allo-pregnan-20-on (Va):** Zu einer GRIGNARD-Lösung aus 1 g Magnesium, 3,5 ml Methyljodid und 50 ml Äther wurden unter Rühren 95 ml Tetrahydro-furan getropft, wobei die GRIGNARD-Verbindung als farbloses Pulver grösstenteils ausfiel. Unter Rühren wurden 70 ml Lösungsmittel abdestilliert, worauf wir die Suspension auf 20° abkühlten und auf einmal mit 200 mg Cuprochlorid versetzten. Dann wurde tropfenweise unter Rühren eine Lösung aus 2,5 g  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-allo-pregnen-20-on (IIa) in 25 ml Tetrahydro-furan hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. bei 20° gerührt und darauf mit 50 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung, 10 ml Wasser und 50 ml Äther versetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Dann lösten wir den Rückstand heiss in 2 ml Tetrahydro-furan, verdünnten mit 5 ml Äther und liessen im Eisschrank stehen. Wir erhielten so 1,38 g 3 $\beta$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allo-pregnan-20-on (Va), welches bei 200–201° schmolz.  $[\alpha]_D^{26} = +67^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,045 in Chloroform). IR.-Spektrum: 2,75  $\mu$  (Hydroxyl); 5,87  $\mu$  (Keton).

$C_{22}H_{36}O_2$  (332,51) Ber. C 79,46 H 10,92% Gef. C 79,34 H 10,83%

**3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allo-pregnan-20-on (Vb):** Zu einer GRIGNARD-Lösung, hergestellt aus 0,4 g Magnesium und 1,1 ml Methyljodid in 25 ml Äther, wurden unter Rühren 50 ml Tetrahydro-furan gefügt. Der grössere Teil der GRIGNARD-Verbindung wurde dadurch als farbloses Pulver ausgefällt. Durch Erwärmen unter Rühren wurden 35 ml Lösungsmittel abdestilliert, wodurch der Äther aus dem Reaktionsgemisch weitgehend entfernt wurde. Die auf 20° abge-

<sup>30)</sup> Vgl. z. B. O. MANCERA, J. ROMO, F. SONDHEIMER, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, J. org. Chemistry **17**, 1066 (1952); E. P. OLIVETO, H. L. HERZOG, M. A. ILONIK, H. E. JORGENSEN & E. B. HERSHBURG, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3651 (1953).

<sup>31)</sup> Die Smp. sind unter dem Mikroskop oder im Flüssigkeitsbad bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER double-beam-Instrument, Mod. 21, aufgenommen; wenn nicht anders angegeben, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die UV.-Spektren wurden, wenn nichts anderes vermerkt, in Feinsprit aufgenommen.

kühlte Suspension wurde in Stickstoffatmosphäre unter kräftigem Rühren zuerst auf einmal mit 0,1 g Cuprochlorid und sofort danach bei der gleichen Temperatur innerhalb von 3 Min. mit einer Lösung von 3,58 g  $\Delta^{18,3\beta}$ -Acetoxy-allopregnen-20-on (IIa) in 20 ml Tetrahydro-furan versetzt. Das gelb gefärbte Reaktionsgemisch wurde 30 Min. bei Zimmertemperatur weitergerührt und danach tropfenweise mit 20 ml gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung, gefolgt von 50 ml Äther, versetzt. Darauf trennten wir die organische Schicht ab und wuschen sie mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und Ammoniumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde eingedampft. Wir erhielten so Vb in 95% d. Th. zunächst als zähes Öl, welches beim Anreiben mit wenig Äther sofort durchkristallisierte. Im IR.-Spektrum dieses Produktes war weder Ausgangsmaterial (IIa) noch in Stellung 3 verseiftes Produkt (Va) nachweisbar. Die Esterbande von Vb lag bei 5,77  $\mu$ , die Ketonbande bei 5,86  $\mu$ .

Beim Verseifen dieses Rohproduktes mit methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung gewannen wir in 93-proz. Ausbeute das oben beschriebene  $3\beta$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (Va) vom Smp. 200–201°,  $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,025 in Chloroform).

$\Delta^{17,20,3\beta}$ , 20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnen (VIIa): Zu einer GRIGNARD-Lösung, hergestellt aus 0,4 g Magnesium und 1,1 ml Methyljodid in 25 ml Äther, wurden unter Rühren 50 ml Tetrahydro-furan gefügt und durch Erwärmen und Rühren 35 ml Lösungsmittel abdestilliert. Die auf 20° abgekühlte Suspension wurde im Stickstoffstrom zuerst mit 0,1 g Cuprochlorid und danach bei der gleichen Temperatur innerhalb von 3 Min. mit einer Lösung von 3,58 g  $\Delta^{18,3\beta}$ -Acetoxy-allopregnen-20-on (IIa) in 20 ml Tetrahydro-furan versetzt. Das gelb gefärbte Reaktionsgemisch wurde 30 Min. bei Zimmertemperatur weitergerührt und danach tropfenweise mit einer Lösung aus 1,1 ml Acetylchlorid in 10 ml Tetrahydro-furan behandelt. 30 Min. später verrührten wir das wieder farblos gewordene Reaktionsgemisch mit 50 ml Äther und 30 ml wässriger Ammoniumchlorid-Lösung. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und erneut mit Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Den amorphen Rückstand trockneten wir 2 Std. im Hochvakuum bei 80°.

Das IR.-Spektrum dieses Produktes (4,17 g) sowie die Enoltitration mit Brom zeigten, dass es zu 90–95% aus einem Gemisch der in Stellung 20 isomeren  $\Delta^{17,20,3\beta}$ , 20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnene (VIIa) bestand. Die beiden isomeren Enolacetate liessen sich durch Kristallisation aus Pentan weitgehend trennen. Löste man 4,17 g der amorphen Substanz in 7 ml warmem Pentan und liess für einige Std. im Kühlschrank stehen, so kristallisierte zunächst eine Fraktion, die bei 102° schmolz. Aus der eingeeengten Mutterlauge liess sich eine andere Fraktion gewinnen, die bei 140° schmolz. Im Misch-Smp. zeigten diese Fraktionen eine Depression von 20°. Beide liessen sich zu 100% mit Brom tritrieren. Im IR.-Spektrum besass das bei 140° schmelzende Produkt eine intensive, breite Bande bei 5,76  $\mu$ –5,80  $\mu$ , eine weniger intensive Inflexion bei 5,88  $\mu$  und eine Bande bei 8,42  $\mu$  von mittlerer Intensität. Das IR.-Spektrum des bei 102° schmelzenden Produktes zeigte in der 5,78  $\mu$  Region eine aufgespaltene Doppelbande, ebenfalls eine Inflexion bei 5,87  $\mu$  und eine relativ schwache Bande bei 8,45  $\mu$ . Analyse des kristallisierten Gemisches (Smp. 100–140°).

$C_{26}H_{40}O_4$  (416,58) Ber. C 74,96 H 9,68% Gef. C 74,99 H 9,46%

$\Delta^{5,17,20,3\beta}$ , 20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnadien (IV): Wurde zu einer wie am Beispiel zur Herstellung von Verbindung VIIa beschriebenen GRIGNARD-Lösung aus 0,4 g Magnesium und 1,1 ml Methyljodid nach Zugabe von 0,1 g Cuprochlorid eine Lösung von 3,56 g  $\Delta^{5,16,3\beta}$ -Acetoxy-pregnadien-20-on (I) in 20 ml Tetrahydro-furan gesetzt und anschliessend mit 1,1 ml Acetylchlorid acetyliert, so erhielten wir nach der beschriebenen Aufarbeitungsweise 4,2 g amorphes Rohprodukt. Dieses wurde in 8 ml Pentan gelöst, 90 Std. bei –3° stehengelassen und das Kristallisat filtriert und getrocknet (3,82 g Kristalle, welche bei 95–98° schmolzen). Dieses Produkt bestand aus einem Gemisch der beiden in 20-Stellung isomeren  $\Delta^{5,17,20,3\beta}$ , 20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnadiene (IV). Durch fraktionierte Kristallisation aus Äther und Methanol liessen sich die 2 Isomeren in reiner Form gewinnen, welche folgende Eigenschaften besaßen.

Isomer I: Smp. 141–144°,  $[\alpha]_D^{25,6} = -61,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,204 in Chloroform). IR.-Spektrum: 5,75  $\mu$  (Acetate); 5,88  $\mu$  (Enoldoppelbindung) und 8,10  $\mu$  + 8,18  $\mu$  (Acetate).

$C_{26}H_{38}O_4$  (414,56) Ber. C 75,32 H 9,24% Gef. C 75,12 H 9,05%

Isomer II: Smp. 112–114°,  $[\alpha]_D^{25} = +43,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,002$  in Chloroform). IR.-Spektrum: 5,75  $\mu$  (Acetate); 5,86  $\mu$  (Enoldoppelbindung) und 8,10  $\mu$  + 8,17  $\mu$  (Acetate).

$C_{28}H_{38}O_4$  (414,56) Ber. O 15,44% Gef. O 15,51%

3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (VIIIa): a) Aus VIIa: 821 mg eines Gemisches der *cis-trans*-isomeren  $\Delta^{17,20}$ -3 $\beta$ ,20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnene (VIIa), gelöst in 20 ml Äther, wurden mit 2 Äquivalenten Phtalmonopersäure in Äther behandelt. Nach 40 Std. wurde die ätherische Lösung mit wässriger Natriumcarbonat-, Natriumthiosulfat- und Kochsalz-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das rohe Oxydationsgemisch lösten wir in 32 ml Methanol und versetzten die heisse Lösung mit einer Lösung von 400 mg Kaliumcarbonat in 8 ml Wasser. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. unter Rückfluss gekocht und danach im Vakuum weitgehend vom Methanol befreit, wobei das 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (VIIIa) kristallin ausfiel. Nach dem Filtrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen wog das Produkt 720 mg und schmolz bei 243–245°. Nach Umkristallisieren aus Methanol stieg der Smp. auf 247–248°.

$C_{22}H_{36}O_3$  (348,51) Ber. C 75,81 H 10,41% Gef. C 75,83 H 10,36%

b) Aus IV: Eine Lösung von 9,69 g eines kristallisierten Gemisches der beiden in 20-Stellung isomeren  $\Delta^{5,17,20}$ -3 $\beta$ ,20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnadiene (IV) in 200 ml Feinsprit wurde nach Zugabe von 1,0 g 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator 8 Std. unter Wasserstoff geschüttelt. Nach dieser Zeit kam die Wasserstoffaufnahme fast vollständig zum Stillstand. Wir saugten vom Katalysator ab, wuschen den Filtrückstand mit Methylenchlorid nach und dampften das Filtrat im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein. Das IR.-Spektrum des Rohprodukts zeigte immer noch die doppelte Esterbande bei 5,76  $\mu$  und 5,80  $\mu$  sowie als Inflexion die Enolbande bei 5,88  $\mu$  und war praktisch identisch mit dem aus IIa hergestellten 16 $\alpha$ -Methyl-20-enolacetat VIIa.

Das rohe Hydrierungsprodukt wurde in 40 ml m. ätherischer Phtalmonopersäure-Lösung gelöst und bei 25° 3 Tage stehengelassen, wobei sich Phtalsäure in farblosen Kristallen abschied. Wir verdünnten mit 200 ml Äther, gossen vom Niederschlag ab und wuschen die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ferrosulfat-haltigem Wasser, trockneten und dampften im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in 400 ml Methanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 5,0 g Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser 2 Std. unter Stickstoff unter Rückfluss gekocht. Schon nach kurzer Zeit begann sich das Reaktionsprodukt in Kristallen auszuscheiden. Nach Ablauf der Reaktionszeit gaben wir 300 ml Wasser zu, liessen abkühlen und saugten ab. Wir erhielten ein fast reines Rohprodukt vom Smp. 226–232°. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielten wir in zwei Fraktionen zusammen 6,90 g reines 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (VIIIa), das mit dem unter a) beschriebenen VIIIa keine Erniedrigung des Smp. gab.

$\Delta^{5,3\beta}$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnen-20-on (Ve)<sup>8</sup>: 800 mg des bei 95–98° schmelzenden Isomere ngemisches IV oder der reinen Isomeren vom Smp. 141–144° bzw. 112–114°, gelöst in 32 ml Methanol, wurden mit einer Lösung von 400 mg Kaliumcarbonat in 8 ml Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 30 Min. unter Rückfluss gekocht, wonach im Vakuum weitgehend vom Methanol befreit wurde. In allen drei Fällen kristallisierte nach dieser Operation das gleiche Produkt Ve aus, welches nach Umkristallisieren aus Methanol bei 186–187° schmolz.  $[\alpha]_D^{20} = +9,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,8774$  in Alkohol).

$\Delta^{5,3\beta}$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnen-20-on (Vf)<sup>8</sup>: 100 mg  $\Delta^{5,3\beta}$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnen-20-on (Ve) wurden in 15 ml Pyridin gelöst und mit 1,2 Äquivalenten Acetanhydrid behandelt. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft, mit 5 ml Wasser und 20 ml Äther durchgeschüttelt, die ätherische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, verdünnter Salzsäure und Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, Vf, wurde aus Methanol umkristallisiert und schmolz bei 180–181°.

$\Delta^{5,3\beta}$ ,21-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnen-20-on (XI): Zu einer GRIGNARD-Lösung aus 4 g Magnesium und 15 ml Methyljodid in 300 ml abs. Äther gaben wir 600 ml abs. Tetrahydrofuran und destillierten den Äther und den Methyljodidüberschuss vollständig ab. Die auf 20° abgekühlte Suspension versetzten wir darauf im Stickstoffstrom unter Rühren mit 800 mg Cuprochlorid und anschliessend innerhalb 20 Min. mit einer Lösung von 10 g  $\Delta^{5,16}$ -3 $\beta$ -Hydroxy-21-acetoxy-pregnadien-20-on (X) in 100 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach 30minütigem Rühren wurde auf 0°

abgekühlt, vorsichtig mit 200 ml einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung und dann mit Äther versetzt. Den Rückstand (12,8 g) der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften organischen Lösung acetylierten wir während 20 Std. mit einer Mischung von 15-ml Pyridin und 30 ml Acetanhydrid. Dann wurde auf Wasserezusatz im Vakuum eingedampft und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wuschen wir nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verd. Soda-Lösung und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Durch Umlösen des Rückstandes aus Methanol erhielten wir 6,75 g des  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnen-20-ons (XI) vom Smp. 155–170°. Die Analysenprobe wurde aus Aceton-Hexan-Gemisch umkristallisiert und schmolz bei 158–170°.  $[\alpha]_D^{27} = +1,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,738$  in Chloroform). IR.-Spektrum: 5,71  $\mu$  (21-Acetat); 5,78  $\mu$  (stark, 20-Keton + 3-Acetat) und 8,15  $\mu$  (Acetat).

$C_{26}H_{38}O_5$  (430,56) Ber. C 72,52 H 8,90% Gef. C 72,86 H 8,70%

**16 $\alpha$ -Methyl-progesteron (XV)<sup>8</sup>:** Je 30 ml trockenes, peroxydfreies Tetrahydro-furan und trockenes Toluol wurden mit 10 ml einer 2,14-m. Methylmagnesiumjodid-Lösung (mit grossem Magnesiumüberschuss bereitet aus 4 g Magnesiumspänen, 3,2 ml Methyljodid und 53 ml Äther und Abdestillieren des grösseren Teiles des Äthers) in einer Stickstoffatmosphäre zusammengegeben und erwärmt, bis die Temperatur im Gemisch 78° betrug, wobei 17 ml Lösungsmittel abdestillierten. Nach Abkühlen auf 25° setzten wir 100 mg trockenes Cuprochlorid zu und liessen dieses während 5 Min. mit dem GRIGNARD-Gemisch rühren. Durch das Abdestillieren von Lösungsmittel, sowie durch 3 gezogene Proben des Reaktionsgemisches zu je 4 ml, war dessen Volumen auf 41 ml zurückgegangen. Die am Ende der Vorbehandlung gezogene Probe entwickelte mit 25-proz. Ammoniumchlorid-Lösung 20,7 ml Methan, was einem Gehalt des Reaktionsgemisches an GRIGNARD-Komplex von 9,47 Millimol entsprach. Nun liess man bei –10° bis 0° eine Lösung von 1,6 g 16-Dehydro-progesteron (XIV) in 30 ml Toluol auf einmal zufließen und nach Entfernen der äusseren Kühlung während 30 Min. bei –10° bis +12° reagieren. Das Aufarbeiten erfolgte durch Vermischen mit überschüssiger Ammoniumchlorid-Lösung unter Zusatz von wenig Natriumthiosulfat, Aufnehmen in Benzol, Trocknen und Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum. Beim Vermischen des Rohproduktes mit wenig Äther wurden 1,2 g kristallines XV gewonnen, chromatographische Reinigung der Mutterlauge lieferte weitere 0,25 g. Das aus n-Hexan umkristallisierte Produkt schmolz bei 137–138°.  $\epsilon_{241\text{ m}\mu} = 14400$ . IR.-Spektrum: 5,87  $\mu$  (20-Keton) und 5,98  $\mu$  + 6,17  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

$C_{22}H_{32}O_2$  (328,48) Ber. C 80,44 H 9,83% Gef. C 80,48 H 9,83%

**16 $\alpha$ -Methyl-progesteron-20-enolacetat (XVI):** 12,75 g 16-Dehydro-progesteron (XIV) wurden in 200 ml abs. Toluol unter Stickstoff gelöst und auf 10° abgekühlt. Im Verlauf von 50 Min. versetzten wir bei 9° bis 11° unter Rühren mit 265 ml einer 0,39-m. Suspension von Methylmagnesiumjodid-Komplex in Tetrahydro-furan, welche 500 mg Cuprochlorid enthielt. Die Gehaltsbestimmung an aktivem GRIGNARD-Komplex erfolgte, wie bei der Herstellung von XV beschrieben. Nach weiteren 5 Min. Reaktionszeit lieferte eine gezogene Probe des Reaktionsgemisches nach dem Zerlegen (mit Ammoniumchlorid-Lösung unter Zusatz von wenig Natriumthiosulfat, Aufnehmen in Benzol, Trocknen und Verdampfen der Lösungsmittel im Vakuum) ein Infrarotspektrum, welches das Verschwinden der 6,33  $\mu$ -Bande des  $\Delta^{16}$ -20-Ketons zeigte, während die 6,18  $\mu$ -Bande des  $\Delta^4$ -3-Ketons noch erhalten war.

Das Reaktionsgemisch wurde nun 10–20 Min. nach beendeter Zugabe der GRIGNARD-Suspension im Verlauf einer Min. bei 10–15° mit einer Lösung von 6 ml Acetylchlorid in 50 ml Tetrahydro-furan versetzt, nach weiteren 20 Min. Reaktionszeit neuerdings auf 10° abgekühlt und durch Zugabe eines auf 5° vorgekühlten Gemisches von 80 ml 25-proz. Ammoniumchlorid-Lösung und 25 ml 25-proz. Natriumthiosulfat-Lösung zerlegt. Nach wenigen Min. Rühren trennten wir die wässrige Schicht ab und schüttelten diese einmal mit Benzol aus, welches auch zum Nachextrahieren der weiteren wässrigen Waschlösungen diente. Die organische Schicht wurde nochmals mit Ammoniumchlorid-Natriumthiosulfat-Lösung (gleiche Menge wie oben) und danach mit 100 ml Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die schwach trüben, vereinten organischen Lösungen liessen sich durch zweimaliges Rühren mit wasserfreiem Natriumsulfat klären und trocknen. Das nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum zurückgebliebene Rohprodukt, welches zu etwa 80% aus dem Gemisch der isomeren Enolacetate XVI bestand, lieferte auf Zusatz von Äther 2,6 g Kristalle des einen Isomeren, welche aus Äther umgelöst bei 178–180°

schmolzen.  $\epsilon_{230\text{ m}\mu} = 15\,500$ . IR.-Spektrum:  $5,72\mu$  und  $8,21\mu$  (Acetat);  $5,98\mu$  (3-Keton und Enol) und  $6,17\mu$  ( $\Delta^4$ -Doppelbindung).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$  (370,51) Ber. C 77,80 H 9,25% Gef. C 77,50 H 9,11%

Durch Chromatographie an Florisil und Eluieren mit Hexan-Aceton-(95:5)-Gemisch wurden aus den mittleren Fraktionen 7,2 g des nach IR.-Spektrum reinen Enolacetatgemisches gewonnen, welches jedoch nur langsam und teilweise kristallisierte. Aus den späteren Fraktionen konnte eine sehr geringe Menge nicht umgesetztes 16-Dehydro-progesteron (XIV) isoliert werden.

*16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron (XVII)*: 11,1 g rohes Enolacetat XVI, in 110 ml Äther gelöst, wurden bei  $20^\circ$  mit 100 ml einer 0,76-m. Lösung von Phtalmonopersäure in Essigester vermischt. Nach  $5\frac{1}{2}$  Std. bei  $18\text{--}23^\circ$  war der oxydimetrische Titer auf 58% des Anfangswertes gesunken. Nun verdünnten wir das Reaktionsgemisch mit Benzol und wuschen die organische Lösung nacheinander mit Lösungen von Natriumthiosulfat, Soda (eiskalt) und Kochsalz. Nach Trocknen und Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum blieben 11 g rohes Epoxydationsprodukt zurück, welches in 500 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 6,4 g Kaliumcarbonat in 126 ml Wasser durch  $2\frac{1}{4}$ stündiges Kochen in einer Stickstoffatmosphäre verseift wurde. Wir entfernten das Methanol durch Einengen bei Raumtemperatur im Vakuum und schüttelten mit Chloroform aus. Die Chloroformauszüge hinterliessen nach Trocknen und Einengen 7,5 g Rohprodukt, welches durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Aktivität II) gereinigt wurde. Nach Anfangseluaten mit Benzol, welche 16 $\alpha$ -Methyl-progesteron (XV) enthielten, gewannen wir durch Eluieren mit Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch das 16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron (XVII) als Kristalle vom Smp.  $217\text{--}220^\circ$ .  $\epsilon_{242\text{ m}\mu} = 16\,600$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{27,5} = +37,3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0715$  in Chloroform). IR.-Spektrum:  $2,76\mu$  +  $2,87\mu$  (Hydroxyl);  $5,80\mu$  (20-Keton) und  $5,99\mu$  +  $6,16\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$  (344,48) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,83 H 9,64%

*A<sup>6</sup>-3 $\beta$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnen-20-on-21-oxalösäure-methylester (XIIc)*: 1,59 g Natrium wurden in 17,5 ml abs. Methanol gelöst und das überschüssige Methanol wurde nach Zugabe von 50 ml Toluol abdestilliert (bis Destillationstemperatur auf  $108^\circ$  stieg). Zur abgekühlten Lösung gaben wir anschliessend 12,1 g Oxalsäure-dimethylester und 100 ml abs. Benzol und schliesslich 5,0 g 16 $\alpha$ -Methylpregnenolon Ve. Dann wurde 16,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich das Natriumsalz des Kondensationsprodukts bald in Form einer dicken Gallerte abschied. Die Mischung gossen wir in 200 ml Hexan, saugten ab und wuschen den Rückstand mit 100 ml Äther nach. Das Natriumsalz wurde anschliessend in 350 ml Methanol aufgeschlämmt und nach Zugabe von 35 ml Wasser mit 2-n. Salzsäure unter Rühren bis zur bleibenden, sauren Reaktion angesäuert, wobei die Substanz fast vollständig in Lösung ging. Nach 2 Std. wurden 100 ml Wasser zugesetzt. Das Gemisch wurde im Wasserstrahlvakuum auf ca. 150 ml eingengt und mit 100 ml Wasser verdünnt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Dabei erhielten wir 5,273 g rohen Oxaloester XIIc. Eine aus Äther-Hexan und Äther umkristallisierte Probe des Oxaloesters XIIc schmolz bei  $163\text{--}164^\circ$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = 0^\circ$  ( $c = 1,02$  in Chloroform). UV.-Spektrum:  $\epsilon_{293\text{ m}\mu} = 10\,250$ . IR.-Spektrum: Banden bei  $2,77\mu$  (OH);  $5,74\mu$  (Ester);  $6,12\mu$  und  $6,27\mu$  (Enoldoppelbindung und Keton).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$  (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 71,90 H 8,62%

*Verseifung von XIIc zur Oxalösäure XIId*: Der oben erhaltene rohe Oxaloester XIIc wurde in 250 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 2,5 g Kaliumhydroxyd in 18 ml Methanol und 2 ml Wasser 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann säuerten wir mit 40 ml 2-n. Salzsäure an, gaben 100 ml Wasser zu und dampften im Wasserstrahlvakuum auf ca. 80 ml ein, gaben nochmals 50 ml Wasser zu und trennten die ausgefallene Säure durch Filtration ab. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Wir erhielten so 3,54 g rohe Säure XIId vom Smp.  $225\text{--}227^\circ$ .

*Enolisierung von XIId zu XIIIb*: 2,5 g der oben beschriebenen Säure XIId wurden in 25 ml Essigsäureanhydrid nach Zugabe von 75 mg p-Toluolsulfosäure 29 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung gelb färbte, jedoch keine klare Lösung entstand. Dann wurde bei  $50^\circ$  Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum zur Sirupkonsistenz eingedampft, der Rückstand in 150 ml Benzol gelöst und die Lösung zweimal mit je 50 ml 0,5-n. Sodalösung gewaschen. Das dabei anfallende Natriumsalz wurde abgesaugt und die Benzollösung mit Wasser gewaschen. Alle wässrigen Lösungen wurden einmal mit Benzol nachextrahiert. Aus den getrockneten Benzol-

lösungen erhielten wir nach dem Eindampfen 2,425 g eines Öls, aus welchem sich bei Zugabe von Äther 1,013 g gelbe Kristalle abschieden. Sie schmolzen bei 112–117° unter starker Zersetzung. Nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther zersetzten sich die erhaltenen gelben Nadelchen bei 145–146°, wonach die Schmelze teilweise wieder erstarrte und dann erst über 220° wieder schmolz. UV.-Spektrum in Methylenchlorid:  $\epsilon_{320\text{ m}\mu} = 5900$ . IR.-Spektrum: Banden bei 5,46  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton); 5,76  $\mu$  (Acetat und Keton); 6,23  $\mu$  (Enoldoppelbindung, sehr stark).

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5$  (426,53) Ber. C 73,21 H 8,04% Gef. C 73,03 H 7,89%

*A<sup>5</sup>-3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-pregnen-20-on-21-oxalosäure-methylester (XIIe)*: Wurde eine Probe der Verbindung XIIIb in Methylenchlorid-Methanol erwärmt, so verschwand die gelbe Farbe augenblicklich und man erhielt beim Einengen Kristalle vom Smp. 155–158°. Es handelt sich dabei um den Methylester XIIe.  $[\alpha]_D^{24} = +3,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,045$  in Chloroform). UV.-Spektrum:  $\epsilon_{291\text{ m}\mu} = 9700$ . IR.-Spektrum: Banden bei 5,76  $\mu$  (Ester + Acetat); 6,11  $\mu$  und 6,25  $\mu$  (Keton + Enol).

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_6$  (458,70) Ber. C 70,71 H 8,35% Gef. C 70,78 H 8,46%

### b) Reaktionen in der 11-Keto-Reihe

*3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11,20-dion (Vc)*: Zu einer GRIGNARD-Lösung aus 2 g Magnesium und 8 ml Methyljodid in 75 ml abs. Äther gaben wir 150 ml abs. Tetrahydro-furan und destillierten den Äther und den Methyljodid-Überschuss vollständig ab. In die auf 20° abgekühlte Suspension wurden unter Rühren im Stickstoffstrom zunächst 400 mg Cuprochlorid gegeben und dann 5 g *A<sup>18</sup>-3 $\beta$ -Acetoxy-allopregnen-11,20-dion (IIb)*, gelöst in 100 ml abs. Tetrahydro-furan, innerhalb 10 Min. getropft. Die Suspension rührten wir dann noch 30 Min., kühlten sie auf 0° ab und versetzten sie vorsichtig mit 125 ml einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung. Dann wurde mit Äther verdünnt und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die so erhaltenen 5,19 g Rohprodukt lösten wir in 10 ml Pyridin und 20 ml Acetanhydrid, worauf die Lösung 20 Std. bei 20° stehengelassen und dann auf Wasser-Zusatz im Vakuum eingedampft wurde. Nach Zugabe von Äther wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen 5,18 g Rückstand wurden darauf an 140 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. In den Benzol-Fractionen befand sich das *3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11,20-dion (Vc)*, von dem wir nach Umlösen aus Äther-Pentan-Gemisch 4,58 g erhielten. Der Smp. war doppelt: die erhaltenen Nadeln schmolzen zuerst bei 144° und kristallisierten dann wieder zu Prismen, die definitiv bei 151° schmolzen.  $[\alpha]_D^{27} = +80^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9790$  in Chloroform). IR.-Spektrum: 5,79  $\mu$  (Acetat); 5,86  $\mu$  (11-Keton + 20-Keton); 8,13  $\mu$  (Acetat).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$  (388,52) Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,40 H 9,26%

*3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-allopregnan-11,20-dion (VIIIc), 3 $\beta$ -Acetoxy-9 $\alpha$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11,20-dion (III) und 3 $\beta$ -Acetoxy-9 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11,20-dion (VI)*: Zu einer Lösung von 200 mg *3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11,20-dion (Vc)* in 1,4 ml Tetrachlorkohlenstoff gaben wir 0,62 ml einer Mischung von 90 ml Acetanhydrid und 0,66 ml 70-proz. Perchlorsäure. Nach 5stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die braun gefärbte Lösung auf Wasser und 40 mg Natriumacetat gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Die ätherischen Lösungen schüttelten wir zweimal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser aus. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften organischen Lösungen wurde, gelöst in Petroläther, durch 1 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert unter Nachwaschen mit 50 ml Petroläther. Nach Eindampfen des Eluates im Vakuum versetzten wir den Rückstand mit 3 ml 0,24-m. Phtalmonopersäure-Lösung in Äther und liessen 17 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde mit 50 ml Äther verdünnt, zweimal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrigen Lösungen extrahierten wir noch zweimal mit 50 ml Äther, worauf die organischen Lösungen vereint, getrocknet und eingedampft wurden. Den Rückstand lösten wir in 15 ml 0,3-n. Natronlauge in 50-proz. Alkohol und liessen 1 Std. bei Zimmertemperatur rühren. Dann wurde auf 60 ml halbgesättigte Kochsalzlösung gegossen, dreimal mit 120 ml Äther extrahiert, mit halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand acetylierten wir über Nacht mit einer Mischung von 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid. Am folgenden Tag wurde bei Wasserstrahlvakuum eingedampft, mit Benzol versetzt, wieder im

Vakuum eingedampft und diese Operation noch mehrmals wiederholt. Den Rückstand chromatographierten wir an 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität III). In den mit Benzol-Petroläther-Gemischen (1:9 bis 1:1) eluierten Fraktionen befand sich das als Ausgangsmaterial verwendete 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11,20-dion (Vc), dessen Gewicht nach Umlösen aus Äther-Petroläther-Gemisch 50 mg betrug. Die Rückstände der ersten Benzoleluate gaben nach Umlösen aus Äther-Petroläther-Gemisch 26 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-allopregnan-11,20-dion (VIIIc), das nach weiterem Umlösen bei 171–172° schmolz.  $[\alpha]_D^{29} = +9^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,4597$  in Chloroform); IR.-Spektrum: Banden bei 2,77  $\mu$  + 2,87  $\mu$  (Hydroxyl); 5,78  $\mu$  (Acetat); 5,86  $\mu$  (11-Keton + 20-Keton) und 8,11  $\mu$  (Acetat).

$C_{24}H_{36}O_5$  (404,53) Ber. C 71,25 H 8,97% Gef. C 71,30 H 9,09%

Mit den späteren Benzolfractionen eluierten wir noch 35 mg des 3 $\beta$ -Acetoxy-9 $\alpha$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11,20-dions (III), das nach mehrmaligem Umlösen aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch bei 208–209,5° schmolz.  $[\alpha]_D^{29} = +95^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,901$  in Chloroform). IR.-Spektrum: Banden bei 2,78  $\mu$  (Hydroxyl); 5,79  $\mu$  (Acetat); 5,86  $\mu$  (11-Keton + 20-Keton) und 8,13  $\mu$  (Acetat).

$C_{24}H_{36}O_5$  (404,53) Ber. C 71,25 H 8,97% Gef. C 71,35 H 9,12%

Wurde die Enolacetylierung mit einem Gemisch von Acetanhydrid und p-Toluolsulfosäure (Vorschrift: T. H. KRITCHEVSKY, D. L. GARMAISE & T. F. GALLAGHER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 483 (1952)) vorgenommen und mit einem starken Überschuss an Benzopersäure oxydiert, so wurden neben wenig Ausgangsmaterial Vc und der 9 $\alpha$ -Hydroxy-Verbindung III beträchtliche Mengen an 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-9 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-allopregnan-11,20-dion (VI) vom Smp. 220,5–221° erhalten.  $[\alpha]_D^{27} = +38^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9555$  in Chloroform). IR.-Spektrum in Nujol: 2,85  $\mu$  + 2,91  $\mu$  (Hydroxyl); 5,76  $\mu$  (Acetat); 5,88  $\mu$  (mit Inflexion bei 5,86  $\mu$ ) (11-Keton + 20-Keton) und 8,03  $\mu$  (Acetat).

$C_{24}H_{36}O_6$  (420,53) Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,50 H 8,55%

$\Delta^{17,20}$ -3 $\beta$ ,20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnen-11-on (VIIb): Zu einer aus 1 g Magnesium hergestellten Lösung von Methylmagnesiumjodid in 80 ml Äther gaben wir 190 ml abs. Tetrahydrofuran und destillierten anschliessend innert einer halben Std. 150 ml Lösungsmittel ab. Die auf 10° abgekühlte Restlösung wurde zunächst mit 250 mg Cuprochlorid und dann bei einer Badtemperatur von 20° innert 45 Sek. mit einer Lösung von 7 g  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-allopregnen-11,20-dion (IIb) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran unter Nachspülen mit 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die Temperatur stieg dabei auf 31° und das Reaktionsgemisch färbte sich gelb. Nach 30 min. Rühren liessen wir wieder unter Kühlung mit einem Bad von 20° innert 1 $\frac{3}{4}$  Min. eine Mischung von 3 ml Acetylchlorid und 25 ml Tetrahydrofuran zutropfen, wobei die Temperatur auf 29° stieg und die Farbe von gelb nach grau umschlug. Dann liessen wir 40 Min. bei Zimmertemperatur rühren, kühlten auf 10° ab und liessen nacheinander 30 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung, 50 ml Äther und 30 ml Wasser zufließen. Der aus zwei klaren Schichten bestehende Kolbeninhalt wurde mit 100 ml Äther in einen Scheidetrichter gespült, worauf wir gut durchschüttelten, die wässrige Phase abtrennten und diese erneut mit 75 ml Äther extrahierten. Die organischen Phasen wurden nacheinander zweimal mit 50 ml m. Natriumthiosulfat-Lösung, einer Mischung von 50 ml gesättigter Kochsalzlösung und 15 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zunächst bei Normaldruck und dann bei Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand lösten wir in Xylol, dampften im Vakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal. Die Lösung des so erhaltenen Öles in 50 ml Hexan wurde durch 8 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) unter Nachwaschen mit 250 ml Hexan filtriert. Den Rückstand des eingedampften Eluates trockneten wir 1 $\frac{1}{2}$  Std. bei 80° und 0,05 Torr im Rotationsverdampfer. Dabei destillierten erhebliche Mengen an 1-Jod-4-acetoxy-butan ab. Der verbliebene, praktisch farblose Lack wurde in 14 ml Pentan gelöst und 20 Std. bei 0° stehengelassen, worauf von den ausgeschiedenen Kristallen abfiltriert und mit kaltem Pentan gewaschen wurde. Wir erhielten 6,2 g  $\Delta^{17,20}$ -3 $\beta$ ,20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnen-11-on (VIIb) als Stereoisomergemisch vom Smp. 154–163°. Erneutes Umlösen aus 34 ml Methanol erhöhte den Smp. auf 164–165,5°. Das IR.-Spektrum des kristallisierten Enolacetates VIIb zeigte Banden bei 5,72  $\mu$  + 5,77  $\mu$  (Acetate); 5,85  $\mu$  (11-Keton + Enol) und 8,11  $\mu$  + 8,24  $\mu$  (Acetate).

$C_{26}H_{38}O_5$  (430,56) Ber. C 72,52 H 8,90% Gef. C 72,33 H 8,77%

*3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11,20-dion (VIIIb).* – a) *Aus dem Acetat VIIIc:* Zu einer heissen Lösung von 200 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-allopregnan-11,20-dion (VIIIc) in 5 ml Methanol gaben wir unter Rühren 0,2 ml 10-n. Natronlauge und liessen zunächst 10 Min. bei Zimmertemperatur und dann 1 Std. bei  $-5^\circ$  stehen. Dann wurde von den ausgeschiedenen Kristallen abfiltriert und mit 10 ml 80-proz. eiskaltem Methanol gewaschen. Dabei erhielten wir 150 mg des Diols VIIIb, das nach Umlösen aus einem Methylenchlorid-Methanol-Äther-Gemisch bei  $269-272^\circ$  schmolz.  $[\alpha]_D^{26} = +16,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,4853$  in Chloroform). IR.-Spektrum in Nujol:  $2,96 \mu$  mit Inflexion bei  $2,82 \mu$  (Hydroxyl);  $5,85 \mu$  und  $5,89 \mu$  (11-Keton + 20-Keton).

$C_{22}H_{34}O_4$  (362,49) Ber. C 72,89 H 9,45% Gef. C 72,27 H 9,43%

b) *Aus dem kristallisierten Enolacetat VIIb:* 13 g kristallisiertes  $\Delta^{17,20}$ -3 $\beta$ ,20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-11-on (VIIb) wurden in 15 ml Chloroform gelöst, mit 45 ml abs. Äther und dann unter Rühren und Wasserkühlung mit 50 ml 1,4-m. ätherischer Phthalmonopersäure-Lösung versetzt. Nach 3-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur gaben wir 250 ml eines Äther-Benzol-Gemisches zu und extrahierten einmal mit 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit 200 ml n. Natronlauge und viermal mit 200 ml Wasser. Die wässrigen Lösungen wurden noch zweimal mit 250 ml Äther extrahiert, worauf die organischen Lösungen getrocknet und eingedampft wurden. Eine Probe des erhaltenen kristallinen, farblosen 3 $\beta$ ,20-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ ,20-oxido-allopregnan-11-ons schmolz nach Umlösen aus Äther-Petroläther bei  $203-204^\circ$  und zeigte unter anderem folgende charakteristische Banden im IR.-Spektrum:  $5,70 \mu$  (20-Acetat);  $5,78 \mu$  (3-Acetat);  $5,85 \mu$  (11-Keton) und  $8,13 \mu$  mit Schulter bei  $8,17 \mu$  (Acetate).

$C_{26}H_{38}O_6$  (446,56) Ber. C 69,93 H 8,58% Gef. C 69,92 H 8,57%

Zu einer siedenden Lösung des rohen oben erhaltenen 17 $\alpha$ ,20-Epoxydes in 480 ml Methanol gaben wir eine durch Einblasen von Stickstoff von Sauerstoff befreite Lösung von 6 g Kaliumcarbonat in 120 ml Wasser und liessen  $2\frac{1}{2}$  Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss kochen. Bereits nach einiger Zeit erfolgte Kristallisation aus der siedenden Lösung. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit 100 ml Wasser versetzt, kurz aufgekocht, in Eiswasser abgekühlt, filtriert und mit eiskaltem 70-proz. Methanol und kaltem Äther gewaschen. Dabei erhielten wir 9,16 g des unter a) beschriebenen Diols VIIIb vom Smp.  $253-258^\circ$ . Da der Smp. nicht sehr charakteristisch ist (in andern Ansätzen wurden Schmelzpunkte bis  $272-275,5^\circ$  beobachtet), wurde eine Probe über Nacht mit Pyridin und Acetanhydrid ins Acetat VIIIc übergeführt. Dieses gab mit dem weiter oben beschriebenen Acetat VIIIc keine Erniedrigung des Smp., und auch die IR.-Spektren waren identisch. Weitere 980 mg des Diols VIIIb erhielten wir durch Verdünnen der Mutterlauge mit 500 ml halbgesättigter Kochsalzlösung, dreimaligem Ausschütteln mit je 100 ml Chloroform, zweimaligem Waschen der Chloroformextrakte mit je 100 ml gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen, Eindampfen und Umlösen des kristallinen Rückstandes aus einem Chloroform-Alkohol-Äther-Gemisch.

c) *Aus rohem Enolacetat VIIb:* Aus einer aus 1 g Magnesium hergestellten Lösung von Methylmagnesiumjodid in 80 ml Äther destillierten wir im Stickstoffstrom ca. 70 ml Äther ab und versetzten unter Eiswasserkühlung und Rühren langsam mit 60 ml abs. Tetrahydro-furan. Dabei bildete sich ein pulveriger farbloser Niederschlag. Nun wurden weiter unter Rühren und Eiswasserkühlung 250 mg Cuprochlorid und dann eine Lösung von 7 g des 11-Ketons IIb in 25 ml Tetrahydro-furan unter Nachspülen mit 10 ml Tetrahydro-furan zugegeben. Nach 30 min. Rühren bei  $0^\circ$  wurde unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung eine Mischung von 3 ml Acetylchlorid und 15 ml Tetrahydro-furan mit einer solchen Geschwindigkeit zulaufen gelassen, dass eine Innentemperatur von  $13^\circ$  nicht überstiegen wurde. Dann wurde 40 Min. bei  $0^\circ$  gerührt und anschliessend nacheinander unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung mit 50 ml Benzol und 60 ml halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Nach Abtrennen der wässrigen Lösung und erneutem Ausschütteln mit 75 ml Benzol extrahierten wir die organischen Lösungen zweimal mit 50 ml m. Natriumthiosulfat-Lösung, einmal mit einer Mischung von 50 ml gesättigter Kochsalzlösung und 15 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung. Der Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen wurde, gelöst in 50 ml Petroläther, durch 8 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) unter Nachwaschen mit 350 ml Petroläther filtriert. Das nach Abdampfen des Petroläthers und  $1\frac{1}{2}$ stündigem Trocknen im Hochvakuum bei  $80^\circ$  erhaltene kristalline farblose



Enolacetat VIIb wog 8,21 g. Es wurde, gelöst in 8 ml Chloroform und 25 ml Äther, 3 Tage mit 40 ml einer m. Phtalmonopersäure-Lösung in Äther oxydiert. Die Aufarbeitung und Verseifung erfolgte gemäss den Angaben bei der Oxydation des kristallisierten Enolacetates VIIb unter b). Dabei erhielten wir 5,4 g kristallisiertes Diol VIIIb vom Smp. 261,5–269,5° und aus der Mutterlauge weitere 480 mg vom Smp. 246,5–254,5°.

**16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-allopregnan-3,11,20-trion (IX):** 70 mg Keto-diol VIIIb wurden in 15 ml Aceton warm gelöst, dann abgekühlt und bei 5° mit 0,3 ml Chromtrioxyd-Schwefelsäure-Lösung<sup>32)</sup> versetzt. Nach 5 Min. wurde in 150 ml Eiswasser gegossen, das Aceton im Vakuum entfernt und abgesaugt. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Das so erhaltene Trion IX schmolz bei 235–238°, Misch-Smp. mit dem später beschriebenen Trion IX ebenso. Auch die IR.-Spektren waren identisch.  $[\alpha]_D^{27} = +37,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,844$  in Chloroform).

$C_{22}H_{32}O_4$  (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,47 H 8,67%

### c) Reaktionen in der 11 $\alpha$ -Hydroxy-Reihe

**3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (Vd):** Eine GRIGNARD-Lösung aus 2,5 g Magnesium und 12 ml Methyljodid in 100 ml Äther wurde mit 150 ml abs. Tetrahydro-furan versetzt. Den Äther und den Methyljodid-Überschuss destillierten wir dann vollständig ab, setzten unter Rühren im Stickstoffstrom bei 20° 200 mg Cuprochlorid zu und tropften hierauf innerhalb 10 Min. eine Lösung von 3,5 g  $\Delta^{16-3\beta}$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-allopregnen-20-on (IIc) in 30 ml abs. Tetrahydro-furan zu. Die Suspension wurde weitere 30 Min. gerührt und hierauf bei 0° mit 125 ml einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung vorsichtig versetzt. Nun verdünnten wir mit Äther, wuschen die ätherische Lösung mit Wasser, trockneten und dampften sie ein. Die so erhaltenen 3,63 g Rohprodukt wurden in 10 ml Pyridin und 20 ml Acetanhydrid gelöst, worauf die Lösung 20 Std. bei 20° stehengelassen und dann auf Wasserzusatz im Vakuum eingedampft wurde. Den Rückstand lösten wir in Äther und wuschen die ätherische Lösung nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, verd. Sodalösung und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Durch Umlösen des Rückstandes aus Methanol erhielten wir 3,27 g des 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-ons (Vd) vom Smp. 170–174°. Die nochmals aus Methanol umkristallisierte Analysenprobe schmolz bei 172–174°. IR.-Spektrum: 5,79  $\mu$  (stark, Acetat); 5,86  $\mu$  (20-Keton) und 8,13  $\mu$  (Acetat).  $[\alpha]_D^{26,8} = +25,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,2292$  in Chloroform).

$C_{26}H_{40}O_5$  (432,58) Ber. C 72,19 H 9,32% Gef. C 72,09 H 9,17%

**$\Delta^{17,20}$ -3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,20-Triacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnen (VIIc):** Zu einer aus 1 g Magnesium hergestellten Lösung von Methylmagnesiumjodid in 80 ml Äther gaben wir 190 ml abs. Tetrahydro-furan und destillierten anschliessend innert 30 Min. 150 ml Lösungsmittel ab. Die auf 20° abgekühlte Restlösung wurde zunächst mit 250 mg Cuprochlorid und dann bei einer Badtemperatur von 20° innert  $1\frac{1}{4}$  Min. mit einer Lösung von 6,75 g  $\Delta^{16-3\beta}$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-allopregnen-20-on (IIc) in 50 ml abs. Tetrahydro-furan unter Nachspülen mit 10 ml Tetrahydro-furan versetzt. Die Temperatur stieg dabei auf 29° und das Reaktionsgemisch färbte sich gelb. Nach 30-min. Rühren liessen wir wieder unter Kühlung mit einem Bad von 20° innert  $1\frac{3}{4}$  Min. eine Mischung von 3 ml Acetylchlorid und 25 ml Tetrahydro-furan zutropfen, wobei die Temperatur auf 28° stieg und die Farbe von Gelb nach Grau umschlug. Dann liessen wir 40 Min. bei Zimmertemperatur rühren, kühlten auf 5° ab und liessen nacheinander 30 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung, 50 ml Äther und 30 ml Wasser zufließen. Der aus zwei klaren Schichten bestehende Kolbeninhalt wurde mit 100 ml Äther in einen Scheidetrichter gespült, worauf wir gut durchschüttelten, die wässrige Phase abtrennten und diese erneut mit 75 ml Äther extrahierten. Die organischen Phasen wurden nacheinander zweimal mit 50 ml m. Natriumthiosulfat-Lösung, einer Mischung von 50 ml gesättigter Kochsalzlösung und 15 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zunächst bei Normaldruck und dann bei Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand lösten wir in Xylol, dampften im Vakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal. Die Lösung des so erhaltenen Öles in 50 ml Hexan wurde durch 8 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) unter Nachwaschen mit 250 ml Hexan filtriert. Das Eluat wurde bei Wasserstrahl-

<sup>32)</sup> Hergestellt nach C. DJERASSI, R. R. ENGLE & A. BOWERS, J. org. Chemistry **21**, 1547 (1956).

vakuum eingedampft und der Rückstand  $1\frac{1}{2}$  Std. bei  $80^\circ$  und 0,05 Torr im Rotationsverdampfer getrocknet. Dabei destillierten erhebliche Mengen 1-Jod-4-acetoxy-butan ab. Der verbliebene, praktisch farblose Lack, dessen Gewicht 8,6 g betrug, wurde in 10 ml Pentan gelöst und mehrere Tage bei  $-15^\circ$  stehengelassen. Dann wurde von den ausgeschiedenen Kristallen abfiltriert, mit kaltem Pentan gewaschen und 4 Std. bei  $80^\circ$  und 0,05 Torr getrocknet. Dabei erhielten wir 4,68 g  $\Delta^{17,20}$ -3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,20-Triacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnen (VIIc) als Stereoisomerengemisch vom Smp. 123,5–129°. Eine aus Äther-Petroläther umkristallisierte Probe vom Smp. 131,5–133,5° zeigte im IR.-Spektrum Banden bei 5,78  $\mu$  mit Inflexion bei 5,73  $\mu$  und schwacher Schulter bei 5,86  $\mu$  (Acetate und Enoldoppelbindung); 8,11  $\mu$  (Acetate).

$C_{28}H_{42}O_8$  (474,62) Ber. C 70,85 H 8,92% Gef. C 70,92 H 9,09%

3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-allopregnan-20-on (VIIIe). – a) Aus 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (Vd): Aus einer Lösung von 3,74 g 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (Vd) und 910 mg p-Toluolsulfosäure in 280 ml Acetanhydrid wurden innert 5 Std. 260 ml abdestilliert. Den abgekühlten, braungefärbten Rückstand versetzten wir mit 600 ml eines auf  $-5^\circ$  gekühlten Benzol-Äther-(1:1)-Gemisches, extrahierten zweimal mit je 250 ml n. Natronlauge von  $0^\circ$  und zweimal mit je 300 ml Eiswasser. Letztere wurden noch einmal mit 300 ml eiskaltem Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch extrahiert, worauf wir die organischen Lösungen vereinten, trockneten und bei einer Badtemperatur von 30–35° im Wasserstrahlvakuum eindampften. Den Rückstand versetzten wir mit 10 ml 1,2-m. ätherischer Phtalmonopersäure-Lösung und liessen 1 Std. in einem Bad von 24° stehen. Dann wurde mit 75 ml Äther verdünnt, dreimal mit 25 ml n. Natronlauge und zweimal mit 25 ml Wasser ausgeschüttelt. Die wässrigen Lösungen extrahierten wir noch zweimal mit 75 ml Äther, worauf die organischen Lösungen vereint, getrocknet und eingedampft wurden. Zur Lösung des Rückstandes in 160 ml Methanol gaben wir unter Wasserkühlung eine Lösung von 2 g Kaliumcarbonat in 40 ml Wasser und liessen 40 Min. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde mit 600 ml Wasser verdünnt und dreimal mit 1 l Äther ausgeschüttelt. Den Rückstand der zweimal mit 600 ml Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen acetylierten wir während 5 Std. mit einer Mischung von 10 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin bei Zimmertemperatur. Dann wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, mit Xylol versetzt, wieder im Vakuum eingedampft, diese Operation noch einmal wiederholt, in 10 ml Petroläther gelöst und an 120 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther-Gemischen und mit Benzol wurde zunächst das als Ausgangsmaterial verwendete 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (Vd) eluiert, von dem wir nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch 2,662 g erhielten. Aus den Benzol-Essigester-(9:1)-Fraktionen gewannen wir nach Umlösen aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch 481 mg 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-allopregnan-20-on (VIIIe) vom Smp. 177,5–178,5°. Erneutes Umlösen erhöhte den Smp. auf 178,5–180°.  $[\alpha]_D^{25} = -47^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,8127$  in Chloroform). IR.-Spektrum: 2,75  $\mu$  + 2,85  $\mu$  (Hydroxyl); 5,77  $\mu$  (Acetat); 5,89  $\mu$  (Keton) und 8,11  $\mu$  (Acetat).

$C_{28}H_{40}O_8$  (448,58) Ber. C 69,61 H 8,99% Gef. C 69,53 H 8,95%

b) Aus kristallisiertem und Mutterlaugen-enolacetat (VIIc): Zu einer Lösung von 4,68 g kristallisiertem Isomerengemisch der beiden  $\Delta^{17,20}$ -3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,20-Triacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnene (VIIc) (erhalten aus 6,75 g  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-allopregnen-20-on (IIc)) in 10 ml Äther gaben wir 10 ml 1,4-m. Phtalmonopersäure in Äther unter Kühlung mit einem Bad von 22° und liessen 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zugabe von 120 ml Äther wurde einmal mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit 20 ml n. Natronlauge, zweimal mit 20 ml Wasser, einmal mit 20 ml 0,1-n. Natriumthiosulfat-Lösung und zweimal mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Die wässrigen Lösungen extrahierten wir noch zweimal mit 120 ml Äther, worauf die ätherischen Lösungen vereint, getrocknet und eingedampft wurden. Zur siedenden Lösung des Rückstandes in 190 ml Methanol gaben wir eine durch Einblasen von Stickstoff von Sauerstoff befreite Lösung von 2,34 g Kaliumcarbonat in 47 ml Wasser und liessen unter Überleiten von Stickstoff  $2\frac{1}{2}$  Std. unter Rückfluss kochen. Die abgekühlte und mit 600 ml Wasser und 250 ml gesättigter Kochsalzlösung verdünnte Reaktionslösung wurde dreimal mit je 200 ml Chloroform extrahiert, worauf wir die Chloroformextrakte zweimal mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung wuschen, trockneten und im Wasserstrahlvakuum im Stickstoffstrom eindampften. Nach 16-stündigem Stehenlassen des Rückstandes mit einer Mischung von 20 ml Acetanhydrid und 20 ml

Pyridin wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, in Xylol gelöst, wieder im Vakuum eingedampft und diese Operation noch einmal wiederholt. Durch Umlösen des Rückstandes aus einem Chloroform-Äther-Gemisch unter Verwendung von 400 mg Carboraffin erhielten wir 4,01 g des unter a) beschriebenen  $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-allopregnan-20-ons (VIIIe) vom Smp. 176,5–178°. Bei der Mischprobe wurde keine Erniedrigung des Smp. beobachtet und auch die IR.-Spektren waren identisch.

Der Eindampfrückstand der Mutterlauge (3,7 g) des oben verwendeten kristallinen Isomeren-gemisches der beiden  $4^{17,20}$ - $3\beta,11\alpha$ , 20-Triacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnene (VIIc) wurde in 20 ml Äther gelöst und unter Kühlung mit Wasser mit 10 ml einer 1,4-m. Lösung von Phthalmonopersäure in Äther versetzt. Die Reaktionslösung färbte sich allmählich braun und wurde am folgenden Tage erneut mit 5 ml des Oxydationsmittels versetzt. Drei Tage später verdünnten wir mit 100 ml Äther und extrahierten einmal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit 20 ml n. Natronlauge, zweimal mit 20 ml Wasser, einmal mit 20 ml 0,1-n. Natriumthiosulfat-Lösung und zweimal mit 20 ml Wasser. Die wässrigen Lösungen wurden noch zweimal mit 100 ml Äther extrahiert, worauf wir die organischen Lösungen vereinten, trockneten und eindampften. Die nachfolgende Verseifung und Acetylierung erfolgte gemäss den oben gemachten Angaben. Darauf wurde das Reaktionsprodukt mit der Mutterlauge des oben erhaltenen Diacetates VIIIe vereint und an 90 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Dabei erhielten wir noch 1,03 g des Triol-diacetates VIIIe vom Smp. 176,5–178° und 440 mg vom Smp. 173–176°.

$3\beta,11\alpha,17\alpha$ -Trihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on (VIII d): Zu 40 ml einer durch Durchleiten von trockenem Stickstoff von Sauerstoff befreiten 0,5-n. Natriummethylat-Lösung in abs. Methanol gaben wir 3,63 g  $3,11\alpha$ -Diacetat VIIIe, rührten so lange, bis alles gelöst war (ca. 1–2 Std.) und liessen dann weitere 45 Std. bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde mit 1,2 ml Eisessig versetzt und die Lösung im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 15 ml Wasser verrieben, der unlösliche Anteil durch Filtration abgetrennt und der Filtrerrückstand mit Aceton und mit Äther gewaschen. Dabei erhielten wir 2,15 g des Triols VIII d, welche bei 239–245° schmolzen. Durch Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol-Äther stieg der Smp. auf 248–252°.  $[\alpha]_D^{27} = +1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,791$  in Feinsprit); IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,95  $\mu$  (stark, Hydroxyl) und 5,79  $\mu$  (20-Keton).

$C_{22}H_{36}O_4$  (364,51) Ber. C 72,49 H 9,96% Gef. C 72,24 H 9,79%

16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-allopregnan-3,11,20-trion (IX): 80 mg Triol VIII d wurden in 5,0 ml Aceton suspendiert und unter Rühren bei 0° mit 0,4 ml einer Chromtrioxyd-Schwefelsäure-Lösung<sup>32</sup>) versetzt. Nach 5 Min. wurde in 100 ml Eis-Wasser gegossen und das feste Rohprodukt (50 mg) abgesaugt. Durch Extraktion des Filtrats mit Methylenchlorid erhielten wir weitere 25 mg kristallisiertes Rohprodukt. Das Trion IX schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther bei 235–237°.  $[\alpha]_D^{27} = +37,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,718$  in Chloroform); IR.-Spektrum: Banden bei 2,76  $\mu$  und 2,88  $\mu$  (OH, frei und assoz.); 5,85  $\mu$  (Ketone).

$C_{22}H_{32}O_4$  (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,27 H 8,80%

$3\beta$ -Hydroxy-11 $\alpha$ -acetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on-21-oxalosäure (XII b): Zu einer Natriummethylat-Lösung aus 575 mg Natrium und 6,5 ml abs. Methanol gaben wir 18 ml Toluol und destillierten 14 ml Lösungsmittel ab. Zum abgekühlten Rückstand wurden 3,52 g Oxalsäuredimethylester gegeben, wobei nach kurzer Zeit eine trübe Lösung entstand, welche wir unter Rühren mit 2 g des Diacetates Vd und dann mit 10 ml Xylol versetzten. Nach 20stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde auf 75 ml Petroläther gegossen, filtriert und mit Petroläther gewaschen. Den erhaltenen gelben, pulverigen Filtrerrückstand trockneten wir zunächst kurze Zeit im Wasserstrahlvakuum bei Zimmertemperatur, worauf in 15 ml Methanol gelöst und unter Wasserkühlung und Rühren innert 20 Min. mit 50 ml 0,5-n. Natronlauge versetzt wurde. 5 Min. später filtrierten wir die trübe Lösung durch Celit, wuschen mit Wasser nach und säuerten das klare Filtrat unter Eiswasserkühlung und Rühren mit 30 ml n. Salzsäure an. Der gebildete Niederschlag wurde darauf abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet, wobei wir 1,87 g rohe Oxalosäure XII b vom Smp. 201,5–206° erhielten. Mit Ferrichlorid in Methanol entstand momentan eine intensiv carminrote Färbung. Mehrmaliges Umlösen aus Methanol-Wasser gab reine Oxalosäure XII b vom Smp. 224–225°.

Das in Nujol aufgenommene IR.-Spektrum zeigte u. a. Banden bei 2,96  $\mu$ , 5,76  $\mu$ , 5,85  $\mu$ , 6,15–6,26  $\mu$ , 8,03  $\mu$  und 8,10  $\mu$ .

$C_{26}H_{38}O_7$  (462,56) Ber. C 67,51 H 8,28% Gef. C 67,25 H 8,23%

*Enollacton der 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on-21-oxalosäure (XIIIA)*: 500 mg der Oxalosäure XIIb, 5 ml Acetanhydrid und 15 mg p-Toluolsulfosäure wurden 7 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Schon nach 30 Min. entstand eine klare gelbe Lösung. Nach beendeter Reaktionszeit verdünnten wir mit Benzol, extrahierten mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und verdünnter Kochsalzlösung und schüttelten die wässrigen Lösungen noch einmal mit Benzol aus. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften organischen Lösungen wurde in Nylol gelöst, worauf im Vakuum eingedampft und diese Operation noch einmal wiederholt wurde. Durch Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch erhielten wir 451 mg des Enollactons XIIIA vom Smp. 171–184°. Auch nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther blieb der Smp. unscharf, 177–187°. IR.-Spektrum: 5,45  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton); 5,78  $\mu$  (Acetat + Keton); 6,21  $\mu$  (Enol) und 8,12  $\mu$  (Acetat).

$C_{26}H_{38}O_7$  (486,58) Ber. C 69,11 H 7,87% Gef. C 69,05 H 8,05%

*3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-allopregnan-20-on-21-oxalosäure-methylester (XIIA)*: 500 mg des Enollactons XIIIA und 8 ml Methanol wurden in der Wärme mit so viel Methylenchlorid versetzt, bis alles gelöst war. Dann kühlten wir ab und gaben Wasser bis eben zur beginnenden Trübung zu. Kurz darauf erfolgte Kristallisation des Oxalosäure-methylesters XIIA, von dem wir nach Abfiltrieren und Waschen mit 80-proz. Methanol 311 mg erhielten. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 161–161,5°. Mit Ferrichlorid in Methanol entstand momentan eine kirschrote Färbung. IR.-Spektrum: Neben intensiver Bande bei 5,76  $\mu$ , breite Bande von 6,10  $\mu$  bis 6,25  $\mu$ .  $\epsilon_{284 m\mu} = 10800$ .  $[\alpha]_D^{25} = +18,4^\circ \pm 2''$  ( $c = 1,3597$  in Chloroform).

$C_{26}H_{42}O_8$  (518,63) Ber. C 67,16 H 8,16% Gef. C 67,31 H 8,00%

Die Elementaranalysen und Spektralaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL, W. PADOWETZ, E. GANZ, R. ZÜRCHER und R. ROMETSCH ausgeführt.

#### SUMMARY

The yield in the 1,4-addition of methylmagnesium iodide to  $\Delta^{16}$ -allopregnene-20-ones was improved by using tetrahydro-furan as solvent, and the reaction was applied to a number of 11-substituted and -unsubstituted compounds, to a  $\Delta^{16}$ -21-acetoxy-20-ketone and also to 16-dehydro-progesterone.

The presence of a 16 $\alpha$ -methyl group considerably hinders the formation of  $\Delta^{17,20}$ -enol derivatives from 20-ketones (direct enol acetylation as well as intramolecular enol acylation of 20-keto-21-glyoxylic acids) and reduces the rate of peracid epoxidation of the  $\Delta^{17,20}$ -enol acetates formed. A selective enol acetylation in 20-position of a 16 $\alpha$ -methyl-allopregnane-11,20-dione by the standard procedure is therefore not possible.

A new and efficient method for the preparation of 16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-20-ketones of the allopregnane series is described, consisting in 1,4-addition of methylmagnesium iodide to a  $\Delta^{16}$ -20-ketone and direct acetylation of the enolate salt formed, followed by peracid epoxidation and hydrolysis. The intermediate  $\Delta^{17,20}$ -enol acetates were isolated as crystalline mixtures of the two possible geometrical isomers, which both yielded the same 17 $\alpha$ -hydroxy-20-ketone after epoxidation and hydrolysis. In the  $\Delta^{17,20}$ -16 $\alpha$ -methyl-enol acetate IV, prepared from 16-dehydro-pregnenolone acetate (I), the 5,6-double bond could be hydrogenated selectively. 16 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-allopregnane-20-one (VIIIa), the corresponding 11-keto- and 11 $\alpha$ -hydroxy-derivatives (VIIIb and VIIId) as well as 16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone (XVII) were prepared by the new method.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung