

stört und das Gemisch in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (120 mg) lieferte aus Aceton-Wasser derbe Kristalle vom Smp. 156—158°. (Sintern ab 140°.) Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 50 Std. bei 100° getrocknet. Smp. 156—158°.

3,692 mg Subst. gaben 10,136 mg CO₂ und 3,537 mg H₂O

C₂₉H₄₈O₄ Ber. C 75,60 H 10,50% Gef. C 74,92% H 10,72%

[α]_D = -23° (c = 1,06)

Im IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung XX (Fig. C, Kurve 3, Nujol-Paste) findet man bei 2800 cm⁻¹ die ν(OH) der Carboxyl-Gruppe, bei 1707 cm⁻¹ (Schulter) und 1696 cm⁻¹ die Banden der Carboxyl-Gruppe und der beiden Keto-Gruppen (C₃ und C₉).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es werden Reaktionen mit Abbauprodukten des Lanostadienols beschrieben, die erlauben, die Haftstelle der Isooctenyl-Seitenkette eindeutig festzulegen. Aus diesen Versuchen und den Ergebnissen älterer Arbeiten geht hervor, dass das Lanostadienol als ein Steroid mit 30 Kohlenstoffatomen aufgefasst werden muss, dessen Kohlenstoffgerüst nicht restlos in Isoprenreste zerlegbar ist. Wie beim Cholesterin haftet die lange Seitenkette am Kohlenstoffatom 17 des Cyclopentano-perhydro-phenanthren-Gerüsts; an Stelle des Wasserstoffatoms an C₁₄ findet man beim Lanostadienol eine anguläre Methyl-Gruppe. Im Ring A am Kohlenstoffatom 4 weist es ferner das charakteristische Merkmal der cyclischen Di- und Triterpene, nämlich eine geminale Dimethyl-Gruppe auf.

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

301. Über Steroide und Sexualhormone.

187. Mitteilung¹⁾.

Über die Konstitution einiger stickstoffhaltiger Abbauprodukte des Lanostadienols

von M. Falco, W. Voser, O. Jeger und L. Ruzicka.

(11. X. 52.)

Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, dass im Acetoxy-lanostandion (I) nur die Keto-Gruppe im Ring B mit Hydroxylamin und anderen Keton-Reagenzien in Reaktion tritt²⁾. C. S. Barnes, D. H. R. Barton, J. S. Fawcett & B. R. Thomas³⁾ haben kürzlich das von uns

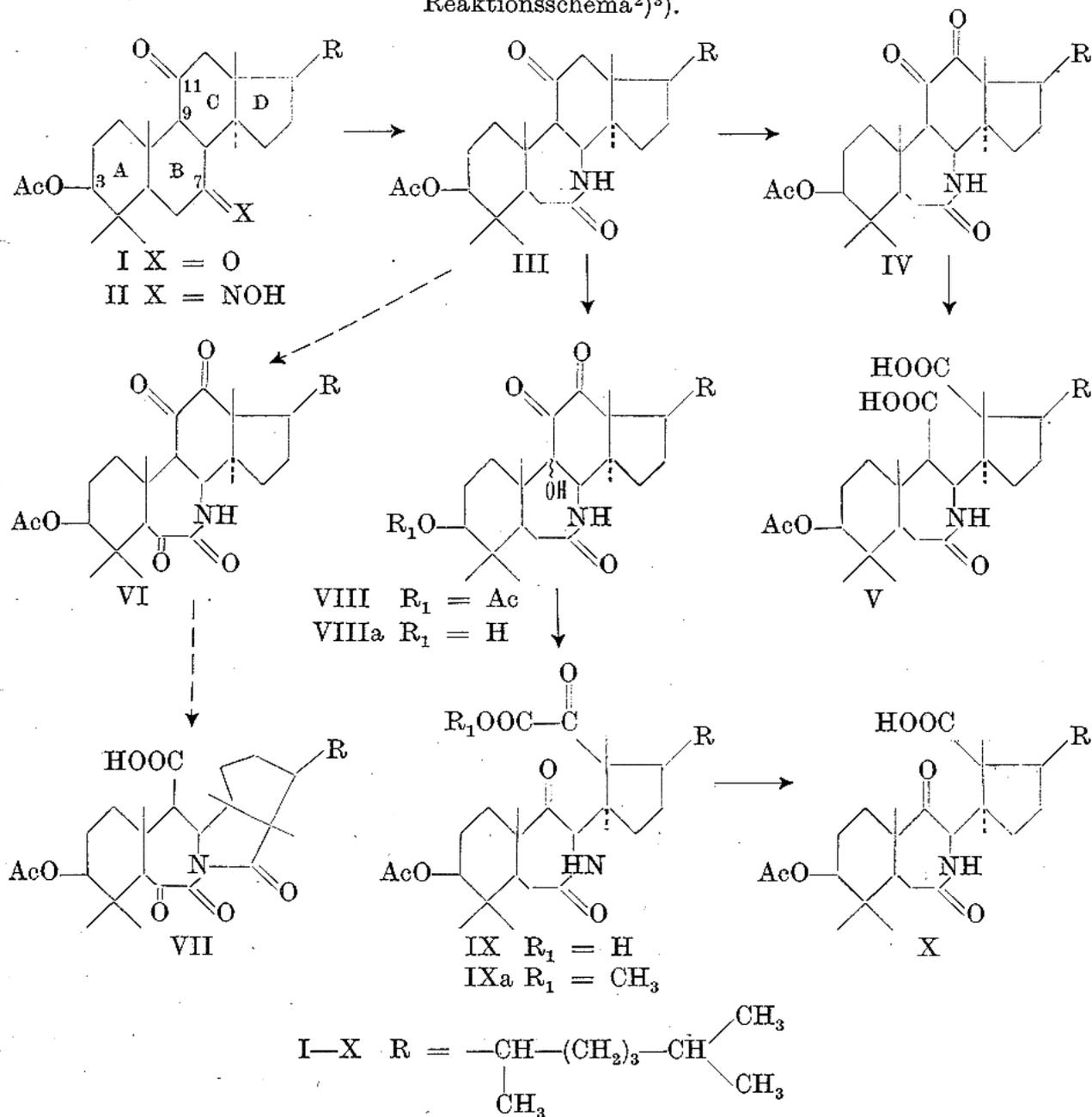
¹⁾ 186. Mitt., Helv. 35, 2414 (1952).

²⁾ W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 33, 1893 (1950).

³⁾ Soc. 1952, 2339.

beschriebene¹⁾ Acetoxy-lanostandion-monooxim (II) der *Beckmann*'-schen Umlagerung mit Phosphorpentachlorid in Petroläther-Benzol-Lösung unterworfen und erhielten dabei ein Acetoxy-keto-lactam, dem sie die Konstitution III zuschreiben. Dieselbe Verbindung III entstand auch bei der Umsetzung des Acetoxy-lanostandions mit Stickstoffwasserstoffsäure nach *Schmidt*.

Reaktionsschema²⁾³⁾.



Barton und Mitarbeiter haben das Acetoxy-keto-lactam III mit Selenoxyd unter verschiedenen Bedingungen oxydiert. Nach 2stündiger Behandlung in siedender Eisessiglösung erhielten sie das

¹⁾ *W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 33, 1893 (1950).*

²⁾ In diesem Reaktionsschema werden die Spiegelbilder der von *Barton* und Mitarbeitern (l. c.) angenommenen Konstitutionsformeln verwendet.

³⁾ Die Verbindungen VIIIa und IXa werden im theoretischen Teil dieser Arbeit nicht diskutiert.

Acetoxy-diketo-lactam IV, in welchem die Diketo-Gruppierung im Ring C mit alkalischem Wasserstoffperoxyd erwartungsgemäss gespalten werden konnte, wobei die Acetoxy-lactam-dicarbonensäure V entstand. Wir konnten bei Nacharbeitung dieser milden Oxydation die Angaben von *Barton* im wesentlichen bestätigen¹⁾ und kamen zu derselben Interpretation der experimentellen Befunde.

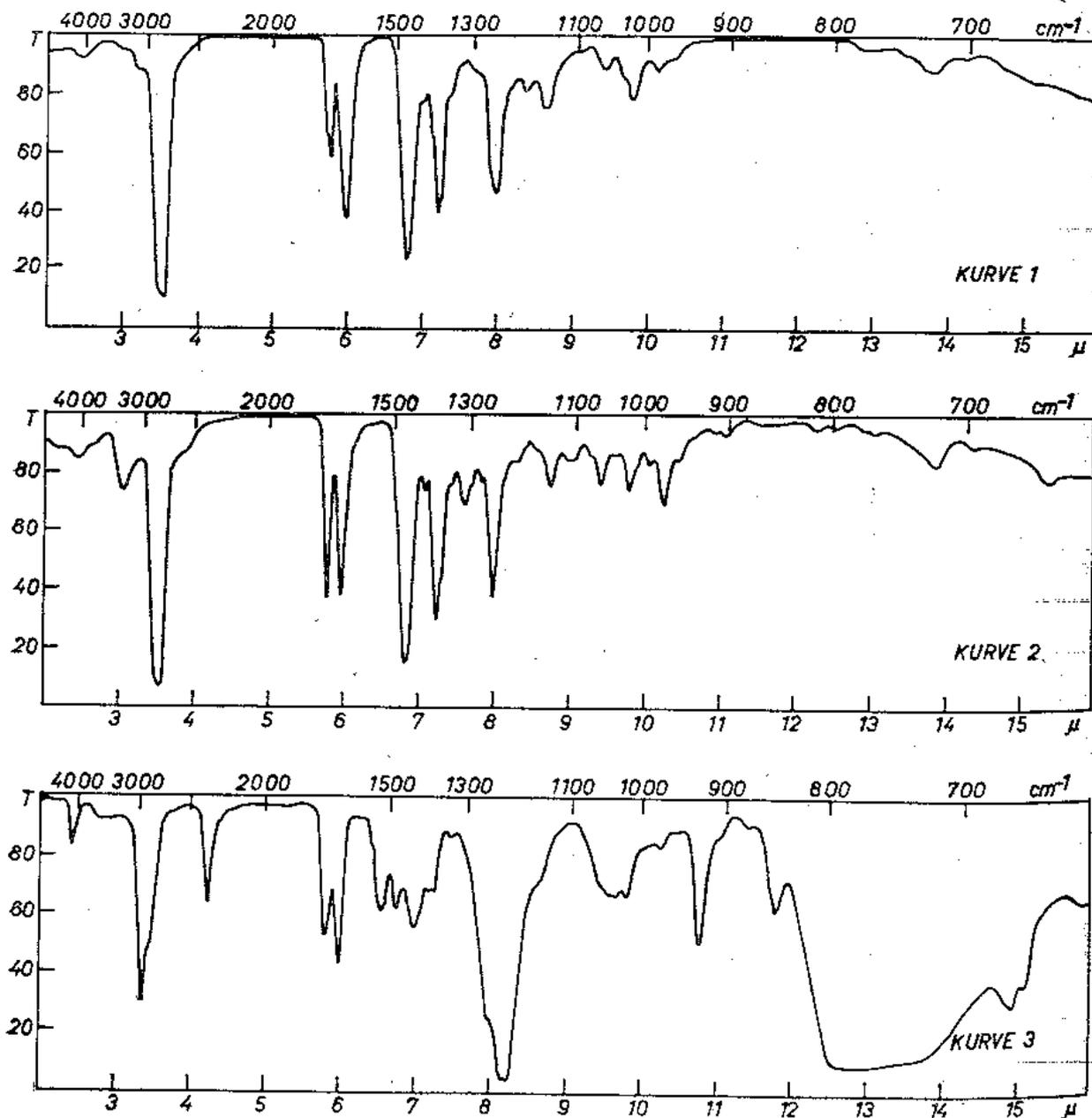


Fig. A²⁾ 3).

Kurve 1: Acetoxy-keto-lactam III

Kurve 2: Acetoxy-diketo-lactam-carbinol VIII

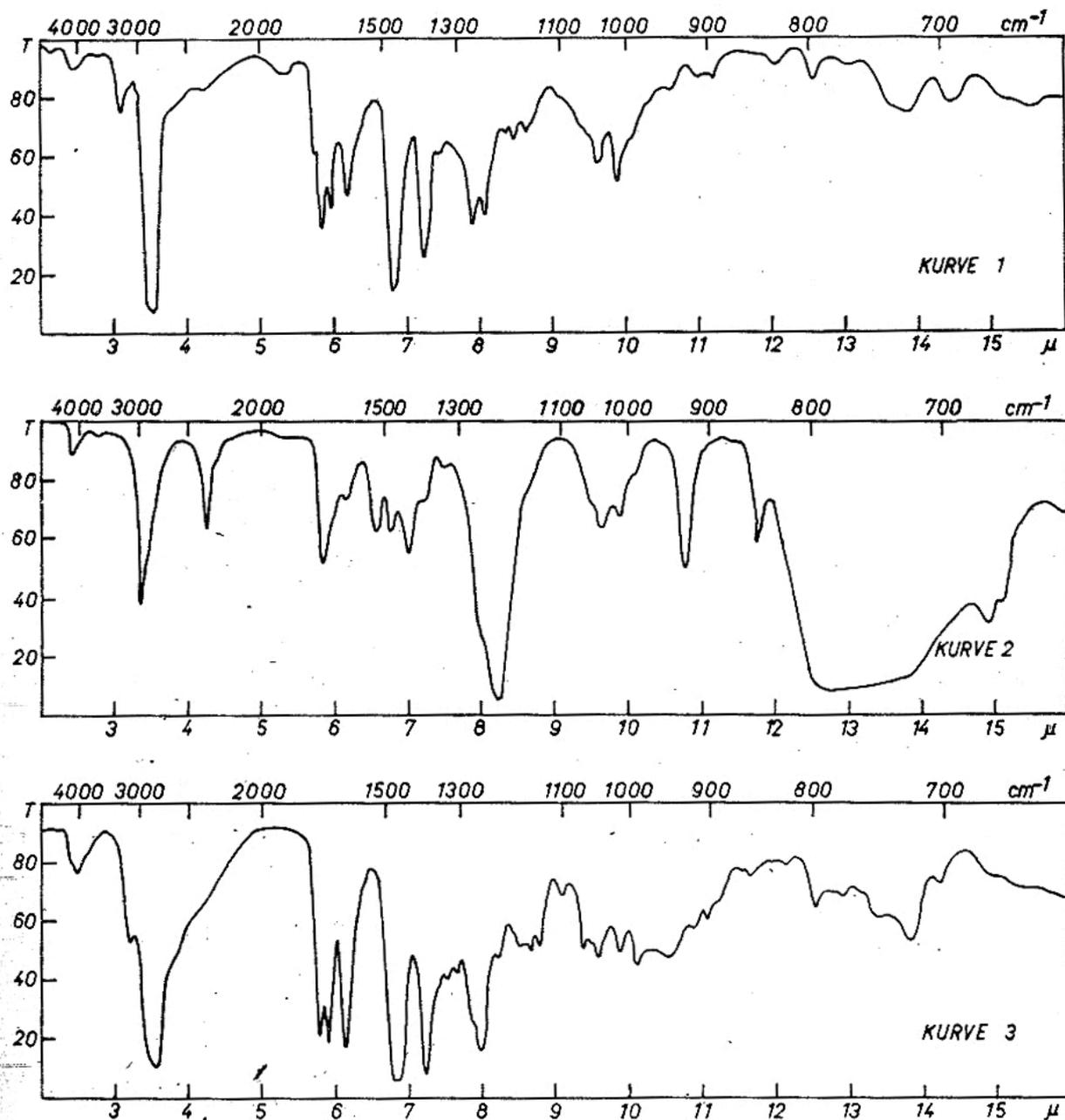
Kurve 3: Acetoxy-diketo-lactam-carbinol VIII

¹⁾ Der von uns beobachtete Smp. der Verbindung IV weicht stark von den Angaben von *Barton* ab; siehe Tabelle 1 und exp. Teil dieser Arbeit.

²⁾ Die in dieser Arbeit veröffentlichten IR.-Absorptionsspektren wurden von Herrn *A. Hübscher* mit einem *Baird*-, „Double-beam“-Spektrographen aufgenommen. Herrn Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* danken wir für die Diskussion dieser Spektren.

³⁾ Die Kurven 1 und 2 wurden in Nujol-Paste, die Kurve 3 in Chloroform-Lösung aufgenommen.

Dagegen schien uns namentlich im Zusammenhang mit neueren Oxydationsversuchen bei Ring-C-Ketonen der Lanostan-Reihe, welche wir in drei vorangehenden Mitteilungen beschrieben haben¹⁾, der von *Barton* angenommene Verlauf der energischen Oxydation des Acetoxy-keto-lactams III als nicht sehr wahrscheinlich. *Barton* und Mitarbeiter haben festgestellt, dass bei 16stündiger Oxydation mit

Fig. B²⁾.

Kurve 1: Acetoxy-diketo-lactam-carbonsäure IX.

Kurve 2: Acetoxy-diketo-lactam-carbonsäure IX.

Kurve 3: Nor-acetoxy-keto-lactam-carbonsäure X.

¹⁾ W. Voser, Hs. H. Günthard, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 2065 (1952); E. Kyburz, M. V. Mijović, W. Voser, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 2073 (1952); W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 2414 (1952).

²⁾ Die Kurven 1 und 3 wurden in Nujol-Paste, die Kurve 2 in Chloroform-Lösung aufgenommen.

Selendioxyd in siedender Eisessig-Lösung 2 Sauerstoffe in die Molekel eintreten, und haben auf Grund der Analysenresultate dem neuen Oxydationsprodukt die Bruttoformel $C_{32}H_{49}O_6N$ und die Konstitution des Acetoxy-triketo-lactams VI zugeschrieben. Die nachfolgende Behandlung dieser Verbindung VI mit alkalischem Wasserstoffperoxyd soll nun unter intermediärer Öffnung des Ringes C und nachfolgender Lactambildung im ursprünglichen Ring C die tetracyclische, einbasische Acetoxy-säure $C_{32}H_{49}O_7N$ (VII) liefern.

Wir konnten nun zeigen, dass das Produkt der energischen Oxydation des Acetoxy-keto-lactams III mit Selendioxyd, welches übrigens auch bei der Oxydation in Dioxan-Lösung bei 180° entsteht, nicht die Bruttozusammensetzung $C_{32}H_{49}O_6N$, sondern die um zwei Wasserstoffatome reichere Formel $C_{32}H_{51}O_6N$ besitzt. Auf Grund unserer bereits erwähnten Versuche zur Öffnung des Ringes C bei Ring-C-Ketonen der Lanostan-Reihe¹⁾ war es naheliegend, diesem Oxydationsprodukt die Konstitution eines Acetoxy-diketo-lactam-carbinols VIII zuzuschreiben.

Die unter milden Bedingungen durchgeführte Oxydation von VIII mit Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung führt dann zur Acetoxy-diketo-lactam-carbonsäure IX ($C_{32}H_{51}O_7N$) und nicht, wie Barton annahm, zur Verbindung VII ($C_{32}H_{49}O_7N$). In Übereinstimmung mit diesem von uns neu interpretierten Verlauf der beiden von Barton erstmals beschriebenen Oxydationsreaktionen lässt sich die Acetoxy-diketo-lactam-carbonsäure IX, welche eine α -Keto-carbonsäure-Gruppierung enthält, mit Blei(IV)-acetat leicht decarbonylieren, wobei die Nor-säure X entsteht. Bei einer Verbindung der Formel VII wäre eine Decarbonylierung nicht möglich.

Tabelle 1.

Verbindung	Barton und Mitarbeiter ²⁾	diese Arbeit
Acetoxy-keto-lactam III	Smp. 249—252 ⁰ ; [α] _D = +29 ⁰	Smp. 252—253 ⁰ ; [α] _D = +32 ⁰
Acetoxy-diketo-lactam IV	Smp. 269—273 ⁰ ; [α] _D = +88 ⁰	Smp. 208—210 ⁰ ; [α] _D = +90 ⁰
Acetoxy-diketo-lactam-carbinol VIII	Smp. 311—312 ⁰ (u.Zers.); [α] _D = -21 ⁰	Smp. 272—273 ⁰ (u.Zers.); [α] _D = -19 ⁰
Dioxy-diketo-lactam VIIIa	Smp. 284—285 ⁰ (u.Zers.); [α] _D = -54 ⁰	Smp. 257—260 ⁰ (u.Zers.); [α] _D = -16 ⁰
Acetoxy-diketo-lactam-carbonsäure IX	Smp. 217—218 ⁰ (u.Zers.); [α] _D = -55 ⁰	Smp. 211—213 ⁰ (u.Zers.); [α] _D = -58 ⁰

Das Endprodukt der in dieser Arbeit diskutierten Reaktionsfolge, die Verbindung X, stellt ein interessantes Zwischenprodukt

¹⁾ Vgl. Fussnote 1), Seite 2433.

²⁾ Soc. 1952, 2339.

in der stufenweisen Zerlegung des Lanostadienols in 2 monocyclische Spaltungsprodukte dar, die noch die unveränderten Ringe A bzw. D des tetracyclischen Gerüsts enthalten.

In der Tab. 1 sind die Smp. und die spezifischen Drehungen der von *Barton* und Mitarbeitern¹⁾ und der in dieser Arbeit erhaltenen Präparate von III, IV, VIII, VIIIa und IX zusammengestellt.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (*M. F.*) dankt der *Universidad de Montevideo, Facultad de Química y Farmacia* für ein Stipendium, welches ihm die Beteiligung an dieser Untersuchung ermöglichte.

Experimenteller Teil²⁾.

(Mitbearbeitet von *H. Bosshard*.)

Das *Acetoxy-keto-lactam III* wurde nach den Angaben von *Barton* und Mitarbeitern¹⁾ durch Behandlung des Acetoxy-lanostandions (I) mit Stickstoffwasserstoffsäure bereitet. Zur Analyse gelangte ein viermal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiertes und im Hochvakuum bei 80° 2 Tage getrocknetes Präparat vom Smp. 252—253°.

4,010 mg Subst. gaben 10,954 mg CO₂ und 3,747 mg H₂O

5,326 mg Subst. gaben 0,147 cm³ N (22°, 725 mm)

C₃₂H₅₃O₄N Ber. C 74,52 H 10,36 N 2,72%

Gef. „ 74,55 „ 10,46 „ 3,05%

[α]_D = +32° (c = 1,11)

Im IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung III (Fig. A, Kurve 1) tritt die Valenzschwingung der NH-Gruppe bei 3150 cm⁻¹ auf. In der 1700-cm⁻¹-Region findet man Banden der Acetoxy-Gruppe bei 1737 cm⁻¹, des Ring-C-Ketons bei 1701 cm⁻¹ (Schulter) und der Lactam-Gruppierung bei 1667 cm⁻¹.

Das *Acetoxy-diketo-lactam IV*¹⁾ schmilzt nach viermaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol bei 208—210°. Zur Analyse gelangte ein 48 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknetes Präparat.

3,640 mg Subst. gaben 9,661 mg CO₂ und 3,180 mg H₂O

C₃₂H₅₁O₅N Ber. C 72,55 H 9,70% Gef. C 72,43 H 9,78%

[α]_D = +90° (c = 0,58)

Acetoxy-diketo-lactam-carbinol VIII. a) Durch Oxydation des Acetoxy-keto-lactams III mit Selendioxyd in Eisessig-Lösung nach Angaben von *Barton* und Mitarbeitern¹⁾. Das aus Methylenchlorid-Methanol dreimal umkristallisierte Präparat schmolz bei 272—273° (unter Zers.). Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum 2 Tage bei 90° getrocknete Probe.

4,383; 3,768 mg Subst. gaben 11,297; 9,691 mg CO₂ und 3,733; 3,115 mg H₂O

3,176 mg. Subst. gaben 0,072 cm³ N (25°, 726 mm)

C₃₂H₅₁O₆N Ber. C 70,42 H 9,42 N 2,57%

C₃₂H₄₉O₆N Ber. „ 70,68 „ 9,08 „ 2,58%

Gef. „ 70,32; 70,19 „ 9,53; 9,25 „ 2,48%

[α]_D = -19° (c = 0,63)

b) Durch Oxydation mit Selendioxyd in Dioxan bei 180°. 500 mg Substanz III wurden mit 750 mg Selendioxyd in 10 cm³ Dioxan 4 Std. im Einschlussrohr auf 180° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden aus Methylenchlorid-Methanol Nadeln vom Smp. 272—273° (unter Zers.) erhalten, welche nach der Mischprobe mit dem unter a)

¹⁾ Soc. 1952, 2339.

²⁾ Die Smp. sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in Chloroform-Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

erhaltenen Präparat von VIII identisch waren. Zur Analyse gelangte ein dreimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 2 Tage bei 90° getrocknetes Präparat.

4,379 mg Subst. gaben 11,353 mg CO₂ und 3,700 mg H₂O
 C₃₂H₅₁O₆N Ber. C 70,42 H 9,42% Gef. C 70,75 H 9,45%
 [α]_D = -19° (c = 0,92)

Im IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung VIII (Fig. A, Kurve 2) findet man bei 3300 und 3150 cm⁻¹ starke Absorptionen, welche dem freien Hydroxyl und der NH-Gruppe zugeordnet werden können. Ferner tritt bei 1730 cm⁻¹ die Bande des Acetat-Restes und bei 1678 cm⁻¹ diejenige der Lactam-Gruppe auf¹⁾. In Chloroform-Lösung (Fig. A, Kurve 3) findet eine stärkere Aufspaltung der Banden in der 1700-cm⁻¹-Region statt. Es treten nun Absorptionsbanden bei 1724 cm⁻¹ (Acetat-Rest), 1718 cm⁻¹ (α-Diketo-Gruppierung im Ring C)²⁾ und 1672 cm⁻¹ (Lactam-Gruppe) auf.

Das *Dioxy-diketo-lactam VIIIa* wurde nach Angaben von Barton und Mitarbeitern³⁾ durch Verseifung des Acetats VIII mit 1-n. methylalkoholischer Kalilauge bereitet. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiertes und im Hochvakuum 2 Tage bei 80° getrocknetes Präparat vom Smp. 257—260° (unter Zers.).

3,744 mg Subst. gaben 9,790 mg CO₂ und 3,236 mg H₂O
 C₃₀H₄₉O₅N Ber. C 71,53 H 9,81% Gef. C 71,36 H 9,67%
 C₃₀H₄₇O₅N Ber. „ 71,82 „ 9,44%
 [α]_D = -16° (c = 1,11)

Die *Acetoxy-diketo-lactam-carbonsäure IX* wurde nach den Literaturangaben³⁾ durch Behandlung des Acetoxy-diketo-lactam-carbinols VIII mit Wasserstoffperoxyd und methylalkoholischer Kalilauge bei 0° bereitet. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiertes und im Hochvakuum 40 Std. bei 80° getrocknetes Präparat vom Smp. 211—213° (unter Zers.).

4,010; 4,398 mg Subst. gaben 10,051; 11,012 mg CO₂ und 3,295; 3,657 mg H₂O
 3,425 mg Subst. gaben 0,079 cm³ N (24°, 726 mm)
 C₃₂H₅₁O₇N Ber. C 68,42 H 9,15 N 2,49%
 C₃₂H₄₉O₇N Ber. „ 68,66 „ 8,82 „ 2,50%
 Gef. „ 68,40; 68,33 „ 9,20; 9,30 „ 2,53%
 [α]_D = -58° (c = 1,03)

In dem in Nujol-Paste aufgenommenen IR.-Spektrum der Säure IX (Fig. B, Kurve 1) treten in der 1700-cm⁻¹-Region Banden bei 1745, 1715, 1678, 1621 und 1572 cm⁻¹ auf. In Chloroform-Lösung (Fig. B, Kurve 2) weist dagegen die Säure IX nur folgende Banden auf: bei 1724 cm⁻¹ (Acetat-Rest), 1718 cm⁻¹ und 1672 cm⁻¹ (Lactam-Gruppe).

Der *Methylester IXa* wurde durch Veresterung der Säure IX mit Diazomethan bereitet. Zur Analyse gelangte ein viermal aus Aceton-Wasser umkristallisiertes und im Hochvakuum 48 Std. bei 80° getrocknetes Präparat vom Smp. 117—119°.

3,944 mg Subst. gaben 9,977 mg CO₂ und 3,294 mg H₂O
 C₃₃H₅₃O₇N Ber. C 68,84 H 9,28% Gef. C 69,03 H 9,35%
 C₃₃H₅₁O₇N Ber. „ 69,08 „ 8,96%
 [α]_D = -48° (c = 0,81)

Nor-acetoxy-keto-lactam-carbonsäure X. 200 mg der Acetoxy-diketo-lactam-carbonsäure IX wurden in 15 cm³ Eisessig, 3 cm³ Wasser und 20 cm³ Dioxan gelöst und mit 170 mg 85-proz. Blei(IV)-acetat, gelöst in 6 cm³ 80-proz. Essigsäure, versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. auf 50° erwärmt, dann mit Äther verdünnt und die sauren Reaktions-

¹⁾ Manche cyclischen Amide zeigen zwischen 1500—1600 cm⁻¹ die der δ(NH)-Schwingung zugeordnete Absorption nicht. [*H. Lenormant, C. r.*, **228**, 1861 (1949)].

²⁾ Nach unseren bisherigen Erfahrungen in der Lanosterin-Reihe absorbieren gesättigte 1,2-Diketone meistens bei ca. 1720 cm⁻¹, doch ist diese Frequenz oft merklichen Schwankungen unterworfen.

³⁾ *Soc.* 1952, 2339.

produkte mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die erhaltenen Säuren wurden dreimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum 40 Std. bei 80° getrocknet; Smp. 277—278°.

3,722 mg Subst. gaben 9,497 mg CO₂ und 3,238 mg H₂O
 C₃₁H₅₁O₆N Ber. C 69,76 H 9,63% Gef. C 69,63 H 9,73%
 [α]_D = -14° (c = 1,09)

Im IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung X (Fig. B, Kurve 3) findet man bei 3150 cm⁻¹ die ν(NH)-Bande der Lactam-Gruppe und bei ca. 2600⁻¹ die ν(OH)-Bande des Carboxyls. Ferner treten kräftige Absorptionsbanden bei 1724, 1695 und 1629 cm⁻¹ auf, welche dem Acetat-Rest am C₃, der Keto-Gruppe im Ring B und der Carboxyl-Gruppe sowie der Lactam-Gruppierung zugeordnet werden können.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

In dieser Arbeit wurde die Konstitution einiger von *Barton* und Mitarbeitern (l. c.) beschriebener stickstoffhaltiger Derivate des Lanostadienols überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass, im Gegensatz zu den Annahmen dieser Autoren, das Ring-B-Lactam III bei der energischen Oxydation mit Selendioxyd nicht das Triketo-lactam VI (C₃₂H₄₉O₆N), sondern das Diketo-oxy-lactam VIII (C₃₂H₅₁O₆N) liefert. Bei der weiteren Oxydation der Verbindung VIII entsteht unter Öffnung des Ringes C zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11 eine α-Keto-carbonsäure IX, die im Ring B eine Keto- sowie die ursprüngliche Lactam-Gruppierung enthält. Die letztere Verbindung wurde von *Barton* ursprünglich als ein Imid VII formuliert.

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

302. Über Steroide und Sexualhormone.

(188. Mitteilung¹).

Eine neue Variante der Synthese des biologisch hoch aktiven Gestagens 17α-Methyl-progesteron

von *Hs. H. Günthard*, *E. Beriger*, *Ch. R. Engel*²) und *H. Heusser*.

(11. X. 52.)

In vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe³)⁴) haben wir über zwei verschiedene Varianten der Synthese des 17α-Methyl-progesterons (II) (17-Methyl-progesteron A) berichtet. Sie führten

¹) 187. Mitt. Helv. 35, 2430 (1952).

²) Gegenwärtige Adresse: Assistant Professor of Medical Research, The Collip Medical Research Laboratory, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.

³) *Pl. A. Plattner*, *H. Heusser* & *P. Th. Herzig*, Helv. 32, 270 (1949).

⁴) *H. Heusser*, *Ch. R. Engel*, *P. Th. Herzig* & *Pl. A. Plattner*, Helv. 33, 2229 (1950).