

Prom. Nr. 2275

Ueber  
D-Homo-Steroid-Hormone

Von der

Eidgenössischen Technischen  
Hochschule in Zürich

zur Erlangung

der Würde eines Doktors der  
Technischen Wissenschaften  
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

BENO SCHMIDHALTER

dipl. Ing.-Chem. E.T.H.  
von Brig (Wallis)

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka  
Korreferent: Herr P. D. Dr. H. Heusser

Juris-Verlag Zürich  
1953

**Meinen lieben Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet**

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka,

unter dessen grosszügiger Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde,  
möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Besondern Dank schulde ich

Herrn P. D. Dr. H. Heusser,

für seine wertvollen Anregungen und für die grosszügige, unermüdliche  
Hilfe, die er mir jederzeit zuteil werden liess.

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>A. THEORETISCHER TEIL:</b>	
I. Einleitung .....	9
II. Reaktionen im Ring D bei den D-Homo-Steroiden .....	15
1. Allgemeines .....	15
2. Die Anlagerung von Methylmagnesiumbromid an die 17 $\alpha$ -Keto-Gruppe bei den D-Homo Steroiden .....	17
3. Umsetzungen mit Aethoxyacetylen .....	21
4. Ueber den sterischen Verlauf der Anlagerung von Acetylen .....	22
5. Die Anlagerung von Blausäure .....	27
III. Ueber homologe gestagene Hormone .....	30
1. Einleitung .....	30
2. Ueber die Synthese des D-Homo-progesterons und der epimeren D-Homo-oxy-anhydro-progesterone .....	31
IV. Ueber homologe Cortico-Steroide .....	37
1. Einleitung .....	37
2. Synthese von 17 $\alpha$ $\alpha$ -Oxy-11-desoxy-corticosteron (D- Homo-Substanz S nach Reichstein) .....	38
<b>B. EXPERIMENTELLER TEIL:</b>	
I. Anlagerung von Blausäure an die 17 $\alpha$ -Keto-Gruppe bei den D-Homo-Steroiden .....	42
II. Synthese der epimeren D-Homo-aethyl-testosterone .....	45
III. Herstellung des D-Homo-progesterons und der epimeren D-Homo-oxy-anhydro-progesterone .....	52
IV. 17 $\alpha$ $\alpha$ -Oxy-11-desoxy-D-homo-corticosteron (D-Homo- Substanz S nach Reichstein).....	58
<b>C. ZUSAMMENFASSUNG:</b> .....	65

## A. THEORETISCHER TEIL

### 1. Einleitung

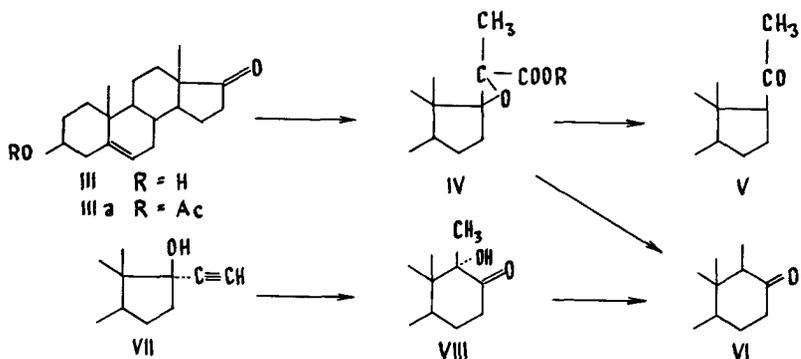
Steroid-Homologe, bei denen der fünfgliedrige Ring D (vgl. Formel I) zu einem Sechsring (II) erweitert ist, beanspruchen ein gewisses Interesse, da verschiedene Vertreter dieser Körperklasse sich als biologisch hoch aktiv erwiesen.



Namentlich auf dem Gebiete der männlichen Sexualhormone konnte gezeigt werden, dass durch eine solche Aenderung des Skelettes die hormonale Wirksamkeit nicht nur erhalten bleibt, sondern in einzelnen Fällen sogar eine Steigerung erfährt (1).

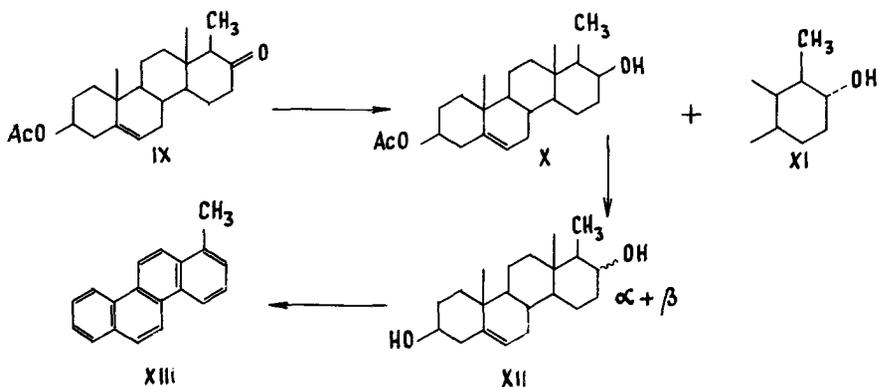
Bereits 1939 stiessen Miescher und Mitarbeiter (2) auf ein D-Homo-Steroid, indem sie t-Dehydro-androsteron-acetat (IIIa) mit  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Dichlorpropionsäureester nach Därzens kondensierten (3). Neben Pregnenolon (V) isolierten sie ein neues, isomeres Oxyketon VI, dessen Konstitution von Ruzicka und Meldahl (4) durch folgende Umsetzungen bewiesen werden konnte: Im Dioxyketon VIII  $C_{21}H_{30}O_3$ , welches durch Hydratisierung von  $\Delta^5$ -17-Aethinyl-androsten-diol ( $3\beta$ ,  $17\alpha$ )-3-monoacetat (VII) mit Bortrifluorid und Quecksilberoxyd leicht hergestellt werden kann, lässt sich die tertiäre Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 17a durch Brom ersetzen. Die Reduktion des so erhaltenen Bromids mit Zink in Eisessig führte zu demselben Oxyketon VI wie die Kondensation von t-Dehydro-androsteron-acetat (IIIa) mit  $\alpha$ ,  $\alpha^1$ -Dichlorpropionsäureester nach Därzens.

- 1) Vgl. z. B. die Uebersicht von L. Ruzicka, N. Wahba, P. Th. Herzig und H. Heusser, B. 85, 491 (1952)
- 2) K. Miescher und H. Kägi, Helv. 22, 184 (1939)
- 3) G. Därzens, Compt. rend. 195, (1932)
- 4) L. Ruzicka und H. F. Meldahl, Helv. 22, 421 (1939)



Ruzicka und Meldahl (1) prägten für diese neue Klasse von Verbindungen, in welchen der endständige Ring D als Sechsring vorliegt, den Namen D-Homo-Steroide. Diese Nomenklatur hat in der Folge allgemeine Anwendung gefunden (2).

Die D-Homo-Steroide, die als Derivate des Chrysens aufgefasst werden müssen, konnten auch mit diesem Grund-Kohlenwasserstoff in eindeutiger Weise verknüpft werden (1).

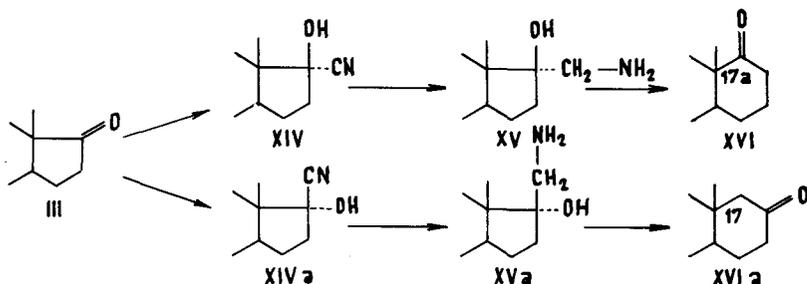


1) L. Ruzicka und H. F. Meldahl, *Helv.* **23**, 364 (1940)

2) Vgl. die Vorschläge zur Nomenklatur der Steroide, *Helv.* **34**, 1680 (1950)

Das Acetat IX des Oxyketons VI lieferte bei der katalytischen Hydrierung ein Gemisch der beiden epimeren Alkohole X und XI, welches nach Verseifung der Estergruppierung am Kohlenstoffatom 3, einer Dehydrierung mit Selen unterworfen wurde. Das erhaltene 1-Methylchrysen (XIII) wurde mit einem durch Synthese bereiteten Präparat verglichen (1).

Eine präparativ ergiebige Methode zur Bereitung von D-Homo-Steroiden wurde später von Goldberg und Monnier (2) beschrieben. Sie besteht in der Anlagerung von Blausäure an 17-Keto-Steroide vom Typus des t-Dehydroandrosterons (III), wobei in der Hauptreaktion 17 $\beta$ -Oxy-nitrile XIV gebildet werden. Die nachfolgende, energische, katalytische Reduktion führt zu Oxy-aminen der allgemeinen Formel XV.



Durch Desaminierung nach der Methode von Tieffeneau (3) entstehen aus den letzten Verbindungen XV unter Ringerweiterung Ketone XVI mit einem sechsgliedrigen endständigen Ring D.

Nach diesem anwendbaren Verfahren gelang es Goldberg und Mitarbeitern D-Homo-androsteron (4), D-Homo-androstan-dion (4) und D-Homo-dihydrotestosteron (5) zu bereiten.

Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die Reaktionsfolge III  $\rightarrow$  XIV  $\rightarrow$  XV  $\rightarrow$  XVI nicht einheitlich verläuft. In untergeordneter Menge konnte ein isomeres D-Homo-Keton XVIa isoliert werden. Goldberg und Wydler (6) sprachen

- 1) L. Ruzicka und R. Markus, *Helv.* 23, 385 (1940)
- 2) M. W. Goldberg und R. Monnier, *Helv.* 23, 385 (1940)
- 3) M. Tieffeneau, P. Weil und B. Tschoubar, *C. r.* 205, 54 (1937)
- 4) M. W. Goldberg und R. Monnier, *Helv.* 23, 376 (1940)
- 5) M. W. Goldberg und E. Wydler, *Helv.* 26, 1142 (1943)
- 6) M. W. Goldberg, E. Wydler, *Helv.* 23, 1142 (1943)

die Vermutung aus, dass diese isomere Verbindung aus dem 17  $\alpha$ -Oxy-nitril XIVa entsteht. Es wurde in der Zwischenzeit bewiesen, dass die Anlagerung von Blausäure an 17-Keto-Steroide (III) sterisch nicht einheitlich verläuft (1). In untergeordneter Menge (ca. 10%) bilden sich 17  $\alpha$ -Oxy-nitrile vom Typus XIVa. Die von Goldberg vertretene Ansicht konnte später bestätigt werden als bei der Verwendung eines sterisch einheitlichen Oxy-nitrils der allgemeinen Formel XIV nur ein D-Homo-Keton mit der Carbonylgruppe am Kohlenstoffatom 17a erhalten werden konnte (2).

In weitem Versuchen liess sich zeigen, dass sich die beiden isomeren D-Homo-Ketone XVI bzw. XVIa nur durch eine verschiedene Lage der Carbonylgruppe im Ring D voneinander unterscheiden und dass die Ringe C und D bei D-Homo-Steroiden wie bei den natürlichen Vertretern trans Verknüpfung aufweisen (3).

Die Stufe der katalytischen Hydrierung vom Oxy-nitril XIV bzw. XIVa zum Oxy-amin XV bzw. XVa muss unter so energischen Bedingungen durchgeführt werden, dass gleichzeitig im Kern liegende Doppelbindungen abgesättigt werden. Zur Bereitung von ungesättigten D-Homo-Androgenen, die in biologischer Hinsicht ein besonderes Interesse besitzen, erwies es sich deshalb als notwendig, solche Doppelbindungen nach erfolgter Ringerweiterung wieder einzuführen oder sie im Ausgangsmaterial vorübergehend zu schützen (4). Auf beiden Wegen gelang es D-Homo-testosteron zu bereiten, doch waren die erzielten Resultate in präparativer Hinsicht recht unbefriedigend (4) (5). Auch gelang es nicht eine Reihe noch unbekannter Glieder von D-Homo-Androgenen nach dieser von Goldberg und Mitarbeitern beschriebenen Methoden zu bereiten.

Durch Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel für die Ueberführung des Oxy-nitrils XIV zum Oxy-amin konnten die bei der Bereitung von ungesättigten D-Homo-Androgenen aufgetretenden Schwierigkeiten umgangen werden. So gelang es Plattner und Mitarbeitern (6) in glatter Reaktionsfolge D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) nach angegebenem

1) K. Meyer, *Helv.* 29, 1550 (1946)

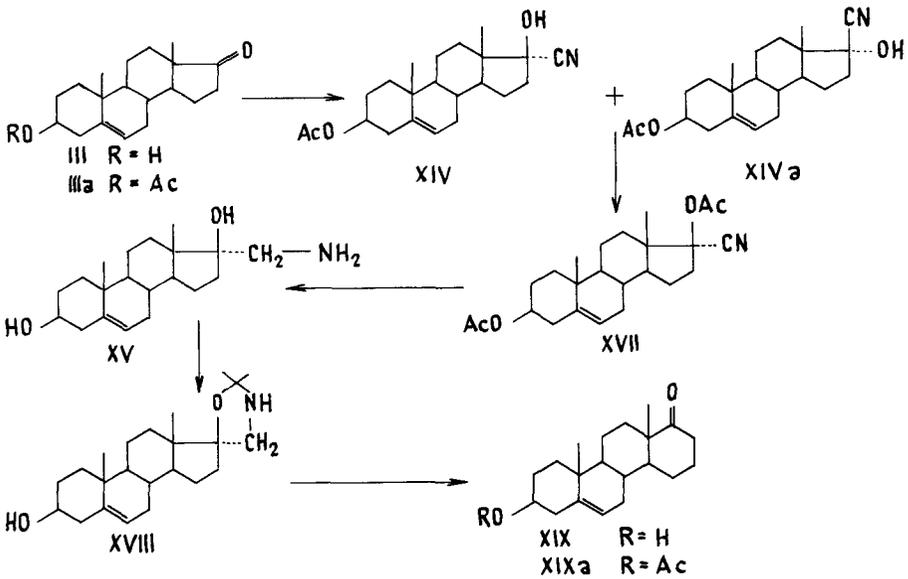
2) H. Heusser, P. Herzig, A. Fürst und Pl. A. Plattner, *Helv.* 33, 1093 (1950)

3) M. W. Goldberg und S. Studer, *Helv.* 24, 295 (1941)

4) M. W. Goldberg J. Sicé, H. Robert und Pl. A. Plattner, *Helv.* 30, 1421 (1947)

5) M. W. Goldberg und E. Wydler *Helv.* 26, 1142 (1943)

6) H. Heusser, P. Herzig, A. Fürst und Pl. A. Plattner, *Helv.* 33, 1093 (1950)



Reaktionsschema herzustellen. Als besonders vorteilhaft erwies es sich dabei das Oxy-amin XV über das entsprechende Oxazolidin XVIII zu reinigen. Dieses liess sich direkt desaminieren, wobei D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) in einer Gesamtausbeute von über 50% bezogen auf das eingesetzte t-Dehydro-androsteron (III) isoliert werden konnte.

Nachdem nun D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) eine bequem zugängliche Verbindung wurde, lag es nahe, sie als Ausgangsmaterial zur Synthese einer Reihe noch unbekannter Glieder in der Reihe der D-Homo-Androgene zu benützen. Auch bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit darin, ausgehend von Verbindungen mit 20 Kohlenstoffatomen vom Typus des D-Homo-t-dehydro-androsterons (XIX) zu Homologen der Corticosteroide und der Gestagene mit 22 Kohlenstoffatomen zu gelangen. Weiter schien es von besonderem Interesse das biologische Verhalten dieser beiden letzteren Klassen von Verbindungen kennen zu lernen, da bis heute einzig bei den männlichen Sexualhormonen ein umfassendes Bild über deren biologisches Verhalten bestand. Wie eingangs schon erwähnt und aus der Tabelle 1 (1) hervorgeht, bleibt hier trotz der Aenderung des Skelettes die biologische Wirksamkeit nicht nur erhalten, sondern wird in den einzelnen Fällen sogar verstärkt.

1) L. Ruzicka, N. Wahba, P. Herzig und H. Heusser, B. 85, 491 (1952)

Tabelle 1

Konstitution und Konfiguration  
der Sauerstofffunktionen an  
C<sub>3</sub>, C<sub>17</sub> bzw. C<sub>17a</sub>

Androgene Wirksamkeit in  
Internationalen Kamm-  
einheiten.

	C <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> bzw. C <sub>17a</sub>	Natürliche R.	D-Homo-Reihe
Androsteron 3/β -Oxy-17-keto- androsteron	α	Keton	100	100
	β	Keton	770	150
3, 17-Diketo- androstan	Keton	Keton	130	100
3/β, 17/β -Dioxy- androstan 3/β, 17α -Dioxy- androstan	β	β	500	160
	β	α	800-1000	500
Dihydro-testosteron	Keton	β	20	25
Δ <sup>4</sup> -3,17-Diketo- androsten	Keton	Keton	130	45
Testosteron "cis"Testosteron	Keton	β	15	20-30
	Keton	α	400	200-300
17 α-Methyl- testosteron 17 β -Methyl- testosteron	Keton	β	25-30	15
	Keton	α	bis zu 1000 unwirksam	bis zu 1700 unwirksam
17 α -Aethyl- testosteron 17 β -Aethyl- testosteron	Keton	β	70-100	100
	Keton	α	unbekannt	bis zu 1000 unwirksam

## II. Reaktionen im Ring D bei den D-Homo-Steroiden

### 1. Allgemeines

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit ist die Kenntnis des sterischen Verlaufes von Reaktionen in der Reihe der Steroide von besonderer Bedeutung. Bei den Corticosteroiden und in gleicher Weise auch beim Progesteron und analog gebauten Verbindungen ist die Seitenkette am Kohlenstoffatom 17 $\beta$ -ständig angeordnet, d. h. sie nimmt räumlich dieselbe Lage ein wie die lange Seitenkette bei den Sterinen und Gallensäuren (1). Die gleichen konfigurativen Verhältnisse im Ring D finden wir auch bei jenen Corticosteroiden, die am Kohlenstoffatom 17 eine zusätzliche Hydroxylgruppe aufweisen. Diese besitzt somit 17  $\alpha$ -Konfiguration (2). Im Zusammenhang mit Partialsynthesen von Steroid-Hormonen wurde der sterische Verlauf von Reaktionen im Ring D der natürlichen Steroide eingehend untersucht und ist heute bis in alle Einzelheiten bekannt.

Anders liegen die Verhältnisse bei D-Homo-Steroiden. Hier konnten in orientierenden Versuchen Anhaltspunkte gewonnen werden, dass manche Reaktionen sterisch einen andern Verlauf nehmen als die entsprechenden Umsetzungen in der normalen Steroid-Reihe.

Einleitend sollen im Folgenden kurz die Reaktionen im Ring D der normalen Steroide mit einem fünfgliedrigen Ring diskutiert werden. Sowohl die Anlagerung von Grignard-Verbindungen (a) (3) (4) an 17-Keto-Steroide als auch die Addition von Sauerstoff an eine 16,17-Doppelbindung (b) (5) (6) erfolgt sterisch in der gleichen Weise, d. h. das Reagens tritt von der Rückseite an die Steroidmolekel heran.

---

1) M. Sorkin und T. Reichstein, *Helv.* **29**, 1218 (1946)

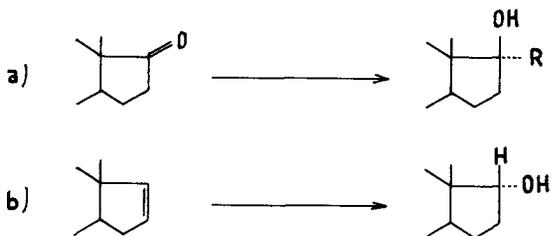
2) J. von Euw und T. Reichstein, *Helv.* **30**, 205 (1947)

3) L. Ruzicka, M. W. Goldberg und Rosenberg, *Helv.* **18**, 1487 (1935), **19**, 357 (1936)

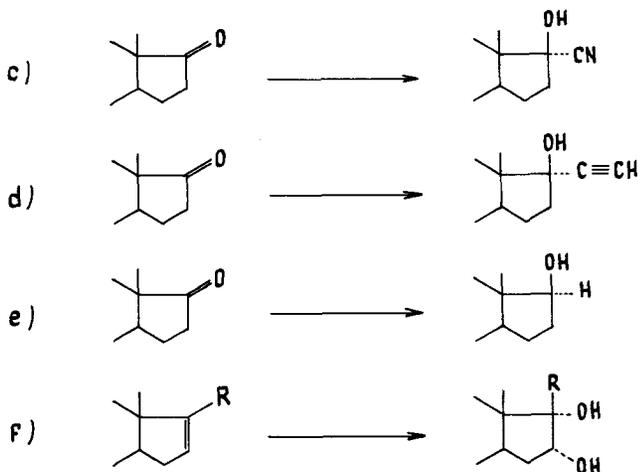
4) H. Heusser, K. Eichenberger und Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 370 (1950)

5) Vgl. M. Feurer, *Diss. E. T. H. Zürich* (1950)

6) P. L. Julian, *Am. Soc.* **71**, 3574 (1949)



Im ersten Fall (a) entstehen 17 $\beta$  -Oxy-Verbindungen und im zweiten (b) 16,17  $\alpha$  -Epoxyde, bzw. 17  $\alpha$  -Oxysterioide. Wie aus dem folgenden Reaktionsschema hervorgeht nehmen auch andere Additions-Reaktionen, wie z. B. die Anlagerung von Blausäure (c) (1), Acetylen (d) (2) (3) und Wasserstoff (e) (4) an eine 17 Ketogruppe, sowie die Addition von Osmiumtetroxyd an eine 16,17 -Doppelbindung (f) (5) sterisch denselben Verlauf.



- 
- 1) K. Meyer, *Helv.* 29, 1580 (1946)
  - 2) L. Ruzicka und K. Hoffmann, *Helv.* 20, 1280 (1937)
  - 3) J. Kathol, W. Logemann und A. Serini, *Naturwiss.* 25, 628 (1937)
  - 4) L. F. Fieser und M. Fieser, *Exper.* 4, 285 (1948)
  - 5) J. Salamon, *Helv.* 32, 1306 (1949)

Eine Erklärung für diesen bevorzugten Angriff sämtlicher Reagenzien von der Rückseite der Molekel sieht Fieser (1) im abschirmenden Einfluss der polaren,  $\beta$ -ständigen Methylgruppe an C 13. Betrachtet man die Verhältnisse am Modell, so sieht man, dass der Abstand C 17 nach C 18 ungefähr gleich gross ist wie der Abstand zwischen C 17 und C 12.

Anders liegen die Verhältnisse bei den D-Homo-Verbindungen in welchen der endständige Ring D als Sechsring vorliegt. Im Vergleich zu den normalen Steroiden ist hier der Abstand C 17a zu C 18 vergrössert. Somit ist eine grössere Beeinflussung des Kohlenstoffatoms 17a durch die Methylengruppe C 12 leicht verständlich. Der abschirmende Einfluss der Methylgruppe C 18 tritt dadurch nicht mehr so klar zu Tage. Diese Betrachtungen geben eine Erklärung für die Tatsache, dass manche Reaktionen bei den D-Homo-Steroiden zum Teil sterisch nicht so einheitlich verlaufen wie bei den entsprechenden normalen Verbindungen. Sogar hat es sich herausgestellt, dass einzelne dieser Reaktionen sterisch betrachtet einen vollständig andern Verlauf nehmen. Die bis heute vorliegenden experimentellen Befunde sollen im Folgenden kurz diskutiert werden.

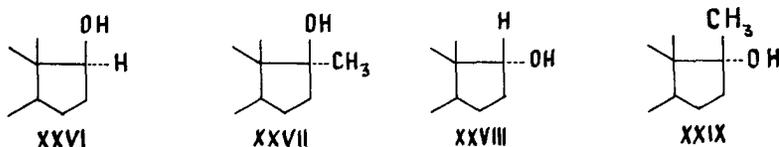
## 2) Die Anlagerung von Methylmagnesiumbromid an die Ketogruppe bei den D-Homo-Steroiden

Nagi Wahba (2) stellte durch Umsetzung von D-Homo-t-dehydroandrosteron (XIX) mit Methylmagnesiumbromid das  $\Delta^5$ -17a  $\beta$ -Methyl-D-Homo-androsten-3  $\beta$ -17a  $\alpha$ -diol (XX) her. Durch nachfolgende Oxydation nach Oppenauer wurde das 17a  $\beta$ -Methyl-D-homo-testosteron (XXI) erhalten. Andererseits konnte durch Reduktion des  $\Delta^5$ -3  $\beta$ , 17  $\beta$ -Diacetoxy-20-keto-17  $\alpha$ -pregnens (XXII) nach Wolff-Kishner das isomere  $\Delta^5$ -17a  $\alpha$ -Methyl-D-homo-androsten-3  $\beta$ , 17a  $\beta$ -diol (XXIII) in 10-prozentiger Ausbeute gewonnen werden. Das Hauptprodukt dieser Reduktion stellte das doppelt ungesättigte D-Homo-Steroid XXIV dar. Die Oxydation des isomeren Diols XXIII nach Oppenauer führte zum physiologisch hoch wirksamen 17a  $\alpha$ -Methyl-D-homo-testosteron (XXV).

1) L. F. Fieser und M. Fieser, *Exper.* 6, 312 (1950)

2) Vgl. N. Wahba, Diss. E. T. H. Zürich (1950)

Es ist charakteristisch für die Strukturspezifität der androgenen Hormone, dass 17 $\beta$ -Oxy-Verbindungen vom Typus des Testosterons XXVI und des 17 $\alpha$ -Methyl-testosterons XXVII biologisch stark aktiv sind (1) (2), während die an C 17 epimeren Alkohole XXX 17 $\alpha$ -Testosteron XXVIII und 17 $\beta$ -Methyl-testosteron XXIX am Kapaun nur einen andeutungsweisen Kammwachstum hervorrufen (3) (4).



In jenen Verbindungen, welche die biologisch aktiven Formen darstellen XXVI und XXVII, erscheint das Hydroxyl an C 17 sterisch weniger gehindert als in den unwirksamen Isomeren XXVIII und XXIX. So zeigen die Ester der beiden Testosterone XXVI und XXVIII charakteristische Unterschiede in den Verseifungsgeschwindigkeiten (5). Aehnliche Unterschiede konnten in der Reaktionsfähigkeit des tertiären Hydroxyls bei den isomeren 17-Methyl-testosteronen XXVII und XXIX festgestellt werden. Die Verbindung XXVII mit  $\beta$ -ständigem Hydroxyl lieferte ein 17-Acetat, während Veresterungsversuche beim isomeren, biologisch unwirksamen 17 $\beta$ -Methyl-testosteron XXIX fehlschlagen (6). Die gleichen Verhältnisse sind nun auch bei den D-Homo-androgenen (Vgl. Tabelle 1, Seite 14) anzutreffen. Die Verbindungen mit relativ wenig gehindertem Hydroxyl an C 17a stellen die biologisch aktiven Formen dar (7) (8).

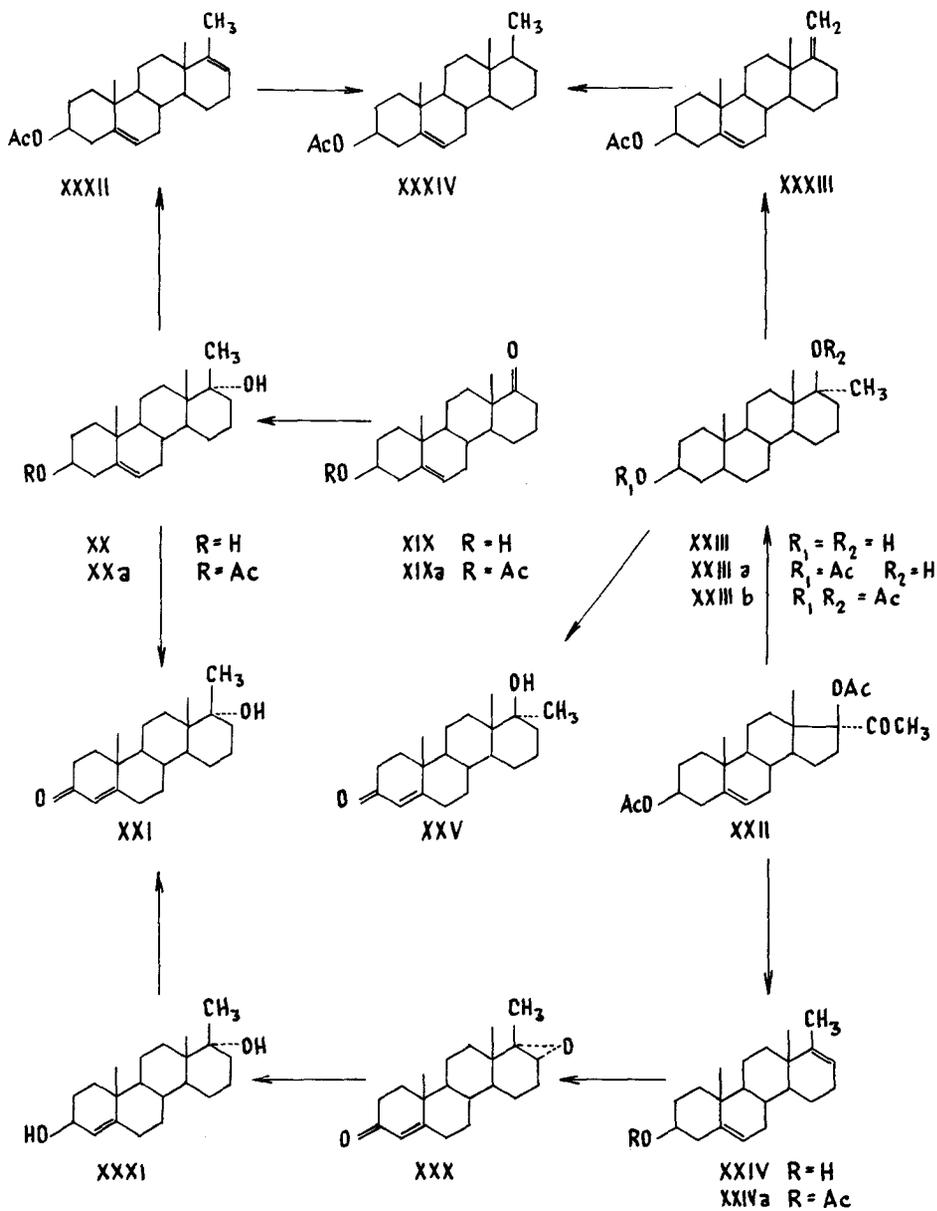
- 1) Im Hahnenkammtest ist 17-Methyl-testosteron etwas weniger aktiv als Testosteron; im Samenblasentest erwies es sich jedoch diesem letzteren als überlegen (Vgl. z. B. M. W. Goldberg, "Die Chemie der männlichen Sexualhormone", S. 410 in "Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung", 1. Akademische Verlagsgesellschaft M. B. H., Leipzig 1938)
- 2) K. Miescher und E. Tschopp, Schweiz. Med. Wschr. 68, 1258 (1938)
- 3) L. Ruzicka und H. Kägi, Helv. 19, 842 (1936)
- 4) K. Miescher und W. Klarer, Helv. 22, 962 (1939)
- 5) L. Ruzicka, M. Furter und M. W. Goldberg, Helv. 21, 498 (1938)
- 6) K. Miescher und W. Klarer, Helv. 22, 962 (1939)  
S. Kuwada und M. Mijaska, J. Pharm. Soc. Japan 58, 319 (1936)
- 7) Vgl. M. W. Goldberg, J. Sice, H. Robert und Pl. A. Plattner, Helv. 30, 1441 (1947)
- 8) L. Ruzicka; N. Wahba, P. Herzig und H. Heusser, B. 85, 491 (1952)

Dass die Addition von Methylmagnesiumbromid an D-Homo-t-dehydroandrosteron (XIX) sterisch anders verläuft als die entsprechende Umsetzung beim normalen t-Dehydroandrosteron (III) konnte Nagi-Wahba (1) durch eine weitere Synthese des biologisch unwirksamen 17a $\beta$ -Methyl-D-homotestosterons (XXI) unterstreichen. Die Oxydation des  $\Delta^5$ ; 17, 17a-3 $\beta$ -Oxy-17a-methyl-D-homo-androsta-dien (XXIV) (2) nach Oppenauer führte zum entsprechenden  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Keton (2). Die nachfolgende selektive Oxydation lieferte das 17, 17a  $\alpha$ -Epoxyd XXX (3). Durch Reduktion dieser Verbindung XXX mit Lithiumaluminiumhydrid konnte bei gleichzeitiger Absättigung der C=O-Doppelbindung an C 3 das  $\Delta^4$ -3 $\beta$ , 17a  $\alpha$ -Dioxy-17a $\beta$ -methyl-D-homo-androsten (XXXI) gewonnen werden. Die Oxydation dieses Allyl-alkohols XXXI nach Oppenauer lieferte nun die Verbindung XXI, die sich in allen Eigenschaften mit dem aus D-Homo-t-dehydroandrosteron (XIX) über das 17a-Methyl-D-homo-androsten-diol (XX) hergestellten Präparat als identisch erwies.

Später konnte gezeigt werden (4), dass sich die beiden Methyl-D-homotestosterone XXI und XXV tatsächlich nur durch eine verschiedene Konfiguration am Kohlenstoffatom 17a voneinander unterscheiden. Die Dehydratisierung der epimeren Methyl-D-homo-androsten-diol-3-monoacetate XXa und XXIIIa führte zu den isomeren D-Homo-dienen XXXII und XXXIII. Diese beiden Verbindungen lieferten bei der selektiven katalytischen Hydrierung dasselbe  $\Delta^5$ -17a-Methyl-3 $\beta$ -acetoxy-D-homo-androsten (XXXIV).

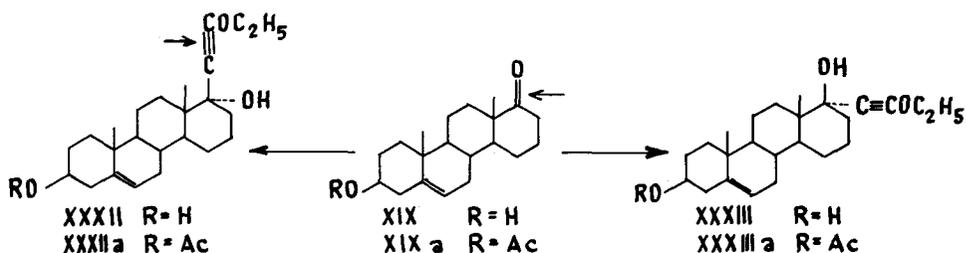
Diese Umsetzungen dürften als einen bindenden Hinweis aufgefasst werden, dass die Anlagerung von Methylmagnesiumbromid an eine Carbonyl-Gruppe an C 17a bei den D-Homo-Steroiden sterisch anders verläuft als dieselbe Umsetzung bei den normalen 17-Keto-Steroiden.

- 
- 1) Vgl. N. Wahba, Diss. E. T. H. Zürich (1950)
  - 2) L. Ruzicka und H. F. Meldahl, *Helv.* 23, 513 (1940)
  - 3) D. Swern *Am. Soc.* 69, 1692 (1947)
  - 4) Vgl. P. Wymann Diss. E. T. H. Zürich (1952)



### 3. Umsetzungen mit Aethoxyacetylen

Während Heusser und Mitarbeiter (1) in der Reihe der natürlichen Steroide bei der Kondensation von t-Dehydro-androsteron (III) mit Aethoxyacetylen-magnesiumbromid als einziges Reaktionsprodukt ein Aethoxyaethinyl-carbinol mit  $17\beta$ -Oxy-konfiguration isolieren konnten, wurde bei der gleichen Umsetzung in der Reihe der D-Homo-Steroide ein Gemisch der an C 17a epimeren Carbinole XXXIII und XXXII gebildet (2).



Eine Konfigurationszuteilung an die epimeren Verbindungen XXXII und XXXIII wurde von Wymann auf Grund der molekularen Drehungsverschiebungen vorgenommen. Diese Konfigurationszuteilung steht in bester Uebereinstimmung mit dem experimentellen Befund, dass jenes Isomere XXXIII mit aequatorial angeordnetem Hydroxyl am Kohlenstoffatom 17a ( $17a\beta$ -Oxy) von Aluminiumoxyd stärker adsorbiert wird als das entsprechende polare Isomere XXXII (3).

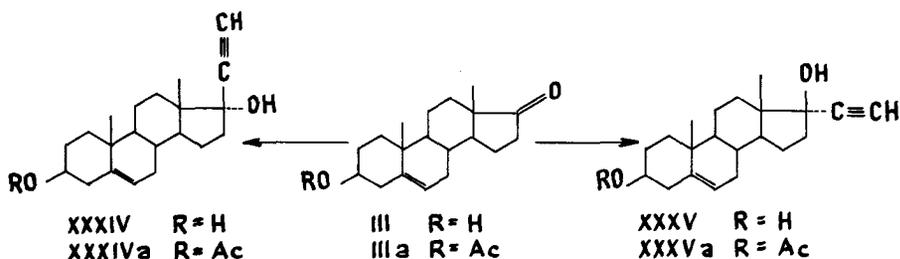
1) H. Heusser, K. Eichenberger und Pl. A. Plattner Helv. **33**, 370 (1950)

2) Vgl. P. Wymann, Diss. E. T. H. Zürich (1952)

3) D. H. R. Barton, Soc. 1027 (1953)

#### 4. Ueber den sterischen Verlauf der Anlagerung von Acetylen

Die Anlagerung von Acetylen an die Ketogruppe des t-Dehydro-androsterons (III) in Gegenwart von Kalium in flüssigem Ammoniak (1) (2) oder tertiärem Amylalkohol (3) erfolgt leicht, wobei das entsprechende Carbinol XXXV mit 17  $\beta$  -ständigem Hydroxyl in sterisch nahezu einheitlicher Reaktion gebildet wird. Nur in untergeordneter Menge (weniger als 1 %) konnte von Reichstein (4) das 17  $\alpha$  -Oxy-Isomere XXXIV gefasst werden.



Dagegen erfolgt die Anlagerung von Acetylen an ein 17a-Keto-D-homo-Steroid recht uneinheitlich. Unter Verwendung von Kalium in flüssigem Ammoniak oder in tertiärem Amylalkohol entstand im Falle des D-Homo-t-dehydro-androsterons (XIX) ein Gemisch zweier isomeren Reaktionsprodukte in einer Gesamtausbeute von 95 %. Durch direkte Kristallisation gelang es das bei 260° schmelzende Aethinylcarbinol XXXVI (65 %) zu isolieren. Die Auftrennung der Mutterlaugen konnte erst nach erfolgter Acetylierung durch Chromatographie an Aluminiumoxyd erreicht werden. Auf diese Weise liessen sich noch weitere 15 % der Verbindung XXXVI in Form des Monoacetates XXXVIa gewinnen.

Das entsprechende 17  $\alpha$  -Oxy-Isomere XXXVIIa konnte in einer Gesamtausbeute von 15 % gefasst werden. Die beiden Acetate XXXVIa und XXXVIIa liessen sich mit methanolischer Bicarbonat-Lösung zu den freien

- 1) L. Ruzicka und K. Hoffmann, *Helv.* **20**, 1280 (1937)
- 2) J. Kathol, W. Logemann und A. Serini, *Naturwiss.* **25**, 682 (1937)
- 3) H. E. Stavelly, *Am. Soc.* **61**, 79 (1939)
- 4) T. Reichstein und C. Meystre, *Helv.* **22**, 728 (1939)

Alkoholen XXXVI und XXXVII verseifen und die Reacetylierung lieferte die Ausgangsmaterialien zurück.

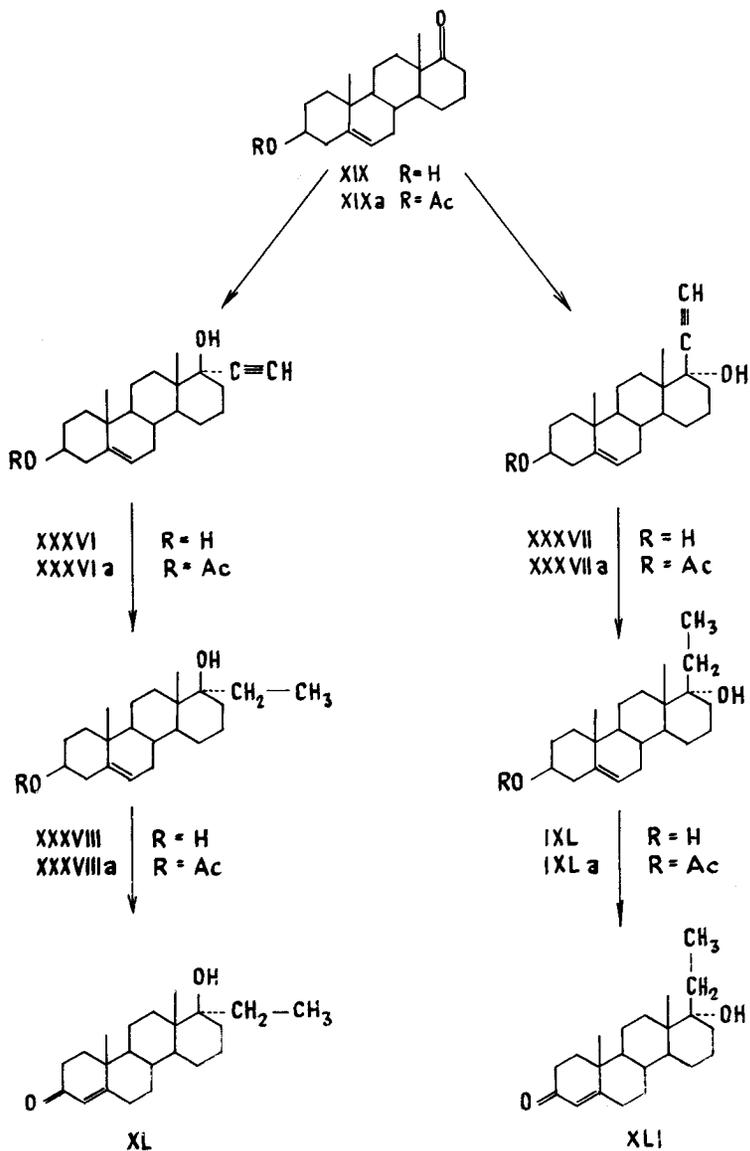
In den I. R. Absorptionsspektren der beiden isomeren Aethinylcarbinole XXXVI und XXXVII findet man bei  $3200\text{ cm}^{-1}$  die Bande des freien Hydroxyls, bei  $1735\text{ cm}^{-1}$  und  $1265\text{ cm}^{-1}$  die Absorption der Acetoxygruppierung am Kohlenstoffatom 3 und schliesslich bei  $835\text{ cm}^{-1}$  die Bande der 5, 6-Doppelbindung. Obwohl auf Grund der weitem Umsetzungen die Konstitution der beiden Aethinylcarbinole XXXVI und XXXVII als gesichert betrachtet werden dürfte, konnte in der  $2200\text{ cm}^{-1}$  Region die typische Bande der Acetylen-Dreifachbindung nicht beobachtet werden.

Um Anhaltspunkte für eine Konfigurationszuteilung an die beiden Aethinylcarbinole XXXVI und XXXVII zu erlangen wurden sie in die entsprechenden Aethyl-D-homo-testosterone XL und XLI übergeführt. Die Acetylen-Dreifachbindung in beiden Aethinyl-carbinolen liess sich leicht selektiv mit Raney-Nickel in aethanolischer Lösung absättigen (1), wobei die isomeren Aethyl-D-Homo-androsten-diole XXXVIII und IXL entstanden. Es gelang nur im Falle der  $17\beta$  -Oxy-Verbindung XXXVIII ein kristallisiertes 3-Monoacetat XXXVIIIa zu bereiten, während das isomere 3-Mono-acetat nur in amorpher Form gewonnen werden konnte. Die Verseifung des amorphen Präparates von IXLa lieferte jedoch das gut kristallisierte Diol IXL zurück.

Die Oxydation der epimeren Aethyl-D-homo-androsten-diole XXXVIII und IXL nach Oppenauer führte in glatter Reaktion zu den gesuchten Aethyl-D-homo-testosteronen XL und XLI. Es zeigte sich, dass sich diese beiden Verbindungen durch einen charakteristischen Unterschied in ihrer biologischen Wirksamkeit unterscheiden (2). Während das eine Isomere XL mit  $100\ \mu$  pro Hahnenkammeinheit die gleiche Aktivität wie das normale Aethyl-testosteron aufweist, konnte mit der isomeren Verbindung in Dosen bis  $1000\ \mu$  kein Kammwachstum erreicht werden. Da die Konfiguration am Kohlenstoffatom 17a bei den D-Homo-Androgenen in Bezug auf die biologischen Aktivitäten ebenso spezifisch ist wie bei den natürlichen Verbindungen dieser Körperklasse (Vgl. Tabelle 1, Seite 14) dürfte der grosse Unterschied der biologischen Aktivität des isomeren Paares XL und XLI zur Heranziehung der Konfigurationszuteilung am Kohlenstoffatom 17a zulässig sein.

1) Vgl. H. F. Meldahl, Diss. E. T. H. Zürich (1940)

2) Die physiologische Prüfung wurde in der biologischen Abteilung der Ciba Aktiengesellschaft in Basel vorgenommen.



Von einigem Interesse sind auch die beobachteten Drehungsverschiebungen beim Uebergang der biologisch aktiven zu den inaktiven Formen in der Reihe der Testosterone, Methyl-testosterone und Aethyl-testosterone sowohl in der normalen wie in der D-Homo-Reihe.

Tabelle 2

	$\beta$ OH an C 17 oder C 17a	$\alpha$ OH an C 17 oder C 17a	$[\alpha]_D$
Testosteron	+109	+72	-37
D-Homo-testosteron	+125	+85	-40
Methyl-testosteron	+ 82	+66	-16
Methyl-D-homotestosteron	+ 84	+66	-18
Aethyl-testosteron	+ 71	---	---
Aethyl-D-homotestosteron	+ 90	+82	- 8

Die biologisch aktive Form besitzt durchwegs das positivere Drehungsvermögen, wobei zu beachten ist, dass die beobachteten Differenzen zwischen den wirksamen und unwirksamen Isomeren beim Uebergang vom Testosteron zu Methyl- und Aethyl-testosteron sowohl in der normalen als auch in der D-Homo-Reihe immer geringer werden. Die Parallelität bleibt durchwegs erhalten.

Um nun auch chemische Hinweise für die Konfigurationszuteilung am Kohlenstoffatom 17a der epimeren D-Homo-aethyl-testosterone XL und XLI zu erlangen, wurden Versuche unternommen den Unterschied in der Reaktionsfähigkeit der tertiären Hydroxyle in diesen beiden Verbindungen zu bestimmen.

Es ist bekannt, dass die Oxygruppe in den biologisch aktiven Testosteronen, Methyl-testosteronen (1) und den entsprechenden D-Homo-Verbindungen (2) (3) reaktionsfähiger ist, als in den inaktiven Formen.

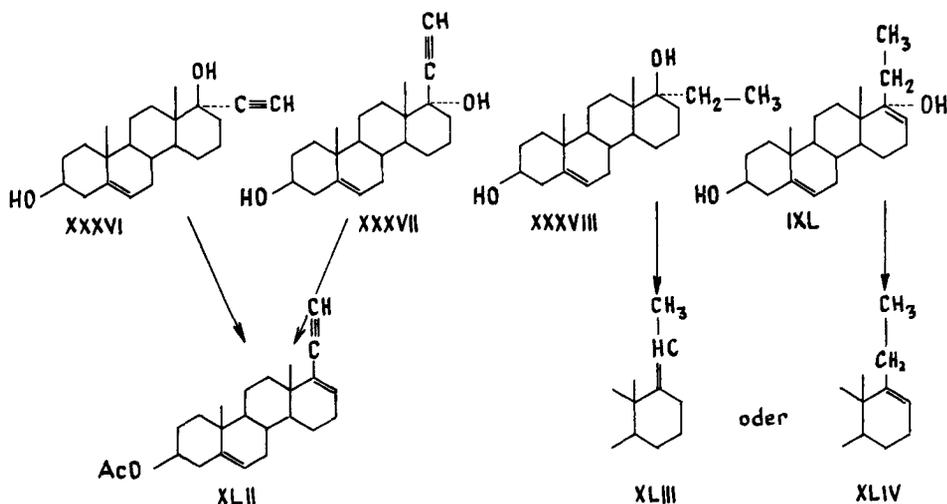
1) K. Miescher und W. Klarer, *Helv.* **22**, 962 (1939)

2) M. W. Goldberg, J. Sice, H. Robert und Pl. A. Plattner, *Helv.* **30**, 1441 (1947)

3) L. Ruzicka, N. Wahba, P. Th. Herzig, H. Heusser, *B.* **85**, 491 (1952)

So gelingt es z. B. die 17  $\beta$  -Oxy-Gruppe des Methyl-testosterons und auch der entsprechenden D-Homo-Verbindung zu acetylieren, während Veresterungsversuche bei den epimeren Alkoholen fehlschlagen bzw. zu einer Dehydratisierung führten.

Bei Versuchen aus dem D-Homo-aethinylcarbinol XXXVI ( $\beta$  -Oxy) ein 3, 17a  $\beta$  -Diacetat zu bereiten fand jedoch Dehydratisierung statt. Dasselbe Wasserabspaltungsprodukt XLII wurde auch aus der isomeren Verbindung XXXVII erhalten.



Die Konstitution des Dehydratisierungsproduktes wurde nicht näher bewiesen, doch deuten die Verbrennungswerte daraufhin, dass es sich um die Verbindung der Formel XLII handeln könnte.

Aehnliche Verhältnisse wurden auch bei den am Kohlenstoffatom 17a epimeren D-Homo-aethyl-androsten-dien XXXVIII und IXL gefunden. Unter milden Acetylierungsbedingungen lieferten beide Isomere lediglich die entsprechenden 3-Monoacetate XXXVIIIa und IXLa, während unter energischen Bedingungen in beiden Fällen Dehydratisierung stattfand. Auch hier wurde die Lage der neu eingeführten Doppelbindung im gut kristallisierenden Wasserabspaltungsprodukt der möglichen Konstitutionen XLIII und XLIV nicht bewiesen.

Ueber die Anlagerung von Acetylen an die 17a-Keto-Gruppe von D-Homo-Steroiden kann zusammenfassend gesagt werden, dass sie bedeutend uneinheitlicher verläuft als die Kondensation in der normalen Reihe. In einer Gesamtausbeute zu 80 % bildet sich eine 17a/β -Oxy-Verbindung. Das 17a α -Oxy-Isomere kann im Falle des D-Homo-dehydro-androsterons (XIX) in einer Ausbeute von 15% gefasst werden.

## 5. Die Anlagerung von Blausäure

Die ersten Versuche an D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) Blausäure anzulagern wurden von Herzig (1), in Anlehnung an bekannte Arbeitsvorschriften in der Reihe der natürlichen Steroide vorgenommen (2). Die Behandlung des Ketons XIXa mit Blausäure in Aethanol-Essigsäure führte zu einem Gemisch der an C -17a epimeren Cyanhydrine XLV und XLVI, welche ohne Auftrennung einer direkten Wasserabspaltung unterworfen wurden. Das α, β -ungesättigte Nitril XLVII konnte Herzig in einer Ausbeute von 3<sup>d</sup> % isolieren.

Auf Grund dieser Versuche konnten keine Anhaltspunkte über den sterischen Verlauf der Anlagerung von Blausäure an eine 17a-Keto-Gruppe bei den D-Homo-steroiden gewonnen werden. Auch waren im Hinblick auf die mögliche Verwendung der Oxy-nitrile XLV und XLVI als Ausgangsmaterialien zur Synthese von D-Homo-Cortico-Steroiden die erzielten Ausbeuten viel zu gering.

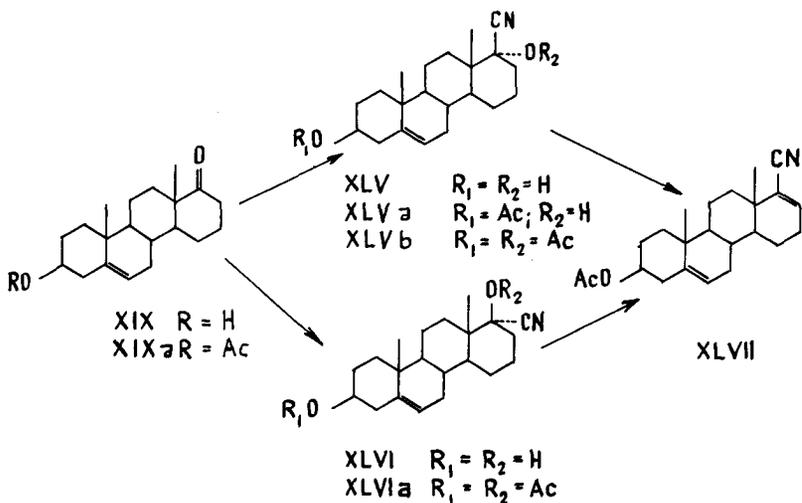
Nach einer Arbeitsvorschrift von Baker (3), die namentlich bei Cyclohexanon-Derivaten besonders hohe Ausbeuten lieferte (4) und in der Anlagerung von Blausäure an ein Keton in Aether-Benzol-Lösung bei p<sub>H</sub> 11-12 besteht, gelang es aus D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) in nahe zu quantitativer Ausbeute ein Gemisch der beiden epimeren Oxy-nitrile XLV und XLVI zu bereiten. Durch direkte Kristallisation konnte das 17a α -Oxy-Isomere XLV gewonnen werden (75%), während die 17a/β -Oxy-Verbindung XLVI nach Acetylierung der Mutterlaugen und deren chromatographische Reinigung in

1) Vgl. P. Herzig, Diss. E. T. H. Zürich (1951)

2) A. Butenandt und T. Schmidt-Thomé, C. 1, 1768 (1939)

3) B. R. Baker, J. org. chem. 12, 167 (1947)

4) Persönliche Mitteilung von Herrn D. Arigoni



Form des Diacetates XLVIa gefasst wurde (5%). Neben dem Diacetat XLVIa liess sich aus dem Chromatogramm D-Homo-t-dehydro-androsteron-acetat (XIXa) eluieren, das durch Abspaltung von Blausäure aus dem epimeren Monoacetat XLVa zurückgebildet wurde (1).

Für die Konfigurationszuteilung am Kohlenstoffatom 17a der epimeren Cyanhydrine XLV und XLVI waren folgende experimentelle Befunde massgebend: Aus dem 17a  $\alpha$ -Oxy-Isomeren XLV liess sich aus Acetylierungsversuchen bei Zimmertemperatur ein Monoacetat XLVa gewinnen. Unter denselben Bedingungen lieferte das Isomere XLVI ein Diacetat XLVIa. Ein zu dieser letzten Verbindung isomeres Diacetat XLVb konnte aus dem 17a  $\alpha$ -Oxy-nitril XLV durch dessen Behandlung mit Acetanhydrid unter Zusatz von p-Toluolsulfosäure gewonnen werden. Von Turner (2) und auch von Tishler und Huang-Minlon (3) konnte gezeigt werden, dass unter diesen Reaktionsbedingungen das 17-ständige-Hydroxyl in 17  $\alpha$ -Oxy-Corticosteroiden verestert werden kann. Bis zum Erscheinen dieser Publikation

- 1) Vgl. analoge Ergebnisse in der natürlichen Steroid-Reihe, H. Heusser, P. Th. Herzig, A. Fürst und Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 1093 (1950)
- 2) R. B. Turner, *Am. Soc.* **74**, 4220 (1952)
- 3) Huang-Minlon, Evelyn Wilson, N. L. Wendler und M. Tishler, *Am. Soc.* **74**, 5394 (1952)

wurde in der Literatur die Ansicht vertreten, dass solche 17  $\alpha$ -Oxy-20-keto-pregnan-Derivate nicht acetylierbar seien (1) (2). Die Verbindung XLV verhält sich somit in Bezug auf die Reaktionsfähigkeit der Oxy-Gruppe am Kohlenstoffatom 17a genau gleich wie 17  $\alpha$ -Oxy-20-keto-pregnane, während das Isomere XLVI in seinem Verhalten an die entsprechenden 17  $\beta$ -Oxy-Isomeren erinnert.

Aus diesen Versuchen kann deshalb geschlossen werden, dass die Anlagerung von Blausäure an eine 17a-Keto-Gruppe in der Reihe der D-Homo-Verbindungen sterisch einen andern Verlauf nimmt als die analoge Umsetzung bei den normalen 17-Keto-Steroiden.

Der heutige Stand unserer Kenntnisse über den sterischen Verlauf in der Reihe der D-Homo-Verbindungen ist in der folgenden Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3

Reaktionen von 17-Keto-Steroiden bzw. 17a-Keto-D-homo-Steroiden

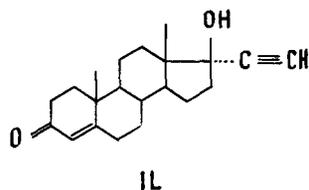
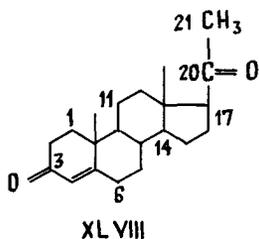
Reagens	Ungefähre prozentuale Zusammensetzung des Isomeren-Gemisches in %			
	Natürliche-Reihe		D-Homo-Reihe	
	17 $\beta$ -Oxy	17 $\alpha$ -Oxy	17 $\beta$ -Oxy	17 $\alpha$ -Oxy
CH <sub>3</sub> MgBr	95 (3)	5 (3)	---	über 95 (4)
HCN	90 (8)	10 (8)	10 (11)	90 (11)
HC $\equiv$ COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	über 95 (5)	---	70 (6)	30 (6)
HC $\equiv$ CH	99 (10)	1 (10)	80 (11)	15 (11)
H-H; Ni	70 (7)	30 (7)	70 (8)	30 (8)
NaBH <sub>4</sub>	über 95 (9)	---	über 95 (8)	---

- 1) J. von Euw und T. Reichstein, *Helv.* 30, 205 (1947)
- 2) R. Barton, *Exper.* 6, 316 (1950)
- 3) L. Ruzicka, M. W. Goldberg und H. R. Rosenberg, *Helv.* 18, 1487 (1935)
- 4) L. Ruzicka, N. Wahba, P. Herzig und H. Heusser, *B.* 85, 491 (1952)
- 5) H. Heusser, K. Eichenberger und Pl. A. Plattner, *Helv.* 33, 370 (1950)
- 6) Vgl. P. Wyman, *Diss. E. T. H. Zürich* (1952)
- 7) Vgl. z. B. L. Ruzicka und A. Wettstein, *Helv.* 18, 1264 (1935)
- 8) Vgl. K. Meyer, *Helv.* 29, 1550 (1946); sowie H. Heusser, P. Herzig, A. Fürst und Pl. A. Plattner, *Helv.* 33, 1093 (1950)
- 9) C. Meystre und K. Miescher, *Helv.* 32, 1758 (1949)
- 10) T. Reichstein und C. Meystre, *Helv.* 22, 728 (1939)
- 11) Vgl. Diese Arbeit

### III. Ueber homologe gestagene Hormone

#### 1. Einleitung

Alle bis heute bekannten, gestagen wirksamen Steroide leiten sich vom Grundkohlenwasserstoff Pregnan ab. Mit wenigen Ausnahmen sind die minimalen Forderungen für das Zustandekommen einer biologischen Wirksamkeit zwei Keto-Gruppen an den Kohlenstoffatomen 3 und 20 sowie eine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 4 und 5.



Diese Forderungen werden vom natürlichen corpus luteum Hormon XLVIII selbst erfüllt (1). Durch das Hinzutreten zusätzlicher Doppelbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen 6, 7 (2); 9, 11 (3) und 11, 12 (4) wird die biologische Aktivität des Progesterons XLVIII nicht wesentlich beeinflusst. Ferner hat es sich gezeigt, dass eine zusätzliche Methyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 17 eine Verstärkung der biologischen Aktivität zur Folge hat (5). Kürzlich wurde von Ehrenstein (6) sowie von Rosenkranz, Djerassi und Mitarbeiter (7) das 19-Nor-progesteron hergestellt. Diese Verbindung soll

1) A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé, B. 71, 1487 (1938) 72, 182 (1939)

2) A. Wettstein, Helv. 23, 388 (1940)

3) C. W. Schoppee und T. Rechtstein, Helv. 24, 351 (1941)

4) P. Hegner und T. Reichstein, Helv. 26, 715 (1943); sowie Ch. Meystre, E. Tschopp und A. Wettstein, Helv. 31, 1463 (1948)

5) Vgl. z. B. Hs. H. Günthard, E. Beriger, Ch. R. Engel und H. Heusser, Helv. 35, 2437 (1952)

6) M. Ehrenstein, Chem. Rev. 42, 457 (1948)

7) L. Miramoutes, G. Rosenkranz und C. Djerassi, Am. Soc. 73, 3540 (1951)

mindestens die fünffache Aktivität des natürlichen corpus luteum - Hormons besitzen (1). Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit ist es von Interesse, dass das Aethinyl-testosteron II die einzige bis heute bekannte Verbindung darstellt, welche keine Keto-Gruppe am Kohlenstoffatom 20 besitzt und trotzdem eine merkliche gestagene Aktivität aufweist (2). Somit ist die Zahl der Steroide mit einer ausgeprägten progestativen Wirksamkeit relativ beschränkt. Diese Verbindungen stellen unter den Steroid-Hormonen eine Gruppe von biologisch aktiven Substanzen dar, welche sich durch eine aussergewöhnlich grosse Strukturspezifität auszeichnen.

Auf Grund der Ergebnisse, welche mit den D-Homo-Steroiden auf dem Gebiete der männlichen Sexualhormone erzielt worden waren (Vgl. Tabelle 1, Seite 14), schien es daher reizvoll die Strukturspezifität der gestagene Hormone durch Bereitung des D-Homo-progesterons (LV) und der epimeren D-Homo-aethinyl-testosterone (L und LI) weiter zu überprüfen.

## 2. Ueber die Synthese des D-Homo-progesterons und der epimeren D-Homo-oxy-anhydro-progesterone

Als Ausgangsmaterial zur Synthese des D-Homo-progesterons (LV) diente das D-Homo-aethinyl-carbinol XXXVI, das bereits bei der Bereitung des Aethinyl-D-homo-testosterons als Zwischenprodukt auftrat (3).

In ältern Versuchen hat P. Wymann (4) dieses Aethinyl-carbinol XXXVI nach einer Vorschrift von Rupe (5) einer Umlagerung mit Ameisensäure unterworfen. In einer geringen Menge konnte dabei das D-Homo-dehydro-pregnenolon (LII) in Form des 3-Formiates gefasst werden. Es gelang jedoch nicht dieses Verfahren zu einer präparativ gangbaren Methode zu gestalten, da die Ausbeuten im besten Falle 4-5 % betragen.

1) W. Tullner und R. Hertz, J. Chin. Endocrin und Metabolism, 12, 916 (1952)

2) H. Inhoffen und W. Hohlweg, Naturwiss. 26, 96 (1938)

L. Ruzicka, K. Hoffmann und F. Meldahl, Helv. 21, 371 (1938); sowie das Uebersichtsreferat von M. Ehrenstein, J. org. chem. 9, 435 (1944)

3) Vgl. Diese Arbeit, Seite 22

4) Vgl. P. Wymann, Diss. E. T. H. Zürich (1952)

5) H. Rupe und E. Kambli, Helv. 9, 672 (1926)



dass bei den normalen Steroiden diese Reaktion ohne Abspaltung von Wasser vorsich geht, in der D-Homo-Reihe aber gleichzeitig mit der Hydratisierung der Acetylen-Dreifachbindung eine Dehydratisierung stattfindet. Die Bereitung von 20-Keto-pregnan-Derivaten vom Typus des D-Homo-dehydro-pregnenolons (LII) gestaltet sich somit in der Reihe der D-Homo-Steroide besonders einfach.

Das D-Homo-dehydro-pregnenolon (LII) weist in Uebereinstimmung mit der ihm zugeteilten Konstitution im U. V. Absorptionsspektrum ein Maximum bei  $232 \text{ m } \mu$  ( $\log \epsilon = 3,9$ ) auf. Im I. R. Absorptionsspektrum der Verbindung LII findet man bei  $3200 \text{ cm}^{-1}$  die Bande des freien Hydroxyls am Kohlenstoffatom 3 und ferner bei  $1678 \text{ cm}^{-1}$  und  $1639 \text{ cm}^{-1}$  die charakteristische Bande der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Keto-Gruppierung. Im Falle des Acetates LIIa des D-Homo-dehydro-pregnenolons (LII) findet man ferner die Bande der Estergruppierung bei  $1730 \text{ cm}^{-1}$ , dagegen fehlt die Absorption des freien Hydroxyls.

Die ersten Versuche zur selektiven Absättigung der Ring-D-Doppelbindung wurde bereits von Herzig (1) und Wymann (2) unternommen. Es zeigte sich dabei, dass auf katalytischem Wege unter den verschiedensten Versuchsbedingungen stets die Keto-Gruppe am Kohlenstoffatom 20 angegriffen wird. Die besten Resultate der katalytischen Hydrierung wurden mit einem  $\text{Pd/BaSO}_4$ -Katalysator in Eisessig-Lösung erzielt. Doch waren die Ausbeuten an D-Homo-pregnenolon (LIII) sehr gering.

Durch Uebertragung der erstmals von Rosenkranz, Djerassi und Mitarbeitern (3) sowie von Tishler und Mitarbeitern (4) in der Steroid-Reihe angewandten modifizierten Birch-Reduktion (5) (6) auf D-Homo-dehydro-pregnenolon (LII) gelang es in recht guter Ausbeute D-Homo-pregnenolon (LIII) zu bereiten. Im Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit waren noch keine experimentellen Angaben über die modifizierte Birch-Reduktion bekannt und es erwies sich deshalb als notwendig die optimalen Reaktionsbedingungen zu bestimmen. Die besten Resultate wurden erzielt, indem man das

1) Vgl. P. Herzig, Diss. E. T. H. Zürich (1951)

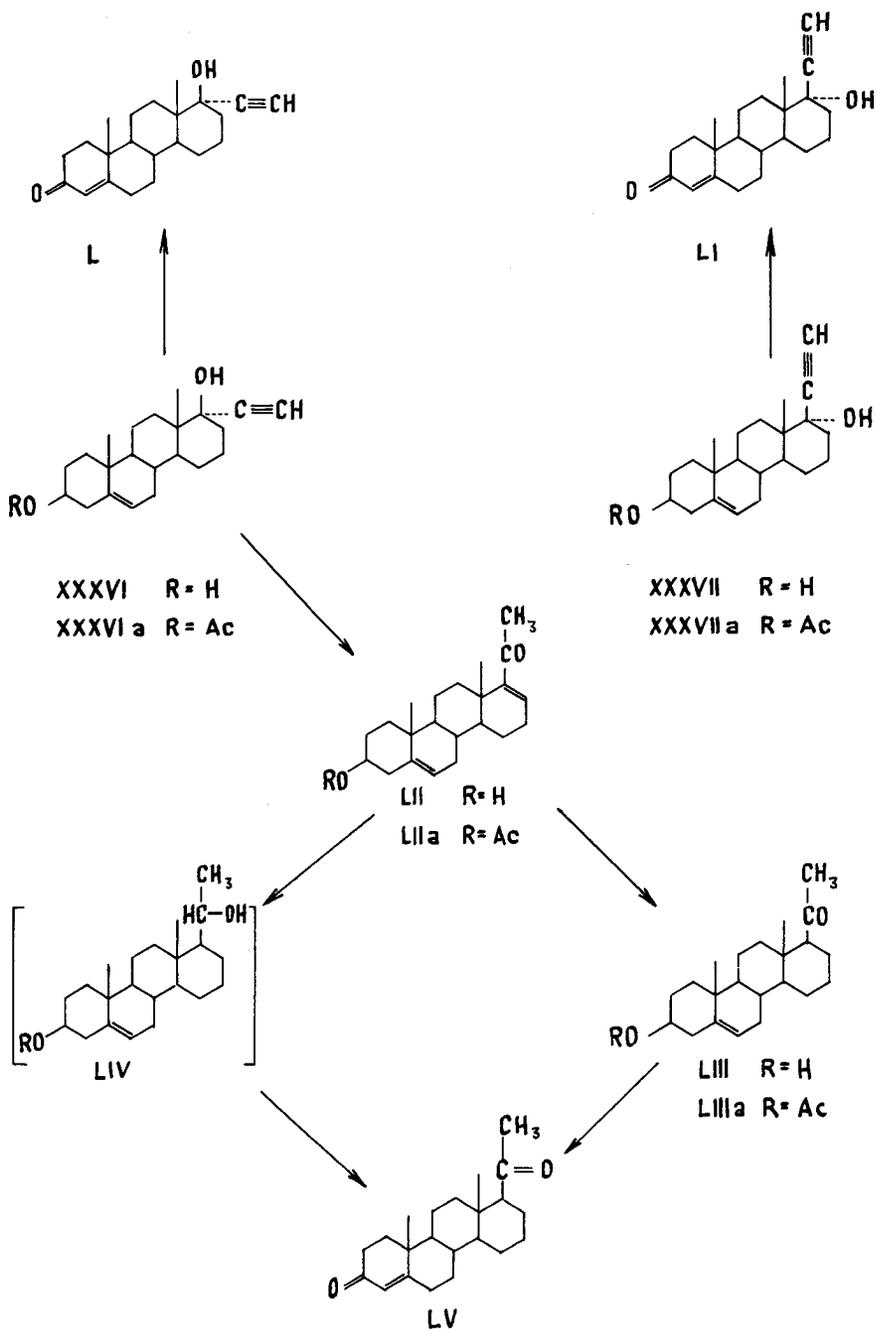
2) Vgl. P. Wymann, Diss. E. T. H. Zürich (1952)

3) F. Sondheimer, R. Yshin, G. Rosenkranz und C. Djerassi, Am. Soc. 74, 2697 (1952)

4) E. Schönwaldt, L. Turnbull, E. M. Chamberlin, D. Reinhold, A. Erickson, W. Ruyle, M. Chemenda und M. Tishler, Am. Soc. 74, 2696 (1952)

5) A. Birch, Quarterly Rev. 4, 69 (1950)

6) K. Heusler, H. Heusser und R. Anliker, Helv. 36, 652 (1953)



$\alpha, \beta$  -ungesättigte Keton LII in Dioxan-Aether-Lösung (1:1) einer Lösung von überschüssigem Lithium in flüssigem Ammoniak bei  $-45^{\circ}$  unter heftigem Rühren mit einem Vibromischer zufügte. Nach einer Reaktionsdauer von einer Stunde wurde das tiefblau gefärbte Reaktionsgemisch in Eiswasser eingerührt.

Die übliche Auftrennung lieferte 40 % reines D-Homo-pregnenolon LIII neben einem Gemisch von D-Homo-pregnenolon LIII und unverändertem Ausgangsmaterial LII, dessen chromatographische Auftrennung wie U. V. Absorptionsspektrum zeigten nie quantitativ erreicht werden konnte.

Wurde dagegen dem Reaktionsgemisch von D-Homo-dehydro-pregnenolon LII und Lithium in flüssigem Ammoniak bei  $-40^{\circ}$  n-Propanol zugefügt, so fand gleichzeitig mit der reduktiven Entfernung der Doppelbindung auch eine Umwandlung der Keto-Gruppe am Kohlenstoffatom 20 zum entsprechenden Alkohol LIV statt.

Das D-Homo-pregnenolon LIII wurde durch sein Acetat LIIIa näher charakterisiert, welches bei der Verseifung das Ausgangsmaterial zurücklieferte. Das U. V. Absorptionsspektrum des D-Homo-pregnenolon-acetates (LIIIa) erwies sich im Beckmann-Bereich als transparent. Im I. R. Absorptionsspektrum findet man neben der Bande der Acetatgruppierung  $1721 \text{ cm}^{-1}$ , die Absorption der Methyl-keton-Seitenkette bei  $1698 \text{ cm}^{-1}$ .

Für die weitere Ueberführung in D-Homo-progesteron (LV) wurden sowohl D-Homo-pregnenolon LIII als auch die entsprechende 20  $\xi$  -Oxy-Verbindung LIV einer Oxydation nach Oppenauer unterworfen. Das erhaltene D-Homo-progesteron (LV) zeigte im U. V. Absorptionsspektrum das für im Ring A  $\alpha, \beta$  -ungesättigte Ketone charakteristische Maximum bei  $242 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4, 21$ ). Uebrigens findet man im I. R. Absorptionsspektrum neben dem Doublett des  $\alpha, \beta$  -ungesättigten Ketons ( $1669 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1623 \text{ cm}^{-1}$ ) die Absorption der Methyl-keton-Seitenkette bei  $1698 \text{ cm}^{-1}$ .

Im Zusammenhang mit den erwähnten Untersuchungen über die Strukturspezifität der gestagenen Hormone wurden die, bereits im Kapitel über die Aethyl-D-homo-testosterone (vgl. Seite 22) beschriebenen, Aethinyl-D-homoandrosen-diole XXXVI und XXVII einer Oxydation nach Oppenauer unterworfen. Das U. V. Absorptionsspektrum steht im Einklang mit der angegebenen Konstitution für die  $\alpha, \beta$  -ungesättigte Keto-Gruppierung im Ring A. ( $\lambda_{\text{max}}=242 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4, 12$ ;  $\lambda_{\text{max}}=242 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4, 21$ ). Von den beiden am Kohlenstoffatom 17a epimeren  $\alpha, \beta$  -ungesättigten Ketonen ent-

spricht die Verbindung L dem Aethinyl-testosteron IL, welches unter dem Namen Oxy-anhydro-progesteron als gestagen wirksames Hormon therapeutisch Verwendung findet (1) (2).

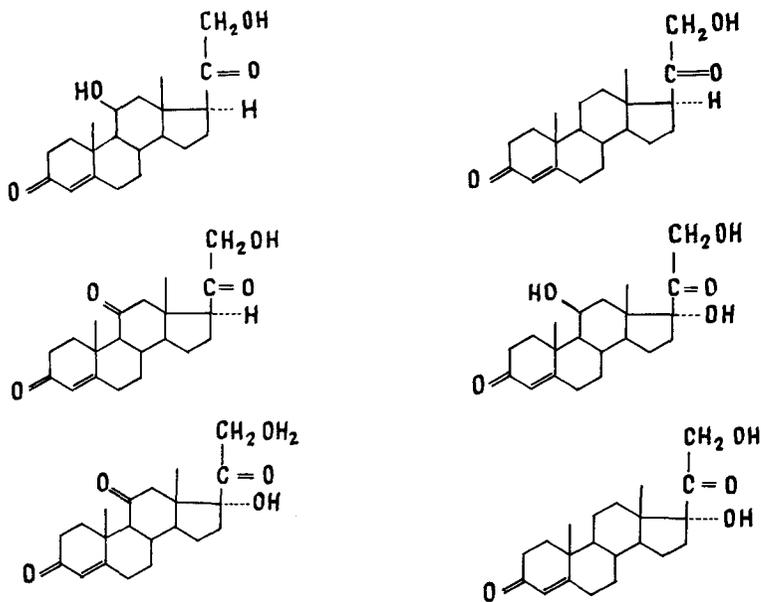
D-Homo-progesteron LV und das D-Homo-aethinyl-testosteron L stehen zu den entsprechenden natürlichen Hormonen Progesteron XLVIII und Oxy-anhydro-progesteron IL im gleichen Verhältnis wie die natürlichen männlichen Sexualhormone zu den D-Homo-androgenen. Während es sich bei den männlichen Sexualhormonen gezeigt hat, dass die Erweiterung des endständigen Ringes D keine Einbusse der biologischen Aktivität zur Folge hat, konnte weder mit D-Homo-progesteron (L) noch mit den D-Homo-oxy-anhydro-progesteronen (L und LI) an infantilen, mit Oestron vorbehandelten Ratten, eine Sekretion der Uterusschleimhaut erreicht werden (3) (4).

- 
- 1) H. Inhoffen und L. Hohlweg, Naturwiss. 26, 96 (1938)
  - 2) L. Ruzicka, K. Hoffmann und H. F. Mehdahl, Helv. 21, 371 (1938)
  - 3) G. W. Corner und W. M. Allen, Amer. J. Physiol. 88, 326 (1929)
  - 4) Die physiologische Prüfung wurde in der biologischen Abteilung der Ciba Aktiengesellschaft in Basel vorgenommen.

## IV. Ueber homologe Cortico-Steroide

### 1. Einleitung

Von den 30 verschiedenen Steroiden, die bisher in kristalliner Form aus der Nebennierenrinde isoliert wurden und die heute in ihrer Struktur völlig aufgeklärt sind, können nur sechs gewisse Ausfallserscheinungen, die mit der Entfernung der Nebenniere verbunden sind, beheben (1-6). Es sind dies:



- 1) T. Reichstein, *Chimia* 4, 21, 47 (1950)
- 2) T. Reichstein in L. Ruzicka und W. Spepp's, *Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung*, Leipzig, I, 334 (1938)
- 3) K. Miescher, *Angew. Chem.* 51, 551 (1938)
- 4) T. Reichstein in E. Abderhalden, *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Berlin und Wien, Abt. V, Teil B, 1367 (1938)
- 5) T. Reichstein und C. W. Shoppee in R. S. Harris and K. V. Timmen, *Vitamins and Hormones*, Academic Press Inc., New-York, Vol. I, 345 (1943)
- 6) R. Abderhalden, "Die Hormone", *Lehrbuch der Physiologie* (1952)

Nachdem nun durch Partialsynthese in biologischer Hinsicht interessante D-Homo-Steroide der männlichen und weiblichen Sexual-Hormone hergestellt worden waren (Vgl. Seite 14 und 30), bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit in der Synthese von D-Homo-Cortico-Steroiden. Als erstes Glied wurde die Verbindung LXI (Vgl. Seite 39) gewählt. Diese Verbindung steht, was ihre Eigenschaft anbelangt, zwischen den Mineralocorticoiden wie z. B. 11-Desoxy-corticosteron und den Gluko-corticoiden wie z. B. Corticosteron (1).

## 2. Synthese von 17a $\alpha$ -Oxy-11-desoxy-D-homo-corticosteron (D-Homo-Substanz S, nach Reichstein)

Im Kapitel über homologe, gestagene Hormone (2) wurde die Herstellung der epimeren D-Homo-aethinyl-testosterone (L und LI) aus D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) beschrieben. Die selektive Hydrierung der D-Homo-aethinyl-testosterone (L und LI) zu den entsprechenden Vinylverbindungen LVI und LVII gelang leicht, besonders wenn entsprechend einer Vorschrift von Ruzicka und Mitarbeitern (3) (4) in Pyridin mit einem Palladium-Calcium-carbonat-Katalysator gearbeitet wurde. Nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Die Reaktionsprodukte, die 17a-Vinyl-testosterone LVI und LVII wurden in nahe zu quantitativer Ausbeute als gut kristallisierende Verbindungen erhalten.

Da bei Anlagerung von Acetylen an D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) die Verbindung XXXVI mit 17  $\beta$  -Oxy-Konfiguration in überwiegender Menge gebildet wird, wurden die weitem Versuche mit dieser Verbindung durchgeführt, obwohl das Isomere XXXVII in Bezug auf die Konfiguration am Kohlenstoffatom 17a dem gesuchten Endprodukt, D-Homo-Substanz S (LXI), entsprechen würde. Orientierende Versuche mit diesem zweiten Isomeren XXXVII, welche mit ausserordentlich kleinen Materialmengen unternommen wurden, führten nicht zum Ziel.

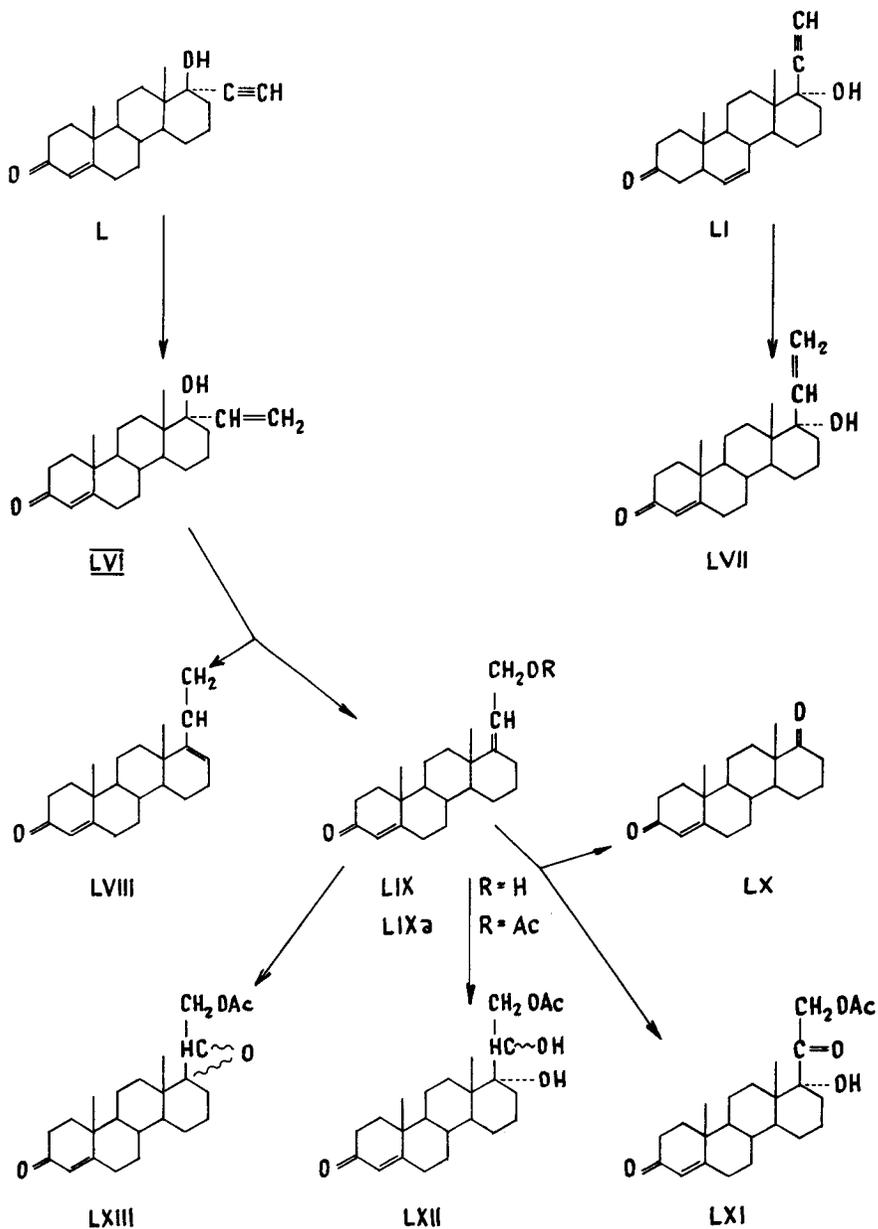
---

1) R. Abderhalden, "Die Hormone", Lehrbuch der Physiologie, (1952)

2) Vgl. Diese Arbeit Seite

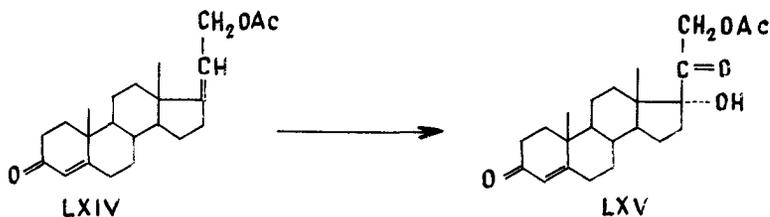
3) L. Ruzicka und P. Müller, Helv. 22, 755 (1939)

4) Vgl. dazu; H. Heusser, K. Eichenberger und Pl. A. Plattner, Helv. 33, 370 (1950)



Das D-Homo-vinyl-testosteron (LVI) wurde anschliessend der Allylumlagerung mit Trichloressigsäure und Acetanhydrid unterworfen. Als Hauptprodukt konnte nach der Verseifung des Reaktionsproduktes der Allylalkohol LIX (70 %) erhalten werden. Diese Verbindung wurde durch das Acetat LIXa näher charakterisiert. Durch Chromatographie der Mutterlaugen liess sich eine zweite Verbindung in reiner Form gewinnen. Auf Grund der Verbrennungswerte ( $C_{22}H_{30}O$ ) kann es sich bei dieser Verbindung um ein Dehydratisierungsprodukt handeln. Dass Allylumlagerungen vom Typus LVI  $\rightarrow$  LIX von einer teilweisen Wasserabspaltung begleitet sind, wurde schon in der normalen Steroid-Reihe (1) und auch bei den Cyclohexan-Derivaten (2) beobachtet. In Uebereinstimmung mit der zugeteilten Konstitution weist das Dehydratisierungsprodukt LVIII im I. R. Absorptionsspektrum die typischen Banden der Vinylgruppierung bei  $1669\text{ cm}^{-1}$  sowie bei  $910\text{ cm}^{-1}$  auf. Weiter findet man die Absorptionsbanden der  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketogruppierung im Ring A bei  $1669\text{ cm}^{-1}$  und  $1623\text{ cm}^{-1}$ . Im U. V. Absorptionsspektrum überlagern sich die beiden Banden der  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Keto- und der Butadien-Gruppierung. Bei  $238\text{ m}\mu$  findet man nur ein Maximum mit der hohen Extinktion von  $\log \epsilon = 4,376$ .

Miescher und Schmidlin (3) konnten vor kurzem zeigen, dass bei der Oxydation von Verbindungen vom Typus LXIV mit Wasserstoffsuperoxyd unter Zusatz von katalytischen Mengen Osmiumtetroxyd Corticosteroide mit einer Dioxy-aceton-Seitenkette LXV entstehen. Durch Uebertragung dieses Verfahrens auf das Homologe LIX gelang es auch das gesuchte Endprodukt der Reaktionsfolge, D-Homo-Substanz S (nach Reichstein) zu bereiten.



1) K. Miescher und C. Scholz, *Helv.* **22**, 120 (1939)

2) K. Dimroth, *E.* **71**, 1333 (1938)

3) K. Miescher und J. Schmidlin, *Helv.* **33**, 1840 (1950)

Während in der normalen Reihe diese Reaktion Ausbeuten bis zu 50% liefert, liegen die Verhältnisse beim Homologen LIX weit ungünstiger. D-Homo-Substanz S liess sich lediglich in einer Ausbeute von 5% gewinnen. Das Hauptprodukt der Reaktion stellt D-Homo-androsten-dion (LX) dar. Bei der Oxydation mit Wasserstoffsperoxyd findet somit grösstenteils eine oxydative Entfernung der Seitenkette statt.

D-Homo-Substanz S weist in Uebereinstimmung mit der zugeheilten Konstitution im I. R. Absorptionsspektrum die Absorption des freien Hydroxyls am Kohlenstoffatom 17a bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  auf. Ferner findet man in der  $1700\text{ cm}^{-1}$  Region Banden bei 1733, 1715, 1658 und  $1613\text{ cm}^{-1}$  die der Estergruppierung (C 21), dem Carbonyl (C 20) und der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Keto-Gruppierung im Ring A zugeordnet werden müssen (1).

- 
- 1) Versuche, aus dem Acetat des Allylkohols LIX über eine 17a, 20 $\xi$ -Dioxy-Verbindung LXII auf einem weitem Weg zu D-Homo-Substanz S (LXI) zu gelangen, führten nicht zum Ziel. Ebenfalls gelang es nicht aus dem 17a, 20 $\xi$ -Epoxyd LXIII, welches durch Oxydation mit Phthalomonopersäure in guter Ausbeute erhalten werden kann, durch Isomerisierung sei es mit Bortrifluorid in Benzol (2) oder Magnesiumbromid in Aether (3) zum D-Homo-desoxy-corticosteron zu gelangen.
  - 2) Vgl. z. B. H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, R. Dällenbach und O. Jeger, *Helv.* **34**, 2006 (1951)
  - 3) Vgl. z. B. M. Stoll und A. Commarmont, *Helv.* **31**, 1077 (1948)

B. EXPERIMENTELLER TEIL (1)

1. Die Anlagerung von Blausäure an die 17a Keto-Gruppe bei den D-Homo-Steroiden

$\Delta^5-3\beta$ , 17a-Dioxy-D-homo-aetiensäure-nitril (XLV)

In einem Rundkolben von 250 cm<sup>3</sup> Inhalt wurden bei 0° 30 g Blausäure vorgelegt. Durch Zugabe von 2,4 cm<sup>3</sup> 50%-iger wässriger Kalilauge wurde der p<sub>H</sub> auf 11-12 eingestellt. In 150 cm<sup>3</sup> Benzol-Aether (1:1) wurden anschliessend 3 g D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch liess man 16 Stunden bei 0° stehen. Es färbte sich rot-gelb und gleichzeitig schieden sich Kristalle aus. Die überschüssige Blausäure wurde am Vakuum bei 10-20° abgedampft und hierauf das Reaktionsgemisch in eisgekühlte 2 n Schwefelsäure gegossen. Es wurde mit Essigester ausgezogen, die Essigester-Lösung mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus Essigester kristallisierte das Oxy-nitril XLV vom Smp. 186° (unter Zersetzung). Ausbeute: 75%

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -116,5^{\circ} \text{ (c = 1,02 in Alk.)}$$

3,670 mg Subst. gaben 10,215 mg CO<sub>2</sub> und 3,132 mg H<sub>2</sub>O

4,573 mg Subst. gaben 0,181 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°/737 mm)

C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 76,55%	H 9,48%	N 4,25%
	Gef. C 75,96%	H 9,55%	N 4,41%

1) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Rörchen bestimmt.

3-Mono-acetat (XLVa)

100 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$ , 17a-Dioxy-D-homo-aetiensäure-nitril (XLV) wurden in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Darauf wurde die Lösung mit Aether und Wasser versetzt und die aetherische Schicht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, 2 n Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Als roher Rückstand erhielt man 112 mg des Acetates (XLVa), das aus Aceton-Petrolaether gut kristallisierte. Ausbeute: 97 mg vom Smp. 153<sup>o</sup>.

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80<sup>o</sup> 50 Stunden getrocknet. Smp. 155-56<sup>o</sup>.

$$[\alpha]_D^{21} = -105,7^{\circ} \quad (c = 0,95 \text{ in Chlf.})$$

3,626 mg Subst. gaben 9,873 mg CO<sub>2</sub> und 2,917 mg H<sub>2</sub>O

4,512 mg Subst. gaben 0,151 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24<sup>o</sup>/737 mm)

C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> N	Ber. C 74,36%	H 8,95%	N 3,77%
	Gef. C 74,31%	H 9,00%	N 3,73%

3, 17a-Diacetat (XLVb)

200 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$ , 17a-Dioxy-D-homo-aetiensäure-nitril (XLV) wurden in 4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid durch heftiges Durchmischen mit einem Vibrator suspendiert. Darauf wurden der Suspension 105 mg p-Toluol-sulfosäure (1 Mol) zugesetzt. Innerhalb von 15 Minuten trat vollständige Lösung ein. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt. Die Lösung färbte sich zuerst grünlich und dann gelb. Unter Eiskühlung wurde nun mit 2 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und noch eine Stunde weitergerührt. Darauf wurde die Kühlung entfernt und bei Zimmertemperatur noch weitere zwei Stunden heftig durchgemischt. Nun wurde mit Wasser verdünnt und in Aether aufgenommen. Die aetherische Lösung wurde mit ge-

sättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen kristallisierten Rückstand (224 mg). Aus Methanol kristallisierten gut ausgebildete Blättchen vom Smp. 194<sup>0</sup> (172 mg).

Zur Analyse wurde eine Probe noch einmal aus Methanol umkristallisiert. Das Diacetat (XLVb) vom Smp. 196-97<sup>0</sup> wurde anschliessend 70 Stunden bei 80<sup>0</sup> im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -122^{\circ} \quad (c = 0,91 \text{ in Chlf})$$

3,743 mg Subst. gaben 9,960 mg CO<sub>2</sub> und 2,830 mg H<sub>2</sub>O

4,589 mg Subst. gaben 0,146 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23<sup>0</sup>/732 mm)

C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> O <sub>4</sub> N	Ber. C 72,60%	H 8,53%	N 3,39%
	Gef. C 72,62%	H 8,46%	N 3,53%

$\Delta^5$ -3 $\beta$ , 17a-Diacetoxy-D-homo-17a  $\alpha$ -aetiensäure-nitril (XLVIa)

Beim Einengen der Mutterlaugen aus der Kristallisation des Oxy-nitrils (Vgl. Seite 42) kristallisierten 712 mg D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) vom Smp. 180<sup>0</sup>. Die Mutterlaugen dieser Kristallisation (300 mg) wurden hierauf in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde das Reaktionsgemisch in Aether aufgenommen, die aetherische Schicht mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, 2 n Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels blieb ein Rückstand von 343 mg zurück. Bei der chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxyd lieferten die Petrolaether-Benzol-Fractionen 192 mg des Diacetates (XLVIa) vom Smp. 242-44<sup>0</sup>. Durch eine weitere Kristallisation aus Aceton-Petrolaether erhielt man 142 mg Nadeln vom Smp. 246<sup>0</sup>.

Zur Analyse wurde das Präparat noch einmal aus Aceton-Petrolaether umkristallisiert und anschliessend bei 80<sup>0</sup> im Hochvakuum während 42 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -54,3^{\circ} \quad (c = 0,94 \text{ in Chlf.})$$

3,552 mg Subst. gaben 9,442 mg CO<sub>2</sub> und 2,702 mg H<sub>2</sub>O

4,107 mg Subst. gaben 0,123 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°/724 mm)

C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> O <sub>4</sub> N	Ber. C. 72,60%	H 8,53%	N 3,39%
	Gef. C. 72,54%	H 8,51%	N 3,29%

## II. Synthese der epimeren D-Homo-aethyl-testosterone (XL und XLI)

### Δ<sup>5</sup>-3β -17a β -Dioxy-17a α-aethinyl-D-homo-androsten (XXXVI)

In einem 1 lt Dreihalskolben wurde sorgfältig getrocknetes Ammoniak-Gas bei -60° kondensiert (250 cm<sup>3</sup>). Langsam wurden 6,5 g Kalium in blanken Schnitzel zugefügt, wobei unter tiefblauer Färbung sofortige Lösung eintrat. Nun wurde während 30 Minuten unter kräftigem Rühren ein mässiger Acetylen-Strom eingeleitet, wobei die blaue Farbe der Lösung sofort verschwand und Kaliumacetylid ausfiel. Unter andauerndem Rühren und Einleiten von Acetylen in dieses Gemisch wurde innerhalb einer Stunde eine Lösung von 6 g D-Homo-t-dehydro-androsteron (XIX) in 80 cm<sup>3</sup> abs. Benzol und 200 cm<sup>3</sup> abs. Aether in das Reaktionsgemisch eingetroffen. Nach vier Stunden wurde die Aussenkühlung entfernt. Während weitem 16 Stunden wurde bei 20° Acetylen durch die Lösung geleitet. Das gelbe Reaktionsprodukt wurde vorsichtig mit Wasser zersetzt, in Aether aufgenommen und die aetherische Schicht mit Wasser gut gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein Rückstand von 5,85 g. Aus Methanol kristallisierten 4,2 g feine Nadeln vom Smp. 258-60°. (65%)

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und bei 80° 60 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$$\left[ \alpha \right]_{\text{D}}^{21} = -107,5^{\circ} \quad (c = 1,14 \text{ in Alk.})$$

3,700 mg Subst. gaben 10,906 mg CO<sub>2</sub> und 3,291 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,44%	H 9,82%
	Gef. C 80,44%	H 9,95%

3-Mono-acetat (XXXVIa)

50 mg  $\Delta^5$ -3  $\beta$ -17a  $\beta$ -Dioxy-17a  $\alpha$ -aethinyl-D-homo-androsten (XXXVI) wurden in 1 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde am Vakuum eingedampft und durch mehrmaliges Abdampfen mit Benzol von Pyridin befreit. Aus Aceton kristallisierten 42 mg des Monoacetates (XXXVIa) vom Smp. 215<sup>0</sup>.

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend 60 Stunden im Hochvakuum bei 80<sup>0</sup> getrocknet. Smp. 216<sup>0</sup>.

$$[\alpha]_D^{21} = -118,7^0 \quad (c = 0,926 \text{ in Chlf.})$$

3,821 mg Subst. gaben 10,880 mg CO<sub>2</sub> und 3,155 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,80%	H 9,25%
	Gef. C 77,71%	H 9,24%

$\Delta^5$ -3  $\beta$ -Acetoxy-17a  $\alpha$ -oxy-17a  $\beta$ -aethinyl-D-homo-androsten  
(XXXVIIa)

Die Mutterlaugen (1,6 g) aus der Kristallisation des  $\Delta^5$ -3  $\beta$ -17a  $\beta$ -Dioxy-17a  $\alpha$ -aethinyl-D-homo-androsten (XXXVI Vgl. Seite 51) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Aether aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch chromatographische Reinigung gelang es, die isomeren 3-Mono-acetate (XXXVIa und XXXVIIa) zu trennen. Die Petrolaether-Benzol-Fractionen (1:1) lieferten 246 mg  $\Delta^5$ -3  $\beta$ -Acetoxy-17a  $\beta$ -oxy-17a  $\alpha$ -aethinyl-D-homo-androsten vom Smp. 216<sup>0</sup> (Vgl. Seite 46, XXXVIa). Mit Benzol wurden 742 mg der isomeren Verbindung (XXXVIIa) vom Smp. 165<sup>0</sup> eluiert. (12-15%)

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Benzin umkristallisiert und anschliessend 48 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -87,4^{\circ} \quad (c = 0,873 \text{ Chlf.})$$

	3,810 mg Subst. gaben 10,860 mg CO <sub>2</sub> und 3,126 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,80%      H 9,25%
	Gef. C 77,79%      H 9,18%

#### Freier Alkohol (XXXVII)

In einem 250 cm<sup>3</sup> Schliffkolben wurden 533 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -oxy-17 $\alpha$ / $\beta$ -aethinyl-D-homo-androsten (XXXVIIa) in 70 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst. Nach Zugabe von 550 mg Natriumhydrogencarbonat in 7 cm<sup>3</sup> Wasser wurde die Lösung auf dem Wasserbad während einer Stunde am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde das Methanol am Vakuum abgedampft unter sukzessiver Zugabe von Wasser. Darauf wurde in Aether aufgenommen, die aetherische Lösung dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rohprodukt (467 mg) kristallisierten beim Umlösen aus Aceton 420 mg Nadeln vom Smp. 223°.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend 70 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 223-24°.

$$[\alpha]_D^{21} = -83,5^{\circ} \quad (c = 0,972 \text{ in Chlf.})$$

	3,674 mg Subst. gaben 10,828 mg CO <sub>2</sub> und 3,264 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,44%      H 9,82%
	Gef. C 80,43%      H 9,94%

$\Delta^5$ -3 $\beta$  -Acetoxy-17a $\beta$  -oxy-17a $\alpha$  -aethyl-D-homo-androsten  
(XXXVIIIa)

In einem Schlifffkolben (50 cm<sup>3</sup>) wurden 127 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$  -Acetoxy-17a $\beta$  -oxy-17a $\alpha$  -aethyl-D-homo-androsten (XXXVIa) in 15 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und nach Zugabe von 100 mg noch feuchtem Raney-Nickel unter Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme setzte momentan ein und war nach zwei Stunden beendet. (Aufnahme 19,2 cm<sup>3</sup>) Das Hydrierungsprodukt wurde durch Cellit filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol in Nadeln vom Smp. 216-18<sup>o</sup>. Ausbeute: 95%.

Zur Analyse kristallisierte man eine Probe noch zweimal aus Methanol und trocknete sie 100 Stunden im Hochvakuum bei 80<sup>o</sup>. Smp. 219-21<sup>o</sup>.

$$[\alpha]_D^{21} = -77,5^{\circ} \quad (c = 1,18 \text{ in Chlf.})$$

3,748 mg Subst. gaben 10,531 mg CO<sub>2</sub> und 3,455 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 76,96%	H 10,23%
	Gef. C 76,67%	H 10,31%

Freier Alkohol (XXXVIII)

109 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$  -Acetoxy-17a $\beta$  -oxy-17a $\alpha$  -aethyl-D-homo-androsten (XXXVIIIa) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 50 mg Natriumhydrogencarbonat in 2 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Hierauf wurde die Lösung eine Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Anschliessend verdünnte man das Gemisch mit Wasser und dampfte das Methanol im Vakuum weitgehend ab. Der Rückstand wurde in Aether aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die Aetherlösung lieferte nach dem Trocknen und Eindampfen ein kristallisiertes Rohprodukt.

Zur Analyse wurde dieses zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80<sup>o</sup> während 48 Stunden getrocknet. Smp. 207-9<sup>o</sup>.

$$[\alpha]_D^{21} = -35,2^{\circ} \quad (c = 0,982 \text{ in Chlf.})$$

3,579 mg Subst.	gaben 10,931 mg CO <sub>2</sub> und 3,719 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,46%	H 10,91%
	Gef. C 79,35%	H 11,07%

$\Delta^4$ -3-Keto-17a  $\beta$  -oxy-17a  $\alpha$  -aethyl-D-homo-androsten (17a  $\alpha$  -  
D-homo-aethyl-testosteron XL)

In einem Schliffkolben wurden 83 mg  $\Delta^5$ -3  $\beta$  , 17a  $\beta$  -Dioxy-17a  $\alpha$  -  
aethyl-D-homo-androsten (XXXVI) in 10 cm<sup>3</sup> abs. Benzol und 2 cm<sup>3</sup> abs.  
Toluol gelöst. Nach Zugabe von 0,6 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon und 83 mg Aluminium-  
tert-butylat wurde die Lösung 16 Stunden am Rückfluss unter Feuchtigkeits-  
ausschluss gekocht. Das Oxydationsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und  
in Aether aufgenommen, die aetherische Schicht dreimal mit verdünnter  
Schwefelsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Bei der chromato-  
graphischen Reinigung lieferten Benzol-Aether-Fractionen 67 mg des  $\alpha$  ,  
 $\beta$  -ungesättigten Ketons (XL) vom Smp. 133<sup>o</sup>. ( $\lambda$  max = 242 m $\mu$  ; log  $\epsilon$  =  
4,16, in Feinsprit).

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Petrolaether um-  
kristallisiert und anschliessend 30 Stunden im Hochvakuum bei 80<sup>o</sup> getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +89,5^{\circ} \quad (c = 1,05 \text{ in Chlf.})$$

3,744 mg Subst.	gaben 10,923 mg CO <sub>2</sub> und 3,424 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,95%	H 10,37%
	Gef. C 79,61%	H 10,28%

$\Delta^5$ -3 $\beta$  Acetoxy-17a  $\alpha$ -oxy-17a  $\beta$  -aethyl-D-homo-androsten  
(IXLa)

250 mg  $\Delta^5$ -3 $\beta$  -Acetoxy-17a  $\alpha$  -oxy-17a  $\beta$  -aethinyl-D-homo-androsten (XXXVIIa) wurden in 30 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit 300 mg noch feuchtem Raney-Nickel versetzt. Die Hydrierung bei Zimmertemperatur war nach zwei Stunden beendet, wobei 2 Mol Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach der Filtration über Cellit wurde die Lösung eingeeengt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim  $\Delta^5$ -3 $\beta$  -Acetoxy-17a  $\beta$  -oxy-17a  $\alpha$  -aethyl-D-homo-androsten (XXXVIIIa). Das 3-Acetat (IXLa) konnte nicht in kristallisierter Form erhalten werden.

Freier Alkohol (IXL)

243 mg rohes  $\Delta^5$ -3 $\beta$  -Acetoxy-17a  $\alpha$  -oxy-17a  $\beta$  -aethyl-D-homo-androsten (IXLa) wurden in 25 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 225 mg Natriumhydrogencarbonat in 5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Nach einstündigem Kochen auf dem Wasserbad arbeitete man die Lösung in üblicher Weise auf.

Zur Analyse kristallisierte man das Rohprodukt zweimal aus Aceton um. (IXL) Smp. 185°. Anschliessend wurde das Präparat im Hochvakuum bei 80° während 45 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -102,5^{\circ} \quad (c = 0,765 \text{ in Chlf.})$$

3,690 mg Subst. gaben 10,748 mg CO<sub>2</sub> und 3,625 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,46%	H 10,91%
	Gef. C 79,49%	H 10,99%

$\Delta^4$ -3-Keto-17a  $\alpha$ -oxy-17a/ $\beta$ -aethyl-D-homo-androsten (17a/ $\beta$  -  
D-Homo-aethyl-testosteron XLI)

In einem Schliffkolben (50 cm<sup>3</sup>) wurden 95 mg  $\Delta^5$ -3/ $\beta$ , 17a  $\alpha$ -Dioxy-17a/ $\beta$ -aethyl-D-homo-androsten (IXL) in 15 cm<sup>3</sup> abs. Benzol und 4 cm<sup>3</sup> abs. Toluol gelöst. Nach Zugabe von 0,8 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon und 95 mg Aluminium-tert-butylat wurde das Gemisch während 16 Stunden am Rückfluss unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Das Oxydationsprodukt wurde genau gleich aufgearbeitet wie die isomere Verbindung (XL Vgl. Seite 49). Man reinigte die Substanz durch Chromatographie. Die Benzol-Aether-Fractionen (4:1) lieferten 66 mg Kristalle vom Smp. 198-99<sup>o</sup>. ( $\lambda$  max = 242 m $\mu$  ; log  $\epsilon$  = 4,17).

Zur Analyse wurde das Produkt noch zweimal aus Benzin umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80<sup>o</sup> während 72 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +82,3^o \quad (c = 0,96 \text{ in Chlf.})$$

3,744 mg Subst. gaben 10,923 mg CO<sub>2</sub> und 3,424 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,95%	H 10,37%
	Gef. C 79,97%	H 10,34%

III. Herstellung des D-homo-progesterons und der epimeren D-Homo-oxy-anhydro-progesterone (LV, L, LI)

$\Delta^{5; 17, 17a-3}\beta$  -Acetoxy-20-keto-D-homo-pregnadien (D-Homo-dehydro-pregnenolon-acetat LIIa)

In einem 250 cm<sup>3</sup> Dreihalskolben legte man 1,5 g Quecksilber (II) oxyd in 15 cm<sup>3</sup> Aethylenglykol und 20 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan vor. Unter starkem Rühren gab man nun 3 cm<sup>3</sup> Bortrifluorid-Aetherkomplex hinzu. Während das Quecksilberoxyd sich auflöste heizte man auf 100°. Darauf wurden 3 g  $\Delta^{5-3}\beta$ -17a  $\beta$  -Dioxy-17a  $\alpha$ -aethinyl-D-homo-androsten (XXXVI) in 200 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan zugetropft. Man hielt die Temperatur 2 Stunden auf 100° und liess dann abkühlen. Das Reaktionsgemisch wurde in 600 cm<sup>3</sup> gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Das Reaktionsprodukt fiel kristallin aus. Hierauf wurde es in viel Aether aufgenommen, die Lösung mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man löste das Rohprodukt (3,080 g) in 15 cm<sup>3</sup> Pyridin und 7,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und liess die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittelgemisches im Vakuum wurde der Rückstand an Aluminiumoxyd (Akt. II/III) chromatographisch aufgetrennt. Mit Petrolaether-Benzol (4:1) eluierte man 923 mg  $\Delta^{5; 17, 17a-3}$ -Acetoxy-20-keto-D-homo-pregnadien vom Smp. 179°. Ausbeute: 30-32%;  $\lambda$  max = 232 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 3,9 (in Feinsprit).

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80° während 100 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +24,2 \quad (c = 0,99 \text{ in Chlf.})$$

3,580 mg Subst. gaben 10,179 mg CO<sub>2</sub> und 2,994 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,80%	H 9,25%
	Gef. C 77,59%	H 9,36%

Freier Alkohol (LII)

In einem 50 cm<sup>3</sup> Rundkolben wurden 50 mg D-Homo-dehydro-pregnenolon-acetat (LIa) in 7 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und mit 50 mg Kaliumhydroxyd in 1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Man erhitzte das Gemisch 1 1/2 Stunden auf 100°. Darauf wurde das Reaktionsgemisch mit Aether ausgezogen, die aetherische Schicht zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Aceton kristallisierte D-homo-dehydro-pregnenolon (LII) vom Smp. 239°.

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80° während 48 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +39,8^{\circ} \quad (c = 0,965 \text{ in Chlf.})$$

3,740 mg Subst.	gaben 11,028 mg CO <sub>2</sub> und 3,318 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,44%	H 9,82%
	Gef. C 80,47%	H 9,92%

$\Delta^5-3\beta$  -Acetoxy-20-keto-D-homo-pregnen (D-Homo-pregnenolon-acetat LIIIa)

a) Durch katalytische Hydrierung von D-Homo-dehydro-pregnenolon-acetat (LIa)

100 mg D-Homo-dehydro-pregnenolon-acetat (LIa) vom Smp. 180° wurden in 13 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und nach Beigabe von 100 mg Palladiumoxyd-Bariumsulfat-Katalysator unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 1/2 Stunden waren 1,1 Mol Wasserstoff verbraucht, worauf die Hydrierung unterbrochen wurde. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat am Vakuum eingedampft. Aus Aceton-Petrolaether kristallisierten 23 mg feine Nadeln vom Smp. 179°.

$$[\alpha]_D^{21} = -22,1^{\circ} \quad (c = 0,86 \text{ in Clf.})$$

b) Durch Reduktion von D-Homo-dehydro-pregnenolon-acetat LIIa mit Lithium in flüssigem Ammoniak

In einem 200 cm<sup>3</sup> Dreihalskolben wurden durch Kühlen auf -70° 30 cm<sup>3</sup> Ammoniak (getrocknet über Natriumhydroxydpillen; 2 Türme) kondensiert. Bei -45° wurden in das flüssige Ammoniak unter heftigem Durchmischen mit einem Vibrator in einer Portion 100 mg blanke Lithiumschnitzel eingetragen. Sofort wurde zur intensiv blauen Mischung eine Lösung von 100 mg D-Homo-dehydro-pregnenolon-acetat (LIIa) in 6 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan-Aether (1:1) tropfenweise zugegeben. Der Tropftrichter wurde mit 4 cm<sup>3</sup> Dioxan-Aether (1:1) nachgespült. Das Reaktionsgemisch wurde während einer Stunde heftig bei -45° durchgemischt. Durch Entfernung der Aussenkühlung wurde das Ammoniak unter weiterem Durchmischen grösstenteils abgedampft und sukzessive durch abs. Dioxan-Aether-Gemisch (1:1) ersetzt. Darauf goss man die Reaktionslösung auf Eis und nahm das Reduktionsprodukt in Aether auf. Die aetherische Schicht wurde mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man löste das Rohprodukt in einem cm<sup>3</sup> Pyridin und einem cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und liess es über Nacht stehen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, das ein U. V. Absorptions-Maximum bei 232 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 2,7) aufwies. Dies deutet darauf hin, dass noch 10% unverändertes Ausgangsmaterial vorliegt. Die Spitzenfraktionen der chromatographischen Auftrennung lieferten nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Petrolaether 40 mg reines D-Homo-pregnenolon-acetat (LIIIa) vom Smp. 180°.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton-Petrolaether umkristallisiert und anschliessend 24 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -19,9^{\circ} \quad (c = 0,88 \text{ in Chlf.})$$

3,683 mg Subst. gaben 10,43 mg CO<sub>2</sub> und 3,162 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,37%	H 9,74%
	Gef. C 77,28%	H 9,61%

Das Präparat erwies sich in jeder Beziehung mit D-Homo-pregnenolon-acetat (LIIIa), welches durch katalytische Hydrierung (a) vom D-Homo-dehydro-pregnenolon-acetat (LIIa) bereitet worden war, als identisch.

$\Delta^5$ -3-Oxy-20-keto-D-homo-pregnen (LIII) D-Homo-pregnenolon

In einem 50 cm<sup>3</sup> Rundkolben löste man 25 mg D-Homo-pregnenolon-acetat (LIIIa) in 5 cm<sup>3</sup> Methanol und fügte 25 mg Natriumhydrogencarbonat in einem cm<sup>3</sup> Wasser hinzu. Man kochte die Lösung eine Stunde auf dem Wasserbad. Darauf dampfte man das Methanol grösstenteils im Vakuum ab und nahm anschliessend die Lösung in Aether auf. Die aetherische Schicht wurde mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Aceton-Petrolaether kristallisierten 19 mg Nadeln vom Smp. 214<sup>0</sup>.

Zur Analyse wurde das D-Homo-pregnenolon (LIII) noch zweimal aus Aceton-Petrolaether und anschliessend 12 Stunden im Hochvakuum bei 80<sup>0</sup> getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -12,2^{\circ} \quad (c = 0,92 \text{ in Chlf.})$$

3,524 mg Subst. gaben 10,32 mg CO<sub>2</sub> und 3,251 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,95%	H 10,37%
	Gef. C 79,91%	H 10,32%

Die Reacetylierung lieferte in quantitativer Ausbeute das gut kristallisierende Acetat (LIIIa) zurück.

D-Homo-progesteron (LV)

Durch Reduktion von D-Homo-dehydro-pregnenolon-acetat (LIIa) mit Lithium in flüssigem Ammoniak unter Zugabe von n-Propanol und anschliessende Oxydation nach Oppenauer.

In einem 200 cm<sup>3</sup> Dreihalskolben wurden durch Kühlen auf -70<sup>0</sup> 30 cm<sup>3</sup> Ammoniak (getrocknet über Natriumhydroxydpillen, zwei Türme) kondensiert. Bei -45<sup>0</sup> wurden in das flüssige Ammoniak unter heftigem Durchmischen mit einem Vibrator in einer Portion 100 mg blanke Lithiumschnitzel eingetragen. Zugleich wurde zur intensiv blauen Mischung eine Lösung von 100 mg D-Homo-

dehydro-pregnenolon-acetat (LIIa) vom Smp. 179<sup>0</sup> in 6 cm<sup>3</sup> abs. Aether-Dioxan (1:1) tropfenweise zugegeben. Der Tropftrichter wurde mit 4 cm<sup>3</sup> Aether-Dioxan (1:1) nachgespült. Das Reaktionsgemisch wurde während weitem 45 Minuten bei -45<sup>0</sup> heftig durchgemischt. Dann tropfte man vorsichtig 3 cm<sup>3</sup> abs. n-Propanol in die Lösung. Kurze Zeit nach Zugabe des Propylalkohols entfärbte sich das Reaktionsgemisch. Man gab wieder 100 mg Lithium hinzu und liess das Gemisch noch eine weitere halbe Stunde reagieren. Durch Entfernung der Aussenkühlung wurde das Ammoniak unter weiterem Durchmischen grösstenteils abgedampft und sukzessive durch abs. Aether ersetzt. Vorsichtig gab man dann 5 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu und darauf wurde das Gemisch mit 18%-iger wässriger Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion angesäuert. Das Gemisch wurde mit Aether extrahiert und die aetherische Schicht in üblicher Weise aufgearbeitet. Rohprodukt: 97 mg.

In einem 100 cm<sup>3</sup> Schliffkolben löste man das rohe Reduktionsprodukt (97 mg) in einem Gemisch von 6 cm<sup>3</sup> abs. Benzol und 2 cm<sup>3</sup> abs. Toluol. Nach Zugabe von einem cm<sup>3</sup> Cyclohexanon und 150 mg Aluminium-tert-butylat kochte man die Lösung 16 Stunden am Rückfluss. Nach Abkühlen auf 20<sup>0</sup> wurde das Reaktionsgemisch in Aether aufgenommen. Die aetherische Schicht wurde dreimal mit verdünnter Schwefelsäure und zweimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzin gelöst und an 7 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) aufgezogen. Die Petrolaether-Benzol-Fractionen lieferten 39 mg D-Homoprogesteron (LV) vom Smp. 152<sup>0</sup>.

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Benzin umkristallisiert und anschliessend 48 Stunden im Hochvakuum bei 80<sup>0</sup> getrocknet. (Smp. 154<sup>0</sup>;  $\lambda$  max = 242 m $\mu$  , log  $\xi$  = 4,21 in Feinsprit)

$$[\alpha]_D^{21} = +164,5^0 \quad (c = 1,11 \text{ in Chlf.})$$

3,748 mg Subst. gaben 11,052 mg CO<sub>2</sub> und 3,284 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,44%	H 9,82%
	Gef. C 80,47%	H 9,80%

$\Delta^4$ -3-Keto-17a  $\beta$  -oxy-17a  $\alpha$  -aethinyl-D-homo-androsten (D-Homo-oxy-anhydro-progesteron L)

2,5 g  $\Delta^5$ -3  $\beta$  , 17a  $\beta$  -Dioxy-17a  $\alpha$  -aethinyl-D-homo-androsten (XXXVI) wurden in 225 cm<sup>3</sup> abs. Benzol gelöst, mit 50 cm<sup>3</sup> abs. Toluol, 2,5 g Aluminium-tert-butylat und 18 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon versetzt und anschliessend 15 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch liess man erkalten, worauf das Oxydationsprodukt in Nadeln aus der Lösung kristallisierte. Man versetzte das gesamte Gemisch mit 200 cm<sup>3</sup> 2 n Schwefelsäure und schüttelte es gut durch. Der gebildete Niederschlag wurde abgenutscht und gut getrocknet. (1,6 g, Smp. 288<sup>o</sup>) Das Filtrat wurde nun mit Aether verdünnt; die aetherische Schicht mit 2 n Schwefelsäure und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen kristallisierten noch weitere 570 mg des  $\alpha$  ,  $\beta$  -ungesättigten Ketons (L) vom Smp. 289-90<sup>o</sup> aus. Gesamtausbeute: 2,17 g (85-87%). Das U. V. Absorptionsspektrum der Verbindung L zeigt ein Maximum bei 242 m $\mu$  , log  $\xi$  = 4,18 (in Feinsprit). Das Produkt besitzt eine grosse Reinheit und kann für weitere Umsetzungen direkt verwendet werden.

Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Chloroform umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80<sup>o</sup> während 48 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +23,2^{\circ} \quad (c = 0,865 \text{ in Dioxan})$$

3,568 mg Subst. gaben 10,569 mg CO<sub>2</sub> und 2,956 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,93%	H 9,26%
	Gef. C 80,84%	H 9,27%

$\Delta^4$ -3-Keto-17a  $\alpha$  -oxy-17a $\beta$  -aethinyl-D-homo-androsten (D-Homo-oxy-anhydro-progesteron LI)

In einem 250 cm<sup>3</sup> Rückflusskolben mit Schliff wurden 300 mg  $\Delta^5$ -3/ $\beta$ , 17a  $\alpha$  -Dioxy-17a $\beta$  -aethinyl-D-homo-androsten (XXXVII) in 15 cm<sup>3</sup> abs. Benzol und 6 cm<sup>3</sup> abs. Toluol mit 300 mg Aluminium-tert-butylat und 3 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon während 14 Stunden am Rückfluss gekocht. Das gelbe Reaktionsprodukt wurde in Aether aufgenommen, zweimal mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Aluminiumoxyd filtriert. Mit Benzol-Aether (4:1) wurden 282 mg des  $\alpha$ ,  $\beta$  -ungesättigten Ketons LI vom Smp. 204<sup>0</sup> eluiert.

Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 72 Stunden im Hochvakuum bei 80<sup>0</sup> getrocknet. Ausbeute: 205 mg (70-73%) Smp. 205-6<sup>0</sup>  $\lambda$  max = 244, log  $\xi$  = 4, 2.

$$[\alpha]_D^{21} = +93,8 \quad (c = 1,225 \text{ in Dioxan})$$

3,734 mg Subst. gaben 11,076 mg CO<sub>2</sub> und 3,149 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,93%	H 9,26%
	Gef. C 80,95%	H 9,44%

IV. 17a  $\alpha$  -Oxy-11-desoxy-D-homo-corticosteron  
(D-Homo-Substanz S LXI)

$\Delta^4$ -3-Keto-17a $\beta$  -oxy-17a  $\alpha$ -vinyl-D-homo-androsten (LVI)

In einem 200 cm<sup>3</sup> Schilffkolben wurden 1,5 g  $\Delta^4$ -3-Keto-17a  $\beta$  -oxy-17a  $\alpha$  -aethinyl-D-homo-androsten (L) in 60 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und zusammen mit 500 mg Palladium-Calcium-carbonat-Katalysator unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 7-8 Minuten setzte die Wasserstoffaufnahme ein und nach 30 Minuten war sie beendet. (Aufnahme: 119,5 cm<sup>3</sup>; Theorie für ein Mol = 121 cm<sup>3</sup>) Man filtrierte die Lösung über Cellit und verdampfte das Filtrat

zur Trockene. Der Rückstand kristallisierte aus Aceton in Blättchen (1,34 g) vom Smp. 156°.

Zur Analyse kristallisierte man eine Probe noch zweimal aus Aceton und trocknete anschliessend im Hochvakuum bei 80° während 40 Stunden.

$$[\alpha]_D^{21} = +98^{\circ} \quad (c = 1,08 \text{ in Chlf.})$$

3,375 mg Subst.	gaben 9,944 mg CO <sub>2</sub> und 2,956 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,44%	H 9,82%
	Gef. C 80,42%	H 9,80%

$\Delta^4$ -3-Keto-17a  $\alpha$ -oxy-17a  $\beta$ -vinyl-D-homo-androsten (LVII)

In einem 50 cm<sup>3</sup> Schliffkolben wurden 512 mg  $\Delta^4$ -3-Keto-17a  $\alpha$ -oxy-17a  $\beta$ -aethinyl-D-homo-androsten (LI) in 15 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und zusammen mit 220 mg Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator unter Wasserstoff geschüttelt. Wie bei der isomeren Verbindung (LVI, Seite 58) setzte die Wasserstoffaufnahme innerhalb von 7-8 Minuten ein und war nach 30 Minuten beendet (Aufnahme: 46 cm<sup>3</sup>; Theorie für ein Mol = 46,18 cm<sup>3</sup>). Man filtrierte die Lösung über Cellit und dampfte das Pyridin im Vakuum ab. Aus Aceton kristallisierte der Rückstand (524 mg) in Nadeln vom Smp. 223-24°.

Zur Analyse kristallisierte man eine Probe noch dreimal aus Aceton und trocknete sie anschliessend 40 Stunden im Hochvakuum bei 80°.

$$[\alpha]_D^{21} = +60,5^{\circ} \quad (c = 1,07 \text{ in Chlf.})$$

3,640 mg Subst.	gaben 10,730 mg CO <sub>2</sub> und 3,267 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,44%	H 9,82%
	Gef. C 80,45%	H 10,04%

$\Delta^4;17a, 20$ -3-Keto-21-oxy-D-homo-pregnadien (LIX)

In einem Schliffkolben wurden 700 mg  $\Delta^4;20,21$ -3-Keto-17a $\beta$ -oxy-D-homo-pregnadien (LVI) mit 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid eine Stunde auf 110° im Oelbad erwärmt. Es trat sofort vollständige Lösung ein. Man liess abkühlen, fügte eine Lösung von 1,2 g Trichloressigsäure in 2,5 cm<sup>3</sup> Eisessig zu und hielt die Mischung 1½ Stunden bei 60°. Nun wurde nach dem Abkühlen mit viel Wasser verdünnt und mit Aether verschiedene Male ausgeschüttelt. Die aetherischen Auszüge wurden mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Um eventuell gebildete Ester zu verseifen wurde der Rückstand mit 20 cm<sup>3</sup> einer 5%-iger Kaliumcarbonat-Lösung in 80%-igem Methanol eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Hierauf neutralisierte man mit 2 n Salzsäure und destillierte am Vakuum unter zeitweiliger Zugabe von Wasser das Methanol ab. Dabei bildete sich ein kristalliner Niederschlag. Aus Aceton kristallisierten 460 mg Nadeln vom Smp. 180°.

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton kristallisiert und anschliessend 60 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +19,8^{\circ} \quad (c = 1,375 \text{ in Chlf.})$$

3,631 mg Subst.	gaben 10,691 mg CO <sub>2</sub> und 3,195 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,44%	H 9,82%
	Gef. C 80,35%	H 9,85%

21-Acetat (LIXa)

552 mg  $\Delta^4;17a, 20$ -3-Keto-21-oxy-D-homo-pregnadien (LIX) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 3 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid liess man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und dampfte dann den grössten Teil des Lösungsmittels ab. Darauf wurde in gewohnter Weise in Aether aufgenommen und dreimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit verdünnter Salzsäure und zweimal mit Wasser gewaschen, der Aether

mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Aus Hexan kristallisierten 566 mg 21-Acetat (LIXa) vom Smp.  $100^{\circ}$ . (Ausbeute: 94%).

Zur Analyse wurde eine Probe nach zweimal aus Hexan umkristallisiert und 26 Stunden im Hochvakuum bei  $80^{\circ}$  getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +10,5^{\circ} \quad (c = 1,34 \text{ in Chlf.})$$

3,532 mg Subst. gaben 10,075 mg $\text{CO}_2$ und 2,938 mg $\text{H}_2\text{O}$		
$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$	Ber. C 77,80%	H 9,25%
	Gef. C 77,85%	H 9,31%

$\Delta^{4;17;20}$ -3-Keto-D-homo-pregnatrien (LVIII)

Bei der chromatographischen Auftrennung der Mutterlaugen aus der Bereitung des 21-Alkohols (LIX, Vgl. Seite 60) wurde zu 10-13% das Wasserabspaltungsprodukt (LVIII) isoliert. Die Substanz wird als erstere mit Petrolaether-Benzol (4:1) eluiert. Sie kristallisiert aus Aceton in Nadeln vom Smp.  $160-61^{\circ}$ .

$$\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu, \quad \log \epsilon = 4,376.$$

Zur Analyse trocknete man das Dehydratisierungsprodukt LVIII 72 Stunden im Hochvakuum bei  $60^{\circ}$ .

$$[\alpha]_D^{21} = +106,5^{\circ} \quad (c = 1,19 \text{ in Chlf.})$$

3,728 mg Subst. gaben 11,617 mg $\text{CO}_2$ und 3,265 mg $\text{H}_2\text{O}$		
$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}$	Ber. C 85,11%	H 9,74%
	Gef. C 85,04%	H 9,80%

$\Delta^4$ -3,20-Dion-17a  $\alpha$ -oxy-21-acetoxy-D-homo-pregnen (D-Homo-S  
nach Reichstein LXI)

Eine Lösung von 425 mg  $\Delta^4$ ;17a,20-3-Keto-21-acetoxy-D-homo-pregnen (LIXa) in 10 cm<sup>3</sup> tertiärem Butanol wurde mit 1,55 cm<sup>3</sup> einer 1,5 molaren wasserfreien Lösung (1) von Wasserstoffsperoxyd in tertiärem Butanol versetzt und unter Rühren bei Raumtemperatur zunächst mit 2,5 cm<sup>3</sup> einer Lösung von 26 mg Osmiumtetroxyd in 5 cm<sup>3</sup> tertiärem Butanol innerhalb 15 Minuten und dann nach 15 Stunden mit weitem 2,5 cm<sup>3</sup> derselben Osmiumtetroxyd-Lösung vermischt. Darauf rührte man die Reaktionslösung noch 72 Stunden bei Raumtemperatur. Das Oxydationsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und das tertiäre Butanol am Vakuum abdestilliert. Das ausgeschiedene hellbraune Produkt wurde in Chloroform-Alkohol (8:2) aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Zur Entfernung des Osmiums löste man den Rückstand in 15 cm<sup>3</sup> Methanol, versetzte mit 180 mg Natriumsulfit in 2-3 cm<sup>3</sup> Wasser und kochte die Lösung eine halbe Stunde unter Rückfluss. Nach Zusatz von Wasser extrahierte man mit Chloroform-Alkohol (8:2). Man wusch die Lösung mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Nur zum Teil konnte das Osmium entfernt werden. Spuren blieben kolloidal gelöst zurück. Der hellbraune Rückstand wurde in 4 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und mit 2,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt. Man liess über Nacht stehen und dampfte hierauf das Lösungsmittel ab. Der Rückstand (423 mg) wurde chromatographisch gereinigt. Mit Petroläther-Benzol wurden 320 mg ölige Fraktionen eluiert. Mit Äther erhielt man 65 mg Kristalle. Aus Aceton kristallisierte das D-Homo S (LXI) in Nadeln vom Smp. 236-38°.

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton kristallisiert und während 48 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +113,4^{\circ} \quad (c = 0,88 \text{ in Chlf.})$$

---

1) Bereitung der wasserfreien Wasserstoffsperoxyd-Lösung in tertiärem Butanol: 70%-iges Wasserstoffsperoxyd wurde in tertiäres Butanol eingegossen, worauf die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert wurde.

3,639 mg Subst. gaben 9,495 mg CO<sub>2</sub> und 2,852 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{24}H_{34}O_5$  Ber. C 71,61% H 8,51%  
 Gef. C 71,21% H 8,79%

$\Delta^4$ -3,17a-Diketo-D-homo-androsten (LX)

Petrolaether-Benzol-Fractionen (320 mg) der chromatographischen Reinigung von D-Homo S (LXI) wurden ein zweites Mal chromatographiert. Die Petrolaether-Benzol-Fractionen (1:1) lieferten ein gut kristallisierendes Produkt vom Smp. 172-74° (10-15%). Verglichen mit autenthischem  $\Delta^4$ -3,17-Diketo-D-homo-androsten (1) wurde in jeder Beziehung Identität festgestellt.

Eine Probe wurde aus Benzin noch zweimal umkristallisiert und anschliessend 48 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +52,5^{\circ} \quad (c = 1,34 \text{ in Chlf.})$$

3,660 mg Subst. gaben 10,704 mg CO<sub>2</sub> und 3,058 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{22}H_{28}O_2$  Ber. C 79,95% H 9,39%  
 Gef. C 79,81% H 9,34%

Die restlichen 245 mg aus dem Chromatogramm konnten als reines Ausgangsmaterial,  $\Delta^4$ ;17a,20-3-Keto-21-acetoxy-D-homo-pregnadien identifiziert werden.

$\Delta^4$ -3-Keto-17a  $\alpha$ , 20  $\xi$ -dioxy-21-acetoxy-D-homo-pregnen (LXII)

Zu einer Lösung von 142 mg Osmiumtetroxyd in 5 cm<sup>3</sup> abs. Benzol und 135 mg Pyridin fügte man 200 mg  $\Delta^4$ ;17a,20-3-Keto-21-acetoxy-D-homo-pregnadien (LIXa). Hierauf wurde das Gemisch während 65 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es bildete sich der Osmiumkomplex, der als schwarzer Niederschlag ausfiel. Diesen löste man in 7 cm<sup>3</sup> Chloro-

1) M. W. Goldberg, S. Sicé, H. Robert und Pl. A. Plattner, Helv. 30, 1441 (1947)

form und fügte 165 mg Cellit hinzu. Nun wurde die Lösung tropfenweise unter starkem Rühren mit 1,2 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure versetzt. Nachdem man drei Stunden gerührt hatte trennte man von den festen Anteilen (Cellit und Osmium) ab und wusch diese mit 10 cm<sup>3</sup> heissem Chloroform nach.

Die hellbraune Benzol-Chloroform-Lösung wurde von der wässrigen Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und hierauf mit 15 cm<sup>3</sup> 5%-iger Kaliumcarbonat-Lösung während einer Stunde auf der Schüttelmaschine durchgemischt. Die braune Kaliumcarbonat-Lösung wurde abgetrennt und die Chloroform-Lösung zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach dreimaligem Chromatographieren konnten 3-4% kristallisierte Anteile eluiert werden. Smp. 155-56°.

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aether kristallisiert und anschliessend bei 80° im Hochvakuum 20 Stunden getrocknet.

3,688 mg Subst. gaben 9,637 mg CO<sub>2</sub> und 2,952 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 71,25%	H 8,97%
	Gef. C 71,34%	H 8,96%

$\Delta^4$ -3-Keto-21-acetoxy-17a,20  $\xi$ -oxydo-D-homo-pregnen (LXIII)

982 mg  $\Delta^4$ ;17a,20-3-Keto-21-acetoxy-D-homo-pregnen (LIXa) wurden in 80 cm<sup>3</sup> Aether gelöst und mit 10,6 cm<sup>3</sup> Phthalmonopersäure-Lösung (5,2 mg aktiver O/cm<sup>3</sup> : = 1,3 Mol) bei 0° versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Stunden bei 0° und dann 72 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das Oxydationsgemisch wurde nun mit Aether verdünnt, die aetherische Schicht mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, Eisen (II)-sulfat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisierte der Rückstand in Nadeln vom Smp. 179°. (560 mg).

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80° 72 Stunden getrocknet.

$[\alpha]_D^{21}$  = +49,6° (c = 1,2 in Chlf.)

3,718 mg Subst. gaben 10,122 mg CO<sub>2</sub> und 2,977 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 74,57%	H 8,87%
	Gef. C 74,30%	H 8,96%

### C. ZUSAMMENFASSUNG

In frühern Arbeiten von Ruzicka, Goldberg und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass durch die Erweiterung des endständigen, fünfgliedrigen Ringes D zu einem Sechsring die biologische Aktivität der männlichen Sexualhormone nicht wesentlich beeinflusst wird. Analog gebaute Homologe der Cortico-Steroide und des corpus luteum Hormons waren bis heute noch nicht bekannt. Im Zusammenhang mit systematischen Untersuchungen über die Strukturspezifität von Steroid-Hormonen im allgemeinen wurden in dieser Arbeit diese noch fehlenden Homologen partialsynthetisch aus D-Homo-t-dehydro-androsteron hergestellt. Auch konnte ein noch fehlendes Glied in der Reihe der D-Homo-Androgene gewonnen werden.

Die folgenden neuen D-Homo-Steroide werden beschrieben: Die beiden am Kohlenstoffatom 17a epimeren D-Homo-aethyl-testosterone, die beiden epimeren D-Homo-aethinyl-testosterone, (D-Homo-oxy-anhydro-progesterone) D-Homo-progesteron und das D-Homo-Cortico-Steroid D-Homo-Substanz S (nach Reichstein).

Im Zusammenhang mit diesen synthetischen Arbeiten erwies es sich als notwendig, ausgedehnte Untersuchungen über den sterischen Verlauf von Reaktionen im Ring D bei den D-Homo-Steroiden anzustellen. Es zeigte sich, dass zahlreiche Reaktionen bei diesen Homologen sterisch anders verlaufen als die entsprechenden Umsetzungen in der Reihe der normalen Steroide. Die erhaltenen Resultate werden in dieser Arbeit eingehend diskutiert.

Sämtliche Analysen und U. V. Absorptionsspektren wurden in der mikroanalytischen Abteilung des organisch chemischen Institutes der Eidgenössischen Hochschule ausgeführt.

Die in dieser Arbeit erwähnten I. R. Absorptionsspektren wurden von Herrn A. Hübscher mit einem Baird-Zweistrahl-Spektrographen in Nujol aufgenommen.

Ich möchte an dieser Stelle dem Leiter des Mikrolaboratoriums Herrn W. Manser und seinen Mitarbeitern für ihre wertvolle Mitarbeit, sowie Herrn Prof. Dr. Hs. H. Günthard für die Diskussion der I. R. Spektren, meinen Dank aussprechen.

## LEBENS LAUF

Als Sohn des Adolf Schmidhalter von Ried-Brig und der Alina geb. Steiner wurde ich am 6. Oktober 1926 in Ried-Brig geboren. Nach Besuch der Primarschule in Ried-Brig trat ich 1939 in Brig in die Mittelschule ein, wo ich im Frühjahr 1947 die Maturitätsprüfung (Typus B) ablegte. Hierauf immatrikulierte ich mich an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich und bestand im Frühjahr 1951 die Diplomprüfung als Chemiker. Seither arbeitete ich im Laboratorium für organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka und Herrn P.D.Dr. H. Heusser an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Zürich, im Juni 1953.