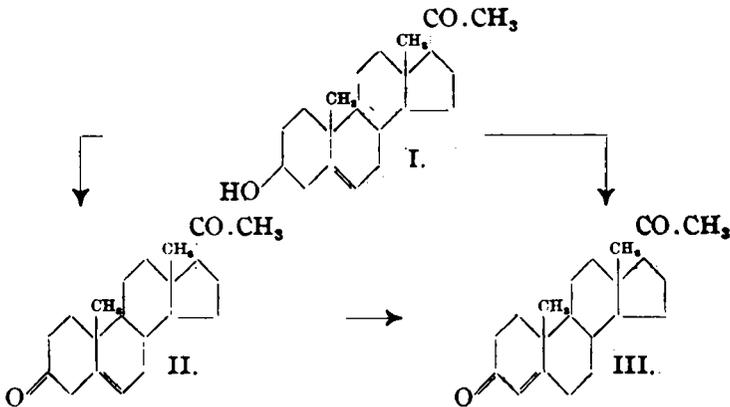


**162. Ulrich Westphal und Josef Schmidt-Thomé:
Über Δ^5 -Pregnenol-(3,20), ein Isomeres des Progesterons.**

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]
(Eingegangen am 18. März 1936.)

Das für die Erhaltung der Schwangerschaft verantwortliche Hormon des Corpus luteum, das Progesteron (III), ist durch den von Butenandt und Mitarbeitern¹⁾, sowie von Fernholz²⁾ durchgeführten Abbau des Stigmaterins zu einem leicht zugänglichen Therapeutikum geworden. Die Abwandlung dieses pflanzlichen Sterins führt über ein einfach ungesättigtes Oxy-keton der Zusammensetzung $C_{21}H_{32}O_2$, das Δ^5 -Pregnenol-(3)-on-(20) der Formel (I)³⁾, das sich auf verschiedenen Wegen⁴⁾ — am besten durch Schützen der Doppelbindung mittels Brom-Anlagerung, Oxydation der *sek.* Alkohol- zur Ketogruppe und anschließende Entbromung mit Zinkstaub in Eisessig — zu Progesteron (III) dehydrieren läßt. Bei allen bisher angewandten Methoden der Oxydation wandert die im Pregnenolon (I) zwischen C^5 und C^6 befindliche Doppelbindung in die bevorzugte Lage der Konjugation zur entstandenen Ketogruppe zwischen C^4 und C^5 , in derselben Weise wie es bei der Überführung des Cholesterins in das Cholestenon bekannt ist⁵⁾.

Butenandt und Westphal haben seinerzeit die Möglichkeit erörtert⁶⁾, ob bei der Oxydation des Pregnenolons (I) auch ein Diketon entstehen könnte, das die Doppelbindung noch an der gleichen Stelle wie das Oxy-keton, zwischen C^5 und C^6 , enthält. Durch Aufarbeitung der von ihnen auf verschiedenen Wegen erhaltenen Oxydationsprodukte nach der Methode der Umsetzung mit Chlor-sulfonsäure⁷⁾, die eine bequeme Trennung hydroxyl-haltiger von hydroxyl-freien Stoffen ermöglicht, ließen sich jedoch die entstandenen Gemische in Progesteron und nicht angegriffenen Ausgangsstoff zerlegen. Für das Vorhandensein eines β, γ -ungesättigten Diketons der Formel II



1) B. 67, 1611; 2085 [1934], 69, 443 [1936].

2) B. 67, 2027 [1934].

3) Butenandt, Westphal u. Cobler, B. 67, 1613 [1934].

4) vergl. die Zusammenstellung Butenandt u. Westphal, B. 69, 445 [1936].

5) Bonstedt, Ztschr. physiol. Chem. 214, 173 [1932].

6) B. 67, 1612, 1614 Formel (III), [1934]; Angew. Chem. 47, 725 [1934].

7) Butenandt u. Westphal, B. 69, 443 [1936].

wurden keine Anhaltspunkte gefunden. Dies stand in Übereinstimmung mit den bisher gemachten Erfahrungen bei der Darstellung ungesättigter Sterin-Ketone.

Durch die Wahl besonders milder Bedingungen gelang es nun kürzlich Butenandt und Schmidt-Thomé, das durch Oxydation des Cholesterindibromids erhaltene Cholestenon-dibromid durch kurzes Erwärmen mit Zinkstaub in Methanol oder Äthanol zu entbromen und so in das Δ^5 -Cholestenon überzuführen⁸⁾, ohne daß die Doppelbindung in die konjugierte Lage zur Ketogruppe wanderte. Die Anwendung dieser Bedingungen bei der Oxydation des Pregnenolons (I), dessen Doppelbindung durch Brom-Anlagerung geschützt war, ließ in entsprechender Reaktion das Δ^5 -Pregnen-dion-(3.20) der Formel (II) erwarten, das sich von dem Progesteron (III) nur durch die Lage der Doppelbindung unterscheidet.

Das durch oxydativen Abbau des Stigmasterins bereitete Pregnenolon (I)⁹⁾ vom Schmp. 190° wurde mit Brom in Eisessig umgesetzt und anschließend mit überschüssiger Chromsäure oxydiert. Das Oxydationsprodukt wurde dann mit Zinkstaub in Methanol entbromt. Es wurde ein in Methanol schwerlöslicher Stoff der Zusammensetzung $C_{21}H_{30}O_2$ erhalten, der aus Aceton in gut ausgebildeten Blättchen vom Schmp. 158—160° kristallisierte und sich als Δ^5 -Pregnen-dion-(3.20) der Formel II erwies. Die Krystalle zeigten meistens schon mehrere Grad unterhalb des Schmp. eine schwache Sinterung; dies möchten wir auf eine teilweise Umlagerung in das Δ^4 -ungesättigte Pregnen-dion bei der Schmelztemperatur zurückführen (vergl. dazu den experimentellen Teil). Die optische Drehung des Δ^5 -Pregnen-dions beträgt $[\alpha]_D^{20} = +65.5^{\circ}$ (in Chloroform). Die Bildung eines Dioxims, das in kurzen Nadeln vom Schmp. 203—205° (unt. Zers.) kristallisiert, beweist, daß beide Sauerstoffatome als Ketogruppen vorliegen.

Die Konstitution (II) dieses $\Delta^{5,6}$ -ungesättigten Pregnen-dions ergibt sich in Analogie zu der Darstellungsmethode und der Umlagerung anderer β,γ -ungesättigter Ketone der Sterin-Reihe (Δ^5 -Cholestenon, Δ^5 -Androstendion-(3.17) und 17-Äthyl- Δ^5 -androst-enol-(17)-on-(3)) in die α,β -ungesättigten Ketone⁸⁾ daraus, daß es sich leicht und praktisch quantitativ in das isomere Progesteron (III) umwandeln läßt: Beim Erwärmen der mit verd. Schwefelsäure schwach angesäuerten alkohol. Lösung bildet sich unter Wanderung der Doppelbindung in die konjugierte Lage zur Ketogruppe aus dem Δ^5 -Pregnen-dion (II) das Δ^4 -Pregnen-dion, das Progesteron (III). Dieses wurde durch die besonders charakteristische, wechselseitige Überführung in die beiden Krystall-Modifikationen⁹⁾ vom Schmp. 121° und 128.5° und durch die entsprechenden Mischproben mit reinem β - und α -Progesteron identifiziert. Die in mineralsaurer Lösung eintretende Umlagerung des β,γ -ungesättigten Pregnen-dions in das α,β -ungesättigte Progesteron verläuft schon in der Kälte so außerordentlich leicht, daß sie sich im Drehrohr verfolgen läßt; bereits nach wenigen Minuten ist der Wert der optischen Drehung von dem des Δ^5 -Pregnen-dions (+65.5°) auf den des Progesterons (+104°)²⁾ angestiegen, und die Aufarbeitung liefert reines Progesteron.

⁸⁾ s. voranstehende Arbeit, B. 69, 882 [1936].

⁹⁾ Butenandt u. Schmidt, B. 67, 2088 [1934].

Besonderes Interesse verdient die physiologische Auswertung des β, γ -ungesättigten Isomeren (II) des Progesterons, da es dem natürlichen Hormon von allen bisher im Tier-Versuch geprüften und als unwirksam befundenen¹⁰⁾ Stoffen verwandter Konstitution am ähnlichsten ist. Die von Hrn. Dr. Hohlweg im Hauptlaboratorium der Schering-Kahlbaum-A.-G., Berlin, durchgeführte Prüfung im Test am infantilen Kaninchen nach der früher angegebenen Methodik¹¹⁾ ergab, daß das Δ^5 -Pregnen-dion mit 0.6 und 2 mg keine Andeutung einer physiologischen Wirkung aufweist. Hierdurch wird erneut die schon häufig beobachtete große Spezifität¹⁰⁾ der Progesteron-Wirkung deutlich; es ist bemerkenswert, daß der Organismus unter den Bedingungen des Versuchs nicht imstande ist, die in vitro so leicht durchführbare Verschiebung der Doppelbindung des β, γ -ungesättigten Pregnen-dions (II) zu dem α, β -ungesättigten Progesteron (III) zu bewerkstelligen.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, für die Unterstützung unserer Arbeit; der eine von uns (J. Schmidt-Thomé) dankt der I.-G. Farbenindustrie für ein Not-Stipendium.

Beschreibung der Versuche.

Überführung des Δ^5 -Pregnenol-(3)-ons-(20) in Δ^5 -Pregnen-dion-(3.20).

200 mg Pregnenolon (I)³⁾ vom Schmp. 190⁰¹²⁾ wurden in 15 ccm Eisessig gelöst. Hierzu wurde die Lösung von 101 mg Brom (= 2 Atome pro Mol) in 5 ccm Eisessig tropfenweise zugegeben. Nach der sofort eintretenden Entfärbung des Broms wurde eine Lösung von Chromsäure in 7 ccm Eisessig, entsprechend 30.3 mg Sauerstoff (= 3 Atome Sauerstoff pro Mol), zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stdn. bei 15—20⁰ stehen gelassen und dann mit etwa 250 ccm Wasser versetzt. Das ausgefällte Produkt wurde in 10 ccm Methylalkohol gelöst und nach Zugabe von 500 mg Zinkstaub (Schering p. a.) 30 Min. zum schwachen Sieden erhitzt. Die Lösung wurde etwas eingeeengt und vom Zinkstaub befreit. Durch Zugabe von wenig Wasser wurde ein schön krystallisierendes Produkt erhalten; Schmp. des Rohprodukts 145—149⁰, Ausbeute 80 mg. Nach Umlösen aus verd. und reinem Methanol, Äthanol und zuletzt aus Aceton wurde der Stoff in gut ausgebildeten, farblosen Blättchen vom Schmp. 158—160⁰ erhalten, die in Methanol, Äthanol und auch Aceton relativ schwerlöslich sind, während sie sich in Chloroform leicht lösen. Es liegt ein Isomeres des Progesterons, das Δ^5 -Pregnen-dion-(3.20) (II), vor.

4.687 mg Sbst.: 13.720 mg CO₂, 3.970 mg H₂O. — 4.702 mg Sbst.: 13.750 mg CO₂, 4.010 mg H₂O.

C₂₁H₃₀O₂. Ber. C 80.20, H 9.62.

Gef. „ 79.83, 79.75, „ 9.48, 9.54.

Optische Drehung: 11.2 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha_D = +0.36(7)^{\circ}$ (Mittelwert aus 25 Ablesungen); $[\alpha]_D^{25} = +65.5^{\circ}$.

¹⁰⁾ Zusammenstellung vergl. Westphal, *Ergebn. d. Physiol. exp. Pharmakol.* **37**, 295 [1935].

¹¹⁾ Butenandt, Westphal u. Hohlweg, *Ztschr. physiol. Chem.* **227**, 87 [1934].

¹²⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Dioxim des Δ^5 -Pregnendions: Aus 14 mg Δ^5 -Pregnendion-(3.20) wurden durch 1-stdg. Erwärmen mit überschüssigem Hydroxylamin-Acetat in alkohol. Lösung 9 mg eines Dioxims bereitet, das aus reinem Alkohol in kurzen Nadeln krystallisierte. Schmp. nach mehrfachen Umlösen aus reinem und verd. Alkohol 203—205° unter Braunfärbung, völlige Zersetzung bei 207°.

3.189 mg Sbst.: 8.560 mg CO₂, 2.700 mg H₂O. — 2.068 mg Sbst.: 0.151 ccm N (26°, 753 mm).

C₂₁H₃₃O₄N₂. Ber. C 73.20, H 9.37, N 8.13.

Gef. „ 73.21, „ 9.47, „ 8.26.

Überführung des Δ^5 -Pregnendions-(3.20) in Progesteron.

3.8 mg Δ^5 -Pregnendion (II) wurden in der Hitze in möglichst wenig Alkohol gelöst, ein Tropfen einer etwa 1-n. alkoholisch-wäßrigen Schwefelsäure zugegeben und 6 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde kaltes Wasser bis zur beginnenden Trübung zugefügt und mit β -Progesteron vom Schmp. 121° angeimpft. Es krystallisierte das β -Progesteron (III) in den charakteristischen langen Nadeln vom Schmp. 121° aus. Der Misch-Schmp. mit β -Progesteron aus Stigmasterin zeigte keine Depression. Ausbeute 3.4 mg. Durch Lösen in heißem Alkohol, Anspritzen mit heißem Wasser und Animpfen, mit α -Progesteron vom Schmp. 128.5° wurde das so gewonnene β -Progesteron in die derben Prismen des α -Progesterons vom Schmp. 128.5° übergeführt; Misch-Schmp. mit natürlichem α -Progesteron keine Depression.

Verfolgung der Umlagerung des Δ^5 -Pregnendions in Progesteron im Drehrohr: 3.2 mg Δ^5 -Pregnendion wurden in 2 ccm absol. Alkohol unter Zusatz von 2 Tropfen etwa 10-n. wäßriger H₂SO₄ gelöst. α_D nach etwa 4 Min. = +0.25°, $[\alpha]_D^{20} = +156^\circ$; nach 8 Min. $\alpha_D = +0.29^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +181^\circ$; nach 10 Min. war der Endwert der Drehung mit $\alpha_D = +0.31^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +194^\circ$ erreicht. Dies entspricht dem für das reine Progesteron gefundenen Wert³⁾). Die Lösung wurde ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Wasser säure-frei gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde reines α -Progesteron vom Schmp. 128° gewonnen (Mischprobe!).

Änderung der optischen Drehung des Δ^5 -Pregnendions durch Erhitzen auf den Schmelzpunkt: Da wir vermuteten, daß der bei allen β, γ -ungesättigten (Δ^5 -)Ketonen der Sterin-Reihe beobachtete unscharfe Schmp.¹³⁾ auf eine teilweise Umlagerung in die Isomeren mit der bevorzugten Lage der Doppelbindung in α, β -(Δ^4 -)Stellung zurückzuführen sei, erhitzen wir 5.25 mg reines Δ^5 -Pregnendion zum Schmelzen (schwache Sinterung bei 154°, Schmp. 158—160°) und beließen es 8 Min. bei 160°. Darauf wurde das schwach gelb gefärbte Produkt in Chloroform aufgenommen und quantitativ in einen 2-ccm-Meßkolben übergeführt. Die Messung der optischen Drehung ergab $\alpha_D = +0.30^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +114^\circ$. Wir halten es für wahrscheinlich, daß die Erhöhung des Drehungswertes durch eine teilweise Wanderung der Doppelbindung in die Konjugation zur Ketogruppe bedingt ist.

¹³⁾ vergl. dazu die Anm. ¹⁴⁾ der voranstehenden Arbeit von Butenandt u. Schmidt-Thomé.