

### 23. Über die Darstellung von Progesteron und Neo-Progesteron aus Dehydro-androsteron

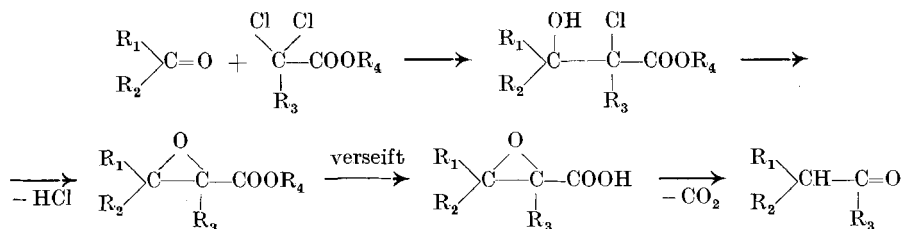
von K. Miescher und H. Kägi.

(28. XII. 38.)

Vor bald zwei Jahren teilten *Yarnall* und *Wallis*<sup>1)</sup> kurz mit, dass sie durch Kondensation von Dehydro-androsteron mit  $\alpha$ -Monochlor-propionsäure-ester bei Gegenwart von Natriumäthylat einen Oxidoester erhalten hätten, bei dessen Hydrolyse neben einer Säure ein Gemisch von  $\Delta^5$ -Pregnenolon und  $\Delta^5$ -Iso-Pregnenolon entstanden sei. Die so gewonnenen Substanzen sind nicht näher charakterisiert. Eine ausführliche Beschreibung der Versuche wurde angekündigt, ist aber bis jetzt nicht erschienen.

Letzten Frühling berichteten wir kurz über ähnliche Versuche, Progesteron aus Dehydro-androsteron aufzubauen, die aber zunächst zu einer neuen, isomeren Verbindung geführt hatten<sup>2)</sup>. Wir nannten diese Neo-Progesteron und wiesen darauf hin, dass sie im *Clauberg*-test am juvenilen Kaninchen ähnlich wirksam sei wie Progesteron. In Fortführung dieser Versuche gelangten wir zu interessanten Ergebnissen, die unsere früher mitgeteilten Befunde teils erweitern, teils auch ergänzen und berichtigen.

*Darzens*<sup>3)</sup> hatte vor etwa zwei Jahren gezeigt, dass man durch Umsetzung von aliphatischen  $\alpha, \alpha$ -Dihalogen-carbonsäure-estern mit Ketonen in Gegenwart von sehr verdünntem Magnesiumamalgam über die Halogenhydrinester und die Glycidosäuren zu höheren Carbonylverbindungen gelangen kann.



*Ercoli* und *Mamoli*<sup>4)</sup> versuchten, diese Synthese auf Dehydro-androsteron zu übertragen. Bei der Umsetzung mit Dichloressigester erhielten sie aber anstelle des erwarteten 17-Oxy-20-chlor-20-carbon-

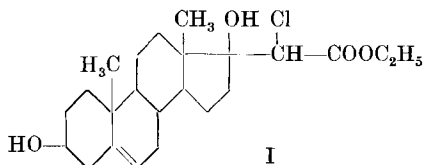
<sup>1)</sup> Am. Soc. **59**, 951 (1937).

<sup>2)</sup> Chemistry and Industry **57**, 276 (1938).

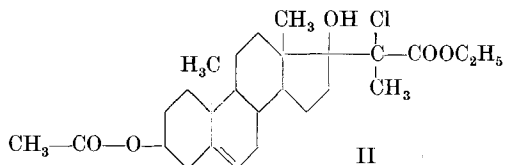
<sup>3)</sup> *G. Darzens*, C. r. **203**, 1374—76 (1936); C. **1937**, I, 4087; *G. Darzens* und *A. Lévy*, C. r. **204**, 272—274 (1937); C. **1937**, I, 4356.

<sup>4)</sup> *Chimica e Industria* **1937**, 435.

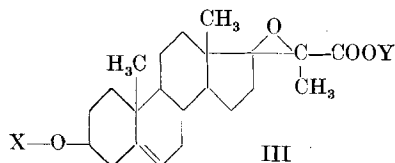
säure-esters (Formel I) den 3-Dichloressigsäure-ester des Dehydro-androsterons.



Diesen Reaktionsverlauf können wir bestätigen. Wenn man indes statt vom freien Dehydro-androsteron von dessen 3-Acetat ausgeht, so erfolgt die Kondensation, z. B. mit  $\alpha, \alpha$ -Dichlorpropion-säure-ester, in der Tat unter Bildung eines Chlorhydrinesters der Formel II



Es entstehen hiebei 2 neue Asymmetriezentren an  $C_{17}$  und  $C_{20}$ ; infolgedessen können sich 4 stereoisomere Chlorhydrinester der Formel II bilden. Diese konnten nicht rein isoliert werden, da sie sich voneinander und von den Nebenprodukten, zum Teil Kondensationsprodukte des Dichloresters, nur sehr schwer abtrennen liessen. Beim Umkrystallisieren eines ziemlich reinen Produktes vom Smp.  $161-164^{\circ}$ <sup>1)</sup> zeigte sich, dass bei weitergetriebenen Reinigungsversuchen Schmelzpunkt und Chlorgehalt fielen. Wurde eine alkoholische Lösung des rohen Chlorhydrinestergemisches (Smp.  $155-160^{\circ}$ ) solange tropfenweise mit methanolischer Natronlauge versetzt, bis die alkalische Reaktion gerade kurze Zeit bestehen blieb, so erhielt man eine Mischung der isomeren 3-Acetyl-glycidosäure-ester (Formel III,  $X = \text{Acetyl}$ ,  $Y = C_2H_5$ ), aus der eines der Stereoisomeren vom Smp.  $150-151^{\circ}$  in geringer Menge rein abgetrennt werden konnte.



Da die Trennung der Chlorhydrinester oder der Glycidosäure-ester ausbeutemässig keinen befriedigenden Erfolg versprach, wurde das rohe Kondensationsprodukt zuerst mit Dampf von flüchtigen

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte sind alle mit dem Mikro-Schmelzpunkt-Apparat von Reichert ohne weitere Korrekturen bestimmt worden.

Produkten befreit (was keine Zersetzung zur Folge hatte) und dann mit alkoholischer Natronlauge in der Hitze völlig verseift. Unter Abspaltung von Salzsäure, Essigsäure und Alkohol entstand eine Lösung von Natriumsalzen, woraus, nach Entfernung der Neutralprodukte, mit Salzsäure eine Rohsäure ausgefällt werden konnte. Diese schmolz bei etwa 150—155° und bestand aus einer ganzen Anzahl verschiedener Säuren. Durch Umlösen und durch partielles Auswaschen mit Lösungsmitteln konnten bis jetzt 2 einheitliche Säuren isoliert werden. Aus Dioxan umgelöst krystallisieren beide Säuren in Blättchen. Säure A schmilzt bei 186—187°, Säure B bei 248° unter Zersetzung. Nach der Analyse sind beides 3-Oxy-17,20-oxidosäuren (Formel III, X = H, Y = H).

Wurde die Säure A mit Diazomethan in den Methylester verwandelt (Formel III, X = H, Y = CH<sub>3</sub>) und nachher acetyliert, so erhielt man den 3-Acetoxy-17,20-glycido-bis-nor-cholensäuremethylester (Formel III, X = Acetyl, Y = CH<sub>3</sub>) vom Smp. 172,5—174°. Der analoge, acetylierte, aus der Säure B gewonnene Methylester schmolz bei 175—176°<sup>1)</sup>. Wurde die Rohsäure methyliert und acetyliert und das einmal aus Äther umkrystallisierte Produkt chromatographiert, so konnten noch zwei weitere, isomere Acetoxy-methylester isoliert werden vom Smp. 153—154° resp. 189°. Es sind somit aller Wahrscheinlichkeit nach alle 4 möglichen Diastereoisomeren erhalten worden. Bewiesen ist diese Isomerie allerdings noch nicht. Auch sind die den beiden letzteren Estern zugrundeliegenden Oxidosäuren C und D bis jetzt noch nicht isoliert worden.

Wurde das rohe Säuregemisch mit Chinolin auf 180—200° erhitzt, so entwich Kohlendioxyd in grossen Mengen und etwas Wasserdampf. Das Reaktionsprodukt konnte, nach Entfernung des Chinolins mit Salzsäure, in einen sauren und einen neutralen Teil zerlegt werden. Der erstere war ein Harz, woraus sich mit Lösungsmitteln unveränderte hochschmelzende Säure B abschied. Diese lässt sich somit nur schwer decarboxylieren, was auch am reinen Präparat der Säure bewiesen werden konnte. Der neutrale Anteil wurde mit *Girard*-Reagens behandelt, wobei er sich in Ketone und Nichtketone zerlegen liess. Der harzige nichtketonische Anteil ist bis jetzt noch nicht näher untersucht worden; der ketonische wurde aus verdünntem Alkohol umgelöst und in flachen Nadeln vom Smp. 193—194° erhalten. Mit Pregnenolon vom Smp. 192—193° gemischt, wurde keine Schmelzpunktserniedrigung festgestellt, wie auch das daraus gewonnene Acetat vom Smp. 144° mit Pregnenolon-acetat vom Smp. 146° keine Erniedrigung zeigte. Dass aber nicht, wie zunächst zu vermuten war, einfach das bekannte Pregnenolon vorlag, zeigte die Polarisierung, die statt der spez. Drehung

<sup>1)</sup> Der Mischschmelzpunkt der beiden acetylierten Methylester lag bei 142—151°.

von  $+28^{\circ}$  der bekannten Verbindung eine solche von  $-22^{\circ}$  <sup>1)</sup> ergab. Ebenso lag die spez. Drehung des Acetats der erhaltenen Verbindung bei  $-27,5^{\circ}$  statt bei  $+19,9^{\circ}$ , der Drehung des Pregnenolon-acetates (alle Messungen in Alkohol). Da das neue Keton auf Pregnenolon stimmende Analysenwerte lieferte und, wie noch näher zu erläutern ist, mit dem von *Butenandt* und *Fleischer* <sup>2)</sup> gewonnene Iso-Pregnenolon nicht identisch ist, wurde es Neo-Pregnenolon genannt.

Bei der Oxydation dieses Körpers mit Chromsäure oder nach *Oppenauer* wurde ein neues Diketon, Neo-Progesteron, vom Smp.  $196-197^{\circ}$  und  $[\alpha]_D = +55^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) erhalten, wie in unserer Vorpublikation bereits angegeben ist. Nach zahlreichen Umkrystallisationen liess sich der Smp. bis auf  $217-218^{\circ}$  steigern, wobei die spez. Drehung auf  $+48^{\circ}$  fiel. Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge konnte man in erheblicher Menge ein weiteres Diketon vom Smp.  $127-128^{\circ}$  und der spez. Drehung  $[\alpha]_D = +184^{\circ}$  isolieren, das sich mit dem bekannten Progesteron identisch erwies. Letzteres konnte nur infolge einer Beimischung von gewöhnlichem Pregnenolon oder evtl. Iso-Pregnenolon zum Neo-Pregnenolon entstanden sein.

Späterhin wurde in der Tat gefunden, dass bei der Decarboxylierung der Rohsäure immer ein Gemisch von Pregnenolon und Neo-Pregnenolon entsteht. Das Verhältnis dieser beiden Körper variiert und ist weitgehend abhängig von der Art der Decarboxylierung. Wir decarboxylierten gleiche Mengen derselben Rohsäure unter verschiedenen Bedingungen. Stets wurde aber von Beginn der Kohlendioxyd-Abspaltung an innerhalb 10 Minuten auf  $180-190^{\circ}$  erhitzt. Das von Säuren und, nach der Methode von *Girard*, von nichtketonischen Produkten gereinigte Rohketon wurde gewogen und polarisiert (Tabelle I).

Tabelle I.

Zusatz	Smp.	$[\alpha]_D$
Anilin . . . . .	171—177 <sup>0</sup>	- 21,5 <sup>0</sup>
Kupferpulver . .	158—174 <sup>0</sup>	- 20 <sup>0</sup>
Chinolin . . . . .	184—186 <sup>0</sup>	- 9,5 <sup>0</sup>
Vakuum . . . . .	179—183 <sup>0</sup>	- 7,5 <sup>0</sup>
Chinaldin . . . . .	183—187 <sup>0</sup>	- 4 <sup>0</sup>
Dimethylanilin . .	180—182 <sup>0</sup>	- 1,5 <sup>0</sup>
Glykol . . . . .	178—185 <sup>0</sup>	$\pm$ 0 <sup>0</sup>
Diäthylanilin . .	178—184,5 <sup>0</sup>	+ 6 <sup>0</sup>

<sup>1)</sup> Die Fehlergrenze bei der Polarisation liegt bei allen Bestimmungen bei ca.  $\pm 2^{\circ}$ .

<sup>2)</sup> B. **70**, 96 (1937); G. *Fleischer*, Diss. Danzig (1936).

Wie Tabelle I zeigt, schwanken die spez. Drehungen der Rohprodukte somit von  $-21,5^{\circ}$  bis  $+6^{\circ}$ . Eine Trennung der Ketone durch fraktionierte Krystallisation, auch in Form der Acetate, war sehr schwierig. Durch Adsorption an eine Aluminiumoxyd-Säule und fraktionierte Elution konnte bei öfterer Wiederholung eine Scheidung erreicht werden.

Die chromatographische Trennung liess sich am besten mit den Acetaten durchführen. Dabei wurde zuerst rechtsdrehendes Pregnenolon-acetat in reiner Form ausgewaschen. Durch Verseifen einer solchen Fraktion mit methanolisch-wässriger Kaliumcarbonatlösung (wobei eine Umlagerung in Iso-Pregnenolon vermieden werden konnte) erhielten wir das bekannte  $\Delta^5$ -Pregnenolon vom Smp.  $192-193^{\circ}$  und  $[\alpha]_D^{20} = +27^{\circ}$ . In den folgenden Fraktionen der Eluierung reicherte sich die linksdrehende Verbindung langsam an.

Verschiedene auf solche Weise gesammelte Anteile mit starker Linksdrehung ( $-32$  bis  $-52^{\circ}$ ) wurden nochmals chromatographiert. Nach Abtrennung einer  $+10^{\circ}$  drehenden ersten Elution sank die Drehung der einzelnen Fraktionen nach und nach bis auf  $-106^{\circ}$ . Krystallisate mit einer spez. Drehung bis gegen  $-50^{\circ}$  schmolzen scharf bei  $144,5-146^{\circ}$ , während die stärker drehenden Fraktionen uneinheitlich waren. Durch mehrmaliges Umlösen, am besten aus Benzol-haltigem Hexan, liess sich aus den stärker als  $-50^{\circ}$  drehenden Anteilen ein einheitlicher Körper vom Smp.  $178-179^{\circ}$  abscheiden. Die Analyse stimmte auf ein Pregnenolon-acetat; die spez. Drehung betrug  $-114^{\circ}$  (Alk.).

Diese Daten kommen offenbar dem reinen Neo-Pregnenolon-acetat zu.

Durch Erhitzen mit methanolischer Kaliumcarbonatlösung entstand daraus das reine Neo-Pregnenolon. Es wurde aus Methanol in derben Krystallen vom Smp.  $223-224^{\circ}$  mit einer spez. Drehung von  $-124^{\circ}$  (Alkohol) erhalten.

Iso-Pregnenolon, ein Isomeres des Pregnenolons, erhielten *Butenandt* und *Fleischer* (loc. cit.) durch Kochen des gewöhnlichen Pregnenolons mit methanolischer Kalilauge. Die Forscher sind der Ansicht, dass dabei eine sterische Umlagerung in 17-Stellung stattfindet. Allerdings ist es ihnen nicht gelungen, das Iso-Pregnenolon zu einem entsprechenden Iso-Progesteron zu oxydieren; sie erhielten immer bloss normales Progesteron. Wie aus der Tabelle II hervorgeht, kommen sich Schmelzpunkt und Drehung für Iso- und für Neo-Pregnenolon-acetat sehr nahe, ebenso die spez. Drehung der beiden freien Oxyketone.

Iso-Pregnenolon gibt nach *Butenandt* und *Fleischer* keine Fällung mit Digitonin. Dagegen liefert Neo-Pregnenolon in 80-proz. Alkohol glatt ein schwerlösliches Additionsprodukt, was beweist,

dass hier der transoide Charakter der Hydroxylgruppe in 3-Stellung erhalten geblieben ist.

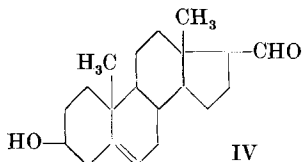
Tabelle II.

	Normale Verb.	Iso-Verb.	Neo-Verb.
Oxyketon .	Smp. 190 <sup>0</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = +28 <sup>0</sup>	Smp. 172—173 <sup>0</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -140,5 <sup>0</sup>	Smp. 223—224 <sup>0</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -124 <sup>0</sup>
Acetat . .	Smp. 146—147 <sup>0</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = +18 <sup>0</sup> (Gef.)	Smp. 170—171 <sup>0</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -126 <sup>0</sup>	Smp. 178—179 <sup>0</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -114 <sup>0</sup>
Diketon . .	Smp. 128,5 <sup>0</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = +200 <sup>0</sup> (CHCl <sub>3</sub> )	—	Smp. 217—218 <sup>0</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = +48 <sup>0</sup> (CHCl <sub>3</sub> )

Wie wir gefunden haben, liess sich Prenenolon-acetat mit einem kräftigen Überschuss an Chromsäure bei 28—30<sup>0</sup> zu einem grossen Teil zu Dehydro-androsteron-acetat abbauen. Daneben entstanden noch Säuren, die bis jetzt nicht identifiziert werden konnten. Als wir Iso- und Neo-Pregnenolon-acetat unter den gleichen Bedingungen oxydierten, erhielten wir in beiden Fällen neben einer Säurerefraktion nur unverändertes Ausgangsmaterial. Über diese Abbauprobungen soll später ausführlicher berichtet werden. Bis jetzt kann über den sterischen Unterschied im Bau der 3 isomeren Pregnenolone und der beiden Progesterone noch nichts sicheres ausgesagt werden.

Insbesondere bleibt die Frage noch offen, ob Neo-Progesteron das noch fehlende 17-Epimere des Progesterons darstellt oder ob etwa eine Umwandlung an Ring D stattgefunden hat. Gegen letztere Annahme scheint uns zu sprechen, dass Neo-Progesteron eine starke Progesteronwirkung zeigt. Zirka 1 mg Neo-Progesteron entspricht 0,7 mg Progesteron.

In ganz analoger Weise wie mit  $\alpha, \alpha$ -Dichlorpropionsäure-ester konnte Dehydro-androsteron-acetat mit Dichloressigester kondensiert werden. Durch Verseifung des so entstandenen Gemisches von 3-Acetoxy-17-oxy-20-chlor-ter-nor-cholensäure-estern erhielten wir Glycidosäuren, die bei der Decarboxylierung einen Körper mit aldehydischem Charakter lieferten. Dieser stellt wahrscheinlich ein Gemisch der beiden isomeren 3-Oxy-androstenyl-17-aldehyde der Formel IV dar.



Auf diese Versuche werden wir in einer späteren Arbeit zurückkommen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es nun in der Tat möglich ist, Progesteron aus Dehydro-androsteron aufzubauen. Daneben entsteht aber ein zweites, nahezu ebenso wirksames Isomeres, das Neo-Progesteron, das man als 17-Epimeres des Progesterons ansprechen möchte. Der eindeutige Konstitutionsbeweis steht aber noch aus.

### Experimenteller Teil.

#### Kondensation von *t*-Dehydro-androsteron-acetat mit Dichlorpropionsäure-ester.

10,0 g Magnesiumspäne nach *Grignard* wurden mit 1 kg Quecksilber amalgamiert. Dabei ist es nicht nötig, wie *Darzens* (loc. cit.) angibt, die Komponenten im Wasserstoffstrom zu erhitzen. Bei starkem Rühren tritt, besonders wenn das Quecksilber zu diesem Zweck schon einmal gebraucht worden war, sehr rasch unter starker Wärmeentwicklung Amalgamierung ein. Zum erkalteten Amalgam wurden 500 cm<sup>3</sup> absoluter Äther und 26,2 g *t*-Dehydro-androsteron-acetat zugefügt. Unter Eiskühlung und sehr wirksamem Rühren liess man innerhalb 3 Stunden 70 g  $\alpha, \alpha$ -Dichlor-propionsäure-äthylester, im gleichen Vol. absolutem Äther gelöst, zutropfen. Nach Beendigung des Eintropfens rührte man noch 1 bis 2 Stunden unter Eiskühlung und dann noch 1 Stunde unter Erwärmen auf Siedetemperatur des Äthers. Mit Eis und 80 cm<sup>3</sup> 5-n. Salzsäure wurde die Magnesiumverbindung zersetzt. Der Äther wurde abgetrennt, mit verdünnter Salzsäure und mit Sodalösung gewaschen und verdampft. Da der Dichlorpropionsäure-ester, bezogen auf das Keton, in 5-fachem Überschuss angewandt worden war, enthielt der Ätherrückstand viele chlorhaltige Selbstkondensationsprodukte des Esters, von denen er sich am besten durch Destillation mit Wasserdampf befreien liess. Das zurückbleibende Produkt bildete einen zähen Sirup. Durch Behandlung desselben mit Äther schied sich ein Krystallpulver aus, das nach Umlösen aus Holzgeist bei 161—164° schmolz. Nach nochmaligem Umkrystallisieren war der Smp. auf 159—160,5° gefallen, und eine Analyse ergab mehr C und weniger Cl, als für den  $\Delta^{5-3}$  *t*-Acetoxy-17-oxy-20-chlor-bis-nor-choleensäure-äthylester (Formel II) berechnet war. 1,00 g roher Chlorhydrinester vom Smp. 155—160° wurden mit 20 cm<sup>3</sup> Methanol übergossen und aufgewärmt. Es ging nur ein Teil in Lösung. Nach Zusatz von etwas Phenol-phtalein wurde solange n. methanolische Natronlauge zugetropft, bis alles gelöst war und die Lösung eben für kurze Zeit rot blieb. Nach Anspritzen mit Wasser fielen 0,85 g glänzende Blättchen vom Smp. ca. 108—120° aus. Mehrmaliges Umlösen aus Methanol führte zu glänzenden Blättern vom Smp. 150—151°. Es ist dies der Äthylester der

$\Delta^5$ -3 *t*-Acetoxy-17,20-oxido-bis-nor-cholensäure (Formel III, X = Acetyl, Y = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

4,274 mg Subst. gaben 11,36 mg CO<sub>2</sub> und 3,29 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,51 H 8,90%  
 Gef. „ 72,49 „ 8,62%

#### Darstellung des rohen Säuregemisches.

Das nach der Destillation mit Wasserdampf zurückbleibende rohe Kondensationsprodukt wurde in 250 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 50 cm<sup>3</sup> 10-n. Natronlauge versetzt und 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Auf Zusatz von 1 Liter Wasser entstand eine trübe Lösung, die einen Teil der Natriumsalze der entstandenen Säuren in nicht filtrierbarer Form suspendiert enthielt. Mit Äther liessen sich die nicht sauren Bestandteile ausschütteln. Aus diesen konnte mit *Girard*-Reagens Dehydro-androsteron regeneriert werden. Die nicht sauren und nicht ketonischen Nebenprodukte bildeten ein zähes Harz und sind noch nicht untersucht worden.

Zur ausgeätherten Natriumsalzsuspension der Säuren setzte man 100 cm<sup>3</sup> 5-n. Salzsäure. Das ausgefallene Säuregemisch wurde abgenutscht und getrocknet. Es schmolz bei ungefähr 150—155°.

#### Trennung des Säuregemisches.

##### a) Säure A.

Die Rohsäure wurde in siedendem Dioxan gelöst. Beim Erkalten schieden sich feine Blättchen aus, die nochmals aus Dioxan umgelöst wurden. Säure A schmilzt bei 186—187°.

3,792 mg Subst. gaben 10,19 mg CO<sub>2</sub> und 3,10 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,28 H 8,96%  
 Gef. „ 73,31 „ 9,14%

Das Analysenergebnis stimmt somit auf die Formel einer 3 *t*-Oxy-16,20-oxido-bis-nor-cholensäure (Formel III, X = H, Y = H). Mit Diazomethan wurde der Methylester und daraus mit Acetanhydrid das Acetat des Methylesters dargestellt.

Methylester: Smp. 150—151°, Blättchen aus Methanol.

4,979 mg Subst. gaben 13,45 mg CO<sub>2</sub> und 4,13 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,74 H 9,16%  
 Gef. „ 73,62 „ 9,28%

$[\alpha]_D^{24} = -123^\circ$  (C = 0,888, Alkohol)

Acetat des Methylesters: Smp. 172,5—174°, grosse, dünne Blättchen aus Methanol.

4,443 mg Subst. gaben 11,75 mg CO<sub>2</sub> und 3,52 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,06 H 8,72%  
 Gef. „ 72,12 „ 8,86%

$[\alpha]_D^{24} = -121^\circ$  (C = 0,996, Alkohol)



b) Säure B.

Aus der Mutterlauge von Säure A konnte nach dem Verdampfen des Dioxans und Behandeln des Rückstandes mit Äther Säure B rein abgeschieden werden. Nach Umlösen aus wenig Dioxan schmolz sie bei 248° unter Zersetzung.

5,311 mg Subst. gaben 14,23 mg CO<sub>2</sub> und 4,20 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,28 H 8,96%  
Gef. „ 73,08 „ 9,06%

Säure B ist somit isomer mit der Säure A.

Methylester: Smp. 73—74°, kurze Nadeln aus Hexan + Isopropyläther. Enthält 1 Mol Krystallwasser.

6,062; 5,830 mg Subst. gaben 15,67; 15,07 mg CO<sub>2</sub> und 5,12; 4,85 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O Ber. C 70,36 H 9,25%  
Gef. „ 70,50; 70,50 „ 9,44; 9,31%

$[\alpha]_D^{24} = -160^\circ$  (C = 1,153, Alkohol)

Acetat des Methylesters: Smp. 175—176°, Nadeln aus Methanol.

3,642 mg Subst. gaben 9,63 mg CO<sub>2</sub> und 2,80 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,06 H 8,72%  
Gef. „ 72,12 „ 8,68%

$[\alpha]_D^{24} = -146^\circ$  (C = 0,923, Alkohol)

c) Acetate der Methylester der Säuren C und D.

Das rohe Säuregemisch wurde auch direkt methyliert und das Estergemisch acetyliert. Das einmal aus Äther umgelöste Produkt (1,4 g aus 1,83 g Rohsäure) schmolz unscharf bei 148—163°. 1,00 g davon wurden über 25 g Floridin XS<sup>1)</sup> in Hexan+Benzol chromatographiert. Aus den ersten 2 Fraktionen (von insgesamt 12) liess sich nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol der acetylierte Methylester einer Säure C vom Smp. 153—154° isolieren.

4,661; 4,577 mg Subst. gaben 12,29; 12,09 mg CO<sub>2</sub> und 3,69; 3,60 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,06 H 8,72%  
Gef. „ 71,91; 72,04 „ 8,86; 8,80%

$[\alpha]_D^{20} = -81^\circ$  (C = 0,962, Alkohol)

Die 11. und 12. Elution lieferte nach dem Umlösen aus Methanol den acetylierten Methylester der Säure D in Blättchen vom Smp. 189°.

4,401 mg Subst. gaben 11,61 mg CO<sub>2</sub> und 3,55 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,06 H 8,72%  
Gef. „ 71,95 „ 9,03%

$[\alpha]_D^{20} = -49^\circ$  (C = 0,791, Alkohol)

Die mittleren Elutionen der Chromatographie enthielten ein untrennbares Gemisch, wahrscheinlich der bei fast gleicher Temperatur schmelzenden Derivate A und B.

<sup>1)</sup> Siehe Abschnitt über Trennung von Pregnenolon-acetat und Neo-Pregnenolon-acetat.

### Decarboxylierung der Säuren.

Wie im theoretischen Teil dargelegt worden ist, erhält man je nach der Art der Decarboxylierung der Rohsäure verschiedene Produkte, wobei insbesondere die optische Drehung massgebend ist. Hier seien bloss 2 Beispiele angeführt. 5,0 g Rohsäure wurden mit 10 cm<sup>3</sup> Chinolin im Ölbad auf 200° erhitzt, bis die Kohlendioxidabspaltung beendet war. Durch Lösen in Äther und Ausschütteln mit Salzsäure wurde das Chinolin abgetrennt. Aus der ätherischen Lösung entfernte man die sauren Bestandteile mit Natronlauge. Man regenerierte so einen Teil der Säuren als Harz. Beim Digerieren mit wenig Äther trat Krystallisation ein. Nach mehrmaligem Umlösen erhielt man reine Säure B. Die ätherische Lösung der nicht sauren Produkte wurde verdampft. Den Rückstand befreite man durch Kondensation mit *Girard*-Reagens von nicht ketonischen Anteilen und gewann so ein Ketongemisch. Dieses wurde mit Pyridin-Essigsäure-anhydrid acetyliert. Nach dem Waschen des Rohproduktes mit Isopropyläther erhielt man in guter Ausbeute ein Krystallpulver, das scharf bei 141—142° schmolz und dessen Drehung  $[\alpha]_D = -13^\circ$  betrug.

Verfuhr man genau gleich unter Anwendung von Diäthylanilin an Stelle von Chinolin, so erhielt man in ähnlicher Ausbeute ein Produkt, das bei 141,5—142,5° schmolz, aber mit einer spez. Drehung von +10°.

### Trennung von Pregnenolon-acetat und Neo-Pregnenolon-acetat.

Die Trennung eines so erhaltenen Acetatgemisches wurde durch Adsorption ausgeführt. An Stelle von Aluminiumoxyd nach *Brockmann* wurde auch mit gutem Erfolg Floridin XS<sup>1)</sup> gebraucht. Neben der Billigkeit hat dieses noch den Vorteil, dass die Durchlaufgeschwindigkeit grösser ist, weshalb man rasch und ohne Saugen arbeiten kann. Die Acetate wurden in einem Gemisch von 10 Vol.-Teilen Benzol und 90 Vol.-Teilen Hexan gelöst und die Lösung durch eine Säule aus der 25fachen Gewichtsmenge Floridin fliessen gelassen. Es wurde so lange mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch eluiert, bis die spezifische Drehung der einzelnen Fraktionen, die zuerst ca. +18° betrug, auf mindestens -30° gefallen war. Das in der Säule angereicherte Neo-Pregnenolon-acetat wurde dann mit Benzol völlig eluiert. Die ersten, über +15° drehenden Fraktionen waren reines Pregnenolon-acetat. Aus Benzol-haltigem Hexan krystallisierte es in langen Nadeln, die bei 148,5—149,5° schmolzen. Die spezifische Drehung wurde zu +18° (C = 1,24, Alkohol) gefunden. Durch Verseifung mittels methanolischer Kaliumcarbonatlösung

<sup>1)</sup> Firma *H. Bensmann*, Bremen.

und Oxydation des so entstandenen Pregnenolons wurde das bekannte Progesteron vom Smp. 128—129° und mit einer spez. Drehung von  $[\alpha]_D = 187,5^{\circ}$  (C = 1,001, Alkohol) erhalten.

Die weniger stark rechtsdrehenden und die schwach linksdrehenden Eluate wurden wiederum wie oben angereichert usf. Die stark linksdrehenden, mit Benzol erhaltenen Fraktionen wurden zusammen nochmals in derselben Weise chromatographiert. Aus 4,00 g rohem Neo-Pregnenolon-acetat von einer mittleren spez. Drehung  $[\alpha]_D = -50^{\circ}$  wurde eine Schlussfraktion von 1,77 g mit einem Smp. 158—169° und  $[\alpha]_D = -87^{\circ}$  erhalten. Nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol-Hexan (1 : 10) ergaben sich 0,62 g eines Krystallpulvers vom Smp. 176—177°. Nochmals aus Methanol krystallisiert zeigte das reine Neo-Pregnenolon-acetat den Smp. 178—179°.

4,782; 4,119 mg Subst. gaben 13,52; 11,65 mg CO<sub>2</sub> und 4,06; 3,54 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,04 H 9,57%  
Gef. „ 77,10; 77,14 „ 9,50; 9,51%

$[\alpha]_D^{20} = -114^{\circ}$  (C = 0,779, Alkohol)

Die Substanz krystallisiert gewöhnlich zuerst in langen Nadeln, die beim Stehen verschwinden und einem sandigen Pulver oder derben Krystallen Platz machen. Diese Eigenschaft findet sich auch beim Pregnenolon-acetat und beim Iso-Pregnenolon-acetat.

Eine Mischung von Neo-Pregnenolon-acetat vom Smp. 178—179° und von Iso-Pregnenolon-acetat vom Smp. 170—171° schmolz bei ca. 142—160°. Pregnenolon-acetat (Smp. 148°) und Neo-Pregnenolon-acetat im Verhältnis 1 : 1 gemischt, zeigten einen Smp. von 145—150°, im Verhältnis 2 : 1 gemischt schmolzen sie scharf bei 144,5—145,5°.

#### Neo-Pregnenolon.

100 mg Neo-Pregnenolon-acetat wurden mit 2 cm<sup>3</sup> Methanol und 2 cm<sup>3</sup> 3-proz. wässrig-methanolischer Kaliumcarbonatlösung kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Das auskrystallisierte Produkt (61 mg) sinterte bei 199°, wurde wieder fest und schmolz dann bei 218—219°. Aus Methanol umgelöst bildet es derbe Krystalle vom Smp. 223—224°.

3,492 mg Subst. gaben 10,20 mg CO<sub>2</sub> und 3,20 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,68 H 10,20%  
Gef. „ 79,66 „ 10,25%

$[\alpha]_D^{20} = -124^{\circ}$  (C = 1,210, Alkohol)

In 80-proz. Alkohol wird Neo-Pregnenolon von einer 0,5-proz. Digitoninlösung gefällt.

#### Neo-Progesteron und Progesteron.

1,58 g „rohes Neo-Pregnenolon“ von  $[\alpha]_D = -22^{\circ}$  wurden in 25 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 0,80 g Brom versetzt und nach Zusatz von 0,50 g Chromtrioxyd in 50 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure 3 × 24 Stunden stehen

gelassen. Nach dem Entbromen mit Zink und Fällern mit Wasser erhielt man 0,98 Roh-Diketon. Es sinterte bei 148° und schmolz bei ca. 163—176°. Durch häufiges Umkrystallisieren, am besten aus Essigester, stieg der Schmelzpunkt langsam, bis er bei 217—218° konstant blieb.

3,634; 3,688 mg Subst. gaben 10,66; 10,84 mg CO<sub>2</sub> und 3,10; 3,14 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,20	H 9,62%
	Gef. „, 80,00; 80,17	„, 9,55; 9,53%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 48° (C = 1,191, CHCl<sub>3</sub>)

Die Mutterlaugen vom Neo-Progesteron wurden weiter durch Krystallisation ausfraktioniert. Dabei konnte aus den leichter löslichen Anteilen Progesteron vom Smp. 128° und [α]<sub>D</sub> = 184° (C = 1,40, Alkohol) isoliert werden.

Der mikroanalytische Teil und die Polarisationen in dieser Arbeit wurde in unseren Laboratorien von Dr. H. Gysel ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

## 24. Zur Kenntnis der Triterpene.

(44. Mitteilung)<sup>1)</sup>.

### Umwandlung der Glycyrrhetinsäure in β-Amyrin

von L. Ruzicka und A. Marxer.

(29. XII. 38.)

Die Glycyrrhetinsäure enthält auf Grund des Absorptionsspektrums eine α, β-ungesättigte Ketogruppe<sup>2)</sup>. Katalytische Hydrierung in Eisessiglösung in Gegenwart von Platinoxyd führte zum Ersatz des Sauerstoffs der Ketogruppe durch Wasserstoff, ohne Absättigung der Doppelbindung<sup>3)</sup>. Aus der so erhaltenen Desoxo-glycyrrhetinsäure wurde durch Acetylierung die Acetylsäure bereitet und, in Anlehnung an die vor einiger Zeit beschriebene<sup>4)</sup> Überführung von Acetyl-oleanolsäure in β-Amyrin und Erythrodiol, einer analogen Umwandlung unterzogen. Das mit Thionylchlorid bereitete Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure-chlorid wurde katalytisch zum Aldehyd reduziert. Das Semicarbazon desselben krystallisierte sehr gut, im Gegensatz zu diesem Derivat der Oleanolsäure, und wurde durch Erhitzen mit Natriumalkoholat auf 200° reaktiv gespalten. Die

<sup>1)</sup> 43. Mitteilung Helv. **22**, 126 (1939).

<sup>2)</sup> Helv. **20**, 804 (1937).      <sup>3)</sup> Helv. **20**, 1271 (1937).

<sup>4)</sup> Ruzicka und Schellenberg, Helv. **20**, 1553 (1937).