

## 47. Über Steroide.

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

### Homologe der Keimdrüsenhormone II. 20-Nor-progesteron

von K. Miescher, F. Hunziker und A. Wettstein.

(15. II. 40.)

Als ein niedrigeres Homologes des Progesterons kann das schon lange bekannte, um 2 Kohlenstoffatome ärmere  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion<sup>2</sup>), der Prototyp der Testikelhormone<sup>3</sup>), aufgefasst werden. Der zwischen diesem Ringketon und dem Corpus luteum-Hormon als Methylketon stehende Aldehyd, das  $\Delta^4$ -17-Formyl-androsten-3-on (III), war bisher unbekannt. In Verfolgung unserer begonnenen Untersuchungsreihe<sup>4</sup>) berichten wir im folgenden über die Darstellung dieses „20-Nor-progesterons“, des nächst niedrigeren Homologen des Progesterons. Die Bezeichnung „20-Nor-“ soll angeben, an welchem Kohlenstoffatom die Methylgruppe fehlt.

Das benötigte Ausgangsmaterial, das  $\Delta^4$ -Pregnen-20,21-diol-3-on (II), wurde nach den Angaben von M. Steiger und T. Reichstein<sup>5</sup>) aus  $\Delta^5$ -21-Acetoxy-pregnen-3-ol-20-on (I) hergestellt. Der ganze Arbeitsgang, Reduktion der Ketogruppe in 20-Stellung nach Meerwein-Ponndorff, anschliessende Verseifung der Acetatgruppe in Stellung 21, Herstellung der 20,21-Aceton-Verbindung, Oxydation der 3-Ketogruppe nach Oppenauer und Abspaltung des Acetons, liess sich leicht reproduzieren. Von den theoretisch zu erwartenden und durch die genannten Autoren aufgefundenen zwei in 20-Stellung isomeren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diolonen II bzw. ihren Acetoniden wurde nur die überwiegend entstehende  $\alpha$ -Form isoliert. Zur Darstellung des Nor-progesterons wäre aber natürlich auch die  $\beta$ -Form oder ein Gemisch beider Isomeren brauchbar.

Das  $\Delta^4$ -Pregnen-20  $\alpha$ ,21-diol-3-on wurde der Spaltung mit Perodsäure unterworfen. Die übliche Methode, wobei in alkoholisch-wässriger Lösung gearbeitet wird, und wofür Beispiele aus der Chemie der Steroide vorliegen<sup>6</sup>)<sup>7</sup>), gab wenig befriedigende Resultate. Die

<sup>1</sup>) 24. Mitt. s. Helv. **23**, 388 (1940).

<sup>2</sup>) L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 990 (1935).

<sup>3</sup>) E. Tschopp, Nature **136**, 258 (1935).

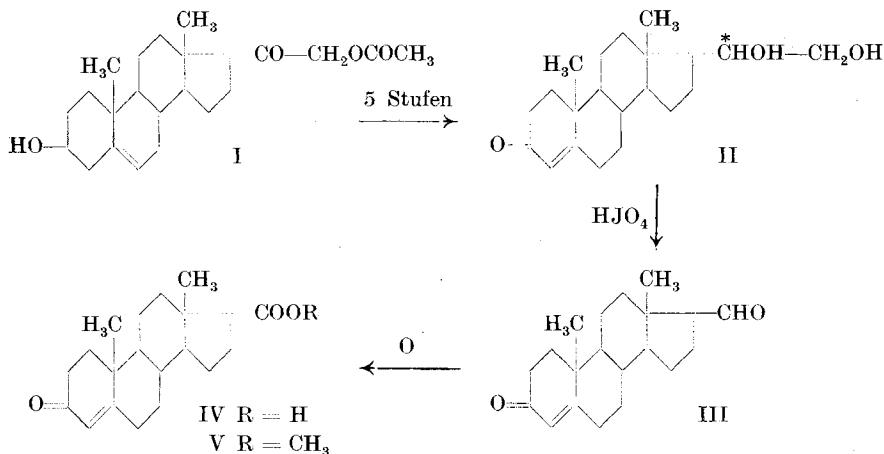
<sup>4</sup>) K. Miescher und A. Wettstein, Helv. **22**, 1262 (1939).

<sup>5</sup>) Helv. **21**, 171 (1938).

<sup>6</sup>) M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **21**, 161 (1938). Hier ist insbesondere die Darstellung entsprechender 3-Oxy-20-aldehyde der gesättigten Reihe als Zwischenprodukte beschrieben.

<sup>7</sup>) K. Miescher, A. Wettstein und C. Scholz, Helv. **22**, 894 (1939).

Analysenpräparate des schlecht kristallisierten Reaktionsproduktes enthielten etwa 2% zu wenig Kohlenstoff und stellten anscheinend ein Gemisch dar, das sich weder durch Krystallisation, Sublimation, noch durch Chromatographie leicht trennen liess. Die Anwesenheit des gewünschten Aldehyds liess sich aber durch den positiven Ausfall der Reaktionen mit fuchsinschwefliger Säure sowie mit 1,4-Dioxy-naphthalin<sup>1)2)3)</sup> nachweisen.



Da mit der Möglichkeit zu rechnen war, dass der Aldehyd unmittelbar nach seiner Entstehung in saurem alkoholischem Milieu acetalisiert werde, wurde in weiteren Versuchen als Lösungsmittel bei der Spaltung mit Perjodsäure an Stelle von Alkohol Dioxan verwendet. Anstatt die Perjodsäure in wässriger Lösung aus Kaliumperjodat und Schwefelsäure zu bereiten, was wegen der Schwerlöslichkeit des Perjodats grosse Flüssigkeitsmengen benötigt, wurde käufliche kristallisierte Perjodsäure angewandt, welche das Arbeiten in konzentrierter Dioxanlösung mit geringem Wasserzusatz erlaubte. Nach dieser Methode konnte das 20-Nor-progesteron als gut kristallisierte Verbindung vom Smp. 151—153° erhalten werden, die Silberdiamminlösung stark reduziert und eine intensive Aldehydreaktion mit fuchsinschwefliger Säure und 1,4-Dioxy-naphthalin gibt.

Die Substanz ist, wie aus ihrer chemischen Natur erklärlich, ziemlich zersetzlich und wird deshalb, obwohl sie bei der oxydativen Spaltung der Glykolgruppierung primär in nahezu quantitativer Ausbeute entsteht, auch bei schonenden Aufarbeitung- und Reinigungsmethoden zum Teil zerstört. Sie liefert ein gut kristallisiertes, sehr schwerlösliches Di-semicarbazon, das sich bei 296° zersetzt.

<sup>1)</sup> K. Miescher, A. Wettstein und C. Scholz, *Helv.* **22**, 894 (1939).

<sup>2)</sup> H. Raudnitz und G. Puluž, *B.* **64**, 2212 (1931).

<sup>3)</sup> K. Miescher und A. Wettstein, *Helv.* **22**, 1262 (1939).

Zur weiteren Charakterisierung wurde der Aldehyd durch Oxydation mit Luftsauerstoff in die bekannte  $\Delta^4$ -3-Keto-ätiocolensäure (IV)<sup>1)</sup>), bzw. ihren Methylester (V) übergeführt. Es zeigte sich dabei, dass Nor-progesteron bei weitem nicht so empfindlich gegen Luftsauerstoff ist, wie angesichts der Schwierigkeiten seiner Herstellung zu vermuten war. Nach tagelangem Durchleiten von Luft durch die Lösung des Aldehyds bei Zimmertemperatur war erst ein kleiner Teil desselben zur Säure oxydiert. Die Unbeständigkeit des Aldehyds beruht anscheinend auf Kondensations-Reaktionen. Übrigens wurde auf die Bildung eines solchen Kondensationsproduktes mit Cyclohexanon unlängst hingewiesen<sup>2)</sup>.

Das 20-Nor-progesteron erwies sich bei der von Hrn. Dr. *Tschopp* durchgeführten Prüfung im Corpus luteum-Hormon-Test in 5 mg-Dosen am kastrierten, mit Follikelhormon vorbehandelten Kaninchen als unwirksam. Durch diesen Befund erfährt die Spezifität des Progesterons eine weitere Umgrenzung. Demnach kennt man bisher nur das Progesteron, das 6-Dehydro-progesteron, das Anhydro-oxyprogesteron und das Desoxy-corticosteron-acetat als Verbindungen mit kräftiger Wirkung auf die entsprechend vorbereitete Uteruschleimhaut, nachdem die ersten Befunde über die Wirksamkeit des Neo-progesterons später nicht mehr bestätigt werden konnten.

Bei dieser Gelegenheit tragen wir auch die Prüfungsergebnisse der in der letzten Arbeit dieser Reihe<sup>2)</sup> beschriebenen Verbindungen nach: Das  $\Delta^5$ -17-Oxymethyl-androsten-3-ol war im Kapaumentest sowie im 10-Tage-Test an der Ratte mit 2 bzw. 1 mg täglich völlig unwirksam. Auch dem Homologen des Testosterons, dem  $\Delta^4$ -17-Oxymethyl-androsten-3-on, kommt keine männliche Wirkung zu (Dosierung 1 mg bzw. 0,1 mg täglich).

Über die Herstellung des  $\Delta^5$ -17-Formyl-androsten-3-ols und höherer Homologer des Progesterons sowie Umsetzungen der neuen Verbindungen wird in Kürze berichtet werden.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

#### $\Delta^4$ -Pregnen-20 $\alpha$ ,21-diol-3-on (II).

Diese Verbindung wurde in rund 25-proz. Ausbeute über 5 Stufen aus dem  $\Delta^5$ -21-Acetoxy-pregnen-3-ol-20-on (I) erhalten<sup>4)</sup>.

#### $\Delta^4$ -17-Formyl-androsten-3-on; 20-Nor-progesteron (III).

1 g  $\Delta^4$ -Pregnen-20 $\alpha$ ,21-diol-3-on (II) wurde in 80 cm<sup>3</sup> reinstem Dioxan gelöst und mit der Lösung von 0,8 g Perjodsäure in 15 cm<sup>3</sup>

1) *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 1051 (1937).

2) *K. Miescher* und *A. Wettstein*, *Helv.* **22**, 1262 (1939).

3) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuum-Röhrchen bestimmt.

4) *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **21**, 171 (1938).

Wasser versetzt. Die Lösung wurde 24 Stunden unter Kohlendioxyd stehen gelassen und dann, nach Zugabe einiger Tropfen Glycerin, um überschüssige Perjodsäure zu zerstören, im Vakuum auf 15 cm<sup>3</sup> eingengt. Man setzte 100 cm<sup>3</sup> Wasser zu und dampfte nochmals etwas ein, wobei das Reaktionsprodukt in schönen, farblosen Krystallen ausfiel. Es wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit eiskalter Bicarbonatlösung und Wasser ausgezogen, getrocknet und bis zu beginnender Krystallisation eingengt. Man erhielt so das  $\Delta^4$ -17-Formyl-androsten-3-on (III) in Form farbloser derber Krystalle vom Smp. 151—153°. Aus den Mutterlaugen liessen sich weitere Fraktionen von etwas tieferem Schmelzpunkt erhalten. Ausbeute insgesamt 0,8 g.

Eine aus Äther umkrystallisierte Probe wurde zur Analyse 6 Stunden bei 65° unter 0,01 mm getrocknet.

4,408 mg Subst. gaben 12,85 mg CO<sub>2</sub> und 3,74 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,95 H 9,39%

Gef. „ 79,55 „ 9,50%

$[\alpha]_D^{19} = +158,5; +159^\circ$  ( $c = 0,742$  in Dioxan)

Di-semicarbazon: 60 mg Nor-progesteron wurden in 15 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 270 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 330 mg kryst. Natriumacetat in 7,5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Nach 5-stündigem Stehen und kurzem Kochen wurde das auskrystallisierte, schwerlösliche Produkt abfiltriert und mit heissem Wasser, Alkohol und Äther gründlich gewaschen. Das feinkrystalline Produkt zersetzte sich scharf bei 296°.

Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 120° unter 0,01 mm getrocknet.

1,205 mg Subst. gaben 0,214 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 746 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> Ber. N 20,28 Gef. N 20,05%

#### $\Delta^4$ -3-Keto-ätio-cholensäure (IV).

150 mg Nor-progesteron (III) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und durch diese Lösung bei etwa 80° während 30 Stunden Luft geleitet. Dann wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die gebildete Säure zog man mit 2-n. Sodalösung aus, setzte sie durch Ansäuern wieder in Freiheit und extrahierte die angesäuerten Auszüge mit Äther. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung ergab 115 mg eines krystallisierten Rückstandes, der nach Sublimation im Hochvakuum bei 200° und Umkrystallisation aus Aceton-Hexan-Gemisch bei 256 bis 260° schmolz. Diese  $\Delta^4$ -3-Keto-ätio-cholensäure (IV) zeigte im Gemisch mit der durch Chromsäure-Oxydation von  $\Delta^5$ -17-Oxymethyl-androsten-3-ol sowie  $\Delta^4$ -17-Oxymethyl-androsten-3-on erhalten<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung.

<sup>1)</sup> K. Miescher und A. Wettstein, Helv. 22, 1262 (1939).

Methylester (V). Die ätherische Lösung der Ketosäure wurde mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt, nach Beendigung der Stickstoffentwicklung mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand krystallisierte man aus Hexan um und erhielt so den  $\Delta^4$ -3-Keto-ätio-choleinsäure-methylester (V), der mit dem früher dargestellten<sup>1)</sup> nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch war.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *H. Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

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

---

### Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

### *Livres reçus par la Rédaction:*

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

---

Das Versuchslaboratorium der *Cartiere Burgo*. 20 Seiten und 34 Abbildungen.  
Corso Stupinigi 115, Turin.

---

<sup>1)</sup> *K. Miescher* und *A. Wettstein*, *Helv.* **22**, 1262 (1939).

---