

## 83. Über Steroide.

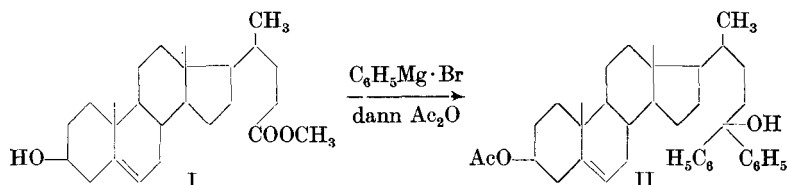
48. Mitteilung<sup>1)</sup>.Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette V<sup>2)</sup>. Die Überführung von  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure in Pregnenolon und Progesteron

von Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher

(22. III. 46.)

Die Anwendung unseres einfachen, über die Dienstufe verlaufenden Abbauverfahrens auf die  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure, einem bisher ungenutzten Nebenprodukt der Dehydro-androsteron-Gewinnung aus Cholesterin<sup>3)</sup>, bot ganz besonderes Interesse. Die durch die Kerndoppelbindung bedingten Schwierigkeiten konnten inzwischen restlos überwunden werden<sup>4)</sup>.

Wie aus der Patentliteratur hervorgeht<sup>5)</sup>, wurde die  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure bereits stufenweise nach *Barbier* und *Loquin* zur  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-bisnor-cholensäure abgebaut. Das zu Beginn dieses Verfahrens aus dem Methylester der Oxy-cholensäure (I) durch Behandlung nach *Grignard* und Acetylierung entstehende  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-24-oxy-24,24-diphenyl-cholen (II) führten wir durch einfaches Kochen mit



Eisessig fast quantitativ in das  $\Delta^{5,23}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (III) über. Vor der Behandlung mit Brom-succinimid und der Abspaltung von HBr zum Dien musste die Kerndoppelbindung geschützt werden. Als zweckmässig erwies sich die Anlagerung von HCl in Eisessig-Chloroform. Wir erhielten das  $\Delta^{23}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholen (IV) in 79-proz. Ausbeute.

Für die Umsetzung von IV mit Brom-succinimid in Tetrachlor-kohlenstofflösung war wiederum die Belichtung besonders wichtig. Auf die Isolierung des wenig beständigen 22-Bromderivates (V) wurde verzichtet. Durch fortgesetztes Kochen der Reaktionslösung entstand unter HBr-Abspaltung das  $\Delta^{20,23}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-24,24-

<sup>1)</sup> 47. Mitteilung siehe Helv. **29**, 586 (1946).

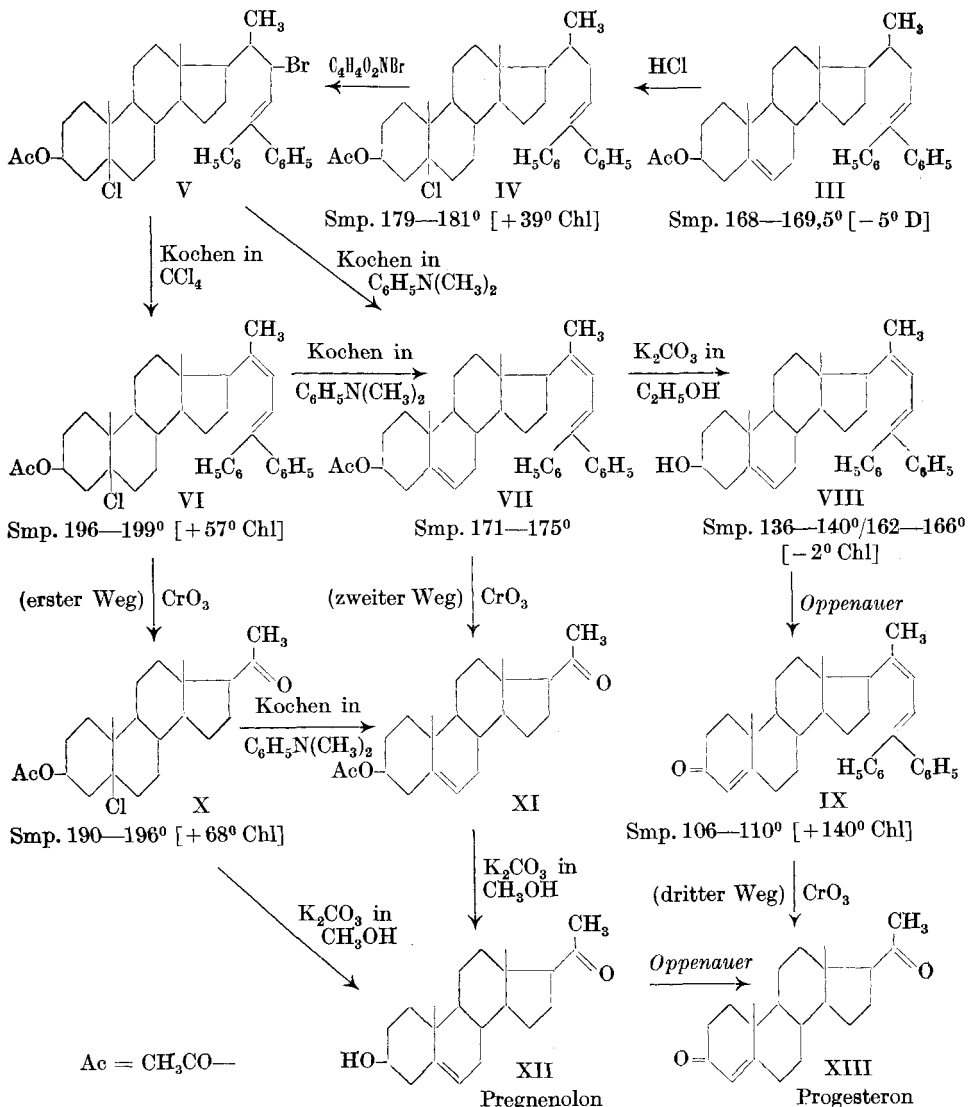
<sup>2)</sup> Mitteilung IV, siehe Helv. **29**, 33 (1946).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 986 (1935).

<sup>4)</sup> Unser Verfahren ist durch mehrere Patentanmeldungen geschützt.

<sup>5)</sup> N. V. Organon, S. P. 203131 vom 1. 6. 1939.

diphenyl-choladien (VI). Die Ausbeute betrug 56% (neben 8,5% unverändertem Ausgangsmaterial (IV)), liess sich aber, wie später beobachtet wurde, durch Zusatz von etwas Eisessig noch erhöhen.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die abgerundeten spez. Drehungen für Na-Licht in Dioxan [= D] oder Chloroform [= Chl].

Kochten wir die rohe Chlor-brom-Verbindung V mit Dimethylanilin, so wurden 2 Mol. Halogenwasserstoff abgespalten. Das kristallisierte  $\Delta^{5,20,23}$ - $\beta$ -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VII) liess sich dabei in beinahe 50-proz. Ausbeute isolieren, bezogen auf IV.

In derselben Weise erhielten wir es auch aus VI unter Abspaltung von HCl. Wie schon von der Umwandlung des 5-Chlor-cholestans in Cholesten und Pseudocholesten bekannt ist<sup>1)</sup>, können so 2 Isomere mit der Doppelbindung in 4- oder 5-Stellung entstehen. Im vorliegenden Falle bildet sich in der Hauptsache die  $\Delta^5$ -Verbindung, doch enthielten die Mutterlaugen zweifellos auch das Pseudoderivat.

Durch Verseifung von rohem VII gelangten wir zum  $\Delta^{5,20,23}$ -3 $\beta$ -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII), das sich als dimorph erwies, indem je nach der Krystallisation aus Hexan oder Methanol der Schmelzpunkt wechselte.

Durch Behandlung von VIII nach *Oppenauer* mit Cyclohexanon-Toluol-Gemisch liess sich das  $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IX) in etwa 95-proz. Ausbeute gewinnen, sofern man die Lösung des als Katalysator verwendeten Aluminium-iso-propylates allmählich zutropfen liess. Die Keton-Natur von IX ergibt sich aus der Bildung eines Semicarbazons.

Über die Farbreaktionen der Seitenkettendiene VII und IX und der Cholenverbindung III berichten wir zusammenhängend in einer folgenden Arbeit.

Von den Seitenkettendienen VI bis IX führen nun 3 Abbauege zum Progesteron (XIII), wovon 2 über das Pregnenolon (XII).

Beim ersten Weg ergab die Oxydation des Chlor-diens (VI) mit Chromsäure bei 20° das 3 $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on (X) in reiner Form mit 75% Ausbeute. Durch Verseifung mit Kaliumcarbonat erhielten wir daraus, unter gleichzeitiger Abspaltung von HCl, Pregnenolon (XII) mit 61% Ausbeute, bezogen auf VI. Das Pregnenolon liess sich in bekannter Weise zu Progesteron (XIII) oxydieren.

Nach dem zweiten Weg wurde das Acetoxy-trien (VII) direkt mit Chromsäure zum Acetoxy-pregnenolon (XI) oxydiert. Ein besonderer Schutz der 5,6-Doppelbindung zur Vermeidung einer Oxydation in 7-Stellung erwies sich dabei als unnötig, sofern die Reaktion vorsichtig bei 0—3° ausgeführt wurde. Dasselbe Acetat (XI) erhielten wir übrigens in unreiner Form auch aus der Chlorverbindung (X) durch Behandlung mit Dimethyl-anilin. XI lässt sich in bekannter Weise zu Pregnenolon (XII) verseifen (Ausbeute 44%, berechnet auf VII) und dieses weiterhin zu Progesteron (XIII) oxydieren.

Schliesslich konnte nach dem dritten Weg das Keto-trien (IX) durch gelinde Oxydation mit Chromsäure unmittelbar in Progesteron übergeführt werden. Zur Trennung von Nebenprodukten wurde dieses aus benzolischer Lösung mit 50-proz. Schwefelsäure ausgezogen<sup>2)</sup> und so in gegen 80-proz. Ausbeute sofort rein gewonnen. Ohne Rein-

<sup>1)</sup> *J. Mauthner*, M. **27**, 305 (1906); **28**, 1113 (1907).

<sup>2)</sup> *M. Hartmann* und *A. Wettstein*, Helv. **17**, 1371 (1934).

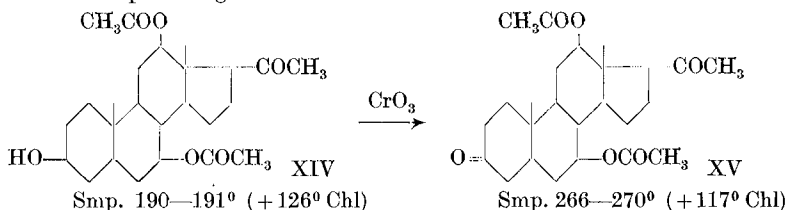
darstellung der Zwischenprodukte liess sich das Progesteron, ausgehend von IV, mit einer Gesamtausbeute von 43 % erhalten.

Der von uns beschriebene Übergang von der Oxycholensäure zum Progesteron erleichtert die Gewinnung dieses wichtigen weiblichen Hormons wesentlich.

Nachtrag zu Mitteilung III dieser Reihe<sup>1)</sup>:

Wie uns Herr *M. Ehrenstein* freundlicherweise mitteilt, ist das dort beschriebene Monoacetat des 3,7,12-Trioxy-pregnan-20-ons bereits in seinem Laboratorium auf anderem Wege gewonnen worden<sup>2)</sup>, was wir leider übersehen hatten.

Inzwischen fanden wir, dass beim zweistündigen Kochen einer wässrig-methanolischen Lösung des Triacetats des Trioxy-pregnanons mit Kaliumcarbonat neben dem Monoacetat auch das 7,12-Diacetat (XIV), dessen Herstellung den amerikanischen Autoren nicht gelang, zu etwa gleichen Teilen entsteht. Mit Chromsäure oxydiert geht es in das von ihnen bereits beschriebene 7,12-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XV) über. Die optische Drehung unseres Produktes stimmte mit den Angaben der amerikanischen Autoren überein; unser Schmelzpunkt lag aber um 8° höher.



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

### I. Herstellung der Seitenkettendiene.

*A*<sup>5,23</sup>-3β-Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (III).

250 g *A*<sup>5,23</sup>-3β-Acetoxy-24-oxy-24,24-diphenyl-cholen (II) kochten wir 48 Stunden in 2 Liter Eisessig am Rückflusskühler. Beim Abkühlen kristallisierte das *A*<sup>5,23</sup>-3β-Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (III) fast vollständig aus. Durch Einengen der Mutterlauge erhielten wir noch eine weitere kleine Menge. Das aus Eisessig oder aus Aceton umkristallisierte reine Dien schmolz bei 168—169,5°. Es entstand in fast quantitativer Ausbeute.

$\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_2$     Ber. C 85,03    H 9,01 %  
 Gef. „ 84,92    „ 8,77 %

$[\alpha]_D^{20} = -5^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,855 in Dioxan)

*A*<sup>23</sup>-3β-Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholen (IV).

100 g *A*<sup>5,23</sup>-3β-Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien vom Smp. 167—170° wurden in 200 cm<sup>3</sup> Chloroform und 200 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, die Lösung bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt und 12 Tage bei 0° stehen gelassen. Hierauf dampfte man im Vakuum bei 40° ein und kristallisierte den fest gewordenen Rückstand aus Chloroform-Aceton um. So wurden 84,7 g *A*<sup>23</sup>-3β-Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholen vom Smp. 179—181° erhalten. Ausbeute 79,2% der Theorie.

$\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Cl}$     Ber. C 79,61    H 8,61    Cl 6,18 %  
 Gef. „ 79,47    „ 8,73    „ 6,35 %

$[\alpha]_D^{27} = +39^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,997 in Chlorof.)

<sup>1)</sup> Helv. **28**, 1497 (1945).

<sup>2)</sup> *M. Ehrenstein* und *Th. O. Stevens*, *J. Org. Chem.* **5**, 660 (1940).

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* unter dem Mikroskop thermoelektrisch bestimmt und sind somit korrigiert.

$\Delta^{20, 23}$ -3- $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (VI).

10 g des kristallisierten  $\Delta^{23}$ -3- $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholens und 3,1 g Brom-succinimid übergoss man in einem Glaskolben mit 150 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff. Die Lösung wurde nun mit einer starken Glühbirne bestrahlt und zugleich am Rückfluss 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen nutschte man das gebildete Succinimid ab und wusch es mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nach.

Die erhaltene klare gelbe Lösung des unbeständigen Bromids (V) kochten wir 2 $\frac{1}{2}$  Stunden am Rückflusskühler, wobei sich reichlich Bromwasserstoff entwickelte. Die Lösung wurde dann eingengt und zuletzt im Vakuum eingedampft. Den Rückstand kristallisierte man aus Isopropyläther um, wobei das gebildete  $\Delta^{20, 23}$ -3- $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-24, 24-diphenyl-choladien sich zuerst ausschied. Nach 2-maligem Umkristallisieren schmolz das reine Dien bei 196—199° unter Zersetzung. Ausbeute 5,56 g oder 55,7% der Theorie<sup>1)</sup>.

$C_{38}H_{47}O_2Cl$	Ber. C 79,90	H 8,29	Cl 6,21%
	Gef. ,, 79,64	,, 8,46	,, 6,61%

$$[\alpha]_D^{25} = +57^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 1,042 \text{ in Chlorof.})$$

Aus der Mutterlauge liessen sich 850 mg (8,5% der Theorie) der unveränderten Äthylenverbindung (IV) vom Smp. 174—178° gewinnen.

 $\Delta^{5, 20, 23}$ -3- $\beta$ -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VII).

Eine bei der Umsetzung von 10 g  $\Delta^{23}$ -3- $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-cholen mit Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff erhaltene Lösung wurde vom Succinimid abfiltriert und das Filtrat mit 15 cm<sup>3</sup> Dimethylanilin versetzt. Nun dampfte man den Tetrachlorkohlenstoff ab und erhitzte den Rückstand 15 Minuten zum Sieden. Nach dem Verdünnen mit Äther wurde das Dimethylanilin durch Ausschütteln mit Salzsäure und Wasser entfernt, die neutrale ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohtrien (9,04 g) kristallisierte aus Hexan in einer Ausbeute von 4,5 g = 48,3% der Theorie. Aus Äthanol oder Isopropanol umkristallisiert erhielten wir Nadeln vom Smp. 171—175°.

$C_{38}H_{46}O_2$	Ber. C 85,35	H 8,67%
	Gef. ,, 85,55	,, 9,02%

 $\Delta^{5, 20, 23}$ -3- $\beta$ -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII).

9,04 g eines rohen Trien-acetates (VII) wurden in 100 cm<sup>3</sup> Äthanol mit 3 g Kaliumcarbonat und etwas Wasser 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Die Lösung dampfte man dann im Vakuum ein und nahm den Rückstand in Äther auf. Es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Krystallisation aus Hexan erhielten wir  $\Delta^{5, 20, 23}$ -3- $\beta$ -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII) vom Smp. 136—140°. Ausbeute ausgehend von (IV) und ohne Isolierung der Zwischenstufen: 4,92 g = 57,4% der Theorie.

Beim Umlösen aus Äthanol entstanden feine Nadeln vom Smp. 162—166°, die, aus Hexan umkristallisiert, wieder bei 136—140° schmolzen. Es handelt sich hier offensichtlich um Polymorphie. Dementsprechend bildeten sich beim sehr langsamen Schmelzen der tiefer schmelzenden Krystalle ebenfalls kleine Nadeln, die dann bis 166° schmolzen. Dagegen konnten aus Hexan, auch beim Animpfen, die höher schmelzenden Krystalle nie erhalten werden.

Die Krystalle waren hygroskopisch und erst nach 1 $\frac{1}{2}$ -stündigem Trocknen bei 150° im Hochvakuum konnten richtige Analysenwerte erhalten werden.

$C_{36}H_{44}O$	Ber. C 87,75	H 9,00%
	Gef. ,, 87,53	,, 9,11%

$$[\alpha]_D^{20} = -2^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 1,027 \text{ in Chlorof.})$$

<sup>1)</sup> Später wurde beobachtet, dass der Zusatz von 10 cm<sup>3</sup> Eisessig beim Kochen der Bromverbindung die Ausbeute wesentlich erhöht.

$\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IX).

4 g reines  $\Delta^{5,20,23}$ - $\beta$ -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII) wurden mit 30 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon und 150 cm<sup>3</sup> Toluol übergossen, die Lösung zum Sieden erhitzt und langsam 50 cm<sup>3</sup> Toluol abdestilliert. Währenddem tropfte man innerhalb 30 Minuten eine Lösung von 400 mg Aluminium-isopropylat in 50 cm<sup>3</sup> trockenem Toluol zu. Nun wurde abgekühlt, mit 20 cm<sup>3</sup> konzentrierter, wässriger Seignettesalzlösung versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, die Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Äthanol fiel das  $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IX) als gallertige Masse aus, die sich gut abnutschen liess. Schmelzpunkt des Ketons 106—110°. Ausbeute 3,8 g = 95% der Theorie. Für die Analyse musste 1½ Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet werden.

$C_{36}H_{42}O$  Ber. C 88,11 H 8,62%  
Gef. „ 88,08 „ 8,89%

$[\alpha]_D^{21} = +140^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,454 in Chlorof.)

Das in üblicher Weise bereitete und aus Äthanol umkrystallisierte Semicarbazon schmolz bei 168—170°

$C_{37}H_{45}ON_3$  Ber. N 7,67 Gef. N 7,51%

## II. Abbau zu den Methylketonen.

## Erster Abbauweg.

 $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on (X).

5,56 g  $\Delta^{20,23}$ - $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (VI) löste man in 120 cm<sup>3</sup> alkoholfreiem Chloroform und 120 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure und kühlte mit Eiswasser ab. Unter gutem Rühren wurde bei einer Temperatur von 5—10° eine Lösung von 4,5 g Chromtrioxyd in 120 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure innerhalb einer halben Stunde zugetropft. Hierauf wärmte man die Lösung auf 17—20° und rührte weitere 2½ Stunden bei der gleichen Temperatur.

Nun kühlten wir mit Eis-Kochsalz wieder ab und zerstörten noch vorhandenes Chromtrioxyd mit Hydrogensulfid. Den Rückstand der im Vakuum eingedampften Lösung erhitzte man zum Lösen der Chromsalze mit Wasser und extrahierte die erhaltene Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch. Letzteres wurde mit Wasser, mit Natronlauge und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Krystallisation aus Aceton-Isopropyläther schmolz das  $\beta$ -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on bei 190—196°. Ausbeute 2,87 g = 75% der Theorie.

$C_{23}H_{35}O_3Cl$  Ber. C 69,94 H 8,93 Cl 8,98%  
Gef. „ 69,90 „ 9,06 „ 8,77%

$[\alpha]_D^{25} = +68^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,941 in Chlorof.)

 $\Delta^5$ - $\beta$ -Oxy-pregnan-20-on (Pregnenolon XII).

5,48 g einer rohen Fraktion von X aus 5,56 g Dien (VI) wurden in 90 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit einer Lösung von 3 g Kaliumcarbonat in 15 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man dampfte im Vakuum ein, löste den Rückstand in Äther, wusch mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Aus Isopropyläther erhielten wir 1,89 g krystallisiertes Pregnenolon vom Smp. 185—191°. Im Gemisch mit einem authentischen Präparat trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein. Die Ausbeute, bezogen auf VI, betrug somit 61,1% der Theorie oder, bezogen auf die Cholen-Verbindung (IV), 34,3% und unter Berücksichtigung der zurückgewonnenen Verbindung IV 37,4% der Theorie.

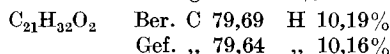
Aus den nicht mehr krystallisierenden Mutterlaugen ergab die Oxydation nach *Oppenauer* 170 mg Progesteron. Ferner konnten wir aus den Mutterlaugen von (VI) durch Abbau nach dem weiter unten beschriebenen dritten Weg weitere 70 mg Progesteron erhalten, so dass die totale Ausbeute an Pregnenolon und Progesteron zusammen, bezogen auf die eingesetzte Cholen-Verbindung (IV), 38,7% oder unter Berücksichtigung des wieder gewonnenen Ausgangsmaterials 42,2% der Theorie betrug.

## Zweiter Abbauweg.

Oxydation von  $\Delta^{5,20,23}$ - $3\beta$ -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VII)  
und Verseifung zu Pregnenolon (XII).

1 g Trien-acetat (VII) löste man in 20 cm<sup>3</sup> alkoholfreiem Chloroform und 20 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure und versetzte bei 0—3° mit einer Lösung von 800 mg Chromtrioxyd in 20 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure. Nach 2 Stunden Rühren bei der gleichen Temperatur wurde die Lösung vorsichtig mit etwas Hydrogensulfit versetzt, auf Zusatz von Wasser im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die gewaschene und getrocknete Lösung wurde eingedampft, worauf man das Oxydationsprodukt 1 Stunde am Rückflusskühler mit 500 mg Kaliumcarbonat in 20 cm<sup>3</sup> Methanol und 2 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzte. Die Lösung dampften wir nun im Vakuum ein, nahmen in Äther auf, wuschen mit Wasser, trockneten mit Natriumsulfat und dampften ein.

Nach Chromatographie über 30 g Aluminiumoxyd erhielten wir aus dem eingedampften Äthereluat durch Umkrystallisation aus Isopropyläther 260 mg Pregnenolon vom Smp. 182—190°. Die Ausbeute betrug somit 44% der Theorie (bezogen auf VII).



## Überführung von

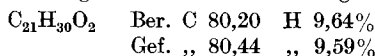
 $3\beta$ -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on (X) in Pregnenolon-acetat (XI).

1 g  $3\beta$ -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on wurde 15 Minuten in 5 cm<sup>3</sup> Dimethylanilin zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung versetzte man mit Äther, wusch mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete und dampfte ein. Die erhaltenen 830 mg Rückstand gaben aus Petroläther 500 mg Krystalle von sehr unscharfem Smp. (88—132°). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Hexan stieg der Schmelzpunkt auf 126—148°. Das Produkt gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit Pregnenolon-acetat (XI). Durch Verseifen mit Kaliumcarbonat gewannen wir ein nicht ganz reines Pregnenolon (XII) vom Smp. 178—188°.

## Dritter Abbauweg.

Oxydation von  $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IX)  
zu Progesteron (XIII).

Eine Lösung von 1 g des reinen Ketons (IX) in 20 cm<sup>3</sup> Chloroform und 20 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure kühlte man mit Eiswasser ab und tropfte unter Rühren bei einer Temperatur von 0—3° eine Lösung von 820 mg Chromtrioxyd in 20 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure zu. Nach 80 Minuten wurde nicht umgesetztes Chromtrioxyd mit Natriumhydrogensulfit vorsichtig zersetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in heissem Wasser aufgenommen und die Suspension mit Äther-Chloroform ausgeschüttelt. Den Extrakt wusch man mit Wasser, Natronlauge und Wasser, trocknete ihn und dampfte ihn ein. Den Rückstand (1,05 g) löste man in Benzol und zog die Benzollösung mehrmals mit 50-proz. Schwefelsäure aus. Die stark mit Wasser verdünnten Schwefelsäurelösungen extrahierte man mit Äther, wusch die ätherische Lösung mit Natronlauge und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand krystallisierte fast vollständig beim Befeuchten mit Isopropyläther. Das Krystallisat war nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit Progesteron. Ausbeute 510 mg = 79,6% der Theorie.



$$[\alpha]_D^{21} = +188^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,979 \text{ in Äthanol})$$

Überführung des Trien-acetates (VII) in Progesteron  
ohne Abtrennung der Zwischenstufen.

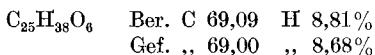
8,5 g eines durch Verseifung aus VII erhaltenen Rohtriens (VIII) wurden in der oben beschriebenen Weise nach *Oppenauer* oxydiert und aufgearbeitet, worauf man das

erhaltene Rohketon IX mit 7 g Chromtrioxyd in 180 cm<sup>3</sup> Chloroform und 360 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure oxydierte. Das in 100 cm<sup>3</sup> Benzol gelöste Oxydationsgemisch gab nach mehrmaliger Extraktion mit 50-proz. Schwefelsäure 3,42 g eines zähen Öles, aus dem durch Umkrystallisieren aus Äthanol-Wasser 1,47 g Progesteron auskrystallisierten. Aus den Mutterlaugen liessen sich in derselben Weise nochmals 0,87 g Progesteron gewinnen. Das Progesteron schmolz bei 127—129°. Die totale Ausbeute betrug 2,34 g oder 42,6% der Theorie, bezogen auf eingesetztes Acetoxy-cholen (IV).

### III. Derivate des 3, 7, 12-Trioxy-pregnan-20-ons.

#### 3-Oxy-7,12-diacetoxy-pregnan-20-on (XIV).

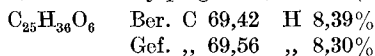
Aus 500 g rohem Triacetoxy-pregnan-20-on, hergestellt nach der Mitteilung III<sup>1)</sup> dieser Reihe, wurden mit Hilfe von *Girard*-P-Reagens 260 g Ketonanteil isoliert. Diesen löste man in 1 Liter Methanol, versetzte mit einer Lösung von 70 g Kaliumcarbonat in 150 cm<sup>3</sup> Wasser und kochte zwei Stunden am Rückfluss. Nun wurde der Alkohol auf Zusatz von Wasser im Vakuum eingedampft und das Verseifungsprodukt in Äther-Chloroform-Gemisch gelöst. Der Rückstand der gewaschenen, getrockneten und eingedampften Lösung gab aus Essigester-Isopropyläther beim Animpfen 44 g Monoacetat des 3,7,12-Trioxy-pregnan-20-ons, das rein bei 232—234° schmolz. Aus den eingengten Mutterlaugen schieden sich nun beim Stehen 38 g des Diacetats (XIV) aus, welches nach Umkrystallisation bei 190—191° schmolz.



$$[\alpha]_D^{21} = +126^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,935 \text{ in Chlorof.})$$

#### 7,12-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XV).

250 mg 3-Oxy-7,12-diacetoxy-pregnan-20-on wurden in 10 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure gelöst, mit der Lösung von 50 mg Chromtrioxyd in 10 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure versetzt und 3 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir 240 mg eines neutralen, rohen Krystallisats. Aus Chloroform-Aceton umkrystallisiert schmolz das 7,12-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XV) bei 266—270°.



$$[\alpha]_D^{21} = +117,5^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,995 \text{ in Chlorof.})$$

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel  
Pharmazeutische Abteilung.

<sup>1)</sup> *Ch. Meystre* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1497 (1945).