

## 37. Über Steroide und Sexualhormone.

159. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Die Synthese von 17-Methyl-progesteron

von Pl. A. Plattner, H. Heusser und P. Th. Herzig.

(21. XII. 48.)

Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass der  $\Delta^5$ - $3\beta$ -Oxy-17-methyl-ätiocholensäure-methylester (vgl. Formel III) durch Umlagerung aus 21-Halogen-ketonen der Formel I, bei deren Behandlung mit Kaliummethylat leicht zugänglich ist<sup>2)</sup>.

Es war anderseits bekannt, dass auch 17-Brom-ketone (vgl. II) bei der Einwirkung von Natriumhydrogencarbonat in wässrig-methanolischer Lösung unter Änderung des Kohlenstoffgerüsts 17-Methyl-ätiosäure-methylester liefern. Diese letztere, von *Faworsky*<sup>3)</sup> und *Aston* und *Greenburg*<sup>4)</sup> gut untersuchte Umlagerung von  $\alpha$ -Bromketonen ist erstmals von *Marker* und *Wagner*<sup>5)</sup> auf Steroide übertragen worden. Es schien uns von Interesse, diese Reaktionen auszunützen, um das noch unbekannte 17-Methyl-progesteron herzustellen, dessen Prüfung im Hinblick auf die perorale Wirksamkeit des Methyltestosterons angezeigt erschien.

Ausgehend von der gesättigten  $3\beta$ -Oxy-17-methyl-ätiocholensäure, die durch *Aston-Greenburg*-Umlagerung aus dem entsprechenden 17-Brom-20-keto-pregnan bereitet wurde, haben bereits *Marker* und *Wagner*<sup>5)</sup>  $3\beta$ -Oxy-17-methyl-20-keto-pregnan bereitet. 17-Methyl-progesteron selbst aber, mit der für die Steroid-Hormone charakteristischen Gruppierung eines  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketons im Ring A, wurde bis heute nicht beschrieben.

Da beide oben erwähnten Reaktionen nicht nur zu konstitutiv, sondern auch konfigurativ identischen Produkten führen<sup>2)</sup>, war es möglich, den für die Synthese von 17-Methyl-progesteron als Ausgangsmaterial benötigten  $\Delta^5$ - $3\beta$ -Acetoxy-17-methyl-ätiocholensäure-methylester (IIIb) sowohl aus dem Tribromid II durch *Aston-Greenburg*-Umlagerung, wie auch aus 21-Chlor- bzw. 21-Brom-pregnenolon (I) durch Einwirkung von Kaliummethylat, zu bereiten. Während die erstere Reaktion (II  $\rightarrow$  III) bei Verwendung etwas grösserer Mengen mit unbefriedigenden Ausbeuten verlief, eignete sich die zweite (I  $\rightarrow$  III) für das präparative Arbeiten gut<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> 158. Mitt. Helv. **32**, 235 (1948).

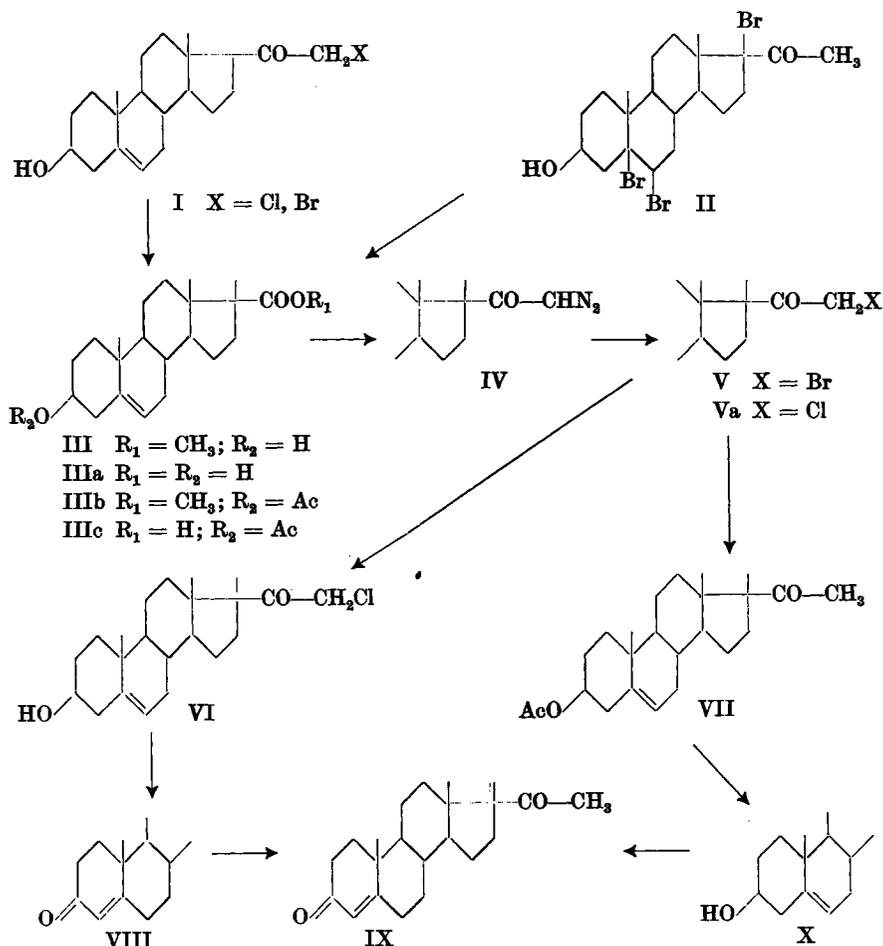
<sup>2)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser und S. F. Boyce, Helv. **31**, 603 (1948).

<sup>3)</sup> Al. Faworsky und Boshowsky ж. **46**, 1097 (1914) nach C. **1915** I, 984.

<sup>4)</sup> J. G. Aston und R. B. Greenburg, Am. Soc. **62**, 2590 (1940).

<sup>5)</sup> R. E. Marker und R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 216, 1273 (1942).

Durch energische Verseifung des Acetyl-methylesters IIIb mit methanolischer Kalilauge im Stahlrohr bei 160° wurde die freie Oxy-säure IIIa gebildet. Während diese bei einem früher beschriebenen Acetylierungsversuch<sup>1)</sup> das Acetat ihres Anhydrids lieferte, gelang es nun unter milderen Bedingungen, die freie  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17-methyl- $\Delta$ -tiocholensäure (IIIc) zu bereiten. Anschliessend führte die bekannte Reaktionsfolge Säure IIIc  $\rightarrow$  Säurechlorid  $\rightarrow$  Diazo-keton IV  $\rightarrow$  Halogenketon zum 17-Methyl-21-brom- bzw. 17-Methyl-21-chlor-pregnenolon-acetat (V und Va). Der Weg über diese 21-Halogenketone wurde gewählt, da er erlaubte, zu gut kristallisierten Zwischenprodukten zu gelangen. Die reduktive Entfernung der 21-Halogen-Atome aus den Ketonen V und Va gelang leicht, jedoch war es notwendig, die Reaktionstemperatur über das für solche Reduktionen



<sup>1)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser und S. F. Boyce, *Helv.* **31**, 603 (1948).

gebräuchliche Mass zu erhöhen. Es zeigte sich somit, dass in V und Va das Halogen-Atom bedeutend reaktionsträger ist, als in entsprechend gebauten Verbindungen der normalen Pregnan- bzw. Allo-pregnan-Reihe. So gelang es z. B. auch unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nicht, das Chlor bzw. Brom in V oder Va durch einen Hydroxyl- oder Acetoxy-Rest zu ersetzen.

Das 17-Methyl-pregnenolon-acetat (VII) liess sich in üblicher Weise zum freien Alkohol X verseifen, dessen Oxydation nach *Oppenauer* in einem Gemisch von Benzol-Toluol mit Aluminium-tertiär-butylat und Cyclohexanon schliesslich zum gesuchten 17-Methyl-progesteron führte. Diese Verbindung zeigt im U.V.-Absorptionsspektrum das für solche  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Ketone charakteristische Maximum bei  $242\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,25$ ).

Es gelang noch, durch eine andere Variante der Synthese dieses Homologe des Progesterons zu bereiten. Das  $A^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17-methyl-20-keto-21-chlor-pregnen (Va) lieferte bei der Behandlung mit 1 Mol. Kaliumhydroxyd in Methanol, unter Erhaltung der  $\alpha$ -Halogen-ke-ton-Gruppierung, das 17-Methyl-21-chlor-pregnenolon (VI). Die Oxydation von VI nach *Oppenauer* führte zum 17-Methyl-21-chlor-progesteron und dessen Reduktion mit Kaliumjodid in Eisessig wiederum zum 17-Methyl-progesteron.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### $A^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure (III c).

133 mg  $A^5$ -3 $\beta$ -Oxy-17-methyl-ätiocolensäure<sup>2)</sup> (III a) wurden in  $10\text{ cm}^3$  Pyridin gelöst, vorsichtig mit  $4\text{ cm}^3$  Acetanhydrid versetzt und 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das Reaktionsprodukt wurde in eisgekühlte 10-proz. Schwefelsäure einge-rührt, anschliessend in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der verbleibende, krystallisierte Rückstand (115 mg) schmolz bei  $226\text{--}229^\circ$ . Zur Analyse wurde eine Probe viermal aus Aceton umkrystallisiert (Blättchen) und anschliessend im Hochvakuum bei  $170^\circ$  sublimiert. Smp.  $236\text{--}238^\circ$ .

$$[\alpha]_D^{21} = -63,2^\circ \quad (c = 0,648 \text{ in Chloroform})$$

3,823 mg Subst. gaben 10,272 mg  $\text{CO}_2$  und 3,070 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$  Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,33 H 8,99%

#### $A^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17-methyl-20-keto-21-brom-pregnen (V).

500 mg  $A^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure (III c) wurden portionenweise zu  $5\text{ cm}^3$  reinstem Thionylchlorid gegeben. Dabei wurde die Mischung mit Eis-Kochsalz gekühlt und anschliessend unter Feuchtigkeitsausschluss 16 Stunden bei  $0^\circ$  aufbewahrt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur unter mehr-maliger Zugabe von etwas Benzol vollständig entfernt. Der krystallisierte Rückstand (550 mg) schmolz bei  $137\text{--}140^\circ$ .

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

2) *Pl. A. Plattner, H. Heusser und S. F. Boyce, Helv. 31, 603 1948).*

Das rohe Säurechlorid wurde in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und bei –10° langsam zu 5 Äquivalenten Diazomethan in ätherischer Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, worauf das Lösungsmittel und der Überschuss von Diazomethan im Vakuum verdampft wurden. Der kristallisierte Rückstand (560 mg) schmolz bei 97–101°.

Es liegt das rohe Diazoketon IV vor. Dieses wurde in 50 cm<sup>3</sup> trockenem Äther aufgenommen und einer Lösung von 5 Äquivalenten Bromwasserstoff in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Äther zugefügt. Es trat sofort lebhaft Stickstoffentwicklung ein, die nach ca. 10 Minuten beendet war. Nach 30 Minuten wurde die Lösung in Wasser eingerührt, die ätherische Schicht mit eisgekühlter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand (509 mg) wurde an 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol-(4:1)-Fraktionen (375 mg) lieferten Blättchen, die bei 110–115° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe des Bromketons V viermal aus Aceton-Petroläther umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 48 Stunden bei 90° getrocknet. Smp. 174–175°.

$$[\alpha]_D^{18} = -37,5^{\circ} \quad (c = 1,144 \text{ in Chloroform})$$

3,684 mg Subst. gaben 8,617 mg CO<sub>2</sub> und 2,572 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Br Ber. C 63,85 H 7,82% Gef. C 63,83 H 7,81%

#### *Δ*<sup>5</sup>-3 β-Acetoxy-17-methyl-20-keto-21-chlor-pregnen (Va).

232 mg rohes Diazoketon IV wurden in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und langsam einer Lösung von 5 Äquivalenten Chlorwasserstoff in 20 cm<sup>3</sup> trockenem Äther zugefügt. Nach 30 Minuten wurde das Gemisch in Wasser gegossen und, wie oben beim Brom-keton V beschrieben, aufgearbeitet. Die mit Tierkohle behandelte ätherische Lösung lieferte 228 mg eines amorphen Rückstandes, der an 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wurde. Die Petroläther-Benzol-(4:1)-Fraktionen ergaben Blättchen (143 mg) vom Smp. 175–180°. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 150° sublimiert. Smp. 192–193°.

$$[\alpha]_D^{18} = -39,2^{\circ} \quad (c = 0,623 \text{ in Chloroform})$$

3,600 mg Subst. gaben 9,265 mg CO<sub>2</sub> und 2,766 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Cl Ber. C 70,82 H 8,67% Gef. C 70,23 H 8,60%

#### *Δ*<sup>5</sup>-3 β-Acetoxy-17-methyl-20-keto-pregnen (VII).

80 mg *Δ*<sup>5</sup>-3 β-Acetoxy-17-methyl-20-keto-21-chlor-pregnen (Va) wurden in 4 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 200 mg Zinkpulver versetzt und 30 Minuten auf 120° erwärmt. Das durch Glaswolle filtrierte Reaktionsgemisch wurde in Äther gelöst und wie üblich aufgearbeitet. Es resultierte ein kristallisierter Rückstand (76 mg), der bei 162–165° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert (Nadeln) und anschliessend im Hochvakuum bei 150° sublimiert. Smp. 185–187°.

$$[\alpha]_D^{18} = -31,6^{\circ} \quad (c = 0,698 \text{ in Chloroform})$$

3,350 mg Subst. gaben 9,468 mg CO<sub>2</sub> und 2,975 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 77,13 H 9,94%

#### *Δ*<sup>5</sup>-3 β-Oxy-17-methyl-20-keto-pregnen (X).

260 mg *Δ*<sup>5</sup>-3 β-Acetoxy-17-methyl-20-keto-pregnen (VII) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 15 cm<sup>3</sup> 5-proz. methanolischer Kalilauge 1 ½ Stunden auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert, die ätherische Schicht mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand (195 mg) schmolz bei 158–165°. Zur Analyse wurde die Sub-

stanz dreimal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert (Blättchen) und im Hochvakuum bei 135° sublimiert. Smp. 185—187°.

$$[\alpha]_D^{18} = -37,3^{\circ} \quad (c = 0,668 \text{ in Chloroform})$$

3,788 mg Subst. gaben 11,096 mg CO<sub>2</sub> und 3,513 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 79,95 H 10,38%

*A*<sup>5</sup>-3 β-Oxy-17-methyl-20-keto-21-chlor-pregnen (VI).

255 mg *A*<sup>5</sup>-3 β-Acetoxy-17-methyl-20-keto-21-chlor-pregnen (Va) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 0,5 cm<sup>3</sup> 10-proz. methanolischer Kalilauge (1,1 Äquivalenten) 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Reaktionslösung wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das rohe Verseifungsprodukt (241 mg) wurde an 4 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographisch gereinigt. Die Benzolfractionen ergaben 155 mg Krystalle vom Smp. 160—170°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 170—172° umkrystallisiert (Blättchen) und anschliessend im Hochvakuum bei 150° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{21} = -48,3^{\circ} \quad (c = 1,060 \text{ in Chloroform})$$

3,734 mg Subst. gaben 9,896 mg CO<sub>2</sub> und 3,041 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Cl Ber. C 72,40 H 9,11% Gef. C 72,33 H 9,11%

*A*<sup>4</sup>-3, 20-Diketo-17-methyl-21-chlor-pregnen (VIII).

95 mg *A*<sup>5</sup>-3 β-Oxy-17-methyl-20-keto-21-chlor-pregnen (VI) wurden in 8 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst, dann mit 0,5 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon und 248 mg Aluminium-tertiär-butylat versetzt und 16 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das amorphe Rohprodukt (93 mg) wurde an 3 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) adsorbiert. Die Petroläther-Benzol-(4:1)-Fraktionen lieferten Krystalle (63 mg), die bei 160—162° schmolzen. Zur Analyse wurde das Produkt aus Äther-Petroläther bis zum konstanten Schmelzpunkt von 164,5—165,5° umkrystallisiert (Blättchen) und anschliessend im Hochvakuum 48 Stunden bei 100° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +95,5^{\circ} \quad (c = 0,910 \text{ in Chloroform})$$

3,663 mg Subst. gaben 9,782 mg CO<sub>2</sub> und 2,820 mg H<sub>2</sub>O  
 4,118 mg Subst. gaben 1,663 mg AgCl  
 C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Cl Ber. C 72,80 H 8,61 Cl 9,77%  
 Gef. „ 72,88 „ 8,62 „ 9,99%

17-Methyl-progesteron (IX).

a) Aus *A*<sup>5</sup>-3 β-Oxy-17-methyl-20-keto-pregnen (X); 185 mg *A*<sup>5</sup>-3 β-Oxy-17-methyl-20-keto-pregnen (X) wurden in einem Gemisch von 7 cm<sup>3</sup> Benzol und 4 cm<sup>3</sup> Toluol gelöst, dann mit 1 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon und 255 mg Aluminium-tertiär-butylat versetzt und 15 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde in verdünnte Schwefelsäure gegossen und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Der amorphe Rückstand (171 mg) wurde an 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol-(4:1)-Fraktionen lieferten 148 mg Krystalle, die bei 118—120° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton-Petroläther umkrystallisiert (118 mg Nadeln) und anschliessend im Hochvakuum 24 Stunden bei 70° getrocknet. Smp. 129—130°.

$$[\alpha]_D^{18} = +102,5^{\circ} \quad (c = 1,073 \text{ in Chloroform})$$

3,806 mg Subst. gaben 11,198 mg CO<sub>2</sub> und 3,322 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 80,29 H 9,77%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 242 mμ auf (log ε = 4,25).

b) aus  $\Delta^4$ -3,20-Diketo-17-methyl-21-chlor-pregnen (VIII): 70 mg  $\Delta^4$ -3,20-Diketo-17-methyl-21-chlor-pregnen (VIII) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 85 mg Kaliumacetat und 140 mg Kaliumjodid versetzt und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand (65 mg) lieferte nach chromatographischer Reinigung an 2 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) 55 mg Krystalle, die bis zur Schmelzpunktskonstanz aus Äther-Petroläther umkrystallisiert wurden. Zur Analyse wurde die Probe 24 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 129–130°.

3,598 mg Subst. gaben 10,544 mg CO<sub>2</sub> und 3,150 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 79,97 H 9,80%

Das Präparat gab in der Mischprobe mit dem oben beschriebenen 17-Methyl-progesteron keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Aus 21-Chlor- bzw. 21-Brom-pregnenolon (I) ist unter Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts die  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-17-methyl-ätiocolensäure (IIIa) leicht zugänglich. Aus dieser Säure liess sich ein noch unbekanntes Homologes des natürlichen Corpus-luteum-Hormons, das 17-Methyl-progesteron, auf zwei verschiedenen Wegen bereiten.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 38. Über Steroide und Sexualhormone.

160. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ - und 2 $\beta$ , 3 $\beta$ -Oxido-cholestane; Konfiguration der 2-Oxy-cholestane

von A. Fürst und Pl. A. Plattner.

(21. XII. 48.)

Die beiden epimeren 2-Oxy-cholestane (2 $\beta$ ; VIIa und 2 $\alpha$ ; IXa), sowie das entsprechende Keton, das 2-Keto-cholestan (VIII), sind vor einiger Zeit beschrieben worden<sup>2)</sup>. Die Konstitution dieser Verbindungen, als in der Stellung 2 substituierte Cholestan-Derivate, ist durch den Abbau zu der *Windsaus-Uibrig*-Säure<sup>3)</sup> gesichert.

Die Zuteilung der Konfiguration an die beiden Alkohole VIIa, bzw. IXa erfolgte jedoch lediglich auf Grund der Reaktion mit Digi-

<sup>1)</sup> 159. Mitt. Helv. **32**, 270 (1949).

<sup>2)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und M. Furrer, Helv. **27**, 524 (1944).

<sup>3)</sup> B. **47**, 2384 (1914).