

Natronlauge verbraucht. Dies entspricht der Bildung von 0,495 mMol Ameisensäure pro mMol Desoxy-patulinsäure unter diesen Hydrolysenbedingungen¹⁾.

Behandlung der Desoxy-patulinsäure mit Alkali und Säure.

0,93 bzw. 0,97 mMol Desoxy-patulinsäure wurden in 25 cm³ 0,1-n. Natronlauge kalt gelöst und nach 15 Minuten mit so viel Schwefelsäure versetzt, dass die Lösung ungefähr 2-n. an Schwefelsäure wurde. Die angesäuerte Lösung wurde dann im Stickstoffstrom am Rückfluss 2 Stunden gekocht. Am Ende des Rückflusskühlers war ein *Peligot*-Rohr mit 20 m³ 0,075-n. Bariumhydroxyd angebracht, um das evtl. bei der Hydrolyse frei werdende Kohlendioxyd zu binden. Es entstand in beiden Versuchen kein Kohlendioxyd. Die saure Hydrolysenlösung wurde im Vakuum bei 70—75° unter Zufuhr von CO₂-freier Luft eingedampft. Durch Rücktitration der vorgelegten 0,1-n. Natronlauge wurden die gesamten leichtflüchtigen Säuren bestimmt. Der Verbrauch an Natronlauge entsprach 0,74 bzw. 0,63 mMol. Säuren pro mMol Desoxy-patulinsäure.

Mit dem neutralisierten Destillat wurde eine quantitative Ameisensäure-Bestimmung nach *R. G. C. Oldeman*²⁾ durchgeführt. Der Verbrauch an Natronlauge entsprach der Bildung von 0,655 bzw. 0,54 mMol Ameisensäure pro mMol Desoxy-patulinsäure¹⁾.

Die Mikroanalyse wurde in unserer mikroanalytischen Abteilung von *Hrn. W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Es wurde die Reaktion von Patulin mit Chromsäure, mit methylalkoholischer Schwefelsäure und mit Cyanwasserstoff bzw. mit Kaliumcyanid untersucht.

2. Das Verhalten der Desoxy-patulinsäure (III) gegen Alkalien und gegen Säuren wird beschrieben.

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

232. Über Steroide.

88. Mitteilung³⁾.

Abbau der Oxy-bisnor-cholensäure I

von *Ch. Meystre* und *K. Miescher*.

(20. VI. 49.)

Im Laufe unserer Untersuchungen „Über Abbauprodukte der Sterinoxydation“ wurde kürzlich die Isolierung der Δ^5 -3 β -Oxy-bisnor-cholensäure (I) aus dem komplexen Gemisch der aus Cholesterin-acetat-dibromid mit Chromtrioxyd gebildeten Säuren beschrieben⁴⁾. Die Bisnorsäure entsteht bekanntlich auch bei der Seiten-

¹⁾ Bei Blindversuchen, die zur Kontrolle der Apparatur und der Methode ausgeführt wurden, fanden wir im Durchschnitt 89% \pm 2% der angesetzten Ameisensäure im Destillat.

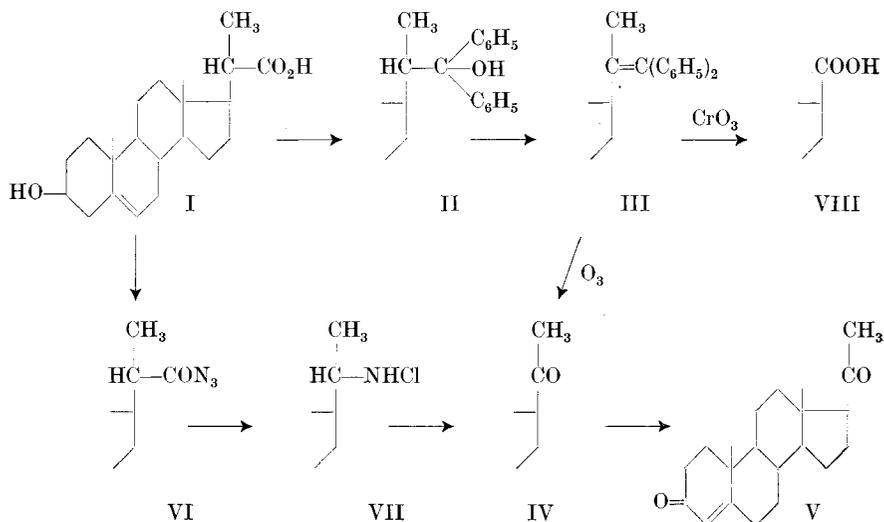
²⁾ L. c.

³⁾ 87. Mitt. siehe *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1572 (1949).

⁴⁾ *P. Wieland* und *K. Miescher*, *Helv.* **31**, 211 (1948).

ketten-Oxydation des Stigmasterins mit Ozon. Sie bildete anfänglich das wichtigste Ausgangsmaterial zur Gewinnung von Progesteron (V) und hat in dieser Hinsicht neuerdings wieder an Bedeutung gewonnen.

Zwei Wege standen zur Herstellung von Progesteron aus der Bismorsäure zur Verfügung, die beide zunächst Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on (IV) ergeben, das sich leicht zu Progesteron (V) oxydieren lässt. Der eine Weg von *Butenandt*¹⁾ sowie *Fernholz*²⁾ führt durch Umsetzung des Säureesters nach *Grignard* und Wasserabspaltung aus dem gebildeten tertiären Diphenylcarbinol II zum Δ^5 -3 β -Oxy-22,22-diphenylbisorcholen (III), dessen Acetat-dibromid durch Ozonisierung und Verseifung Pregnenolon (IV) und bei weiterer Oxydation Progesteron (V) lieferte. Der andere Weg von *Ruschig*³⁾ ging über das Azid VI, das Amin und Chloramin VII unter Abspaltung von HCl zum Imin, das leicht zu Pregnenolon verseift werden konnte.



Beide Verfahren lassen noch zu wünschen übrig, so dass die Erforschung weiterer Möglichkeiten des Abbaus berechtigt erschien. Schon früher war es uns aufgefallen, dass die 20,22-Doppelbindung in III gegen Chromsäure relativ inert ist. Ein Angriff findet zunächst überhaupt nicht statt. Erhöht man die Reaktionstemperatur, so geht, nach *Steiger* und *Reichstein*, die Oxydation über die Methylketonstufe hinaus und man erhält mit mässiger Ausbeute direkt die Δ^5 -3 β -Oxy-ätiucholensäure (VIII)⁴⁾. *Julian* und Mitarbeiter⁵⁾ stellten das II

1) *A. Butenandt* und Mitarbeiter, B. **67**, 1611, 2085 (1934).

2) *E. Fernholz*, A. **507**, 128 (1933); B. **67**, 1855, 2027 (1934).

3) *G. Ehrhart*, *H. Ruschig* und *W. Aumüller*, Z. angew. Ch. **52**, 363 (1939); *H. Ruschig*, Med. und Chem. **4**, 327 (1942).

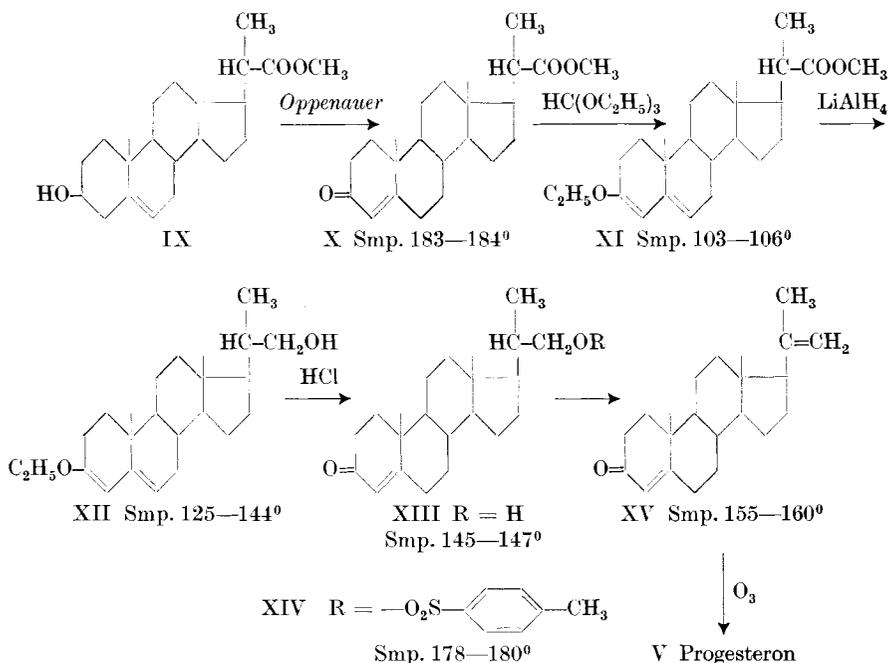
4) *M. Steiger* und *T. Reichstein*, Helv. **20**, 1040 (1937).

5) *P. L. Julian*, *W. Cole*, *E. W. Meyer* und *R. A. Herness*, Am. Soc. **67**, 1375 (1945).

entsprechende Dimethylcarbinol her, allein die Wasserabspaltung erfolgte nicht in der gewünschten Richtung. Wir suchten daher, auf einem neuen Wege zu einer reaktionsfähigen Äthylenverbindung zu gelangen.

Zu diesem Zweck oxydierten wir den Δ^5 -3 β -Oxy-bisnor-cholensäure-methylester (IX) nach *Oppenauer* zum gut krystallisierenden Δ^4 -3-Keto-bisnor-cholensäure-methylester (X) und enolisierten die Ketogruppe mit Orthoameisensäure-äthylester in Äthanol unter Bildung des Enol-äthyläthers XI.

Den Enoläther XI behandelten wir mit Lithiumaluminiumhydrid¹⁾ in ätherischer Lösung, wobei nur die Carbomethoxygruppe zur Carbinolgruppe reduziert wurde, während die Enoläther-Gruppierung unangegriffen blieb²⁾. *Damit ist bewiesen, dass eine doppelt ungesättigte Enoläther-Gruppierung gegen LiAlH₄ inert ist.* Die Reduktion konnte zwar in einem parallelen Versuch auch mit Natrium und Alkohol durchgeführt werden, doch war die Ausbeute in letzterem Fall bedeutend geringer.



¹⁾ R. F. Nystrom und W. G. Brown, Am. Soc. **69**, 1197 (1947); A. E. Finholt, A. C. Bonds Jr. und H. J. Schlesinger, Am. Soc. **69**, 1199 (1947); R. F. Nystrom und W. G. Brown, Am. Soc. **69**, 2548 (1947).

²⁾ Vgl. unsere schw. Patentanmeldung vom 17. Nov. 1948. In einem Modellversuch reduzierten wir zunächst den 3-Enol-äthyläther des Δ^4 -Androsten-3,17-dions mit LiAlH₄ und gewannen nach Hydrolyse des erhaltenen Reduktionsproduktes in fast quantitativer Ausbeute Testosteron.

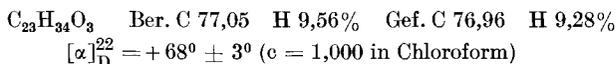
Der Enoläther des Δ^4 -3-Keto-22-oxy-bisnor-cholens (XII) schmolz trotz Reinigung unscharf, konnte aber leicht durch Behandeln mit Salzsäure zum reinen Oxy-keton XIII hydrolysiert werden. Mit p-Toluolsulfonsäure-chlorid erhielten wir daraus das entsprechende Tosylat XIV. Letzteres liess sich nun durch Kochen in Collidin in das Δ^4 :²⁰-3-Keto-bisnor-choladien (XV) überführen. Es gibt in Chloroform-Lösung mit Tetranitromethan im Gegensatz zu XIII eine gelbe Färbung.

Durch vorsichtige Oxydation von XV mit Chromsäure konnten wir in geringer Ausbeute Progesteron gewinnen. Bei weitem vorzuziehen ist aber die Verwendung von Ozon¹⁾.

Experimenteller Teil²⁾.

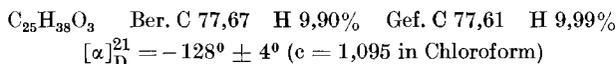
Δ^4 -3-Keto-bisnor-cholensäure-methylester (X).

15 g Δ^5 -3 β -Oxy-bisnor-cholensäure-methylester³⁾ vom Smp. 146—148° wurden in 500 cm³ Toluol und 90 cm³ Cyclohexanon gelöst. 100 cm³ Toluol destillierte man ab und unter weiterem langsamem Abdestillieren tropfte man innerhalb 30 Minuten 45 cm³ einer 10-proz. Aluminiumisopropylat-Lösung in Toluol zu. Hierauf kühlte man ab, versetzte die Lösung mit 30 cm³ einer gesättigten *Seignette*-Salz-Lösung und unterzog die erhaltene Suspension einer Wasserdampfdestillation. Die wässrige Suspension wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösungen wusch man mit Wasser aus, trocknete sie und engte sie ein. Nach Zugabe von Äther krystallisierte der Δ^4 -3-Keto-bisnor-cholensäure-methylester (X) aus. Die Mutterlaugen gaben aus wenig Aceton und Äther eine weitere kleine Menge des gleichen 3-Ketons. So erhielt man 11,97 g vom Smp. 179—181° und 710 mg vom Smp. 173—179°. Die Analysenprobe wurde aus Aceton umkrystallisiert und gab Nadeln vom Smp. 183—184°. Diese wurden 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



Δ^5 :⁵-3-Äthoxy-bisnor-choladiensäure-methylester (XI) (Enoläther von X).

10 g Δ^4 -3-Keto-bisnor-cholensäure-methylester (X), 5 cm³ Orthoameisensäure-äthylester, 4,4 cm³ absolutes Äthanol und eine Spur Schwefelsäure wurden 30 Minuten am Rückfluss unter Calciumchlorid-Verschluss gekocht. Die Lösung versetzte man dann mit wenig Pyridin und 20 cm³ Methanol und kühlte sie ab, wobei Krystallisation eintrat. Die abgenutzten Krystalle wusch man mit kaltem Methanol und krystallisierte die eingedampften Mutterlaugen aus Methanol um. So erhielt man 8,75 g Enoläther XI vom Smp. 99—105° und 0,66 g vom Smp. 90—105°. Für die Analyse wurde eine kleine Substanz-Probe weiter aus Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 103—106° umkrystallisiert. Die erhaltenen Nadeln trocknete man 2 Stunden bei 80° im Hochvakuum.



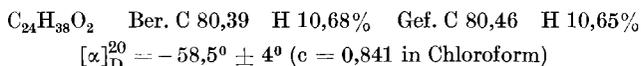
¹⁾ Auf anderem Wege wurde von *B. Koehlin* und *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 549 (1944), das Δ^{20} -3 β -Acetoxy-bisnor-allocholen oder Δ^{20} -20-Methyl-allo-pregnen-3 β -ol-acetat gewonnen. Es zeigt dieselbe Seitenkette wie XV und liess sich mit Ozon zum gesättigten Methylketon, dem Ausgangsstoff der betreffenden Synthese, zurückoxydieren.

²⁾ Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* thermoelektrisch unter dem Mikroskop bestimmt und sind somit korrigiert.

³⁾ *E. Fernholz*, *A.* **507** 1287 (1933).

Δ^3 -5-3-Äthoxy-22-oxy-bisnor-choladien (XII) (Enoläther von XIII).

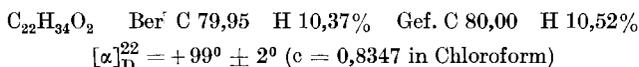
9 g des Enoläthers XI löste man in 200 cm³ absolutem Äther. Diese Lösung tropfte man langsam zu einem gut gerührten Gemisch von 200 cm³ absolutem Äther und 2 g LiAlH₄. Nach dem Zutropfen wurde das Gemisch noch 15 Minuten weitergerührt, dann langsam zuerst mit 80 cm³ Wasser und hierauf mit 150 cm³ 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Die ätherische Lösung wusch man mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. 640 mg des rohen Krystallisats vom Smp. 118—138° wurden in Äther gelöst, mit etwas Kohle behandelt und dann aus Methanol umkrystallisiert. So wurden Nadeln des Enoläthers XII vom Smp. 125—144° gewonnen. Für die Analyse trockneten wir diese 2 Stunden im Hochvakuum.



Der übrigbleibende, rohe Enoläther wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

 Δ^4 -3-Keto-22-oxy-bisnor-cholen (XIII).

Den rohen Enoläther XII (nach Entnahme von 640 mg für die Analysen) löste man in 200 cm³ Methanol, versetzte die Lösung mit 10 cm³ 2-n. Salzsäure und liess sie 24 Stunden bei 20° stehen. Das Methanol wurde hierauf im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4:1) ausgeschüttelt, die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Isopropyläther erhielt man total 6,10 g Krystalle vom Smp. 135—147°. Aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen konnte daraus das reine Δ^4 -3-Keto-22-oxy-bisnor-cholen (XIII) in Form von hexagonalen Blättchen vom Smp. 145—147° gewonnen werden. Für die Analyse trocknete man diese 1½ Stunden bei 110° im Hochvakuum.

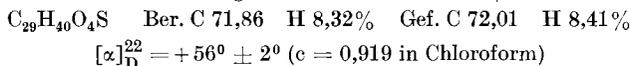
 Δ^4 -3-Keto-22-oxy-bisnor-cholen (XIII) aus XI nach *Bouveault*.

130 mg des Enoläthers XI wurden in 10 cm³ absolutem Alkohol gelöst. Die Lösung versetzten wir mit ca. 500 mg Natrium und erhitzen sie am Rückfluss, bis zum Verschwinden des Natriums. Dann wurde mit 20 cm³ Äthanol und 2 cm³ Wasser versetzt und weiter 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Die Lösung dampften wir hierauf unter Zusatz von Wasser im Vakuum ein und schüttelten die verbleibende Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4:1) aus. Die Äther-Chloroform-Lösung wusch man mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Den neutralen Rückstand von 120 mg versetzten wir mit 10 cm³ Äthanol und 1 cm³ 2-n. Salzsäure und liessen die Lösung 15 Stunden bei 20° stehen. Nun wurde wiederum im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4:1) ausgeschüttelt. Die organische Lösung wusch man mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Durch Umkrystallisieren aus Isopropyläther konnte reines Δ^4 -3-Keto-22-oxy-bisnor-cholen (XIII) gewonnen werden (ca. 15 mg). Es zeigte den gleichen Schmelzpunkt von 145—147° wie die oben beschriebene Verbindung und gab im Gemisch mit dieser keine Schmelzpunktserniedrigung.

 Δ^4 -3-Keto-22-tosyloxy-bisnor-cholen (XIV).

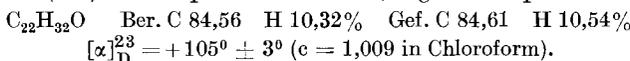
5,78 g XIII und 5 g p-Toluolsulfonsäure-chlorid versetzte man mit 30 cm³ Pyridin und liess die Lösung 16 Stunden bei 20° stehen. Sie wurde hierauf in Eis-Wasser gegossen, und das gebildete Tosylat in etwa 1 Liter Äther-Chloroform (4:1) gelöst. Die Äther-Chloroform-Lösung wusch man mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Soda-Lösung und Wasser, trocknete sie und engte sie ein. Aus Chloroform-Äther-Gemischen krystallisierte das Tosylat XIV aus. So wurden 6,56 g vom Smp. 174—180°, 0,65 g vom Smp. 166—176° und 0,12 g vom Smp. 148—168° erhalten. Ein kleiner Teil der ersten Fraktion, aus Aceton

umgelöst, ergab Blättchen vom Smp. 178—180°. Für die Analyse wurden diese Krystalle 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



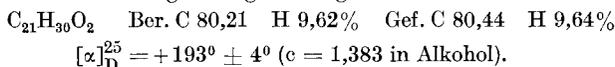
$\Delta^4:2^0$ -3-Keto-bisnor-choleadien (XV).

5,14 g des Tosylats XIV versetzte man mit 25 cm³ Collidin und kochte die entstandene Lösung 3 Stunden am Rückfluss. Die abgekühlte Lösung versetzten wir mit Äther, wuschen sie mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Die erhaltenen 2,92 g Rückstand wurden dann in ätherischer Lösung mit wenig Kohle behandelt und hierauf aus Methanol umkrystallisiert. Sie gaben 1,85 g $\Delta^4:2^0$ -3-Keto-bisnor-choleadien (XV) vom Smp. 155—160° und 0,35 g vom Smp. 145—156°.



Progesteron (V) aus dem 3-Keto-dien XV.

1 g des reinen $\Delta^4:2^0$ -3-Keto-bisnor-choleadiens (XV) löste man in 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff. Die Lösung wurde auf 0° abgekühlt, 8 Minuten lang mit Ozon behandelt (ca. 1 Mol. O₃), mit 10 cm³ Eisessig und 1 g Zinkpulver versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Die erhaltene Suspension versetzten wir nochmals mit 1 g Zinkpulver und erwärmten sie unter Schütteln 20 Minuten auf 60°. Dann wurde abfiltriert und der Rückstand mit Aceton gewaschen. Das Filtrat dampfte man im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das so gewonnene helle Öl (1,0 g) lösten wir in 10 cm³ Äthylchlorid und versetzten die Lösung bei 0° mit 300 mg Chromtrioxyd in 20 cm³ 85-proz. Essigsäure. Die Lösung wurde 4 Stunden bei 0° gehalten, der Chromsäureüberschuss mit Hydrogensulfid zerstört und die Lösung im Vakuum eingengt. Die verbleibende Suspension wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wusch man mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Den öligen, neutralen Rückstand von 820 mg sublimierten wir im Hochvakuum bei 150—165° und krystallisierten das Sublimat aus Äther-Pentan-Gemisch um. Es wurden so 411 mg reines Progesteron vom Smp. 127—129° erhalten. Im Gemisch mit authentischem Material gaben sie keine Depression des Schmelzpunktes. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch weitere Mengen Progesteron gewinnen.



Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von Progesteron ausgehend von Δ^5 -3 β -Oxy-bisnor-choleensäure-methylester durch Reduktion der Estergruppe eines entsprechenden 3-Keto-enoläthers mit LiAlH₄, Abspaltung von Wasser und Oxydation der Methylengruppe beschrieben.

Wissenschaftliche Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.