

233. Über Steroide.

89. Mitteilung¹⁾.

Abbau der Oxy-bisnor-cholensäure II

von P. Wieland und K. Miescher.

(20. VI. 49.)

Nachfolgend sei in Kürze über einen Abbau der $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-bisnor-cholensäure}$ berichtet, der eine Abwandlung des ursprünglichen *Barbier-Wieland'schen* Schemas bedeutet²⁾. Er führt zunächst in bekannter Weise ausgehend vom 3-Acetat der Säure (I) über ihr Chlorid mit Hilfe von Diphenylcadmium zum $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}22\text{-phenyl-bisnor-cholen-}22\text{-on}$ (II)³⁾. Die Hydrierung des Ketons mit *Raney-Nickel* in Alkohol ergab ein Gemisch der beiden epimeren $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}22\text{-oxy-}22\text{-phenyl-bisnor-cholene}$ (III), wovon das eine bei 237—238⁰ schmolz.

Das Carbinol III benzoylierten wir in Pyridin und entfernten aus dem Acetat-Benzoat IVa mit Pottasche in Methanol partiell die Acetylgruppe. Das $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-}22\text{-benzoyloxy-}22\text{-phenyl-bisnor-cholen}$ (IVb) oxydierten wir nach *Oppenauer* zum $\alpha,\beta\text{-ungesättigten}$ Keton V. Durch thermische Abspaltung von Benzoesäure liess sich daraus das $\Delta^4\text{:}^{20,22}\text{-}3\text{-Keto-}22\text{-phenyl-bisnor-choladien}$ (VI) nur in geringer Ausbeute erhalten.

Zweckmässiger geht man von dem rohen Gemisch der beiden epimeren $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}22\text{-oxy-}22\text{-phenyl-bisnor-cholene}$ (III) aus. Schon durch kurzes Behandeln mit Phosphorpentoxyd in Benzol bei Zimmertemperatur wird Wasser abgespalten⁴⁾ unter Bildung des $\Delta^5\text{:}^{20,22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}22\text{-phenyl-bisnor-choladiens}$ (VII). Seine Verseifung zum Carbinol VIII und anschliessende Oxydation desselben nach *Oppenauer* führt zum selben Ketodien VI wie bei der Benzoat-Spaltung.

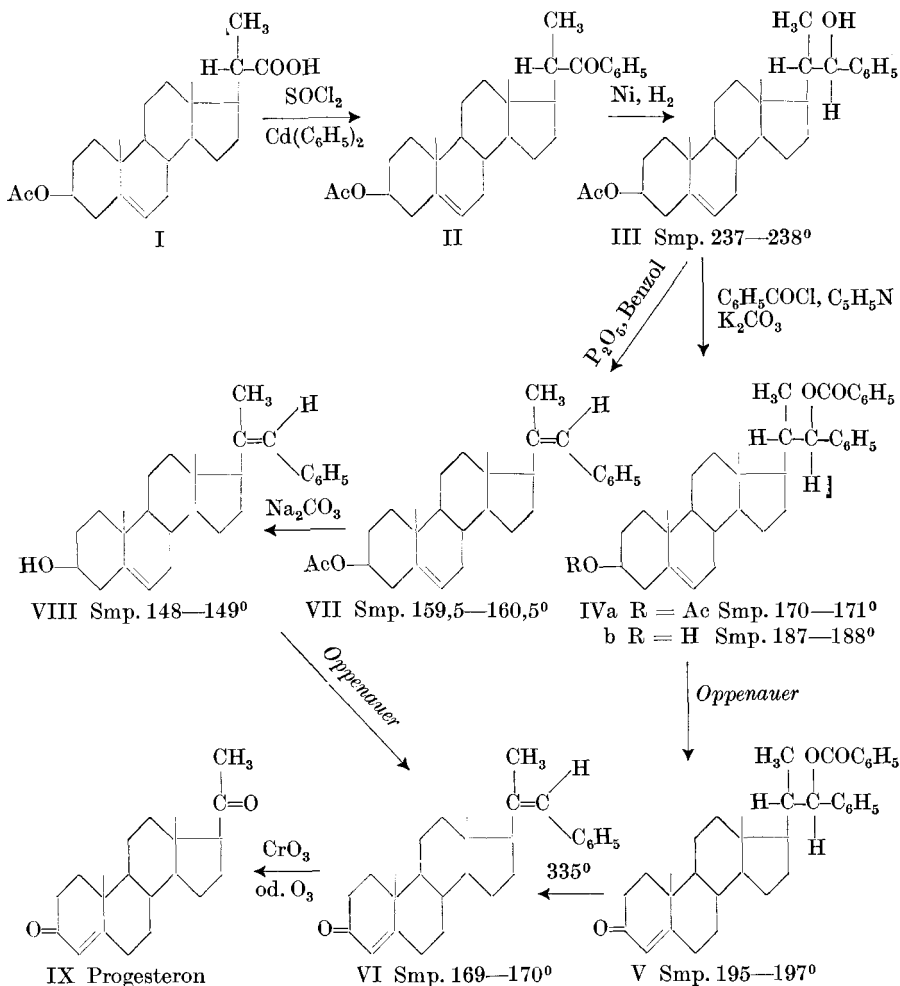
Die Oxydation von VI mit Chromsäure oder besser mit Ozon ergab erwartungsgemäss Progesteron (IX).

¹⁾ 88. Mitt. siehe *Ch. Meystre* und *K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1758 (1949).

²⁾ Varianten dieses Weges wurden kürzlich auch von amerikanischer Seite veröffentlicht: *F. W. Heyl*, *M. E. Herr* und *A. P. Centolella*, *Am. Soc.* **71**, 247 (1949); *R. H. Levin*, *G. B. Spero*, *A. Vern McIntosh*, *F. W. Heyl* und *J. L. Thompson*, 115. Meeting Am. Chem. Soc., Abstracts S. 33 L.

³⁾ *W. Cole* und *P. L. Julian*, *Am. Soc.* **67**, 1369 (1945).

⁴⁾ Die in Fussnote 2 genannten Autoren bewirkten in ähnlichen Fällen die Wasserabspaltung durch Kochen mit *p*-Toluolsulfosäure in Toluol-Phenol-Mischung oder mit wasserfreier Oxalsäure in Dowtherm (Diphenyläther-Biphenyl-Gemisch).



Experimenteller Teil¹⁾.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-22-oxy-22-phenyl-bisnor-cholen (III).

11,2 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-22-phenyl-bisnor-cholen-22-on (II)²⁾, suspendiert in 550 cm³ Alkohol, wurden unter Verwendung von 10 g *Raney*-Nickel W_6 (nach *Adkins*) katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Durch Zusatz von Benzol und Erwärmen wurde das Reaktionsprodukt in Lösung gebracht. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand aus Benzol umkrystallisiert. Die Ausbeute an dem bei 237–238° schmelzenden Isomeren betrug 3,4 g.

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_3$ Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,71 H 9,37%

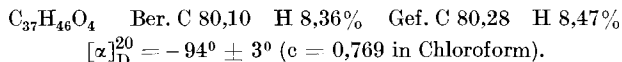
$[\alpha]_D^{21} = -37^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,487$ in Chloroform).

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte wurden mit verkürzten Thermometern bestimmt.

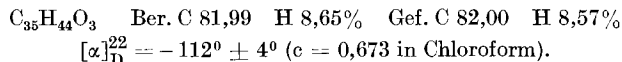
²⁾ *W. Cole* und *P. L. Julian*, *Am. Soc.* **67**, 1369 (1945).

*A*⁵-3-β-Acetoxy-22-benzoyloxy-22-phenyl-bisnor-cholen (IVa).

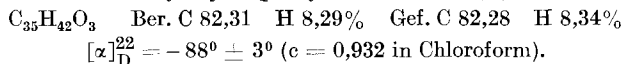
Eine Lösung von 3,94 g *A*⁵-3-β-Acetoxy-22-oxy-22-phenyl-bisnor-cholen (III) in 20 cm³ Pyridin und 4,5 cm³ Benzoylchlorid wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von 2 cm³ Wasser wurde weitere 30 Minuten bei Zimmertemperatur belassen. Darauf gossen wir in Wasser und Äther und schüttelten die ätherische Lösung nacheinander mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure, Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser aus. Das Benzoat, das nach Trocknen und Eindampfen des Äthers verblieb, schmolz nach Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 170—171°.

*A*⁵-3-β-Oxy-22-benzoyloxy-22-phenyl-bisnor-cholen (IVb).

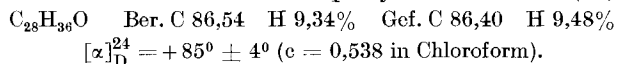
Zu einer Lösung von 3,6 g *A*⁵-3-β-Acetoxy-22-benzoyloxy-22-phenyl-bisnor-cholen (IVa) in 22 cm³ Benzol und 60 cm³ Methanol wurden 380 mg Pottasche, gelöst in 2,5 cm³ Wasser und 60 cm³ Methanol, gegeben. Dann kochten wir während 20 Minuten im Stickstoffstrom unter Rückfluss. Die abgekühlte Verseifungslösung wurde mit viel Äther verdünnt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand in Äther-Petroläther aufgenommen. Von ungelöstem *A*⁵-3-β,22-Dioxy-22-phenyl-bisnor-cholen (200 mg) trennten wir durch Filtrieren ab, worauf das Filtrat unter zeitweiliger Zugabe von neuem Petroläther bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft wurde. Das auf diese Weise erhaltene *A*⁵-3-β-Oxy-22-benzoyloxy-22-phenyl-bisnor-cholen (IVb) schmolz bei 187—188°.

*A*⁴-3-Keto-22-benzoyloxy-22-phenyl-bisnor-cholen (V).

Eine Lösung von 1 g *A*⁵-3-β-Oxy-22-benzoyloxy-22-phenyl-bisnor-cholen (IVb) und 120 mg Aluminiumisopropylat in 35 cm³ Toluol und 20 cm³ Cyclohexanon wurde während 1 Stunde im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Darauf verdünnten wir mit Äther und schüttelten die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure und Wasser aus. Der Rückstand der getrockneten ätherischen Lösung wurde bei 100° und 11 mm von Toluol und Cyclohexanon befreit. Aus Chloroform-Aceton umkrystallisiert schmolz das erhaltene *A*⁴-3-Keto-22-benzoyloxy-22-phenyl-bisnor-cholen (V) bei 195—197°.

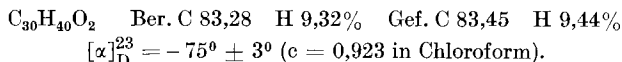
*A*⁴;20,22-3-Keto-22-phenyl-bisnor-choladien (VI).

700 mg *A*⁴-3-Keto-22-benzoyloxy-22-phenyl-bisnor-cholen (V) wurden bei 15 mm Druck und einer Badtemperatur von 305—315° im Stickstoffstrom durch ein auf 335° erhitztes Glasrohr destilliert. In der Vorlage schied sich neben reichlichen Mengen Benzoesäure ein gelb gefärbtes Öl ab. Das gesamte Destillat wurde in Äther gelöst, worauf die ätherische Lösung mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft wurde. Der Rückstand liess sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd reinigen. Nach Umkrystallisation der mit Benzol eluierten Fraktionen aus Benzol-Petroläther schmolz das erhaltene *A*⁴;20,22-3-Keto-22-phenyl-bisnor-choladien (VI) bei 169—170°.

*A*⁵;20,22-3-β-Acetoxy-22-phenyl-bisnor-choladien (VII).

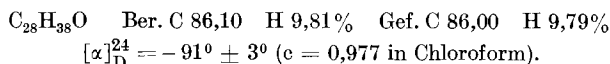
Das Ausgangsmaterial bildete das bei der Hydrierung von 20 g Keton II erhaltene rohe Gemisch der epimeren Carbinole III. Zu einer Lösung dieses Gemisches in 500 cm³ Benzol gaben wir 100 g Phosphorpentoxyd in 4 Portionen. Nach 20minütigem Schütteln

bei Zimmertemperatur wurde auf Eis gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde aus Chloroform-Petroläther umkrystallisiert. Das erhaltene $\Delta^{5;20,22}$ -3 β -Acetoxy-22-phenyl-bisnor-choladien (VII) schmolz bei 159,5–160,5°.



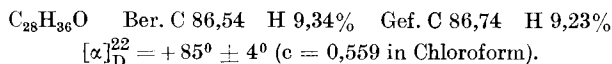
$\Delta^{5;20,22}$ -3 β -Oxy-22-phenyl-bisnor-choladien (VIII).

1 g $\Delta^{5;20,22}$ -3 β -Acetoxy-22-phenyl-bisnor-choladien (VII), gelöst in 25 cm³ Benzol und 50 cm³ Methanol, wurde mit einer Lösung von 1 g Soda in 10 cm³ Wasser versetzt. Nach 3stündigem Kochen unter Rückfluss gaben wir Wasser und Äther zu. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert schmolz das Carbinol VIII bei 148–149°.



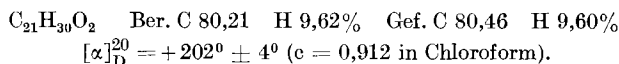
$\Delta^{4;20,22}$ -3-Keto-22-phenyl-bisnor-choladien (VI).

Zur siedenden Lösung von 660 mg $\Delta^{5;20,22}$ -3 β -Oxy-22-phenyl-bisnor-choladien (VIII) in 20 cm³ Toluol und 10 cm³ Cyclohexanon gaben wir 150 mg Aluminiumisopropylat, gelöst in 5 cm³ Toluol. Nach 1stündigem Kochen im Stickstoffstrom unter Rückfluss wurde abgekühlt und mit Wasser und Äther versetzt. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Zur Entfernung von Toluol und Cyclohexanon trocknete man bei 100° und 11 mm. Das auf diese Weise erhaltene $\Delta^{4;20,22}$ -3-Keto-22-phenyl-bisnor-choladien (VI) war mit dem früher beschriebenen Keto-dien VI identisch. Smp. 168–169°.



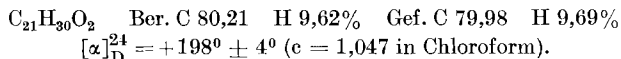
Progesteron (IX).

a) Mit Chromsäure: Zu einer Lösung von 200 mg $\Delta^{4;20,22}$ -3-Keto-22-phenyl-bisnor-choladien (VI) in 10 cm³ Eisessig gaben wir eine Lösung von 140 mg Chromsäure in einigen Tropfen Wasser und 5 cm³ Eisessig. Nach 4stündigem Stehen bei 15° wurde mit einer wässrigen Natriumsulfit-Lösung und anschliessend mit Wasser und Äther versetzt. Den Rückstand der mit Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschenen ätherischen Lösung lösten wir in 50 cm³ absolutem Benzol und schüttelten 20mal mit 5 cm³ einer 50-Vol.-proz. Schwefelsäure aus. Die schwefelsauren Auszüge wurden sofort auf das 10fache mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Das braun gefärbte Öl, das nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der ätherischen Lösung hinterblieb, wurde bei 0,002 mm und 110° destilliert. Zur weiteren Reinigung chromatographierten wir das Destillat (120 mg) an 5 g Aluminiumoxyd. Die mit Benzol erhaltenen Fraktionen enthielten das Progesteron (IX), das nach Umlösen aus Äther-Petroläther bei 127,5–128,5° schmolz (30 mg). Zur Analyse wurde bei 120° im Hochvakuum sublimiert.



b) Mit Ozon: Durch eine eisgekühlte Lösung von 390 mg $\Delta^{4;20,22}$ -3-Keto-22-phenyl-bisnor-choladien (VI) (0,001 Mol) in 100 cm³ absolutem Essigester leiteten wir während 4¾ Minuten einen langsamen Ozonstrom (0,00105 Mol). Die Lösung blieb noch ¾ Stunden im Eisbad stehen. Anschliessend wurde nach Zusatz von 5 cm³ Eisessig unter Rühren und Eiskühlung innert 1 Stunde portionenweise mit Zinkstaub, darauf mit Wasser und Äther versetzt. Der Rückstand der mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung gab nach Umkrystallisieren aus

Isopropyläther 80 mg Ausgangsmaterial VI. Nach Lösen der eingedampften Mutterlauge in 100 cm³ thiophenfreiem Benzol wurde, wie bei der Oxydation mit Chromsäure beschrieben, mit 50-Vol.-proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Aus dem Schwefelsäure-unlöslichen Anteil konnten durch Umkrystallisation aus Isopropyläther weitere 20 mg Ausgangsmaterial VI erhalten werden, während der Schwefelsäure-lösliche Anteil nach Sublimation bei 115° im Hochvakuum und Umkrystallisation aus Isopropyläther 115 mg Progesteron (IX) lieferte. Zur Analyse wurde aus Isopropyläther umkrystallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Wir erhielten hier die niedrigschmelzende Modifikation vom Smp. 119—120°.



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

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von Progesteron aus Δ^5 -3 β -Oxy-bisnor-cholensäure über das erstmalig von *Cole* und *Julian* nach dem Cadmiumverfahren gewonnene Phenylketon beschrieben.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

234. Über Steroide.

90. Mitteilung¹⁾.

Überführung von Pregnenolon in Testosteron

von **P. Wieland** und **K. Miescher**.

(20. VI. 49.)

Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on (II) entsteht neben 3 β -Dehydro-androsteron und anderen Verbindungen beim Seitenkettenabbau des Cholesterins mit Chromsäure je nach den Reaktionsbedingungen in nicht unbeträchtlichen Mengen. Seine Umwandlung in Derivate der Androstan-Reihe ist daher von grossem Interesse.

Bereits vor 10 Jahren berichteten *Miescher* und *Kägi*²⁾, dass sich Pregnenolon-acetat (I) in Form des Dibromides durch einen kräftigen Überschuss an Chromsäure bei leicht erhöhter Temperatur direkt zu Dehydro-androsteron abbauen lässt. Daneben entstanden aber auch Säuren.

Später beschrieben *Marker* und Mitarbeiter³⁾ zwei Methoden zur Überführung von Pregnenolon-acetat (I) in Dehydro-androsteron.

¹⁾ 89. Mitt. siehe *P. Wieland* und *K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1764 (1949).

²⁾ *K. Miescher* und *H. Kägi*, *Helv.* **22**, 184 (1939).

³⁾ *R. E. Marker*, *H. M. Crooks*, *E. M. Jones* und *A. C. Shabica*, *Am. Soc.* **64**, 1276 (1942).