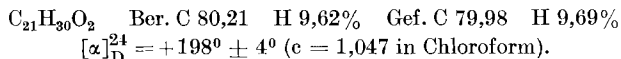


Isopropyläther 80 mg Ausgangsmaterial VI. Nach Lösen der eingedampften Mutterlauge in 100 cm<sup>3</sup> thiophenfreiem Benzol wurde, wie bei der Oxydation mit Chromsäure beschrieben, mit 50-Vol.-proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Aus dem Schwefelsäure-unlöslichen Anteil konnten durch Umkrystallisation 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  $\Delta^5$ - $3\beta$ -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. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Überführung von Pregnenolon in Testosteron

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

(20. VI. 49.)

$\Delta^5$ -Pregnen- $3\beta$ -ol-20-on (II) entsteht neben  $3\beta$ -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*<sup>2)</sup>, 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.

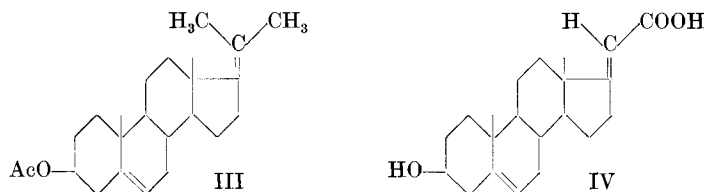
Später beschrieben *Marker* und Mitarbeiter<sup>3)</sup> zwei Methoden zur Überführung von Pregnenolon-acetat (I) in Dehydro-androsteron.

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

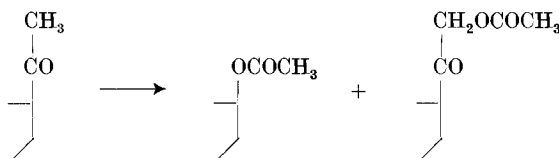
<sup>2)</sup> *K. Miescher* und *H. Kägi*, *Helv.* **22**, 184 (1939).

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

Einerseits wurde I mit Methyl-magnesiumjodid und nachfolgender Wasserabspaltung in  $\Delta^{5:17}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-20-methyl-pregnadien (III) übergeführt, das nach Schutz der 5,6-Doppelbindung durch Ozonisierung in Dehydro-androsteron überging. Andererseits behandelten die genannten Autoren aus I gewonnenes  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-17,21-dibrom-pregnen-20-on mit methanolischer Kalilauge, wobei die  $\Delta^{5:17}$ -3 $\beta$ -Oxy-pregnediensäure (IV) entstand. Diese konnte wieder nach Schutz der ringständigen Doppelbindung und Acetylierung der Hydroxylgruppe durch Abbau mit Ozon in Dehydro-androsteron übergeführt werden.



Die Umwandlung von Methyl-20-ketonen der Pregnan-Reihe in 17-Ketone der Androstan-Reihe wird in der soeben erschienenen 3. Auflage des ausgezeichneten Steroid-Buches von *L. Fieser* und *M. Fieser*<sup>1)</sup> eingehender diskutiert. Als beste Methode bezeichnen die Autoren die Nitritspaltung nach *Ettlinger* und *Fieser*<sup>2)</sup>, die in der Umsetzung der Methylketone mit Äthylnitrit und Natriumäthylat besteht, sowie die Ozonisierung der 20-Enolacetate nach *Marshall*, *Kritchevsky*, *Lieberman* und *Gallagher*<sup>3)</sup>. Die beiden Verfahren bewährten sich aber uns für den Abbau des im Ring B ungesättigten Pregnenolons (II) nicht; aus dem Reaktionsprodukt liess sich bloss unverändertes, bzw. rückgebildetes Pregnenolon-acetat in kristallisiertem Zustand isolieren.



Erfolgreich erwies sich jedoch die Verwendung von Persäuren. Bereits *Marker*<sup>4)</sup> hatte gezeigt, dass sich Methylketone der Pregnan-Reihe durch Sulfomonopersäure teilweise in 17-Acetate der Androstan-Reihe überführen lassen. Daneben bilden sich jedoch auch 20,21-Ketol-

<sup>1)</sup> *L. Fieser* und *M. Fieser*, *Natural Products Related to Phenanthrene*, 3. Aufl., 1949, S. 400.

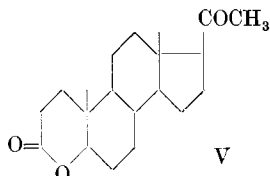
<sup>2)</sup> *M. G. Ettlinger* und *L. Fieser*, *J. Biol. Chem.* **164**, 451 (1946).

<sup>3)</sup> *C. W. Marshall*, *T. H. Kritchevsky*, *S. Lieberman* und *T. F. Gallagher*, *Am. Soc.* **70**, 1837 (1948). Kürzlich wurden die beiden raumisomeren Enol-acetate von Pregnenolon-acetat beschrieben<sup>5)</sup>.

<sup>4)</sup> *R. E. Marker* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **62**, 525, 650, 2543, 2621, 3003 (1940).

<sup>5)</sup> *L. Fieser* und *Huang-Minlon*, *Am. Soc.* **71**, 1840 (1949).

acetate. Auf diese Weise gewann *Marker*<sup>1)</sup> unter anderem aus Pregnenolon-acetat (I) in ganz geringer Ausbeute  $\Delta^5$ -Androsten- $3\beta,17\beta$ -diol (VIa). Nachdem *Burckhardt* und *Reichstein*<sup>2)</sup> nachgewiesen hatten, dass sich bei der Umwandlung von Ringketonen in Ringlactone die Sulfomonopersäure mit Vorteil durch Benzopersäure ersetzen lässt, vermochte *Sarett*<sup>3)</sup> gesättigte 20-Keto-pregnane mit Ausbeuten zwischen 19 und 85% in Androstan- $17\beta$ -ol-acetate zu verwandeln. Bei Progesteron (IX) bewährte sich aber sein Verfahren nicht, da offenbar Ring A angegriffen wurde. Dafür sprechen auch die Befunde von *Salamon*<sup>4)</sup>, der bei der Einwirkung von Perschwefelsäure auf Progesteron (IX) eine Verbindung erhielt, der die Konstitution V zukommen soll.



Gegenüber dem Verfahren von *Sarett* arbeiteten wir bei teilweise bedeutend tieferen Temperaturen und mit einem grösseren Überschuss an Persäure. Als besonders vorteilhaft wirkte sich eine Zugabe saurer Katalysatoren wie Schwefelsäure oder p-Toluolsulfosäure sowohl auf die Geschwindigkeit der Oxydation wie auf die Ausbeute aus. So erhielten wir aus Pregnenolon-acetat-dibromid und Benzopersäure unter Zusatz von Schwefelsäure nach 11tägigem Stehen bei Zimmertemperatur und Entbromung  $\Delta^5$ -Androsten- $3\beta,17\beta$ -diol-diacetat (VIb)<sup>5)</sup> in einer Ausbeute von 60%. Wie Parallelversuche zeigten, wird durch die Zugabe der Schwefelsäure die Ausbeute um das 1,5- bis 2fache gesteigert. Die Behandlung von VIb mit alkoholischer Natronlauge führte zum  $\Delta^5$ -Androsten- $3\beta,17\beta$ -diol (VIa)<sup>5)</sup>, während sich aus VIb durch partielle Verseifung mit Pottasche in Methanol in bekannter Weise das  $\Delta^5$ -Androsten- $3\beta,17\beta$ -diol-17-monoacetat (VII)<sup>5)</sup> gewinnen liess, das weiter durch Oxydation nach *Oppenauer*<sup>6)</sup> in Testosteron-acetat (VIIIb) übergeführt wurde.

Das Androstendiol-17-monoacetat (VII) erhielten wir aber auch direkt durch Einwirkung von Benzopersäure oder besser Phtalmonopersäure auf freies Pregnenolon (II), in Gegenwart von p-Toluolsulfosäure an Stelle von Schwefelsäure als Katalysator, in einer Ausbeute von 63% unter Berücksichtigung von regeneriertem Ausgangsmaterial.

<sup>1)</sup> *R. E. Marker*, Am. Soc. **62**, 2543 (1940).

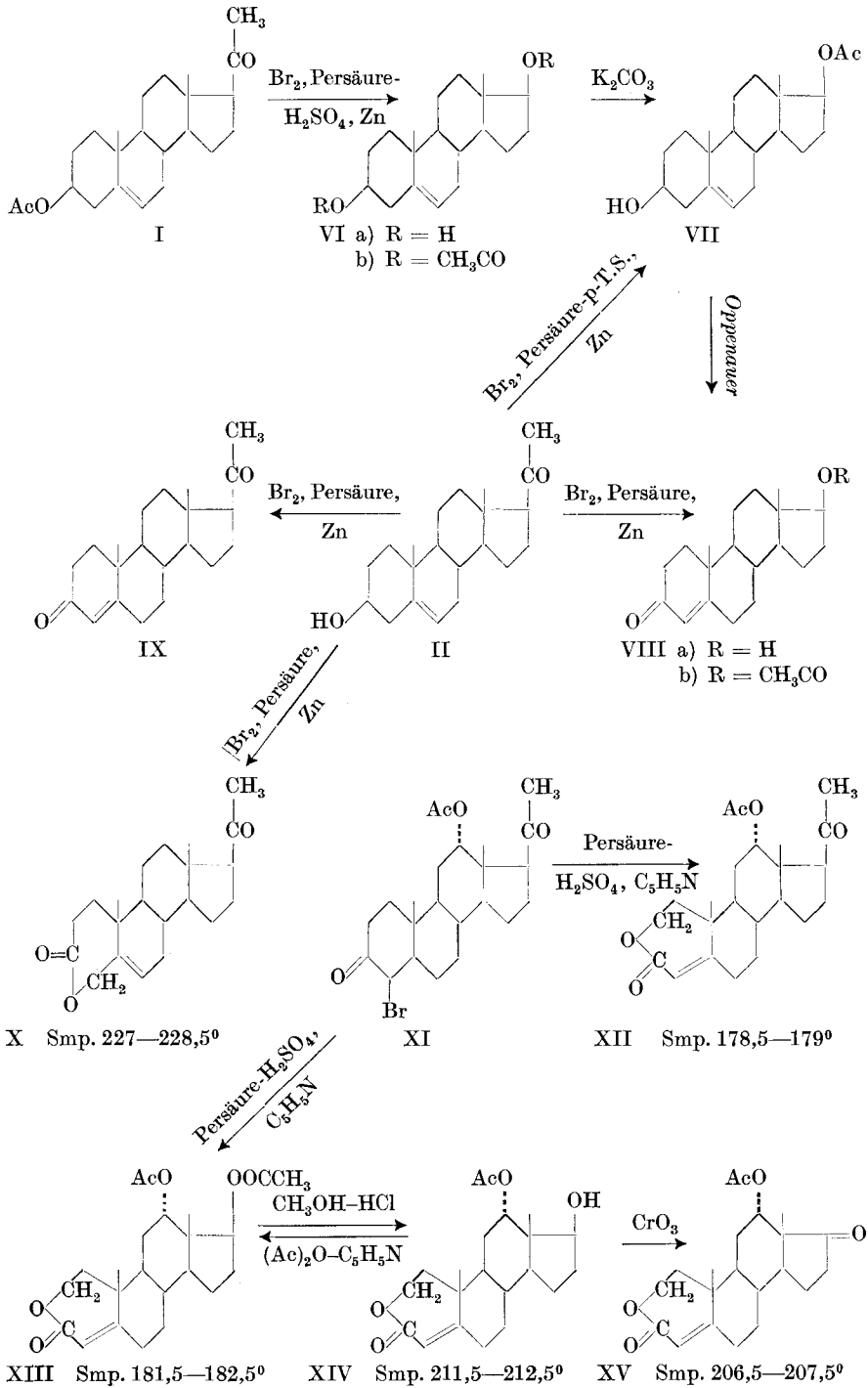
<sup>2)</sup> *V. Burckhardt* und *T. Reichstein*, Helv. **25**, 1434 (1942).

<sup>3)</sup> *L. H. Sarett*, Am. Soc. **69**, 2899 (1947).

<sup>4)</sup> *A. Salamon*, Z. physiol. Ch. **272**, 61 (1941).

<sup>5)</sup> *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, Helv. **18**, 1264 (1935); *A. Butenandt* und *G. Hanisch*, Z. physiol. Ch. **237**, 89 (1935).

<sup>6)</sup> *R. V. Oppenauer*, R. **56**, 137 (1937).



Wie wir uns überzeugen konnten, kann mit Säure als Katalysator auch bei der Einwirkung von Benzopersäure auf gewisse gesättigte Methylketone der Pregnan-Reihe, wie z. B.  $3\beta,12\alpha$ -Diacetoxy-pregnan-20-on, die Ausbeute weiter gesteigert werden. Sie betrug hier 71%, bzw. 77% unter Berücksichtigung von regeneriertem Ausgangsmaterial, gegenüber 60% nach *Sarett*.

Schliesslich gelang es uns, wenn auch in unbefriedigender Ausbeute, in einer Stufe von Pregnenolon (II) nach Abtrennung und Verseifung des ketonischen Anteils zum freien Testosteron (VIIIa) zu gelangen, sofern wir in Abwesenheit eines Katalysators arbeiteten. Unter der Einwirkung der Persäure wird die 3ständige Hydroxyl-Gruppe teilweise zur Ketogruppe oxydiert. Neben Testosteron (VIIIa) und unverändertem Ausgangsmaterial konnte auch Progesteron (IX) in den ketonischen Anteilen sowie  $\Delta^5$ -Androsten- $3\beta,17\beta$ -diol-17-monoacetat (VII) in den nichtketonischen Anteilen nachgewiesen werden. Wurde nicht bei 0°, sondern bei Zimmertemperatur gearbeitet, so entstand ein weiteres Keton, das sich von Progesteron (IX) durch den Mehrgehalt von einem Sauerstoff-Atom unterscheidet. Dieses verdankt wahrscheinlich seine Entstehung der Einwirkung von Persäure auf die Vorstufe des Progesterons, das 5,6-Dibrom-pregnan-3,20-dion, wobei die Keto-Gruppe im Ring A in eine Lacton-Gruppe umgewandelt wird. Auf Grund von Beobachtungen, die bei der Oxydation von 3-Ketonen der Steroid-Reihe mit Benzopersäure gemacht wurden<sup>1)</sup>, kommt diesem Nebenprodukt vermutlich die Formel X zu, in der jedoch die Lage der Doppelbindung und des neu eingetretenen Sauerstoff-Atoms unbewiesen ist.

Nach *Marker*<sup>2)</sup> sollen in  $\alpha$ -Stellung bromierte Ketone von Sulfomonopersäure nicht angegriffen werden. Wie wir nun feststellen konnten, trifft dies für Benzopersäure nicht zu. Bei der Einwirkung von Benzopersäure auf 4-Brom- $12\alpha$ -acetoxy-pregnan-3,20-dion (XI)<sup>3)</sup> und Abspaltung von Bromwasserstoff mit Pyridin entstanden zwei Verbindungen XII und XIII, erstere durch Eintritt von einem, letztere von zwei Sauerstoff-Atomen. Während sich in XIII eine neue Acetoxy-Gruppe durch Hydrolyse mit methanolischer Salzsäure unter Bildung von XIV nachweisen liess, blieb XII unter den gleichen Bedingungen unverändert. Das sekundäre Carbinol XIV wurde oxydativ ins Keton XV umgewandelt. Aus diesen Tatsachen geht hervor, dass bei der Bildung sowohl von Verbindung XII wie XIII ein Sauerstoff-Atom in den Ring A eingetreten ist, während in letzterem Falle noch zusätzlich die 17ständige Acetyl-Gruppe in eine Acetoxy-Gruppe verwandelt wurde. Auf Grund dieser Resultate sind die Formeln XII,

<sup>1)</sup> V. Burckhardt und T. Reichstein, *Helv.* **25**, 1434 (1942); L. Ruzicka, V. Prelog und P. Meister, *Helv.* **28**, 1651 (1945).

<sup>2)</sup> R. E. Marker, *Am. Soc.* **62**, 2543 (1940).

<sup>3)</sup> M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig und W. Aumüller, *U.S.P.* 2,142,170 (1939).

XIII, XIV und XV aufgestellt worden, wobei jedoch offen gelassen werden muss, ob dem Ring A tatsächlich die angegebene Struktur zukommt. Die Verbindung XII prüfte Hr. Dr. *Tschopp* in unserer biologischen Abteilung auf gestagene Wirkung, die Verbindungen XIV und XV auf androgene Wirkung. Alle drei erwiesen sich als wirkungslos.

Von Interesse ist der bevorzugte Angriff der Persäuren auf das tertiäre Kohlenstoffatom 17 gegenüber dem primären C<sub>21</sub>. Er lässt sich leicht durch die elektrophile Natur des Sauerstoffs der organischen Persäuren erklären. Im Einklang damit steht die Tatsache, dass alkylsubstituierte Doppelbindungen leichter mit Persäuren reagieren als unsubstituierte<sup>1)</sup>. Wie schon früher von *Billeter* und *Miescher*<sup>2)</sup> ausführlich dargelegt wurde, werden auch von Chromsäure vorzugsweise tertiäre Kohlenstoff-Atome angegriffen.

Da sich die Seitenkette der Sterine an C<sub>17</sub> in  $\beta$ -Stellung befindet und die gleiche Stellung heute auch für die Hydroxyl-Gruppe des natürlichen Testosterons wahrscheinlich erscheint<sup>3)</sup>, ergibt sich die wichtige Folgerung, dass der Ersatz der Methylketon-Gruppe durch die Acetoxygruppe ohne sterische Umlagerung stattfindet.

#### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

##### $\Delta^5$ -Androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-diacetat (VIb).

Zu einer Lösung von 720 mg Pregnenolon-acetat (I) in 3 cm<sup>3</sup> Chloroform gaben wir unter Eiskühlung und unter Umschwenken tropfenweise 320 mg Brom, gelöst in 2 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff. Nach Entfärbung der Lösung wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Den Rückstand versetzten wir unter Eiskühlung mit 3,6 cm<sup>3</sup> Chloroform, das 550 mg Benzopersäure enthielt, und anschliessend mit 0,4 cm<sup>3</sup> 10-proz. Schwefelsäure in Eisessig. Die Reaktionslösung blieb unter langsamem Schmelzen des Eises 11 Tage bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Darauf wurde mit Wasser und Äther versetzt. Die ätherische Lösung wurde je einmal mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Zur Entbromung lösten wir den Rückstand in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig und gaben innert einer Stunde unter Rühren portionenweise 6 g Zinkstaub zu ( $\frac{3}{4}$  Stunden bei Zimmertemperatur und  $\frac{1}{4}$  Stunde unter Erwärmen auf 50°). Anschliessend wurde noch innert  $\frac{1}{4}$  Stunde auf 75° erwärmt. Nach Zusatz von Wasser und Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umkrystallisieren des Rückstandes aus Methanol konnten 450 mg  $\Delta^5$ -Androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-diacetat (VIb) erhalten werden. Zur Analyse wurde aus Methanol umgelöst. Smp. 157–157,5°.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,89 H 9,00%

$[\alpha]_D^{21} = -54 \pm 3^\circ$  (c = 0,522 in Alkohol).

In einem Parallelversuch wurden je 720 mg Pregnenolon-acetat (I) nach Überführung ins Dibromid und Zugabe von 315 mg Benzopersäure in 6 cm<sup>3</sup> Chloroform mit und ohne Zusatz von 0,3 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Lösung von Schwefelsäure in Eisessig 12 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Behandlung der Reaktionsprodukte mit *Girard*-Reagens P betrug die Ausbeute an Diacetat VIb beim Ansatz mit Schwefelsäure 37%, gegenüber 21,5% beim Ansatz ohne Schwefelsäure.

1) *D. Swern*, Am. Soc. **69**, 1692 (1947).

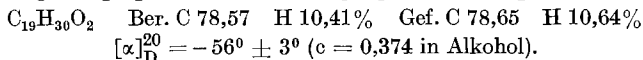
2) *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, Helv. **30**, 1409 (1947).

3) *M. W. Goldberg*, *J. Sicé*, *H. Robert* und *Pl. A. Platner*, Helv. **30**, 1441 (1947).

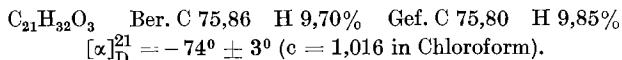
4) Sämtliche Schmelzpunkte wurden mit verkürzten Thermometern bestimmt.

$\Delta^5$ -Androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (VIa).

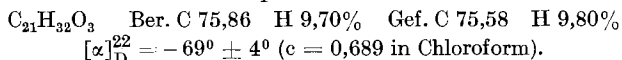
260 mg Diacetat VIb liessen wir mit 15 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. alkoholischen Natronlauge 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde aus Aceton-Petroläther umkrystallisiert. Das erhaltene  $\Delta^5$ -Androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (VIa) schmolz bei 178—179° und gab mit einem authentischen Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

 $\Delta^5$ -Androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-17-monoacetat (VII).

a) Aus  $\Delta^5$ -Androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-diacetat (VIb): 560 mg Diacetat VIb wurden in bekannter Weise<sup>1)</sup> partiell verseift. Das mittels Aluminiumoxyd chromatographierte Monoacetat VII wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 130—140° sublimiert und schmolz dann bei 146—147°.



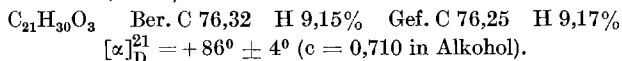
b) Aus  $\Delta^5$ -Pregnen-3 $\beta$ -ol-20-on (II): Eine Lösung von 630 mg Pregnenolon (II) in 3 cm<sup>3</sup> Chloroform versetzten wir unter Eiskühlung mit 320 mg Brom, gelöst in 2 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff. Nach Entfärbung der Lösung wurde im Vakuum bei 15° eingedampft und mit 8,2 cm<sup>3</sup> Chloroform, das 1,2 g Phtalmonopersäure enthält, und mit 0,8 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Lösung von p-Toluolsulfosäure in Chloroform versetzt. Die Reaktionslösung blieb während vier Wochen bei 0° im Dunkeln stehen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde wie bei der Herstellung des Diacetates VIb mit 6 g Zinkstaub und 20 cm<sup>3</sup> Eisessig entbromt. Zur Abtrennung von Ausgangsmaterial (II) kochten wir das Reaktionsprodukt mit 1 g Girard-Reagens P, 2,02 g Eisessig und 20 cm<sup>3</sup> Methanol während einer Stunde unter Rückfluss. Darauf wurde auf Eiswasser, das 1,6 g Soda enthielt, gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung chromatographierten wir an 20 g Aluminiumoxyd. Nach Umlösen der mit Benzol erhaltenen Fraktionen aus Isopropyläther-Petroläther wurden 320 mg  $\Delta^5$ -Androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-17-monoacetat VII erhalten. Das Präparat gab mit dem nach a) gewonnenen keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Vor der Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert. Smp. 146—147°.



Beim Aufarbeiten der wässrigen Lösung, die bei der Behandlung mit Girard-Reagens P anfiel, konnten noch 150 mg Ausgangsmaterial (II) zurückgewonnen werden.

Testosteron-acetat (VIIIb) aus VII<sup>2)</sup>.

200 mg  $\Delta^5$ -Androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-17-monoacetat (VII) wurden in bekannter Weise nach Oppenauer dehydriert. Aus Essigester-Petroläther umkrystallisiert schmolz das erhaltene Testosteron-acetat (VIIIb) bei 136—137°.



## Testosteron (VIIIa) aus Pregnenolon (II).

630 mg Pregnenolon (II) oxydierten wir, analog wie bei der Herstellung des Androstendiol-17-monoacetates VII beschrieben, mit 915 mg Benzopersäure in 5,1 cm<sup>3</sup> Chloroform, ohne Verwendung von p-Toluolsulfosäure. Die ketonischen Anteile, die nach der Trennung mit Girard-Reagens P anfielen, wurden zur Verseifung in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst

<sup>1)</sup> L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 1264 (1935); A. Butenandt und G. Hanisch, Z. physiol. Ch. **237**, 89 (1935). <sup>2)</sup> R. V. Oppenauer, R. **56**, 137 (1937).

und mit einer Lösung von 80 mg Pottasche in 1 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 cm<sup>3</sup> Methanol während 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen der Verseifungslösung mit Äther wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl chromatographierten wir an 20 g Aluminiumoxyd. Mit Benzol wurden nacheinander 60 mg Progesteron (IX) 50 mg Pregnenolon (II) und 70 mg Testosteron (VIIIa) eluiert. Nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Isopropyläther und Sublimation im Hochvakuum schmolz das Testosteron (VIIIa) bei 149–150°.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,12 H 9,79 % Gef. C 79,09 H 9,75%

$[\alpha]_D^{23} = +106^\circ \pm 4^\circ$  (c = 1,414 in Alkohol).

Die nicht-keetonischen Anteile gaben nach Chromatographie an 6 g Aluminiumoxyd noch 75 mg  $\Delta^5$ -Androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-17-monoacetat (VII).

#### Verbindung X.

630 mg Pregnenolon (II) wurden, wie bei der Herstellung des Monoacetates VII beschrieben, mit 1,1 g Phtalmonopersäure in 5 cm<sup>3</sup> Äther ohne Verwendung von p-Toluolsulfosäure 14 Tage bei Zimmertemperatur oxydiert. Die mit 80 mg Pottasche, 15 cm<sup>3</sup> Methanol und 1 cm<sup>3</sup> Wasser verseiften ketonischen Anteile chromatographierten wir an 20 g Aluminiumoxyd. Mit Benzol wurden nacheinander Progesteron (IX) vom Smp. 126–127°,

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 80,32 H 9,45%

$[\alpha]_D^{20} = +201^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,964 in Chloroform).

Verbindung X vom Smp. 227–228,5°,

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,47 H 9,40%

$[\alpha]_D^{22} = +115^\circ \pm 5^\circ$  (c = 0,139 in Chloroform)

und Testosteron (VIIIa) vom Smp. 150–151° eluiert.

#### Umsetzung von 4-Brom-12 $\alpha$ -acetoxy-pregnan-3,20-dion (XI) mit Benzopersäure.

Zu 1,34 g 4-Brom-12 $\alpha$ -acetoxy-pregnan-3,20-dion (XI) gaben wir unter Eiskühlung 4,2 cm<sup>3</sup> Chloroform, das 835 mg Benzopersäure enthielt, und anschliessend noch 0,42 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Lösung von Schwefelsäure in Eisessig. Die Lösung blieb während 14 Tagen im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zusatz von Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei 30° eingedampft. Um das Chloroform vollständig zu entfernen, wurde noch zweimal mit Benzol im Vakuum abgedampft. Zur Abspaltung von Bromwasserstoff kochten wir den Rückstand mit 20 cm<sup>3</sup> Pyridin während 5 Stunden im Stickstoffstrom unter Rückfluss. Nach Verdünnen mit Äther wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde während 48 Stunden mit 20 cm<sup>3</sup> 0,2-n. Salzsäure in absolutem Methanol bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anschliessend wurde mit Wasser und Äther versetzt. Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung chromatographierten wir an 35 g Aluminiumoxyd. Mit Benzol wurden 100 mg der Verbindung XII vom Smp. 178,5–179° eluiert.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,08 H 8,30%

$[\alpha]_D^{21} = +188^\circ \pm 4^\circ$  (c = 1,083 in Chloroform).

Beim Versuch der Acetylierung von XII mit einer Mischung von Pyridin und Acetanhydrid wurde unverändertes XII zurückerhalten.

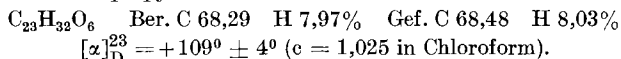
Aus den Benzol-Äther- und Äther-Eluaten liessen sich nach Umkrystallisation aus Aceton-Isopropyläther 130 mg der Verbindung XIV vom Smp. 211,5–212,5° gewinnen.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,85 H 8,21%

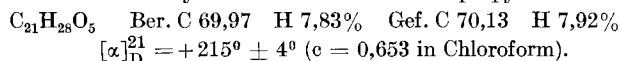
$[\alpha]_D^{22} = +55^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,546 in Chloroform).



Acetat XIII: 45 mg des Alkohols XIV wurden mit 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,75 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 1 Stunde auf 55—60° erwärmt. Das erhaltene Acetat XIII schmolz nach Umlösen aus Aceton-Isopropyläther und Sublimation im Hochvakuum bei 181,5—182,5°.



Keton XV: Zu einer Lösung von 60 mg der Verbindung XIV in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig und 1 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff gaben wir unter Eiskühlung eine Lösung von 30 mg Chromtrioxyd in 1 Tropfen Wasser und 1 cm<sup>3</sup> Eisessig. Die Oxydations-Lösung blieb  $\frac{1}{4}$  Stunde in Eiswasser und  $\frac{3}{4}$  Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde bei 0° mit einer gesättigten, eisgekühlten Natriumsulfit-Lösung versetzt. Nach Zusatz von Wasser und Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Keton XV schmolz nach Umkrystallisieren aus Aceton-Isopropyläther bei 206,5—207,5°.



#### Ätiocholan-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol.

Zu 90 g 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxy-pregnan-20-on gaben wir unter Eiskühlung 440 cm<sup>3</sup> Chloroform, das 68,6 g Benzopersäure enthielt, und 44 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Lösung von Schwefelsäure in Eisessig. Die Oxydationsmischung blieb während 10 Tagen in einem mit Wasser gefüllten Gefäß unter Lichtausschluss bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zusatz von Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Den Rückstand kochten wir zur Verseifung mit einer Lösung von 60 g Natronlauge in 850 cm<sup>3</sup> Methanol und 50 cm<sup>3</sup> Wasser 1 Stunde unter Rückfluss. Ein Teil des Methanols wurde darauf im Vakuum abgedampft. Nach Zusatz von 6 l Äther und Wasser schied sich das Triol bereits zum Teil in Form feiner Nadeln aus. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser neutral gewaschen und auf 600 cm<sup>3</sup> eingengt. Nach Abkühlen auf -10°, Filtrieren und Nachwaschen mit Äther erhielten wir 46,3 g des Triols vom Smp. 231—232°. Zur Abtrennung von unumgesetztem Material kochten wir die eingedampfte Mutterlauge mit 20 g Girard-Reagens P, 40,4 g Eisessig und 400 cm<sup>3</sup> Methanol während 1 Stunde unter Rückfluss. Darauf wurde auf Eis gegossen, das 32 g Soda enthielt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus Äther und Essigester konnten weitere 730 mg Triol erhalten werden.

Die wässrige Lösung (5 l), die die ketonischen Anteile enthielt, wurde mit 400 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure versetzt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Ausschütteln mit Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus Essigester erhielten wir 6,17 g 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dioxy-pregnan-20-on vom Smp. 165,5—166,5°<sup>1)</sup>.

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

#### Zusammenfassung.

Während Marker durch Behandlung von Pregnenolon-acetat mit Sulfomonopersäure nach Verseifung Androstendiol in ganz geringer Ausbeute erhielt, ergab uns der entsprechende Abbau von Pregnenolon bzw. seinem Acetat mit Benzo- oder Phtalmonopersäure in Gegenwart von Säuren ca. 60% Androstendiol-mono- bzw. -diacetat.

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

<sup>1)</sup> W. M. Hoehn und H. L. Mason, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).