

7. Zusammenfassung.

E. B. Wilson hat ein vereinfachtes Verfahren zur Berechnung der Normalschwingungen beliebiger Molekeln angegeben. In der vorliegenden Arbeit wurden für anschauliche innere Valenzkoordinaten die Elemente berechnet, die für einfache Molekelformen innerhalb dieses Verfahrens benötigt werden.

Der Rockefeller Foundation in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

237. Über Steroide.

91. Mitteilung¹⁾.

Abbau von Pregnenolon zu Androstendion

von **J. Schmidlin** und **K. Miescher**.

(25. VI. 49.)

Wie in einer vorangehenden Mitteilung²⁾ gezeigt wurde, lässt sich Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on auf einfache Weise in Testosteron überführen. Wir haben inzwischen das leicht zugängliche Pregnenolon auf anderem Wege auch zu Δ^4 -Androsten-3,17-dion abgebaut, worüber im folgenden kurz berichtet sei.

Als Ausgangsmaterial wählten wir das bekannte Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-benzal-pregnen (I), welches aus Pregnenolon durch Kondensation mit Benzaldehyd leicht herzustellen ist³⁾. In der Benzalverbindung I wurde die 20-Ketogruppe nach der Methode von *Meerwein-Ponndorf* zur sekundären Carbinolgruppe reduziert und so das Diol II, offenbar ein Gemisch der in 20-Stellung epimeren Oxyverbindungen, in vorzüglicher Ausbeute erhalten. II lieferte mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin glatt das sterisch noch uneinheitliche Diacetat III.

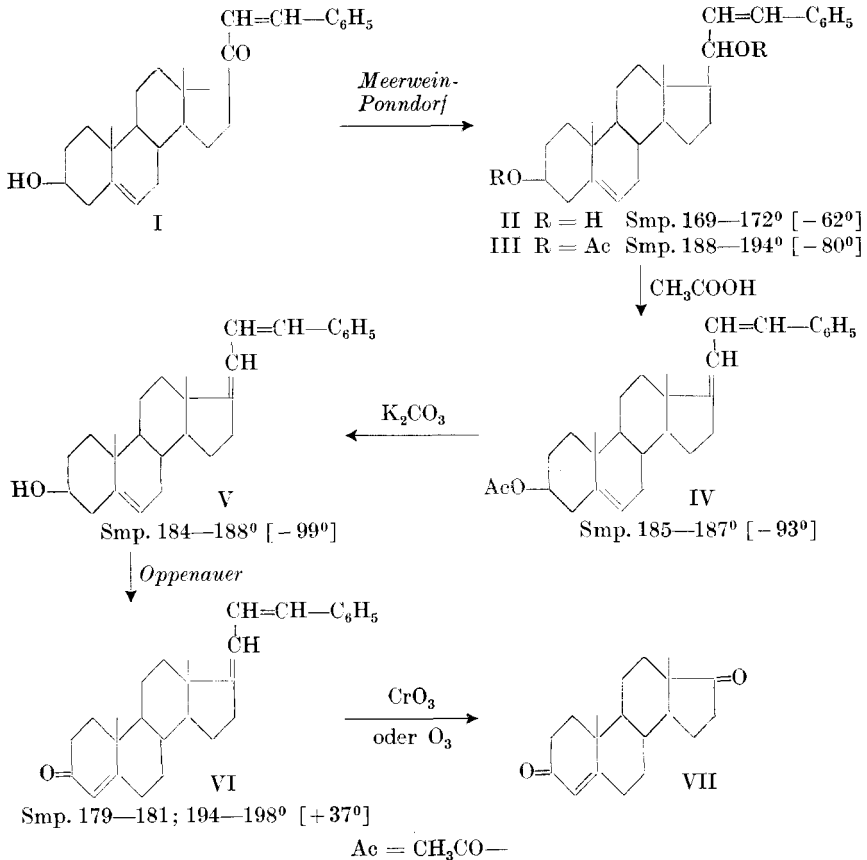
Die freie 20-Oxy-Verbindung II spaltete in siedendem Eisessig leicht Wasser ab. Unter gleichzeitiger Acetylierung der Hydroxylgruppe in 3-Stellung entstand dabei in guter Ausbeute das in der Seitenkette konjugiert ungesättigte $\Delta^{5;17}$ -3 β -Acetoxy-21-benzal-pregnadien (IV), und zwar bevorzugt eines der vier theoretisch möglichen cis-trans-Isomeren. Im Unterschied zu II, das in Tetrachlorkohlensstoff-Lösung auf Zusatz von Tetranitromethan bloss eine hellgelbe

¹⁾ 90. Mitteilung, siehe *Helv.* **32**, 1768 (1949).

²⁾ *P. Wieland* und *K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1768 (1949).

³⁾ *R. E. Marker*, *E. L. Wittle*, *E. M. Jones* und *H. M. Crooks*, *Am. Soc.* **64**, 1282 (1942); *L. Velluz* und *A. Petit*, *Bull.* **12**, 949 (1945).

Färbung hervorbringt, gibt das Trien IV unter denselben Bedingungen eine prachtvoll kirschrote Farbreaktion.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht in Chloroform.

Vom Seitenkettendien IV wurde der Abbau zur 17-Ketostufe nun wie folgt durchgeführt: Wir verseiften IV zur freien Oxyverbindung V und dehydrierten diese anschliessend nach der Methode von *Oppenauer* mit 82-proz. Ausbeute zum Δ^4 ; 17-3-Keto-21-benzal-pregnadien (VI). Der oxydative Abbau des Keto-triens VI mittels Chromsäure oder Ozon lieferte Δ^4 -Androsten-3,17-dion (VII).

Experimenteller Teil¹⁾.

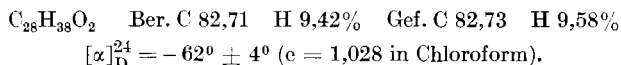
Δ^5 -3 β ,20-Dioxy-21-benzal-pregnen (II).

6,07 g Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-benzal-pregnen (I) und 24,5 g Aluminiumisopropylat wurden in 480 cm³ wasserfreiem Isopropanol gelöst und das Gemisch zur Entfernung des bei der Reduktion entstehenden Acetons während 8 Stunden einer langsamen Destillation unterworfen. Nach 5stündigem Sieden gab eine Probe des Destillats mit Dinitrophenyl-

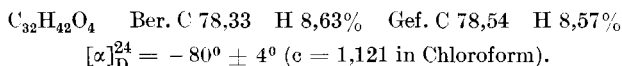
¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

hydrazin keine Fällung mehr. Das schliesslich auf ein Volumen von ca. 150 cm³ konz. Reaktionsgemisch liess man erkalten, versetzte mit *Seignette*-Salzlösung und nahm das entstandene Diol in Methylenchlorid auf. Es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus der auf ein kleines Volumen eingezogenen Lösung krystallisierte das Diol grossenteils aus. Wir erhielten nach vorsichtigem Zusatz von Petroläther 5,74 g farblose Krystalle¹⁾ vom Smp. 163–166°. Ausbeute 94% der Theorie.

Nach einer weiteren Umkrystallisation aus Methylenchlorid-Petroläther schmolz das $\Delta^{5:17}$ -3 β ,20-Dioxy-21-benzal-pregnolen (II) bei 169–172°.

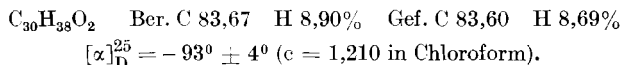


Durch zweistündiges Erhitzen von II mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin auf dem Wasserbad erhielten wir nach der üblichen Aufarbeitung das Diacetat III. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lag der Schmelzpunkt bei 188–194°.



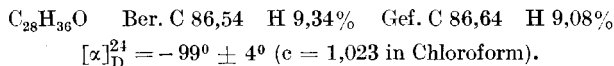
$\Delta^{5:17}$ -3 β -Acetoxy-21-benzal-pregnadien (IV).

Zur Wasserabspaltung wurde eine Lösung von 4,07 g des Diols II in 80 cm³ Eisessig 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das in üblicher Weise aufbereitete Reaktionsprodukt gab aus Äther krystallisiert insgesamt 3,06 g des Trien-acetats IV in Nadeln vom Smp. 175–180°. Beim Umlösen aus Äther stieg der Schmelzpunkt auf 185–187°. Zur Analyse wurde im Schiffchen 2 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.



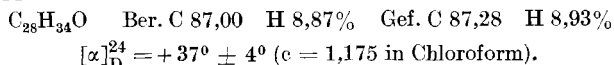
$\Delta^{5:17}$ -3 β -Oxy-21-benzal-pregnadien (V).

Eine Suspension von 2,15 g $\Delta^{5:17}$ -3 β -Acetoxy-21-benzal-pregnadien (IV) vom Smp. 175–180° in 110 cm³ Methanol wurde nach Zugabe von 1,40 g Kaliumcarbonat in 14 cm³ Wasser 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das in Methanol selbst in der Wärme schwer lösliche Verseifungsprodukt schied sich nach dem Erkalten fast vollständig in schön krystallisierter Form aus. Es wurde abgesaugt, mit Methanol und Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,90 g Nadelchen vom Smp. 184–188°. Die Mischprobe mit dem fast gleich schmelzenden Ausgangsstoff IV zeigte eine starke Schmelzpunktserniedrigung.



$\Delta^{4:17}$ -3-Keto-21-benzal-pregnadien (VI).

972 mg $\Delta^{5:17}$ -3 β -Oxy-21-benzal-pregnadien (V) wurden mit 160 cm³ Toluol und 20 cm³ Cyclohexanon übergossen und die Lösung durch Abdestillieren von Toluol entwässert. Wir gaben sodann 500 mg Aluminiumisopropylat zu und hielten 30 Minuten lang im Sieden. Das abgekühlte Gemisch versetzte man mit 60 cm³ molarer *Seignette*-Salzlösung und behandelte mit Wasserdampf. Das in der üblichen Weise aufgearbeitete Reaktionsprodukt krystallisierte aus Äther. Wir erhielten insgesamt 792 mg $\Delta^{4:17}$ -3-Keto-21-benzal-pregnadien (VI). Ausbeute 82% der Theorie. Eine zweimal aus Äther umgelöste Probe zeigte den Doppelschmelzpunkt 179–181° und 194–198°.

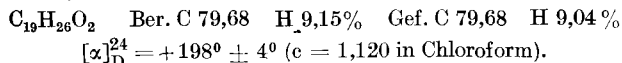


¹⁾ Vermutlich handelt es sich um das Gemisch der beiden in 20-Stellung epimeren Alkohole.

Δ^4 -Androsten-3,17-dion (VII) aus VI.

a) Mit Chromsäure.

Eine Lösung von 193 mg Δ^4 ; 17-3-Keto-21-benzal-pregnadien (VI) in 4,5 cm³ Äthylenchlorid und 25 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzte man bei 25° unter Rühren langsam mit einer Lösung von 280 mg Chromtrioxyd in 12,5 cm³ 90-proz. Essigsäure. Nach 16 Stunden wurde das überschüssige Chromtrioxyd vorsichtig mit Hydrogensulfit zerstört. Die in gewohnter Weise isolierten neutralen Oxydationsprodukte wurden an 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Hexan-Benzol-Gemisch (1:1) eluierte Substanz kristallisierte beim Befeuchten mit Petroläther fast vollständig. Aus Äther-Petroläther erhielten wir Prismen vom Smp. 169—171°. Das Produkt erwies sich in der Mischprobe als identisch mit Δ^4 -Androsten-3,17-dion.



b) Mit Ozon.

193 mg Keto-trien VI lösten wir in 150 cm³ wasserfreiem Essigester, kühlten auf -25° ab und leiteten während 6½ Minuten einen trockenen 3,95-proz. Ozon-Sauerstoffstrom ein. Nach dem Abblasen des überschüssigen Ozons mit Stickstoff gab man 20 cm³ Eisessig und etwas Zinkstaub zu und rührte bei Raumtemperatur 1 Stunde lang. Die vom Zinkstaub abfiltrierte Lösung wurde sinngemäss wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Wir erhielten ebenfalls reines Δ^4 -Androsten-3,17-dion (VII).

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

Zusammenfassung.

Es wird die Überführung von Δ^5 -Pregnenolon über dessen Benzylidenverbindung in Androstendion beschrieben.

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

238. Etudes sur les matières végétales volatiles XCI¹⁾. Sur les conversions du méthyl-3-linalol en méthyl-3-citral et des nérolidols en farnésals

par Yves-René Naves.

(25 VI 49)

A. V. Grampoloff, P. Bachmann et moi-même avons effectué en 1944 la synthèse d' α -irones racémiques à partir du méthyl-3-linalol par deux voies: l'une consistait en la conversion de cet alcool en méthyl-3-géranol (ou en méthyl-3-nérol) dont le traitement selon *Oppenauer*, en présence d'un excès d'acétone, livra des pseudo-irones; l'autre en la conversion directe du méthyl-3-linalol en méthyl-3-

¹⁾ XCème communication: Helv. **32**, 1351 (1949).