

255. Über Steroide.

92. Mitteilung.¹⁾

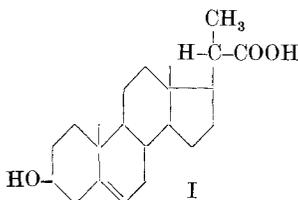
Abbau der Oxy-bisnor-cholensäure III.
Beitrag zur Asymmetrie am Kohlenstoffatom 20

von P. Wieland und K. Miescher.

(19. VIII. 49.)

A. Abbau der Oxy-bisnor-cholensäure.

Nachdem sich der Ersatz der Methylketon-Gruppe von Pregnan-Derivaten durch die Acetoxy-Gruppe mit Hilfe von Persäuren als besonders erfolgreich erwiesen hatte²⁾, schien es verlockend, dieses Verfahren auch zum Abbau der Δ^5 -3 β -Oxy-bisnor-cholensäure (I) zu versuchen.



Über das Chlorid ihres Acetates ist mit Hilfe von Dimethylzink oder besser Dimethylcadmium das Δ^5 -3 β -Acetoxy-nor-cholen-22-on (II) in sehr guter Ausbeute zu erhalten³⁾⁴⁾. Es gelang nun in der Tat, das Methylketon II, unter vorübergehendem Schutz der Doppelbindung mit Brom, durch Einwirkung von Benzopersäure in Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol-diacetat (III)⁵⁾⁶⁾ überzuführen. Diese Einlagerung von Sauerstoff zwischen die Keto-Gruppe und das tertiäre Kohlenstoffatom 20 erfordert, entsprechend der Reaktionsträgheit des Methylketons II, energische Bedingungen, insbesondere eine hohe Konzentration an Persäure. Hier wirkte sich deshalb der schon in der Pregnanreihe vorteilhafte Zusatz eines Katalysators, wie Schwefelsäure, besonders günstig aus⁷⁾.

¹⁾ 91. Mitt. siehe Helv. **32**, 1795 (1949).

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

³⁾ A. Wettstein, Helv. **24**, 311 (1941).

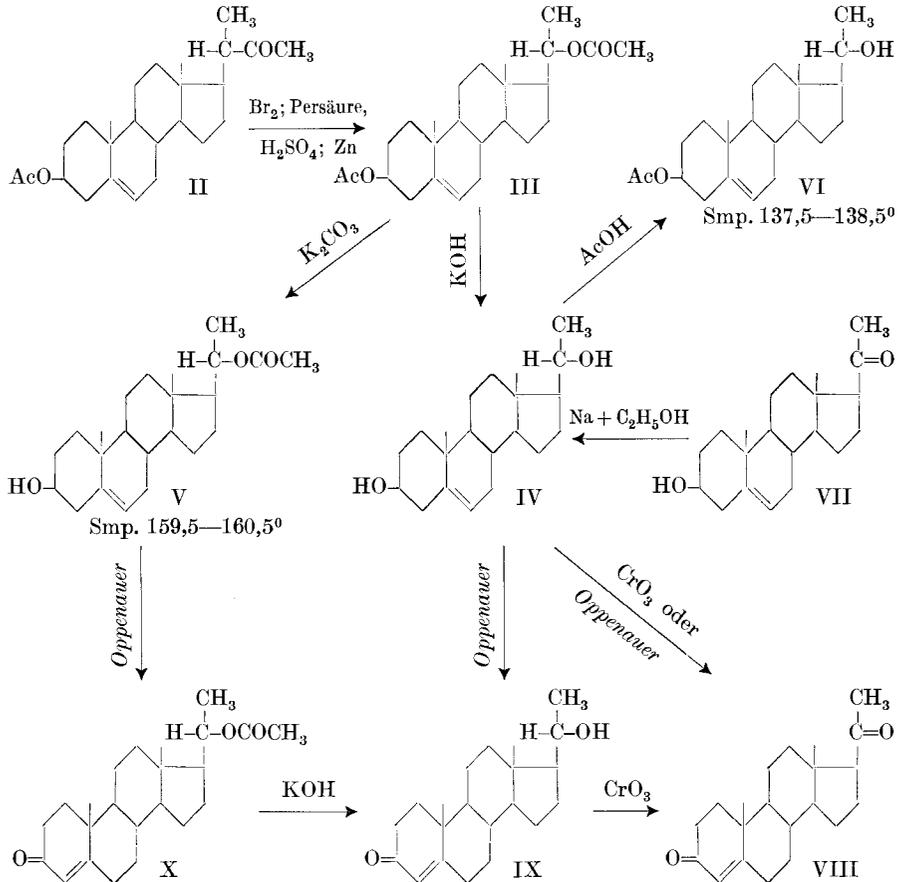
⁴⁾ W. Cole und P. L. Julian, Am. Soc. **67**, 1369 (1945).

⁵⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks und E. L. Wittbecker, Am. Soc. **63**, 777 (1941).

⁶⁾ H. Hirschmann und F. B. Hirschmann, J. Biol. Chem. **157**, 601 (1945).

⁷⁾ Von S. L. Fries, Am. Soc. **71**, 2571 (1949), wurde inzwischen am Beispiel cyclischer Ketone gezeigt, dass die Oxydation mit Benzopersäure durch organische Säuren wie Benzoesäure und Essigsäure katalysiert wird.

Bei der Verseifung des Acetates III mit Kalilauge entstand das Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol (IV)¹⁾²⁾³⁾⁴⁾, das mit einem durch Reduktion von Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on (VII) mit Natrium und Äthylalkohol erhaltenen Vergleichspräparat übereinstimmte⁵⁾.



Dasselbe Diol wurde von *Marker und Rohrmann*⁶⁾ im Harn trächtiger Stuten, von *Hirschmann und Hirschmann*⁷⁾ im Harn eines Knaben mit Nebennierenrindencarcinom

1) *R. E. Marker, H. M. Crooks und E. L. Wittbecker, Am. Soc. 63, 777 (1941).*

2) *R. E. Marker und E. Rohrmann, Am. Soc. 60, 1565 (1938).*

3) *R. E. Marker, T. Tsukamoto und T. L. Turner, Am. Soc. 62, 2525 (1940).*

4) *R. E. Marker, Am. Soc. 69, 2395 (1947).*

5) Diese Reduktion wurde nach der Vorschrift von *R. E. Marker und Mitarb., Am. Soc. 63, 777 (1941)*, zur Umwandlung von $\Delta^{5,16}$ -Pregnen-3 β -ol-20-on in Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol ausgeführt. Wie aus dem tiefen und unscharfen Schmelzpunkt unseres Rohproduktes geschlossen werden kann, verläuft sie sterisch nicht ganz einheitlich. Vgl. *Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. 29, 33 (1946).*

6) *R. E. Marker und E. Rohrmann, Am. Soc. 60, 1565 (1938).*

7) *H. Hirschmann und F. B. Hirschmann, J. Biol. Chem. 157, 601 (1945).*

und von *Schiller* und Mitarbeitern¹⁾ im Harn einer Frau mit Nebennierenrindencarcinom sowie eines Mädchens, das an Virilismus litt, gefunden.

Die Verseifung des Diacetates III mit Pottasche in Methanol führte zum Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol-20-monoacetat (V), während das stellungsisomere 3 β -Monoacetat VI aus dem Diol IV durch Kochen mit Eisessig entstand. Das 20-Monoacetat V dürfte mit dem von *Schiller* und Mitarbeitern¹⁾ beschriebenen Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol-monoacetat identisch sein.

Das Diol IV lässt sich mit Chromsäure unter intermediärem Schutz der Doppelbindung zu Progesteron (VIII) oxydieren²⁾³⁾. Bei der Dehydrierung nach *Oppenauer* entstanden neben Progesteron geringe Mengen an Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol (IX)⁴⁾⁵⁾, das mit Chromsäure gleichfalls in Progesteron (VIII) übergeht⁴⁾. Der Ketoalkohol IX wurde nun auch durch Behandlung des Monoacetates V nach *Oppenauer* und nachträgliche Verseifung des entstandenen Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol-acetats (X)⁵⁾ erhalten.

Aus dem Methylketon II liess sich das Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol (IV) in 73,5-proz. Ausbeute gewinnen. Die Gesamtausbeute an Progesteron aus der freien Bismorsäure (I) betrug damit 40%. Der Vergleich mit andern bis heute bekannten Verfahren zur Gewinnung von Progesteron aus I ergibt folgendes Bild:

- | | |
|---|-----|
| a) Über das 20-Phenylketon (<i>Wieland</i> und <i>Miescher</i>) ⁶⁾ | 7% |
| b) Über das Diphenylcarbinol (<i>Barbier-Wieland-Abbau</i>). | 16% |
| c) Über die 20-Methylen-Verbindung (<i>Meystre</i> und <i>Miescher</i>) ⁷⁾ | 18% |
| d) Über das Azid (<i>Curtius'scher</i> Abbau) | 30% |
| e) Nach dem vorliegenden Persäure-Verfahren | 40% |

Von den bekannten Verfahren ist somit das hier beschriebene weitaus das ergiebigste.

Wie bereits bemerkt, zeichnet sich das Methylketon II, analog der Bismorsäure I, durch Reaktionsträgheit aus. So konnten wir, nach der von *Marshall*, *Kritchevsky*, *Lieberman* und *Gallagher*⁸⁾ bei 20-Keto-pregnanen mit Erfolg verwendeten Methode, daraus kein Enolacetat erhalten. Statt dessen fand unter dem Einfluss der p-Toluolsulfosäure und des Acetanhydrids eine teilweise Epimerisierung am Kohlenstoffatom 20 zum Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-iso-

¹⁾ *S. Schiller*, *A. M. Miller*, *R. I. Dorfman*, *E. L. Sevringhaus* und *E. P. McCullagh*, *Endocrinology* **37**, 322 (1945).

²⁾ *R. E. Marker* und *E. Rohrmann*, *Am. Soc.* **60**, 1565 (1938).

³⁾ *R. E. Marker*, *Am. Soc.* **69**, 2395 (1947).

⁴⁾ *R. E. Marker*, *H. M. Crooks* und *E. L. Wittbecker*, *Am. Soc.* **63**, 777 (1941).

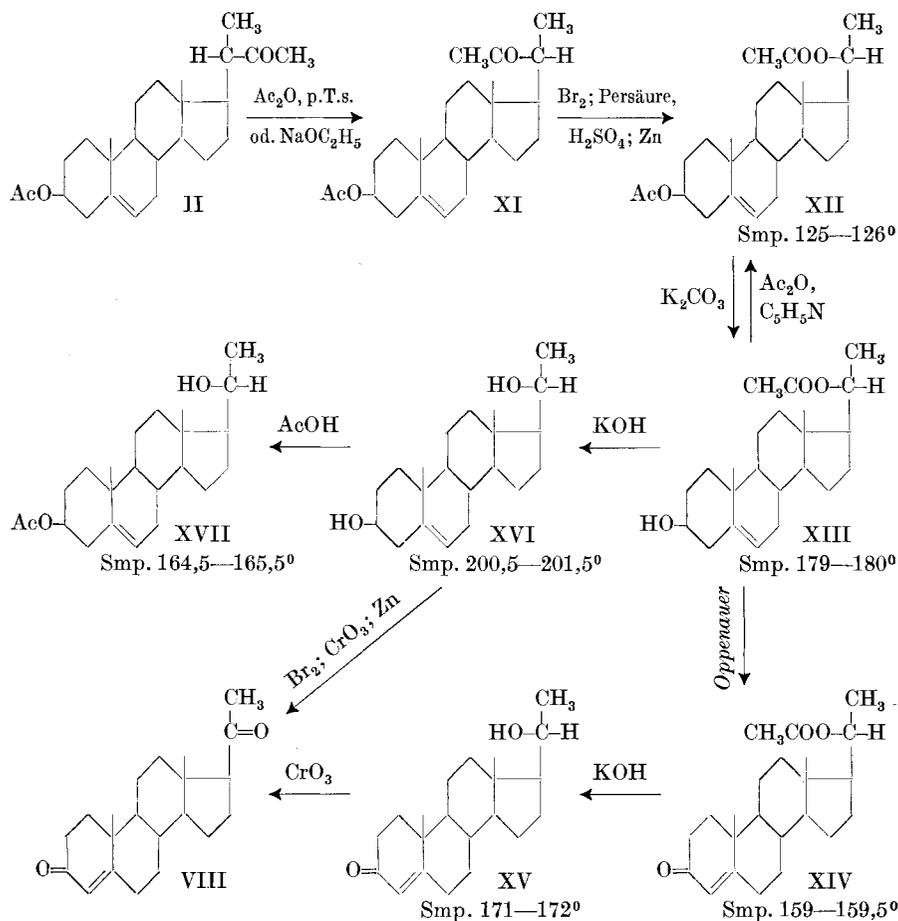
⁵⁾ *A. Butenandt* und *J. Schmidt*, *B.* **67**, 2092 (1934).

⁶⁾ *P. Wieland* und *K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1764 (1949).

⁷⁾ *Ch. Meystre* und *K. Miescher*, *Helv.* **32**, 1758 (1949).

⁸⁾ *C. W. Marshall*, *T. H. Kritchevsky*, *S. Lieberman* und *T. F. Gallagher*, *Am. Soc.* **70**, 1837 (1948).

norcholen-22-on (XI) statt¹⁾. Dieses 20-iso-Methylketon wurde nun auf gleiche Weise wie das Methylketon II der Oxydation mit Benzopersäure unterworfen. Dabei entstand Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 β -diol-di-acetat (XII), das in roher Form mit methanolischer Pottasche partiell zum entsprechenden 20-Monoacetat (XIII) verseift wurde. Letzteres lieferte durch Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin das Diacetat XII zurück.



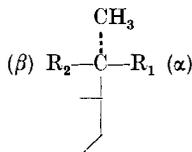
Dehydrierung von XIII nach *Oppenauer* ergab Δ^4 -3-Ketopregnen-20 β -ol-acetat (XIV), bzw. nach Verseifung mit methanolischer Kalilauge Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 β -ol (XV), das bei der Oxydation mit Chromsäure in Progesteron (VIII) überging. Andererseits

¹⁾ Unter der Einwirkung von Alkali wurde die Epimerisierung des Methylketons II bereits von *Cole* und *Julian* (l. c.) beobachtet. Die Umlagerung konnte dabei so geleitet werden, dass man zu einheitlichem XI gelangte; mit p-Toluolsulfosäure-Acetanhydrid hingegen entstehen schwer trennbare Gemische.

entstand durch Verseifung von XIII mit methanolischer Kalilauge das Δ^5 -Pregnen- $3\beta,20\beta$ -diol (XVI), welches sich durch Oxydation mit Chromsäure, unter intermediärem Schutz der Doppelbindung mit Brom, ebenfalls in Progesteron (VIII) umwandeln liess. Dadurch ist bewiesen, dass sich die Diole IV und XVI nur durch Isomerie am Kohlenstoffatom 20 unterscheiden. Zu Vergleichszwecken wurde schliesslich XVI mit siedendem Eisessig partiell zum Δ^5 -Pregnen- $3\beta,20\beta$ -diol-3-monoacetat (XVII) acetyliert.

B. Zur Asymmetrie am Kohlenstoffatom 20.

Marker und Mitarbeiter¹⁾ bezeichneten die unter sich übereinstimmende Stellung der 20-Oxy-Gruppe in den im Harn vorkommenden 3,20 Diolen der Pregnan-Reihe mit α , die entgegengesetzte Stellung mit β . *Prins* und *Reichstein*²⁾ benützten die Indices α und β zur willkürlichen Unterscheidung in 20-Stellung isomerer 17,20-Dioxy-pregnane. *Sarett*³⁾ konnte kürzlich durch Kombination gewisser Befunde von *Butenandt*⁴⁾ und von *Reichstein*²⁾ darlegen, dass die Nomenklatur von *Reichstein* mit derjenigen von *Marker* übereinstimmt. *Fieser* und *Fieser*⁵⁾ bezeichnen nun denjenigen Substituenten am Kohlenstoffatom 20 als α -ständig, der rechts steht und



als β -ständig denjenigen der links steht, sofern man sich das Kohlenstoffatom 21 maximal nach hinten gedreht denkt.

Damit wird Übereinstimmung mit den von *Reichstein* gewählten Bezeichnungen erzielt.

Wie in den Arbeiten von *Fieser*⁵⁾, *Sarett*³⁾ sowie *Klyne* und *Barton*⁶⁾ gezeigt wurde, erfolgt durch Acetylierung von 20α - bzw. 20β -Oxy-pregnanen eine Verschiebung der molekularen Drehwerte nach der negativen bzw. positiven Seite. Dies stimmt auch für die hier beschriebenen 20β -Oxy-pregnane und ihre Acetate, während bei den 20α -Oxy-pregnanen keine nennenswerte Verschiebung eintritt (Tabelle I). Des weiteren lässt sich die Feststellung von *Fieser*⁵⁾ bestätigen, dass ein acetyliertes 20β -Oxy-steroid bedeutend stärker

¹⁾ R. E. Marker, O. Kamm, E. L. Wittle, T. S. Oakwood, E. J. Lawson und J. F. Laucius, Am. Soc. **59**, 2291 (1937).

²⁾ D. A. Prins und T. Reichstein, Helv. **23**, 1490 (1940).

³⁾ L. H. Sarett, Am. Soc. **71**, 1175 (1949).

⁴⁾ A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé, B. **72**, 1960 (1939).

⁵⁾ L. F. Fieser und M. Fieser, Exper. **4**, 285 (1948).

⁶⁾ W. Klyne und D. H. R. Barton, Am. Soc. **71**, 1500 (1949).

rechtsdrehend bzw. weniger linksdrehend ist als das acetylierte α -Epimere.

Wie unsere frühere Arbeit ergab¹⁾, verläuft der Persäure-Abbau der 20-Keto-pregnane zu 17-Oxy-androstanen sehr wahrscheinlich ohne sterische Umlagerung. Sollte dies allgemein zutreffen, so müsste der an C₂₀ befindlichen Seitenkette der natürlichen Sterine und Gallensäuren α -Stellung zukommen, gelangten wir doch beim Persäure-Abbau der Oxy-bisnor-choleensäure (I) zu 20 α -Oxy-pregnen-Derivaten.

Tabelle I.

Verbindung	[M] _D 20-Oxy	[M] _D 20-Acetoxy	Δ
Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol	- 192 ²⁾	- 194	- 2
Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol-3-monoacetat	- 223	- 223	0
Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol	+ 329	+ 322	- 7
Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 β -diol	- 204	- 148	+ 56
Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 β -diol-3-monoacetat	- 245	- 157	+ 88
Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 β -ol	+ 266	+ 500	+ 234

Demgegenüber halten *Fieser* und *Fieser* auf Grund des Vergleiches der Drehungen von in 20-Stellung isomeren Gallensäure-estern mit 20-Oxy-pregnanen unter Anwendung der von *Marker*³⁾ an optisch aktiven Verbindungen mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom gewonnenen empirischen Regel die β -Stellung der normalen Seitenkette an C₂₀ für wahrscheinlicher. Da jedoch das Kohlenstoffatom 20 durch das dazu benachbarte Asymmetriezentrum C₁₇ zweifellos beeinflusst wird, erscheint es uns fraglich, ob sich die unter einfacheren Verhältnissen abgeleitete *Marker*'sche Regel auf den vorliegenden Fall übertragen lässt. Zur endgültigen Abklärung wäre naturgemäss noch weiteres Vergleichsmaterial sehr erwünscht.

Experimenteller Teil⁴⁾.

Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 α -diol-diacetat (III).

Zu einer Lösung von 1,93 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-norcholen-20-on (II) in 5 cm³ Chloroform gaben wir unter Eiskühlung tropfenweise 800 mg Brom, gelöst in 5,8 cm³ Tetrachlorkohlenstoff. Nach Entfärbung der Lösung wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Den Rückstand versetzten wir unter Eiskühlung mit 8,5 cm³ Chloroform, das 1,5 g Benzopersäure enthielt, und anschliessend mit 0,85 cm³ 10-proz. Schwefelsäure in Eisessig. Die Reaktionslösung blieb während 12 Tagen bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Darauf wurde mit Wasser und Äther versetzt. Die ätherische Lösung wurde je 1mal mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Zur Entbromierung östen wir den Rückstand in 40 cm³ Eisessig und gaben innert 1 Stunde unter Rühren

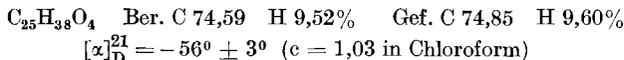
¹⁾ P. Wieland und K. Miescher, Helv. **32**, 1768 (1949).

²⁾ Drehung des Halbhydrates.

³⁾ R. E. Marker, Am. Soc. **58**, 976 (1936).

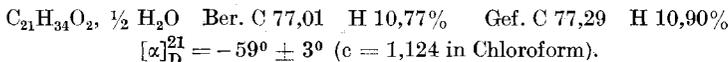
⁴⁾ Sämtliche Schmelzpunkte wurden mit kurzen Thermometern bestimmt.

portionenweise 10 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. Aus Methanol krystallisierten 1,46 g Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol-diacetat (III). Zur Analyse wurde aus Methanol umgelöst: Smp. 142—143°.

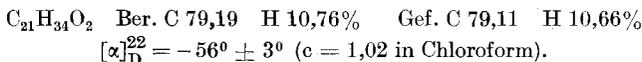


Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol (IV).

a) Aus Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol-diacetat (III): 1,46 g des Diacetates III wurden mit 60 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Äther und Wasser wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Methanol krystallisierten 990 mg Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol (IV) vom Smp. 174—175°. Die Mutterlauge vereinten wir mit dem Rückstand der eingedampften Mutterlauge des Diacetates III, der auf gleiche Weise mit 20 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge verseift worden war. Nach Chromatographie an Aluminiumoxyd erhielten wir weitere 180 mg Diol IV vom Smp. 174—175°. Zur Analyse wurde weiter aus Methanol umkrystallisiert und bei 160° im Hochvakuum sublimiert: Smp. 177—178°.

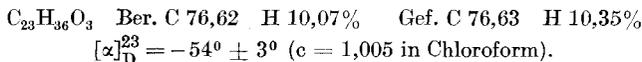


b) Aus Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on (VII): Zu einer Lösung von 1 g Pregnenolon (VII) in 100 cm³ siedendem Alkohol gaben wir 5 g Natrium. Nachdem sich alles Natrium umgesetzt hatte, wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Um die Halbhydrat-Bildung zu vermeiden, wurde das aus Äther, Essigester und Methanol umkrystallisierte und im Hochvakuum sublimierte Präparat bis unmittelbar vor der Einwage im evakuierten Rohr belassen. Das erhaltene Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol (IV) schmolz bei 176—177° und gab im Gemisch mit dem gemäss a) erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.



Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol-20-monoacetat (V).

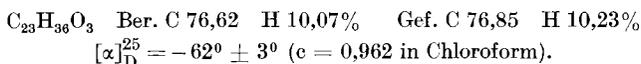
Eine Lösung von 100 mg Diacetat III und 10 mg Pottasche in 3 cm³ Methanol und 0,2 cm³ Wasser wurde während $\frac{1}{4}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser und Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Monoacetat V schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 159,5—160,5°.



Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol-3-monoacetat (VI).

Eine Lösung von 500 mg Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol (IV) in 10 cm³ Eisessig wurde während 2 Stunden im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum chromatographierten wir den Rückstand an 20 g Aluminiumoxyd. Die mit Benzol eluierten Fraktionen wurden vereint und in 60 cm³ Alkohol gelöst. Dann versetzten wir mit einer Lösung von 1,5 g Digitonin in 60 cm³ Alkohol und 30 cm³ Wasser. Nach 3 Stunden wurde von der entstandenen flockigen Fällung abfiltriert, diese mit 80-proz. Alkohol nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Nach Lösen

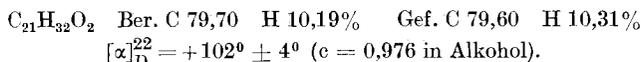
des Rückstandes in 12 cm³ Pyridin wurde in 210 cm³ absoluten Äther gegossen, wobei das Digitonin ausfiel. Die filtrierte ätherische Lösung schüttelten wir mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser aus. Nach Trocknen und Eindampfen wurde das Monoacetat VI erhalten, das nach Umkrystallisation aus Isopropyläther und Sublimation im Hochvakuum bei 137,5–138,5° schmolz.



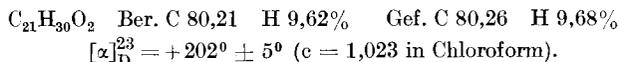
Progesteron (VIII) und Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol (IX) aus IV.

Aus einer Lösung von 1 g Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol (IV) vom Smp. 174–175° in 75 cm³ Toluol und 15 cm³ Cyclohexanon wurden 10 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Darauf gaben wir tropfenweise innert 20 Minuten eine Lösung von 550 mg Aluminiumisopropylat in 10 cm³ Toluol zu. Während dieser Zeit wurden erneut 5 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Anschliessend erhitze man 1 Stunde im Stickstoffstrom zum Sieden. Nach Zusatz von Wasser und Äther wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und im Vakuum bei 100° getrocknet. Den Rückstand chromatographierten wir an 30 g Aluminiumoxyd. Aus den Benzol-Petroläther-Eluaten erhielten wir, nach Umlösen aus Äther-Petroläther, 370 mg Progesteron (VIII).

In den Benzol- und Benzol-Äther-Eluaten befand sich das Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol (IX), das zur Analyse aus Essigsäure umgelöst wurde. Smp. 160,5–161°.

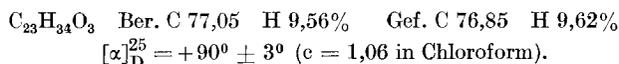


Zur Überführung in Progesteron (VIII) wurden sämtliche Fraktionen, die den Ketoalkohol IX enthielten, vereint und in 5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff und 10 cm³ 95-proz. Eisessig gelöst. Dann gaben wir unter Eiskühlung eine Lösung von 170 mg Chromtrioxyd in 5 cm³ 90-proz. Eisessig zu. Zunächst wurde 15 Minuten in Eiswasser stehen gelassen und dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur. Nach Zugabe von wässriger Natriumsulfit-Lösung und Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand vereinten wir mit der Mutterlauge des oben erhaltenen Progesterons. Darauf wurde in 100 cm³ thiophenfreiem Benzol gelöst und 15 mal mit 10 cm³ 50-Vol.-proz. Schwefelsäure¹⁾ ausgeschüttelt. Die schwefelsauren Auszüge wurden jeweils sofort mit Wasser auf das 10-fache verdünnt und mit Äther ausgezogen. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der ätherischen Lösung hinterblieb ein Öl, das wir bei 120° im Hochvakuum destillierten. Das Destillat wurde an 25 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei wir weitere 325 mg Progesteron (VIII) erhielten, das mit dem oben erhaltenen Progesteron vereint wurde. Smp. 126–127°.



Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol-acetat (X).

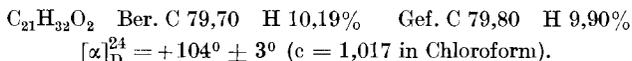
Aus einer Lösung von 600 mg Δ^5 -Pregnen-3 β ,20 α -diol-20-monoacetat (V) in 45 cm³ Toluol und 9 cm³ Cyclohexanon destillierten wir im Stickstoffstrom 6 cm³ Lösungsmittel ab. Zur siedenden Lösung wurden 3 mal in Abständen von 5 Minuten 150 mg Aluminiumisopropylat in 3 cm³ Toluol zugegeben. Dann wurde noch 30 Minuten weitergekocht. Das erhaltene Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol-acetat (X) schmolz nach Umlösen aus Isopropyläther bei 137,5–138,5°.



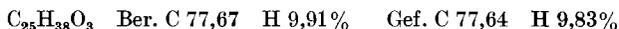
¹⁾ M. Hartmann und A. Wettstein, Helv. 17, 1367 (1934).

Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol (IX) aus (X).

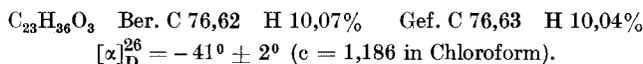
140 mg Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol-acetat (X) wurden mit einer Lösung von 70 mg Kaliumhydroxyd in 4,2 cm³ Methanol 25 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ol (IX) schmolz nach Sublimation im Hochvakuum (110—120°) und Umkrystallisieren aus Essigester-Petroläther bei 160—160,5°.

Isomerisierung von Δ^5 -3 β -Acetoxy-norcholen-22-on (II) mit Acetanhydrid und p-Toluolsulfosäure.

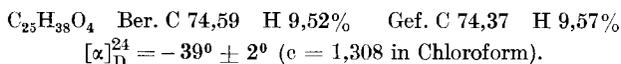
Eine Lösung von 760 mg Δ^5 -3 β -Acetoxy-norcholen-22-on (II) und 300 mg p-Toluolsulfosäure in 45 cm³ Acetanhydrid wurde während 2 Stunden gekocht. Anschliessend destillierten wir innert 3¼ Stunden 38 cm³ Acetanhydrid ab. Nach Abkühlen wurde der Kolbenrückstand vorsichtig mit Wasser und dann mit Äther versetzt. Den Rückstand der mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung chromatographierten wir an 22 g Aluminiumoxyd. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen schmolzen nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther unscharf bei 190—196° und gaben mit authentischem Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-iso-norcholen-22-on (XI) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Aus dem zu tiefen und unscharfen Schmelzpunkt geht hervor, dass das so erhaltene Keton XI noch merkliche Mengen an Ausgangsmaterial II enthält.

 Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 β -diol-20-monoacetat (XIII).

Die Oxydation des Dibromids von 1,93 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-iso-norcholen-22-on (XI) wurde in gleicher Weise ausgeführt, wie bei der Herstellung von Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 α -diol-diacetat (III) beschrieben. Nach Entbromung mit 6 g Zink und 20 cm³ Eisessig wurde durch 1-stündiges Kochen mit 50 cm³ Methanol, 5 cm³ Wasser und 1,5 g Pottasche partiell verseift. Durch Umkrystallisieren des Reaktionsproduktes aus Methanol erhielten wir das 20-Monoacetat XIII, das bei 179—180° schmolz.

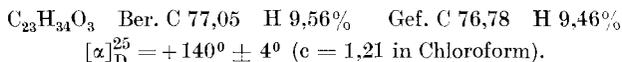
 Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 β -diol-diacetat (XII).

Das Diacetat XII wurde aus 150 mg Monoacetat XIII, 1 cm³ Pyridin und 0,75 cm³ Acetanhydrid durch 4-stündiges Stehenlassen bei Zimmertemperatur hergestellt. Es schmolz bei 125—126°.

 Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 β -ol-acetat (XIV).

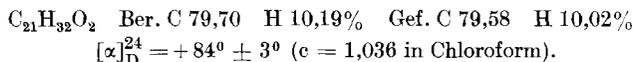
Aus einer Lösung von 120 mg Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 β -diol-20-monoacetat (XIII) in 10 cm³ Toluol und 2 cm³ Cyclohexanon destillierten wir im Stickstoffstrom 2 cm³ Lösungsmittel ab. Darauf wurden unter weiterem Abdestillieren von 0,5 cm³ Lösungsmittel zur siedenden Lösung innert 10 Minuten 3 \times 30 mg Aluminium-isopropylat in 0,6 cm³ Toluol gegeben. Nach 20-minütigem Kochen wurde abgekühlt und mit Äther und verdünnter Salzsäure versetzt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Isopropylalkohol krystallisierte der Rückstand in farblosen Blättchen

vom Smp. 159—159,5°. Zur Analyse wurde das erhaltene Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 β -ol-acetat (XIV) bei 140° im Hochvakuum sublimiert.



Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 β -ol (XV).

Nach 30-minütigem Kochen von 60 mg Acetat XIV und 30 mg Kaliumhydroxyd in 1,8 cm³ Methanol wurde das Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 β -ol (XV) erhalten, das nach Umlösen aus Isopropyläther-Petroläther und Sublimation im Hochvakuum bei 171—172° schmolz.

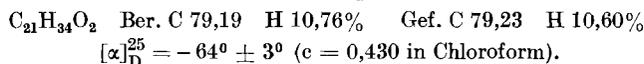


Progesteron (VIII) aus XV.

40 mg des Keto-alkohols XV wurden, wie bei der Oxydation des isomeren Δ^4 -3-Keto-pregnen-20 α -ols (IX) beschrieben, mit 20 mg Chromtrioxyd oxydiert. Das erhaltene Progesteron (VIII) schmolz bei 126—127°.

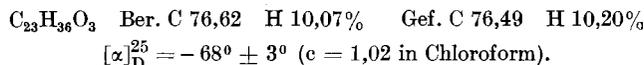
Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 β -diol (XVI).

200 mg des 20-Monoacetates XIII wurden mit 12 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Äther und Wasser hinterliess die mit Wasser gewaschene, getrocknete und eingedampfte ätherische Lösung einen kristallinen Rückstand. Zur Analyse wurde das Diol XVI aus Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum bei 150° sublimiert: Smp. 200,5—201,5°.



Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 β -diol-3-monoacetat (XVII).

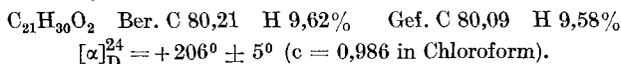
250 mg Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 β -diol (XVI) wurden mit 10 cm³ Eisessig während 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Isolierung von XVII aus dem Reaktionsprodukt erfolgte wie bei der Herstellung des Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 α -diol-3-monoacetates (VI) beschrieben. Das Monoacetat XVII schmolz nach Umlösen aus Isopropyläther-Petroläther und Sublimation im Hochvakuum bei 164,5—165,5°.



Progesteron (VIII) aus XVI.

Zu einer eisgekühlten Lösung von 110 mg Δ^5 -Pregnen-3 β , 20 β -diol (XVI) in 3 cm³ Chloroform und 6 cm³ 95-proz. Eisessig gaben wir 55 mg Brom, gelöst in 0,35 cm³ Tetrachlorkohlenstoff. Anschliessend wurden unter Eiskühlung 80 mg Chromtrioxyd in 1 Tropfen Wasser und 3 cm³ Eisessig zugegeben. Die Lösung blieb ½ Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde mit Eiswasser gekühlt und mit einer wässrigen Natriumsulfit-Lösung versetzt. Nach Zugabe von Äther und Wasser wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei 35° eingedampft. Zur Entbromierung lösten wir den Rückstand in 10 cm³ Eisessig auf und erwärmten unter Zugabe von 1 g Zinkstaub innert ¼ Stunde auf 55°, anschliessend noch innert ¼ Stunde auf 75°. Nach Zusatz von Wasser und Äther wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir an 6 g Aluminiumoxyd. Die mit Petroläther-Benzol-Gemisch (2 : 1) eluierten Fraktionen enthielten das Progesteron (VIII), das nach

Umlösen aus Isopropyläther bei 126—127° schmolz. Mit einem authentischen Vergleichspräparat gemischt zeigte es keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.



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

Zusammenfassung.

Die beiden bekannten, aus Δ^5 -3 β -Oxy-bisnor-cholensäure hergestellten und in 20-Stellung isomeren Methylketone der Norcholenreihe wurden durch Abbau mit Benzopersäure in die beiden Pregnen-3 β ,20 α - und β -diol und letztere in Progesteron übergeführt. Die Gesamtausbeute, ausgehend von der Oxy-bisnorsäure, betrug 40%.

Auf Grund des Verlaufes des Persäure-Abbaues wird die Konfiguration der am Kohlenstoffatom 20 befindlichen Seitenkette der Sterine und Gallensäuren diskutiert.

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

256. Zur Oxydation von α -Diketonen und einigen Derivaten von solchen mit Phtalpersäure

von *P. Karrer* und *Th. Hohl*.

(24. VIII. 49.)

Durch Oxydation von Di- $[\omega$ -phenyl-butadienyl]-diketon mit Phtalpersäure zum Anhydrid der δ -Phenylpentadiensäure-(2,4) wurde erstmals aus einem α -Diketon ein Carbonsäureanhydrid erhalten¹⁾. Seither sind einige Fälle veröffentlicht worden, in denen ortho-Chinone analog oxydativ gespalten wurden²⁾.

Wir untersuchten den Umsatz von Diacetyl und von Dipropionyl mit Perphtalsäure. Auch hier entstehen unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen primär die betreffenden Carbonsäureanhydride, d. h. Essigsäureanhydrid aus Diacetyl und Propionsäureanhydrid aus Dipropionyl. Wir haben nicht die Anhydride

¹⁾ *P. Karrer, Ch. Cochand, N. Neuss, Helv. 29, 1836 (1946).*

²⁾ *P. Karrer und L. Schneider, Helv. 30, 859 (1947). — P. Karrer, R. Schwyzer und A. Neuwirth, Helv. 31, 1210 (1948).*