

SUMMARY.

By feeding of stearolic acid, stearyl-alcohol, behenic acid and hendecynoic acid to dogs we were able to prove the formation of azelaic acid and, therefore, the splitting of the triple bond.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

37. Über Steroide und Sexualhormone.

189. Mitteilung¹).

14-Methyl-11-keto-progesteron aus Lanosterin

(vorläufige Mitteilung)

von **W. Voser, H. Heusser, O. Jeger** und **L. Ruzicka**.

(22. XII. 52.)

In einer früheren Mitteilung haben wir über die Entfernung der geminalen Methylgruppen im Ring A des Lanosterins (I) berichtet²). Dabei wurde über mehrere Zwischenstufen das 1^{4,5}-14-Methyl-3,11-diketo-cholesten (II) erhalten, welches in bezug auf die Ringe A, B und C, die Sauerstofffunktionen an den Kohlenstoffatomen 3 und 11 sowie die Doppelbindung im Ring A konstitutionell den biologisch wichtigen 11-Keto-corticosteroiden entspricht. Nachdem nun in der Zwischenzeit auch der endgültige Beweis über die Zugehörigkeit des Lanosterins zu den Steroiden geliefert werden konnte³), haben wir uns, in Fortführung unseres Arbeitsprogrammes, mit der Herstellung von Steroidhormon-Homologen aus Lanosterin beschäftigt. Auf Grund der bis heute vorliegenden Kenntnisse über den sterischen Bau des Lanosterins unterscheiden sich diese Verbindungen von den entsprechenden natürlichen Vertretern nur durch eine zusätzliche Methyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 14 des Gerüsts. Diese neuen Homologen besitzen namentlich im Hinblick auf unsere ausgedehnten Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und biologischer Wirksamkeit von Steroidhormonen ein erhebliches Interesse.

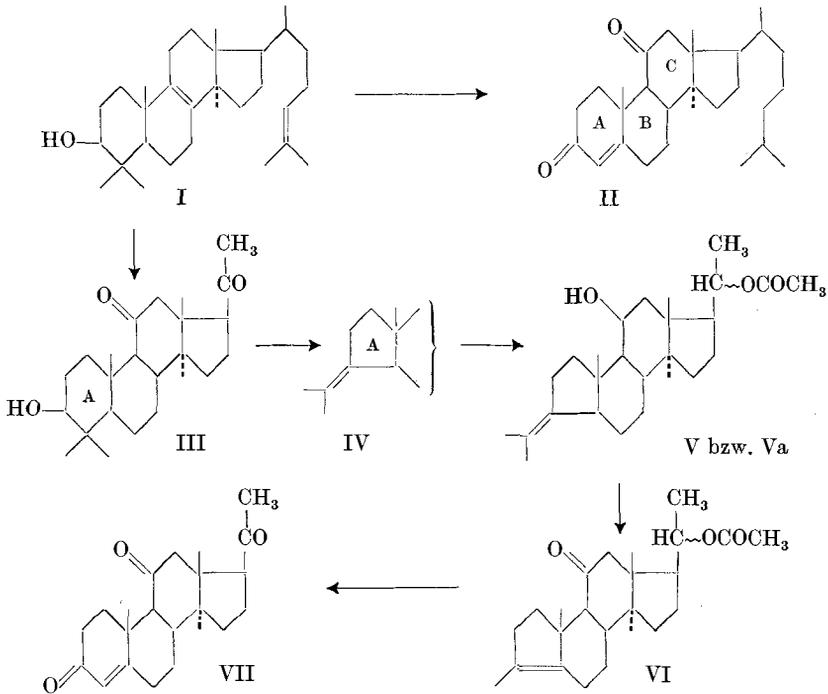
Im Folgenden berichten wir über die Herstellung des ersten Vertreters dieser Körperklasse, des 14-Methyl-11-keto-progesterons (VII).

¹) 188. Mitt. Helv. **35**, 2437 (1952).

²) *W. Voser, D. E. White, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka*, Helv. **35**, 830 (1952).

³) *W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka*, Helv. **35**, 2414 (1952).

Das als Ausgangsmaterial für diese Versuche verwendete Oxydiketon III haben wir bereits früher mit Hilfe einer mehrstufigen Reaktionsfolge aus dem Lanosterin (I) bereitet¹⁾. Wie das Lanosterin (I) selbst reagiert auch das Oxydiketon III mit Phosphorpentachlorid unter Wasserabspaltung und gleichzeitiger Retropinakolinumlagerung, wobei die Isopropyliden-Verbindung IV (Smp. 143–145°; $[\alpha]_D = +102^\circ$, $c = 0,71$ in Chloroform) entsteht. Die nachfolgende Reduktion der Isopropyliden-Verbindung IV mit Lithiumaluminiumhydrid führte, nach Acetylierung des rohen Reduktionsproduktes,



zu den beiden am Kohlenstoffatom 20 stereoisomeren 11 β -Oxy-20-acetoxy-Derivaten V bzw. Va vom Smp. 241–244° ($[\alpha]_D = +35^\circ$, $c = 1,03$ in Chloroform), bzw. Smp. 182–184° ($[\alpha]_D = +40^\circ$, $c = 1,12$ in Chloroform).

Für die weiteren Umsetzungen wurde das Gemisch der beiden Monoacetate V und Va verwendet. Mit Hilfe einer 7-stufigen Reaktionsfolge:

a) Oxydation mit Osmiumtetroxyd, b) Spaltung des gebildeten Glykols mit Blei(IV)-acetat, c) Nachacetylierung des Oxydationsproduktes, d) Umsetzung des gebildeten A-Nor-14-methyl-3-keto-11 β ,20 ξ -dioxy-pregnan-20-monoacetats mit Methylmagnesium-

¹⁾ W. Voser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 35, 497, 503 (1952).

jodid, e) Nachacetylierung an C-20, f) Oxydation des sekundären Hydroxyls an C-11, g) Dehydratisierung des entstandenen A-Nor-3 ξ ,14-Dimethyl-11-keto-3,20 ξ -dioxypregnan-20-monoacetats mit Fullererde in Xylollösung,

konnte aus der Isopropyliden-Verbindung V bzw. Va das einfach ungesättigte A-Nor-11-keto-20 ξ -acetoxy-pregnen-Derivat VI bereitet werden (Smp. 206—208°; $[\alpha]_D = +126^\circ$, $c = 1,08$ in Chloroform). Es wurde nicht festgelegt, ob die Verbindung VI in bezug auf die Konfiguration an C-20 dem Isomeren V oder Va entspricht.

Durch Anwendung der in Modellversuchen¹⁾ bereits erprobten Reaktionen liess sich aus der Verbindung VI das gesuchte Endprodukt, 14-Methyl-11-keto-progesteron (VII), in folgenden 4 Stufen gewinnen:

a) Oxydation der Verbindung VI mit Osmiumtetroxyd, b) Spaltung des gebildeten Glykols mit Blei(IV)-acetat, c) Behandlung des entstandenen tricyclischen Diketons mit Kaliumhydroxyd in Dioxan-Wasser, wobei gleichzeitig mit der Schliessung des Ringes A Verseifung der Ester-Gruppierung an C-20 stattfindet, d) Oxydation des sekundären Hydroxyls an C-20.

Das 14-Methyl-11-keto-progesteron (VII) schmilzt bei 233–235°; $[\alpha]_D = +302^\circ$ ($c = 1,30$ in Chloroform), ($C_{22}H_{30}O_3$ Ber. C 77,15 H 8,83%, Gef. C 76,96 H 8,61%). Die Verbindung zeigt im UV.-Absorptionsspektrum in Feinspritzlösung ein Maximum bei 239 m μ ($\log \epsilon = 4,17$).

Über die experimentellen Einzelheiten der Überführung von Lanosterin (I) in 14-Methyl-11-keto-progesteron (VII), sowie über die biologischen Eigenschaften dieser Verbindung soll in einer späteren Mitteilung dieser Reihe ausführlich berichtet werden.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Zusammenfassung.

Es wird die Überführung von Lanosterin (I) in 14-Methyl-11-keto-progesteron (VII) kurz beschrieben.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidgen. Techn. Hochschule, Zürich.

¹⁾ W. Voser, D. E. White, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 830 (1952).