

2. Der kontinuierliche Abfall der „Glucoseatmung“ des Hodengewebes nach der Hypophysektomie verläuft so weitgehend parallel den quantitativ erfassbaren Erscheinungen der Hodenatrophie — dem Abfall des Feuchtgewichts und dem Anstieg des prozentualen Trockengewichts des Hodens wie auch den histologischen Strukturveränderungen —, dass man nicht zu entscheiden vermag, ob einer der Vorgänge dem andern vorangeht oder nachfolgt.

3. Die Normalisierung der Hodengewebsatmung hypophysenloser Ratten durch Behandlung mit gonadotropem Hormon erfolgt nicht durch kontinuierlichen Wiederanstieg der „Glucoseatmung“ zu normalen Werten, sondern über Atmungswerte, welche von denen normalen Hodengewebes stark verschieden sind — gelingt aber nach relativ langdauernder Behandlungszeit. Der Hodenstoffwechsel ist offensichtlich abhängig von Struktur- oder Differenzierungsveränderungen des Gewebes, die histologisch nicht erfassbar sind.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

214. Über Steroide.

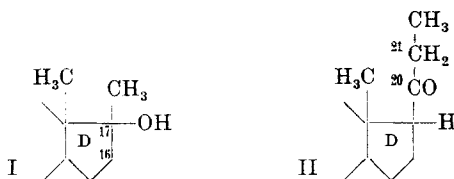
(38. Mitteilung¹⁾).

Zur Herstellung von 16-Methyl-progesteron und verwandten Verbindungen

von A. Wettstein.

(27. X. 44.)

Durch Einführung einer Methylgruppe in 17-Stellung des Testosterons²⁾ bleibt die androgene Wirkung nicht nur voll erhalten, sondern wird überraschenderweise nun auch bei peroraler, nicht nur bei parenteraler Verabreichung erzielt³⁾. Diese neue Eigenschaft des 17-Methyl-testosterons (Teilformel I):



¹⁾ 37. Mitteilung siehe K. Miescher, *Helv.* **27**, 1727 (1944). Die neue Arbeit stellt zugleich Nr. VI dar in der Reihe „Homologe der Keimdrüsenhormone“; Nr. V siehe A. Wettstein, *Helv.* **24**, 311 (1941).

²⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. R. Rosenberg, *Helv.* **18**, 1487 (1935).

³⁾ K. Miescher, E. Tschopp, *Schweiz. med. Wschr.* **68**, 1258 (1938).

darf wohl auf die „sterische Hinderung“ der Hydroxylgruppe zurückgeführt werden. Bereits seit längerer Zeit hatten wir uns deshalb die Frage gestellt, ob ein ähnlicher Effekt nicht ebenfalls durch Methylierung in 16-Stellung zu erreichen sei. Die aus äusseren Gründen unterbrochene Untersuchung wurde auch für das Progesteron besonders aktuell, als ich zeigen konnte, dass die Einführung einer Methylgruppe in 21-Stellung dieses verhältnismässig spezifischen Hormons (Teilformel II)¹⁾ seine Wirkung nur wenig herabsetzt²⁾.

Die Herstellung eines 16-Methyl-progesterons bzw. eines Isomeren gelang in erster Stufe mit Hilfe einer auf *Azzarello*³⁾ zurückgehenden Reaktion. Dieser Autor zeigte vor langem, dass sich Diazomethan⁴⁾ an die Doppelbindung des Benzalacetons unter Bildung eines Pyrazolins so anlagert, dass der Stickstoff an das der Carbonylgruppe benachbarte Kohlenstoffatom tritt. Denselben Reaktionsverlauf haben dann *Kohler* und *Steele*⁵⁾ bei der Addition von Diazoessigester an Benzalacetophenon angenommen und neuerdings *Smith* und Mitarbeiter⁶⁾ bei der Einwirkung von Diazomethan auf weitere α, β -ungesättigte Ketone der aromatischen Reihe nachgewiesen.

Im Gegensatz zu den bisher untersuchten α, β -ungesättigten Ketonen, die alle mindestens eine Phenylgruppe in Konjugation zum ungesättigten System aufweisen und sich sehr leicht umsetzen, reagiert das Progesteron, wie ich feststellte, überraschenderweise mit ätherischer Diazomethanolösung in der Kälte nicht. Mit $\Delta^{16;17}$ -20-Keto-pregnanen, die das ungesättigte System statt im Ring A im Ring D und der Seitenkette enthalten, erfolgt die Reaktion unter den genannten Bedingungen hingegen ganz glatt. Die letztere Tatsache findet ihre Parallele in der von *Ruzicka* und Mitarbeitern⁷⁾ unlängst beobachteten leichten Reaktionsfähigkeit der mit einer Carbo-methoxygruppe konjugierten 16,17-ständigen Doppelbindung.

Als Ausgangsstoffe für die neue Synthese dienten das $\Delta^{5;16}$ -Pregnen-3-ol-20-on (IV) bzw. sein Acetat (III)⁸⁾. Beide Verbin-

¹⁾ A. Wettstein, *Helv.* **23**, 1371 (1940).

²⁾ Inzwischen haben W. E. Bachmann und D. W. Holmes, *Am. Soc.* **63**, 2593 (1941) an einem totalsynthetisch gewonnenen *d,l*-16-Methyl-equilenin allerdings eine im Vergleich mit Equilenin sehr stark verminderte Wirksamkeit festgestellt.

³⁾ E. Azzarello, *R.A.L.* [5] **14** II, 229 (1905); *G.* **36** II, 50 (1906).

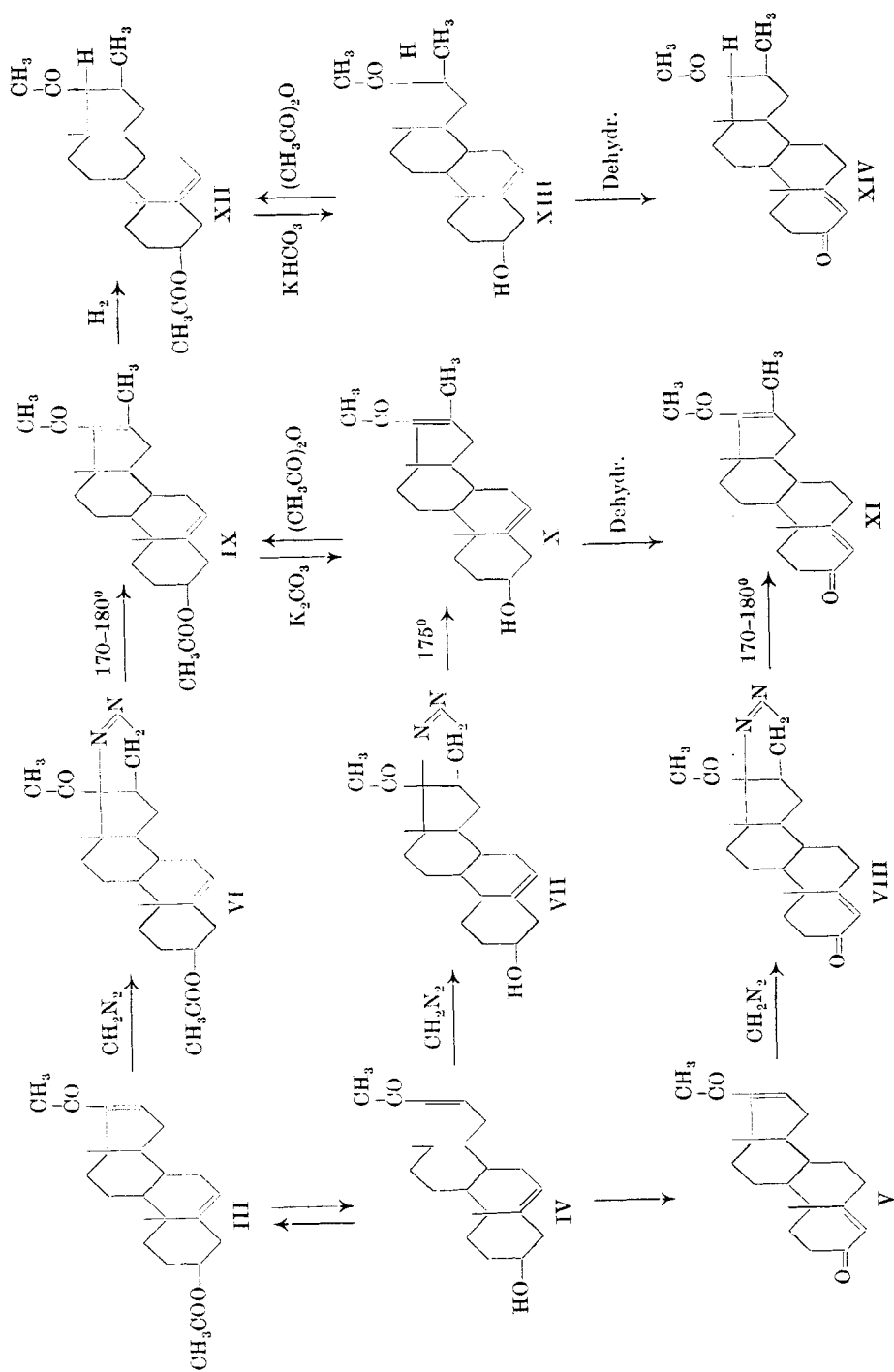
⁴⁾ Allgemeines über die Reaktion von Diazomethan mit mehrfachen Kohlenstoffbindungen oder Carbonylgruppen siehe B. Eistert in „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“, Berlin 1943, S. 366, 388, 403, 408.

⁵⁾ E. P. Kohler, L. L. Steele, *Am. Soc.* **41**, 1093 (1919).

⁶⁾ L. I. Smith, W. B. Pings, *J. Org. Chem.* **2**, 23 (1937); L. I. Smith, K. L. Howard, *Am. Soc.* **65**, 159, 165 (1943).

⁷⁾ L. Ruzicka, E. Hardegger, C. Kauter, *Helv.* **27**, 1166 (1944).

⁸⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, *Naturwiss.* **26**, 253 (1938); B. **72**, 182 (1939); M. W. Goldberg, R. Aeschbacher, *Helv.* **22**, 1185 (1939).

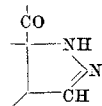


dungen lieferten beim Stehen mit ätherischer Diazomethanolösung bei Zimmertemperatur in ausgezeichneter Ausbeute je ein Krystallinat, das nach seinen Eigenschaften (Bruttozusammensetzung, Schmelzen unter Gasentwicklung) und in Analogie zu den angeführten Befunden von *Azzarello*, *Kohler* sowie *Smith* als Pyrazolin der Formel VII bzw. VI angesprochen wird¹⁾. Wie nach dem negativ verlaufenen Vorversuch mit Progesteron zu erwarten war, trat auch beim 16-Dehydro-progesteron (V)²⁾ die Diazomethan-Addition nur am Ring D ein unter Bildung des entsprechenden Pyrazolins VIII.

Die Pyrazoline VI—VIII wurden nun der thermischen Spaltung im Vakuum unterworfen. In der Nähe des Schmelzpunktes erfolgte dabei rasche Stickstoffabgabe. Die Reaktionsprodukte wurden anschliessend im Hochvakuum teilweise oder vollständig überdestilliert und so fast völlig krystallisierende Destillate oder Rückstände erhalten. Diese lieferten beim Umkrystallisieren in guter Ausbeute die Verbindungen IX, X bzw. XI. Nach der in etwas grösserem Maßstabe durchgeführten thermischen Spaltung des Pyrazolins VI konnte aus den Mutterlaugen des Hauptproduktes IX noch eine weitere dazu isomere Verbindung gewonnen werden, die bisher nicht genau untersucht wurde.

Die drei Spaltprodukte IX—XI unterscheiden sich, entsprechend den drei Ausgangsstoffen, nur in den Ringen A und B. Durch Verseifung der Acetoxyverbindung IX entstand nämlich das Oxy-Derivat X und dieses konnte einerseits durch Acetylierung zurück in IX, anderseits durch Dehydrierung mit Cyclohexanon und Aluminium-isopropylat in XI übergeführt werden. Bei der letzteren Reaktion trat, wie zu erwarten, starke Verschiebung des spezifischen Drehungsvermögens nach der positiven Seite³⁾ und Erhöhung der U.V.-Extinktion⁴⁾ entsprechend dem Auftreten eines zweiten isolierten ungesättigten Systems⁵⁾ ein. Dass bei der thermischen Spaltung die Ketogruppe in 20-Stellung erhalten geblieben war, zeigte die Bildung eines Semicarbazons aus IX. Im übrigen bestehen für die übereinstimmende Struktur der drei Spaltprodukte am Ring D theoretisch die folgenden Möglichkeiten⁶⁾: Δ^{16-16} -Methyl-17-acetyl-Derivate (Formeln IX—XI), unter Ringerweiterung entstandene D-homo-Derivate,

¹⁾ Ob gegebenenfalls isomere Pyrazoline, z. B. der Formel



vorliegen, ist für den weiteren Gang der Synthese ohne Belang.

²⁾ *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. 72, 182 (1939).*

³⁾ Vgl. z. B. *L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl, Helv. 21, 371 (1938).*

⁴⁾ Siehe Fig. 1, Kurve C im Vergleich zu Kurve A. Die Aufnahme der U.V.-Spektren verdanke ich Hrn. Prof. *F. Almasy*, Zürich, bestens.

⁵⁾ *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. 72, 182 (1939).*

⁶⁾ Vgl. *Kohler* (l. c.), *Smith* (l. c.) und *Eistert* (l. c.) sowie dort zitierte Literatur.

z. B. Δ^{17} -17a-Acetyl-D-homo-Verbindungen (Teilformel XV)¹⁾, sowie Acetyl-cyclopropan-Derivate der Formel XVI.

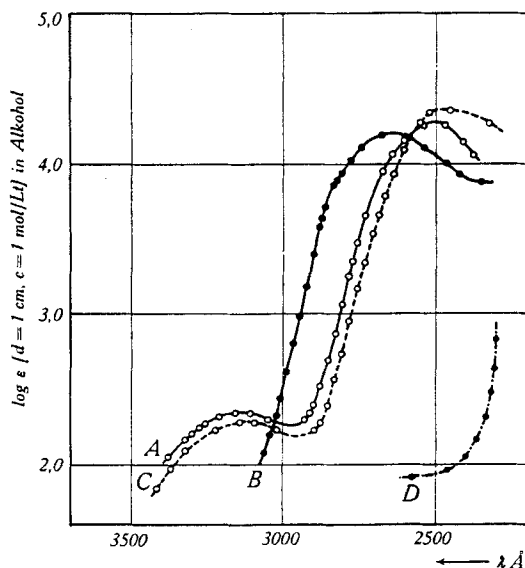
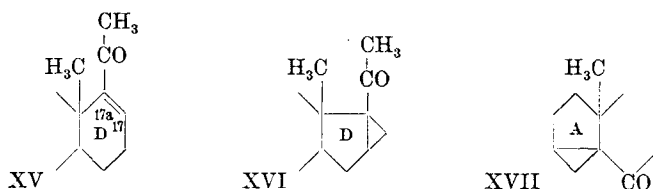


Fig. 1.

- A: Δ^{15} ;16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-on-acetat (IX).
 B: Semicarbazon von IX.
 C: 16-Methyl-16-dehydro-progesteron (XI).
 D: Nebenprodukt von IX bei thermischer Spaltung des VI.

Die letztere Formulierung liess sich verhältnismässig leicht ausschliessen, obschon Acetyl-cyclopropane und α, β -ungesättigte Ketone manche Analogie in den chemischen und optischen Eigenschaften aufweisen: Im U.V.-Spektrum zeigte die Verbindung IX nämlich die für ein α, β -ungesättigtes Keton charakteristische Bande (siehe Fig. 1, Kurve A), welche durch Überführung der Grunds substanz ins Semicarbazon in kennzeichnender Weise um 150 Å nach dem langwelligeren Gebiet verschoben²⁾ wurde (siehe Fig. 1, Kurve B). Dem-

¹⁾ Zur Nomenklatur s. L. Ruzicka, H. F. Meldahl, *Helv.* **23**, 365 (1940); für ring-erweiterte Verbindungen sind auch Formulierungen als Ringketone vom „Neo-pregnantypus“ in Betracht zu ziehen.

²⁾ K. Dimroth, *Z. angew. Ch.* **52**, 550, 555 (1939); H. Dannenberg, „Über die U.V.-Absorption der Steroide“, Berlin 1940, S. 42, 12.

gegenüber besitzt z. B. das „Heterocholestenon“, welches die der Formel XVI ganz ähnliche Teilformel XVII einschliesst, ein Absorptionsspektrum, das nur eine isolierte Carbonylgruppe anzeigt¹⁾. Die drei Hauptprodukte der Pyrazolin-Spaltung enthalten also im Bereich des Ringes D eine α, β -ungesättigte Ketogruppe. Dem zu IX isomeren Nebenprodukt hingegen kommt wahrscheinlich die Teilformel XVI eines Cyclopropan-Derivates zu, da in seinem U.V.-Spektrum die für α, β -ungesättigte Ketone charakteristische Bande völlig fehlt (siehe Fig. 1, Kurve D).

Nicht so einfach kann zwischen den Formulierungen IX–XI oder XV für die α, β -ungesättigten Ketone entschieden werden. Die bei Bildung und Spaltung der Pyrazoline aus III bzw. V insgesamt auftretende Änderung des spezifischen Drehungsvermögens in negativer Richtung beträgt zwar nicht 130–154°, wie sie bei den früher am Ring D der Steroid-Reihe durchgeführten, nicht völlig vergleichbaren Ringerweiterungen beobachtet wurde²⁾, immerhin aber 52–68°. Auch aus der Tatsache einer geringfügigen Verschiebung der U.V.-Absorptions-Maxima nach langen Wellen³⁾, die mit einer Verzweigung am Ende des konjugierten Systems (16-Methylgruppe gemäss IX–XI) zu vereinen wäre⁴⁾, lässt sich kein zwingender Schluss auf die Konstitution ziehen. Die endgültige Entscheidung wird vielmehr durch Abbaureaktionen ermöglicht, über die später berichtet werden soll. Inzwischen ist hier für die Haupt-Spaltprodukte der Pyrazoline und die hievon abgeleiteten Verbindungen provisorisch die Formulierung als 16-Methyl-pregnanderivate (IX bis XIV) gewählt worden; X bzw. IX sind dann also $\Delta^{5,16}$ -16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-on bzw. sein Acetat, XI 16-Methyl-16-dehydro-progesteron zu nennen.

Die weitere Umwandlung von IX zum 16-Methyl-progesteron vollzieht sich ähnlich wie die Überführung von $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-3-ol-20-on in Progesteron⁵⁾. Das 16-Methyl-16-dehydro-pregnenolon-acetat wurde mit Hilfe von Nickelkatalysator, dargestellt nach Rupe, partiell hydriert, wobei die Reaktion bald nach Aufnahme von 1 Mol

¹⁾ I. M. Heilbron, J. Hodges, F. S. Spring, Soc. 1938 I, 759.

²⁾ K. Miescher, H. Kägi, Helv. 22, 189 (1939); L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 22, 424 (1939); M. W. Goldberg, R. Monnier, Helv. 23, 379 (1940); M. W. Goldberg, S. Studer, Helv. 24, 479 (1941); Über das Ausbleiben einer Drehungsverschiebung bei offenbar nicht eingetretener Ringerweiterung s. L. Ruzicka, E. Hardegger, C. Kauter, Helv. 27, 1166 (1944).

³⁾ Spektren der Ausgangsstoffe s. A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. 72, 183 (1939). Beim Vergleich mit den neuen Kurven A und C muss der Einfluss der verschiedenen Lösungsmittel in Rechnung gestellt werden, der hier zum mindesten für einen Teil der Verschiebung verantwortlich ist (vgl. H. Dannenberg, loc. cit., S. 4).

⁴⁾ K. Dimroth, Z. angew. Ch. 52, 550, 555 (1939); H. Dannenberg, „Über die U.V.-Absorption der Steroide“, Berlin 1940, S. 42, 12.

⁵⁾ A. Butenandt und Mitarb., B. 72, 184 (1939); 67, 1613, 2087 (1934); 69, 447 (1936).

Wasserstoff praktisch aufhörte. Aus dem Rohprodukt gewann man durch Chromatographie bisher nur eine Verbindung der gewünschten Zusammensetzung, während theoretisch bis 4 Isomere entstehen können.

In der erhaltenen Verbindung ist die Konfiguration am Kohlenstoffatom 17 besonders wichtig. Das 17-iso-Progesteron¹⁾, das sich nur in dieser Beziehung vom natürlichen Hormon unterscheidet, ist ja bekanntlich wenig wirksam. Unter völlig gleichen Bedingungen wie in unserem Versuch entstand nun aus 16-Dehydro-pregnenolon-acetat das Pregnenolon-acetat, nicht die Iso-Verbindung. Bei dieser Reaktion und ebenso bei der Hydrierung von IX tritt eine ähnliche Verschiebung der spezifischen Drehung nach der positiven Seite ein, während bei Bildung einer 17-iso-Verbindung eine starke Änderung nach der negativen Seite zu erwarten wäre¹⁾²⁾.

Diesen Überlegungen folgend, könnte das neue Hydrierungsprodukt als Δ^5 -16-Methyl-pregnen-3-ol-20-on-acetat (XII) angesprochen werden. Es wurde aber mit wässrig-alkoholischer Pottasche-Lösung nur unter gleichzeitiger Umlagerung zu einem freien Oxy-keton³⁾ hydrolysiert, denn letzteres zeigte eine stark erhöhte Linksdrehung und ergab beim Reacetylieren nicht XII, sondern ein neues Acetat. Erfolgte die Verseifung hingegen mit wässrig-alkoholischer Hydrogencarbonat-Lösung⁴⁾, so wurde diese Umlagerung vermieden; die so erhaltene, vorläufig als Δ^5 -16-Methyl-pregnen-3-ol-20-on (XIII) bezeichnete Verbindung wies nämlich eine praktisch unveränderte Drehung auf und liess sich wieder zu XII acetylieren.

Die Änderung der spezifischen Drehung nach Grösse und Richtung beim Übergang vom Oxy-keton X zu XIII spricht, wie schon bei den Acetaten, gegen das Entstehen einer iso-Verbindung und auch gegen Ringerweiterung bei dieser letzten Reaktionsfolge. Dagegen unterscheidet sich die im Ring D gesättigte Verbindung bei der Digitonin-Reaktion etwas von der dort ungesättigten: Während die letztere, gleich wie Pregnenolon, nach kurzer Zeit als schwerlösliche Digitonin-Additionsverbindung ausfällt, bewirkt XIII erst nach einiger Zeit eine in der Hitze wieder ziemlich lösliche Fällung, nähert sich also in dieser Eigenschaft dem 17-iso-Pregnenolon²⁾. Auch die Labilität bei Einwirkung von Pottasche liesse sich wohl mit iso-Konfiguration vereinen.

In letzter Stufe wurde schliesslich XIII mit Cyclohexanon und Aluminium-isopropylat dehydriert und so eine Verbindung erhalten, die nach chromatographischer Reinigung bei 210–212° korr. schmolz. Vorbehältlich einer früher eingetretenen Erweiterung des Ringes D sind wir damit zu einem 16-Methyl-progesteron (XIV) gelangt. Sein U.V.-Spektrum, das bei 2360 Å eine hohe Bande ($\log \epsilon = 4,56$) aufweist, sowie seine gegenüber dem Ausgangsmaterial stark erhöhte spezifische Drehung bestätigen das Vorliegen eines α, β -ungesättigten Ketons.

¹⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul, B. **72**, 1112 (1939).

²⁾ A. Butenandt, G. Fleischer, B. **70**, 96 (1937).

³⁾ Smp. 230–232°; $[\alpha]_D^{23} = -113^\circ$ in Alkohol. Über dieses durch Umlagerung entstandene Oxy-keton, sein Acetat sowie das entsprechende Diketon wird später berichtet.

⁴⁾ T. Reichstein, J. v. Euw, Helv. **21**, 1181 (1938); A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul, B. **72**, 1112 (1939).

Die neue Verbindung ist, wie schon XII und XIII, gegen Pottasche-Lösung labil und wird auch durch Mineralsäure¹⁾ in gleicher Weise umgelagert.

Über die Ergebnisse der biologischen Testierungen mit den neuen homologen Substanzen und über Versuche zur eindeutigen Konstitutions-Abklärung der Verbindungen IX—XIV soll später berichtet werden.

Experimenteller Teil²⁾.

$\Delta^5;16$ -16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-on (X) aus

$\Delta^5;16$ -Pregnadien-3-ol-20-on-acetat (III).

In 400 cm³ einer ätherischen Lösung von Diazomethan, dargestellt aus 100 g Nitroso-methylharnstoff, wurden 13,02 g 16-Dehydro-pregnenolon-acetat (III; $[\alpha]_D^{25} = -31^\circ$ in Alkohol) gegeben. Die gelbe Lösung liess man über Sonntag bei Zimmertemperatur stehen, dampfte sie dann im Vakuum bei 40° Badtemperatur ein und krystallisierte den Rückstand aus Aceton um. Das erhaltene farblose 3-Acetoxy-pyrazolin VI³⁾ schmolz bei 168—169° unter starker Zersetzung.

Nach 16-stündigem Trocknen bei 70° und 0,02 mm wurde analysiert:

4,492 mg Subst. gaben 11,92 mg CO₂ und 3,41 mg H₂O

2,685 mg Subst. gaben 0,173 cm³ N₂ (25°, 736 mm)

C₂₄H₃₄O₃N₂ Ber. C 72,33 H 8,60 N 7,03%

(M.G. 398,53) Gef. „ 72,42 „ 8,50 „ 7,15%

Wenn auf ähnliche Weise 2 g Progesteron mit 80 cm³ einer ätherischen Lösung von Diazomethan, dargestellt aus 20 g Nitroso-methylharnstoff, behandelt wurden, konnte nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Zur thermischen Spaltung wurden 9 g des 3-Acetoxy-pyrazolins VI in einem Wurstkolben unter 0,02 mm Druck durch ein Metallbad erhitzt und gleichzeitig die oberen Teile des Kolbens bis zum Wurst-Ansatz durch ein Luftbad erwärmt. Die Metallbadtemperatur steigerte man langsam von 150° auf 180°. Beim Schmelzen der Substanz trat rasche Stickstoffabspaltung ein, sodass sich das Vakuum stark verschlechterte, nach beendiger Reaktion aber wieder auf den Anfangswert stieg. Nachdem ein wesentlicher Teil des Reaktionsproduktes übersublimiert war, liess man abkühlen, wobei nun auch der Rückstand im Kolben krystallisierte. Sublimat und Rückstand wurden zusammen aus Aceton umkrystallisiert und so als Hauptprodukt schöne Nadeln vom Smp. 177—178° erhalten. Im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial III zeigten sie eine starke Schmelzpunkterniedrigung. Dieses $\Delta^5;16$ -16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-on-acetat (IX) wurde zur Analyse 16 Stunden bei 100° und 0,02 mm getrocknet.

3,735 mg Subst. gaben 10,65 mg CO₂ und 3,05 mg H₂O

C₂₄H₃₄O₃ Ber. C 77,79 H 9,25%

(M.G. 370,51) Gef. „ 77,81 „ 9,14%

$[\alpha]_D^{23} = -83^\circ$ in Alkohol (c = 0,695%)

U.V.-Spektrum s. theoretischer Teil!

Entsprechend der Anwesenheit einer Δ^5 -3-Acetoxy-Gruppe sowie einer α,β -ungesättigten Ketogruppe gibt IX mit Tetranitromethan starke Gelbfärbung und reduziert verdünnt-alkoholische Permanganatlösung momentan.

¹⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul, B. **72**, 1118 (1939); C. W. Shoppee, Helv. **23**, 925 (1940).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Die drei neuen Pyrazoline geben keine ausgesprochene Pyrazolin-Reaktion nach Knorr, die nur mit am Stickstoff phenylierten Pyrazolinen positiv ausfallen soll (vgl. G. B. Trener, M. **21**, 1120 (1901)).

Semicarbazon: 123 mg der Verbindung IX wurden mit 6 cm³ einer absolut-alkoholischen Lösung von Semicarbazid-acetat, dargestellt aus 111 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 136 mg krystallisiertem Natriumacetat, 5 Stunden unter CaCl₂-Verschluss gekocht. Dann verdünnte man mit Wasser, saugte das ausgeflockte Produkt ab, wusch es mit viel Wasser nach, trocknete es und krystallisierte es aus Aceton um: Glänzende Krystalle vom Smp. 276—278° unter Zersetzung, die 6 Stunden bei 100° und 0,02 mm getrocknet wurden.

3,947 mg Subst. gaben 10,15 mg CO₂ und 3,04 mg H₂O

2,983 mg Subst. gaben 0,261 cm³ N₂ (22°; 733 mm)

C₂₅H₃₇O₃N₃ Ber. C 70,22 H 8,72 N 9,83%

(M.G. 427,57) Gef. „ 70,18 „ 8,62 „ 9,76%

U.V.-Spektrum s. theoretischer Teil!

Verseifung: 350 mg 16-Methyl-16-dehydro-pregnenolon-acetat (IX) wurden mit 350 mg Pottasche, 1,4 cm³ Wasser und 5,6 cm³ Methanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach einigen Minuten, als fast völlige Lösung eingetreten war, erfolgte starkes Auskrystallisieren des Verseifungsproduktes. Dieses wurde schliesslich mit viel Wasser völlig gefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton umkrystallisiert. Die so erhaltenen farblosen, derben Spiesse des $\Delta^{5;16}$ -16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-ons (X) schmolzen bei 197—198°. Nach 18-stündigem Trocknen bei 100° und 0,02 mm wurde analysiert:

3,719 mg Subst. gaben 10,99 mg CO₂ und 3,21 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₂ Ber. C 80,42 H 9,83%

(M.G. 328,26) Gef. „ 80,64 „ 9,66%

$[\alpha]_D^{21} = -78^\circ$ in Alkohol (c = 0,74%)

1—2 mg X, in 0,4 cm³ 90-proz. Alkohol gelöst und mit 0,4 cm³ einer 1-proz. Lösung von Digitonin in 90-proz. Alkohol heiss versetzt, ergaben nach kurzer Zeit eine Fällung von schwerlöslicher Digitonin-Additionsverbindung.

Nebenprodukt der thermischen Spaltung von VI: Die Mutterlaugen des Hauptproduktes IX wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand in warmem Lösungsmittel-Gemisch Petroläther-Benzol 1:3 aufgenommen und diese Lösung durch eine Säule von Aluminiumoxyd laufen gelassen. Beim Eluieren mit demselben Lösungsmittel erhielt man ein Krystallisat, das nach dem Umkrystallisieren aus Aceton bei 202,5—205° schmolz. Dieses Isomere von IX wurde zur Analyse 16 Stunden bei 100° und 0,02 mm getrocknet:

3,887 mg Subst. gaben 11,06 mg CO₂ und 3,26 mg H₂O

C₂₄H₃₄O₃ Ber. C 77,79 H 9,25%

(M.G. 370,51) Gef. „ 77,65 „ 9,39%

U.V.-Spektrum s. theoretischer Teil!

$\Delta^{5;16}$ -16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-on-acetat (IX) aus

$\Delta^{5;16}$ -Pregnadien-3-ol-20-on (IV).

2 g 16-Dehydro-pregnenolon (IV) wurden mit 50 cm³ einer ätherischen Diazomethanolösung, dargestellt aus 20 g Nitroso-methyl-harnstoff, versetzt und unter gelegentlichem Schwenken 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann dampfte man das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne ein und krystallisierte den Rückstand aus Aceton um. Das 3-Oxy-pyrazolin VII schmolz bei 178° unter starker Zersetzung.

Nach 16-stündigem Trocknen bei 80° und 0,05 mm gaben:

4,478 mg Subst. 12,16 mg CO₂ und 3,63 mg H₂O

1,170 mg Subst. 0,085 cm³ N₂ (23°; 735 mm)

C₂₂H₃₂O₂N₂ Ber. C 74,11 H 9,05 N 7,86%

(M.G. 356,49) Gef. „ 74,10 „ 9,07 „ 8,10%

Die thermische Spaltung des 3-Oxy-pyrazolins VII wurde in einem Sublimations-Apparat bei 0,04 mm unter langsamer Temperatursteigerung von 150° auf 175° vorgenommen. Bei Beginn der Zersetzung trat Schmelzen ein und der Druck stieg vorübergehend auf 0,1 mm. Nach fast vollständiger Destillation der Substanz an die gekühlte Fläche wurde sie von dieser abgelöst und nochmals in der gleichen, gereinigten Apparatur bei 160° und 0,03 mm sublimiert. Das Sublimat lieferte, aus verdünntem Aceton umkrystallisiert, schöne Blättchen, die bei 196—197° schmolzen und im Gemisch mit dem früher aus dem Acetat erhaltenen $\Delta^5;16$ -16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-on (X) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Nach 6-stündigem Trocknen bei 120° und 0,02 mm:

3,342 mg Subst. gaben 9,88 mg CO₂ und 2,94 mg H₂O

$C_{22}H_{32}O_2$	Ber. C 80,42	H 9,83%
(M.G. 328,26)	Gef. „ 80,67	„ 9,84%

Acetylierung: 180 mg 16-Methyl-16-dehydro-pregnenolon (X) wurden in 4 cm³ absolutem Pyridin gelöst, die Lösung mit 1 cm³ Acetanhydrid versetzt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann goss man in 50 cm³ Wasser, saugte die ausgeflockte Verbindung ab, wusch sie mit viel Wasser nach, trocknete sie im Vakuum-Exsikkator und krystallisierte sie aus Aceton um. Das so gewonnene $\Delta^5;16$ -16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-on-acetat (IX) schmolz bei 177—178° und ergab im Gemisch mit der früher direkt aus dem 3-Acetoxy-pyrazolin VI erhaltenen Verbindung keine Erniedrigung des Schmelzpunktes, wohl aber eine starke Erniedrigung zusammen mit III.

Trocknen: 16 Stunden bei 100° und 0,02 mm.

3,130 mg Subst. gaben 8,92 mg CO₂ und 2,61 mg H₂O

$C_{24}H_{34}O_3$	Ber. C 77,79	H 9,25%
(M.G. 370,51)	Gef. „ 77,77	„ 9,33%

$\Delta^4;16$ -16-Methyl-pregnadien-3,20-dion (XI) aus
16-Dehydro-progesteron (V).

4,57 g 16-Dehydro-progesteron ($[\alpha]_D^{21} = +154^\circ$ in Alkohol) wurden in 200 cm³ einer ätherischen Diazomethanolösung, dargestellt aus 60 g Nitroso-methyl-harnstoff, gelöst und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann dampfte man die Lösung im Vakuum ein und krystallisierte den Rückstand aus Aceton um. Das 3-Keto-pyrazolin VIII schmolz bei 173° unter starker Zersetzung. Nach 20-stündigem Trocknen bei 80°:

4,100 mg Subst. gaben 11,16 mg CO₂ und 3,06 mg H₂O

4,425 mg Subst. gaben 0,314 cm³ N₂ (22°; 735 mm)

$C_{22}H_{30}O_2N_2$	Ber. C 74,54	H 8,53	N 7,90%
(M.G. 354,48)	Gef. „ 74,28	„ 8,35	„ 7,94%

Zur thermischen Spaltung wurden 500 mg des 3-Keto-pyrazolins VIII in einem Sublimations-Apparat bei 0,03 mm langsam von 150° auf 180° erhitzt. Das Sublimat behandelte man hierauf noch ein zweites Mal auf gleiche Weise und krystallisierte es aus verdünntem Aceton und aus Essigester um. Danach schmolz das $\Delta^4;16$ -16-Methyl-pregnadien-3,20-dion (XI) bei 176—177°. Mit dem 16-Dehydro-progesteron (V) gemischt zeigte es starke Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 100° und 0,02 mm getrocknet:

3,874 mg Subst. gaben 11,46 mg CO₂ und 3,27 mg H₂O

$C_{22}H_{30}O_2$	Ber. C 80,92	H 9,27%
(M.G. 326,24)	Gef. „ 80,73	„ 9,45%

$[\alpha]_D^{22} = +86^\circ$ in Alkohol (c = 1,02%)

U.V.-Spektrum s. theoretischer Teil!

Da XI nur α, β -ungesättigte Ketogruppen enthält, entfärbt es verdünnt-alkoholische Permanganatlösung momentan, gibt aber mit Tetranitromethan nur eine schwache Gelbfärbung wie V.

Dehydrierung von $\Delta^{5,16}$ -16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-on (X)
zu $\Delta^{4,16}$ -16-Methyl-pregnadien-3,20-dion (XI).

180 mg 16-Methyl-16-dehydro-pregnenolon (X) wurden mit 5 cm³ absolutem Toluol, 1 cm³ Cyclohexanon und 200 mg Aluminium-isopropylat 2 Stunden unter Calciumchlorid-Verschluss gekocht. Dann behandelte man das Reaktionsgemisch 2 Stunden mit Wasserdampf, säuerte den Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure an und ätherte ihn aus. Die Ätherlösung wurde mit n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 170 mg eines etwas klebrigen Krystallisates, wurde in Hexan gelöst und diese Lösung durch eine Säule von 5 g Aluminiumoxyd laufen gelassen. Die Eluate mit Hexan-Gemischen steigenden Benzolgehaltes ergaben beim Umkrystallisieren aus Hexan ein reines Krystallisat vom Smp. 175,5—176,5°. Dieses 16-Methyl-16-dehydro-progesteron (XI) zeigte in Mischung mit der früher aus dem 3-Ketopyrazolin VIII erhaltenen Verbindung keine Schmelzpunktserniedrigung.

Analysiert wurde ein bei 170° und 0,01 mm sublimiertes Präparat:

3,931 mg Subst. gaben 11,66 mg CO₂ und 3,29 mg H₂O
 $C_{22}H_{30}O_2$ Ber. C 80,92 H 9,27%
 (M.G. 326,24) Gef. „ 80,94 „ 9,37%

Partielle Hydrierung von
 $\Delta^{5,16}$ -16-Methyl-pregnadien-3-ol-20-on-acetat (IX).

3,7 g der Verbindung IX wurden in 60 cm³ Alkohol mit 1,2 g Nickel-Katalysator nach Rupe unter geringem Wasserstoff-Überdruck bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach 6 Stunden, als die Wasserstoffaufnahme 1,08 Mol betragen hatte, kam die Reaktion praktisch zum Stillstand. Man erwärmte das Reaktionsgemisch, sog es durch eine Glasfilternutsche ab und wusch diese mit warmem Äther nach. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in einem Gemisch Petroläther-Benzol 3:1 gelöst und durch eine Säule von 100 g Aluminiumoxyd laufen gelassen. Die Eluate von der angegebenen Zusammensetzung lieferten bereits das Hauptprodukt, das Δ^5 -16-Methyl-pregnen-3-ol-20-on-acetat (XII). Es krystallisierte aus Hexan in prächtigen Nadeln vom Smp. 155—155,5°.

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 90° und 0,02 mm getrocknet:

3,828 mg Subst. gaben 10,84 mg CO₂ und 3,33 mg H₂O
 $C_{24}H_{38}O_3$ Ber. C 77,37 H 9,74%
 (M.G. 372,53) Gef. „ 77,28 „ 9,74%
 $[\alpha]_D^{23} = -20^\circ$ in Alkohol (c = 0,958%).

Für die in Verbindung XII einzig enthaltene ungesättigte Gruppe, die Δ^5 -3-Acetoxygruppe, ist starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan und vorübergehende Resistenz gegen verdünnt-alkoholische Permanganatlösung typisch.

Bei weiterer Elution der Aluminiumoxyd-Säule mit Petroläther-Benzol-Gemischen höheren Benzol-Gehaltes wurde neben kleineren uneinheitlichen Fraktionen auch ganz wenig Ausgangsmaterial erhalten. Mit Benzol-Äther-Gemisch 1:1 konnte schliesslich noch eine Verbindung gewonnen werden, die aus Aceton in Nadeln vom Zersetzungspunkt 180° krystallisierte und sich als wesentlich Sauerstoff-reicher erwies (C 71,3; H 9,0%).

Verseifung mit Hydrogencarbonat: 320 mg Δ^5 -16-Methyl-pregnen-3-ol-20-on-acetat (XII) wurden mit 200 mg Kaliumhydrogencarbonat in 4 cm³ Wasser und 20 cm³ Methanol $\frac{3}{4}$ Stunden gekocht. Dann goss man die Reaktionslösung in 200 cm³ Wasser, saugte das ausgeflockte Produkt ab, wusch es mit viel Wasser nach und trocknete

es im Vakuum-Exsikkator. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton schmolz das 4⁵-16-Methyl-pregnen-3-ol-20-on (XIII) bei 205—207°.

Nach 20-stündigem Trocknen bei 100° und 0,02 mm:

3,992 mg Subst. gaben 11,70 mg CO₂ und 3,68 mg H₂O

C₂₂H₃₄O₂ Ber. C 79,93 H 10,38%
(M.G. 330,27) Gef. „ 79,98 „ 10,32%

$[\alpha]_D^{23} = -14^\circ$ in Alkohol (c = 0,90%)

1—2 mg XIII, in 0,4 cm³ 90-proz. Alkohol gelöst und mit 0,4 cm³ einer 1-proz. Lösung von Digitonin in 90-proz. Alkohol heiss versetzt, ergaben erst nach einiger Zeit eine Fällung von in der Wärme ziemlich löslicher Digitonin-Additionsverbindung.

Reacetylierung: 24 mg 16-Methyl-pregnenolon (XIII) wurden in 2 cm³ absolutem Pyridin gelöst, die Lösung mit 0,5 cm³ Acetanhydrid versetzt, 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen und schliesslich in 20 cm³ Wasser gegossen. Das ausgeflockte Präparat wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, im Vakuum-Exsikkator getrocknet und aus Hexan umkrystallisiert. Es stimmte nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit 16-Methyl-pregnenolon-acetat (XII) überein.

Dehydrierung von 16-Methyl-pregnenolon (XIII) zu 16-Methyl-progesteron (XIV).

145 mg 4⁵-16-Methyl-pregnen-3-ol-20-on (XIII) in 6 cm³ absolutem Toluol wurden mit 1 cm³ Cyclohexanon und 200 mg Aluminium-isopropylat 2 Stunden unter Calciumchlorid-Verschluss gekocht. Dann behandelte man das Reaktionsgemisch 1 Stunde mit Wasserdampf, säuerte den Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure an und ätherte ihn aus. Die Ätherlösung wurde mit n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan aufgenommen und die Hexanlösung durch eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd laufengelassen. Mit Hexan-Benzol-Gemischen 3:1 und 1:1 liess sich ein einheitliches Krystallisat gewinnen, das aus Hexan umkrystallisiert wurde. Die Nadeln von 16-Methyl-progesteron (XIV) schmolzen danach bei 210—211° und wurden zur Analyse 16 Stunden bei 80° und 0,02 mm getrocknet.

3,992 mg Subst. gaben 11,77 mg CO₂ und 3,54 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₂ Ber. C 80,42 H 9,83%
(M.G. 328,26) Gef. „ 80,46 „ 9,92%

$[\alpha]_D^{23} = +131^\circ$ in Alkohol (c = 0,72%)

Absorption im Ultraviolett siehe theoretischer Teil!

XIV gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung, entfärbte hingegen verdünnt-alkoholische Permanganatlösung momentan. Im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial XIII trat sehr starke Schmelzpunktserniedrigung ein.

Die Analysen wurden unter Leitung der HH. Dr. Gysel und Dr. Gubser in unseren Laboratorien ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.
