

282. Über Steroide und Sexualhormone.

173. Mitteilung¹⁾.

Synthese des 17-Methyl-progesterons B

von H. Heusser, Ch. R. Engel und Pl. A. Plattner.

(2. IX. 50.)

Für die Bereitung des biologisch hoch aktiven Progesteron-Homologen III (17-Methyl-progesteron A)¹⁾ erwies sich der Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylester A (II)²⁾³⁾ als geeignetes Ausgangsmaterial. Wie schon früher³⁾ mitgeteilt wurde, entsteht dieser Ester II unter der Einwirkung von Kaliummethyolat aus Δ^5 -21-Chlor-pregnenolon I in guter Ausbeute. Bei einer Wiederholung dieser Umlagerung mit grösseren Substanzmengen und bei sorgfältiger Aufarbeitung des Reaktionsproduktes konnten wir nun neben dem Ester A (II), der in einer Ausbeute von 60–65% leicht rein erhalten wurde, noch erhebliche Mengen (30%) einer neuen Verbindung derselben Bruttozusammensetzung (C₂₄H₃₆O₄) isolieren. Diese unterscheidet sich durch ihren Schmelzpunkt und ihr spezifisches Drehungsvermögen deutlich vom Ester A (II), zeigt jedoch bei chemischen Reaktionen ein ganz analoges Verhalten.

So wird in der neu isolierten Verbindung durch 5-proz. methanolische Kalilauge nur die Acetat-Gruppierung in Stellung 3 verseift, während die Ester-Gruppierung (C 17) erhalten bleibt.

Unter energischeren Bedingungen, im Strahlrohr bei 180–190°, gelingt dagegen eine vollständige Hydrolyse zur Oxy-Säure IV. Diese reagiert mit Diazomethan zum oben erwähnten partiellen Verseifungsprodukt IVb, welches bei der Acetylierung das Ausgangsmaterial, den Acetyl-methylester IVc zurückliefert. Auf Grund dieser Umsetzungen nehmen wir an, dass das zweite Umlagerungsprodukt aus 21-Chlor-pregnenolon sich nur durch Isomerie an C 17 vom Hauptprodukt II unterscheidet und bezeichnen es als Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäuremethylester B (IVc). Folgende Gründe sprechen dafür, dass in dieser Verbindung IVc die Carbomethoxy-Gruppe die „unnatürliche“ 17 α -Lage einnimmt. Das aus dem Ester B (IVc) bereitete 17-Methyl-progesteron B (VIII) zeigt im *Corner-Allen-Test*⁴⁾ in Dosen bis zu 5 mg keine dem Progesteron ähnliche Wirksamkeit, während die isomere Verbindung, das 17-Methyl-progesteron A (III)

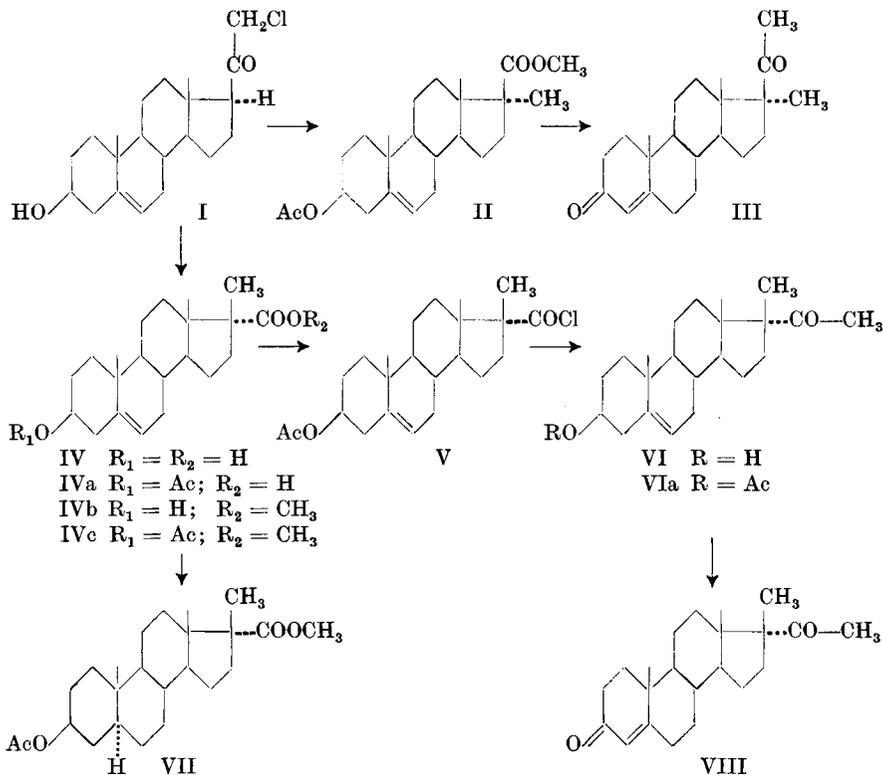
1) H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 2229 (1950).

2) Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig, *Helv.* **32** 270 (1949).

3) Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. Boyce, *Helv.* **31**, 603 (1948).

4) G. W. Corner & W. M. Allen, *Am. J. Physiol.* **88**, 326 (1929).

ein ausserordentlich stark aktives Gestagen ist¹⁾). Die Verbindungen der A-Reihe dürften deshalb analog dem Progesteron und Desoxyz-corticosteron, die der B-Reihe analog den inaktiven Verbindungen 17-Iso-progesteron²⁾ und 17-Iso-desoxy-corticosteron³⁾ gebaut sein.



Weiter zeigt der Ester B (IVc) und alle aus ihm bereiteten Derivate (V—VIII) ein negatives Drehungsvermögen als die entsprechenden Verbindungen, die sich vom 17-Methyl-ätiocholsäure-ester A (II) ableiten (vgl. z. B. II und III). Wie in den an C 17 nicht methylierten Isomeren-Paaren bleiben somit auch hier die Drehungsunterschiede bei Umwandlung der Ester-Gruppierung in eine Methylketon-Seitenkette erhalten. Auch diese Tatsache spricht dafür, dass die Verbindungen der B-Reihe konfiguratив den sog. 17-Iso-Steroiden der Ätiosäure-⁴⁾, Pregnan-⁵⁾ und Desoxy-corticosteron-Reihen³⁾ entspre-

¹⁾ H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, Helv. **33**, 2229 (1950).

²⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul, B. **72**, 1112 (1939).

³⁾ C. W. Shoppee, Helv. **23**, 925 (1940).

⁴⁾ Vgl. z. B. J. von Euw & T. Reichstein, Helv. **27**, 1851 (1944); M. Sorkin & T. Reichstein, Helv. **29**, 1209 (1946); M. Sorkin & T. Reichstein, Helv. **29**, 1218 (1946).

⁵⁾ Vgl. A. Butenandt & G. Fleischer, B. **70**, 96 (1937); A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul, B. **72**, 1112 (1939).

chen, welche sich bekanntlich von den an C 17 normalen Verbindungen ebenfalls durch eine Verschiebung des Drehungsvermögens in negativer Richtung unterscheiden. Allerdings sind bei den an C 17 nicht methylierten Verbindungen die Unterschiede viel grösser.

Um diese Konfigurationszuteilung weiter zu stützen, wurde versucht, die Verseifungsgeschwindigkeit der beiden Ester A (II) und B (IVc) zu messen. Bekanntlich sind die Carbomethoxy-Gruppen der 17-Iso-ätiosäure-methylester sterisch bedeutend stärker gehindert als diejenigen der entsprechenden Isomeren mit 17 β -ständiger Seitenkette¹). Es interessierte uns, ob beim epimeren Paar II und IVc ein ähnlicher Unterschied festzustellen sei. Auch bei längerem Erhitzen (3 Tage) mit 0,5-n. methanolischer Kalilauge wurde die Methylester-Gruppierung in beiden Verbindungen II und IVc nicht wesentlich angegriffen. Innerhalb der Fehlergrenze stimmten die Resultate bei beiden Isomeren überein, so dass es auf diesem Wege nicht möglich war, einen weiteren Hinweis über die sterische Lage der Seitenkette in diesen Verbindungen zu gewinnen.

Für die Synthese des 17-Methyl-progesterons B (VIII) wurde die freie Oxy-Säure IV acetyliert. Aus der entstandenen Acetoxy-Säure IVa liess sich mit Thionylchlorid das Säurechlorid V bereiten, welches durch Dimethylcadmium mit einer Ausbeute von 80% in Δ^5 -17-Methyl-pregnenolon B (VI) übergeführt wurde. Die Oxydation nach *Oppenauer* lieferte das gesuchte 17-Methyl-progesteron B (VIII), welches im UV.-Absorptionsspektrum das erwartete Maximum bei 242 m μ ($\log \epsilon = 4,24$) aufweist.

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

Experimenteller Teil²).

Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocholensäure-methylester A (II) und Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiocholensäure-methylester B (IVc). In eine Lösung von 4,4 g Kalium in 450 cm³ absolutem Methanol wurden in kleinen Portionen 19,4 g Δ^5 -21-Chlor-pregnenolon (I)³ eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht, dann im Vakuum auf 240 cm³ eingengt und schliesslich in eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure eingerührt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet, das erhaltene kristallisierte Rohprodukt (20,5 g) in einer Lösung von 55 cm³ Pyridin und 30 cm³ Acetanhydrid in der Kälte acetyliert und die erhaltenen rohen Acetate (24,7 g) durch Adsorption an 870 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch aufgetrennt. Die Petroläther-Benzol-4:1-Fractionen lieferten 13,5 g des Esters A (II), der nach einmaligem Umkristallisieren bei

¹) H. Heusser, Kd. Meier & L. Ruzicka, *Helv.* **29**, 1250 (1946); J. von Euw & T. Reichstein, *Helv.* **30**, 205 (1947).

²) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

³) Vgl. H. Reich & T. Reichstein, *Helv.* **22**, 1128 (1939); M. Steiger & T. Reichstein, *Helv.* **20**, 1165 (1937).

163° schmolz und in der Mischprobe mit dem früher beschriebenen Präparat¹⁾ keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -57,4^{\circ} \quad (c = 1,807 \text{ in Chloroform})$$

Die Petroläther-Benzol-1:1-Fractionen des oben beschriebenen Chromatogramms wogen 4,7 g. Sie schmolzen bei 147–149° und lieferten nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol gut ausgebildete Nadeln vom Smp. 151°. Zur Analyse wurde der Acetoxy-ester B (IVc) noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 8 Tage im Hochvakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 152°. In der Mischprobe mit dem Ester A (II) zeigt das Präparat eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -76,1^{\circ} \quad (c = 1,154 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{l} 3,941 \text{ mg Subst. gaben } 10,690 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,275 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 74,19 \quad \text{H } 9,34\% \quad \text{Gef. C } 74,02 \quad \text{H } 9,27\% \end{array}$$

Aus den Mischfraktionen des oben beschriebenen Chromatogramms konnten durch eine erneute Auftrennung an Aluminiumoxyd noch weitere 1,6 g des Esters A (II) und 1,2 g des Isomeren B (IVc) gewonnen werden.

Δ⁵-3β-Oxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylester B (IVb). 500 mg *Δ⁵-3β-Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylester B (IVc)* vom Smp. 149° wurden in 50 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge gelöst und 16 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch noch 45 Minuten am Rückfluss gekocht und dann in Wasser eingerührt. Die Extraktion mit Äther lieferte 490 mg eines kristallisierten Rohproduktes, das aus Methanol in groben Platten vom Smp. 176° kristallisierte. Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 5 Tage bei 110° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 177°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -77^{\circ} \quad (c = 1,130 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{l} 4,120 \text{ mg Subst. gaben } 11,483 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,646 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 76,26 \quad \text{H } 9,89\% \quad \text{Gef. C } 76,06 \quad \text{H } 9,90\% \end{array}$$

Δ⁵-3β-Oxy-17-methyl-ätiocolensäure B (IV). 2,5 g *Δ⁵-3β-Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-methylester B (IVc)* vom Smp. 148–150° wurden in 190 cm³ 8-proz. methanolischer Kalilauge im Stahlrohr während 40 Stunden auf 180–190° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser eingerührt und mit Äther extrahiert. Im Äther verblieben 37 mg neutrale Anteile. Die wässrig-alkalische Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und die ausgefallene Oxysäure IV in einem Gemisch von Chloroform-Methanol 95:5 aufgenommen. Das erhaltene Rohprodukt (2,1 g) lieferte aus Aceton farblose Nadeln vom Smp. 281°. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend 4 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 286°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -84,5^{\circ} \quad (c = 0,976 \text{ in Pyridin})$$

$$\begin{array}{l} 2,570 \text{ mg Subst. gaben } 7,082 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 2,210 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 75,86 \quad \text{H } 9,70\% \quad \text{Gef. C } 75,20 \quad \text{H } 9,62\% \end{array}$$

Acetyl-methylester IVc: 200 mg Oxy-säure IV vom Smp. 282° wurden in 25 cm³ absolutem Methanol gelöst, bei 0° tropfenweise mit einer 2-proz. ätherischen Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und anschliessend 2 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der entstandene rohe Methylester IVb in der üblichen Weise in einem Gemisch von 4 cm³ Pyridin und 3,5 cm³ Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Das erhaltene Rohprodukt (220 mg) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 148,5° und zeigte in der Mischprobe mit dem durch Umlagerung von 21-Chlor-pregnenolon

¹⁾ Vgl. *Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. F. Boyce, Helv. 31, 603 (1948); H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, Helv. 33, 2229 (1950).*

bereiteten Präparat von IVc keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 7 Tage im Hochvakuum bei 95° über Phosphorperoxyd getrocknet. Smp. 152°.

3,730 mg Subst. gaben 10,146 mg CO₂ und 3,084 mg H₂O

C₂₄H₃₆O₄ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,23 H 9,25%

Δ⁵-3 β-Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure B (IVa). 2,0 g freie Oxy-säure B (IV) wurden in 33 cm³ Pyridin gelöst und bei -5° tropfenweise mit 10 cm³ Acetanhydrid versetzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann in eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure eingerührt. Die Extraktion mit Chloroform-Methanol 95:5 lieferte 2,15 g eines kristallisierten Rohproduktes, welches in heissem Methanol gelöst durch Celite filtriert wurde. Beim Abkühlen des Filtrates kristallisierten 1,45 g farblose Nadeln aus, die bei 230° schmolzen. Bei einer weiteren Kristallisation aus Methanol stieg der Smp. auf 233–235°. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 7 Tage im Hochvakuum bei 100° über Phosphorperoxyd getrocknet. Smp. 235°.

$[\alpha]_D^{20} = -66,7^\circ$ (c = 1,170 in Chloroform)

3,595 mg Subst. gaben 9,691 mg CO₂ und 2,929 mg H₂O

C₂₃H₃₁O₄ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,57 H 9,12%

Anhydrid: Aus den Mutterlaugen der oben beschriebenen Kristallisation konnten farblose Blättchen gewonnen werden, die aus Methanol umkristallisiert bei 205° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat viermal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 5 Tage bei 100° im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet. Smp. 206°.

$[\alpha]_D^{24} = -85,5^\circ$ (c = 0,675 in Chloroform)

3,678 mg Subst. gaben 10,143 mg CO₂ und 3,015 mg H₂O

C₄₆H₈₆O₇ Ber. C 75,57 H 9,10% Gef. C 75,26 H 9,18%

3 β-Acetoxy-17-methyl-5-allo-ätiocolansäure-methylester (VII). 205 mg *Δ⁶*-Acetoxy-methylester IVc vom Smp. 149–150° wurden in 6 cm³ Eisessig gelöst und mit 80 mg Platinoxid (*Adams*) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 30 Minuten war die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Die Lösung wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (200 mg) kristallisiert aus Methanol in feinen Nadeln vom Smp. 130°. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 115° sublimiert. Smp. 135°. Das Produkt ergab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr.

$[\alpha]_D^{17} = -4,9^\circ$ (c = 0,788 in Chloroform)

3,564 mg Subst. gaben 9,648 mg CO₂ und 3,124 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₄ Ber. C 73,80 H 9,81 Gef. C 73,88 H 9,81%

Δ⁵-3 β-Acetoxy-17-methyl-ätiocolensäure-chlorid B (V). 940 mg Acetoxy-säure IVa vom Smp. 233–235° wurden in 50 cm³ absolutem Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 90° getrocknet. Nachdem diese Operation dreimal wiederholt worden war, wurde die fein pulverisierte Säure IVa bei -10° in 15 cm³ reines Thionylchlorid eingetragen und anschliessend 15 Stunden bei 0° aufbewahrt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Das rohe kristallisierte Säurechlorid V wurde durch wiederholtes Lösen in Benzol und Eindampfen der Lösung im Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Das Säurechlorid wurde roh weiterverarbeitet.

Δ⁵-3 β-Oxy-17-methyl-20-keto-pregnen B (VI). Aus 2,3 g Magnesiumspänen, 30 cm³ absolutem Äther und 10 g Methylbromid wurde in der üblichen Weise eine Methylmagnesiumbromid-Lösung bereitet. Unter gleichzeitigem Verdünnen mit 75 cm³ absolutem Äther wurden in diese Lösung unter gutem Rühren 9,5 g im Hochvakuum getrocknetes Cadmiumchlorid portionenweise eingetragen. Die Reaktion wurde anschliessend

durch einstündiges Kochen am Rückfluss zu Ende gebracht. Die Lösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss durch eine Glasnutsche filtriert, das Filtrat unter gutem Rühren tropfenweise mit einer Lösung des oben beschriebenen Säurechlorids V in 30 cm³ Äther versetzt und anschliessend 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf vorsichtig mit 10-proz. Essigsäure versetzt und mit Äther extrahiert. Das erhaltene kristallisierte Rohprodukt (950 mg) wurde in 35 cm³ 4-proz. methanolischer Kalilauge 45 Minuten am Rückfluss gekocht, mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die kristallisierten neutralen Anteile (777 mg) schmolzen roh bei 168—170° und lieferten aus Aceton farblose Nadeln vom Smp. 181°. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 153° sublimiert. Smp. 181°.

$$[\alpha]_D^{21} = -78^\circ \quad (c = 1,039 \text{ in Chloroform})$$

3,700 mg Subst. gaben 10,815 mg CO₂ und 3,338 mg H₂O
 C₂₂H₃₄O₂ Ber. C 79,95 H 10,37% Gef. C 79,77 H 10,10%

Acetat VIa: Aus 337 mg rohem Oxy-keton VI vom Smp. 168—170° wurde in üblicher Weise das Acetat VIa bereitet. Nach chromatographischer Reinigung kristallisierte es aus Petroläther in Nadeln (230 mg) vom Smp. 164—166°. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Petroläther umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 125° sublimiert. Smp. 171—172°.

$$[\alpha]_D^{19} = -66,4^\circ \quad (c = 0,438 \text{ in Chloroform})$$

3,684 mg Subst. gaben 10,403 mg CO₂ und 3,240 mg H₂O
 C₂₄H₃₆O₃ Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,09 H 9,84%

17-Methyl-progesteron B (VIII). 400 mg Δ⁵-3β-Oxy-17-methyl-20-keto-pregnen B (VI) wurden wiederholt in absolutem Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Das getrocknete Präparat wurde in einer Lösung von 16 cm³ Benzol, 7 cm³ Toluol, 3 cm³ Cyclohexanon und 450 mg Aluminium-tert.-butylat 13 Stunden im Ölbad (125°) zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit eisgekühlter 1-n. Schwefelsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,81 g) wurde zur Abtrennung des Cyclohexanons an 15 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol- und Benzol-Fractionen lieferten 320 mg des Progesteron-Homologen VIII, das roh bei 143—147° schmolz. Aus Petroläther wurden Nadeln vom Smp. 150—152° erhalten. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal umkristallisiert und anschliessend 4 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 152°.

$$[\alpha]_D^{19} = +81,6^\circ \quad (c = 0,835 \text{ in Chloroform})$$

3,704 mg Subst. gaben 10,910 mg CO₂ und 3,182 mg H₂O
 C₂₂H₃₂O₂ Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 80,38 H 9,62%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 242 mμ (log ε = 4,24).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese des 17-Methyl-progesterons B, eines neuen, biologisch unwirksamen Homologen des Corpus luteum-Hormons, beschrieben.

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