

Substanz wurden zur weiteren Reinigung an 10 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) chromatographiert. 400 cm³ Petroläther eluierten 50 mg Substanz vom Smp. 195–196°, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 160° Blocktemperatur sublimiert wurden.

3,658 mg Subst. gaben 11,700 mg CO₂ und 4,122 mg H₂O

C₃₀H₅₂ Ber. C 87,30 H 12,70%

Gef. „ 87,29 „ 12,61%

$[\alpha]_D = +12^\circ$ (c = 1,21)

Der gegen Tetranitromethan gesättigte Kohlenwasserstoff ist nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung mit Hetero-lupan¹⁾, dem Grundkohlenwasserstoff des Hetero-betulins, identisch.

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

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

132. Über Steroide.

(64. Mitteilung²⁾).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette VII³⁾.

Weitere Wege zur Herstellung von Progesteron

von Ch. Meystre, A. Wettstein und K. Miescher.

(8. V. 47.)

In der V. Arbeit dieser Reihe⁴⁾ haben wir drei Wege aufgezeigt, die, ausgehend von Δ^5 -3- β -Oxy-choleensäure (I), über verschiedene Zwischenstufen zu Progesteron (XIII) führen. Die oxydative Entfernung der Seitenkette mittels Chromsäure erfolgte beim ersten Weg am Acyloxy-chlor-dien III, beim zweiten Weg am Acyloxy-trien IV und beim dritten Weg am Keto-trien VIII.

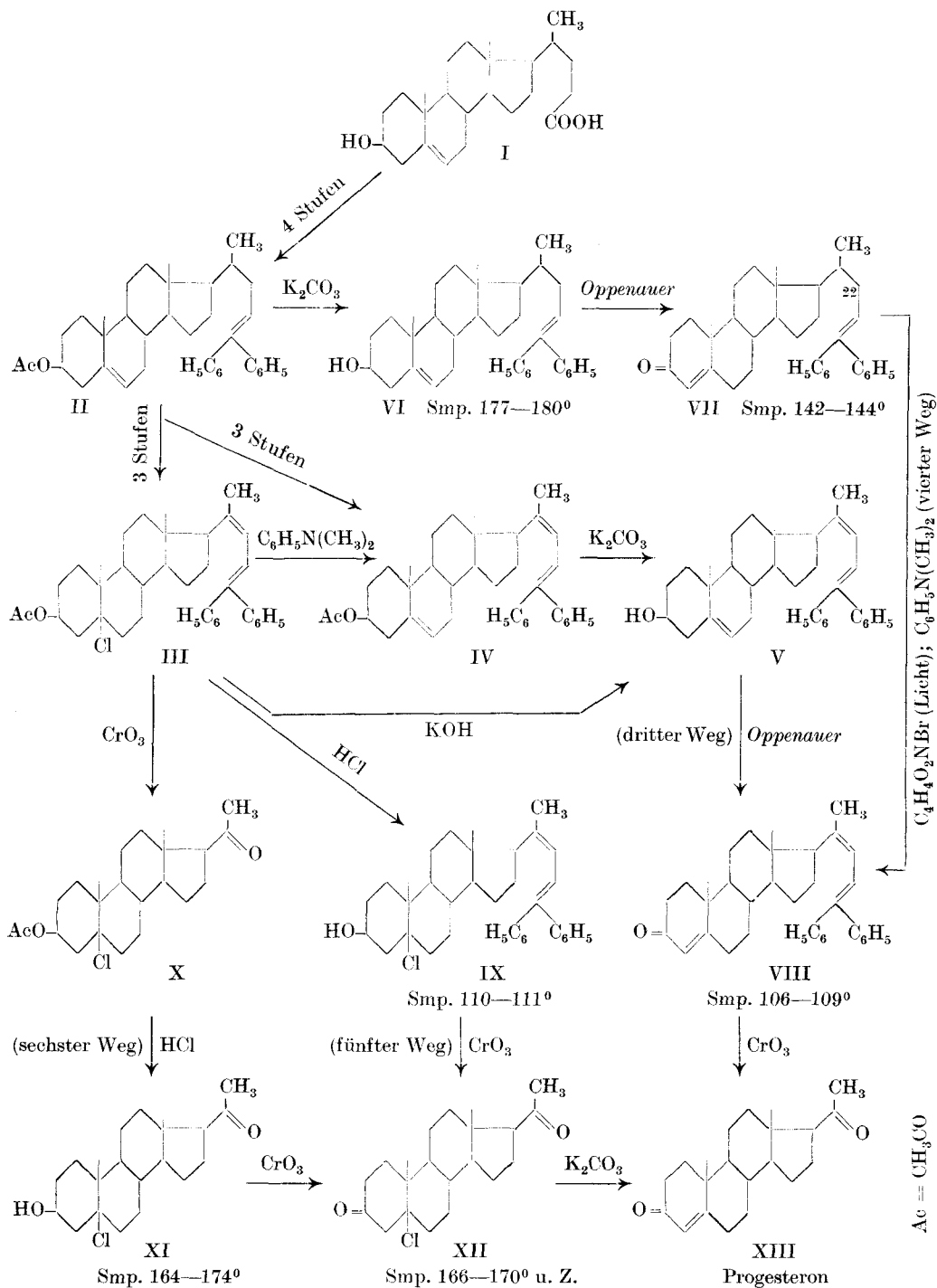
Unser neuer, vierter Weg zur Herstellung von Progesteron stellte eine Variante des dritten dar unter Benutzung einer einfacheren Darstellungsweise für das genannte $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenylcholatrien (VIII). Bisher wurde dieses unter intermediärem Schutz der 5,6-Doppelbindung mit Chlorwasserstoff während der Bromierung in 22-Stellung gewonnen, was für die Überführung von II über IV (eventuell auch III) und V in VIII 5–6 Stufen bedingte. Wir fanden

¹⁾ Helv. **30**, 1048 (1947).

²⁾ 63. Mitteilung, siehe Exper. **3**, No. 7. (1947); im Druck.

³⁾ VI. siehe Exper. **3**, 185 (1947).

⁴⁾ Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. **29**, 627 (1946).



nun¹⁾, dass die Einwirkung von N-Brom-succinimid unter Belichtung²⁾ am Kohlenstoffatom 22 so glatt erfolgt, dass auch die Anwesenheit einer Δ^4 -3-Keto-Gruppe die Ausbeute kaum beeinträchtigt. Das gab die Möglichkeit, aus II durch alkalische Verseifung zu VI, durch *Oppenauer*-Oxydation zu VII und aus diesem durch Bromierung ohne Schutz der Kerndoppelbindung und durch Abspaltung von Bromwasserstoff mittels Dimethylanilin, also in nur 4 Stufen, zu VIII zu gelangen. VIII wird dann, wie früher beschrieben³⁾, zu Progesteron (XIII) oxydiert.

Die zwei weiteren Wege zur Gewinnung von Progesteron zweigen von einem Zwischenprodukt der ersten drei Wege, vom $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (III) ab. Bisher war es, mit alkalischen Mitteln, nicht möglich gewesen, diese Verbindung in 3-Stellung zu verseifen, ohne gleichzeitig Chlorwasserstoff in 5,6-Stellung abzuspalten. Wir hatten demgemäss stets das $\Delta^{5,20,23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (V) erhalten.

Nun ist es gelungen, III mit Hilfe von Mineralsäuren zu verseifen, ohne Chlorwasserstoff abzuspalten. Das entstandene $\Delta^{20,23}$ -3 β -Oxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (IX) konnte mit Chromtrioxyd zugleich in 3-Stellung und in der Seitenkette zu 5-Chlor-pregnan-3,20-dion (XII) oxydiert werden. Letzteres ging dann durch Behandlung mit alkalischen Mitteln, wie Kaliumcarbonat in Methanol, glatt in Progesteron XIII über. Nach diesem fünften Verfahren erhielten wir in einem kleinen Versuch aus III rund 60% der Theorie an Progesteron, d. h. wesentlich mehr als nach dem früher beschriebenen ersten Weg.

Der sechste Abbauweg stellt eine Variante des ersten und fünften dar, indem die saure Verseifung der 3-Acetoxy-Gruppe ohne gleichzeitige Chlorwasserstoff-Abspaltung erst auf das 3 β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on (X) angewandt wurde, das Abbauprodukt von III gemäss dem ersten Progesteron-Herstellungsverfahren. Wir erhielten so die entsprechende freie 3 β -Oxy-Verbindung XI. Sie lieferte bei der Oxydation mit Chromsäure wieder das 5-Chlor-pregnan-3,20-dion (XII), das wie im fünften Abbauweg die Vorstufe des Progesterons (XIII) darstellt.

Über die früher beschriebenen drei Wege hinaus, die vom Seitenkettendien III zum Progesteron führten, sind in dieser Arbeit drei neue Varianten gewiesen worden⁴⁾.

¹⁾ Vgl. die vorläufige Mitteilung: Exper. 3, 185 (1947).

²⁾ Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. 28, 1252 (1945).

³⁾ Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 29, 627 (1946).

⁴⁾ Die neuen Verfahren sind durch verschiedene Patentanmeldungen geschützt.

Experimenteller Teil¹⁾.*Vierter Weg zur Herstellung von Progesteron²⁾.* $\Delta^{5,23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-choladien (VI).

40 g $\Delta^{5,23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (II)²⁾ wurden mit einer Lösung von 15 g Kaliumcarbonat in 100 cm³ Wasser, 600 cm³ Methanol und 300 cm³ Benzol 2 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Die Lösung engte man im Vakuum ein, zog sie mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde aus Aceton umkrystallisiert und gab 33,9 g des $\Delta^{5,23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-choladiens (VI) vom Smp. 177–180°.

$C_{36}H_{46}O$ Ber. C 87,39 H 9,37%
Gef. „ 87,61 „ 9,43%

$[\alpha]_D^{21} = -15^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 0,967 in Chlorof.)

 $\Delta^{4,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-choladien (VII).

30 g des erhaltenen $\Delta^{5,23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-choladiens (VI) wurden mit 150 cm³ Cyclohexanon und 700 cm³ Toluol zum Sieden erhitzt und 100 cm³ der Lösung wieder abdestilliert. Hierauf tropfte man, innerhalb 30 Minuten, unter weiterem langsamem Abdestillieren eine Lösung von 20 g Aluminium-isopropylat in 200 cm³ absolutem Toluol zu. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit 50 cm³ einer gesättigten Seignettesalz-Lösung versetzt und 1 Stunde mit Wasserdampf destilliert. Die wässrige Suspension zog man hierauf mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Die erhaltenen 32,5 g Rückstand krystallisierten bei längerem Stehen. Das Krystallisat wurde mit Äthanol angerieben, die 14 g rohes $\Delta^{4,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-choladien (VII) abgesaugt, in Aceton-Lösung mit etwas Aktiv-Kohle behandelt und hierauf aus Aceton-Äthanol-Gemisch krystallisiert. Das reine Keton VII schmolz danach bei 142–144°.

$C_{36}H_{44}O$ Ber. C 87,75 H 9,00%
Gef. „ 87,66 „ 8,69%

$[\alpha]_D^{22} = +92^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,077 in Chlorof.)

 $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII) aus VII.

2 g $\Delta^{4,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-choladien (VII) wurden mit 725 mg N-Brom-succinimid in 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff unter starker Belichtung 15 Minuten am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Suspension kühlte man hierauf ab, nutschte vom gebildeten Succinimid ab, dampfte das Filtrat im Vakuum ein, versetzte den Rückstand mit 10 cm³ Dimethylanilin und kochte die Lösung 10 Minuten. Die abgekühlte Lösung wurde mit Äther verdünnt, mit Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet, durch 10 g Aluminiumoxyd filtriert und eingedampft. Den Rückstand löste man unter Erwärmen in Äthanol, behandelte die Lösung mit etwas Aktiv-Kohle und engte sie im Vakuum ein. Dabei krystallisierte das $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII) aus. Aus Äthanol umkrystallisiert, war es nach seinem Smp. von 106–109° sowie im Mischschmelzpunkt identisch mit dem früher erhaltenen Keto-trien³⁾.

Progesteron (XIII) aus rohem VIII.

2 g $\Delta^{4,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-choladien (VII) wurden wie oben mit N-Brom-succinimid und nach der Aufarbeitung mit Dimethylanilin umgesetzt. Die Dimethyl-

¹⁾ Alle Schmelzpunkte wurden nach Kofler unter dem Mikroskop thermoelektrisch bestimmt und sind somit korrigiert.

²⁾ Erster bis dritter Weg siehe Helv. **29**, 627 (1946).

³⁾ Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. **29**, 627 (1946).

anilin-Lösung versetzte man mit Äther, wusch sie mit Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein.

Das so erhaltene rohe $\Delta^{14,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (VIII) wurde in 30 cm³ Äthylenchlorid und 60 cm³ Eisessig gelöst, die Lösung auf -5° abgekühlt, mit 1 g Chromtrioxyd in 6 cm³ Wasser versetzt und 20 Stunden bei 0° stehen gelassen. Den Chromsäure-Überschuss zersetzte man dann vorsichtig unter Abkühlung mit etwas Hydrogensulfit-Lösung, engte die Lösung unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein, zog die wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde in 50 cm³ Benzol gelöst und die Benzol-Lösung 13mal mit je 5 cm³ 50 Vol.-proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die Schwefelsäure-Lösungen verdünnte man mit dem 10-fachen Volumen Wasser, zog die wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die Äther-Chloroform-Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus Petroläther und wenig Äther lieferte der Rückstand 400 mg Progesteron (XIII) vom Smp. $120-129^\circ$, das, aus wässrigem Äthanol krystallisiert, bei $127-129^\circ$ schmolz. Das Produkt ergab keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit authentischem Corpus luteum-Hormon.

$\Delta^{15,20,23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (V) direkt aus III.

10 g $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (III)¹⁾ wurden mit einer Lösung von 6 g Kaliumhydroxyd in 200 cm³ Äthanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann versetzte man mit Wasser, engte im Vakuum ein, zog die wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Beim Umlösen des Rückstandes aus Äthanol krystallisierte das $\Delta^{15,20,23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien in Nadeln vom Smp. $162-166^\circ$. Beim Umkrystallisieren aus Hexan erhielten wir die Krystallform vom Smp. $136-140^\circ$. Beide waren nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit dem früher¹⁾ gewonnenen Produkt V. Ausbeute: 7,5 g.

Fünfter Weg zur Herstellung von Progesteron.

$\Delta^{20,23}$ -3 β -Oxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (IX) aus seinem Acetat (III).

1 g $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (III)¹⁾ wurde in 20 cm³ Methanol und 15 cm³ Benzol gelöst, mit 0,3 cm³ konz. Salzsäure versetzt und 45 Minuten zum Sieden erhitzt. Die Lösung verdünnte man mit Wasser und engte sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und hierauf der Rückstand (890 mg) aus Hexan umkrystallisiert. Das $\Delta^{20,23}$ -3 β -Oxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (IX) schmolz bei $110-111^\circ$.

$C_{36}H_{45}OCl$	Ber. C 81,75	H 8,57	Cl 6,69%
	Gef. „ 82,43	„ 8,99	„ 5,37%

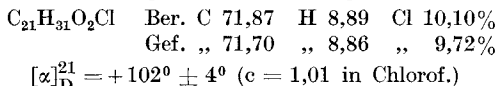
Die unbefriedigenden Analysenwerte deuten auf teilweise Zersetzung beim Umkrystallisieren hin.

5-Chlor-pregnan-3,20-dion (XII) aus IX.

890 mg rohes $\Delta^{20,23}$ -3 β -Oxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (IX) (aus 1 g Acetat) wurden in 20 cm³ reinem Chloroform und 20 cm³ 80-proz. Essigsäure gelöst, langsam mit einer Lösung von 750 mg Chromtrioxyd in 20 cm³ 80-proz. Essigsäure versetzt und 3 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf zersetzte man den Chromtrioxyd-Überschuss mit etwas Hydrogensulfit-Lösung und engte die Lösung nach Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die wässrige Suspension wurde mit Chloroform extrahiert und die Chloroform-Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet, mit wenig Aktivkohle behandelt und eingedampft. Der Rückstand (750 mg) wurde aus Alkohol umkry-

¹⁾ Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, *Helv.* **29**, 627 (1946).

stallisiert. Das reine 5-Chlor-pregnan-3,20-dion (XII) schmolz von 166–170° unter plötzlichem sehr starker Zersetzung. Es ist sehr wenig löslich in Äther und in Aceton.



Progesteron (XIII) aus 5-Chlor-pregnan-3,20-dion (XII) und, ohne Isolierung der Zwischenstufen, aus (III).

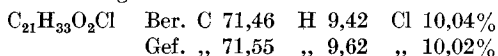
100 mg 5-Chlor-pregnan-3,20-dion (XII) wurden in 5 cm³ Äthanol und etwas Wasser mit 100 mg Kaliumcarbonat 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde die Lösung im Vakuum eingengt und mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Auf Zusatz von etwas Pentan krystallisierte das Progesteron allmählich aus. Es erwies sich in Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit einem authentischen Präparat.

In einem weiteren Versuch erhielten wir aus 2 g 3 β -Acetoxy-5-chlor-dien III nach saurer Verseifung, Oxydation mit Chromtrioxyd und alkalischer Verseifung, ohne Reinigung der Zwischenstufen, 650 mg reines Progesteron, was einer Ausbeute von ca. 60% der Theorie entspricht. Für die Isolierung des Progesterons erwies sich wiederum die schon früher angewandte Extraktion einer benzolischen Lösung mit 50-proz. Schwefelsäure als sehr günstig.

Sechster Weg zur Herstellung von Progesteron.

3 β -Oxy-5-chlor-pregnan-20-on (XI) aus seinem Acetat X.

1 g 3 β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on¹⁾ wurde mit 30 cm³ Methanol und 0.3 cm³ konz. Salzsäure übergossen und auf dem Wasserbad erwärmt, wobei nach einigen Minuten Sieden vollständige Lösung eintrat. Nach 45 Minuten wurde die Lösung abgekühlt, mit Wasser verdünnt und der Alkohol im Vakuum abgedampft. Die wässrige Suspension schüttelte man mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Das rohe 3 β -Oxy-5-chlor-pregnan-20-on wurde zuerst aus wenig Aceton und Isopropyläther, dann aus Essigester umkrystallisiert. Die erhaltenen Prismen schmolzen unscharf unter Zersetzung bei 164–174°.



5-Chlor-pregnan-3,20-dion (XII) aus XI.

350 mg krystallisiertes 3 β -Oxy-5-chlor-pregnan-20-on (XI) wurden in 10 cm³ 90-proz. Essigsäure gelöst und unter Abkühlung mit einer Lösung von 90 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt. Die Lösung rührte man 3 Stunden bei 20° und zersetzte den Chromtrioxyd-Überschuss unter Abkühlung durch Zugabe von etwas Hydrogensulfit-Lösung. Die mit Wasser verdünnte Lösung engte man hierauf im Vakuum ein und extrahierte sie mit einem Äther-Chloroform-Gemisch. Die Äther-Chloroform-Lösung wurde mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der neutrale Rückstand krystallisierte aus Äthanol. Die Krystalle erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem früher aus IX erhaltenen 5-Chlor-pregnan-3,20-dion (XII).

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

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

¹⁾ Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. **29**, 632 (1946).