

Das aus 28 mg der Base III erhaltene Jodmethyлат wurde in etwas Wasser gelöst, 6 ccm 4-proz. wäßrige NaOH und 192 mg Ferricyankalium (gelöst in wenig Wasser) zugesetzt. Nach 2-stdg. Stehenlassen bei 20° wurde 5-mal ausgeäthert, der Äther eingedampft und der Rückstand bei 0.01 mm und 150—160° (Luftbad) übergetrieben. Das rohe, grün fluoreszierende Isochinolon krystallisierte langsam. Schmp. (aus Äther-Petroläther): 105—106°.

17.7 mg Base III wurden in 5 ccm 6-n. HCl gelöst und in der Hitze 1.2 ccm *m*-HCl₂-Lösung³⁾ zugefügt. Nach kurzem Erwärmen wurde abgekühlt. Das Anlagerungsprodukt, ein hellgelbes Krystallpulver, schmolz bei 134—135° (Vak.-Röhrchen).

189. Adolf Butenandt, Josef Schmidt-Thomé [und Hermann Paul: Umwandlung des Dehydro-androsterons in 17-*iso*-Progesteron und Progesteron.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]
(Eingegangen am 26. April 1939.)

Vor etwa 3½ Jahren haben wir das 17-Äthyl-androstendiol(II) aus Dehydro-androsteron (I) durch Umsetzung mit Äthylmagnesiumjodid bereitet¹⁾ und in 17-Äthyl-testosteron übergeführt²⁾. Die Darstellung dieser Verbindungen erfolgte im Rahmen eines Arbeitsprogrammes, das die Umwandlung von Dehydro-androsteron(I) in Progesteron(X) zum Ziele hatte. Obwohl eine einfache Darstellung von Progesteron aus Dehydro-androsteron (und Cholesterin) inzwischen auf anderem Wege — durch die Verwendung des Dehydro-androsteron-cyanhydrins als Zwischenprodukt — erreicht ist³⁾, haben wir die Arbeiten am Äthyl-androstendiol und Äthyl-testosteron fortgesetzt, da uns die Abwandlung dieser leicht zugänglichen Stoffe aus mehrfachen Gründen Interesse zu bieten schien. Über einige im Rahmen dieser Untersuchungen dargestellte Umwandlungsprodukte des 17-Äthyl-testosterons ist vor Jahresfrist bereits berichtet worden⁴⁾.

Nunmehr ist es uns auch gelückt, das 17-Äthyl-androstendiol (II) in Progesteron (X) überzuführen. Der eingeschlagene Reaktionsweg bietet insofern besonderes Interesse, als er über das 17-*iso*-Pregnenolon (VIII) als Zwischenprodukt führt, das von A. Butenandt und G. Fleischer⁵⁾ früher durch Alkalibehandlung des normalen Pregnenolons⁶⁾ dargestellt wurde. G. Fleischer⁷⁾ hat damals gezeigt, daß 17-*iso*-Pregnenolon (VIII) durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessiglösung unter intermediärem Schutz der Doppelbindung durch Anlagerung von Brom in Progesteron (X) übergeht. Jetzt ist es uns gelückt, 17-*iso*-Pregnenolon auch zu dem noch

¹⁾ A. Butenandt, H. Cobler u. J. Schmidt, B. **69**, 448 [1936].

²⁾ A. Butenandt u. J. Schmidt-Thomé, B. **69**, 882 [1936].

³⁾ A. Butenandt u. J. Schmidt-Thomé, B. **72**, 182 [1939].

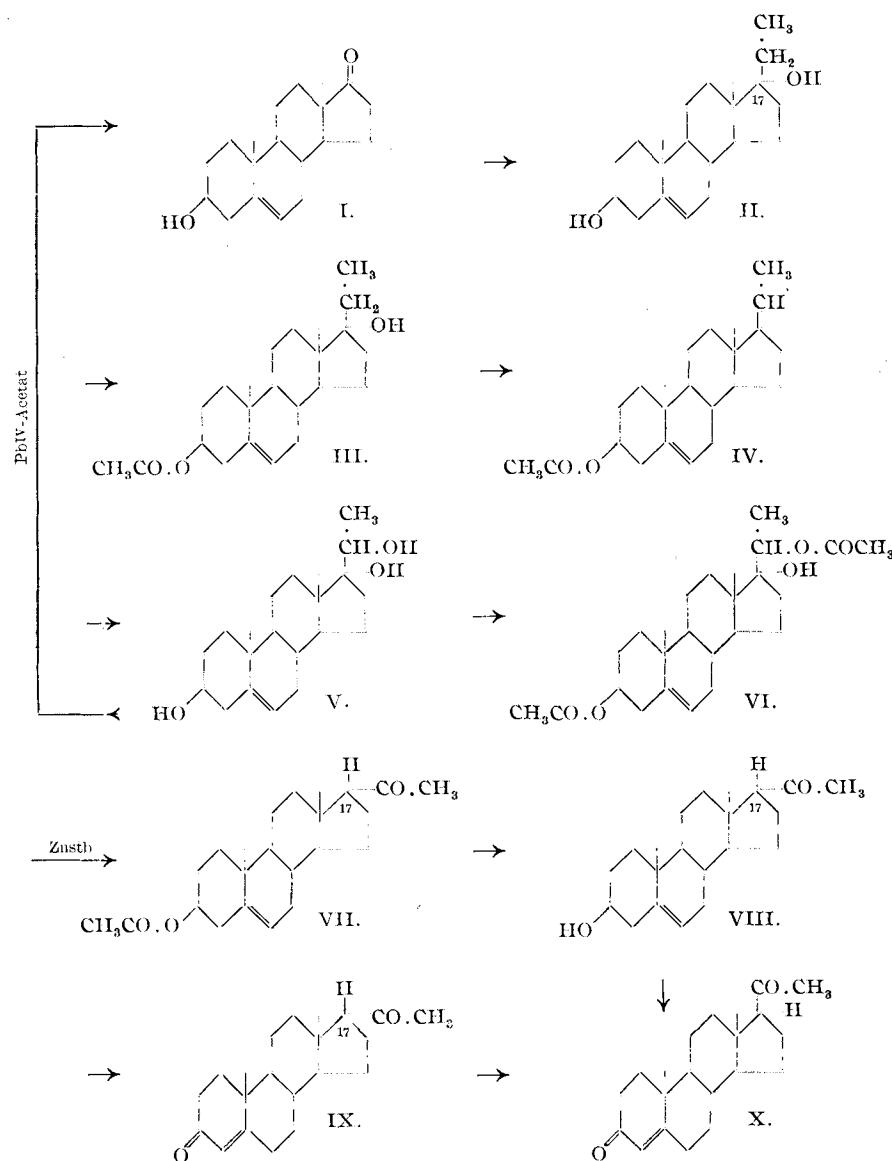
⁴⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé u. H. Paul, B. **71**, 1313 [1938].

⁵⁾ A. Butenandt u. G. Fleischer, B. **70**, 96 [1937].

⁶⁾ A. Butenandt, U. Wesphal u. H. Cobler, B. **67**, 1611, 2085 [1934]; E. Fernholz, B. **67**, 2027 [1934]. ⁷⁾ G. Fleischer, Dissertat. Danzig 1936.

unbekannten, physiologisch interessanten 17-*iso*-Progesteron (IX) zu dehydrieren, dessen Darstellung früher vergeblich versucht worden ist⁸⁾.

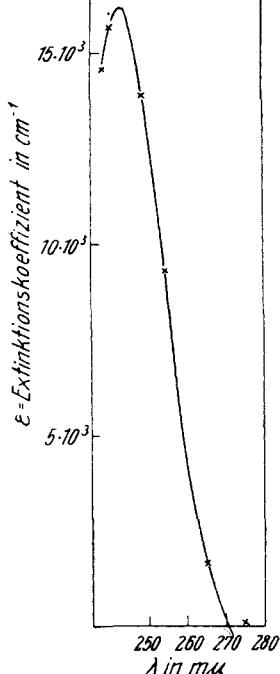
Über die von uns durchgeführten Reaktionen unterrichtet die folgende Formelübersicht⁸⁾:



⁸⁾ Durch die Schreibweise in der Anordnung der Substituenten am C₁₇ in den Formeln V—X soll keine Aussage über ihre absolute Konfiguration getroffen, sondern nur der Unterschied zwischen der normalen und 17-isomeren Reihe angedeutet werden.

Das aus Äthyl-androstendiol durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin darstellbare 17-Äthyl-androstendiol-(3.17)-monoacetat-(3) (III) spaltet beim Kochen mit Phosphoroxychlorid und Pyridin Wasser ab und geht in das Acetat IV mit semicyclischer Doppelbindung über, aus dem

durch Umsetzung mit Osmiumtetroxyd zwei — über ihre Diacetate trennbare — stereoisomere Δ_5 -Pregnentriole-(3.17.20) (V) darstellbar sind⁹⁾. Die Konstitution dieser Triole wurde durch den Befund gesichert, daß sie unter der Einwirkung von Bleitetraacetat zu Dehydro-androsteron (I) abgebaut werden. Ihre Diacetate (VI) spalten bei der Destillation mit Zinkstaub nach einer von K. H. Slotta¹⁰⁾ mit Erfolg angewandten Methode 1 Mol. Eisessig ab und gehen in dasselbe 17-*iso*-Pregnolenonacetat (VII) vom Schmp. 169—171° (α_D : —126°) über, das sich zum freien 17-*iso*-Pregnolenon (VIII) vom Schmp. 172—173° (α_D : —136°) verseifen läßt. Das so gewonnene 17-*iso*-Pregnolenon und sein Acetat stimmen in allen ihren Eigenschaften mit den Stoffen überein, die von Butenandt und Fleischer⁵⁾ bei der Alkalibehandlung des Pregnenolons gewonnen wurden.



Absorptionsspektrum des 17-*iso*-Progesterons (IX)

$$\epsilon = \frac{M}{c \cdot d} \cdot \log \frac{J_0}{J} \text{ cm}^{-1} \text{ in Alkohol}$$

M=Mol.-Gew., c = Konzentration in g/l, d = Schichtdicke in cm

(aufgenommen von H. Dannenberg).

Die physiologische Auswertung des 17-*iso*-Progesterons, die von Herrn Dr. Hohlweg im Hauptlaboratorium der Schering A.-G. durchgeführt wurde, hat ergeben, daß es im Gegensatz zum Progesteron mit

⁹⁾ Nach der unveröffentlichten Beobachtung von U. Westphal n. Y. L. Wang an unserem Institut wird die Δ^5 -ständige Doppelbindung nur bei freier Hydroxylgruppe an C₃ von OsO₄ angegriffen; Acetylierung der Hydroxylgruppe an C₃ schützt die β , γ -ständige Doppelbindung auch im vorliegenden Fall vor dem Angriff der Osmiumsäure, so daß nur die semicyclische Doppelbindung in Reaktion tritt. Bei der Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgt eine nachträgliche Verseifung zum freien Δ^5 -Pregnentriol.

¹⁰⁾ K. H. Slotta u. K. Neisser, B. 71, 2345 [1938].

0.6 und 0.9 mg die proliferierte Uterusschleimhaut des infantilen Kaninchens noch nicht zur decidualen Umwandlung bringt.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Darstellung des 17-*iso*-Pregnenolons (VIII) aus 17-Äthyl-androstendiol (II) bringt einen neuen Beweis für die Richtigkeit der dieser Verbindung früher⁵⁾ zuurteilten Konstitution. Diese Tatsache hat im Verein mit der Bereitung des 17-*iso*-Progesterons (IX) besonderes Interesse im Hinblick auf eine kürzlich erschienene Veröffentlichung von K. Miescher und H. Kägi¹¹⁾. Diese Autoren haben durch Umsetzung von Dehydro-androsteron mit α , α -Dichlor-propionsäure-ester in einer über mehrere Stufen verlaufenden Reaktionsfolge neben Progesteron ein „Neoprogesteron“ genanntes Isomeres des Corpus-luteum-Hormons dargestellt, das sie als 17- β -pimeres des Progesterons ansprechen möchten. Unsere Untersuchung zeigt, daß dem „Neoprogesteron“ eine andere Konstitution zukommen muß, und daß der von Miescher und Kägi¹¹⁾ angedeutete Zweifel an der Richtigkeit der Konstitution des von Butenandt und Fleischer⁵⁾ beschriebenen 17-*iso*-Pregnenolons nicht zu recht besteht. Wahrscheinlich findet bei der Darstellung des „Neoprogesterons“ eine intramolekulare Umlagerung statt¹²⁾.

Die folgende Übersicht stellt einen Vergleich dar zwischen den bisher bekannten 3 isomeren Progesteronen und ihren Vorstufen:

	norm.	17- <i>iso</i> -	Neo-
Pregnenolon	Schmp. 190° [Δ ⁵ , OH (3), CO (20)]	Schmp. 173° [α] _D : +28°	Schmp. 224° [α] _D : 124°
Progesteron	Schmp. 128° [Δ ⁴ , CO (3.20)]	Schmp. 145° [α] _D : +193°	Schmp. 218° [α] _D : +48°

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering A.-G., Berlin, danken wir für ihre Unterstützungen.

Beschreibung der Versuche¹³⁾.

17-Äthyl-androstendiol-(3.17)-monoacetat-(3) (III).

7 g Äthyl-androstendiol¹⁾ wurden in einer Mischung von 30 ccm Pyridin und 30 ccm Essigsäure-anhydrid 21 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Nach dem Eingießen in Wasser wurde das ausgefallene Monoacetat-(3) abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mehrfach aus verd. Aceton umgelöst: Nadeln vom Schmp. 167—168°, Ausb. 6.6 g.

4.507 mg Sbst.: 12.670 mg CO₂, 4.010 mg H₂O.

C₂₃H₃₆O₃. Ber. C 76.62, H 10.06. Gef. C 76.54, H 9.95.

Wasserabspaltung aus dem 17-Äthyl-androstendiol-(3.17)-monoacetat-(3).

6.94 g Monoacetat wurden in einer Mischung von 30 ccm Pyridin und 3 ccm Phosphoroxychlorid $\frac{3}{4}$ Stdn. zum Sieden erwärmt und danach in eine Mischung aus Eis und 120 ccm konz. Salzsäure gegossen. Die in Äther löslichen Anteile der Reaktion wurden aus wäßrigem Aceton um-

¹¹⁾ Helv. chim. Acta **22**, 184 [1939].

¹²⁾ Vergl. Ruzicka u. H. F. Meldahl, Helv. chim. Acta **22**, 421 [1939].

¹³⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

krystallisiert und lieferten das Wasserabspaltungsprodukt (IV) des 17-Äthyl-androsten-diol-(3.17)-monoacetats-(3) in Nadeln vom Schmp. 140°. Ausb. 4.7 g.

4.956 mg Sbst.: 14.635 mg CO₂, 4.460 mg H₂O.

C₂₅H₃₄O₂. Ber. C 80.65, H 10.01. Gef. C 80.58, H 10.07.

Δ⁵-Pregnen-triol-(3.17.20) (V).

4.3 g des vorstehend beschriebenen Wasserabspaltungsproduktes (IV) wurden in 80 ccm absol. Äther gelöst und mit einer Lösung von 3.5 g Osmiumtetroxyd in 20 ccm Äther versetzt. Die Reaktionslösung färbte sich sehr rasch dunkelbraun. Sie wurde 3 Tage bei 20° aufbewahrt. Danach wurde der Äther im Vak. abdestilliert, der Rückstand in 150 ccm Alkohol gelöst und zur Spaltung des Osmiumsäure-esters mit einer Lösung von 22 g Natriumsulfit in 100 ccm Wasser 1^{1/2} Stdn. gekocht. Abgeschiedenes Osmium und Natriumsulfat wurden abfiltriert und mehrmals mit Alkohol ausgezogen; die vereinigten Filtrate wurden in Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wurde abfiltriert und getrocknet; es wurden so 4 g Rohprodukt vom Schmp. 200—220° erhalten. Wie die nachfolgend beschriebene Acetylierung zeigt, handelt es sich um eine Mischung zweier stereoisomerer Triole (die Acetatgruppe in 3-Stellung wird durch das Natriumsulfit verseift). Die Trennung der Triole erfolgt am besten über ihre Acetate; durch häufiges Umkristallisieren wurde nur eines der beiden isomeren Δ⁵-Pregnentriole-(3.17.20) vom Schmp. 227° rein erhalten, das aus Chloroform lange Nadeln, aus Essigester Prismen und aus Alkohol dünne Blättchen bildete. [α]_D²⁰: — 75° (in Alkohol).

3.895 mg Sbst.: 10.790 mg CO₂, 3.570 mg H₂O.

C₂₁H₃₄O₃. Ber. C 75.40, H 10.25. Gef. C 75.60, H 10.26.

Acetylierung des Δ⁵-Pregnen-triols-(3.17.20).

Das oben beschriebene Rohprodukt (4 g) des Triols (V) (Schmp. 200° bis 220°) wurde in einer Mischung von 15 ccm Pyridin und 15 ccm Essigsäure-anhydrid eine Nacht bei 20° aufbewahrt. Der nach dem Eingießen in Wasser ausfallende Niederschlag wurde abfiltriert. Aus wäßrigem Aceton krystallisierten zunächst kleine Nadeln vom Schmp. 180° (1.1 g). Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol stieg der Schmp. auf 182°. Es handelt sich um ein Δ⁵-Pregnen-triol-(3.17.20)-diacetat-(3.20) (VI) mit der optischen Drehung [α]_D²⁰: — 74° (in Alkohol).

5.210 mg Sbst.: 13.695 mg CO₂, 4.170 mg H₂O.

C₂₅H₃₈O₅. Ber. C 71.78, H 9.16. Gef. C 71.73, H 8.96.

Aus der Mutterlauge krystallisierten lange Nadeln vom Schmp. 148° (2.2 g). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol stieg der Schmp. auf 152—153°. Es handelt sich um ein stereoisomeres Δ⁵-Pregnen-triol-(3.17.20)-diacetat-(3.20) mit der optischen Drehung [α]_D²⁰: — 36° (in Alkohol).

4.019 mg Sbst.: 10.520 mg CO₂, 3.320 mg H₂O.

C₂₅H₃₈O₅. Ber. C 71.78, H 9.16. Gef. C 71.43, H 8.24.

Aus den vereinigten Mutterlaugen wurden noch 0.6 g Gemisch der beiden isomeren Diacetate erhalten.

Verseifung der isomeren Pregnentriol-diacetate (VI).

a) 70 mg Diacetat VI vom Schmp. 182° wurden in 10 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 100 mg Kaliumbicarbonat¹⁴⁾ in 2 ccm Wasser 45 Min. gekocht. Das mit Wasser gefällte Reaktionsprodukt wurde abfiltriert, zunächst aus Aceton und dann aus Eisessigester umgelöst; es ergab ein Pregnentriol (V) vom Schmp. 241° (unter Braunfärbung), das in kleinen Nadeln krystallisierte. $[\alpha]_D^{20}:$ - 102° (in Alkohol).

4.228 mg Sbst.: 11.660 mg CO₂, 3.890 mg H₂O.

C₂₁H₃₄O₃. Ber. C 75.40, H 10.25. Gef. C 75.26, H 10.30.

b) 66 mg Diacetat VI vom Schmp. 152° wurden wie unter a) angegeben verseift und aufgearbeitet. Aus Eisessigester krystallisierte ein stereoisomeres Pregnentriol (V) in Prismen vom Schmp. 227° und der optischen Drehung $[\alpha]_D^{20}:$ - 75°, das sich als identisch erwies mit dem S. 1116 bereits beschriebenen Pregnentriol von gleichem Schmp. und gleicher Drehung.

Spaltung des Δ^5 -Pregnentriols-(3.17.20) zum Dehydro-androsteron.

50 mg Δ^5 -Pregnentriol-(3.17.20) (Schmp. 227°) wurden in 3 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 60 mg Bleitetacetat in 3 ccm Eisessig versetzt. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei 20° wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nach dem Waschen mit Lauge und Wasser getrocknet und im Vak. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde aus verd. Methanol krystallisiert und zeigte einen Schmp. um 140°. Die Mischung mit Dehydro-androsteron vom Schmp. 138–142° gab keine Depression.

Ganz entsprechend verhält sich das isomere Δ^5 -Pregnentriol-(3.17.20) vom Schmp. 241°.

Abspaltung von Essigsäure aus dem Δ^5 -Pregnentriol-(3.17.20)-diacetat-(3.20) mit Zinkstaub.

Portionen von je 200 mg Diacetat (VI) wurden im Achatmörser mit je 2 g Zinkstaub innig verrieben und bei etwa 0.01 mm auf 120° erwärmt. Es sublimierten farblose Nadeln, die mit Chloroform aus dem Retortenhals herausgelöst wurden, wobei eine geringe Menge eines schwerlöslichen Nebenproduktes zurückblieb. Die Chloroformlösungen mehrerer Ansätze wurden vereinigt und der nach dem Abdampfen des Chloroforms verbliebene Rückstand in sehr wenig Aceton gelöst. Durch Zugabe von Äther wurde aus der Acetonlösung ein in Äther unlösliches Nebenprodukt gefällt, das abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde zur Trockne destilliert. Der Rückstand ergab nach Umlösen aus wäßrigem Aceton Blättchen vom Schmp. 158–166°. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurde reines 17-*iso*-Pregnol-(3)-on-(20)-acetat vom Schmp. 169–171° erhalten, das mit dem nach Butenandt und Fleischer⁵⁾ hergestellten Produkt keine Depression ergab. Die optische Drehung stimmt mit dem von Butenandt und Fleischer für das 17-*iso*-Pregnol-(3)-on-(20)-acetat angegebenen Wert von $[\alpha]_D:$ -126° (in Alkohol) überein. Ausb. 110 mg aus 200 mg Diacetat.

4.997 mg Sbst.: 14.135 mg CO₂, 4.290 mg H₂O.

C₂₃H₃₄O₃. Ber. C 77.05, H 9.56. Gef. C 77.20, H 9.61.

¹⁴⁾ vergl. J. Reichstein u. I. von Euw, Helv. chim. Acta **21**, 1181 [1938].

Man kann zur Abspaltung von Essigsäure beide Isomeren oder auch ihre Mischung verwenden und erhält in jedem Fall das gleiche Reaktionsprodukt.

Verseifung des *17-iso*-Pregneno1-(3)-on-(20)-acetates zum *17-iso*-Pregneno1-(3)-on-(20).

350 mg *17-iso*-Pregneno1-acetat wurden in 20 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 200 mg Kaliumbicarbonat in 4 ccm Wasser 45 Min. gekocht¹⁴⁾. Die Reaktionslösung wurde darauf langsam in Wasser eingegossen und das ausgeflockte Verseifungsprodukt abfiltriert. Aus wäßr. Alkohol krystallisierten 235 mg Blättchen vom Schmp. 160—165°, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol auf 170—172° stieg. Die Mischprobe mit *17-iso*-Pregneno1-(3)-on-(20) nach Butenandt und Fleischer⁵⁾ zeigte keine Depression, auch die optische Drehung in Alkohol ($[\alpha]_D$: —136°) stimmte mit dem für *17-iso*-Pregneno1 angegebenen Wert ($[\alpha]_D$: —140.5°) überein.

4.779 mg Sbst.: 13.970 mg CO₂, 4.310 mg H₂O.

C₂₁H₃₂O₂. Ber. C 79.70, H 10.19. Gef. C 79.77, H 10.09.

Oxydation des *17-iso*-Pregneno1s zum *17-iso*-Progesteron.

100 mg *17-iso*-Pregneno1 wurden in 2 ccm Cyclohexanon gelöst und mit 150 mg Aluminiumisopropylat in 10 ccm Toluol 1 Stde. gekocht. Die Reaktionslösung wurde in Wasser gegossen, das nach einiger Zeit ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd abfiltriert und mit Aceton ausgewaschen; das Filtrat wurde im Vak. bei 50° zur Trockne destilliert. Der Rückstand lieferte aus wäßr. Aceton ein zunächst mit Öl durchsetztes Kry stallisat, das durch nochmaliges Umlösen aus wäßr. Aceton 40 mg langer Nadeln vom Schmp. 135—140° ergab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol wurde das *17-iso*-Progesteron in langen Nadeln vom Schmp. 145° erhalten, die ab 142° sintern. Das UltraviolettabSORPTIONSspektrum zeigt ein Maximum bei 243 m μ ; $\epsilon = 16\,300$ (siehe Abbild.). $[\alpha]_D^{20}$: 0° (in Alkohol).

4.392 mg Sbst.: 12.920 mg CO₂, 3.740 mg H₂O.

C₂₁H₃₀O₂. Ber. C 80.21, H 9.61. Gef. C 80.27, H 9.53.

Umlagerung von *17-iso*-Progesteron in Progesteron.

8 mg *17-iso*-Progesteron wurden in einer Mischung von 3 ccm Alkohol und 0.3 ccm konz. Salzsäure (1-*n*. Lsg.) 15 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Der nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung hinterbliebene Rückstand wurde aus verd. Methanol umgelöst und ergab 3 mg Progesteron in den charakteristischen Prismen der α -Form vom Schmp. 127—128°. $[\alpha]_D$: +187° (in Alkohol). Misch-Schmp. ergab keine Depression.