

174. Hermann Bretschneider: Über die Oxydation des Cholestenons mit Sauerstoff, eine neue Bildungsweise von Progesteron*).

[Aus d. Forschungslaborat. d. Firma Chinoin, Ujpest, Ungarn.]

(Eingegangen am 18. Juni 1941.)

Die oxydative Verkleinerung des Sterinmoleküls unter Abbau der Seitenkette wurde schon vor langer Zeit im Hinblick auf die Konstitution dieses Molekülteiles¹⁾ untersucht. In neuerer Zeit dagegen, fußend auf den grundlegenden Arbeiten Ruzickas und anderer²⁾ war das Ziel die Gewinnung der dabei entstehenden, neutralen, carbonylhaltigen Steroide, welche als Hormone oder Vorstufen derselben in vieler Hinsicht von großem Interesse sind. Bei allen in der Literatur beschriebenen Verfahren wird das Sterin oder das betreffende Sterinderivat in relativ verdünnter Lösung (meist Eisessig) mit anorganischen Oxydationsmitteln (meist Chromsäure) bei Temperaturen von 40—100° oxydiert. Nach geeigneter Aufarbeitung werden Oxyketone oder Diketone mit der Kohlenstoffzahl 19 (Androstantypus) erhalten, was einer Ablösung der Seitenkette bis zum Ringkohlenstoffatom 17 des Sterinringes entspricht. Oxyketone bzw. Oxydiketone vom Typus des Pregnans (Kohlenstoffzahl 21) werden dabei immer in viel geringerer Menge gebildet, so daß ihre Auffindung im Oxydationsgemisch auch erst später erfolgte^{3) 4)}. Während nun die Einwirkung von Ozon auf Sterine zur Untersuchung ihres Sättigungszustandes gleichfalls schon früher herangezogen wurde, ist die destruktive Einwirkung von molekularem Sauerstoff auf Sterine noch nicht Gegenstand einer Untersuchung gewesen.

Bläst man Sauerstoff in Gegenwart geeigneter Überträger, z. B. Vanadium-pentoxyd, durch geschmolzenes Cholestenon bei einer Badtemperatur von etwa 170°, so tritt nach kurzer Zeit der Geruch von niedermolekularen aliphatischen Verbindungen auf, und die Bildung von flüchtigen Säuren ist deutlich nachweisbar. Da die biologische Prüfung solcher Sauerstoff-Oxydationsprodukte eine deutliche, auf Progesteron hinweisende Aktivität im Clauberg-Test aufzeigte, wurde versucht, das Hormon im Reaktionsgemisch nachzuweisen. Dies gelang folgendermaßen:

Aus den neutralen Anteilen der Reaktion, welche noch beträchtliche Mengen an Ausgangsmaterial enthielten, wurde durch Aufnehmen in Benzin und Ausschütteln mit Salzsäure⁴⁾ der Wirkstoff in der wäßr. Phase angereichert, und schließlich nach Aufnahme in einem Benzin-Benzol-Gemisch einer chromatographischen Behandlung mit aktiviertem Aluminiumoxyd unterworfen. Während die ersten Filtratfraktionen nicht krystallisierbare Harze lieferten, fand sich in den darauffolgenden Filtraten Progesteron, welches durch Umlösen aus Äther-Petroläther krystallisiert und durch den Schmelzpunkt und eine Mischprobe mit einem Präparat anderer Herkunft als solches identifiziert wurde. Auch mit anderen Sauerstoff-Überträgern ließ sich Progesteron erhalten.

*) Das Verfahren ist Gegenstand einer Ungar. Patentanmeldung vom 25. 6. 1938.

¹⁾ Windaus, B. **46**, 1246 [1913].

²⁾ Helv. chim. Acta **17**, 1395 [1934].

³⁾ Fujii, Journ. pharmac. Soc. Japan **56**, 24 [1936] (C. **1936** II, 1354); Ruzicka u. Mitarb., Helv. chim. Acta **20**, 1293 [1937].

⁴⁾ Dirscherl, Ztschr. physiol. Chem. **252**, 49 [1938].

Beschreibung der Versuche.

Das Cholestenon wird in einem geräumigen Reagensglas, welches sich in einem auf 170° geheizten Luftbad befindet, geschmolzen, mit $\frac{1}{4}$ seines Gewichts an feinpulverigem Vanadiumpentoxyd versetzt und durch die bei gleicher Temperatur gehaltene Schmelze mittels eines Jenaer Glasfilters 4—8 Stdn. ein fein verteilter Sauerstoffstrom geleitet. Dabei färbt sich das Reaktionsgut durch Umwandlung des Vanadiumpentoxyds in andere Oxyde bald dunkel, und es treten kräftig riechende, auf feuchtem Lackmus sauer reagierende Spaltprodukte auf.

Zur Aufarbeitung wird nach beendetem Einleiten das noch warme Reaktionsgemisch in Äther aufgelöst und das Vanadiumoxyd abfiltriert. Das Filtrat wird mit Alkalilauge erschöpfend ausgeschüttelt, schließlich neutral gewaschen und verdampft. Der Eindampfrückstand (etwa 80% des Ansatzes) wird nun in der doppelten Menge hochsiedendem Benzin aufgenommen, und diese Lösung mit dem jeweils gleichen Volumen eiskalter konz. Salzsäure erschöpfend ausgezogen. Die wäßr. Auszüge werden mit Wasser stark verdünnt, der ausgeflockte Stoff in Äther aufgenommen, und die neutralgewaschene Ätherlösung verdampft. Der Eindampfrückstand beträgt 1—5% des Ansatzes und stellt ein hochviscoses, gelbes Harz vor.

1.2 g dieser salzsäurelöslichen Oxydationsprodukte werden nun in einem Benzol-Benzin-Gemisch 1 : 3 gelöst und durch eine 22 mm starke Säule aus 24 g Aluminiumoxyd (nach Brockmann) gegossen. Nach dem Einsickern der Lösung wird von dem gleichen Lösungsmittelgemisch nachgegossen. Die fraktioniert aufgefundenen Filtrate 1—7 hinterließen zunächst in Benzin lösliche Öle (300 mg), wobei die Konzentration ständig abnahm. Die nächsten 4 Filtratfraktionen hinterließen 200 mg, welche in Benzin schwerlöslich waren und aus Äther-Petroläther eine Abscheidung von kristallisiertem Progesteron gaben. Schmp. (korr.) (klare Schmelze) 125—126° nach Sintern ab etwa 120°. Mischschmelzpunkt mit Progesteron anderer Herkunft 127—128° nach Sintern ebenfalls ab 120°. $[\alpha]_D^{20}$: +196° (Chloroform).

Der Direktion der Firma Chinoin sei auch an dieser Stelle für die Genehmigung zur Veröffentlichung dieser Arbeit gedankt.

175. Hermann Bretschneider: Notiz über die Überführung des Δ^4 -Cholesten-dions-(3.6) in Cholestan-ol-(3)-on-(6) durch partielle Reduktion.

[Aus d. Forschungslaborat. d. Firma Chinoin, Ujpest, Ungarn.]

(Eingegangen am 18. Juni 1941.)

Im Laufe der letzten Jahre wurden zahlreiche partielle katalytische Hydrierungen von Steroiden beschrieben, in welchen u. a. neben den in den Ringen liegenden Olefinbindungen auch Carbonylbindungen vorhanden waren.

Aus dem großen Versuchsmaterial läßt sich ersehen, daß in β , γ -ungesättigten Ketonverbindungen die olefinischen Doppelbindungen bei Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator geschont und vor ihnen Oxogruppen reduziert werden, und zwar die 3-ständigen bevorzugt vor z. B. den in 17-Stellung befindlichen. So liefert Δ^4 -Cholestenon Cholesterin und Epi-cholesterin, Δ^5 -Androsten-dion-(3.17) Dehydro- und