

Tabelle VI.

Einfluss von Lecithin auf die Hemmung durch Vitamin E.
(Versuche mit Leinölsäure.)

0,3 mg Carotin; 1 cm³ Enzym. — Zimmertemp.

	mg Zusätze			Entf.-Z. Min.	Bemerkungen
	Leinöls.	α -T.	Lecithin		
I	5	—	—	2,5	
Ia	5	0,5	—	—	nach 7 Stunden fahl gelb
Ib	5	0,5	5	45	
II	10	—	—	2,5	
IIa	10	0,5	—	18	
IIb	10	0,5	2,5	7	
III	10	1,2	—	—	nach 7 Stunden noch tief gelb
IIIa	10	1,2	2,5	255	
IIIb	10	1,2	10	30	

Zusammenfassung.

Es wird der Einfluss von Lecithin und α -Tocopherol auf die durch ein Enzym der Sojabohne im Verein mit einem ungesättigten Fett oder einer ungesättigten Fettsäure bewirkte Oxydation von Carotin untersucht. Lecithin hemmt diese Oxydation, wenn ein ungesättigtes Fett, hemmt sie dagegen nicht, wenn eine ungesättigte Fettsäure verwendet wird. Mit Fett-Fettsäuregemischen ist die Lecithinhemmung geringer oder aufgehoben, gegenüber Fett allein. α -Tocopherol hemmt in beiden Fällen. α -Tocopherol-acetat ist unwirksam. In Versuchen mit Fettsäuren setzt Lecithin die oxydationshemmende Wirkung des Tocopherols herab.

Basel, Augenklinik der Universität.

59. Über Steroide und Sexualhormone.

(67. Mitteilung¹)).

Herstellung eines Homologen des Progesterons

von Pl. A. Plattner und W. Schreck.

(31. III. 41.)

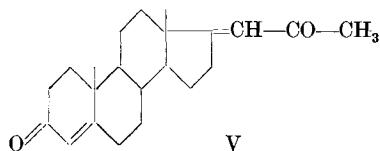
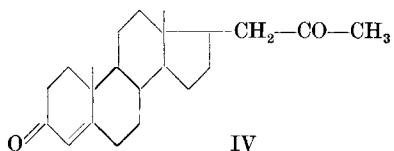
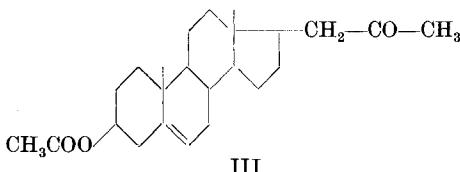
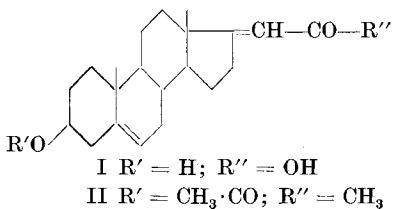
Ausgehend von der vor einiger Zeit beschriebenen $\Delta^{5,17}$ -3-Oxy-pregnadien-21-säure I haben wir das Δ^4 -3-Keto-17-[$\Delta^{17,2}$ -oxo-propyl]-androstens IV, ein Homologes des Progesterons, hergestellt. Dieser Übergang liess sich nach dem Formelschema I—IV in einer Reihe glatt verlaufender Operationen verwirklichen.

¹) 66. Mitt. Helv. **24**, 76 (1940).

Nach Behandlung der Säure I mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid wurde die rohe acetylierte Säure mit Thionyl-chlorid in Benzol zum krystallisierten Säurechlorid vom Smp. 190° umgesetzt. Aus diesem wurde nach Blaise¹⁾ mit Methyl-zink-jodid das Δ^5 -3-Acetoxy-17-[17²-oxo-propyliden]-androsten II erhalten, welches ebenfalls bei 189—190° schmilzt. Als α, β -ungesättigtes Keton besitzt das Produkt die erwartete hohe Absorptionsbande bei 240 m μ (Fig. 1, Kurve 1).

Bei der Hydrierung der Verbindung II mit Raney-Nickel wird rasch ein Mol Wasserstoff aufgenommen. Dem Hydrierungsprodukt vom Smp. 156—157° muss auf Grund seiner Eigenschaften und seiner weiteren Umsetzungen die Konstitution III eines Δ^5 -3-Acetoxy-17-[17²-oxo-propyl]-androstens zukommen. Die starke Absorption bei 240 m μ ist, wie zu erwarten war, vollständig verschwunden, ein Beweis, dass die in Konjugation zur Ketogruppe stehende Doppelbindung 17—20 selektiv hydriert wurde. Bei dieser Hydrierung entsteht ein neues Asymmetrie-Zentrum am Kohlenstoffatom 17. Über die sterische Zugehörigkeit der als Hauptprodukt entstandenen Verbindung sind vorläufig keine sicheren Aussagen möglich. Vermutlich dürfte sie jedoch dieselbe Anordnung wie die früher hergestellte Δ^5 -3-Oxy-pregn-21-säure²⁾ besitzen.

Das Homologe III des Pregnenolon-acetats liess sich nach den üblichen Methoden in 3-Stellung verseifen und dann zum α, β -ungesättigten Diketon IV, dem Δ^4 -3-Keto-17-[17²-oxo-propyl]-androsten, oxydieren. Das Wiederauftreten einer Absorptionsbande bei 240 m μ (Fig. 1, Kurve 2) und die Drehungsverschiebung um etwa 170° nach positiven Werten³⁾ bestätigen den normalen Verlauf der durchgeführten Umsetzungen. Das Produkt stellt demnach das gesuchte Homologe des Progesterons dar.



¹⁾ Bl. [4] 9, I (1911), Vortrag vor der Soc. chim. de France; C. 1911, I, 1807.

²⁾ Plattner und Schreck, Helv. 22, 1178 (1939).

³⁾ Eine Zusammenstellung analoger Beobachtungen vgl. Helv. 21, 599 (1938).

In analoger Reaktionsfolge liess sich aus dem ungesättigten Keton II durch Verseifung und Oxydation in 3-Stellung das Δ^4 -3-Keto-17-[17²-oxo-propyliden]-androsten V herstellen. Auch hier tritt die erwartete Drehungsverschiebung ein, und das Absorptionsspektrum der Verbindung erweist sich als additiv aus den Spektren von II und IV zusammengesetzt (Fig. 1, Kurve 3).

Das Progesteron-Homologe IV, das eine Acetyl-Seitenkette ($-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$) besitzt, zeigte bei der Prüfung am Kaninchen, die im biologischen Institut der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel ausgeführt wurde, in Dosen bis 20 mg noch keine Corpus-luteum-Wirkung¹⁾, während das von A. Wettstein²⁾ hergestellte Isomere mit einer Propionyl-Seitenkette ($-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) eine recht beträchtliche Wirksamkeit aufweist.

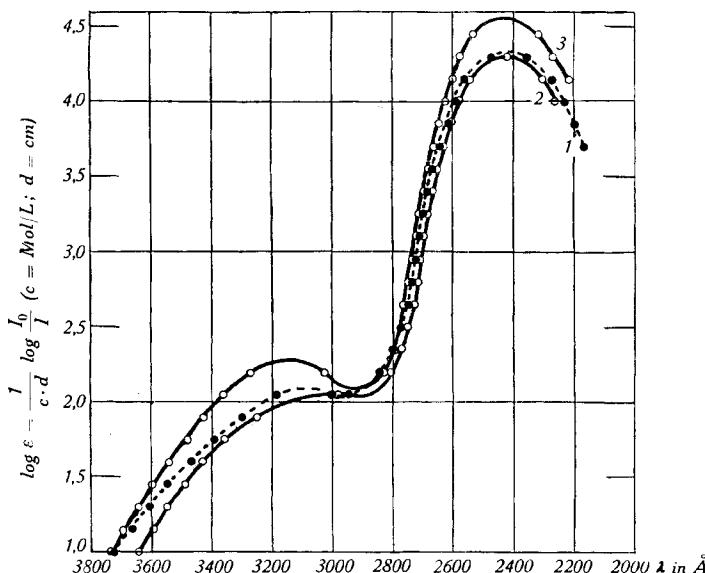


Fig. 1.

Kurve 1. Δ^5 -3-Acetoxy-17-[17²-oxo-propyliden]-androsten II (in Alkohol).

Kurve 2. Δ^4 -3-Keto-17-[17²-oxo-propyl]-androsten IV (in Alkohol).

Kurve 3. Δ^4 -3-Keto-17-[17²-oxo-propyliden]-androsten V (in Alkohol).

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

$\Delta^{5,17}$ -3-Acetoxy-pregnadien-21-säure.

740 mg $\Delta^{5,17}$ -3-Oxy-pregnadien-21-säure I wurden in 10 cm³ Pyridin gelöst, mit 10 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und über

¹⁾ A. Wettstein (Basel) berichtet in diesem Heft der *Helv. Chim. Acta* über ähnliche Beobachtungen an einem analog gebauten Homologen des Progesterons; vgl. S. 311.

²⁾ *Helv.* **23**, 1371 (1940).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum vollständig eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das nicht krystallisierte, farblose Reaktionsprodukt (760 mg) liess sich aus den üblichen Lösungsmitteln nur sehr schlecht umkrystallisieren und wurde daher direkt weiter verarbeitet.

Δ^{5,17}-3-Acetoxy-pregnadien-21-säure-chlorid.

1,8 g der obigen rohen Acetoxy-säure wurden in 7 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 1 cm³ reinstem Thionylchlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss eine halbe Stunde sich selbst überlassen. Die braune Lösung wurde in der Kälte im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand aus Benzol-Hexan umkrystallisiert. Dabei wurden 1,3 g eines gut krystallisierten, aber noch schwach bräunlichen Säurechlorids erhalten, das für die weiteren Umsetzungen verwendet werden kann. Für die Analyse wurde eine Probe in Äther mit Tierkohle kurz erwärmt und nach dem Abfiltrieren und Verdampfen des Äthers aus Hexan umkrystallisiert. Das Produkt schmolz dann scharf bei 189–190°. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -84^\circ (\pm 3^\circ) (c = 1,00 \text{ in Dioxan})$$

6,178 mg Subst. gaben 2,320 mg AgCl

C₂₉H₃₁O₃Cl Ber. Cl 9,07; Gef. Cl 9,29%

Δ⁵-3-Acetoxy-17-[17²-oxo-propyliden]-andosten II.

Man stellte aus 12 g Zinkflittern (*Kahlbaum*) und 1,4 g Natur-Kupfer nach *Blaise*¹⁾ aktives Zink-Kupfer her. Dieses wurde mit 14 g Methyljodid, 3 cm³ reinem Essigester und 6 cm³ absolutem Toluol umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Zugabe von etwas Jod unter Rückfluss im Ölbad erst auf 100° und später auf 120° erhitzt. Nach anderthalb Stunden war kaum mehr ein Rückfliessen von Flüssigkeit wahrnehmbar. Man verdünnte mit 6 cm³ Toluol, dekantierte die rauchende Lösung vom unverbrauchten Zink-Kupfer-Paar ab und kühlte sie in Eiswasser. Zu dieser Lösung liess man 10 cm³ einer benzolischen Lösung von 1,2 g *Δ⁵-3-Acetoxy-pregnadien-21-säure-chlorid* zutropfen. Nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionslösung zuerst vorsichtig mit Wasser und dann mit Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Man nahm in Äther auf, wusch die vereinigten Ätherlösungen mit Wasser, gesättigter wässriger Ammoniumsulfatlösung und wieder mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Der Rückstand wurde in Benzol-Hexan 1:1 gelöst und über 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptfraktion, 850 mg, war nach zweimaligem Um-

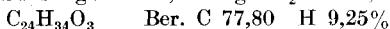
¹⁾ *Blaise*, Bl. [4], 9, VIII (1911); C. 1911, I, 1807.

krystallisieren aus Methanol rein und schmolz bei 189–190°. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

U.V.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 1, Kurve 1.

$$[\alpha]_D = -63^\circ (\pm 3^\circ) (c = 0,795 \text{ in Dioxan})$$

3,736 mg Subst. gaben 10,643 mg CO₂ und 3,071 mg H₂O



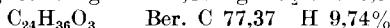
Gef. „, 77,74 „, 9,20%

Δ⁵-3-Acetoxy-17-[17²-oxo-propyl]-androsten III.

200 mg Raney-Nickel und 150 mg Δ⁵-3-Acetoxy-17-[17²-oxo-propyliden]-androsten wurden in 25 cm³ Feinsprit mit Wasserstoff geschüttelt. Nach der Aufnahme von 10,3 cm³ H₂ (Ber. = 10,4 cm³) wurde die Hydrierung unterbrochen, der Katalysator abfiltriert und die Lösung zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in Benzol-Hexan 1 : 1 gelöst und über 7,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptfraktion, 110 mg, war nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol rein und schmolz bei 156–157°. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -49^\circ (\pm 4^\circ) (c = 0,960 \text{ in Dioxan})$$

4,099 mg Subst. gaben 11,60 mg CO₂ und 3,57 mg H₂O



Gef. „, 77,23 „, 9,75%

Δ⁵-3-Oxy-17-[17²-oxo-propyl]-androsten.

400 mg des obigen Acetates und 1 g Kaliumcarbonat wurden 1 Stunde mit 25 cm³ 80-proz. Methanol unter Rückfluss gekocht. Dann wurde auf Kongo angesäuert, das Methanol teilweise verjagt, das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Rückstand der neutral gewaschenen und getrockneten Ätherlösung war nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol rein und schmolz bei 177–178°. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -48^\circ (\pm 4^\circ) (c = 1,14 \text{ in Dioxan})$$

3,720 mg Subst. gaben 10,926 mg CO₂ und 3,641 mg H₂O



Gef. „, 80,15 „, 10,95%

Δ⁴-3-Keto-17-[17²-oxo-propyl]-androsten IV.

230 mg Δ⁵-3-Oxy-17-[17²-oxo-propyl]-androsten wurden heiß in 8 cm³ Aceton gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 0,8 g Aluminium-tert.-butylat in 32 cm³ absolutem Benzol wurde über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Hierauf wurde mit verdünnter Schwefelsäure und Äther versetzt und die ätherische Lösung mit Hydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen verblieben 250 mg eines teilweise kristallisierten schwach gelben Reaktionsproduktes. Dieser Rückstand wurde in Benzol-Hexan 1:1 gelöst und chromatographisch gereinigt. Die Hauptfraktion, 190 mg,

schmolz dann nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 153—154°. Mit Tetranitromethan gibt die Verbindung keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde bei 100° 12 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

U.V.-Absorptions-Spektrum vgl. Fig. 1, Kurve 2.

$$[\alpha]_D = +89^\circ (\pm 2^\circ) (c = 0,920 \text{ in Dioxan})$$

3,979 mg Subst. gaben	11,713 mg CO ₂ und	3,497 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₃₂ O ₂	Ber. C 80,44	H 9,82%
	Gef. „ 80,33	„ 9,83%

Δ^5 -3-Oxy-17-[17²-oxo-propyliden]-androsten.

430 mg Δ^5 -3-Acetoxy-17-[17²-oxo-propyliden]-androsten und 2 g Pottasche wurden eine Stunde mit 30 cm³ 80-proz. Methanol gekocht. Nach dem Ansäuern wurde das Verseifungsprodukt in Äther aufgenommen, gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand der Ätherlösung wurde in Benzol-Hexan 1:1 aufgenommen und über 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptfraktion, 350 mg, war nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol rein und schmolz bei 168—169°. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -65^\circ (\pm 2^\circ) (c = 0,984 \text{ in Dioxan})$$

2,528 mg Subst. gaben	7,463 mg CO ₂ und	2,243 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₃₀ O ₂	Ber. C 80,44	H 9,82%
	Gef. „ 80,56	„ 9,93%

Δ^4 -3-Keto-17-[17²-oxo-propyliden]-androsten V.

250 mg Δ^5 -3-Oxy-17-[17²-oxo-propyliden]-androsten wurden heiß in 8 cm³ Aceton gelöst und dann mit einer Lösung von 0,8 g Aluminium-tert.-butylat in 32 cm³ absolutem Benzol vereinigt. Nach 12-stündigem Kochen unter Feuchtigkeitsausschluss wurde mit verdünnter Schwefelsäure und Äther versetzt und die Ätherlösung mit Hydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen derselben verblieben 280 mg mit öligen Anteilen verunreinigte Krystalle. Dieser Rückstand wurde in Benzol-Hexan 1:1 gelöst und chromatographisch in Fraktionen zerlegt. Die Hauptfraktion, 190 mg, schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 176—177°. Zur Analyse wurde bei 100° 12 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

U.V.-Absorptions-Spektrum vgl. Fig. 1, Kurve 3.

$$[\alpha]_D = +87^\circ (\pm 2^\circ) (c = 0,961 \text{ in Dioxan})$$

3,760 mg Subst. gaben	11,150 mg CO ₂ und	3,127 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₃₀ O ₂	Ber. C 80,93	H 9,26%
	Gef. „ 80,93	„ 9,31%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *Hs. Gubser*) ausgeführt.

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