

245. Adolf Butenandt und Hermann Wolz: Zur Darstellung von Polyoxy-Derivaten in der Gruppe der Steroide: Addition von Wasserstoffperoxyd an α, β -ungesättigte Ketone.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]
(Eingegangen am 21. Juni 1938.)

α, β -ungesättigte Ketone sind einer vorsichtigen Oxydation, die zur Addition von Sauerstoff oder zur Anlagerung der Elemente des Wasserstoffperoxyds an die Doppelbindung führt, im allgemeinen schwer zugänglich. Bekanntlich reagieren Doppelbindungen in Nachbarstellung zu einer Carbonyl- oder Carboxyl-Gruppe äußerst schwer mit Benzopersäure¹⁾; Wasserstoffperoxyd greift α, β -ungesättigte Ketone in neutraler Lösung in der Kälte nicht an²⁾, während ihre Behandlung mit Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung³⁾ häufig nicht auf der Stufe des Oxydes halt macht. Nach unseren Beobachtungen ist auch Osmiumtetroxyd⁴⁾ in ätherischer Lösung im allgemeinen ohne Einwirkung auf Doppelbindungen neben der Carbonylgruppe, eine Tatsache, von der bereits bei der auswählenden Addition von Hydroxylgruppen an mehrfach ungesättigte Steroidketone Gebrauch gemacht wurde⁵⁾.

Wir interessierten uns für die Auffindung einer Methode zur einfachen Darstellung von Oxy-Derivaten der Steroide, die sich von α, β -ungesättigten Ketonen durch Addition von Wasserstoffperoxyd an die Doppelbindung neben der Carbonylgruppe ableiten, und fanden, daß die gewünschten α, β -Dioxyketone sich bereits bei Raumtemperatur aus den ungesättigten Ketonen bilden, wenn man als Reagens eine ätherische oder benzolische Lösung von Perhydrol in Gegenwart von geringen Anteilen ($1/16$ — $1/8$ Mol.) Osmiumtetroxyd verwendet. Auf den katalytischen Einfluß von Osmiumtetroxyd bei der Addition von Wasserstoffperoxyd an olefinische Doppelbindungen haben bereits N. A. Milas und S. Sussmann²⁾ bei der Verwendung von wasserfreiem Wasserstoffperoxyd in *tert.* Butylalkohol hingewiesen; die im folgenden beschriebenen Versuche zeigen, daß ihren Beobachtungen besondere Bedeutung für den vorsichtigen oxydativen Angriff α, β -ungesättigter Carbonylverbindungen unter sehr einfachen Bedingungen zukommt⁶⁾.

Behandelt man Δ^4 -Cholestenon (Ia), das unter entsprechenden Bedingungen gegen Wasserstoffperoxyd oder gegen Osmiumsäure allein weitgehend beständig ist, bei etwa 20° mit Perhydrol in ätherischer Lösung in Gegenwart von etwas Osmiumsäure, so werden die Elemente des Wasserstoffperoxyds an die Doppelbindung addiert, und man erhält ein Cholestanon-(3)-diol-(4.5) (IIa) vom Schmp. 206—208° und einer opt. Drehung $[\alpha]_D^{25}$: +42.8° (in Chloroform), das bei der Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin leicht ein 4-Mono-acetat (Schmp. 225—227°) liefert. Nach prinzipiell gleichartiger Arbeitsweise wurde aus Δ^1 -Cholestenon⁷⁾ (III) ein Cholestanon-(3)-diol-(1.2) (IV) (Schmp. 186—188°) dargestellt.

1) J. Böeseken, C. 1927 I, 725; K. Bodendorf, C. 1930 II, 3127.

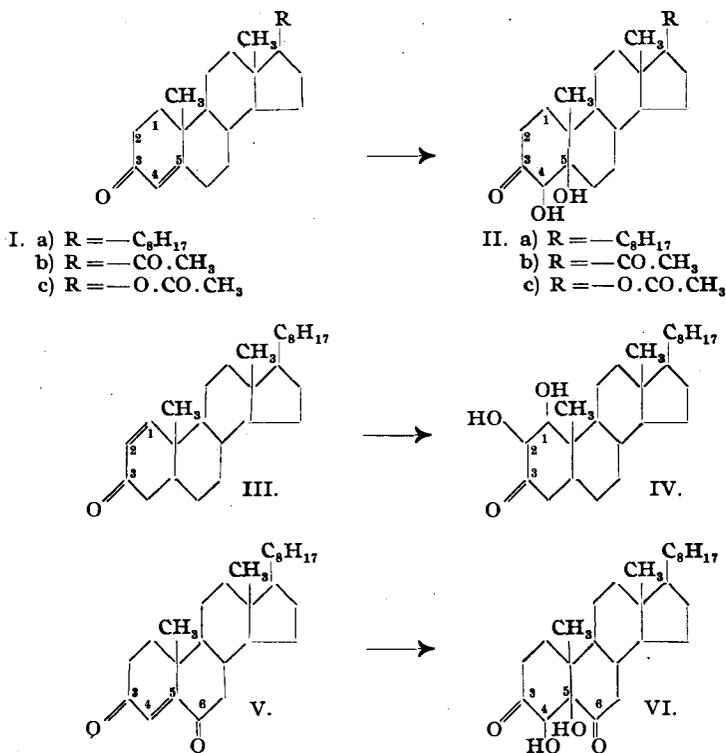
2) N. A. Milas u. S. Sussman, Journ. Amer. chem. Soc. 58, 1302 [1936].

3) E. Weitz u. A. Scheffer, B. 54, 2327 [1921].

4) vergl. R. Criegee, A. 522, 75 [1936].

5) A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé u. H. Paul, B. 71, 1313 [1938]; A. Serini u. W. Logemann, B. 71, 1362 [1938].

6) Der katalytische Einfluß von OsO₄ auf die Oxydation mit H₂O₂ erinnert an die „Aktivierung von Chloratlösungen“ durch OsO₄. K. A. Hofmann u. Mitarb., B. 45, 3329 [1912]; 46, 1657 [1913]. 7) A. Butenandt u. A. Wolff, B. 68, 2091 [1935].



Überraschend glatt läßt sich die Addition von Wasserstoffperoxyd an Doppelbindungen durchführen, die sich zwischen zwei Carbonylgruppen befinden: das Δ^4 -Cholesten-dion-(3.6) (Oxycholestenon, V), das sich ebenso wie Cholestenon unter vergleichbaren Bedingungen gegen Wasserstoffperoxyd oder gegen Osmiumsäure allein als resistent erwies, liefert bei der Umsetzung mit Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von Osmiumtetroxyd in quantitativer Ausbeute ein Cholestan-dion-(3.6)-diol-(4.5) (VI), das in Äther, Alkohol und Aceton schwer löslich ist und daher aus der Reaktionslösung direkt in langen, gut ausgebildeten Nadeln auskristallisiert. Dieses Dioxy-diketon schmilzt bei 243—245° und liefert ein 4-Monoacetat vom Schmp. 224—226°.

Uns interessierten besonders die auf Grund dieser Beobachtung zugänglichen 4.5-Dioxy-Derivate des Progesterons und Testosterons. Beide Verbindungen sind dargestellt worden: Das aus Progesteron (Ib) erhältliche Pregnandion-(3.20)-diol-(4.5) (IIb) wurde in oktaedrischen Krystallen vom Schmp. 249—250° gewonnen und durch ein 4-Monoacetat vom Schmp. 223—225° gekennzeichnet. Die Umsetzung des Testosterons mit Wasserstoffperoxyd und Osmiumsäure verlief weniger einheitlich als in den übrigen untersuchten Beispielen; das aus Testosteron-acetat (Ic) bereitete Androstanon-(3)-triol-(4.5.17)-monoacetat-(17) (IIc) vom Schmp. 185—188° und einer opt. Drehung $[\alpha]_D^{25}$: +35.7° (in Chloroform) ist vielleicht sterisch noch nicht ganz einheitlich. Es liefert ein 4.17-Diacetat vom Schmp. 120—122°.

Die von Frl. D. v. Dresler und Frl. U. Meinerts mit den vorstehend beschriebenen 4.5-Dioxy-Derivaten des Progesterons und Testosterons bisher vorgenommenen physiologischen Prüfungen haben gezeigt, daß die hormonale Wirksamkeit der ungesättigten Ausgangsstoffe durch die Addition von Hydroxylgruppen an die der Carbonylgruppe benachbarte Doppelbindung praktisch zum Verschwinden gebracht wird. Das Dioxy-Derivat (IIb) des Progesterons erwies sich mit 3 mg ohne Wirksamkeit auf die proliferierte Uterusschleimhaut des infantilen Kaninchens^{*)}; es vermag auch keine Wirksamkeit auf den Kapaunenkamm zu entfalten, denn $5 \times 300 \gamma$ erwiesen sich im Pinselungstest nach Fußgänger als völlig unwirksam; mit 6×1 mg (gelöst in Propylenglykol) konnte an infantilen Ratten keine vorzeitige Öffnung der Vagina erzielt werden. Das Dioxy-Derivat (IIc) des Testosterons ist als 4.17-Diacetat mit $5 \times 200 \gamma$ am Hahnenkamm (Methode Fußgänger) und mit 4×1 mg an der kastrierten weiblichen Maus ohne jede Wirksamkeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Berlin, und der Schering A.-G., Berlin, haben wir für die Unterstützung unserer Arbeit zu danken.

Beschreibung der Versuche.

Cholestanon-(3)-diol-(4.5) (IIa).

200 mg Cholestanon wurden in 10 ccm Äther gelöst und mit 0.3 ccm Perhydrol und 10 mg Osmiumsäure in 1 ccm Äther 15 Stdn. bei 20° sich selbst überlassen. Die Reaktionslösung wurde im Vak. ohne Erhitzen vollständig zur Trockne und bis zum völligen Verschwinden des Osmiumsäure-Geruches eingedampft. Bildeten sich dabei braun gefärbte Reaktionsprodukte, so wurde nochmals in Äther aufgenommen, die Lösung mit 1 Tropfen Perhydrol entfärbt und eingedampft. Der farblose, sofort krystallisierende Rückstand wurde aus verd. Alkohol umgelöst; auf diese Weise wurde das Cholestanon-(3)-diol-(4.5) in Blättchen vom Schmp. 206—208° (unkorr.) erhalten. $[\alpha]_D^{25}$: +43.8° (in Chloroform). Ausb. 60%.

3.521 mg Sbst.: 9.940 mg CO₂, 3.490 mg H₂O.

C₂₇H₄₆O₃. Ber. C 77.45, H 11.08. Gef. C 77.15, H 11.11.

4-Monoacetat: 40 mg Cholestanon-(3)-diol-(4.5) wurden in 2 ccm Pyridin gelöst und bei etwa 20° mit 50 mg Essigsäure-anhydrid über 24 Stdn. in Reaktion gebracht. Das gebildete Acetat wurde mit Wasser gefällt, abfiltriert und nach dem Trocknen aus Chloroform-Alkohol umgelöst. Schmp. 225—227° (unkorr.).

3.299 mg Sbst.: 9.085 mg CO₂, 3.060 mg H₂O.

C₂₉H₄₈O₄. Ber. C 75.60, H 10.50. Gef. C 75.11, H 10.33.

Cholestanon-(3)-diol-(1.2) (IV).

200 mg Δ^1 -Cholestanon wurden in 10 ccm Äther gelöst, mit 10 mg Osmiumsäure in 1 ccm Äther und 0.4 ccm Perhydrol versetzt und 30 Stdn. bei etwa 20° stengelassen. Die schwach braun gefärbte Lösung wurde durch Zusatz von einigen Tropfen Perhydrol entfärbt. Die ätherische Lösung wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Wasser gewaschen

*) Die Ausführung dieser Prüfung verdanken wir Hrn. Dr. Hohlweg, Hauptlaborat. d. Schering A.-G., Berlin.

und aus verd. Aceton umkrystallisiert. Das Cholestanon-(3)-diol-(1.2) wurde in glänzenden Blättchen erhalten, die bei 186—188° (unkorr.) schmelzen.

1.239 mg Sbst.: 3.520 mg CO₂, 1.170 mg H₂O.

C₂₇H₄₆O₃. Ber. C 77.45, H 11.08. Gef. C 77.51, H 10.57.

Cholestandion-(3.6)-diol-(4.5) (VI).

200 mg 6-Oxo-cholestenon (Δ^4 -Cholesten-dion-(3.6)) wurden in 10 ccm Äther gelöst, mit 10 mg Osmiumsäure in 1 ccm Äther und 0.3 ccm Perhydrol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Cholestandion-(3.6)-diol-(4.5) krystallisierte in fast quantitativer Ausbeute aus der Reaktionslösung aus; ein geringer Rest konnte noch durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden. Das Dioxy-diketon ist in Äther, Alkohol und Aceton schwer löslich, aus Chloroform-Alkohol wurde es in gefiederten Nadeln erhalten, die sich oberhalb von 200° langsam zersetzen und bei 243—245° schmelzen. $[\alpha]_D^{25}$: —15.6° (in Chloroform).

1.337 mg Sbst.: 3.650 mg CO₂, 1.220 mg H₂O.

C₂₇H₄₄O₄. Ber. C 74.94, H 10.25. Gef. C 74.48, H 10.21.

4-Monoacetat: 85 mg Cholestandion-(3.6)-diol-(4.5) wurden in 3 ccm Pyridin gelöst und mit 150 mg Essigsäureanhydrid 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Durch Anspritzen mit Wasser wurde das Monoacetat in krystallisierter Form gefällt und aus verd. Alkohol oder Chloroform-Alkohol umgelöst. Nadeln vom Schmp. 224—226° (unkorr.).

2.122 mg Sbst.: 5.715 mg CO₂, 1.820 mg H₂O.

C₂₉H₄₈O₅. Ber. C 73.37, H 9.77. Gef. C 73.48, H 9.60.

Pregnandion-(3.20)-diol-(4.5) (IIb).

100 mg Progesteron (Schmp. 128°) wurden in 10 ccm Äther mit 0.15 ccm Perhydrol und 6 mg Osmiumsäure in 0.6 ccm Äther 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde ohne Erhitzen im Vak. entfernt und der farblose, krystallisierte Rückstand aus Chloroform-Alkohol umgelöst. Das Pregnandion-(3.20)-diol-(4.5) wurde in Form von kleinen Oktaedern erhalten. Schmp. 249—250° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +104.5° (in Chloroform). Ausb. 30%.

3.586 mg Sbst.: 9.435 mg CO₂, 2.950 mg H₂O.

C₂₁H₃₂O₄. Ber. C 72.36, H 9.26. Gef. C 71.90, H 9.22.

4-Monoacetat: 50 mg Pregnandion-(3.20)-diol-(4.5) wurden in 10 ccm Pyridin gelöst und mit 60 mg Essigsäureanhydrid 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wurde durch Zusatz von Wasser ausgefällt und aus Alkohol umgelöst. Es krystallisierte in feinen Nadeln vom Schmp. 223—225° (unkorr.).

2.930 mg Sbst.: 7.560 mg CO₂, 2.280 mg H₂O.

C₂₃H₃₄O₅. Ber. C 70.72, H 8.78. Gef. C 70.48, H 8.71.

Androstanon-(3)-triol-(4.5.17)-monoacetat-(17) (IIc).

530 mg Testosteron-acetat wurden in 15 ccm Äther gelöst, mit 12 mg Osmiumsäure in 1.5 ccm Äther und 1.2 ccm Perhydrol versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Auftreten einer Braunfärbung konnte durch weiteren Zusatz von 1—2 Tropfen Perhydrol verhindert werden. Die Reaktionslösung wurde ohne Erhitzen im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Wasser gewaschen und aus verd. Aceton umkrystallisiert. Das 17-Acetat des Androstanon-(3)-triols-(4.5.17)

wurde in Blättchen vom Schmp. 185—188° (unkorr.) erhalten; aus der Mutterlauge krystallisierten neben Blättchen lange Nadeln, deren Identität mit dem in Blättchen krystallisierenden Stoff noch nicht sicher erwiesen ist. Ausb. 450 mg. $[\alpha]_D^{25}$: +35.7° (in Chloroform).

2.175 mg Sbst.: 5.560 mg CO₂, 1.730 mg H₂O.

C₂₁H₃₄O₆. Ber. C 69.20, H 8.85. Gef. C 69.75, H 8.90.

4.17-Diacetat des Androstanon-(3)-triols-(4.5.17): Das vorstehend beschriebene Monoacetat wurde als Rohprodukt acetyliert. Das Reaktionsprodukt aus 200 mg Testosteron-acetat wurde in 3 ccm Pyridin gelöst und mit 350 mg Essigsäureanhydrid 24 Stdn. bei etwa 20° stengelassen. Das 4.17-Diacetat des Androstanon-(3)-triols-(4.5.17) wurde mit verd. Schwefelsäure ausgefällt, aus verd. Alkohol und verd. Aceton umgelöst und in prismatischen Nadeln vom Schmp. 220—222° (Zers.) erhalten.

5.300 mg Sbst.: 13.170 mg CO₂, 3.970 mg H₂O.

C₂₃H₃₄O₈. Ber. C 67.94, H 8.43. Gef. C 67.80, H 8.38.

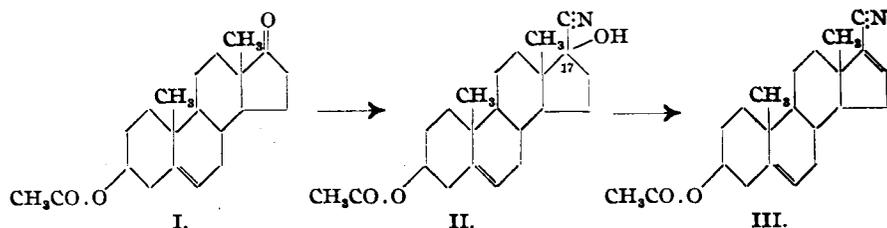
246. Adolf Butenandt und Josef Schmidt-Thomé: Überführung von Dehydro-androsteron in 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure: ein Beitrag zur Verknüpfung der Androsteron- mit der Corticosteron-Gruppe.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 21. Juni 1938.)

M. Steiger und T. Reichstein¹⁾ haben eine Methode zur Darstellung des Desoxy-corticosterons (21-Oxy-progesterons, VI) beschrieben, das wegen seiner hohen Cortinwirksamkeit bedeutendes Interesse beansprucht. Als Ausgangsmaterial verwenden sie die 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure (V)²⁾; diese Säure ist aber nach den bisher in der Literatur³⁾ beschriebenen Methoden — auf dem Wege des Abbaus von Stigmasterin oder Cholesterin — nicht allzu leicht erhältlich; ein bequemer Weg zu ihrer Darstellung würde daher die Zugänglichkeit des Desoxy-corticosterons wesentlich verbessern.

Im Rahmen unserer seit Jahren durchgeführten Versuche³⁾ zur Verknüpfung der Androsteron- mit der Pregnan-Gruppe haben wir eine Methode gefunden, die eine Überführung des technisch leicht zugänglichen⁴⁾ Dehydro-androsterons in die 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure (V) gestattet. Der Weg durchläuft die folgenden Stufen:



¹⁾ Helv. chim. Acta **20**, 1164 [1937].

²⁾ M. Steiger u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta **20**, 1040 [1937].

³⁾ B. **69**, 448, 882 [1936]; Naturwiss. **26**, 253 [1938].

⁴⁾ Literatur: Ztschr. physiol. Chem. **237**, 64 [1935].