

93. Hans Herloff Inhoffen, Friedrich Blomeyer und Klaus Brückner: Untersuchungen an Steroiden XL*): Darstellung von 16-Oxy-pregnan-Verbindungen

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]

(Eingegangen am 22. Februar 1954)

Die Darstellung von 16 α - und 16 β -Oxy-pregnan-Verbindungen wird beschrieben.

11-Oxy- sowie 11-Keto-Derivate des 21-Oxy-progesterons sind physiologisch wirksam. Wir hatten uns die Aufgabe gestellt, isomere Pregnan-Verbindungen mit einer Sauerstoff-Funktion am C-Atom 16 anstatt am C-Atom 11 darzustellen.

In einigen Herzgift-Geninen finden wir eine Oxygruppe am C-Atom 16 und in den Saponinen liegt die 16.22-Ätherbrücke vor. Eine mikrobiologische Oxydation des Progesterons mittels eines Actinomyceten-Stammes wurde von D. Perlmann, E. Titus und J. Friedl¹⁾ beschrieben, und soeben berichten E. Vischer, J. Schmidlin und A. Wettstein²⁾ über die Darstellung von 16 α -Oxy-cortexon (16 α -Oxy-11-desoxy-corticosteron) in einer mikrobiologischen Reaktion mit *Streptomyces*-Stämmen. Schließlich sei an die Isolierung eines 16-hydroxylierten Steroids, des Δ^5 -Pregnen-triols-(3 β .16 α .20 α) aus dem Harn eines Kranken mit einem Nebennierentumor durch H. Hirschmann u. F. B. Hirschmann³⁾ erinnert.

16 α -Oxyäther wurden sowohl von D. K. Fukushima und T. F. Gallagher⁴⁾ als auch von H. Hirschmann, F. B. Hirschmann und M. A. Daus⁵⁾ sowie von H. Hirschmann, F. B. Hirschmann u. G. L. Farrel⁶⁾ durch Addition von Alkoholen an das $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3 β -on-(20)) gewonnen. Der letztgenannte Arbeitskreis^{5,6)} hat so über den 16 α -Benzyläther durch hydrierende Benzylätherspaltung und anschließende Acetylierung das 16 α .21-Diacetoxy-progesteron erhalten, das sich als physiologisch aktiv erwies. 16-Keto-steroid stellte R. E. Marker⁷⁾ durch Oxydation von Nologenin mit Chromsäure dar und C. W. Marshall u. T. F. Gallagher⁸⁾ beschrieben deren Darstellung durch Ozonisation von 3 α .12.20-Triacetoxy- Δ^{17} -pregnen.

Uns diente als Ausgangsmaterial ausschließlich das $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3 β -on-(20)-acetat (I), an das sich i. Ggw. von Kaliumacetat partiell in 5.6-Stellung Brom anlagern läßt. – Das gleiche Dibromid, das Δ^{16} -5.6-Dibrom-pregnen-ol-(3 β -on-(20)-acetat (II) wurde von P. L. Julian und Mitarbb.⁹⁾ bei tiefer Temperatur dargestellt aber nicht isoliert. Das Dibromid II ließ sich anschließend an der 16.17-Doppelbindung sowohl mit Osmiumtetroxyd nach der Methode von Criegée als auch mit Kaliumpermanganat nach einer Vorschrift, die J. Heer und K. Miescher¹⁰⁾ angegeben haben, hydroxylieren. Die Ausbeuten waren bei Verwendung von Osmiumtetroxyd wesentlich besser.

* XXXIX. Mittel.: H. H. Inhoffen u. W. Mengel, Chem. Ber. 87, 146 [1954].

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 2126 [1952].

²⁾ Helv. chim. Acta 37, 321 [1954].

³⁾ J. biol. Chemistry 184, 259 [1950].

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 72, 2306 [1950].

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 539 [1952].

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 4862 [1953].

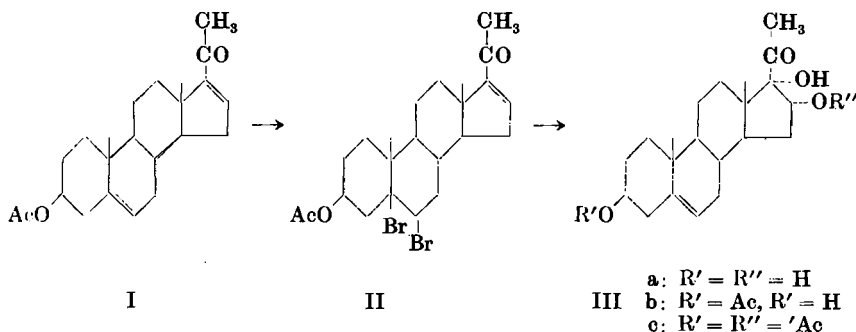
⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 69, 2395 [1947].

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 2325 [1949].

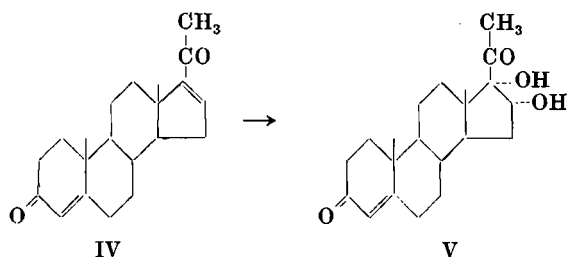
⁹⁾ P. L. Julian, E. W. Meyer u. I. Ryden, J. Amer. chem. Soc. 71, 756 [1949]; 72, 367 [1950]; P. L. Julian, E. W. Meyer, W. J. Karpel u. I. Ryden, J. Amer. chem. Soc. 71, 3574 [1949]; 72, 5145 [1950].

¹⁰⁾ Helv. chim. Acta 34, 359 [1951].

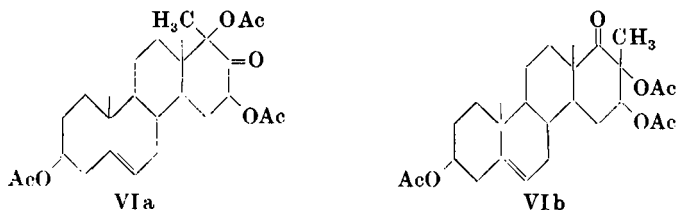
Das *cis*-Diol IIIa kann anscheinend nicht zum Δ^4 -Pregnen-diol-(16 α -17 α)-dion-(3.20) (V) oxydiert werden, denn trotz vieler Oxydationsversuche gelang



die Reindarstellung von V nicht. Erst durch Hydroxylierung von 16-Dehydroprogesteron (IV), das A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé¹¹⁾ aufgebaut haben, wurde das 16 α .17 α -Dioxyprogesteron (V) erhalten.



Um zum 16-Keto-Derivat zu kommen, versuchten wir unter verschiedenen Bedingungen Wasser aus dem *cis*-Diol IIIa abzuspalten. Mit Acetanhydrid unter Rückfluß entstand das *cis*-Diol-diacetat IIIc, dagegen mit Acetanhydrid/konz. Schwefelsäure eine Substanz, deren Analyse zwar für ein Triol-triacetat sprach, deren hoher Schmelzpunkt jedoch darauf hindeutete, daß eine Ring-erweiterung zum D-Homo-Derivat VI (a oder b) stattgefunden hatte.



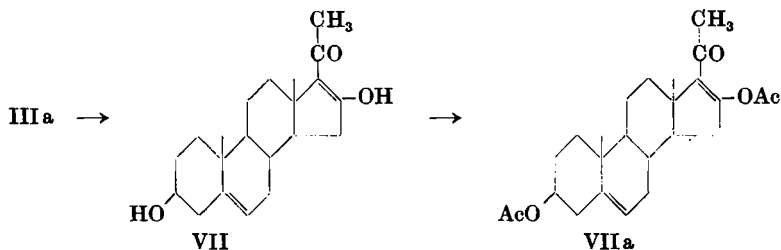
Bei allen Reaktionen mit 17-Oxy-pregnan-Verbindungen muß man nach L. F. und M. Fieser¹²⁾ und C. W. Shoppee und D. A. Prinz¹³⁾ stets mit einer Ring-erweiterung rechnen.

¹¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1487 [1938]; **72**, 182 [1939].

¹²⁾ Natural Products Related to Phenanthrene 1949, S. 377 u. 411.

¹³⁾ Helv. chim. Acta **21**, 185, 201, 1004 [1943].

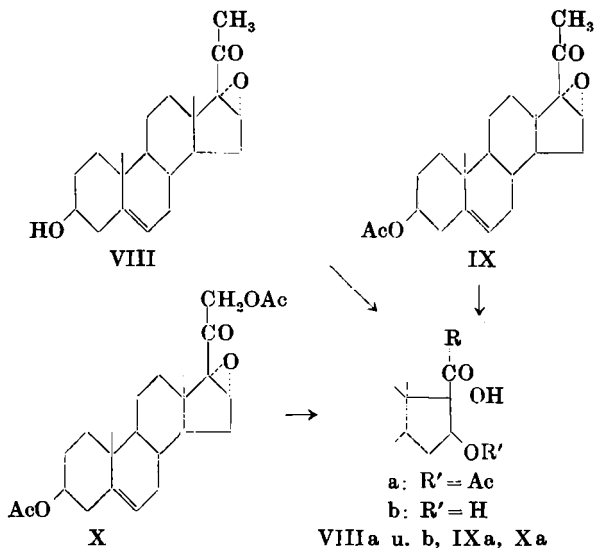
Die Wasserabspaltung aus dem *cis*-Diol IIIa gelang schließlich überraschend mit Alkali. Unter dieser Bedingung konnte das $\Delta^{5,16}$ -Pregnadienol-(3 β ,16)-on-(20) (VII) isoliert werden, das nach anschließender Acetylierung das entsprechende Diacetat VIIa lieferte.



Das Enol VII zeigte im UV-Spektrum ein Maximum bei 277 $m\mu$, beim Enolacetat VIIa lag das Absorpt.-Max. bei 244 $m\mu$. Diese Werte stimmen mit den bisher gesammelten Erfahrungen überein¹⁴).

Zur Darstellung von 16 β -Oxy-pregnan-Verbindungen eignen sich besonders die 16,17-Oxido-Derivate, die von P. L. Julian und Mitarbb.⁹) in eleganter Weise dargestellt worden sind.

Die zunächst versuchte Abspaltung des Epoxyd-Sauerstoffs nach S. Bodfors¹⁵) mit Natriumjodid in Eisessig ließ sich nicht durchführen; die Reaktion blieb auf der Stufe des Jodhydrins stehen. Auch die Isomerisierung mit Bortrifluorid-Ätherat gemäß H. Heusser und Mitarbb.¹⁶), sowie C. Djerassi und Mitarbb.¹⁷) zum 16-Keton gelang nicht. Aus diesem Versuch resultierte eine hochschmelzende Substanz, deren Analysenwerte eine Isomerisierung erkennen ließ, wobei jedoch wegen des hohen Schmelzpunktes wiederum mit einer Ringerweiterung zur D-Homo-Verbindung gerechnet werden muß.



¹⁴) I. c.¹²), S. 195–196.

¹⁵) Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 2801 [1916].

¹⁶) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kunath, H. R. Döllnbach u. O. Jeger, Helv. chim. Acta 34, 2106 [1951].

¹⁷) C. Djerassi, F. Sondheimer u. H. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 74, 2696 [1952].

Erst durch Hydrolyse mit Eisessig und verd. Schwefelsäure bzw. durch Acetolyse mit Eisessig und konz. Schwefelsäure konnten die angestrebten 16-Oxy-Verbindungen erhalten werden. Hierbei findet am C-Atom 16 Walden-sche Umkehrung statt. Folgende 16 β -Oxy-Verbindungen wurden dargestellt: Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 β .17 α)-on-(20) (VIII b) und Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 β .17 α)-on-(20)-acetat-(16) (VIII a), beide aus VIII; Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 β .17 α)-on-(20)-diacetat-(3.16) (IX a) aus IX und Δ^5 -Pregnen-tetrol-(3 β .16 β .17 α .21)-on-(20)-triacetat-(3.16.21) (Xa) aus X.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Absorptionsmessungen wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer DU durchgeführt. Die optischen Drehungen wurden, wenn nicht anders angegeben, in 1-proz. Lösung in Chloroform gemessen. Die Analysen wurden von Hrn. Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach (Obfr.) ausgeführt.

Δ^{16} -5.6-Dibrom-pregnen-ol-(3 β)-on-(20)-acetat (II): 5 g $\Delta^{5,16}$ -Pregnen-diol-(3 β)-(20)-acetat (I) wurden in 170 ccm absol. Äther gelöst und dazu eine Lösung von 10 g entwässertem Kaliumacetat in 100 ccm Eisessig gegeben. (Sollten bei den Versuchen größere Mengen an Kaliumacetat ausfallen, so erwärmt man das Gemisch noch einmal schwach.) Dann wurde auf 0° gekühlt und unter gutem mechanischen Rühren im Laufe von 5 Stdn. nach Maßgabe des Verbrauches eine Lösung von 2.25 g Brom in 50 ccm Eisessig tropfenweise zugegeben. Nachdem die Lösung eine Nacht bei tiefer Temperatur gestanden hatte, wurde nun nach Zugabe von weiterem Äther der Eisessig mit Sodalösung ausgewaschen. Die äther. Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, dann zunächst in der Wärme, später bei Zimmertemp. i. Vak. eingengt. Nach Zugabe von Methanol kristallisierte das Dibromid (II) in Nadeln vom Schmp. 117° aus. Nach Umkristallisieren aus Äther/Methanol schmolz das reine Produkt bei 120–121°; Ausb. 4.85 g (67%).

$C_{23}H_{32}O_3Br_2$ (516.3) Ber. C 53.50 H 6.25 Br 30.95 Gef. C 53.53 H 6.48 Br 30.14

Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 α .17 α)-on-(20) (IIIa): 5.2 g Δ^{16} -5.6-Dibrom-pregnen-ol-(3 β)-on-(20)-acetat (II) wurden in 380 ccm absol. Äther gelöst und die Lösung mit 2.9 g Osmiumtetroxyd (1.1 Mol) versetzt. Nach 4 $\frac{1}{2}$ täg. Aufbewahren wurde der Äther i. Vak. abgesaugt, der braunschwarze Rückstand mit 400 ccm Alkohol aufgenommen, dann mit einer Lösung von 60 g krist. Natriumsulfit in 400 ccm Wasser und 15 g Zinkstaub versetzt und 3 $\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Zinkstaub und das während der Reduktion gebildete Natriumosmiumsulfit wurden abfiltriert und der Rückstand noch 2mal mit Alkohol aufgekocht. Die vereinigten Auszüge wurden zur Entfernung des Alkohols i. Vak. eingengt, mit Chloroform ausgezogen, und die Chloroformlösung nach dem Trocknen eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol in schönen Nadeln vom Schmp. 232–237° aus. Nach Umkristallisation aus Methanol schmolz das reine Produkt bei 239–240°; Ausb. 1.7–1.8 g (40–45%). Das gewonnene Produkt war leicht löslich in Eisessig und Methanol, mäßig löslich in Chloroform, Aceton und Essigester, schwer löslich in Äther und Benzol.

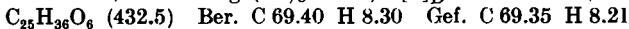
$C_{21}H_{32}O_4$ (348.4) Ber. C 72.38 H 9.25 Gef. C 72.32 H 9.12

16 α .17 α -Dioxy-progesteron (IV); 2 g 16-Dehydro-progesteron (V)¹¹ wurden in 300 ccm absol. Äther gelöst und zu der Lösung anschließend 1.63 g Osmiumtetroxyd (1 Mol) gegeben. Nach 4 Tagen wurde der gelb-braune Osmiumester i. Vak. vom Äther befreit. Der Rückstand wurde in 150 ccm Alkohol und 200 ccm Wasser unter Zusatz von 20 g krist. Natriumsulfit aufgenommen. Nach 2stdg. Kochen unter Rückfluß wurde vom Niederschlag abfiltriert und dieser noch 2mal mit Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden dann zur Entfernung des Alkohols i. Vak. eingengt. Dann schüttelte man die wäBr.-alkohol. Lösung mit Chloroform aus. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Auszuges kristallisierte der zunächst glasige Rückstand aus Aceton in feinen Nadeln vom Schmp. 218–219.5°; Ausb. 485 mg.

$C_{21}H_{30}O_4$ (346.4) Ber. C 72.80 H 8.73 Gef. C 72.92 H 8.76

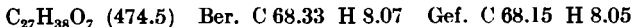
UV-Absorpt.: λ_{\max} 240 μ ; $\epsilon \approx 15800$.

Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 α .17 α)-on-(20)-diacetat-(3.16) (IIIc): 1 g Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 α .17 α)-on-(20) (IIIa) wurden mit 25 ccm getrocknetem Pyridin und 25 ccm Acetanhydrid 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen, abfiltriert, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 170–171°; Ausb. 1.1 g (90% d.Th.). $[\alpha]_D^{25}$: $-98.8^\circ \pm 1$ (Chloroform).

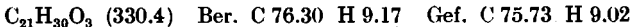


Dasselbe Produkt wurde nach 2stdg. Kochen mit Acetanhydrid erhalten.

D-Homo-Verbindung (VIa oder VIb): 200 mg Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 α .17 α)-on-(20) (IIIa) wurden mit 50 ccm Acetanhydrid und 5 Tropfen konz. Schwefelsäure 3 Stdn. unter Rückfluß und unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Die Lösung färbte sich zunächst rot, wurde aber bald dunkel. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen und das abgeschiedene Öl in Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Aluminiumoxydsäule (standard. n. Brockmann) chromatographiert. Aus dem Äthereluat konnten 42 mg Kristalle isoliert werden, die nach wiederholter Umkristallisation aus Methanol in Nadeln rein erhalten wurden; Schmp. 271–273°. $[\alpha]_D^{25}$: $-95^\circ \pm 1$ (Chloroform).

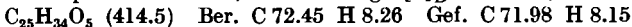


Δ^5 .16-Pregnadien-diol-(3 β .16)-on-(20) (VII): 200 mg Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 α .17 α)-on-(20) (IIIa) wurden in einer Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd in 25 ccm Methanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und die Mischung nach dem Erkalten in Wasser gegossen. Da nichts ausgefallen war, wurde mit Chloroform ausgezogen, die Chloroformlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol wurden Kristalle erhalten, die bei 186–187° schmolzen; Ausb 133 mg.



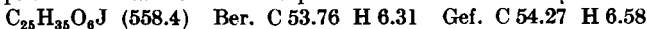
UV-Absorpt. λ_{\max} 277 m μ ; $\epsilon = 9120$.

Δ^5 .16-Pregnadien-diol-(3 β .16)-on-(20)-diacetat (VIIa): 100 mg Δ^5 .16-Pregnadien-diol-(3 β .16)-on-(20) (VII) wurden in 15 ccm Pyridin gelöst und nach Zugabe von 15 ccm Acetanhydrid 15 Min. auf dem Wasserbad und unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen, die ausgefallenen Flocken abfiltriert, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Nach wiederholtem Umkristallisieren lag der Schmp. bei 197–198°; Ausb. 92 mg. $[\alpha]_D^{19}$: -68.4° (Chloroform).

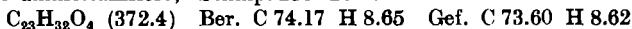


UV-Absorpt. λ_{\max} 244 m μ ; $\epsilon = 11230$.

Δ^5 -16 β -Jod-pregnen-triol-(3 β .17 α .21)-on-(20)-diacetat-(3.21): 500 mg Δ^5 -16.17- α -Oxido-pregnen-diol-(3 β .21)-on-(20)-diacetat-(3.21) (X)⁹ wurden mit 15 ccm Eisessig und 2 g Natriumjodid 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen und mit Natriumthiosulfat entfärbt. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet; 420 mg. Nach dem Umkristallisieren lag der Schmp. bei 117°. Keine UV-Absorption oberhalb von 220 m μ .



Isomerisierungsversuch zum 16-Keton mit Bortrifluorid-Ätherat: 500 mg Δ^5 -16.17- α -Oxido-pregnen-ol-(3 β)-on-(20)-acetat (IX)⁹ wurden in 10 ccm absol. Benzol gelöst und die Mischung nach Zugabe von 5 Tropfen Bortrifluorid-Ätherat 3 Tage stehengelassen. – Mit 1 bis 4 Tropfen Bortrifluorid-Ätherat war Ausgangsstoff zurückgewonnen worden. – Die Lösungen waren anfangs grünlich oder meistens rot gefärbt; die Farbe wurde aber mit der Zeit dunkler. – Die Aufarbeitung erfolgte in der üblichen Weise. Es wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und die äther. Lösung mit Bicarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 258–262°.



Wegen des hohen Schmelzpunktes wurde Ringerweiterung angenommen.

Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 β .17 α)-on-(20) (VIIIb): 500 mg Δ^5 -16.17- α -Oxido-pregnen-ol-(3 β)-on-(20) (VIII)⁹ wurden 20 Stdn. in einem Gemisch aus 15 ccm Eis

essig und 15 ccm 2.5-proz. Schwefelsäure unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgezogen und die Chloroformlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand mußte nach dem Trocknen über Aluminiumoxyd (standard. n. Brockmann) chromatographiert werden. Mit Aceton wurden 60 mg VIIIb erhalten, die nach dem Umkristallisieren bei 230–236° schmolzen. Misch-Schmp. mit dem Triol IIIa gab eine Erniedrigung; Ausb. 12%.

Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 β .17 α)-on-(20)-acetat-(16) (VIIIa): 1 g Δ^5 -16.17- α -Oxido-pregnenol-(3 β)-on-(20) (VIII)⁹ wurde in 10 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 4–5 Tropfen konz. Schwefelsäure 14 Tage stehengelassen; die Lösung färbte sich nach einigen Tagen dunkel. Anschließend wurde in Wasser gegossen, abfiltriert, mit Wasser gewaschen. Mit Methanol wurden nach längerem Reiben Kristalle erhalten; 225 mg VIIIa, Schmp. 222–226°.

$C_{23}H_{34}O_5$ (390.5) Ber. C 70.73 H 8.77 Gef. C 70.36 H 8.51

Nach vorstehender Vorschrift wurden noch folgende Verbindungen dargestellt:

Δ^5 -Pregnen-triol-(3 β .16 β .17 α)-on-(20)-diacetat-(3.16) (IXa): Aus 500 mg Δ^5 -16.17- α -Oxido-pregnen-ol-(3 β)-on-(20)-acetat (IX)⁹ wurden 111 mg IXa erhalten; Schmp. 232–234°. $[\alpha]_D^{20}$: –38.5° (Chloroform).

$C_{23}H_{36}O_6$ (432.5) Ber. C 69.40 H 8.30 Gef. C 69.65 H 8.25

Δ^5 -Pregnen-tetrol-(3 β .16 β .17 α .21)-on-(20)-triacetat-(3.16.21) (Xa): Aus 430 mg Δ^5 -16.17- α -Oxido-pregnen-diol-(3 β .21)-on-(20)-diacetat (X)⁹ wurden 105 mg Xa erhalten; Schmp. 181–182°. $[\alpha]_D^{20}$: –29.2 (Chloroform).

$C_{27}H_{38}O_8$ (490.5) Ber. C 66.10 H 7.80 Gef. C 65.90 H 7.60

94. Richard Kuhn und Karl Ludwig Scholler: Über Kumulene VI*); cis-trans-isomere Bis-[2-nitro-diphenyl]-butatriene**)

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 4. Februar 1954)

Die von van't Hoff vorausgesehene *cis-trans*-Isomerie bei Verbindungen, in denen 4 Kohlenstoff-Atome durch 3 Doppelbindungen verknüpft sind, ließ sich verwirklichen. Das rote Bis-[2-nitro-diphenyl]-butatrien konnte chromatographisch an Aluminiumoxyd in 2 Komponenten zerlegt werden, die kristallographisch und in den Ultrarotspektren wesentlich verschieden sind, aber im Sichtbaren praktisch gleiche Absorptionsbanden zeigen. Die als A und B bezeichneten Komponenten des Dinitro-triens, deren R_g -Werte 0.18 bzw. 0.04 betragen, lagern sich in Brombenzol als Lösungsmittel mit einer rund 200 mal größeren Geschwindigkeit als die nur 1 Doppelbindung enthaltenden Bis-[2-nitro-diphenyl]-äthylene A und B ineinander um. Die Aktivierungsenergie für die *cis-trans*-Umlagerung der Dinitro-triene in Brombenzol beträgt 19.5 kcal/Mol, die Halbwertszeit 850 Min. bei 0°. Das Gleichgewicht liegt bei 57% A und 43% B (0°).

Während die von J. H. van't Hoff vorausgesagte Spaltbarkeit von Allenen des Typs $(R^1R^2)C=C=C(R^3R^4)$ in optische Antipoden durch eine berühmte Untersuchung von P. Maitland und W. H. Mills¹⁾ bereits vor 18 Jahren

*) V. Mitteil.: R. Kuhn u. J. Jahn, Chem. Ber. 86, 759 [1953].

***) In gekürzter Form vorgetragen am Tag der Chemie in Baden-Baden am 30. Oktober 1953; Referat: Chemische Rundschau (Solothurn), Heft Nr. 1 (1954), S. 1.

¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1936, 987.