

### 53. Über Steroide und Sexualhormone.

(50. Mitteilung)<sup>1)</sup>

#### Die Umlagerung tertiärer Vinyl-alkohole der Androstenreihe

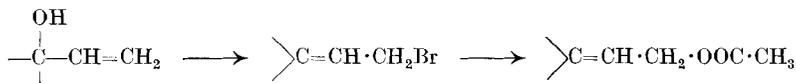
von L. Ruzicka und Paul Müller.

(13. II. 39.)

17-Oxy-17-vinyl-androsten-Derivate, die durch partielle Reduktion der entsprechenden Äthinyilverbindungen leicht zugänglich sind<sup>2)</sup>, lassen sich, dem allgemeinen Verhalten tertiärer Vinylalkohole folgend, in die entsprechenden primären Alkohole umlagern. Die so entstehenden  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Alkohole weisen eine semicyclische Doppelbindung am Kohlenstoffatom 17 und eine primäre Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 21 des Pregnadien-Gerüsts auf, und sind daher sehr geeignete Ausgangsstoffe für synthetische Versuche. Eine solche Umlagerung von 17-Vinyl-Derivaten der Androstan- und Androstenreihe ist vor kurzem von *Miescher* und *Scholz*<sup>3)</sup> beschrieben und von *Serini* und *Logemann*<sup>4)</sup> erwähnt worden. Diese Autoren bedienten sich zu diesem Zwecke der Trichloressigsäure<sup>5)</sup>.

Die Ausbeute an primären Alkoholen bei der Umlagerung tertiärer Vinyl-alkohole durch Erwärmen mit Acetanhydrid oder mit Säuren ist in den meisten Fällen unbefriedigend, da in beträchtlichem Umfange Wasserabspaltung eintritt. So wird aus Linalool neben Geraniol und Nerol noch ein Gemisch von Terpenkohlenwasserstoffen erhalten, und auch *Miescher* und *Scholz* erhielten bei der Umlagerung der 17-Oxy-17-vinyl-derivate neben den primären Alkoholen die Wasserabspaltungsprodukte.

Bei synthetischen Versuchen in der Diterpenreihe<sup>6)</sup> wurde ein Arbeitsverfahren benützt, das über eine Zwischenstufe eine glattere Umwandlung der tertiären Vinylalkohole in die primären Alkohole erlaubt.



Die erste Stufe besteht in der Einwirkung von Phosphortribromid und die zweite in der Umsetzung der so in guter Ausbeute entstehen-

<sup>1)</sup> 49. Mitteilung Helv. **22**, 150 (1939).

<sup>2)</sup> *Ruzicka, Hofmann* und *Meldahl*, Helv. **21**, 371, 597 (1938); *Inhoffen, Logemann, Hohlweg* und *Serini*, B. **71**, 1032 (1938); *Ruzicka* und *Hofmann*, Helv. **22**, 150 (1939).

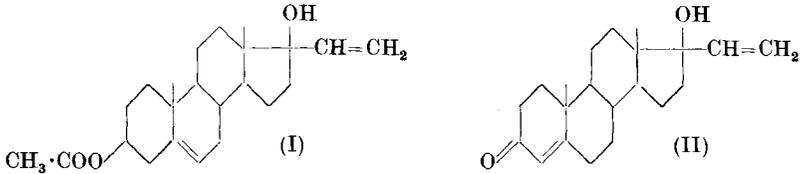
<sup>3)</sup> Helv. **22**, 120 (1939).

<sup>4)</sup> Naturw. **26**, 840 (1938), ohne experimentelle Angaben.

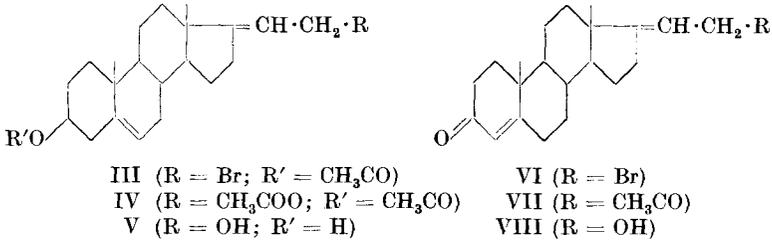
<sup>5)</sup> Vgl. *Dimroth*, B. **71**, 1333 (1938).

<sup>6)</sup> *Ruzicka* und *Firmenich*, Helv. **22**, 392 (1939), wo auch die ältere Literatur zitiert ist.

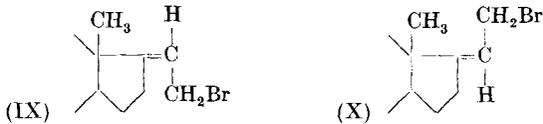
den primären Bromide mit Kaliumacetat in Acetonlösung, die mit sehr guter Ausbeute verläuft. Wendet man dagegen Eisessig als Lösungsmittel an, so werden unbefriedigende Ausbeuten erhalten.



Wir erhielten nach diesem Verfahren, ausgehend vom 17-Vinyl-androstendiol-(3,17)-3-mono-acetat (I), über das  $\Delta^{5,17}$ -3-Acetoxy-21-brom-pregnadien (III), das  $\Delta^{5,17}$ -3,21-Diacetoxy-pregnadien (IV), und vom Vinyl-testosteron (II) ausgehend, über das  $\Delta^{4,17}$ -21-Brom-pregnadienon-(3) (VI), das  $\Delta^{4,17}$ -21-Acetoxy-pregnadienon-(3) (VII). Sowohl die Acetate, als auch die daraus durch Verseifen hergestellten primären Alkohole (V und VIII) waren mit den von *Miescher* und *Scholz* durch Umlagerung mit Trichloressigsäure gewonnenen Präparaten identisch.



Bei der Umsetzung des 17-Vinyl-androstendiol-(3,17)-3-mono-acetats mit Phosphortribromid erhielten wir zwei Bromide, eines vom Smp. 144° und das andere vom Smp. 208°. Beide Bromide gaben stimmende Analysenwerte und sind möglicherweise cis-trans-Isomere im Sinne von IX und X.



Wir müssen jedoch hervorheben, dass die Herstellung des höher schmelzenden Bromids nur in 2 Versuchen gelang und seither nicht mehr. Die Gründe dafür konnten noch nicht klargelegt werden. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass die beiden Bromide in den betreffenden Versuchen jeweils als Hauptprodukte entstanden, was schon durch die Schmelzpunktsunterschiede der Rohprodukte angedeutet wird. Die Umsetzung mit Kaliumacetat erfolgte mit dem bei 144° schmelzenden Bromid.

Versuche zur Herstellung eines vielleicht stereoisomeren Alkohols aus dem Bromid vom Smp. 208° können erst unternommen werden, wenn wir die Versuchsbedingungen für die regelmässige Entstehung des letzteren erkannt haben werden.

Das Entstehen von Stereoisomeren bei der Umlagerung von tertiären Vinylalkoholen erscheint auf Grund der allgemeinen Erfahrungen durchaus möglich. Das bekannteste Beispiel ist die schon oben erwähnte Bildung von Geraniol und Nerol nebeneinander. *Miescher* und *Scholz* beschreiben dagegen bei ihren Versuchen das Auftreten von nur einem primären Alkohol.

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

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### A<sup>5,17</sup>-3-trans-Acetoxy-21-brom-pregnadien (III).

Zu einer Lösung von 120 mg Phosphortribromid in 2,5 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform, die auf -20° abgekühlt war, wurde tropfenweise eine Lösung von 400 mg 17-Vinyl-androstendiol-(3,17)-3-monoacetat<sup>2)</sup> (I) in 4 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform und 4 Tropfen Pyridin hinzugefügt. Man liess 24 Stunden stehen, zuerst in der Kältemischung und dann bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Verdünnen mit Chloroform mit verdünnter Salzsäure, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat verdampfte man das Chloroform und krystallisierte das bei 130—140° schmelzende Rohprodukt mehrmals aus Aceton um. Zur Analyse wurde bei 40° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 144°.

3,650 mg Subst. gaben 8,777 mg CO<sub>2</sub> und 2,580 mg H<sub>2</sub>O

6,558 mg Subst. gaben 2,938 mg AgBr

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Br Ber. C 65,55 H 7,89 Br 18,96%

Gef. „ 65,58 „ 7,91 „ 19,06%

In einem ähnlich ausgeführten zweiten Versuch wurden 400 mg 17-Vinyl-androsten-3,17-diol-3-monoacetat mit 160 mg Phosphortribromid umgesetzt. Es entstand ein bei etwa 200° schmelzendes Rohbromid, das mehrmals aus einem Gemisch von Alkohol und Essigester (2:3) umkrystallisiert wurde und schliesslich konstant und scharf bei 208° schmolz. Zur Analyse wurde ebenfalls bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

3,718 mg Subst. gaben 8,953 mg CO<sub>2</sub> und 2,587 mg H<sub>2</sub>O

5,096 mg Subst. gaben 2,240 mg AgBr

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Br Ber. C 65,66 H 7,89 Br 18,96%

Gef. „ 65,67 „ 7,79 „ 18,70%

Bei der Wiederholung der oben beschriebenen Versuche konnte das hochschmelzende Bromid nur noch einmal erhalten werden. In allen

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> Helv. 21, 371 (1938).

anderen Versuchen entstand, auch bei Anwendung eines Überschusses von Phosphortribromid, stets das bei 144° schmelzende Bromid.

$\Delta^{5,17}$ -3-trans,21-Diacetoxy-pregnadien (IV).

220 mg des bei 114° schmelzenden Bromids und 500 mg fein verriebenes, wasserfreies Kaliumacetat wurden in 25 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton 3 Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann filtrierte man vom ausgeschiedenen Kaliumbromid und nicht verbrauchten Kaliumacetat ab und dampfte die Acetonlösung im Vakuum ein. Man erhielt ein bei 120—126° schmelzendes Rohprodukt, das schon nach einmaligem Umkrystallisieren aus Hexan rein war und scharf bei 135—136° schmolz.

3,702 mg Subst. gaben 10,20 mg CO<sub>2</sub> und 2,94 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{25}H_{36}O_4$  Ber. C 74,96 H 9,06%  
 Gef. „ 75,13 „ 8,89%

Das gleiche Diacetat wurde auch bei der Umsetzung des Bromids mit Kaliumacetat in Eisessig erhalten. Die Ausbeute war jedoch viel schlechter.

Das aus dem Bromid vom Schmelzpunkt 144° gewonnene Diacetat war nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit dem Diacetat des aus 17-Vinyl-androstendiol-(3,17) durch Umlagerung mit Acetanhydrid und Trichloressigsäure hergestellten Diols<sup>1)</sup>.

$\Delta^{5,17}$ -Pregnadien-diol-(3,21) (V).

120 mg des Diacetats vom Smp. 135—136° wurden durch andert-halbstündiges Kochen mit 50 mg Kalilauge in 10 cm<sup>3</sup> Methanol verseift. Man fügte etwas Wasser hinzu und liess über Nacht bei -10° stehen. Das entstandene Diol krystallisierte aus und wurde zur Analyse mehrmals aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 198—199°. Im Gemisch mit dem aus Vinyl-androstendiol von *Miescher* und *Scholz* durch Umlagerung mit Trichloressigsäure hergestellten Diol trat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

$[\alpha]_D = -59,5^\circ (\pm 1,5^\circ)$  (c = 0,7 in Äthanol)  
 3,512 mg Subst. gaben 10,241 mg CO<sub>2</sub> und 3,179 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{21}H_{32}O_2$  Ber. C 79,70 H 10,19%  
 Gef. „ 79,52 „ 10,13%

$\Delta^{4,17}$ -21-Brom-pregnadienon-(3) (VI).

Zu einer Lösung von 125 mg Phosphortribromid in 2,5 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform wurde bei -20° eine Lösung von 400 mg 17-Vinyltestosteron<sup>2)</sup> (II) in 3 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform und 2 Tropfen Pyridin langsam hinzugefügt. Man liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, verdünnte dann mit viel Chloroform, wusch die Chloroform-

<sup>1)</sup> K. *Miescher* und C. *Scholz*, Helv. **22**, 123 (1939).

<sup>2)</sup> Helv. **21**, 597 (1938).

lösung mit verdünnter Salzsäure, Bicarbonatlösung und Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Es wurden 490 mg Rohbromid vom Smp. 120—122° erhalten, das durch Umkrystallisieren aus Aceton gereinigt wurde. Smp. 126—127°. Zur Analyse wurde bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

4,249 mg Subst. gaben	10,42 mg CO <sub>2</sub>	und	3,00 mg H <sub>2</sub> O
6,940 mg Subst. gaben	3,464 mg AgBr		
C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> OBr	Ber. C 66,84	H 7,75	Br 21,18%
	Gef. „ 66,88	„ 7,90	„ 21,23%

$\Delta^{4,17}$ -21-Acetoxy-pregnadienon-(3) (VII).

130 mg Bromid vom Smp. 126—127° wurden mit 500 mg wasserfreiem Kaliumacetat in 10 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton 6 Stunden gekocht. Dann wurde filtriert und das Aceton im Vakuum verdampft. Man erhielt 110 mg Rohprodukt vom Smp. 100—101°, das durch Umkrystallisieren aus Hexan unter Zusatz von etwas Kohle gereinigt wurde. Smp. 107°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,879 mg Subst. gaben	11,008 mg CO <sub>2</sub>	und	3,099 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,47	H 9,06%	
	Gef. „ 77,39	„ 8,94%	

$\Delta^{4,17}$ -21-Oxy-pregnadienon-(3) (VIII).

70 mg des Acetats vom Smp. 107° wurden durch anderthalbstündiges Kochen mit 50 mg Kaliumhydroxyd in 10 cm<sup>3</sup> Methanol verseift. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Hexan umkrystallisiert. Smp. 138—139°.

[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = + 116,5°	( $\pm$ 2°)	(c = 1 in Äthanol)
3,928 mg Subst. gaben	11,528 mg CO <sub>2</sub>	und 3,404 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,21	H 9,62%
	Gef. „ 80,03	„ 9,70%

Sowohl das Oxyketon als auch sein Acetat weisen die gleichen Schmelzpunkte auf wie die von *Miescher* und *Scholz*<sup>1)</sup> durch Umlagerung mit Trichloressigsäure hergestellten Präparate.

Die Analysen wurden in der mikrochemischen Abteilung des Laboratoriums (Leitung Privatdozent Dr. M. Furter) ausgeführt.

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

<sup>1)</sup> Helv. 22, 124 (1939).