

## 54. Über Steroide und Sexualhormone.

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

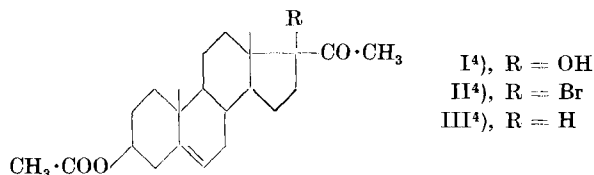
### Die Herstellung von Neo-pregnenolon aus $\Delta^5$ -3,17-Dioxy-pregnenon-(20)

von L. Ruzicka und H. F. Meldahl.

(13. II. 39.)

Die Hydratisierung der Acetylenbindung von 17-Oxy-17-äthynyl-derivaten der Androstenreihe, die nach dem Verfahren von *Nieuwland* mit Borfluorid und Quecksilberoxyd in Eisessig<sup>2)</sup>, oder über die durch Anlagerung von Quecksilber(II)-acetat in Alkohol herstellbaren Enolacetate leicht gelingt, macht die 17-Oxy-20-keto-Derivate der Pregnenreihe zu gut zugänglichen Ausgangsstoffen für weitere Umwandlungen.

Eine der von uns in Angriff genommenen Versuchsreihen betraf den Ersatz der Hydroxylgruppe in Stellung 17 gegen Halogen und die reduktive Abspaltung des letzteren. Diese Umwandlung liess sich in der Tat sehr leicht ausführen. Wir erhielten bei der Bromierung von  $\Delta^5$ -3-trans-Acetoxy-17-oxy-pregnenon-(20)<sup>3)</sup> (I) mit



Phosphortribromid in guter Ausbeute das entsprechende Bromderivat und konnten aus letzterem durch Erwärmen mit Zinkstaub in Eisessig das Bromatom reduktiv entfernen. Es entstand in praktisch quantitativer Ausbeute eine bei 179—180<sup>0</sup> schmelzende Verbindung, die mit dem von *Miescher* und *Kägi*<sup>5)</sup> auf einem anderen Wege erhaltenen Neo-pregnenolon-acetat identisch war und beim Verseifen Neo-pregnenolon ergab.

Die Gewinnung des nun auf diesem Wege leicht zugänglichen Neo-pregnenolons zwingt uns natürlich, zur noch nicht geklärten Frage des Unterschiedes zwischen der Progesteron- und der Neo-

<sup>1)</sup> 50. Mitteilung Helv. **22**, 416 (1939).

<sup>2)</sup> Am. Soc. **56**, 1130 (1934).

<sup>3)</sup> *Ruzicka* und *Meldahl*, Helv. **21**, 1760 (1938).

<sup>4)</sup> Diese Formeln sollen nichts aussagen über die sterischen Verhältnisse am Kohlenstoffatom 17.

<sup>5)</sup> Helv. **22**, 184 (1939).

progesteronreihe Stellung zu nehmen. Auffallend ist dabei zunächst die Beschreibung von drei Isomeren der Zusammensetzung des  $\Delta^5$ -3-trans-Oxy-pregnenon-(20) in der Literatur:

1. des aus Stigmasterin gewonnenen<sup>1)</sup> und bei der Oxydation Progesteron liefernden, 2. des durch Isomerisierung des letzteren mit Alkali entstehenden Iso-pregnenolons<sup>2)</sup> und 3. des oben schon erwähnten Neo-pregnenolons, welches beim Oxydieren in Neo-progesteron übergeht.

Das Neo-pregnenolon, als „überzähliges“ Isomeres, ist möglicherweise überhaupt nicht ein Derivat der Pregnenreihe, und es könnte daher zur Erklärung seiner Entstehung eine Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts angenommen werden. Die Überführung der von uns erhaltenen Hydratisierungsprodukte der 17-Oxy-17-äthinylderivate der Androstenreihe in das Neo-pregnenolon gibt nun Anlass zur Frage, ob es sich bei jenen Produkten vielleicht ebenfalls um Derivate der Neo-pregnen-Reihe und nicht um solche der Pregnen-Reihe handelt. Eine Entscheidung ist jedoch zur Zeit noch nicht möglich.

Die bestehende Sachlage zwingt uns daher, durch eindeutige Abbauversuche die Konstitution aller in Frage kommenden Verbindungen genau zu prüfen. Bis zur vollständigen Abklärung wollen wir, zur Vermeidung von Komplikationen, die von uns schon benutzten Bezeichnungen vorläufig weiter gebrauchen.

---

Wir teilen hier noch die vorläufigen Resultate der von Herrn Dr. E. Tschopp im Biologischen Laboratorium des *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel durchgeführten *physiologischen Untersuchung des 17-Oxy-progesterons* auf Progesteron-Wirkung mit. Diese wurde an juvenilen nicht kastrierten weiblichen Kaninchen durchgeführt, die wie üblich mit Follikelhormon vorbehandelt waren; hernach erhielten sie das Präparat in Öl gelöst subkutan injiziert. In verschiedenen Versuchsreihen konnte mit 5 mg, 10 mg und 20 mg 17-Oxy-progesteron noch kein positiver *Clauberg*-Test erhalten werden. Es sei vergleichsweise erwähnt, dass dieser Test schon mit 1 mg Progesteron positiv ausfällt. Das 17-Acetoxy-progesteron gab mit 30 mg einen positiven *Clauberg*-Test.

Durch die Einführung der Oxygruppe wird also die typische Wirkung des Progesterons stark herabgesetzt. Es ist dabei gleichgültig, ob sich unser Präparat von Progesteron oder Neo-progesteron<sup>3)</sup> ableitet, da diese beiden Isomeren bei der gleichfalls von E. Tschopp durchgeführten physiologischen Prüfung annähernd dieselbe Wirksamkeit im *Clauberg*-Test zeigen.

<sup>1)</sup> Fernholz, Ber. **67**, 2027 (1939).

<sup>2)</sup> Butenandt und Fleischer, Ber. **70**, 96 (1937).

<sup>3)</sup> Diese Gegenüberstellung besteht nur dann zu recht, wenn im Neo-progesteron wirklich das am Kohlenstoffatom 17 Stereoisomere des Progesterons vorliegt.

Bei der *Prüfung auf Cortinwirkung*, die wir dem freundlichen Entgegenkommen von Herrn Prof. *Laqueur* in Amsterdam verdanken, erwies sich das 17-Oxy-progesteron als relativ wirksam. Bei der Untersuchung am nebennierenlosen Hund waren 1 mg positiv und  $\frac{1}{2}$  mg negativ<sup>1)</sup>. Zum Vergleich sei erwähnt, dass Desoxy-cortico-steron-acetat im gleichen Versuch mit  $\frac{1}{8}$  mg positiv wirkte.

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

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>

#### $\Delta^5$ -3-trans-Acetoxy-17-brom-pregnenon-(20).

2 g  $\Delta^5$ -3-trans-Acetoxy-17-oxy-pregnenon-(20)<sup>3)</sup> wurden in 125 cm<sup>3</sup> siedendem Benzol gelöst. Zur warmen Lösung fügte man 5 g Phosphortribromid hinzu, gelöst in 25 cm<sup>3</sup> Benzol, und liess das Reaktionsgemisch, nach kurzem Aufkochen, über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann verdampfte man die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum, zerstörte den Überschuss an Phosphortribromid durch Zusatz von 5 cm<sup>3</sup> Methanol in der Kälte und engte schliesslich im Vakuum fast bis zur Trockne ein.

Der Rückstand wurde in 200 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit 2-n. Sodalösung und Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt kristallisierte auf Zusatz von Methanol sofort und schmolz bei 145 bis 148<sup>0</sup>. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol war die Substanz rein und schmolz bei 148—150<sup>0</sup> unter starker Bräunung.

Zur Analyse wurde eine Probe der Substanz 4 Stunden im Hochvakuum bei 80<sup>0</sup> getrocknet, wobei sie sich etwas verfärbte (Präparat a). Eine zweite Probe (Präparat b) wurde 15 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -179^{\circ} \quad (c = 0,716 \text{ in Dioxan})$$

Präparat a: 3,769 mg Subst. gaben 8,750 mg CO<sub>2</sub> und 2,541 mg H<sub>2</sub>O

Präparat a: 7,348 mg Subst. gaben 3,171 mg AgBr

Präparat b: 4,175 mg Subst. gaben 9,67 mg CO<sub>2</sub> und 2,80 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>Br Ber. C 63,15 H 7,61 Br 18,27%

Präparat a: Gef. „ 63,31 „ 7,54 „ 18,36%

Präparat b: Gef. „ 63,16 „ 7,50%

#### Neo-pregnenolon-acetat.

1,8 g  $\Delta^5$ -3-trans-Acetoxy-17-brom-pregnenon-(20), gelöst in 40 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurden 4 Stunden mit 5 g reinem Zinkstaub auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde vom Zinkstaub abfiltriert, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und nach Zusatz von 200 cm<sup>3</sup> Wasser mit Äther mehrmals extrahiert. Die mit 2-n. Soda-

<sup>1)</sup> Über Einzelheiten wird in anderem Zusammenhang später von *E. Laqueur* und Mitarbeitern berichtet werden.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuum bestimmt.

<sup>3)</sup> Helv. 21, 1766 (1938).

lösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Abdampfen einen krystallisierten Rückstand, der 1,4 g wog und bei 172—174° schmolz. Ausbeute 95% der Theorie. Nach dreimaligem Umkrystallisieren (2 mal aus Äther-Pentan, 1 mal aus Methanol) schmolz die Substanz scharf bei 179—180° und war nach der Mischprobe mit Neo-pregnenolon-acetat<sup>1)</sup> identisch.

Zur Analyse wurde bei 0,05 mm und 160° Blocktemperatur sublimiert.

$$[\alpha]_D^{21} = -117^{\circ} \text{ (c = 0,997 in Äthanol)}$$

4,118 mg Subst. gaben 11,587 mg CO<sub>2</sub> und 3,460 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,05	H 9,56%
	Gef. „ 76,92	„ 9,42%

### Neo-pregnenolon<sup>1)</sup>.

500 mg Neo-pregnenolon-acetat wurden in 20 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und nach Zusatz von 5 cm<sup>3</sup> 2-n. Kalilauge in Methanol eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht. Dann fügte man 5 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure und 100 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu und verdampfte die Hauptmenge des Methanols im Vakuum. Das ausgeschiedene Pregnenolon wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde das Rohprodukt mit wenig Methanol verrieben, worauf Krystallisation eintrat. Die Krystalle wurden abgenutscht, mit wenig Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Smp. 220 bis 222°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert. Smp. 222—224°.

$$[\alpha]_D^{21} = -125^{\circ} \text{ (c = 0,97 in Dioxan)}$$

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,70	H 10,19%
	Gef. „ 79,91	„ 10,00%

Oxim. 50 mg Neo-pregnenolon wurden mit 200 mg Hydroxylamin-acetat in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Ausfällen mit Wasser wurde das Oxim aus wässrigem Methanol umgelöst. Smp. 229—231°.

3,835 mg Subst. gaben 10,729 mg CO<sub>2</sub> und 3,483 mg H<sub>2</sub>O

3,61 mg Subst. gaben 0,139 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (737 mm, 16°)

C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 76,08	H 10,04	N 4,22%
	Gef. „ 76,29	„ 10,16	„ 4,41%

Die Analysen sind in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Privatdozent Dr. M. Furrer) ausgeführt worden.

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

<sup>1)</sup> K. Miescher und H. Kägi, Helv. **22**, 184 (1939).