

91. Über Steroide und Sexualhormone

(54. Mitteilung)¹⁾Die Anlagerung von Sauerstoff an $\Delta^{4,17}$ -21-Acetoxy-pregnadienon-(3)

von L. Ruzicka und Paul Müller.

(I. IV. 39.)

Vor kurzem haben wir ein neues Verfahren beschrieben, das, ausgehend von 17-Vinyl-testosteron über das $\Delta^{4,17}$ -21-Brompregnadienon-(3), in guter Ausbeute zum $\Delta^{4,17}$ -21-Acetoxy-pregnadienon-(3) führt²⁾. Diese Verbindung ist von Interesse als Ausgangsstoff für synthetische Versuche in der Pregnenreihe, und wir versuchten daher, ihre Zugänglichkeit noch weiter zu verbessern. Dies ist in der Tat gelungen, da wir einen neuen Weg zur Gewinnung von 17-Vinyl-testosteron auf finden konnten. Das war erwünscht, weil die Herstellung von 17-Vinyl-testosteron bisher aus Δ^5 -17-Vinyl-androstendiol durch Dehydrierung der Hydroxylgruppe in Stellung 3 erfolgte³⁾, die Schwierigkeiten bietet und mit unbefriedigender Ausbeute verläuft. Wir versuchten daher, das gut zugängliche 17-Äthinyl-testosteron durch partielle Reduktion der Acetylengruppe in 17-Vinyl-testosteron umzuwandeln. Dies gelingt überraschend glatt, trotz Anwesenheit einer α, β -ungesättigten Ketogruppe, durch katalytische Hydrierung mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Pyridin. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff geht die Hydrierung nur sehr langsam weiter und es ist daher möglich, das primäre Hydrierungsprodukt, das 17-Vinyl-testosteron, in ausgezeichneter Ausbeute (mindestens 90%) zu erhalten. Wir wählten Pyridin als Lösungsmittel, da das 17-Äthinyl-testosteron in den für katalytische Hydrierungen sonst üblichen Lösungsmitteln relativ schwer löslich ist.

Die von uns aufgefundene bequeme Herstellungsmethode für 17-Vinyl-testosteron macht das $\Delta^{4,17}$ -20-Acetoxy-pregnadienon-(3), bzw. das $\Delta^{4,17}$ -Pregnadienol-(20)-on-(3), zu einer gut zugänglichen Verbindung. Wir haben daher einige der geplanten Versuchsserien zur weiteren Umwandlung dieser Stoffe begonnen und berichten hier über Teilresultate.

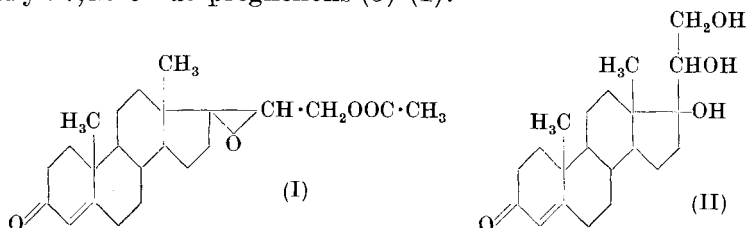
Die Anlagerung von Sauerstoff an die semicyclische Doppelbindung von $\Delta^{4,17}$ -20-Acetoxy-pregnadienon-(3) mit Phtalmonopersäure in ätherischer Lösung führte zur Herstellung der ent-

¹⁾ 53. Mitteilung, Helv. **22**, 707 (1939).

²⁾ Helv. **22**, 416 (1939). In dieser Mitteilung ist bei Formel VII für das $\Delta^{4,17}$ -21-Acetoxy-pregnadienon-(3) ein Druckfehler übersehen worden. Es sollte heissen R = CH₃COO und nicht R = CH₃CO.

³⁾ Helv. **21**, 597 (1938).

sprechenden Oxidoverbindung, des bei 125° schmelzenden Δ^4 -21-Acetoxy-17,20-oxido-pregnenon-(3) (I):



Durch Anlagerung von 2 Hydroxylgruppen nach *Criegee* mit Osmiumtetroxyd erhielten wir ein Triol, das Δ^4 -17(β),20,21-Tri-oxy-pregnenon-(3) (II), das bei 190° schmilzt¹⁾.

Beide Verbindungen zeigen, wie zu erwarten war, das für α , β -ungesättigte Ketone charakteristische Absorptionsspektrum (Max. bei 2400 Å, $\log \epsilon = 4,1$). Das Triol hat voraussichtlich dieselbe Konfiguration am Kohlenstoffatom 17, wie die von *Reichstein* aus der Nebennierenrinde isolierten Verbindungen (β -Reihe), da es *Serini*, *Logemann* und *Hildebrand*²⁾ gelungen ist, nach der gleichen Methode aus Δ^{17} -Allo-pregnen-diol-(3,21) ein Tetrol herzustellen, das mit Substanz K von *Reichstein* identisch war.

Wir werden demnächst über einige andere Verbindungen dieser Reihe und deren weitere Umwandlungen berichten.

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

Experimenteller Teil³⁾.

Katalytische Hydrierung von 17-Äthynyl-testosteron zu 17-Vinyl-testosteron.

70 mg eines 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysators werden in 10 cm³ reinem Pyridin mit Wasserstoff vorreduziert. Das Lösungsmittel nimmt dabei während 3 Stunden nur etwa 3 cm³ Wasserstoff auf. Dann fügt man 310 mg 17-Äthynyl-testosteron hinzu, spült mit 0,5 cm³ Piperidin nach und schüttelt bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff. Die für 1 Mol berechnete Wasserstoffmenge wird in etwa 1½ Stunden aufgenommen. Die Lösung wird dann filtriert, im Vakuum eingedampft und der krystallisierte Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit verdünnter Salzsäure, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene 17-Vinyl-testosteron wird zur Reinigung aus Essigester umkrystallisiert. Man erhält 280 mg Substanz vom Smp. 140°. Die Identität wurde durch die Mischprobe mit einem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Präparat von 17-Vinyl-testosteron, das

¹⁾ Dessen Herstellung auf dem gleichen Wege ist vor einigen Tagen auch von *Logemann*, *Naturw.* **27**, 196 (1939), ohne nähere experimentelle Angaben mitgeteilt worden. ²⁾ *B.* **72**, 391 (1939). ³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

aus 17-Vinyl-androstendiol¹⁾ hergestellt worden war, und durch die Überführung in das bei 127° schmelzende $\Delta^{4,17}$ -21-Brom-pregnadienon-(3) und das bei 107° schmelzende $\Delta^{4,17}$ -21-Acetoxy-pregnadienon-(3)²⁾ nachgewiesen.

Δ^4 -21-Acetoxy-17, 20-oxido-pregnenon-(3).

180 mg $\Delta^{4,17}$ -21-Acetoxy-pregnadienon-(3)²⁾ wurden in 5 cm³ Äther gelöst und mit 25 cm³ einer ätherischen Lösung von Phtalmonopersäure (2 Atomen Sauerstoff entsprechend) versetzt. Nach 5-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur arbeitete man in üblicher Weise auf: die noch vorhandene Phtalmonopersäure wurde durch Zusatz von Thiosulfatlösung zerstört, die Ätherlösung mit Soda und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ist grösstenteils krystallin. Durch wiederholtes Umlösen aus Methanol lässt sich daraus eine einheitliche Oxidverbindung isolieren. Die Substanz schmilzt erst nach 20-stündigem Trocknen (Hochvakuum, 65°) scharf bei 125°.

$$[\alpha]_D = +99^\circ (\pm 1^\circ) \text{ (c = 1 in Dioxan)}$$

4,336 mg Subst. gaben 11,816 mg CO₂ und 3,413 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ Ber. C 74,16 H 8,66%

Gef. „ 74,31 „ 8,81%

Δ^4 -17(β),20, 21-Trioxo-pregnenon-(3).

227 mg $\Delta^{4,17}$ -21-Acetoxy-pregnadienon-(3) wurden in 30 cm³ Äther gelöst und mit 163 mg Osmiumtetroxyd versetzt. Man liess 100 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die Ätherlösung wurde dann vom ausgeschiedenen Reaktionsprodukt abgossen und dieses mit Äther gewaschen. Man erhielt auf diese Weise 360 mg eines braunschwarzen, pulvrigen Osmiumsäure-esters. Zur Spaltung erhitzte man mit 7,5 cm³ Wasser, 2,5 cm³ Alkohol und 1,25 g krystallisiertem Natriumsulfit 2 Stunden auf dem Dampfbad, filtrierte hierauf, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und extrahierte den Rückstand viermal mit Chloroform. Die getrocknete Chloroformlösung hinterliess nach dem Eindampfen einen farblosen Syrup, der mit wenig Methanol in der Kälte krystallisierte. Das erhaltene Δ^4 -17(β),20,21-Trioxo-pregnenon-(3) schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol bei 190°. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 160° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +62,6^\circ (\pm 1^\circ) \text{ (c = 1 in Dioxan)}$$

4,051 mg Subst. gaben 10,773 mg CO₂ und 3,395 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₄ Ber. C 72,38 H 9,26%

Gef. „ 72,52 „ 9,38%

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikrochemischen Abteilung (Leitung Priv. Doz. Dr. M. Furter) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule Zürich.

¹⁾ Helv. **21**, 600 (1938).

²⁾ Helv. **22**, 419 (1939).