

143. Über Steroide und Sexualhormone

(56. Mitteilung¹⁾)Überführung von Δ^5 -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) in Progesteron

von M. W. Goldberg und R. Aeschbacher.

(26. VIII. 39.)

Die Hydratisierung der dreifachen Bindung von 17-Oxy-17-äthinylderivaten der Androstan- und Androstenreihe mit Quecksilberoxyd und Borfluorid in Eisessig²⁾, oder mit Quecksilberacetat in neutralen Lösungsmitteln³⁾, führte zur Herstellung von neuen α -Oxy-ketonen, die jedoch nicht der Allo-pregnan- bzw. Pregnenreihe angehören, sondern einer neuen Reihe, deren Entstehung durch eine Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts der Ausgangsstoffe im Verlaufe der ausgeführten Reaktionen bedingt ist. Es war somit das eigentliche Ziel der Versuche, die Herstellung von 17-Oxy-20-keto-Derivaten der Allopregnan- bzw. der Pregnenreihe, insbesondere von 17-Oxy-progesteron, noch nicht erreicht worden.

Die Auffindung eines Hydratisierungsverfahrens, das die Herstellung der nicht umgelagerten Ketone aus den entsprechenden Acetylen-Derivaten ermöglicht, war daher erwünscht. Im Verlaufe der zu diesem Zwecke ausgeführten Versuche stiessen wir auf eine neue Möglichkeit, Wasser an die Acetylenbindung anzulagern. Die Hydratisierung von Δ^5 -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) verlief nach diesem Verfahren in der Tat ohne Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts, jedoch wurde gleichzeitig die Hydroxylgruppe in Stellung 17 unter Ausbildung einer neuen Doppelbindung abgespalten, so dass als Hauptprodukt der Reaktion das $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3)-on-(20) (II) entstand.

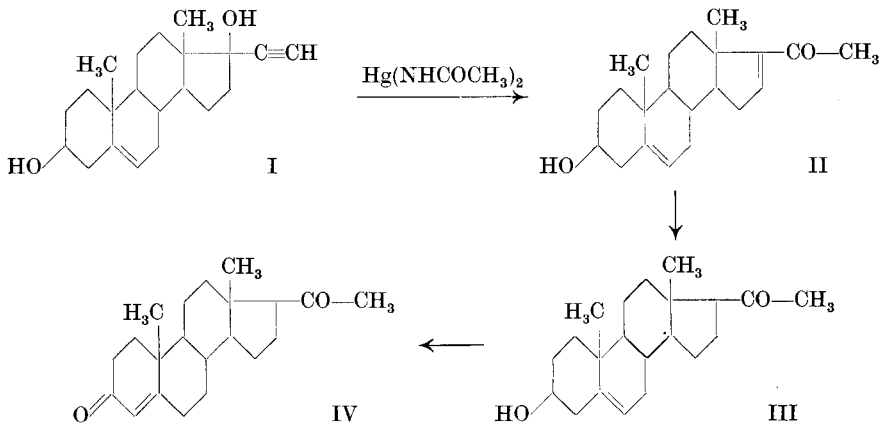
Das von uns angewendete Verfahren besteht darin, dass man 17-Äthynyl-androstendiol (I) mit dem Quecksilbersalz des Acetamids in alkoholischer Lösung erwärmt und das entstehende quecksilberhaltige Reaktionsprodukt mit Schwefelwasserstoff spaltet. Nach der im experimentellen Teil beschriebenen Aufarbeitungsmethode gelingt es leicht, in ziemlich guter Ausbeute eine bei 211—213⁰ schmelzende Verbindung zu isolieren, die als $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3)-on-(20) (II) erkannt wurde. Dieses doppelt ungesättigte Oxy-keton

¹⁾ 55. Mitt. Helv. **22**, 1178 (1939).

²⁾ L. Ruzicka und H. F. Meldahl, Helv. **21**, 1760 (1938); L. Ruzicka, K. Gätzi und T. Reichstein, Helv. **22**, 626 (1939).

³⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg und F. Hunziker, Helv. **22**, 707 (1939).

ist schon von *Butenandt* und *Schmidt-Thome*¹⁾ durch Umsetzung von $\Delta^{5,16}$ -17-Cyan-3-acetoxy-androstadien mit Methyl-magnesiumbromid hergestellt und durch partielle Hydrierung in Δ^5 -Pregnenol-(3)-on-(20) (III) übergeführt worden. Die Identität der von uns erhaltenen Substanz mit $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3)-on-(20) (II) ergab sich zunächst aus der Übereinstimmung der Schmelzpunkte des Acetats und des Oxims und des für das Acetat beobachteten Wertes der optischen Drehung mit den publizierten Angaben. Entsprechend den Erwartungen wies die Substanz im U. V.-Absorptionsspektrum die für α, β -ungesättigte Ketone charakteristische Bande mit einem Maximum bei 2400 Å auf (log. $\epsilon = 3,95$). Zur endgültigen Sicherstellung der Konstitution wurde die Substanz nach den Angaben von *Butenandt* mit *Raney-Nickel* zum Δ^5 -Pregnenol-(3)-on-(20) (III) hydriert und letzteres nach *Oppenauer* zum Progesteron (IV) oxydiert. Das auf diese Weise erhaltene Progesteron schmolz bei 127° und zeigte im Gemisch mit einem gleich schmelzenden Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.



Der Mechanismus der Entstehung von $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3)-on-(20) (II) aus 17-Äthynyl-androstendiol (I) unter der Einwirkung von Quecksilber-acetamid ist vorläufig noch ungeklärt. Ein Einblick wird wohl erst durch ein genaueres Studium der Reaktion an einfacheren Acetylderivaten möglich sein.

Die beschriebene Reaktion ist insofern von Bedeutung, als das $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3)-on-(20) zur Gewinnung von Progesteron dienen kann²⁾ und auf diese Weise bequem herstellbar ist.

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

¹⁾ B. **72**, 182 (1939).

²⁾ Vgl. B. **72**, 182 (1939).

Experimenteller Teil¹⁾.

$\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3)-on-(20) aus $\Delta^{5,17}$ -Äthynyl-androstendiol-(3,17).

2 g $\Delta^{5,17}$ -Äthynyl-androstendiol-(3,17)²⁾ und 4,1 g Quecksilberacetamid werden in 40 cm³ absolutem Äthylalkohol 20 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei alles in Lösung geht. Dann leitet man zur Spaltung des entstandenen quecksilberhaltigen Reaktionsproduktes Schwefelwasserstoff ein. Das ausfallende Quecksilbersulfid ist schwer filtrierbar, daher wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand erschöpfend mit Äther extrahiert, am zweckmässigsten in einem Soxhlet-Apparat. Die Ätherlösung wird zur Entfernung von gelöstem Acetamid mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Das auf diese Weise isolierte Reaktionsprodukt wird zur Reinigung einer chromatographischen Trennung unterworfen. Zu diesem Zwecke wird eine Säule aus 40 g aktiviertem Aluminiumoxyd in Benzol bereitet, das Reaktionsprodukt in möglichst wenig Aceton gelöst (es ist in Benzol schwer löslich) und durch die Aluminiumoxyd-Säule gegossen. Man wäscht mit Benzol nach, bis nichts mehr eluierbar ist, konzentriert die Benzollösung zur Entfernung des Acetons im Vakuum und giesst sie nochmals auf die Säule. Wenn beim Konzentrieren des ersten Benzoleluats nicht alles Aceton entfernt wurde, muss der Vorgang eventuell nochmals wiederholt werden; bleibt die Substanz jedoch haften, so kann in der üblichen Weise eluiert werden, zuerst mit Benzol, wobei man praktisch nichts erhält, und dann mit Äther. Das Äthereluat (1,3 g) enthält das $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3)-on-(20), das durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Methanol gereinigt wird. Smp. 211—213^o. Zur Analyse wird 20 Stunden im Hochvakuum bei 80^o getrocknet.

3,976 mg Subst. gaben 11,66 mg CO₂ und 3,47 mg H₂O
 $C_{21}H_{30}O_2$ Ber. C 80,22 H 9,61%
 Gef. „ 80,03 „ 9,77%

Acetat. — 200 mg $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3)-on-(20) werden in einer Mischung von 2 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zweimal aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 175—177^o.

$[\alpha]_D^{20} = -30,1^o$ ($\pm 1,5^o$) (c = 0,91 in 95-proz. Äthylalkohol)

3,024 mg Subst. gaben 8,585 mg CO₂ und 2,435 mg H₂O
 $C_{23}H_{32}O_3$ Ber. C 77,49 H 9,05%
 Gef. „ 77,42 „ 9,01%

Oxim. — 50 mg $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-ol-(3)-on-(20) werden in methanolischer Lösung mit 100 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 100 mg Natriumacetat 1 Stunde gekocht. Man fügt Wasser hinzu und nutschts das ausfallende Oxim ab. Es wird aus Eisessig + Wasser umkrystallisiert. Smp. 219—220^o unter Zersetzung.

4,317 mg Subst. gaben 0,174 cm³ N₂ (20^o, 723 mm)

$C_{21}H_{31}O_2N$ Ber. N 4,25 Gef. N 4,46%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **20**, 1280 (1937).

Umwandlung von $\Delta^{5,16}$ -Pregnen-ol-(3)-on-(20) in Progesteron.

200 mg $\Delta^{5,16}$ -Pregnen-ol-(3)-on-(20) wurden nach den Angaben von *Butenandt* und *Schmidt-Thomé*¹⁾ zum Δ^5 -Pregnenol-(3)-on-(20) hydriert und letzteres nach *Oppenauer*²⁾ zu Progesteron oxydiert. Dieses schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methylalkohol bei 127° und zeigte beim Mischen mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

$[\alpha]_D = +185,3^\circ$ ($\pm 2,5^\circ$) ($c = 0,68$ in 95-proz. Äthylalkohol)

3,678 mg Subst. gaben 10,811 mg CO₂ und 3,119 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₂ Ber. C 80,22 H 9,61%

Gef. „ 80,16 „ 9,49%

Die Analysen sind unter der Leitung von Herrn *H. Gubser* ausgeführt worden.

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

144. Über Steroide und Sexualhormone

(57. Mitteilung)³⁾

Die Anlagerung von Anilin an Δ^5 -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17)

von M. W. Goldberg und R. Aeschbacher.

(26. VIII. 39.)

Die Anlagerung von aromatischen Aminen an Acetylderivate ist bisher wenig untersucht worden. Zu erwähnen sind in erster Linie die Arbeiten von *Koslow* und Mitarbeitern⁴⁾, die aus Anilin und Acetylen unter dem Einfluss katalytisch wirkender Schwermetallsalze (CuCl, CuCl₂, AgNO₃, HgCl₂ u. ä.) ein Kondensationsprodukt erhielten, das bei der Destillation Chinaldin lieferte. Die Reaktion liess sich in analoger Weise auch mit anderen aromatischen Aminen ausführen. Vor kurzem haben *Loritsch* und *Vogt*⁵⁾ die Anlagerung von Anilin und Äthyl-anilin an 1-Heptin bzw. 3-Octin beschrieben, die unter Anwendung von Quecksilberoxyd und Borfluorid als Katalysator erfolgte. Mit Anilin entstanden die entsprechenden Anile und aus dem Heptin und Äthyl-anilin ein Enamin.

Wir haben noch vor dem Erscheinen der Publikation von *Loritsch* und *Vogt* einige Versuche ausgeführt, die die Anlagerung von Anilin an Δ^5 -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) und dessen Diacetat bezweckten. Dies gelang uns in einfacher Weise, indem wir das

¹⁾ B. **72**, 182 (1939). ²⁾ R. **56**, 141 (1937).

³⁾ 56. Mitt. Helv. **22**, 1185 (1939).

⁴⁾ *N. Koslow* und Mitarb. C. **1936**, II, 1926; **1937**, I, 868, 4100, 4101; **1937**, II, 2528, 4036; **1938**, II, 2375.

⁵⁾ *J. A. Loritsch* und *R. R. Vogt*, Am. Soc. **61**, 1462 (1939).