

158. Über Steroide und Sexualhormone

(58. Mitteilung¹⁾)

Umwandlung von 17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) in Pregnadienol-(3)

von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und E. Hardegger.

(31. VIII. 39.)

Die katalytische Hydrierung von Δ^5 -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) erfolgt so, dass primär 1 Mol Wasserstoff an die Acetylen-Gruppe angelagert wird. Bei Anwendung eines schwachen und selektiv wirkenden Katalysators, beispielsweise von Palladium-Calciumcarbonat²⁾, gelingt es daher ein einheitliches Dihydroderivat, das Δ^5 -17-Vinyl-androstendiol-(3,17) zu erhalten. Dieses Reduktionsprodukt weist eine reaktionsfähige tertiäre Vinylcarbinol-Gruppierung auf und ist somit zu mannigfaltigen Umwandlungen befähigt. So kann es u. a. in den entsprechenden primären Alkohol umgelagert werden³⁾.

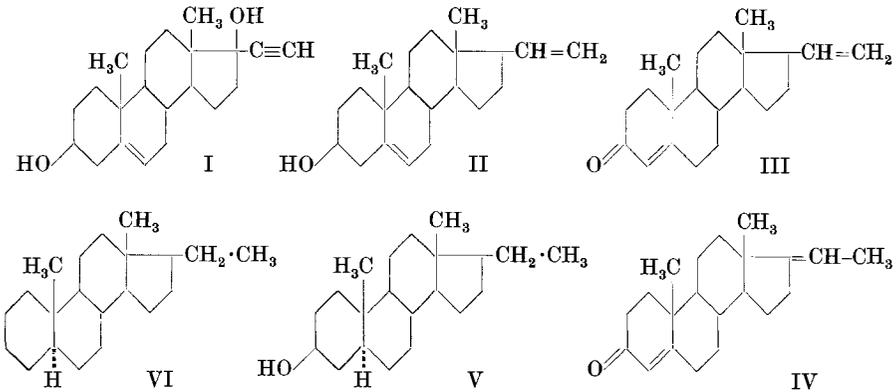
Die Hydroxylgruppe von Vinyl-carbinolen lässt sich in manchen Fällen reaktiv abspalten⁴⁾. Zur Ausführung dieser Reaktion kommen jedoch, wegen der leichten Hydrierbarkeit der Vinylgruppe, katalytische Reduktionsverfahren kaum in Frage. So wird z. B. das Δ^5 -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) mit *Raney*-Nickel als Katalysator nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff, in sehr guter Ausbeute in Δ^5 -17-Äthyl-androstendiol-(3,17) übergeführt⁵⁾; im intermediär entstehenden Δ^5 -17-Vinyl-androstendiol erfolgt somit die Hydrierung der Vinyl-Doppelbindung sehr viel leichter als die reduktive Abspaltung der tertiären Hydroxylgruppe.

Die Umwandlung von Δ^5 -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) (I) durch Anlagerung von 1 Mol Wasserstoff an die Acetylengruppe und nachfolgende reduktive Abspaltung der in Stellung 17 befindlichen Hydroxylgruppe sollte, falls sie ohne Umlagerung ausführbar wäre, zur Bildung von Δ^5 ,²⁰-Pregnadienol-(3) (II) oder der entsprechenden 17-*Iso*-Verbindung führen. Beide Verbindungen schienen uns

¹⁾ 57. Mitt. Helv. **22**, 1188 (1939).²⁾ L. Ruzicka, K. Hofmann und H. F. Meldahl, Helv. **21**, 597 (1938).³⁾ K. Miescher und C. Scholz, Helv. **22**, 120 (1939); L. Ruzicka und P. Müller, Helv. **22**, 416 (1939).⁴⁾ Vgl. z. B. die Bildung von Dihydro-myrcen aus Geraniol oder Linalool mit Natrium in flüssigem Ammoniak, Chablay, Ann. chim. [10] **8**, 193 (1927); G. Dupont, R. Du-lou und V. Desreux, Bl. [5] **6**, 83 (1939).⁵⁾ Helv. **21**, 597 (1938).

als Ausgangsstoffe für synthetische Versuche in der Pregnenreihe von Interesse.

Nach einigen Vorversuchen fanden wir, dass man bei der Behandlung von Δ^5 -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) (I) mit Natrium und Äthylalkohol in siedendem Xylol in der Tat in guter Ausbeute einen zweifach ungesättigten Alkohol vom Smp. 132—133° erhält, dessen Bruttoformel die erwartete Zusammensetzung $C_{21}H_{32}O$ aufweist.



Der bei 132—133° schmelzende Alkohol lässt sich leicht in der Kälte acetylieren, wobei man ein bei 143—144° schmelzendes, leicht verseifbares Acetat erhält. Durch Oxydation nach *Oppenauer* entsteht aus dem Alkohol ein Keton, das bei 143° schmilzt und demnach mit dem von *Butenandt* und *Schmidt-Thomé*¹⁾ aus 17-Äthyltestosteron durch Abspaltung von Wasser erhaltenen Δ^4 ,¹⁷-Pregnen-3-on (IV), das bei 135° schmilzt, nicht identisch zu sein scheint. Die Konstitution der letzteren Verbindung ist inzwischen sichergestellt worden²⁾.

Der Alkohol vom Smp. 132—133° nimmt bei der Hydrierung 2 Mol Wasserstoff auf. Das Tetrahydro-Derivat (V) schmilzt bei 137—138° und gibt mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Durch Oxydation geht es in ein bei 116—117° schmelzendes gesättigtes Keton über, dessen Hydrazone beim Erhitzen in Natriumäthylatlösung auf 200° unter Zusatz von Hydrazinhydrat³⁾ in sehr guter Ausbeute einen bei 84—85° schmelzenden gesättigten Kohlenwasserstoff liefert. Nach Schmelzpunkt und Mischprobe liegt Allo-pregnan (VI) vor, obzwar das von uns erhaltene Präparat einen etwas höheren Wert für die optische Drehung aufweist ($[\alpha]_D = +18^\circ$ in Chloroform),

¹⁾ B. **69**, 882 (1936).

²⁾ B. **71**, 1313 (1938).

³⁾ Vgl. *J. D. Dutcher* und *O. Wintersteiner*, Am. Soc. **61**, 1992 (1939).

als von *Steiger* und *Reichstein*¹⁾ für das aus Δ^5 -3-Oxy-21-acetoxypregnenon-(20) hergestellte Präparat ($[\alpha]_D = +12,7^\circ$ in Chloroform) angegeben wird²⁾. Das Tetrahydroderivat (V) ist somit als Allo-pregnanol-(3) und das bei 116—117^o schmelzende gesättigte Keton als Allo-pregnanon-(3) zu bezeichnen. Sowohl das Allo-pregnanol, als auch das Pregnadienol sind mit Digitonin fällbar. Dies war zu erwarten, da die sterische Anordnung der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 3 die gleiche sein muss, wie im Cholesterin (*trans*, bzw. β).

Die Konstitution der von uns aus 17-Äthynyl-androstendiol erhaltenen Verbindung als Pregnadienol-(3 β) steht somit fest. Eine Doppelbindung befindet sich in 5,6-Stellung, die Lage der anderen ist hingegen noch unsicher. Sie kann sich entweder in der ursprünglichen Lage zwischen den Kohlenstoffatomen 20 und 21 befinden, oder nach 17,20, evtl. sogar 16,17 verschoben sein. Die Tatsache, dass das von uns hergestellte Pregnadienon-(3) (evtl. III) nicht identisch zu sein scheint mit dem *Butenandt*'schen $\Delta^{4,17}$ -Pregnadienon-(3) (IV), schliesst die Möglichkeit der semicyclischen Lage der einen Doppelbindung in unseren Pregnadien-Derivaten nicht unbedingt aus, weil *cis-trans*-Isomerie im Sinne von VII und VIII vorliegen könnte.



Versuche zur genauen Feststellung der Lage dieser Doppelbindung sind inzwischen begonnen worden. Über das Ergebnis werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

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

Experimenteller Teil³⁾.

Pregnadien-ol-(3) aus Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-diol-(3, 17).

Zur gut gerührten Suspension von 27 g Natrium in 120 cm³ siedendem Xylol lässt man im Verlaufe von 15 Minuten eine Lösung

¹⁾ Helv. **21**, 161 (1938).

²⁾ Wir danken Herrn Prof. *Reichstein* für die Überlassung von Allo-pregnan und Pregnan zu Vergleichszwecken.

Das von uns erhaltene Allo-pregnan gab mit dem ähnlich schmelzenden und drehenden Pregnan (Smp. 82—83^o, $[\alpha]_D = +19,6^\circ$ in Chloroform) eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Für Pregnan und Allo-pregnan sind ähnliche Werte für die optische Drehung zu erwarten, da dies auch für Koprostan und Cholestan zutrifft ($[\alpha]_D = +25,1^\circ$ bzw. $+24,8^\circ$ in Chloroform).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

von 942 mg (3 Millimol) Δ^5 -17-Äthynyl-androstendiol-(3,17) in 55 cm³ absoluten Äthylalkohol zulaufen. Sobald die Masse dick wird, fügt man noch 60 cm³ Xylol und gegen Ende der Reaktion noch 16 cm³ absoluten Alkohol zu. Nach weiteren 15 Minuten ist alles Natrium verbraucht; man kühlt ab, gibt noch 60 cm³ 96-proz. Alkohol und dann 400 cm³ Wasser zu und verdünnt die farblose Xylolschicht mit Äther. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das auf diese Weise erhaltene kristallisierte Reaktionsprodukt wird mit 10 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid durch 20-stündiges Stehenlassen bei Zimmertemperatur acetyliert. Dann dampft man im Vakuum zur Trockne, nimmt in Äther auf, wäscht nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft die Ätherlösung ein. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Zusatz von Hexan. Man löst in 60 cm³ einer Benzol-Hexanmischung (1 : 2) und filtriert durch eine Säule aus 40 g aktiviertem Aluminiumoxyd. Es wird mit 250 cm³ der gleichen Mischung nachgewaschen, worauf nichts mehr abgelöst wird. Nach dem Eindampfen verbleiben 843 mg Pregnadien-ol-(3)-acetat in Form von farblosen Krystallen. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhält man 711 mg analysenreines Acetat, in Form von prachtvollen, bis 2 cm langen Nadeln, die bei 143—144° schmelzen. Zur Analyse trocknet man 6 Stunden im Hochvakuum bei 120°.

$$[\alpha]_D = -70,3^{\circ} (\pm 0,3^{\circ}) \quad (c = 5 \text{ in Chloroform})$$

3,689 mg Subst. gaben 10,905 mg CO₂ und 3,308 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₂	Ber. C	80,65	H	10,01%
	Gef. „	80,61	„	10,03%

Verseifung. 129 mg Pregnadienol-(3)-acetat werden mit 40 cm³ 0,1-n. methylalkoholischer Kalilauge 2 Stunden gekocht. Dann wird mit Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 110 mg Pregnadienol-(3), das aus Äthylalkohol in breiten dünnen Spiessen und aus Äther in Nadeln kristallisiert. Zur Analyse wird im Hochvakuum bei 120° sublimiert. Smp. 132—133°.

$$[\alpha]_D = -74^{\circ} (\pm 1^{\circ}) \quad (c = 1 \text{ in Chloroform})$$

3,415 mg Subst. gaben 10,504 mg CO₂ und 3,266 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₂ O	Ber. C	83,94	H	10,74%
	Gef. „	83,88	„	10,70%

Pregnadien-on-(3).

204 mg Pregnadienol-(3) werden nach *Oppenauer*¹⁾ durch 14-stündiges Kochen mit 500 mg Aluminium-tert.-butylat in 15 cm³ Benzol

¹⁾ R. 56, 141 (1937).

und 12 cm³ Aceton oxydiert. Zum Aufarbeiten nimmt man in Äther auf, wäscht mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft den Äther im Vakuum weg. Es verbleiben 203 mg fast weisse Krystalle, die in 25 cm³ Hexan gelöst und an 10 g aktiviertem Aluminiumoxyd adsorbiert werden. Beim Eluieren mit viel Hexan erhält man schliesslich 179 mg des reinen Ketons, das nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 142—143° schmilzt. Zur Analyse wird bei 105° im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_D = +117,5^{\circ} (\pm 1^{\circ}) \quad (c = 1 \text{ in Chloroform})$$

3,708 mg Subst. gaben 11,504 mg CO₂ und 3,356 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₀ O	Ber. C 84,51	H 10,13%
	Gef. „ 84,60	„ 10,13%

Allo-pregnanol-(3).

500 mg $\Delta^{5,20}$ -Pregnadienol-(3) werden in 30 cm³ Äthylalkohol und 60 cm³ Eisessig gelöst und mit 200 mg vorreduziertem Platinoxyd hydriert. Im Verlaufe von 30 Minuten wird die für 2 Doppelbindungen berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kommt. Man filtriert vom Katalysator ab, verdünnt mit Wasser, neutralisiert die Essigsäure mit verdünnter Natronlauge, nimmt in Äther auf, wäscht die Ätherlösung mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Äthers krystallisiert man das Allo-pregnanol-(3) aus Äthylalkohol um. Smp. 137—138°. Zur Analyse wird 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +16^{\circ} (\pm 1^{\circ}) \quad (c = 1 \text{ in Chloroform})$$

3,730 mg Subst. gaben 11,33 mg CO₂ und 3,989 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₆ O	Ber. C 82,83	H 11,92%
	Gef. „ 82,83	„ 11,97%

Acetat. 50 mg Allo-pregnanol-(3) werden in 2 cm³ Pyridin mit 100 mg Acetanhydrid bei Zimmertemperatur 20 Stunden stehen gelassen. Dann wird im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und wieder eingedampft. Zur Analyse wird aus Aceton umkrystallisiert und 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 115 bis 116°.

3,718 mg Subst. gaben 10,923 mg CO₂ und 3,687 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₈ O ₂	Ber. C 79,71	H 11,05%
	Gef. „ 80,12	„ 11,10%

Allo-pregnanon-(3).

400 mg Allo-pregnanol-(3) werden in 20 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 230 mg Chromtrioxyd in 4 cm³ Eisessig und

1 cm³ Wasser versetzt. Man lässt 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, zerstört dann den Überschuss an Chromsäure durch Zusatz von Methanol und dampft im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wird in verdünnter Salzsäure und Äther gelöst, die Ätherlösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 366 mg Keton als gelatineartige Masse, die nur aus Äthylalkohol umzukristallisieren ist. Smp. 114—116°. Nach chromatographischer Reinigung steigt der Schmelzpunkt nicht weiter an. Das Keton verhält sich dabei wie ein einheitlicher Stoff und kann mit Petroläther eluiert werden (320 mg). Zur Analyse wird bei 110° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 116 bis 117°.

3,782 mg Subst. gaben 11,570 mg CO₂ und 3,820 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O	Ber. C 83,38	H 11,33%
	Gef. „ 83,43	„ 11,30%

Semicarbazon. 20 mg Allo-pregnanon-(3) lässt man mit 1 cm³ einer 5-proz. Semicarbazid-acetat-Lösung in Methanol über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann wird noch 1 Stunde am Wasserbad erwärmt, nach Abkühlen filtriert, mit Wasser und Äther gewaschen und aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Smp. gegen 230° unter Zersetzung.

1,903 mg Subst. gaben 0,200 cm³ N₂ (20°, 722 mm)

C ₂₂ H ₃₇ ON ₃	Ber. N 11,68	Gef. N 11,63%
---	--------------	---------------

Hydrazon. 120 mg Allo-pregnanon-(3), 0,2 cm³ Hydrazin-hydrat und 5 cm³ absoluter Äthylalkohol werden 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die heisse Lösung wird mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei sich der grösste Teil des Hydrazons feinkristallin ausscheidet. Aus den Mutterlaugen erhält man durch Verdünnen mit Wasser den Rest des Hydrazons. Es wird aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Smp. gegen 226° unter Zersetzung.

Allo-pregnan.

100 mg Allo-pregnanon-hydrazon, 0,2 cm³ Hydrazin-hydrat¹⁾ und eine Natrium-äthylat-Lösung aus 180 mg Natrium in 2,5 cm³ absolutem Äthylalkohol werden 8 Stunden im Rohr auf 200° erhitzt. Der Rohrinhalt wird mit Wasser versetzt, in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der kristallisierte Rückstand wiegt 89 mg und schmilzt bei 81—83°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol erhält man reines, bei 84—85° schmelzendes Allo-pregnan. Die Mischprobe mit dem von *Steiger* und *Reichstein*²⁾ aus Δ⁵-3-Oxy-21-acetoxy-

¹⁾ Vgl. *J. D. Dutcher* und *O. Wintersteiner*, Am. Soc. **61**, 1992 (1939).

²⁾ *Helv.* **21**, 161 (1938).

pregnenon-(20) hergestellten Allo-pregnan zeigt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$$[\alpha]_D = + 18,0^{\circ} (\pm 0,7^{\circ}); \text{ (in Chloroform; } c = 1,388)^1$$

3,778 mg Subst. gaben 12,125 mg CO₂ und 4,252 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₆	Ber. C 87,42	H 12,58%
	Gef. „ 87,52	„ 12,59%

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

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg.
Technischen Hochschule Zürich.

159. Elektrolysen von Mischungen von Pivalinaten mit Nitraten

von *Fr. Fichter* und *Raymond Gunst*²⁾.

(29. VIII. 39.)

1. Einleitung.

Von den Salzen der isomeren Säuren C₅H₁₀O₂ sind bis jetzt der Mischelektrolyse mit Nitraten unterworfen worden die Isovalerianate³⁾ und die Methyl-äthyl-acetate⁴⁾. Zur Vervollständigung haben wir nun die Salze der Dimethyl-propansäure = β -Methyl-propan- β -carbonsäure = Trimethyl-essigsäure = Pivalinsäure I herangezogen.

Unsere bisherigen Mischelektrolysen hatten uns zum Schluss geführt, dass die wichtigste Vorstufe für Bildung organischer Nitratsäure der aus der Fettsäure entstehende ungesättigte Kohlenwasserstoff ist⁵⁾. Darum erschien die Pivalinsäure besonders geeignet, denn nach *J. Petersen*⁶⁾ gibt sie von allen Valeriansäuren die höchste Ausbeute an ungesättigten Kohlenwasserstoffen; er fand als Produkte der Elektrolyse der Alkalipivalinate viel Isobutylen II, wenig β -Butylen III, ferner Trimethyl-carbinol IV (nach ihm durch Wasseraufnahme aus Isobutylen hervorgegangen) und den nach der *Kolbe*'schen Synthese entstandenen Kohlenwasserstoff Hexamethyl-äthan V:

¹⁾ Eine zweite Bestimmung mit einem nochmals gereinigten Präparat ergab $[\alpha]_D = + 17,9^{\circ} (\pm 1,6^{\circ})$ ($c = 1,286$ in Chloroform).

²⁾ Auszug aus dem zweiten Teil der Dissertation *Raymond Gunst*, Basel 1939.

³⁾ *Fr. Fichter* und *F. Metz*, *Helv.* **19**, 880 (1936).

⁴⁾ *Fr. Fichter* und *Paul Sutter*, *Helv.* **21**, 1401 (1938).

⁵⁾ *Atti X. Congresso internaz. di Chimica* **3**, 140 (1939); *Tr. Electrochem. Soc.* **75**, 86 (1939).

⁶⁾ *Z. physikal. Ch.* **33**, 295 (1900).