

153. Über Steroide.

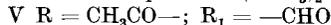
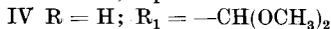
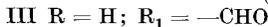
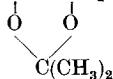
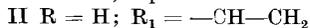
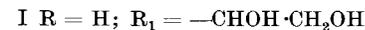
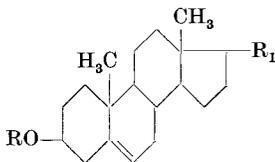
(27. Mitteilung)¹⁾

Homologe der Keimdrüsenhormone III. 20-Nor-pregnenolon

von K. Miescher, F. Hunziker und A. Wettstein.

(17. IX. 40.)

Nachdem wir in der 25. Mitteilung²⁾ das 20-Nor-progesteron beschrieben hatten, berichten wir hier über die Herstellung des 20-Nor-pregnenolons (Δ^5 -17-Formyl-androsten-3*t*-ol, Formel III). Es wurde entsprechend dem Nor-progesteron durch Glykospaltung mit Perjodsäure von Δ^5 -Pregnen-3*t*, 20, 21-triol (I) bereitet. Letzteres entstand gemäss den Angaben von *Steiger* und *Reichstein*³⁾ durch Reduktion des 21-Acetoxy-pregnen-3*t*-ol-20-on nach *Meerwein-Ponndorf* und nachfolgende vollständige Verseifung. Um ein von nicht reduziertem Ketol und anderen Verunreinigungen sicher freies Produkt zur Verfügung zu haben, wurde es über das gut krystallisierende, leicht lösliche 20, 21-Acetonid (II) gereinigt. Die Wiederabspaltung des Acetons ergab ein Gemisch der beiden stereoisomeren Triole (I), die sich durch die Konfiguration am C-Atom 20 unterscheiden. Durch wiederholtes Umkrystallisieren der Acetonverbindung wurde möglicherweise das eine Stereoisomere gegenüber der ursprünglichen Zusammensetzung des Gemisches angereichert, denn das aus dem Acetonid regenerierte Triol (I) schmolz bei 223—228°, während *Steiger* und *Reichstein*³⁾ für das direkt erhaltene einen Smp. von 206—216° angeben. Ein sterisch einheitlicher Stoff dürfte aber auch jetzt nicht vorliegen, da sich derartige stereoisomere Alkohole erfahrungsgemäss schwer trennen lassen. Für den Abbau mit Perjodsäure, bei dem das Asymmetriezentrum am C-Atom 20 verschwindet, ist dies aber unerheblich.



So lieferte das Gemisch der beiden Triole (I) nach mehrstündigem Stehen in Dioxanlösung mit der gleichen Gewichtsmenge Perjodsäure

¹⁾ 26. Mitteilung siehe *Helv.* **23**, 764 (1940).

²⁾ K. Miescher, F. Hunziker und A. Wettstein, *Helv.* **23**, 400 (1940).

³⁾ M. Steiger und T. Reichstein, *Helv.* **21**, 171 (1938).

in wenig Wasser Δ^5 -20-Nor-pregnenolon (III). In reinem Zustand stellt es ein fein krystallines mehliges Pulver dar, das in den üblichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme niedrig siedenden Petroläthers leicht löslich ist. Es schmilzt bei 148—153⁰, nachdem bei 130⁰ eine Umwandlung in derbe rundliche Krystallgebilde eintritt. Im Vakuum ist die Verbindung leicht sublimierbar. Sie gibt eine rasche, intensive Aldehydreaktion mit Silberdiamminlösung und kräftige Himbeerrotfärbung bei der Farbreaktion mit 1,4-Dioxy-naphthalin¹⁾.

Führt man die Glykolspaltung statt in Dioxan in Methanol aus, so entsteht das Dimethyl-acetal (IV). Es ist, wie der freie Aldehyd, feinkrystallin und schmilzt bei 185—189⁰. Man erhält es auch durch längeres Stehen des Aldehyds (III) in 5-proz. methanolischer Salzsäure.

Behandelt man den freien Aldehyd (III) bei Zimmertemperatur mit Acetanhydrid in Pyridin, so bildet sich sein Acetat (V), das in reinem Zustand in feinen glänzenden Nadeln vom Smp. 169—171⁰ krystallisiert. Der Aldehyd (III) wurde ferner noch durch die Bildung eines krystallisierten Semicarbazon vom Smp. 226—228⁰ sowie eines 2,4-Dinitrophenyl-hydrazons vom Zersp. 207—209⁰ charakterisiert.

Wie früher²⁾ mitgeteilt, erwies sich das 20-Nor-progesteron in Dosen von 5 mg im Corpus luteum-Hormon-Test an mit Oestron vorbehandelten Kaninchen noch als unwirksam. Neuere Befunde von Herrn Dr. *Tschopp* zeigen dagegen eine leichte Progesteronwirkung in höheren Dosen von 10 und 20 mg. Ferner beobachtete er im Kapauntest (6 Tage) bei täglichen Injektionen von 1 mg ein Kammwachstum von 30%. Dies entspricht einer internationalen Einheit. In der Homologenreihe steht das Nor-progesteron zwischen Androstendion und Progesteron. In der Tat zeigt es, wenn auch in erheblich abgeschwächtem Masse, die Eigenschaften beider Verbindungen.

Experimenteller Teil³⁾

Δ^5 -Pregnen-3 β ,20,21-triol (I).

Die 20,21-Acetonverbindung (II) wurde nach der Methode von *Steiger* und *Reichstein*⁴⁾ aus Δ^5 -21-Acetoxy-pregnen-3 β -ol-20-on hergestellt. Das mehrmals aus Äther umkrystallisierte Produkt schmolz bei 157—163⁰. Die Acetonabspaltung wurde durch 3-stündiges Kochen in äthanolischer Essigsäure genau gleich ausgeführt, wie sie für die Verseifung der beiden sterisch einheitlichen Δ^4 -Pregnen-3-on-20,21-diol-acetonide beschrieben ist. Das aus Methanol umkrystallisierte Triol (I) schmolz bei 223—228⁰.

¹⁾ *H. Raudnitz* und *G. Puluj*, B. **64**, 2212 (1931); *K. Miescher* und Mitarb., Helv. **22**, 894, 1262 (1939).

²⁾ Helv. **23**, 400 (1940).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuum bestimmt.

⁴⁾ Helv. **21**, 171 (1938).

Δ^5 -17-Formyl-androsten-3*t*-ol; 20-Nor-pregnenolon (III).

250 mg Δ^5 -Pregnen-3*t*,20,21-triol wurden in 100 cm³ absolutem Dioxan gelöst. Die Lösung wurde mit 250 mg Perjodsäure in 15 cm³ Wasser 5 Stunden bei Zimmertemperatur unter Kohlendioxyd aufbewahrt. Nach Zugabe von 3 Tropfen Glycerin und Stehenlassen für eine weitere Stunde wurde im Vakuum weitgehend eingedampft und nach Zusatz von 50 cm³ Wasser noch einmal eingedampft. Es entstand ein feiner weisser Niederschlag. Er wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösungen mit eiskalter verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft (vor jedem Umschütteln wurde die Luft in den Scheidetrichtern durch Kohlendioxyd verdrängt).

Der Rückstand erstarrte im Vakuum völlig zu einer weissen, feinkrystallinen Masse von sammtartigem Aussehen und wog 205 mg. Er liess sich nach Abtrennung eines kleinen öligen Vorlaufes (bis 110°) leicht bei 130—140° unter 0,01 mg Hg-Druck sublimieren. Das Sublimat schmolz bei 148—153° (bei 130° verwandelte sich die Schmelzprobe in derbe rundliche Krystallgebilde). Für die Analyse wurde das Krystallinat nochmals sublimiert.

3,285 mg Subst. gaben 9,59 mg CO₂ und 2,99 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,47 H 10,01%

Gef. „ 79,67 „ 10,18%

$[\alpha]_D^{21} = -14,5^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,547$ in Chloroform).

Dimethyl-acetal (IV).

a) Direkt aus dem Glykol (I). (Nach Versuchen von *C. Meystre.*)

100 mg Δ^5 -Pregnen-3*t*,20,21-triol wurden in 40 cm³ Methylalkohol (stabilisiert gegen Perjodsäure) gelöst und mit 80 mg Perjodsäure in 10 cm³ Wasser über Nacht in Kohlendioxyd-Atmosphäre stehengelassen. Es wurde im Vakuum weitgehend eingeeengt und das Eindampfen nach 2-maligem Zusatz von je 10 cm³ Wasser wiederholt. Die ausgefallenen Krystalle wurden in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus wenig Äther umkrystallisiert und die Krystalle mit Äther-Pentan nachgewaschen. Man erhielt 50 mg feinkrystallines Acetal vom Smp. 185—189°. Aus der Mutterlauge wurden noch 20 mg gewonnen. Es gab keine deutliche Reaktion mit Silberdiamminlösung, hingegen starke Weinrotfärbung mit 1,4-Dioxy-naphthalin. Nach Sublimieren bei 140° unter 0,03 mm Hg-Druck schmolz die Substanz unverändert.

3,619 mg Subst. gaben 10,08 mg CO₂ und 3,39 mg H₂O

C₂₂H₃₆O₃ Ber. C 75,82 H 10,41%

Gef. „ 76,02 „ 10,48%

b) Durch Acetalisierung des Aldehyds (III).

Dasselbe Acetal wurde erhalten durch 48-stündiges Stehen von 55 mg (III) in 10 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Salzsäure und Aufarbeitung wie im vorhergehenden Versuch. Schmelzpunkt, Mischprobe und Elementarzusammensetzung bestätigen die Identität.

Acetat (V).

110 mg nicht völlig reines Nor-pregnenolon aus einem Vorversuch wurden in 2 cm³ Pyridin gelöst und mit 2 cm³ Acetanhydrid 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der Verteilung zwischen Äther und Wasser wurde die Ätherlösung mit eiskalter, verdünnter Sodalösung, Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; der grösstenteils kristallisierte Rückstand wurde zweimal aus Hexan umkristallisiert. Es bildeten sich schöne Nadeln vom Smp. 169—171°. Zur Analyse wurde bei 145° unter 0,01 mm Hg-Druck sublimiert.

2,915; 2,988 mg Subst. gaben 8,19; 8,41 mg CO₂ und 2,37; 2,48 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₃ Ber. C 76,70 H 9,36%
 Gef. „ 76,67; 76,81 „ 9,10; 9,29%

$[\alpha]_D^{23} = -13,5^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,505$ in Chloroform)

Semicarbazon.

40 mg Aldehyd (III) wurden in 10 cm³ Dioxan gelöst und mit der Lösung von 180 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 220 mg kristallisiertem Natriumacetat in 5 cm³ Wasser 8 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen und Verdünnen mit Wasser fiel ein weisser Niederschlag aus. Er wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Auf dem Filter blieb eine klebrige Masse, die noch positive Aldehydreaktion mit Silberdiamminlösung und mit 1,4-Dioxy-naphthalin zeigte. Sie wurde in wenig heissem Dioxan gelöst, die Dioxanlösung zwischen Äther und Wasser verteilt. Die Ätherschicht wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Beim Wiederaufnehmen des Ätherrückstandes in Äther blieb ein Teil als sandige Masse ungelöst. Sie wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Die Schmelzprobe zersetzte sich bei 226—228°. Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 110° getrocknet.

1,118; 1,503 mg Subst. gaben 0,114; 0,153 cm⁵ N₂ (22°, 740 mm)

C₂₁H₃₃O₂N₃ Ber. N 11,68 Gef. N 11,49; 11,47%

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon.

35 mg Aldehyd (III) wurden in 10 cm³ abs. Methanol gelöst und 20 mg 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin sowie 1 Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt. Es wurde 10 Stunden gekocht, das Reaktionsgemisch etwas eingengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Den orange ge-

färbten Niederschlag saugte man ab, wusch ihn mit Wasser, wässrigem Methanol, reinem Methanol und Äther nach und krystallisierte ihn aus wässrigem Methanol um. Das gelbe, sandige Produkt zeigte einen Zersp. von 207—209°.

1,230 mg Subst. gaben 0,130 cm³ N₂ (23°, 745 mm)

C₂₆H₃₄O₅N₄ Ber. N 11,62 Gef. N 11,95%

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

154. Über Steroide.

(28. Mitteilung¹⁾).

Homologe der Keimdrüsenhormone IV.

Höhere Homologe des Pregnenolons und Progesterons²⁾

von A. Wettstein.

(17. IX. 40.)

Nachdem sich gezeigt hatte³⁾, dass beim Übergang von Progesteron zu seinem nächst niederen Homologen, dem 20-Norprogesteron, schon ein erheblicher Abfall der Wirkung eintritt, interessierte die Frage nach dem Verhalten der höheren Homologen, die in 21-Stellung des Pregnangerüstes zusätzlich einen Kohlenwasserstoffrest tragen. Ihre Synthese führt über die entsprechenden homologen Pregnenolone. Zur Darstellung der letzteren wurden zwei Wege benutzt. Beide gehen vom Δ^5 -3*t*-Acetoxy-ätiocolensäure-chlorid⁴⁾ (I) aus.

Der erste Weg bedient sich der Malonestersynthese und wurde zunächst am Beispiel des Δ^5 -Pregnen-3*t*-ol-20-on's selbst versucht. Durch Kondensation des obigen Säurechlorids mit Natrium-malonester, sowie anschließende Verseifung und Decarboxylierung liess sich denn auch glatt das genannte Oxyketon IIa bzw. sein Acetat IIIa erhalten. Zu den Homologen übergehend, wurde das Säurechlorid in analoger Weise mit Natrium-methyl-, Natrium-äthyl-, und Natrium-isoamyl-malonester umgesetzt und so das Δ^5 -21-Methyl- bzw. Δ^5 -21-Äthyl- bzw. Δ^5 -21-Isoamyl-pregnen-3*t*-ol-20-on

¹⁾ 27. Mitteilung s. Helv. **23**, 1367 (1940).

²⁾ Teil eines Vortrages vom 28. II. 40 vor der *Basler Chemischen Gesellschaft*. S. a. Helv. **23**, 388 (1940).

³⁾ K. *Miescher*, F. *Hunziker* und A. *Wettstein*, Helv. **23**, 400, 1367 (1940).

⁴⁾ M. *Steiger* und T. *Reichstein*, Helv. **20**, 1040, 1164 (1937).