

172. Über Steroide und Sexualhormone.

(117. Mitteilung¹).

Neue Derivate und Umwandlungsprodukte von Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-diol-(3 β ,17 α) und Δ^5 -Pregnen-20-on-diol-(3 β ,17 α)

von E. Hardegger und C. Scholz.

(12. IX. 45.)

Vor einiger Zeit²) beschrieben wir die Herstellung von 17 α -Oxy-20-keto-Verbindungen der Steroid-Reihe aus Acetylen-carbinolen vom Typus des Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-diols-(3 β ,17 α) (I). Die in guter Ausbeute durchgeführte Reaktion liess es aussichtsreich erscheinen, 17,20-Oxy-ketone zur Bereitung von im Ringe D ungesättigten Steroiden mit einer Oxy- bzw. Ketogruppe am C-Atom 20 zu verwenden.

Trotz zahlreicher Versuche war es uns nicht möglich, die früheren Angaben bezüglich Ausbeute und Einheitlichkeit der Reaktionsprodukte zu reproduzieren³). Für die beabsichtigten Umwandlungen schien es deshalb zweckmässiger, von den leichter zugänglichen Estern des Δ^5 -Pregnen-20-on-diols-(3 β ,17 α) (II) bzw. des Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-diols-(3 β ,17 α) (I) auszugehen. Nach ergebnislosen Versuchen im Monoacetat (Ia) die tertiäre Oxygruppe mit Anthrachinon- β -carbonsäurechlorid umzusetzen, konnte mit Stearylchlorid das Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-diol-3 β -acetat-17 α -stearat (Ib) hergestellt werden. Die Überführung des Acetat-stearats (Ib) in Δ^5 -Pregnen-20-on-diol-3 β -acetat-17 α -stearat (IIb) durch Hydratisierung mit Borfluorid-Äther und Quecksilberoxyd in Acetanhydrid-Eisessig gelang ohne Schwierigkeiten⁴). Bei der alkalischen Verseifung des Δ^5 -Pregnen-20-on-diol-3 β -acetat-17 α -stearats wurde, wie in Analogie mit dem Diacetat (Ic) zu erwarten war⁵), Δ^5 -3 β ,17 α -Dioxy-17 α -methyl-D-homo-androsten-17-on (IV) erhalten. Überraschenderweise erwies sich das Keton (IIb) bei hohen Temperaturen, z. B. bei kurzem Sieden unter Atmosphärendruck, als recht beständig. Aus den nach längerem Kochen von (IIb) entstandenen Zersetzungsprodukten konnte auf chromatographischem Wege kein Δ^5 ,16-Pregnen-20-on-3 β -ol-acetat (IIIa) isoliert werden⁶).

¹) 116. Mitt. Helv. **28**, 1049 (1945).

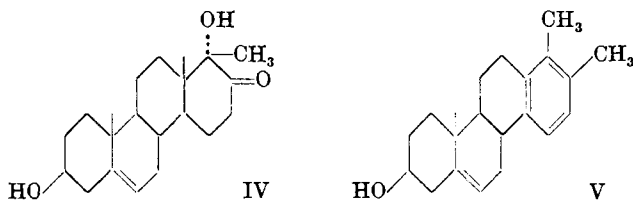
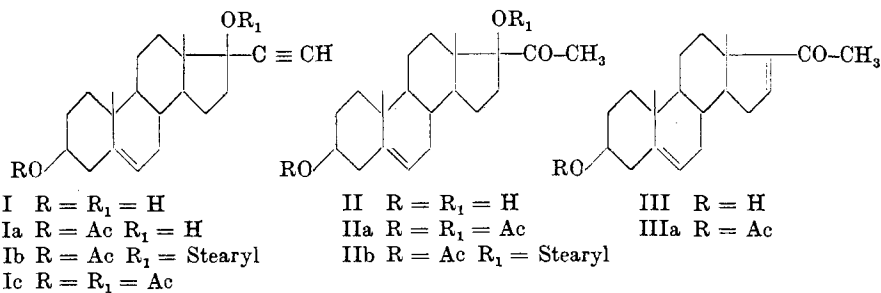
²) M. W. Goldberg, R. Aeschbacher und E. Hardegger, Helv. **24**, 680 (1943).

³) Für neuere Präparate von Δ^5 -3 β ,17 α -Dioxy-pregnen-20-on (II) fanden wir bei gleicher opt. Drehung wie früher den um 30° tieferen Smp. von 163°.

⁴) Vgl. dazu Helv. **21**, 1760 (1938).

⁵) Helv. **22**, 626 (1939)

⁶) Vgl. dazu die thermische Spaltung von Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 α -benzoxy-pregnen-20-on, Helv. **26**, 1009 (1943).



Im Hinblick auf die Umwandlung verschiedener tertiärer Acetylen-carbinole zu α, β -ungesättigten Ketonen unter der Einwirkung von Ameisensäure¹⁾ versuchten wir erneut, diese Reaktion auf Verbindungen der Steroid-Reihe zu übertragen. Es schien dabei nicht ausgeschlossen, aus Äthynyl-androstendiol-(3 β , 17 α) (I) in einer Operation zum $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-20-on-3 β -ol (III) zu gelangen. In orientierenden Versuchen konnten nach der Behandlung von (I) mit Ameisensäure 2 kristallisierte Verbindungen $C_{21}H_{28}O$ und $C_{21}H_{26}$ isoliert werden. Die erstere der beiden Verbindungen gab bei der Acetylierung mit Pyridin und Acetanhydrid ein Acetat $C_{23}H_{30}O_2$, welches sich im Schmelzpunkt und besonders in der stark negativen optischen Drehung ($[\alpha]_D = -250^\circ$) von dem $\Delta^{5,16}$ -3 β -Acetoxy-pregnadien-20-in ($[\alpha]_1 = -60^\circ$) unterscheidet. Da die Struktur dieser von *Shoppee* und *Prins* kürzlich beschriebenen²⁾ Verbindung auf Grund ihrer Herstellungsweise und ihrer Umsetzungen mit Sicherheit feststeht, ist anzunehmen, dass der von uns mit Ameisensäure hergestellten Verbindung gleicher Bruttozusammensetzung nicht mehr das ursprüngliche Steroidskelett zugrunde liegt. Diese Vermutung wird durch das U.V.-Absorptionsspektrum gestützt, dessen Maximum bei 270 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,7$) möglicherweise auf das Vorliegen eines aromatischen und demzufolge 6-gliedrigen D-Ringes³⁾ hinweist. Auf Grund dieser Feststellungen kann angenommen werden, dass auch dem früher⁴⁾ von *H. H. Inhoffen* und Mitarbeitern aus Äthynyl-testosteron mit Ameisen-

¹⁾ Z. B. *G. F. Fischer* und *K. Löwenberg*, A. **475**, 183 (1929); *C. D. Hurd* und *R. E. Christ*, Am. Soc. **59**, 118 (1937).

²⁾ *Helv.* **26**, 1013 (1943).

³⁾ Vgl. dazu die Strukturformel (V).

⁴⁾ *H. H. Inhoffen*, *W. Logemann*, *W. Hohlweg* und *A. Serini*, B. **71**, 1032 (1938).

säure hergestellten, als $\Delta^{5,16}$ -3-Keto-pregnadien-20-in beschriebenen Präparat nicht die ihm zugewiesene Konstitution zukommt.

Die katalytische Hydrierung des Diacetoxy-ketons (IIa) mit *Raney*-Nickel unter Druck und erhöhter Temperatur gab als Hauptprodukt das gesättigte 3 β ,17 α -Diacetoxy-*allo*-pregnan-20-on¹⁾. Unter energischeren Hydrierungsbedingungen und mit Kupferchromit²⁾ als Katalysator entstand aus (IIa) unter Verlust eines Sauerstoffatoms ein einfach ungesättigtes Diacetat $C_{25}H_{38}O_4$, welches mit Platin unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zur gesättigten Verbindung $C_{25}H_{40}O_4$ hydriert wurde. Für diese beiden Diacetate steht mit Sicherheit lediglich fest, dass sie mit keinem der bekannten Δ^5 -Diacetoxy-pregnene bzw. Diacetoxy-*allo*-pregnane identisch sind. Ein zu Vergleichszwecken aus *trans*-D-Homo-androsteron mit Methylmagnesiumbromid und nachfolgender Acetylierung hergestelltes 3 β ,17 α -Diacetoxy-17 α -methyl-D-homo-androstan erwies sich ebenfalls verschieden von dem gesättigten Diacetat $C_{25}H_{40}O_4$.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba A.G.* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Δ^5 -Pregnen-20-on-3 β ,17 α -diol⁴⁾ (II).

Das aus Essigester kristallisierte, bei 162,5—163° schmelzende Dioxy-keton wurde zur Analyse 24 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,805 mg Subst. gaben 10,556 mg CO₂ und 3,264 mg H₂O

$C_{21}H_{32}O_3$ Ber. C 75,86 H 9,70%

Gef. „ 75,71 „ 9,60%

$[\alpha]_D = -82^\circ$ (c = 1,24 in Dioxan)

Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-diol-3 β -acetat-17 α -stearat (Ib).

2,4 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-17 α -oxy-17-äthynyl-androsten (Ia) ($[\alpha]_D = -115^\circ$, c = 1,0 in Dioxan), 14,5 cm³ Pyridin und 4,8 cm³ Stearylchlorid⁵⁾ wurden 24 Stunden im geschlossenen Rohr auf 95° erhitzt. Das chromatographisch gereinigte Stearat schmolz bei 82,5 bis 83,5°. Zur Analyse wurde das aus Äther-Methanol umkristallisierte Präparat 30 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,732 mg Subst. gaben 10,816 mg CO₂ und 3,616 mg H₂O

$C_{41}H_{66}O_4$ Ber. C 79,05 H 10,68%

Gef. „ 79,10 „ 10,84%

$[\alpha]_D = -54^\circ$ (c = 0,76 in Dioxan)

Δ^5 -Pregnen-20-on-diol-3 β -acetat-17 α -stearat (IIb).

Zu einer Auflösung von 1,25 g gelbem Quecksilberoxyd und 2,4 g Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-diol-3 β -acetat-17 α -stearat (Ib) in 50 cm³ Eisessig und 10 cm³ Acetanhydrid

¹⁾ *C. W. Shoppee* und *D. A. Prins*, *Helv.* **26**, 194 (1943).

²⁾ Hergestellt nach *Org. Synth.* **19**, 31 (1939).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁴⁾ Hergestellt nach *M. W. Goldberg*, *R. Aeschbacher* und *E. Hardegger*, *Helv.* **26**, 680 (1943); *C. W. Shoppee* und *D. A. Prins*, *Helv.* **26**, 212 (1943), fanden einen Smp. von 176—179° und eine spez. Drehung von -60° (in Chloroform).

⁵⁾ Hergestellt nach *G. Izar*, *Bioch. Z.* **40**, 403 (1912).

wurde 1 cm³ Bortrifluorid-Äther¹⁾ zugegeben. Nach 25 Stunden wurde die Mischung in Eiswasser gegossen und mit 500 cm³ 2-n. Natronlauge alkalisiert. Das in Äther aufgenommene Reaktionsprodukt schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Methanol bei 82,5—83°. Das Analysenpräparat (1,2 g) wurde 36 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

3,740 mg Subst. gaben 10,537 mg CO₂ und 3,565 mg H₂O
 $C_{41}H_{68}O_5$ Ber. C 76,82 H 10,69%
 Gef. „ 76,89 „ 10,67%
 $[\alpha]_D = -18^\circ$ (c = 0,90 in Dioxan)

Δ^5 -3 β ,17 α -Dioxy-17 α -methyl-D-homo-androsten-17-on.

100 mg Δ^5 -Pregnen-20-on-3 β -acetat-17 α -stearat (IIb) wurden 16 Stunden mit 2 cm³ 0,5-n. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Das durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Essigester und Sublimation im Hochvakuum von der Stearinsäure bzw. vom Kaliumstearat befreite Präparat schmolz bei 281—282°. Die Mischprobe mit Δ^5 -3 β ,17 α -Dioxy-17 α -methyl-D-homo-androsten-17-on anderer Herkunft gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Analysenpräparat wurde mehrmals im Hochvakuum sublimiert.

3,155 mg Subst. gaben 8,753 mg CO₂ und 2,757 mg H₂O
 $C_{21}H_{32}O_3$ Ber. C 75,86 H 9,70%
 Gef. „ 75,71 „ 9,77%

Einwirkung von Ameisensäure auf Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-3 β ,17 α -diol (I).

4 g Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-3 β ,17 α -diol wurden in 100 cm³ 90-proz. Ameisensäure während 1 Stunde im Sieden gehalten. Die Ameisensäure wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 200 cm³ 0,1-n. methanolischer Kalilauge 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Aus den chromatographisch gereinigten Neutralteilen wurden 1,2 g einer bei 176—177° schmelzenden Verbindung isoliert. Das aus Äther krystallisierte Analysenpräparat wurde 30 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,632 mg Subst. gaben 11,302 mg CO₂ und 3,062 mg H₂O
 $C_{21}H_{28}O$ Ber. C 85,08 H 9,52%
 Gef. „ 84,92 „ 9,44%
 $[\alpha]_D = -287^\circ$ (c = 1,18 in Dioxan)

Acetat: Das durch Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur erhaltene Präparat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Methanol bei 140—141°. Das Acetat wurde zur Analyse 60 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,735 mg Subst. gaben 11,179 mg CO₂ und 3,002 mg H₂O
 $C_{23}H_{30}O_2$ Ber. C 81,61 H 8,93%
 Gef. „ 81,68 „ 8,99%
 $[\alpha]_D = -250^\circ$ (c = 1,1 in Dioxan)

Bei 2-stündiger Einwirkung von heisser Ameisensäure auf das Äthynyl-diol (I) entstand in geringer Menge als Nebenprodukt ein nicht ganz rein erhaltener Kohlenwasserstoff vom Smp. 192—194°. Das Präparat wurde zur Analyse 24 Stunden bei 100° getrocknet.

2,308 mg Subst. gaben 7,620 mg CO₂ und 1,909 mg H₂O
 $C_{21}H_{28}$ Ber. C 90,59 H 9,41%
 Gef. „ 90,10 „ 9,26%

Katalytische Hydrierung von Δ^5 -Pregnen-20-on-3 β ,17 α -diol-diacetat (IIa).

Mit Raney-Nickel. Die in methanolischer Lösung während 24 Stunden bei 105° und 137 Atm. erhaltenen Hydrierungsprodukte wurden mit Pyridin und Acetanhydrid bei Zimmertemperatur nachacetyliert. Als einziger krystallisierter Anteil konnte nach chro-

¹⁾ Am. Soc. 55, 2858 (1933).

matographischer Reinigung in 50-proz. Ausbeute 3 β ,17 α -Diacetoxy-allo-pregnan-20-on vom Smp. 226—227° isoliert werden. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,762 mg Subst. gaben 9,883 mg CO₂ und 3,146 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ Ber. C 71,73 H 9,15%
Gef. „ 71,69 „ 9,36%

[α]_D = -2° (c = 0,70 in Dioxan)

Mit Kupferchromit. 5 g Δ^5 -Pregnen-20-on-3 β ,17 α -diol-diacetat, 50 cm³ Diäthyläther und 1 g Kupferchromit wurden 2 Stunden bei 200° und 210 Atm. Wasserstoffdruck geschüttelt. Das in Äther aufgenommene Reduktionsprodukt (4,7 g) wurde vom Katalysator abfiltriert und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol wurde eine kristallisierte Fraktion (1,15 g) erhalten, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 130,5—131,5° schmolz und sich mit Tetranitromethan gelb färbte. Das in dünnen Blättchen kristallisierte Analysenpräparat wurde 27 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,730 mg Subst. gaben 10,147 mg CO₂ und 3,194 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₄ Ber. C 74,59 H 9,52%
Gef. „ 74,24 „ 9,58%

[α]_D = -82° (c = 1,03 in Dioxan)

Benzol, Benzol-Äther und Äther eluierten unverändertes Ausgangsmaterial (IIa).

200 mg des bei 130,5—131,5° schmelzenden Diacetats C₂₅H₃₈O₄ wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit Platin aus 20 mg Platinoxid hydriert. Nach Aufnahme der für 1 Mol berechneten Menge Wasserstoff war die Hydrierung beendet. Das auf übliche Weise aufgearbeitete und chromatographisch gereinigte Präparat kristallisierte aus Äther-Methanol in dünnen Blättchen vom Smp. 134—136°. Das gegen Tetranitromethan gesättigte Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,710 mg Subst. gaben 10,089 mg CO₂ und 3,290 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₄ Ber. C 74,21 H 9,97%
Gef. „ 74,22 „ 9,92%

[α]_D = -36° (c = 0,87 in Dioxan)

3 β ,17 α -Diacetoxy-17 α -methyl-D-homo-androstan.

Zu einer *Grignard*'schen Lösung aus 10 g Methylbromid, 0,7 g Magnesium und 50 cm³ Äther wurde eine eisgekühlte, benzolische Lösung von 1,45 g 3 β -Acetoxy-D-homo-androsteron-(17)¹⁾ zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei 20° stehen gelassen und dann 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von Eis und verdünnter Salzsäure wurde die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die im Äther gelösten, neutral gewaschenen Produkte wurden mit Pyridin und Acetanhydrid 24 Stunden bei 110° acetyliert. Von dem an Aluminiumoxyd adsorbierten Acetatgemisch wurde mit Petroläther das bei 176—178° schmelzende 3 β ,17 α -Diacetoxy-17 α -methyl-D-homo-androstan abgelöst. Das aus Äther-Pentan in kleinen Prismen kristallisierte Diacetat wurde zur Analyse bei 160—170° im Hochvakuum sublimiert.

3,692 mg Subst. gaben 10,032 mg CO₂ und 3,229 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₄ Ber. C 74,21 H 9,97%
Gef. „ 74,15 „ 9,79%

[α]_D = -18° (c = 0,67 in Dioxan)

Benzol und Benzol-Äther 1:1 eluierten das 3 β -Acetoxy-17 α -oxy-17 α -methyl-D-homo-androstan, das nach viermaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan in Prismen vom Smp. 152,5—154°²⁾ anfiel. Zur Analyse wurde das Präparat bei 135° im Hochvakuum sublimiert.

¹⁾ M. W. Goldberg und E. Wyder, Helv. 26, 1142 (1943).

²⁾ Bisweilen wurde ein Smp. von 117—118° beobachtet.

3,780 mg Subst. gaben 10,547 mg CO₂ und 3,590 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₃ Ber. C 76,19 H 10,56%

Gef. „ 76,14 „ 10,63%

[α]_D = -40° (c = 0,49 in Dioxan)

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

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

173. Über Steroide und Sexualhormone.

(118. Mitteilung¹).

Über die Einwirkung von N-Brom-succinimid auf Δ^{20,22}- 3β-Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki.

(12. IX. 45.)

Bei der Oxydation von Δ^{20,22}-3β-Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (I) mit Selendioxyd in siedendem Essigsäure-anhydrid wird in ca. 30-proz. Ausbeute das Δ^{20,22}-3β-Acetoxy-21-oxy-nor-allo-cholensäure-lacton-(23 → 21) (II) erhalten²). Da die Ausbeuten bei dieser Umsetzung unbefriedigend sind, prüften wir neuerdings die Einwirkung von N-Brom-succinimid³) auf den genannten Ester (I) in der Hoffnung, das Lacton (II) dabei eventuell in etwas grösserer Menge zu erhalten. Trotz wechselnden Reaktionsbedingungen ist es uns aber nicht gelungen, das gesuchte Lacton (II) aus dem Bromierungsgemisch zu isolieren. In Ausbeuten, die jedoch 10% nicht überschritten, wurde ein neuer Körper gebildet, dem die Konstitution eines zweifach ungesättigten Lactons (III) zugeschrieben werden muss.

Neben den Resultaten der C,H-Analysen, die deutlich auf die Anwesenheit von 2 Doppelbindungen hinweisen, spricht vor allem das U.V.-Absorptionsspektrum der neuen Verbindung für diese Interpretation. Mit einer hohen Absorptionsbande von λ_{max} = 273 mμ reiht sich die Verbindung zwischen die einfach ungesättigten Lactone⁴), λ_{max} = 220 mμ, und das dreifach ungesättigte Dianhydro-gitoxigenin (IV), für welches Tschesche⁵) ein Absorptionsmaximum bei 340 mμ fand, ein.

N-Brom-succinimid oxydiert also wie erwartet den ungesättigten Ester (I) zum entsprechenden (23 → 21)-Lacton, greift aber auch

¹) 117. Mitt. vgl. Helv. **28**, 1355 (1945).

²) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **25**, 425 (1942).

³) K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann und E. Winkelmann, A. **551**, 80 (1942).

⁴) Vgl. L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **25**, 80 (1942).

⁵) R. Tschesche, B. **70**, 1556 (1937).