

142. Über Steroide und Sexualhormone

(55. Mitteilung¹⁾)Herstellung der $\Delta^{5,17}$ -3-Oxy-pregnadien-21-säure und ihrer Hydrierungsprodukte

von Pl. A. Plattner und W. Schreck.

(26. VIII. 39.)

Im Rahmen von Untersuchungen über den Anbau von Seitenketten an 17-Keto-steroiden haben wir die Einwirkung von Bromessigsäure auf trans-Dehydro-androsteron nach *Reformatzky* geprüft. Es schien uns dabei von besonderem Interesse, die als Ausgangsstoff für weitere Umsetzungen geeignete $\Delta^{5,17}$ -3-Oxy-pregnadien-21-säure II kennen zu lernen. Vor kurzem haben nun *Reichstein*, *Müller*, *Meystre* und *Sutter*²⁾ nach der erwähnten Methode die Δ^5 -3,17-Dioxy-androsten-17-essigsäure I hergestellt und dieselbe verschiedenen Umwandlungen unterworfen. Wir beschreiben daher im Folgenden die von uns erzielten Ergebnisse.

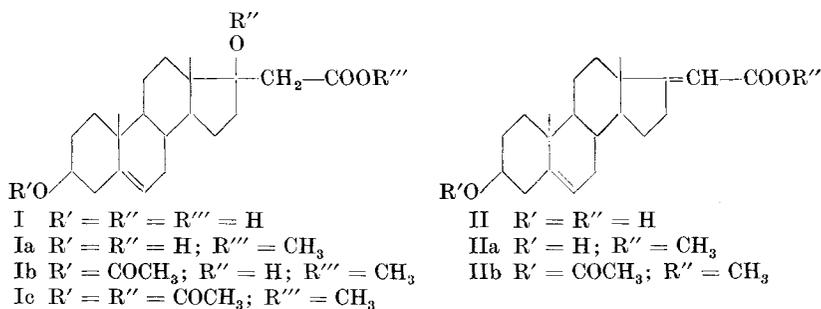
Bei der Darstellung der Dioxy-Säure I und ihrer funktionellen Derivate decken sich unsere Erfahrungen im wesentlichen mit denen von *Reichstein* und Mitarbeitern. Die Abspaltung der 17-Oxy-Gruppe liess sich recht glatt durch Destillation des Diacetyl-methylesters IIc im Vakuum erreichen. Dabei entstand unter Abspaltung von Essigsäure ein Produkt (Smp. 159°) der Zusammensetzung $C_{24}H_{34}O_4$, das nach seinen Eigenschaften als Acetyl-Methylester IIb anzusprechen ist. Dass die Wasserabspaltung die 17-Oxy-Gruppe betroffen hat und die neue Doppelbindung in Konjugation zur Estergruppe liegt, geht vorerst aus dem Spektrum der Verbindung (Fig. 1, Kurve 1) hervor, die bei ca. 2300 Å ein Extinktionsmaximum ($\log. \epsilon = 4,2$) aufweist. Weiter bewiesen wird diese Konstitution durch die nachfolgend beschriebenen Umsetzungen.

Totale Verseifung des Acetyl-methylesters IIb führt zur Oxy-säure II. Die durch Sublimation im Hochvakuum gereinigte Säure schmilzt bei 250°³⁾.

¹⁾ 54. Mitt. Helv. **22**, 755 (1939).

²⁾ Helv. **22**, 741 (1939).

³⁾ *Reichstein* und Mitarb. (l. c. S. 746) haben die Wasserabspaltung mit Thionylchlorid oder Kupfersulfat am Acetyl-methylester IIb untersucht. Sie erhielten eine Säure vom Smp. 218°, die, wie die Genannten auf Grund der Analyse annehmen, möglicherweise noch nicht ganz rein war. Sie könnte sich aber von der hier beschriebenen Säure auch durch cis-trans-Isomerie unterscheiden.



Durch Diazomethan wird die Oxy-säure II in ihren Methyl-ester IIa (Smp. 189°) übergeführt, dessen Spektrum (Fig. 1, Kurve 2) mit demjenigen des Acetyl-methylesters IIb übereinstimmt. Es hat also bei der Verseifung keine Verschiebung der zur Carboxylgruppe konjugierten Doppelbindung stattgefunden. Durch Oxydation des Oxy-methylesters IIa wurde der Ester der $\Delta^{4,17}$ -3-Keto-pregnadien-21-säure IIIa erhalten. Diese Verbindung ($[\alpha]_D = +80^\circ$) zeigt, verglichen mit dem Oxyester IIa ($[\alpha]_D = -73^\circ$) die bekannte Verschie-

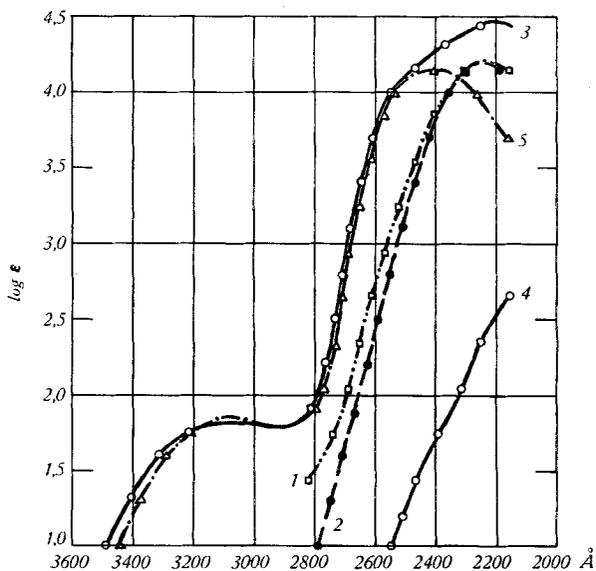
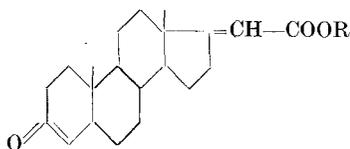


Fig. 1.

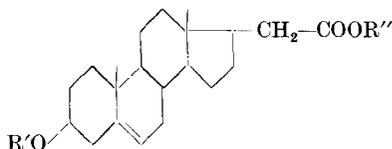
- Kurve 1 $\Delta^{5,17}$ -3-Acetoxy-pregnadien-21-säure-methylester (in Alkohol) IIb
- Kurve 2 $\Delta^{5,17}$ -3-Oxy-pregnadien-21-säure-methylester (in Alkohol) IIa
- Kurve 3 $\Delta^{4,17}$ -3-Keto-pregnadien-21-säure-methylester (in Alkohol) IIIa
- Kurve 4 Δ^5 -3-Acetoxy-pregnen-21-säure-methylester (in Alkohol) IVb
- Kurve 5 Δ^4 -3-Keto-pregnen-21-säure-methylester (in Alkohol) V

Die Kurve 3 ist praktisch identisch mit der Kurve, die durch Addition von 2 und 5 entsteht. Da die beiden absorbierenden Gruppen der Verbindung III voneinander unabhängig sind, so entspricht dieses Resultat den Erwartungen.

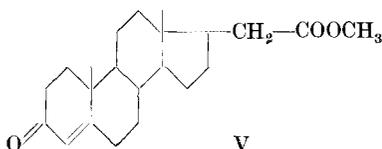
bung des Drehungswertes¹⁾ und auch im Spektrum (Fig. 1, Kurve 3) kommt die neu gebildete Konjugation deutlich zum Ausdruck. Die Säure III ist kürzlich von *Miescher, Wettstein* und *Scholz*²⁾ durch Oxydation des entsprechenden Aldehyds erhalten worden. Der Methyl ester der nach letzterer Methode gewonnenen Säure IIIa (Smp. 152—154°) war nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit unserem Präparat.



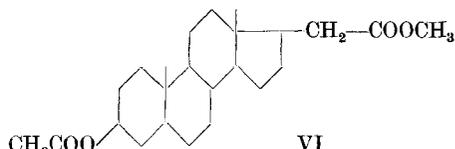
III R = H
IIIa R = CH₃



IV R' = H; R'' = H
IVa R' = H; R'' = CH₃
IVb R' = COCH₃; R'' = CH₃



V



VI

Die partielle Hydrierung des $\Delta^{5,17}$ -3-Acetoxy-pregnadien-21-säure-methylesters I Ib mit *Raney*-Nickel in Alkohol führt unter Aufhebung der konjugierten Doppelbindung zum Δ^5 -3-Acetoxy-pregnen-21-säure-methylester IVb. Diese Konstitution des Hydrierungsproduktes wurde vorerst durch das Fehlen einer nennenswerten Absorption (vgl. Fig. 1, Kurve 4) oberhalb 2200 Å wahrscheinlich gemacht. Es gelang ferner, die entsprechende Oxy-Verbindung IVa in den Δ^4 -3-Keto-pregnen-21-säure-methylester V überzuführen, in welchem die Lage der Doppelbindung sowohl durch das Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 5) als auch durch die Drehungsverschiebung³⁾ bewiesen wird. Als Nebenprodukt der Halbhydrierung des $\Delta^{5,17}$ -3-Acetoxy-pregnadien-21-säure-methylesters erhält man den total gesättigten Acetyl-methylester VI, der auch durch Hydrierung des zweifach ungesättigten Acetyl-methylesters I Ib mit Platindioxyd in Eisessig entsteht. Auf Grund letzterer Bildungsweise kann man der neuen Verbindung die Konstitution als 3-Acetoxy-allo-pregnan-21-säure-methylester zuschreiben.

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

¹⁾ Eine Zusammenstellung analoger Fälle vgl. *Helv.* **21**, 599 (1938).

²⁾ *Helv.* **22**, 894 (1939).

³⁾ *Helv.* **21**, 599 (1938).

Experimenteller Teil¹⁾.

Derivate der Δ^5 -3,17-Dioxy-androsten-17-essigsäure (I).

In diesem Abschnitt teilen wir unsere Beobachtungen mit, insofern sie die Angaben von *Reichstein* und Mitarbeitern²⁾ ergänzen.

Methylester Ia. Der Methylester krystallisiert aus wenig Methanol in grossen durchsichtigen Platten, die Krystall-Lösungsmittel enthalten und beim Trocknen im Vakuum opak werden und zerfallen. Das reinste, chromatographierte Produkt schmolz nach scharfem Trocknen bei 159°.

$$[\alpha]_D = -89^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,994 \text{ in Chloroform})$$

3,718 mg Subst. gaben 9,937 mg CO₂ und 3,155 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₄ O ₄	Ber. C 72,89	H 9,46%
	Gef. „ 72,88	„ 9,50%

Acetyl-methylester Ib. Im Chromatogramm gereinigtes Produkt schmolz bei 117°. Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -68^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,995 \text{ in Chloroform})$$

4,768 mg Subst. gaben 12,40 mg CO₂ und 3,78 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₆ O ₅	Ber. C 71,24	H 8,97%
	Gef. „ 70,93	„ 8,87%

Diacetyl-methylester Ic. Das Produkt scheint in zwei Krystallformen vom Smp. 113° resp. 121° zu existieren. Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -70^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,968 \text{ in Chloroform})$$

5,007 mg Subst. gaben 12,78 mg CO₂ und 3,79 mg H₂O

C ₂₆ H ₃₈ O ₆	Ber. C 69,91	H 8,58%
	Gef. „ 69,61	„ 8,48%

Δ^5 ,17-3-Acetoxy-pregnadien-21-säure-methylester (Iib).

90 mg reinen Δ^5 -3,17-Diacetoxy-pregnen-21-säure-methylesters (Smp. 113°) (Ic) wurden bei 15 mm Druck mit freier Flamme destilliert. Das Produkt hinterliess keinen Rückstand und das Destillat erstarrte langsam. Zweimal aus Methanol umkrystallisiert schmilzt das Wasserabspaltungsprodukt bei 157—158°.

Zur Darstellung grösserer Mengen wurde direkt von der rohen Δ^5 -3,17-Dioxy-androsten-17-essigsäure ausgegangen.

10 g der rohen Säure wurden mit Diazomethan methyliert und ergaben nach Verdampfen des Äthers 9,7 g rohen Methylester Ia. Dieser wurde mit 100 cm³ Acetanhydrid in einem Kölbchen mit angeschmolzenem Steigrohr im Ölbad während 36 Stunden am Rückfluss gekocht. In einem *Claisen*-Wurstkolben wurde darauf das Acetanhydrid abgedampft und der Rückstand bei 11 mm destilliert. Das Destillat betrug 7,6 g und ergab beim Umkrystallisieren aus Methanol 5,5 g Wasserabspaltungsprodukt vom Smp. 155°. Zur Ana-

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **22**, 744 (1939).

lyse wurde das Produkt mehrmals aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 159^o.

$[\alpha]_D = -69^{\circ} (\pm 2^{\circ})$ ($c = 1,01$ in Chloroform)
 3,700 mg Subst. gaben 10,127 mg CO₂ und 2,899 mg H₂O
 $C_{24}H_{34}O_4$ Ber. C 74,57 H 8,87%
 Gef. „, 74,63 „, 8,78%

$\Delta^{5,17}$ -3-Oxy-pregnadien-21-säure (II).

650 mg des Acetyl-methylesters IIb wurden mit 50 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde im Vakuum das Methanol vertrieben und die Lösung zur Entfernung neutraler Anteile ausgeäthert. Die wässrige Lösung wurde nun bei 120^o im Ölbad von Äther und Methanol völlig befreit, wobei eine Ausscheidung schwerlöslicher Salze eintrat. Dann wurde mit Salzsäure schwach angesäuert und 15 Minuten aufgeköcht. Die Oxy-säure schied sich dabei in weissen Flocken aus. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht und so 530 mg rohe Oxysäure erhalten. Das Produkt wurde im Hochvakuum bei 235^o sublimiert und schmolz dann bei 249—250^o.

$[\alpha]_D = -82^{\circ} (\pm 1^{\circ})$ ($c = 0,998$ in Dioxan)
 3,728 mg Subst. gaben 10,450 mg CO₂ und 3,042 mg H₂O
 $C_{21}H_{30}O_3$ Ber. C 76,32 H 9,15%
 Gef. „, 76,44 „, 9,13%

Methylester IIa. 500 mg sublimierte Säure wurden mit einem Überschuss an Diazomethanlösung versetzt, nach der Reaktion filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und an Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) chromatographiert. Das so gereinigte Produkt wurde aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 188—189^o Zur Analyse wurde eine Probe 10 Stunden bei 150^o im Hochvakuum getrocknet. Spektrum vgl. Fig. 1, Kurve 2.

$[\alpha]_D = -73^{\circ} (\pm 1^{\circ})$ ($c = 0,994$ in Dioxan)
 3,615 mg Subst. gaben 10,186 mg CO₂ und 3,072 mg H₂O
 $C_{22}H_{32}O_3$ Ber. C 76,70 H 9,36%
 Gef. „, 76,84 „, 9,51%

$\Delta^{4,17}$ -Pregnadien-3-on-21-säure-methylester (IIIa).

320 mg $\Delta^{5,17}$ -3-Oxy-pregnadien-21-säure-methylester wurden heiss in 8 cm³ Aceton gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 0,8 g Aluminium-t.-butylat in 32 cm³ absolutem Benzol zugefügt und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Hierauf wurde mit verdünnter Schwefelsäure und Äther versetzt und die Ätherlösung mit Wasser und Bicarbonat gewaschen. Nach dem Verdampfen verblieben 350 mg ölige schwach gelbe Krystalle. Dieser Rückstand wurde direkt in Benzol gelöst und chromatographisch gereinigt. Das Hauptprodukt der Reaktion schmolz dann nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 151—152^o. Mit Tetrannitromethan

gibt es keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde bei 120° 10 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Spektrum vgl. Fig. I, Kurve 3.

$[\alpha]_D = +80^\circ (\pm 1^\circ)$ ($c = 1,00$ in Dioxan)
 3,718 mg Subst. gaben 10,525 mg CO₂ und 2,969 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₀ O ₃	Ber. C	77,15	H	8,83%
	Gef. „	77,20	„	8,93%

Δ^5 -3-Acetoxy-pregnen-21-säure-methylester (IVb).

400 mg Platinoxid wurden in 200 cm³ Feinsprit vorreduziert. Dazu gab man 4,00 g $\Delta^{5,17}$ -3-Acetoxy-pregnadien-21-säure-methylester. Die in Alkohol schwer lösliche Substanz wurde durch schwaches Erwärmen in Lösung gebracht und während der Hydrierung stets auf etwa 60° gehalten, bis ca. $\frac{3}{4}$ der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen war. Der restliche Wasserstoff wurde bei Zimmertemperatur eingeführt. Nach der Aufnahme von 265 cm³ (Ber. 1 Mol = 267 cm³) wurde die Hydrierung unterbrochen, der Katalysator abfiltriert und die Lösung zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Benzol-Hexan 1:4 gelöst und über 150 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptfraktion, 3,5 g, war dann nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Hexan rein und schmolz bei 128—129°. Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet. Spektrum vgl. Fig. 1, Kurve 4.

$[\alpha]_D = -57^\circ (\pm 1^\circ)$ ($c = 1,00$ in Chloroform)
 3,758 mg Subst. gaben 10,225 mg CO₂ und 3,145 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₆ O ₄	Ber. C	74,19	H	9,34%
	Gef. „	74,20	„	9,36%

Δ^5 -3-Oxy-pregnen-21-säure (IV).

3,0 g des Acetyl-methylesters IVb wurden mit 160 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Darauf wurde der grösste Teil des Methanols im Vakuum verdampft und aus dem Rückstand nach Zusatz von 160 cm³ Wasser-Methanol (3:1) die neutralen Anteile ausgeäthert. Die alkalische Lösung wurde nun vom Methanol völlig befreit, mit Salzsäure auf Kongo angesäuert und kurz aufgeköcht. Nach dem Erkalten wurde die Säure abgenutscht und durch Sublimation im Hochvakuum und zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Methanol gereinigt. Das Produkt schmolz dann scharf bei 241—242°. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 235° sublimiertes Produkt.

$[\alpha]_D = -56,4^\circ (\pm 1^\circ)$ ($c = 0,985$ in Dioxan)
 3,465 mg Subst. gaben 9,638 mg CO₂ und 2,995 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₂ O ₃	Ber. C	75,86	H	9,70%
	Gef. „	75,85	„	9,67%

Methylester IVa. 610 mg der Säure IV wurden in Äther mit Diazomethan umgesetzt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 cm³ Benzol-Hexan (1:1) gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Hexan

war das Produkt rein und schmolz scharf bei 132—133°. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = -63,5^{\circ} (\pm 1^{\circ})$ ($c = 0,977$ in Dioxan)
 3,718 mg Subst. gaben 10,405 mg CO₂ und 3,263 mg H₂O
 $C_{22}H_{34}O_3$ Ber. C 76,26 H 9,89%
 Gef. „ 76,32 „ 9,82%

Eine Probe des Produktes, mit Pyridin-Acetanhydrid in der Kälte acetyliert, ergab den Acetyl-methylester IVb vom Smp. 128—129° (Mischschmelzpunkt keine Erniedrigung).

4⁴-Pregnen-3-on-21-säure-methylester (V).

400 mg 4⁵-3-Oxy-pregnen-21-säure-methylester IVa wurden heiss in 8 g Aceton gelöst. Dazu wurden 800 mg Aluminium-t.-butylat in 32,5 cm³ Benzol gegeben. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde über Nacht 20 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde im Vakuum das Aceton verdampft, in Äther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure, Bicarbonat und Wasser gewaschen. Der Rückstand der Ätherlösung wurde in Hexan-Benzol (1:1) gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptfraktion war nach weiterem zweimaligem Umkrystallisieren aus Hexan rein und schmolz bei 146—147°. Das Produkt gibt mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde bei 120° 10 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Spektrum vgl. Fig. 1, Kurve 5.

$[\alpha]_D = +84^{\circ} (\pm 1^{\circ})$ ($c = 0,991$ in Dioxan)
 3,728 mg Subst. gaben 10,473 mg CO₂ und 3,095 mg H₂O
 $C_{22}H_{32}O_3$ Ber. C 76,70 H 9,36%
 Gef. „ 76,61 „ 9,29%

3-Acetoxy-allo-pregnan-21-säure-methylester (VI).

1,00 g 4^{5,17}-3-Acetoxy-pregnadien-21-säure-methylester IIb wurde mit Platin (erhalten durch Vorreduktion von 300 mg Platindioxyd) hydriert. Es wurden sehr rasch und gleichmässig 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Platins und Verjagen des Eisessigs im Vakuum verblieb ein krystallisierter Rückstand. Dieser wurde in 30 cm³ Hexan-Benzol (1:1) gelöst und chromatographisch gereinigt. Die Hauptfraktion des Chromatogramms wurde weiter dreimal aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 150—151°. Das Produkt war gegen Tetranitromethan gesättigt. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = 0^{\circ} (\pm 1^{\circ})$ ($c = 1,00$ in Dioxan)
 3,683 mg Subst. gaben 9,978 mg CO₂ und 3,282 mg H₂O
 $C_{21}H_{38}O_4$ Ber. C 73,81 H 9,81%
 Gef. „ 73,88 „ 9,97%

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