



Doctoral Thesis

Ueber Umsetzungen von α -Halogen-ketonen der Steroid-Reihe Synthesen der 17-Methyl-progesterone A und B

Author(s):

Engel, Charles Robert

Publication Date:

1951

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000133488> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Prom.-Nr. 2024

B

Diss ETH

Über Umsetzungen
von α -Halogen-ketonen der Steroid-Reihe
Synthesen
der 17-Methyl-progesterone A und B

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich
zur Erlangung der
Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

Charles Robert Engel

dipl. Ingenieur-Chemiker

aus Paris (Frankreich)

Referent: Herr Prof. Dr. Pl. A. Plattner

Korreferent: Herr Privatdozent Dr. H. Heusser



Wien 1951

Manzsche Buchdruckerei

Zusammenfassung

Für die Partialsynthese von 6-gliedrigen, zweifach ungesättigten Steroidlactonen vom Typus der Scilla- und Krötengifte wurden Ketoläther von der Art des Desoxy-corticosteron-methyläthers als Ausgangsmaterial gewählt. Bei Versuchen, diese aus 21-Chlor-pregnenolon mit Kaliummethylat zu bereiten, trat jedoch eine Umlagerung des Gerüsts ein, die zu zwei an C 17 stereo-isomeren Δ^5 -3 β -Oxy-17-methyl-ätiolensäure-methylestern (A und B) führte. Dieses Resultat war nicht überraschend, da ähnliche Umlagerungen von α -Halogen-ketonen unter dem Einfluß von Alkali in der Literatur schon eingehend beschrieben wurden (FAWORSKY- und ASTON-GREENBURG-Umlagerungen).

Die Konstitution der beiden Ätioester A und B ließ sich einwandfrei sicherstellen und es konnten einige Hinweise erbracht werden, daß die Methyl-Gruppe an C 17 beim Ester A die α -Stellung, diejenige des Esters B die β -Stellung einnimmt. Die beiden Ester ließen sich gut zu den isomeren 17-Methyl-progesteronen A und B aufbauen, von denen die Verbindung A ein höchst aktives Gestagen darstellt, während sich das 17-Methyl-progesteron B selbst in hohen Dosen als unwirksam erwies. In der Folge wurden verschiedene neue Methoden für die Herstellung des in biologischer Hinsicht wichtigen Ätioesters A ausgearbeitet, wobei Pregnenolon bzw. 17-Brom-pregnenolon-acetat als Ausgangsprodukte verwendet wurden.

Im Zusammenhang mit diesen Arbeiten wurden ebenfalls Versuche zur Synthese des noch unbekanntem 17-Methyl-desoxy-corticosterons unternommen. Es gelang, aus 17-Methyl-21-chlor-pregnenolon-acetat A das Δ^5 -3 β ,21-Diacetoxy-17-methyl-20-keto-pregnen A herzustellen, das als Vorstufe des 17-Methyl-desoxy-corticosterons A zu betrachten ist.

Versuche, aus Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-brom-21-jod-20-keto-pregnen — einem Zwischenprodukt bei der Herstellung von Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-methyl-ätiolensäure-methylester A aus Pregnenolon — das noch unbekanntem Δ^5 ,16-3 β ,21-Diacetoxy-20-keto-pregnadien zu bereiten, führten nicht zum gewünschten Ziele. Als einzige kristallisierte, gut charakterisierte Reaktionsprodukte der zahlreichen Umsetzungen konnten

nur die einer tieferen Oxydationsstufe entsprechenden Verbindungen: $\Delta^{5,13,15,17}$ - 3β -Acetoxy-18-nor-17,17a-dimethyl-D-homo-androstatetraen und $\Delta^{5,16}$ - 3β -Acetoxy-20-keto-pregnadien isoliert werden.

Schließlich gelang es, auf zwei verschiedenen Wegen, die bereits erwähnten Ketoläther vom Typus des Desoxy-corticosteron-methyläthers zu bereiten. 21-Methoxy-pregnenolon-acetat konnte nach einer Variante der ARNDT-EISTERTSchen Reaktion aus 21-Diazo-pregnenolon gewonnen werden, während sich der entsprechende Phenyläther aus 21-Brom-pregnenolon und Natriumphenolat ohne Umlagerung des Gerüsts bereiten ließ. Mit 21-Phenoxy-pregnenolon-acetat wurden zahlreiche Umsetzungen unternommen, so z. B. dessen Kondensation mit Bromessigester und Zink nach REFORMATSKY. Aus einem der beiden an C 20 isomeren 20-Oxy-norcholensäure-ester gelang es, durch alkalische Behandlung des entsprechenden 20-Acetats, Wasser abzuspalten. Der entstandene α,β -ungesättigte Ester erfuhr unter dem Einfluß von Pyridin und Acetanhydrid eine Umlagerung, die Gegenstand physikalischer und chemischer Untersuchungen wurde.