

217. Adolf Butenandt und Byron Riegel*): Über 6-Oxo-testosteron und verwandte Verbindungen.

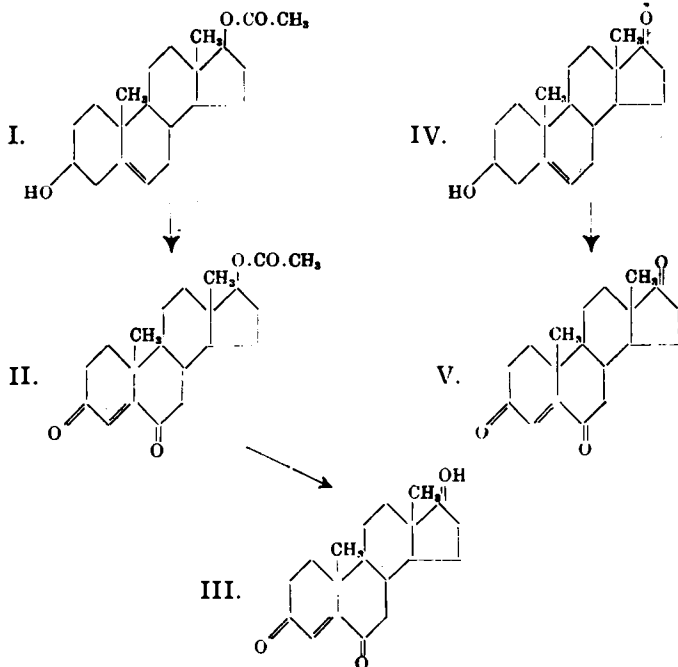
[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 22. April 1936.)

Im Rahmen unserer systematischen Spezifitätsuntersuchungen in der Reihe der männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormone haben wir uns für die Darstellung einer Reihe von Verbindungen interessiert, die sich von den Vertretern der Androsterongruppe durch einen höheren Oxydationsgrad, d. h. durch Eintritt von weiteren Doppelbindungen oder von Sauerstoffatomen, ableiten. Diese Stoffe haben Bedeutung für das Studium der Übergänge männlicher Prägungstoffe in weibliche.

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir das 6-Oxo-testosteron (III) und einige ihm nahestehende Umwandlungsprodukte¹⁾. Zu ihrer Darstellung haben wir das Δ^5 -Androstendiol-monoacetat²⁾ (I), bzw. das Dehydro-androsteron³⁾ (IV) nach der von Mauthner und Suida⁴⁾ am Cholesterin entwickelten Methode mit Chromtrioxyd-Eisessig in der Kälte oxydiert.

Das Δ^5 -Androstendiol-monoacetat (I) geht bei dieser Reaktion — dem Cholesterin entsprechend — in einer Ausbeute von etwa 20% in 6-Oxo-testosteron-acetat (II) über, das in gelben Prismen vom



* National Research Fellow in Medicine.

¹⁾ Eine vorläufige Mitteil. unserer Resultate findet sich in *Angew. Chem.* **49**, 13 [1936].

²⁾ Butenandt u. Hanisch, *B.* **68**, 1859 [1935]; *Ztschr. physiol. Chem.* **237**, 95 [1935].

³⁾ Butenandt, Dannenbaum, Hanisch u. Kudszus, *Ztschr. physiol. Chem.* **229**, 192 [1934], **237**, 57 [1935].

⁴⁾ *Monatsh. Chem.* **17**, 584 [1896].

Schmp. 198—201° (unkorr.) krystallisiert und die optische Drehung $[\alpha]_D^{25}$: —47.2° (in Aceton) zeigt. Es ist durch ein Absorptionsmaximum bei 252 μ ausgezeichnet, das dem des Cholestendions weitgehend entspricht (Fig. 1).

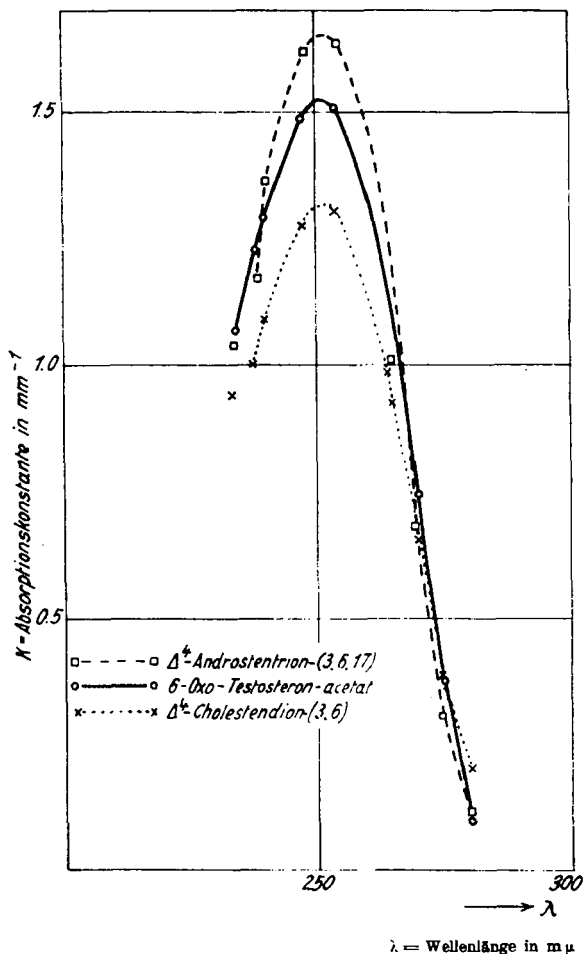
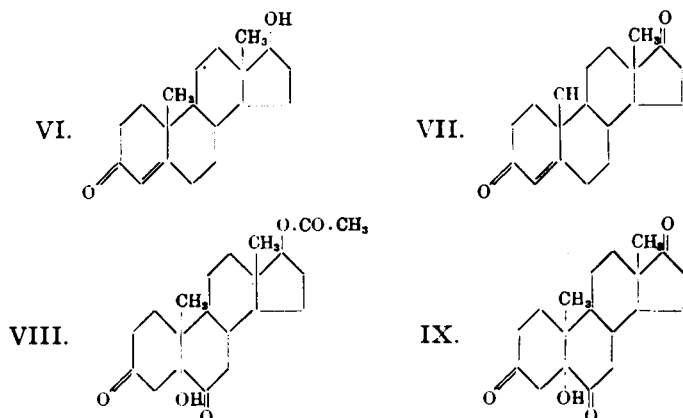


Fig. 1. Absorptions-Spektren.

Durch vorsichtige Umesterung des Acetates mit Hilfe von 0.1-proz. methylalkohol. Salzsäure in sehr verdünnter (0.1-proz.) Lösung wurde das freie 6-Oxo-testosteron (III) dargestellt. Es krystallisiert in langen, weißen Nadeln vom Schmp. 203—205° (unkorr.) und zeigt die optische Drehung $[\alpha]_D^{25}$: —58° (in Aceton).

Behandelt man das Dehydro-androsteron (IV) in gleicher Weise mit Chromtrioxyd, so erhält man erwartungsgemäß das Δ^4 -Androsten-trion-(3.6.17) (V) („6-Oxo-androstendion“); es krystallisiert in gelben Prismen vom Schmp. 216—217° (unkorr.), zeigt die optische Drehung $[\alpha]_D^{25}$: +42.1° (in Aceton) und ist ebenfalls durch ein Absorptionsmaximum bei 252 μ ausgezeichnet (Fig. 1).

Die physiologische Prüfung des 6-Oxo-testosterons und des Δ^4 -Androsten-trions-(3.6.17) hat ergeben, daß in beiden Verbindungen weibliche Prägungstoffe von der physiologischen Wirksamkeit des Follikelhormons vorliegen: $4 \times 500 \gamma$ 6-Oxo-testosteron-acetat bzw. Δ^4 -Androstentriion lösen bei kastrierten weiblichen Mäusen nach subcutaner Injektion in Sesamöl-Lösung an 50—60% der Versuchstiere die Vollbrunst-Reaktion aus. Da beide Stoffe in einer Gesamtdosis von 2 bzw. 4 mg kein Wachstum des Kapaunenkammes und mit insgesamt 16 mg (verteilt über 8 Tge.) keinen Einfluß auf die Entwicklung der Vesikulardrüse infantiler Rattenmännchen ausüben, kommt ihnen kein nennenswerter Charakter als männlicher Prägungsstoff zu. Dieses Ergebnis zeigt, daß die besonders hochwirksamen männlichen Hormone Testosteron (VI) und Δ^4 -Androstendion (VII) lediglich



durch den Eintritt einer weiteren Oxo-Gruppe in Konjugation zur Doppelbindung ihre physiologischen Eigenschaften grundlegend ändern und den Vertretern der Östrongruppe nahezurücken.

Bei der oben angegebenen Oxydation des Δ^5 -Androstendiol-monoacetates und des Dehydro-androsterons wurden neben den Δ^4 -ungesättigten 6-Oxo-Derivaten (II) und (V) in geringerer Ausbeute farblose, sauerstoffreichere Verbindungen isoliert. Ihre Summenformeln enthalten 1 Mol. Wasser mehr als die Hauptprodukte der Reaktion, und wir vermuten in ihnen das Androstan-dion-(3.6)-diol-(5.17)-monoacetat-(17) $C_{21}H_{30}O_6$ der Formel (VIII) und das Androstan-trion-(3.6.17)-ol-(5) $C_{19}H_{26}O_4$ der Formel (IX), die formal durch Addition von Wasser an die Doppelbindung der ungesättigten Verbindungen (II) und (V) herzuleiten sind. Wir sind mit dem Studium dieser im Versuchsteil näher beschriebenen Stoffe im Zusammenhang mit einer größeren Zahl von sauerstoffreicheren Verbindungen des gleichen Typus beschäftigt und kommen später auf sie zurück⁵⁾.

⁵⁾ Wir erwähnen in diesem Zusammenhang, daß auch die Untersuchung des 7-Oxo-androstendiols vom Schmp. 201°, $[\alpha]_D = -132.8^\circ$ (Angew. Chem. 49, 13 [1936]) fortgeführt wurde. Sie führte zur Darstellung des Δ^5 -Androsten-triols-(3.7.17) in Gestalt seines Tribenzoates (Schmp. 250—251°), aus dem durch Abspaltung von Benzoesäure das Dibenzoat des Δ^5, Δ^7 -Androstadien-diols-(3.17) vom Schmp. 211—213° bereitet wurde (E. Hausmann). Wir werden über diese Versuchsreihe nach dem Abschluß der physiologischen Prüfungen berichten.

Beschreibung der Versuche.

6-Oxo-testosteron-acetat (II).

0.4 g Androstendiol-monoacetat²⁾ (I) vom Schmp. 142—145° wurden in 20 ccm Eisessig suspendiert, mit einer Lösung von 0.48 g Chromtrioxyd (6 Atome Sauerstoff pro Mol.) in einer Spur Wasser versetzt und 10 Stdn. lang kräftig geschüttelt. Die Reaktionslösung erwärmte sich anfangs etwas, und das Ausgangsmaterial ging allmählich in Lösung. Nach weiterem 12-stdg. Stehenlassen wurde die Lösung mit 200 ccm Wasser versetzt und 3-mal mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser und Sodalösung gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der gelbgefärbte feste Rückstand der ätherischen Lösung wurde bei 130—140° im Hochvakuum sublimiert und bis zum konstanten Schmelzpunkt von 198—201° (unkorr.) aus Alkohol umgelöst. Ausbeute 83.7 mg = 20% d. Th.

$[\alpha]_D^{25}$: $-47.2^\circ \pm 1.4^\circ$ (in Aceton); Absorptionsmaximum bei 252 μ (Fig. 1).

5.294 mg Sbst.: 14.210 mg CO₂, 3.790 mg H₂O.

C₂₁H₂₈O₄. Ber. C 73.21, H 8.19. Gef. C 73.21, H 8.01.

Androstan-dion-(3.6)-diol-(5.17)-monoacetat-(17) (VIII) (?).

Das 6-Oxo-testosteron-acetat kann auch ohne Hochvakuum-Destillation gewonnen werden. Löst man den gelben Rückstand der ätherischen Lösung in 95-proz. Alkohol und läßt einige Zeit stehen, so fällt ein weißer, flockiger Niederschlag, der durch Filtrieren entfernt werden kann; nach Konzentration der alkohol. Lösung kristallisiert das 6-Oxo-testosteron-acetat in gelben Prismen, nach weiterem Einengen scheidet sich ein Gemisch aus gelben Prismen und weißen Nadeln ab. Durch Extraktion dieses Stoffgemisches mit wenig Äther kann man die weißen, in Äther leichter löslichen Nadeln von den gelben Prismen trennen. Beide gelb kristallisierenden Fraktionen werden vereinigt, sie bestehen aus 6-Oxo-testosteron-acetat und können durch Umlösen aus Alkohol gereinigt werden. Der Rückstand des Ätherextraktes liefert durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol die weißen Nadeln in reiner Form; sie schmelzen bei 229—231°, werden aber erst bei 239—241° vollkommen flüssig.

$[\alpha]_D^{25}$: $-29.9^\circ \pm 1.3^\circ$ (in Aceton).

5.224 mg Sbst.: 13.310 mg CO₂, 3.890 mg H₂O.

C₂₁H₃₀O₆. Ber. C 69.57, H 8.34. Gef. C 69.49, H 8.33.

6-Oxo-testosteron (III).

Die Verseifung des 6-Oxo-testosteron-acetates zum freien Alkohol hat große Schwierigkeiten bereitet, die Anwendung von alkalischem Medium erwies sich als unzweckmäßig. Die besten Ergebnisse wurden durch Umesterung erzielt:

Eine 0.1-proz. Lösung des Acetates in 0.1-proz. wasserfreier methylalkohol. Salzsäure wurde 2 Stdn. auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt, im Vakuum stark eingengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieb ein rot gefärbtes Öl, das durch Sublimation im Hochvakuum bei 140—150° und durch Umlösen aus Aceton und Äther gereinigt wurde: Lange, weiße Nadeln vom Schmp. 203—205° (unkorr.). Ausbeute: Aus 51.6 mg Acetat wurden 18.4 mg 6-Oxo-testosteron erhalten (40% d. Th.).

$[\alpha]_D^{25}$: -58° (in Aceton).

3.672, 3.593, 4.177 mg Sbst.: 10.065, 9.880, 11.520 mg CO_2 , 2.870, 2.600, 3.150 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$. Ber. C 75.27, H 8.67.
Gef. „ 74.76, 75.00, 75.24, „ 8.74, 8.10, 8.44.

Δ^4 -Androsten-trion-(3.6.17) (V).

1.40 g Chromtrioxyd wurden in einer Spur Wasser gelöst und zu einer Auflösung von 1 g Dehydro-androsteron in 45 ccm Eisessig hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht geschüttelt, anschließend mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nach dem Waschen mit Sodalösung und Wasser über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; der gelb gefärbte Rückstand wurde mehrfach aus Alkohol umgelöst; aus dem überwiegend gelben Krystallisat konnte eine kleine Menge einer in weißen Rosetten anfallenden Verbindung ausgelesen werden. Die gelben Prismen (Androstentriion) schmelzen bei $216-217^\circ$ (unkorr.). Ausbeute etwa 25%.

$[\alpha]_D^{25}$: $+42.1^\circ \pm 1.4^\circ$ (in Aceton).

5.171 mg Sbst.: 14.385 mg CO_2 , 3.660 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3$. Ber. C 75.95, H 8.19. Gef. C 75.87, H 7.92.

Oxim: 21.6 mg Androstentriion, 60 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid und 100 mg Natriumacetat wurden in etwa 80-proz. Alkohol gelöst und 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt; die in Äther löslichen Anteile schieden sich aus verd. Alkohol amorph ab, sie wurden aus Äther und Petroläther krystallin erhalten, zeigten jedoch keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern sinterten ab 188° , zersetzten sich allmählich bis $235-237^\circ$, wo vollständiges Schmelzen unt. Zers. eintrat.

3.210 mg Sbst.: 0.327 ccm N (24.0° , 762 mm).

$\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}_3$. Ber. N 12.17. Gef. N 11.74.

Die in Soda löslichen Anteile der Oxydation des Dehydro-androsterons stellten ein gelbes Öl dar, das teilweise in Benzol löslich war. Durch allmähliches Verdunsten des Lösungsmittels wurde aus den in Benzol löslichen Anteilen in sehr kleiner Ausbeute eine unbekannte Säure isoliert, die aus Essigester in schönen, weißen Prismen vom Schmp. $239-241^\circ$ (unkorr.) krystallisierte. $[\alpha]_D^{25}$: -12.5° (in Aceton).

Androstan-trion-(3.6.17)-ol-(5) (IX) (?).

Bei einer Oxydation von 2 g Dehydro-androsteron nach der vorstehend angegebenen Methode wurden 38.8 mg des weißen Krystallisates vom gelben Androstentriion getrennt. Letzteres kann auch durch Extraktion mit Benzol aus der Mischung beider Stoffe herausgelöst werden. Die weiße Substanz bildet schöne, prismatische Nadeln (aus Alkohol), die sich bei 225° verfärben und bei $248-249^\circ$ (unkorr.) schmelzen. Der Misch-Schmp. mit Androstentriion ($216/217^\circ$) liegt bei $207-209^\circ$.

$[\alpha]_D^{25}$: $+54.6^\circ$ (in Aceton).

5.200 mg Sbst.: 13.675 mg CO_2 , 3.660 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4$. Ber. C 71.65, H 8.23. Gef. C 71.72, H 7.88.

Die weißen Krystalle können im Hochvakuum bei 165° ohne Zersetzung destilliert werden; sie sind stabil gegenüber 1-stdg. Kochen mit Essigsäure-anhydrid.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, und der Rockefeller Foundation für die Unterstützung unserer Arbeiten.