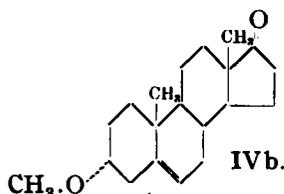
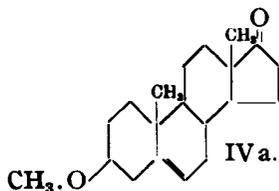
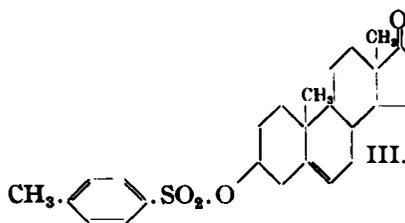
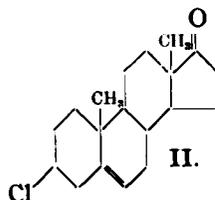
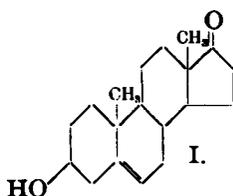


495. Adolf Butenandt und Wilhelm Grosse: Über eine einfache Darstellung des aus Männerharn isolierten Chlorketons $C_{19}H_{27}OCl$ (Dehydro-androsteryl-chlorids).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr u. d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 17. November 1936.)

Im Jahre 1933 wurde aus mit Salzsäure vorbehandeltem Männerharn ein ungesättigtes Chlorketon $C_{19}H_{27}OCl$ (II) vom Schmp. 157° (unkorr.) und mit einer optischen Drehung $[\alpha]_D^{20}$: $+15.5^{\circ}$ isoliert, das für die Konstitutionsermittlung des männlichen Prägungsstoffes Androsteron von entscheidender Bedeutung geworden ist¹⁾. Es konnte später gezeigt werden, daß dieses Chlorketon wahrscheinlich aus dem Dehydro-androsteron (I) des Männerharns unter dem Einfluß von Salzsäure entsteht und daß es durch Umsetzung des Dehydro-androsterons mit Chlorierungsmitteln wie Thionylchlorid darstellbar ist²⁾. Seine Konstitution ist eindeutig im Sinne der Formel II als „Dehydro-androsteryl-chlorid“ ermittelt worden.



Das Chlorketon II ist heute ein nicht unwichtiges Zwischenprodukt bei der Darstellung von Derivaten der Androsterongruppe, da sich sein bewegliches Chloratom leicht gegen andere Gruppen austauschen läßt. Seiner Verwendbarkeit stand jedoch die nicht leichte Zugänglichkeit entgegen, da der Austausch

¹⁾ Butenandt u. Dannenbaum, Ztschr. physiol. Chem. **229**, 192 [1934].

²⁾ Butenandt, Dannenbaum, Hanisch u. Kudzsus, Ztschr. physiol. Chem. **237**, 57 [1935].

der Hydroxylgruppe im heute technisch darstellbaren³⁾ Dehydro-androsteron durch Chlor nur mit mäßiger Ausbeute gelungen ist.

Kürzlich haben nun Beynon, Heilbron und Spring⁴⁾ eine sehr elegante Methode zur Darstellung von Cholesterylchlorid aus Cholesterin bekanntgegeben, die auf der Umsetzung des nach Stoll⁵⁾ bereiteten *epi*-Cholesterinmethyläthers mit Salzsäure beruht. Da wir beim Erscheinen der englischen Arbeit gerade mit Versuchen zur bequemen Darstellung des Chlorketons II beschäftigt waren, haben wir die neue Methode auf das Dehydro-androsteron angewandt. In völliger Analogie zum Verhalten des Cholesterins läßt sich auch das Dehydro-androsteron über den *epi*-Dehydro-androsteron-methyläther glatt in das Chlorketon II überführen, das damit leicht zugänglich geworden ist.

Die Darstellung von Dehydro-androsteron-methyläther (IVa) und *epi*-Dehydro-androsteron-methyläther (IVb) erfolgte nach der von Stoll⁵⁾ am Cholesterin entdeckten Methylierungsmethode. Dehydro-androsteron (I) wird mit *p*-Toluolsulfochlorid verestert; der *p*-Toluol-sulfonsäure-ester des Dehydro-androsterons (III) schmilzt bei 157—158° (unt. Zers.) und zeigt eine Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -12.1° . Kocht man den Ester mit wasserfreiem Methanol, so findet ein Austausch der Estergruppe durch die Methoxygruppe statt, und man erhält den Dehydro-androsteron-methyläther (IVa) vom Schmp. 140—142°. Bei Gegenwart von Kaliumacetat findet dieser Ersatz unter Waldenscher Umkehrung statt, und es bildet sich *epi*-Dehydro-androsteron-methyläther (IVb), ein farbloses Öl mit der optischen Drehung $[\alpha]_D^{25}$: $+111^{\circ}$ (in Chloroform).

Behandelt man den *epi*-Dehydro-androsteron-methyläther in Eisessig-Lösung mit Salzsäure in der Kälte, so findet in überraschend glatter Reaktion der Ersatz der Methoxygruppe durch Chlor statt. Dabei tritt offenbar wieder eine Waldensche Umkehrung ein, und man erhält das Chlorketon II, das man als Dehydro-androsterylchlorid oder 3-Chlor- Δ^5 -ätiolenon-(17) bezeichnen kann. Ein Vergleich mit dem aus Männerharn isolierten Chlorketon ergab völlige Identität.

Beschreibung der Versuche.

Dehydro-androsteron-*p*-toluolsulfonsäure-ester.

1.4 g Dehydro-androsteron wurden in 3 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst, und die Lösung wurde mit der äquivalenten Menge (0.95 g) *p*-Toluolsulfochlorid versetzt. Die Reaktionslösung blieb 24 Stdn. stehen, wurde dann in Wasser gegossen und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde, ohne zu erwärmen, aus Aceton-Wasser und dann aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute an reinem Ester 1.60 g (71%). Aus der Aceton-Mutterlauge wurde eine kleine Menge unverändertes Dehydro-androsteron zurückgewonnen. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren schmolz der Ester bei 157—158° unt. Zers.

77.4 mg in 2 ccm Dioxan, α : $-0.46(7)^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20}$: -12.1° .

4.839 mg Sbst.: 12.530 mg CO_2 , 3.380 mg H_2O .

$C_{26}H_{34}O_4S$. Ber. C 70.53, H 7.74. Gef. C 70.62, H 7.81.

³⁾ W. Schoeller u. Mitarb., Dtsch. Reichs-Pat.-Anmeldung Sch. 105269 IV c/1204 und 105272 IV c/1204 der Schering-Kahlbaum A.-G., 29. 9. 1934; Literatur s. auch Ztschr. physiol. Chem. **237**, 64 [1935].

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **1936**, 907.

⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. **207**, 147 [1932].

Dehydro-androsteron-methyläther.

0.46 g Dehydro-androsteron-*p*-toluolsulfonsäure-ester wurden mit 50 ccm wasserfreiem Methanol 2—3 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Einengen und Abkühlen der Lösung krystallisierte der Äther aus. Er wurde mehrmals aus verd. Methanol und aus wenig Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 140—142°. Die Mischprobe mit Dehydro-androsteron ergab eine Depression von 25°. 50 mg Äther, in 2 ccm Chloroform gelöst, zeigten keine erkennbare optische Aktivität.

5.027 mg Sbst.: 14.630 mg CO₂, 4.450 mg H₂O.

C₂₀H₃₀O₂. Ber. C 79.40, H 10.00. Gef. C 79.37, H 9.91.

epi-Dehydro-androsteron-methyläther.

Eine Lösung von 2.1 g Kaliumacetat in 90 ccm wasserfreiem Methanol wurde mit 1.60 g Dehydro-androsteron-*p*-toluolsulfonsäure-ester versetzt und 2—3 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht; der Ester ging rasch in Lösung. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung eingeeengt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. 1.08 g des *epi*-Methyläthers blieben nach dem Abdampfen der ätherischen Lösung als farbloses Öl zurück, das bei 100—110° und 0.001 mm destilliert wurde.

75.7 mg in 2 cm Chloroform, α : +4.20(5)°. [α]_D²¹: +111°.

5.133 mg Sbst.: 14.865 mg CO, 4.540 mg H₂O.

C₂₀H₃₀O₂. Ber. C 79.4, H 10.0. Gef. C 79.0, H 9.9.

Dehydro-androsterylchlorid (3-Chlor- Δ^5 -ätiocolenon-(17)).

1.08 g *epi*-Dehydro-androsteron-methyläther wurden in 200 ccm Eisessig gelöst und die Lösung mit etwa 10 ccm konz. Salzsäure versetzt. Am nächsten Tage wurde mit Wasser ausgefällt und der Niederschlag aus verdünntem Aceton und wasserfreiem Methanol umgelöst. Das Reaktionsprodukt vom Schmp. 155—157° zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung mit einem aus Harn dargestellten Präparat. Ausbeute 0.87 g.

42.0 mg in 2 ccm Chloroform, α : +0.29°. [α]_D²¹: +14°.

12.661 mg Sbst.: 5.690 mg AgCl.

C₁₉H₂₇OCl. Ber. Cl 11.56. Gef. Cl 11.18.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G. für die Unterstützung unserer Arbeit.