

produkte noch völlig beständig sind. Die entstehenden Oxyde sind dunkelbraun bis violett und enthalten nur Spuren von Chlor. Die Ergebnisse und die entstehenden Modifikationen des Eisenoxyds sind im ersten Teil der Arbeit bereits aufgeführt.

Die beiden Reaktionsrichtungen, Addition oder Spaltung, sind so völlig verschieden, daß nie ein Zweifel darüber besteht, welche Art von Magnetit man vor sich hat. In einzelnen Fällen beginnt die Abspaltung von FeCl_3 bereits bei ganz niedrigen Temperaturen. Ein typisches Beispiel dafür ist das aus Fe_2O_3 (Kahlbaum) durch Reduktion mit Ammoniak hergestellte Produkt, bei dem die Abspaltung von FeCl_3 bereits bei 190° begann und bei 320° beendet war. Beim Magnetit setzte die Abspaltung von FeCl_3 bei 250° ein und war ebenfalls bei 320° beendet.

III) Spaltung des basischen Chlorids $\text{FeOCl} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$.

Die Substanz ist an der Luft nur beschränkte Zeit haltbar. Sie wird nach etwa 8 Tagen langsam feucht. Zur vollständigen Abspaltung des Chlors wurde mit konz. Sodalösung 3—4 Stdn. gekocht. 1 g wurde mit etwa 100 ccm 20-proz. Sodalösung einige Stunden gekocht, abfiltriert und nach dem Auswaschen der Soda auf dem Wasserbad getrocknet. Die so erhaltenen Produkte enthielten noch wechselnde Mengen Wasser. Daß es sich um Hydrate handelt, ist sicher. Doch ist ihre Zusammensetzung schwierig zu bestimmen, da die Entfernung des Feuchtigkeitsgehaltes bereits zusammenfällt mit der Verflüchtigung des Hydratwassers. Wir haben bei 400° dann an der Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es ergab sich in allen Fällen die Zusammensetzung Fe_2O_3 .

Zur Verseifung mit Säure wurde mit etwa 5-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. gekocht, wobei ein Teil der Substanz in Lösung ging. Es ist auf diesem Weg schwieriger, das gesamte Chlor zu entfernen.

Alle auf diesem Weg erhaltenen Oxyde zeigen reines α -Gitter und gleichzeitig starke ferromagnetische Eigenschaften.

249. Adolf Butenandt und Wilhelm Grosse: Über den Ersatz der 3-ständigen Hydroxylgruppe im Pregnenolon und Androstendiol durch Chlor.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 26. Mai 1937.)

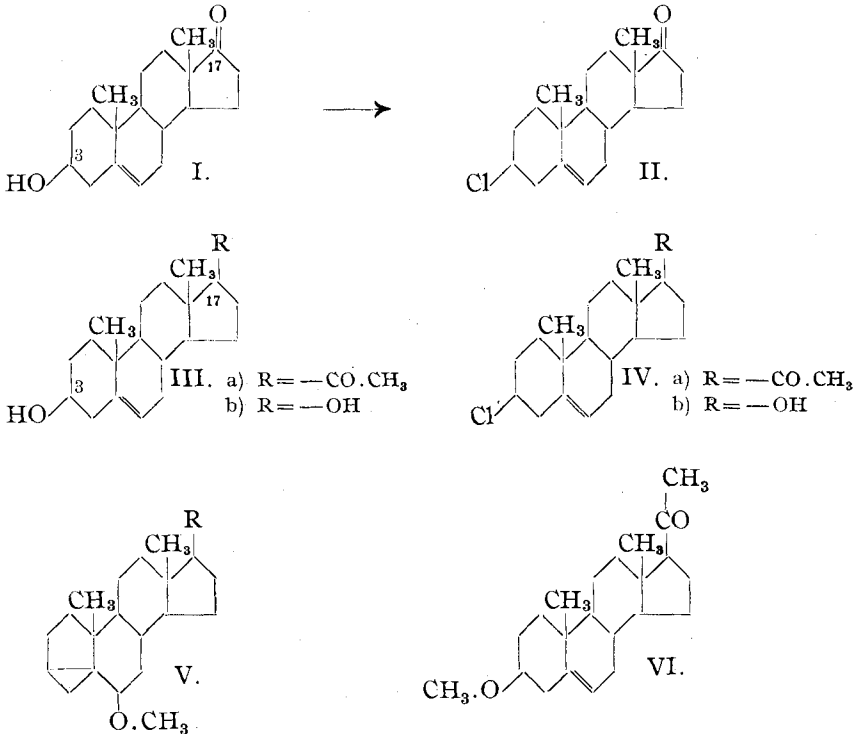
Vor kurzem haben wir eine einfache Darstellung des Dehydro-androsteryl-chlorides (II) aus Dehydro-androsteron (I) nach einer von Beynon, Heilbron und Spring¹⁾ am Cholesterin ermittelten Methodik bekannt gegeben²⁾). Das Chlorketon (II) interessierte uns als Zwischen-

¹⁾ Journ. chem. Soc. London **1936**, 907.

²⁾ B. **69**, 2776 [1937].

³⁾ Wallis u. Fernholz haben soeben (Journ. Amer. chem. Soc. **59**, 764 [1937]) mitgeteilt, daß entgegen den früher von uns gesammelten Erfahrungen auch der direkte Ersatz der Hydroxylgruppe im Dehydro-androsteron durch Chlor mit sehr guter Ausbeute möglich ist, wenn man mit Phosphorpentachlorid in Chloroform als Lösungsmittel arbeitet.

produkt für die Darstellung von Derivaten der Androsterongruppe. Aus gleichem Grunde haben wir uns bemüht, im Pregnenolon (IIIa) und im Androstendiol (IIIb) die 3-ständige Hydroxylgruppe unter Verwendung derselben Methodik durch Chlor zu ersetzen. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir das 3-Chlor- Δ^5 -pregnen-on-(20) (IVa) und das 3-Chlor- Δ^5 -androsten-ol-(17) (IVb).



Die am Cholesterin entwickelte Methodik von Beynon, Heilbron und Spring¹⁾ beruht auf einer Beobachtung von W. Stoll⁴⁾: die *p*-Toluolsulfonsäure-ester der Δ^5 -ungesättigten 3-Oxy-Verbindungen der Steroide lassen sich beim Behandeln mit Methylalkohol in glatter Reaktion in die 3-Methyl-äther verwandeln; führt man diese Reaktion in Gegenwart von Kaliumacetat durch, so findet beim Ersatz des Toluolsulfonsäure-Restes durch die Methylgruppe eine Umlagerung statt, und man erhält isomere Methyläther der Ausgangsalkohole. Diese isomeren Methyläther sind dadurch ausgezeichnet, daß sie mit Halogenwasserstoff leicht die Methoxylgruppe durch Halogen austauschen und als Endprodukt dieser Umsetzungen die 3-Chlor-Verbindungen der Ausgangs-Steroide bilden. Wir haben in unserer letzten Mitteilung²⁾ die isomeren Methyläther in Übereinstimmung mit Hinweisen von Stoll⁵⁾ und

⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. **207**, 147 [1932].

⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. **207**, 148 [1932]; **246**, 13 [1937]. In der letztgenannten Arbeit spricht Stoll die beiden Methyläther als Epimere oder als Strukturisomere an.

von Heilbron⁶⁾ als am C₃ epimere Verbindungen aufgefaßt und sie entsprechend bezeichnet. Kürzlich haben aber Wallis, Fernholz und Gephart⁷⁾ wahrscheinlich machen können, daß bei der Behandlung der *p*-Toluolsulfonsäure-ester der Steroide mit Kaliumacetat eine intramolekulare Umlagerung vor sich geht; möglicherweise liegen in den „isomeren Methyläthern“ Stoffe der Konstitution V vor. In dieser Arbeit folgen wir dem Vorschlag von Wallis, Fernholz und Gephart und bezeichnen die isomeren Verbindungen mit dem Präfix „*i*“, ohne damit eine nähere Aussage über die noch nicht völlig gesicherte Struktur dieser Verbindungen zu machen⁸⁾.

Pregnenolon (IIIa) liefert beim Behandeln mit Toluolsulfochlorid in Pyridin einen gut krystallisierenden *p*-Toluolsulfonsäure-ester, der bei 139—140° schmilzt⁹⁾ und in Chloroform eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20}$: +9° zeigt. Beim Kochen in Methanol geht dieser Ester in den Pregnenolonmethyläther (VI) vom Schmp. 123—124° und $[\alpha]_D^{18}$: +18° (in Chloroform) über. Führt man die Umsetzung des *p*-Toluolsulfonsäure-esters mit Methanol in Gegenwart von Kaliumacetat durch, so erhält man den *i*-Pregnenolonmethyläther vom Schmp. 124—125°; er zeigt wie alle bisher bekannten *i*-Methyläther eine starke Rechtsdrehung von $[\alpha]_D^{20}$: +132° (in Chloroform) und liefert mit dem normalen Äther eine Schmelzpunkts-Depression von 30°. Läßt man den *i*-Pregnenolonmethyläther mit Eisessig und Salzsäure bei Zimmertemperatur stehen, so tritt eine glatte Umwandlung in das 3-Chlor- Δ^5 -pregnen-on-(20) (IVa) vom Schmp. 146.5° und einer optischen Drehung $[\alpha]_D^{20}$: +31.5° ein. Dieses neue Halogen-Derivat wurde durch ein gut krystallisiertes Oxim charakterisiert, das bei 181° schmilzt.

Androstendiol (IIIb) liefert bei der Veresterung mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin den Di-ester vom Schmp. 140—141° und einer optischen Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -59° (in Chloroform). Beim Behandeln dieses Esters mit Kaliumacetat in Methanol-Lösung wird erwartungsgemäß nur die 3-ständige Estergruppe angegriffen, und man erhält als Reaktionsprodukt den 17-*p*-Toluolsulfonsäure-ester des *i*-Androstendiolmethyläthers, der bei 124° schmilzt und eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20}$: +23.5° zeigt. Durch Behandlung mit Eisessig-Salzsäure wurde die Methoxyl-Gruppe durch Chlor ausgetauscht und das 3-Chlor- Δ^5 -andros-ten-ol-(17) (IVb) in Gestalt seines *p*-Toluolsulfonsäure-esters gewonnen. Er schmilzt bei 150°, zeigt in Chloroform-Lösung eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -60° und hat sich als beständig gegen 2¹/₂-stdg. Kochen mit 2-*n*.methylalkohol. Kalilauge oder 3-proz. methylalkohol. Salzsäure erwiesen.

Beschreibung der Versuche.

Δ^5 -Pregnenol-(3)-on-(20)-*p*-toluolsulfonsäure-ester.

0.95 g völlig getrocknetes Pregnenolon¹⁰⁾ vom Schmp. 185—187° wurden zusammen mit 1.3 g *p*-Toluolsulfochlorid (2.3 Mol.) in etwa

⁶⁾ Beynon, Heilbron u. Spring, Journ. chem. Soc. London 1937, 406.

⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 59, 137 [1937].

⁸⁾ Der von uns (B. 69, 2776 [1937]) „*epi*-Dehydro-androsteron-methyläther“ genannte Stoff ist demnach als „*i*-Dehydro-androsteron-methyläther“ zu bezeichnen. Damit verschwindet auch die Diskrepanz in den Drehwerten, die beim Vergleich der starken Rechtsdrehung des *i*-Dehydro-androsteron-methyläthers mit den Drehwerten der bisher bekannten 3-*epi*-Verbindungen der Steroide auffiel (vergl. Ruzicka, Goldberg u. Bosshard, Helv. chim. Acta 20, 541 [1937]).

⁹⁾ Alle Schmp. sind unkorrigiert.

¹⁰⁾ Butenandt, Westphal u. Cobler, B. 67, 1611 [1934].

4 ccm reinstem, trockenem Pyridin gelöst. Nach kurzer Zeit begannen sich aus der Lösung lange Krystalle auszuscheiden. Die Reaktions-Lösung wurde sich selbst überlassen, nach etwa 36 Stdn. in Wasser gegossen und mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Benzol und Äther aufgenommen. Die mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Benzol-Äther-Lösung wurde bei 20° im Vak. eingedampft; der Rückstand wurde in der Kälte aus Benzol-Petroläther, Aceton-Petroläther und zuletzt unter vorsichtigem Erwärmen aus Aceton-Wasser umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt lag bei 139—140°. Ausbeute an reinem Ester 0.7 g.

137.1 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, α : + 0.62°. $[\alpha]_D^{20}$: + 9°.

4.911 mg Sbst.: 12.860 mg CO₂, 3.530 mg H₂O. — 5.281 mg Sbst.: 2.640 mg BaSO

C₂₈H₃₇O₄S. Ber. C 71.59, H 7.95, S 6.83. Gef. C 71.42, H 8.04, S 6.86.

Pregnenolon-methyläther (VI).

0.10 g Pregnenolon-*p*-toluolsulfonsäure-ester wurden mit 15 ccm reinem Methanol 2 Stdn. auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mehrmals aus Methanol-Wasser umkrystallisiert. Schmp. 123—124°. Ausb. etwa 50 mg.

21.7 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, α : + 0.19 (5)°. $[\alpha]_D^{18}$: + 18°.

5.004 mg Sbst.: 14.640 mg CO₂, 4.620 mg H₂O.

C₂₂H₃₃O₂. Ber. C 80.08, H 10.10. Gef. C 79.81, H 10.32.

i-Pregnenolon-methyläther.

Eine Lösung von 1.2 g Kaliumacetat in 50 ccm Methanol wurde mit 0.5 g Pregnenolon-*p*-toluolsulfonsäure-ester versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Einengen der Lösung wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren der in Äther löslichen Anteile wurden 0.25 g *i*-Pregnenolon-methyläther gewonnen, der bei 124—125° schmolz und mit dem normalen Methyläther eine Schmelzpunktsdepression von 30° zeigte.

63.6 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, α : + 4.20°. $[\alpha]_D^{20}$: + 132°.

4.855 mg Sbst.: 14.200 mg CO₂, 4.370 mg H₂O.

C₂₂H₃₃O₂. Ber. C 80.08, H 10.10. Gef. C 79.77, H 10.07.

3-Chlor- Δ^5 -pregnen-on-(20) (IVa).

0.22 g *i*-Pregnenolon-methyläther wurden in 50 ccm Eisessig gelöst, mit 2.5 ccm konz. Salzsäure versetzt und 24 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wurde die Lösung in Wasser gegossen, ausgeäthert und durch Schütteln mit Bicarbonat von Essigsäure befreit. Der Äther-Rückstand wurde aus Aceton-Wasser und Methanol-Wasser umgelöst. Es wurden 0.17 g 3-Chlor- Δ^5 -pregnen-on-(20) vom Schmp. 146.5° erhalten.

14.3 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, α : + 0.22 (5)°. $[\alpha]_D^{22}$: + 31.5°.

8.018 mg Sbst.: 3.410 mg AgCl.

C₂₁H₃₀OCl. Ber. Cl 10.62. Gef. Cl 10.52.

Oxim: 53 mg 3-Chlor- Δ^5 -pregnenon-(20) wurden mit überschüssiger alkohol. Hydroxylamin-acetat-Lösung 1½ Stdn. auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt und

mehrmals aus Alkohol-Wasser und aus Aceton-Wasser umgelöst. Schmp. 181°.

3.700 mg Sbst.: 0.127 ccm N bei 22°, 742 mm.

$C_{21}H_{31}ONCl$. Ber. N 4.01. Gef. N 3.89.

Androstendiol-(3.17)-*p*-toluolsulfonsäure-di-ester.

2.0 g trocknes Androstendiol¹¹⁾ vom Schmp. 176—178° wurden zusammen mit 3.4 g (1.3 Mol.) *p*-Toluolsulfochlorid in etwa 4 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst; der Eintritt einer Reaktion machte sich durch deutliche Erwärmung bemerkbar. Die Weiterverarbeitung erfolgte wie beim Pregnenolonester beschrieben. Die Ausbeute betrug 2.2 g an reinem Androstendiol-*p*-toluolsulfonsäure-di-ester. Schmp. 140—141°.

59.0 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, α : — 1.74°. $[\alpha]_D^{20}$: — 59°.

5.152 mg Sbst.: 12.485 mg CO₂, 3.200 mg H₂O. — 10.027 mg Sbst.: 7.900 mg BaSO₄.

$C_{33}H_{42}O_6S_2$ Ber. C 66.17, H 7.07, S 10.71.

Gef. „ 66.09, „ 6.95, „ 10.81.

i-Androstendiol-methyläther-*p*-toluolsulfonsäure-ester-(17).

Eine Lösung von 2.4 g Kaliumacetat in 100 ccm Methanol wurde mit 2 g Androstendiol-*p*-toluolsulfonsäure-di-ester versetzt und 2 Std. zum Sieden erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurden 1.28 g *i*-Androstendiol-methyläther-*p*-toluolsulfonsäure-ester-(17) gewonnen, der bei 124° schmolz.

70.8 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, α : + 0.833°. $[\alpha]_D^{20}$: + 23.5°.

4.977 mg Sbst.: 12.900 mg CO₂, 3.690 mg H₂O.

$C_{27}H_{36}O_4S$. Ber. C 70.69, H 8.35. Gef. C 70.69, H 8.30.

3-Chlor- Δ^5 -androsthenol-*p*-toluol-sulfonsäure-ester-(17).

1.0 g *i*-Androstendiol-methyläther-*p*-toluolsulfonsäure-ester-(17) wurde in 200 ccm Eisessig gelöst und die Lösung mit 10 ccm konz. Salzsäure versetzt. Das nach der für 3-Chlor- Δ^5 -pregnenon-(17) beschriebenen Aufarbeitung isolierte Reaktionsprodukt schmolz bei 150°. Ausb. 0.85 g.

29.7 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, α : — 0.89°. $[\alpha]_D^{20}$: — 60°.

5.040 mg Sbst.: 12.465 mg CO₂, 3.480 mg H₂O. — 9.279 mg Sbst.: 2.860 mg AgCl.

9.337 mg Sbst.: 4.720 mg BaSO₄.

$C_{26}H_{36}O_3S_2Cl$. Ber. C 67.42, H 7.62, S 6.93, Cl 7.66.

Gef. „ 67.53, „ 7.73, „ 6.94, „ 7.62.

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

¹¹⁾ Butenandt u. Hanisch, B. 68, 1859 [1935]; Ztschr. physiol. Chem. 237, 89 [1935].