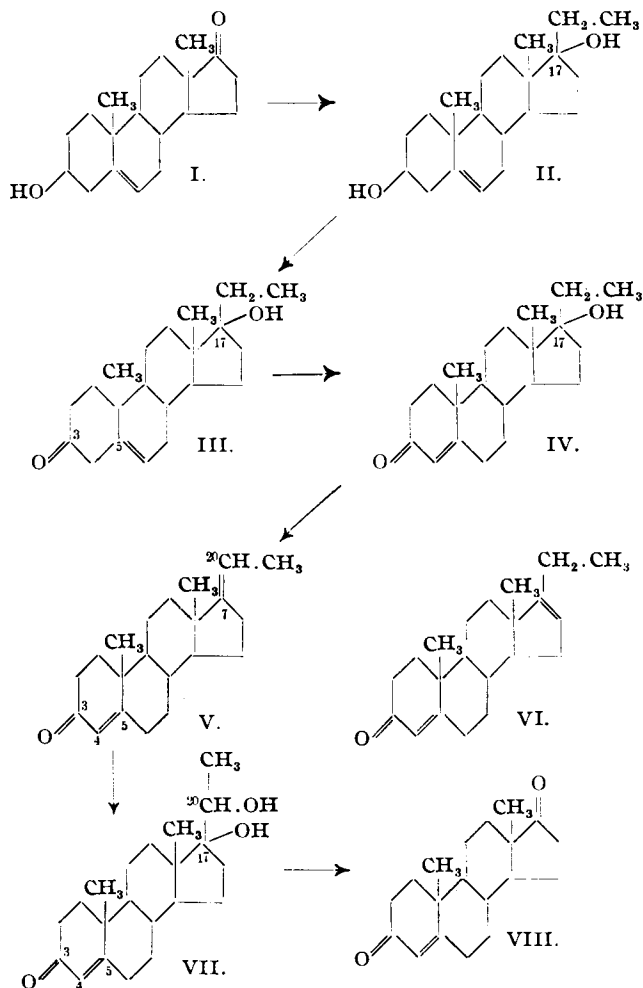


215. Adolf Butenandt, Josef Schmidt-Thomé und Hermann Paul: Über einige Umwandlungsprodukte des 17-Äthyl-testosterons.

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

(Eingegangen am 11. Mai 1938.)

Vor etwa 2 Jahren wurde über die Darstellung des 17-Äthyl-testosterons (IV) berichtet¹⁾. Diese Verbindung wurde auf folgendem Wege bereitet: Dehydro-androsteron (I) läßt sich mit Äthyl-magnesiumbromid in 17-Äthyl-androstendiol (II) überführen, das bei vorsichtiger Oxydation in 17-Äthyl- Δ^5 -androstenol-(17)-on-(3) (III) übergeht; durch



Behandlung mit Säure geht dieses β, γ -ungesättigte Keton unter Verschiebung der Doppelbindung in die α, β -Stellung in das 17-Äthyl-testosteron (IV) über. Wir haben uns mit einigen weiteren Umwandlungen des 17-Äthyl-testosterons beschäftigt und zu diesem Zweck zunächst die Methodik seiner

¹⁾ Butenandt u. Schmidt-Thomé, B. 69, 882 [1936].

Darstellung verbessert. Nach der im Versuchsteil wiedergegebenen Arbeitsweise kann man aus 5 g Dehydro-androsteron etwa 400 mg Äthyltestosteron gewinnen.

Es wurde früher bereits darauf hingewiesen, daß das Äthyl-testosteron bei der Destillation im Hochvakuum 1 Mol. Wasser abspaltet und in ein doppelt ungesättigtes Keton $C_{21}H_{30}O$ vom Schmp. 135° übergeht, das ein Semicarbazon vom Schmp. 225° liefert¹⁾. Nach unseren neueren Ergebnissen läßt sich dieses Wasserabspaltungsprodukt aus dem Äthyl-testosteron in einer Ausbeute von 45% bereiten, wenn man die Destillation im Hochvakuum in Gegenwart von wasserfreiem Kupfersulfat durchführt. Da unter den Bedingungen der Hochvakuumdestillation eine intramolekulare Umlagerung im Verlauf der Wasserabspaltung nicht anzunehmen ist, haben wir für das Keton den Formeltypus V oder VI als wahrscheinlichsten Ausdruck seiner Konstitution gehalten. Durch die nachstehend mitgeteilten Umwandlungen konnte bewiesen werden, daß die Formel V richtig ist und in dem Wasserabspaltungsprodukt mit Sicherheit das $\Delta^{4,5}$, $\Delta^{17,20}$ -Pregnadien-on-(3) vorliegt:

Behandelt man das aus Äthyl-testosteron bereitete Wasserabspaltungsprodukt V mit Osmiumtetroxyd nach der Methode von Criegee²⁾, so addiert es leicht zwei Hydroxylgruppen an die semicyclische Doppelbindung und liefert in guter Ausbeute das Δ^4 -Pregnen-on-(3)-diol-(17.20) (VII), das in schönen Rhomben vom Schmp. 199° (unkorr.) erhalten wurde. Als 1.2-Glykol unterliegt es bei der Behandlung mit Bleitetraacetat einer Spaltungsreaktion, die zu Acetaldehyd und dem bekannten³⁾ Δ^4 -Androstendion-(3.17) (VIII) führt.

Durch diese Reaktionsfolge sind das Wasserabspaltungsprodukt V aus Äthyl-testosteron und das sich von ihm ableitende Glykol VII in ihrer Konstitution eindeutig gesichert; beide Verbindungen sollen in ihrer physiologischen Wirksamkeit geprüft und weiteren Abwandlungsreaktionen unterworfen werden, die im Rahmen unserer Versuche zur Verknüpfung der Androsteron-Gruppe mit physiologisch bedeutsamen Vertretern der Pregnan-Reihe Interesse haben.

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

Beschreibung der Versuche.

17-Äthyl-androstendiol⁴⁾.

Zu einer Grignard-Lösung aus 48 g Äthylbromid und 10.8 g Magnesium in 120 ccm absol. Äther läßt man eine Lösung von 5 g Dehydro-androsteron in 100 ccm Äther unter Sieden zutropfen und kocht 8 Stdn. unter Rückfluß. Darauf wird der Äther vollständig abgedampft; es hinterbleibt eine zähflüssige Masse, die unter starker Kühlung (-10°) mit Eiswasser und 5-n. HCl zersetzt und anschließend kurz auf dem Wasserbade erwärmt wird. Das sich ausscheidende Carbinol wird abfiltriert und mit heißem Wasser

²⁾ A. 522, 75 [1936].

³⁾ Ruzicka u. Wettstein, *Helv. chim. Acta* 18, 987 [1935]; Butenandt u. Hanisch, *Ztschr. physiol. Chem.* 237, 85 [1935].

⁴⁾ vergl. Butenandt, Cobler u. Schmidt, *B.* 69, 448 [1936]; Butenandt u. Schmidt-Thomé, *B.* 69, 882 [1936]; Ruzicka, Goldberg u. Rosenberg, *Helv. chim. Acta* 18, 1487 [1935]; Ruzicka u. Rosenberg, *Helv. chim. Acta* 19, 358 [1936].

gewaschen; es wird in 150 ccm Alkohol gelöst und mit Semicarbazid-acetat umgesetzt (2.5 g Semicarbazid-hydrochlorid + 2.5 g Natriumacetat in alkoholischer Lösung). Man kocht 2 Stdn. und läßt über Nacht stehen; nach dieser Zeit ist das Semicarbazon zum größten Teil auskristallisiert. Man filtriert ab, engt die Lösung auf etwa die Hälfte ein und stellt sie in Eis. Es fällt das Äthyl-androstendiol mit einem Rest Semicarbazon aus. Nach dem Abfiltrieren wird das getrocknete Krystallisat mit warmem Aceton digeriert; dabei geht das Äthyl-androstendiol in Lösung, während das Semicarbazon ungelöst bleibt. Das Äthyl-androstendiol wird durch Einengen der filtrierten Lösung zur Krystallisation gebracht; einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol ergibt reines 17-Äthyl-androstendiol. Ausb. 1.2 g. Schmp. 198° (unkorr.).

17-Äthyl-testosteron⁵⁾.

1 g Äthyl-androstendiol wird in der Kälte in 80 ccm gereinigtem Eisessig gelöst und tropfenweise mit 0.5 g Brom in Eisessiglösung versetzt. Dann läßt man unter Schütteln eine 3 Atomen Sauerstoff entsprechende Menge einer Lösung von Chromsäure in Eisessig zutropfen. Man kühlt auf 10—15° und läßt unter häufigem Schütteln 1 Stde. stehen. Nach dieser Zeit fällt man das Reaktionsprodukt mit Wasser aus und löst es nach dem Waschen mit Wasser in noch feuchtem Zustande in 30—40 ccm Alkohol. Zur Entbromung versetzt man die alkohol. Lösung mit 4 g Zinkstaub und kocht $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad. Der nach dem Filtrieren der Lösung mit Wasser gefällte Niederschlag wird aus Aceton umkrystallisiert. Man erhält so 525 mg Δ^5 -Äthyl-androsten-ol-(17)-on-(3) als Rohprodukt vom Schmp. 115—130° (Schmp. des reinen Stoffes: 144°); es wird ohne weitere Reinigung in etwa 6 ccm Alkohol gelöst, mit 6 Tropfen 4-n. Schwefelsäure versetzt und 2 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Das entstandene 17-Äthyl-testosteron wird mit Wasser gefällt und einmal aus Aceton umkrystallisiert. Man erhält 400 mg eines Rohproduktes, das unter langsamer Sinterung bei 125° schmilzt. Der reine Stoff zeigt einen Schmp. von 139° (unkorr.).

Wasserabspaltung aus 17-Äthyl-testosteron⁵⁾: $\Delta^{4,5}$, $\Delta^{17,20}$ -Pregnadien-on-(3) (V).

Zur Wasserabspaltung werden 400 mg 17-Äthyl-testosteron (Rohprodukt) mit 1.2 g wasserfreiem Kupfersulfat gemischt und im Hochvakuum bei 115—120° sublimiert. Das übergelende $\Delta^{4,5}$, $\Delta^{17,20}$ -Pregnadien-on-(3) wird aus Aceton umgelöst. Schmp. 135° (unkorr.). Ausb. 180 mg (45%).

Δ^4 -Pregnen-on-(3)-diol-(17.20) (VII).

50 mg $\Delta^{4,5}$, $\Delta^{17,20}$ -Pregnadien-on-(3) (V) (Schmp. 135°) wurden in 3 ccm absol. Äther gelöst und mit 4.6 ccm einer 1-proz. Lösung von Osmiumtetroxyd in absol. Äther versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Tage im Eisschrank aufbewahrt und im Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der trockne Rückstand wurde mit einer Lösung von 1 g Natriumsulfit in 10 ccm Wasser und 5 ccm Äthanol 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt; der ausfallende schwarze Niederschlag wurde abfiltriert und nochmals mit Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden mit Chloroform ausgeschüttelt. Die in Chloroform löslichen Anteile wurden aus Aceton zur Krystallisation gebracht und aus Chloroform-Essigester umgelöst. Das Δ^4 -Pregnen-on-(3)-diol-(17.20) krystallisiert in Rhomben vom Schmp. 199° (unkorr.). Ausb. 70%.

5.304 mg Sbst.: 14.675 mg CO₂, 4.555 mg H₂O.

C₂₁H₃₂O₃. Ber. C 75.83, H 9.63. Gef. C 75.49, H 9.61.

⁵⁾ vergl. Butenandt, Cobler u. Schmidt, B. 69, 448 [1936]; Butenandt u. Schmidt-Thomé, B. 69, 882 [1936].

Spaltung mit Bleitetraacetat zum Androstendion.

30 mg Δ^4 -Pregnen-on-(3)-diol-(17.20) wurden in 2 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 50 mg Bleitetraacetat in 3 ccm Eisessig versetzt. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei 20° wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nach dem Waschen mit Lauge und Wasser getrocknet und im Vak. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde aus Aceton zur Krystallisation gebracht und aus verd. Alkohol umgelöst. Das anfallende Krystallisationsschmp. 169° wurde als Δ^4 -Androstendion-(3.17) identifiziert (Mischprobe).

216. Adolf Butenandt, Edgar Hausmann und Josef Paland: Über $\Delta^{5,7}$ -Androstadien-diol-(3.17).

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

(Eingegangen am 11. Mai 1938.)

A. Windaus, H. Lettré und Fr. Schenck¹⁾ haben eine Methode angegeben, nach der man in Δ^5 -ungesättigte Sterine der Formel Ia eine zweite Doppelbindung in die Δ^7 -Stellung einführen kann. Man erhält auf diese Weise „7-Dehydro-Derivate“ der Sterine vom Formeltypus IIa, die wie das Ergosterin im Ring B ein konjugiertes System von Doppelbindungen enthalten und bei der Behandlung mit ultraviolettem Licht eine photochemische Umwandlung erleiden. Die 7-Dehydro-Derivate der Sterine haben als Provitamine D große physiologische Bedeutung erlangt. Im Einverständnis mit Hrn. Professor Windaus haben wir die in seinem Laboratorium ermittelte Methodik auf einen Vertreter der Keimdrüsenhormongruppe übertragen, da uns im Rahmen unserer Spezifitätsuntersuchungen in der Gruppe männlicher und weiblicher Prärogungsstoffe die Kenntnis von $\Delta^{5,7}$ -Dienen der Androstanreihe von besonderem Interesse erschien. Entsprechende Versuche sind bereits vor der Kenntnis des höchstwirksamen männlichen Hormons Testosteron im Danziger Laboratorium begonnen worden²⁾; eine Reihe von experimentellen Schwierigkeiten, die z. Tl. durch die Kostbarkeit des Materials bedingt waren, haben den präparativen Teil unserer Untersuchungen erst jetzt zum Abschluß bringen lassen. Wir berichten im folgenden über die Darstellung des $\Delta^{5,7}$ -Androstadien-diols-(3.17) (IIb) und geben die bis heute vorliegenden physiologischen Auswertungen der im Rahmen dieser Arbeit neu dargestellten Verbindungen bekannt.

Als Ausgangsmaterial verwendeten wir das technisch zugängliche Dehydro-androsteron³⁾, das durch Reduktion mit Natrium und Propylalkohol in den bisexuellen Prärogungsstoff Androstendiol⁴⁾ (Ib) übergeführt

¹⁾ A. 520, 98 [1935].

²⁾ vergl. Angew. Chem. 49, 13 [1936]; B. 69, 1165, Anmerk. 5 [1936].

³⁾ Literatur s. Ztschr. physiol. Chem. 237, 57 [1935]. Für die Überlassung von größeren Mengen Dehydro-androsteron zur Durchführung der vorliegenden Arbeit haben wir der Schering A.-G., Berlin, insbesondere Hrn. Prof. W. Schoeller, sehr zu danken.

⁴⁾ B. 68, 1859 [1935]; Ztschr. physiol. Chem. 237, 89 [1935]; Naturwiss. 24, 15 [1936].