

wurde in Blättchen vom Schmp. 185—188° (unkorr.) erhalten; aus der Mutterlauge krystallisierten neben Blättchen lange Nadeln, deren Identität mit dem in Blättchen krystallisierenden Stoff noch nicht sicher erwiesen ist. Ausb. 450 mg. $[\alpha]_D^{25}$: +35.7° (in Chloroform).

2.175 mg Sbst.: 5.560 mg CO₂, 1.730 mg H₂O.

C₂₁H₃₄O₆. Ber. C 69.20, H 8.85. Gef. C 69.75, H 8.90.

4.17-Diacetat des Androstanon-(3)-triols-(4.5.17): Das vorstehend beschriebene Monoacetat wurde als Rohprodukt acetyliert. Das Reaktionsprodukt aus 200 mg Testosteron-acetat wurde in 3 ccm Pyridin gelöst und mit 350 mg Essigsäureanhydrid 24 Stdn. bei etwa 20° stengelassen. Das 4.17-Diacetat des Androstanon-(3)-triols-(4.5.17) wurde mit verd. Schwefelsäure ausgefällt, aus verd. Alkohol und verd. Aceton umgelöst und in prismatischen Nadeln vom Schmp. 220—222° (Zers.) erhalten.

5.300 mg Sbst.: 13.170 mg CO₂, 3.970 mg H₂O.

C₂₃H₃₄O₈. Ber. C 67.94, H 8.43. Gef. C 67.80, H 8.38.

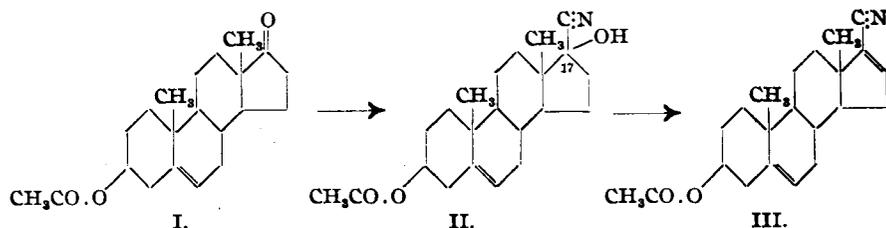
246. Adolf Butenandt und Josef Schmidt-Thomé: Überführung von Dehydro-androsteron in 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure: ein Beitrag zur Verknüpfung der Androsteron- mit der Corticosteron-Gruppe.

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

(Eingegangen am 21. Juni 1938.)

M. Steiger und T. Reichstein¹⁾ haben eine Methode zur Darstellung des Desoxy-corticosterons (21-Oxy-progesterons, VI) beschrieben, das wegen seiner hohen Cortinwirksamkeit bedeutendes Interesse beansprucht. Als Ausgangsmaterial verwenden sie die 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure (V)²⁾; diese Säure ist aber nach den bisher in der Literatur³⁾ beschriebenen Methoden — auf dem Wege des Abbaus von Stigmasterin oder Cholesterin — nicht allzu leicht erhältlich; ein bequemer Weg zu ihrer Darstellung würde daher die Zugänglichkeit des Desoxy-corticosterons wesentlich verbessern.

Im Rahmen unserer seit Jahren durchgeführten Versuche³⁾ zur Verknüpfung der Androsteron- mit der Pregnan-Gruppe haben wir eine Methode gefunden, die eine Überführung des technisch leicht zugänglichen⁴⁾ Dehydro-androsterons in die 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure (V) gestattet. Der Weg durchläuft die folgenden Stufen:

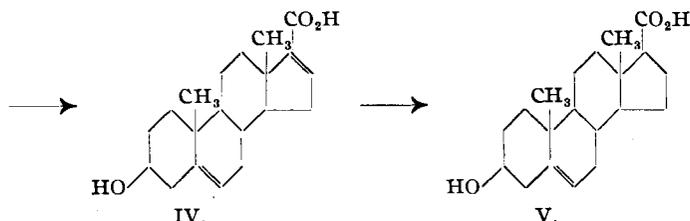


¹⁾ Helv. chim. Acta **20**, 1164 [1937].

²⁾ M. Steiger u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta **20**, 1040 [1937].

³⁾ B. **69**, 448, 882 [1936]; Naturwiss. **26**, 253 [1938].

⁴⁾ Literatur: Ztschr. physiol. Chem. **237**, 64 [1935].



Wie bereits in einer kurzen Notiz⁵⁾ mitgeteilt wurde, gelang uns die Überführung des Dehydro-androsteron-acetates (I) in das ihm entsprechende Cyanhydrin (II) durch Umsetzung mit Kaliumcyanid und Essigsäure in alkoholischer Lösung⁶⁾. Erwartungsgemäß entstehen bei der Reaktion die beiden am C₁₇ epimeren Formen, die bei 195° bzw. 203—206° unter Zersetzung schmelzen und sich auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit trennen lassen. Wir haben lange vergeblich versucht, diese leicht darstellbaren Oxynitrile weiter abzuwandeln; es zeigte sich, daß sie eine große Tendenz zur Abspaltung von Blausäure besitzen und infolgedessen im Verlaufe vieler Reaktionen wieder in Dehydro-androsteron-acetat übergehen. Auch durch Veresterung der 17-ständigen Hydroxylgruppe ließ sich die Cyanhydrin-Gruppe nicht stabilisieren: bei der Umsetzung mit Grignard-Reagenzien sowie unter dem Einfluß alkalischer Mittel wurde sowohl beim freien Cyanhydrin⁶⁾ des Dehydro-androsterons, bei seinem 3-Monoacetat als auch bei seinem 3.17-Diacetat⁶⁾ ein Übergang in Dehydro-androsteron beobachtet; in saurer Lösung erwies sich die Cyanhydrin-Gruppe als beständig.

Um die Abspaltung von Blausäure unmöglich zu machen, haben wir versucht, die Cyangruppe am C₁₇ durch Entfernung der am gleichen Kohlenstoffatom haftenden Hydroxylgruppe auf dem Wege der Dehydratation zu stabilisieren. Nach einer sehr großen Zahl von Versuchen unter Verwendung der zur Wasserabspaltung üblichen Mittel fanden wir, daß im vorliegenden Fall am besten das Erhitzen des Cyanhydrin-monoacetates-(3) mit Phosphoroxychlorid und Pyridin zum Ziel führt und die Darstellung des bei 210° schmelzenden 17-Cyan-3-acetoxy- Δ^5, Δ^{16} -androstadiens (III) in guter Ausbeute gestattet. Das bei 195° schmelzende, schwerer lösliche Cyanhydrin des Dehydro-androsteron-acetates spaltet bei dieser Reaktion leicht Wasser ab, während die Umsetzung des höher schmelzenden Epimeren zunächst zu einem in Aceton schwer löslichen Stoff vom Zers.-Pkt. 200—220° führt, der wahrscheinlich Pyridin und Phosphorsäure enthält, beim Kochen in Pyridin aber in dasselbe Dehydratationsprodukt (III) übergeführt wird wie das schwerer lösliche epimere Cyanhydrin. Für präparative Zwecke führt man die Abspaltung von Wasser am zweckmäßigsten mit dem Gemisch der Cyanhydrine nach der im Versuchsteil gegebenen Vorschrift durch.

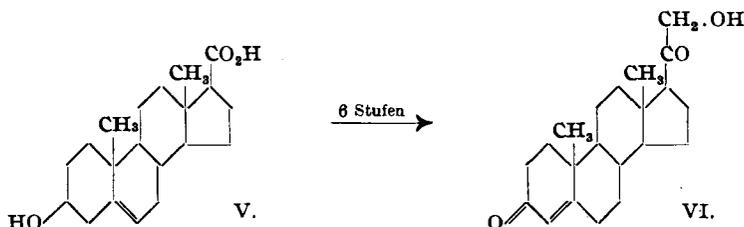
Das doppelt ungesättigte Nitril III läßt sich durch energische Verseifung mit Natronlauge in die zugehörige Säure IV überführen; diese bisher unbe-

⁵⁾ Naturwiss. 26, 253 [1938].

⁶⁾ Unabhängig von der inzwischen in der Literatur erschienenen Arbeit japanischer Autoren haben wir auch das freie Dehydro-androsteron in sein Cyanhydrin (Zers.-Pkt. 221°) übergeführt, das bei epimerischer Acetylierung in das 3.17-Diacetat (Schmp. 207—208°) übergeht. Vergl. S. Kuwada u. M. Miyasaka (C. 1937 II, 1825) und den Versuchsteil der vorliegenden Arbeit.

kannte 3-Oxy- Δ^5 , Δ^{16} -aetiocholadien-carbonsäure-(17) zersetzt sich bei 256° und liefert ein bei 253—254° schmelzendes Acetat. Es gelingt leicht, in dieser Säure die zweifache Bindung neben der Carboxylgruppe unter Erhaltung der Δ^5 -ständigen Doppelbindung mit Wasserstoff abzusättigen, wenn man die Alkalisalze der doppelt ungesättigten Säure unter Verwendung von Nickelkatalysator nach Raney in wäßriger Lösung einer Hydrierung unterwirft. Die durch diese Reaktion entstehende einfach ungesättigte Säure wurde durch genauen Vergleich als 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure (V) identifiziert.

Wie eingangs erwähnt wurde, haben M. Steiger und T. Reichstein¹⁾ die 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure (V) in Desoxy-corticosteron (VI) übergeführt:



Auf Grund dieser in der Literatur beschriebenen Reaktionsfolge bedeutet die Darstellung der 3-Oxy-aetiocholensäure aus Dehydro-androsteron zugleich eine experimentelle Verknüpfung der „Androsteron-“ mit der „Corticosteron-Gruppe“ und die Überführung eines männlichen Prägungstoffes in eine Verbindung, die die physiologische Wirksamkeit des Nebennierenrindenhormons entfaltet. Dieses Ziel ist kürzlich auf anderem Wege — durch Abwandlung des 17-Aethinyl-androstendiols — auch von A. Serini und W. Logemann⁷⁾ mit Erfolg angestrebt worden.

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

Beschreibung der Versuche.

Dehydro-androsteron-cyanhydrin⁶⁾.

Eine Lösung von 3 g Dehydro-androsteron in 30 ccm reinem Alkohol wurde zu 6 g festem, pulverisiertem Kaliumcyanid hinzugegeben, mit 6 ccm Eisessig versetzt und $\frac{1}{4}$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Das schwer lösliche Cyanhydrin schied sich während der Umsetzung ab. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen; der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und gut ausgewaschen. Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig wurden 2.55 g des Cyanhydrins als Rohprodukt vom Schmp. 190° (Zers.) erhalten. Durch Umkrystallisieren aus Eisessig wurde ein analysenreines Produkt hergestellt, das in kleinen Nadeln vom Schmp. 221° (Zers.) krystallisierte. Je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens

⁷⁾ B. 71, 1362 [1938].

und der Art des Krystallisierens kann der Zersetzungspunkt des Cyanhydrins zwischen etwa 210° und 250° liegen.

4.282 mg Sbst.: 11.905 mg CO₂, 3.540 mg H₂O. — 2.603 mg Sbst.: 0.108 ccm N (22°, 752 mm).

C₂₀H₂₉O₂N. Ber. C 76.13, H 9.27, N 4.44. Gef. C 75.83, H 9.25, N 4.75.

Diacetat: 1 g Cyanhydrin wurde in 15 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. gekocht. Nach etwa 1/4 Stde. war alles klar gelöst. Das überschüssige Reagens wurde in der Hitze mit Wasser zersetzt, wobei das 3.17-Diacetat größtenteils krystallisiert ausfiel. Es wurde aus Alkohol bis zum konstanten Schmp. 207—208° umkrystallisiert und so in gut ausgebildeten Blättchen erhalten. Ausb. 830 mg.

5.043 mg Sbst.: 13.340 mg CO₂, 3.720 mg H₂O. — 2.195 mg Sbst.: 0.075 ccm N (25°, 759 mm).

C₂₄H₃₃O₄N. Ber. C 72.15, H 8.33, N 3.51. Gef. C 72.18, H 8.26, N 3.91.

Dehydro-androsteron-cyanhydrin-acetat-(3) (II).

Eine Lösung von 6 g Dehydro-androsteronacetat in 80 ccm Alkohol wurde zu 15 g festem, pulverisiertem Kaliumcyanid gegeben, mit 13.5 ccm Eisessig versetzt und 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde in Wasser gegossen, der ausfallende Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und auf der Nutsche getrocknet. Dann wurde in Essigester gelöst, dem Niederschlag noch anhaftendes Wasser im Scheidetrichter abgetrennt und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach kurzem Aufkochen mit Tierkohle wurde filtriert und eingengt. Es krystallisierten 5.3 g Cyanhydrin des Dehydro-androsteronacetats.

In dem so erhaltenen Rohprodukt befinden sich die beiden 17-Epimeren des Cyanhydrin-acetates. Die Trennung kann auf Grund der verschiedenen Löslichkeit erfolgen. Das schwerer lösliche Isomere krystallisiert aus Essigester in kleinen Prismen vom Schmp. 195° (Zers.), aus verd. Aceton in Nadeln vom Schmp. 195° (Zers. nach vorherig. Sinterung um 185°). Je nach der Feinheit der Pulverisierung und der Geschwindigkeit des Erhitzens kann der Zersetzungspunkt zwischen 185° und 230° liegen.

Zur Analyse wurde ein aus Essigester umkrystallisiertes Produkt verwendet vom Schmp. 178°, Sinterung ab 160°.

3.177 mg Sbst.: 8.600 mg CO₂, 2.520 mg H₂O, 0.005 mg Rest. — 3.238 mg Sbst.: 0.119 ccm N (22°, 755 mm).

C₂₂H₃₁O₃N. Ber. C 73.91, H 8.74, N 3.92. Gef. C 73.99, H 8.89, N 4.22.

Aus den Mutterlaugen des schwer löslichen Cyanhydrin-acetates läßt sich durch häufiges Umkrystallisieren aus Essigester und anschließende langsame Krystallisation aus verd. Aceton das epimere Cyanhydrin-acetat in sehr kleinen Nadelchen gewinnen, die bei 203—206° (Zers.) schmelzen.

4.595 mg Sbst.: 12.355 mg CO₂, 3.590 mg H₂O, 0.009 mg Rest. — 3.427 mg Sbst.: 0.114 ccm N (22°, 771 mm).

C₂₂H₃₁O₃N. Ber. C 73.91, H 8.74, N 3.92. Gef. C 73.52, H 8.76, N 3.90.

Wasserabspaltung aus dem Dehydro-androsteron-cyanhydrin-acetat-(3) mit Phosphoroxychlorid und Pyridin.

2 g des Epimerengemisches an Dehydro-androsteron-cyanhydrin-acetat-(3) werden in einer Mischung von 20 ccm Pyridin und 5 ccm Phosphoroxychlorid 10 Min. gekocht. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und vorsichtig tropfenweise in Eiswasser eingegossen, das die zur

Neutralisation des Pyridins notwendige Menge Salzsäure (etwa 20 ccm konz. HCl) enthält. Die Zersetzung des überschüssigen Reagens geht sehr heftig vor sich. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und auf der Nutsche getrocknet. Er wird in Pyridin gelöst, kurz aufgekocht und durch vorsichtigen Zusatz von heißem Wasser zur Krystallisation gebracht⁸⁾. Man erhält lange Nadeln, die teilweise noch verunreinigt sind durch ein in Aceton schwer lösliches Nebenprodukt; durch Aufnehmen in Aceton und vorsichtigen Wasserzusatz zur filtrierten Lösung erhält man 1.1 g des reinen Dehydrationsproduktes vom Schmp. 210⁰; seine U.-V.-Absorption beginnt bei 240 m μ und steigt nach kürzeren Wellenlängen an.

Zur Analyse wurde aus verd. Aceton oder aus Essigester umkrystallisiert. Da das Wasserabspaltungsprodukt des Cyanhydrin-acetates-(3) hartnäckig Lösungsmittel im Krystall festhält, wurde es im Wasserstrahlvakuum bei 210⁰ sublimiert.

3.107 mg Sbst.: 0.108 ccm N (21⁰, 773 mm). — 5.097 mg Sbst.: 14.485 mg CO₂, 3.940 mg H₂O.

C₂₂H₃₀O₂N. Ber. C 77.83, H 8.61, N 4.13. Gef. C 77.55, H 8.65, N 4.10.

Verseifung des 17-Cyan-3-acetoxy- Δ^5 , Δ^{16} -androstadiens zur 3-Oxy- Δ^5 , Δ^{16} -aetiocholadiencarbonsäure-(17).

1 g des ungesättigten Nitrils (III) wurde in 35 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 5 g Natronlauge in 15 ccm Wasser versetzt. Die Mischung wurde im Bombenrohr 3 Stdn. auf 180⁰ erhitzt. Um das Glas vor dem Angriff des Alkalis zu schützen, wurde die Lösung in ein Kupferrohr gegeben und dieses in das Bombenrohr eingeschmolzen. Nach Beendigung der Reaktion wurde in Wasser eingegossen und mit Schwefelsäure angesäuert; der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton und aus Essigester wurde die 3-Oxy- Δ^5 , Δ^{16} -aetiocholadien-carbonsäure-(17) (IV) in kleinen Nadelchen erhalten. Schmp. 256⁰ (Zers.). Ausb. 50%.

Die Ultraviolettabsorption der Säure beginnt bei 254 m μ und steigt stark nach kürzeren Wellenlängen an.

4.971 mg Sbst. (bei 80⁰ im Hochvak. getr.): 13.690 mg CO₂, 3.990 mg H₂O.

C₂₀H₂₈O₂. Ber. C 75.91, H 8.92. Gef. C 75.15, H 8.98.

Acetat: 100 mg Säure (IV) wurden in einer Mischung von 3 ccm Pyridin und 3 ccm Essigsäureanhydrid eine Nacht bei etwa 20⁰ aufbewahrt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Schwefelsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde aus Aceton und aus Essigester umkrystallisiert; die 3-Acetoxy- Δ^5 , Δ^{16} -aetiocholadien-carbonsäure-(17) wurde in kleinen prismatischen Nadeln vom Schmp. 253—254⁰ (Zers. nach vorherig. Sinterung um 230⁰) erhalten. Ausb. 77 mg.

4.491 mg Sbst.: 12.130 mg CO₂, 3.470 mg H₂O, 0.008 mg Rest.

C₂₂H₃₀O₄. Ber. C 73.71, H 8.44. Gef. C 73.84, H 8.66.

Partielle Hydrierung der 3-Oxy- Δ^5 , Δ^{16} -aetiocholadiensäure (IV) zur 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure (V).

Eine Lösung von 100 mg der doppelt ungesättigten Säure (IV) in 50 ccm Äther wurde zu einer Mischung von 200 ccm Wasser und 6 ccm 1-n. Natronlauge gegeben und kräftig geschüttelt. Der Äther wurde aus

⁸⁾ In der Pyridin-Mutterlauge befindet sich ein in Aceton schwer lösliches Reaktionsprodukt, das sich um 220⁰ zersetzt und wahrscheinlich Pyridin und Phosphorsäure enthält. Es muß noch näher untersucht werden.

der Mischung abdestilliert und die letzten Reste Äther im Vak. entfernt. Die klare wäßrige Lösung wurde mit Nickelkatalysator nach Raney in einer Wasserstoffatmosphäre bis zur Sättigung mit Wasserstoff geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung im Vak. auf etwa 30 ccm eingeeengt und mit starker Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Aceton umgelöst; es wurden 95 mg einer Säure erhalten, die in Blättchen krystallisiert und bei 276° (Zers.) schmilzt. Durch die Mischprobe und durch die Darstellung des Acetates (s. u.) wurde sie als 3-Oxy- Δ^5 -aetiocholensäure (V) identifiziert.

An Stelle von Natronlauge kann man unter sonst gleichen Bedingungen auch Kalilauge verwenden. Dies ist vorteilhafter, da das Kaliumsalz der doppelt ungesättigten Säure in Wasser leichter löslich ist.

Acetat: 40 mg der hydrierten Säure wurden in 2 ccm Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2 ccm Essigsäureanhydrid eine Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Mischung wurde mit Wasser versetzt und das Pyridin durch Zusatz von Salzsäure neutralisiert. Der nach dem Ansäuern ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Aceton umkrystallisiert: Blättchen vom Schmp. 240—241°, Ausb. 30 mg. Das erhaltene Produkt zeigte bei der Mischprobe mit 3-Acetoxy- Δ^5 -aetiocholensäure vom Schmp. 242° keine Depression.

247. Lothar Birckenbach und Karl Kraus: Über die Reaktion des Rhodanwasserstoffs mit Cyansäure und über Carbamidsäure-isorhodanid*) (zugleich XXXIV. Mittel.¹⁾ zur Kenntnis der Pseudohalogene).

[Aus d. Chem. Institut d. Bergakademie Clausthal.]

(Eingegangen am 20. Juni 1938.)

In umfangreichen Arbeiten wurden in unserem Institut die engen, auffallend einfachen Beziehungen nachgewiesen, in welchen die negativ einwertigen, anorganischen und organischen Elementgruppen, also die Reste einbasischer Säuren, von den stärksten bis zu den schwächsten, wie auch die negativ-mehrwertigen Elementgruppen zu den Halogenen stehen; wir nannten sie „Pseudohalogene“; sie alle genügen der nachstehenden Formel, die wir als Konsequenz von theoretischen Betrachtungen bezüglich der Außenelektronenzahl eines Halogen-Atoms und als Ausdruck der Zusammenfassung aufgestellt haben:

Σ Außen-Elektronen + Σ Bindungs-Elektronen = $8[n-w] + [2m] + w$, 7, wo n die Anzahl Atome in der Gruppe abzüglich der H-Atome, m die Anzahl der H-Atome, w die Wertigkeit des Säure-Restes bedeutet²⁾. In der Hauptsache waren es charakteristische Reaktionsvorgänge der Salze der negativen Elementgruppen mit den Halogenen, vorzugsweise der Silber- und Quecksilbersalze, aus denen wir zu diesen Vorstellungen gelangten und sie begründeten.

Nun werden aus dem Institut weitere Untersuchungen folgen, die sich mit Reaktionen der wasserfreien Säuren miteinander und mit den Halogenen befassen und die neue Beziehungen zu liefern versprechen. Im folgenden betrachten wir die Reaktion zwischen Rhodanwasserstoff und Cyansäure.

*) Im folgenden ist unter Carbamidsäure-rhodanid Carbamidsäure-isorhodanid zu verstehen. ¹⁾ XXXIII. Mittel.: Ztschr. physik. Chem. (B) **34**, 432 [1936].

²⁾ Birckenbach u. Goubeau, B. **67**, 1731 [1934].