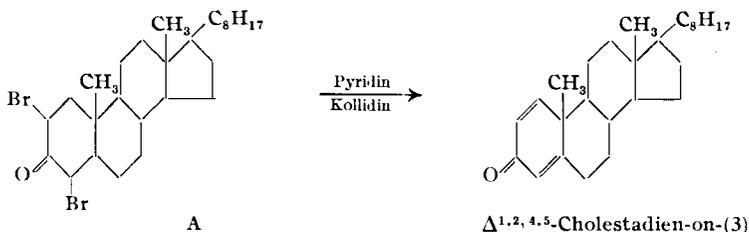


78. Hans Herloff Inhoffen, Gerhard Zühlsdorff und Huang-Minlon: Umwandlungsreaktionen von bromierten Derivaten des Cholesterins, VII. Mittel.*): Darstellung des $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadien-on-(17)-ons-(3).

[Aus d. Hauptlaborat. d. Schering A.-G., Berlin.]

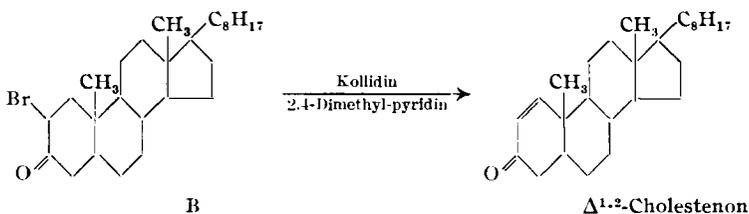
(Eingegangen am 17. April 1940.)

Durch Behandlung von 2,4-Dibrom-cholestanon (A) mit Pyridin gelangten H. H. Inhoffen und Huang-Minlon zum $\Delta^{1,2,4,5}$ -Cholestadien-on-(3)¹⁾:



Bei Verwendung von Kollidin (2,4,6-Trimethyl-pyridin) an Stelle von Pyridin zur Bromwasserstoffabspaltung erhielten Butenandt und Mitarbeiter²⁾ das 2-fach ungesättigte Keton in wesentlich verbesserter Ausbeute.

Gleichfalls mittels Kollidin sind Butenandt und Mitarbeiter²⁾ vom 2-Brom-cholestanon (B) ausgehend erstmalig und in glatter Reaktion zum $\Delta^{1,2}$ -Cholestenon gelangt:



Diese glatte Bildung des $\Delta^{1,2}$ -Cholestenons sowie des $\Delta^{1,2,4,5}$ -Cholestadienons kommt, wie wir feststellten, dadurch zustande, daß beim Erhitzen von 2-Brom- und 2,4-Dibrom-cholestanon mit Kollidin keine Pyridinverbindungen entstehen, während dies bei Verwendung des nicht methylierten Pyridins in überwiegendem Maße der Fall ist³⁾. Überraschenderweise führt die Einwirkung von 2,6-Dimethyl-pyridin auf 2-Brom-cholestanon noch in glatter Reaktion zu einem Cholestanonyl-(2,6-dimethyl-pyridinhydrobromid) (I), wohingegen mit dem in 2,4-Stellung substituierten Dimethylpyridin als Hauptprodukt wiederum das $\Delta^{1,2}$ -Cholestenon erhalten wird, ohne daß hierbei stickstoffhaltige Reaktionsprodukte entstehen. Wir glauben, aus diesen Befunden den Schluß ziehen zu können, daß die Bildung von Pyridinverbindungen aus 2-Brom- und 2,4-Dibrom-cholestanon⁴⁾ lediglich durch

*) VI. Mittel. B. **72**, 1686 [1939].

¹⁾ B. **71**, 1720 [1938]; B. **72**, 1686 [1939].

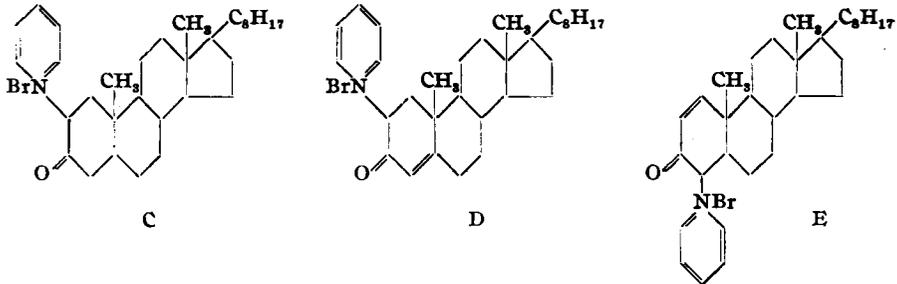
²⁾ B. **72**, 1617 [1939].

³⁾ A. Butenandt u. A. Wolff, B. **68**, 2091 [1935].

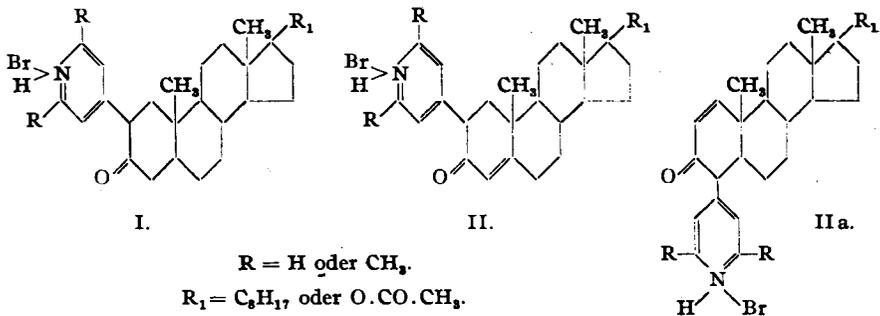
⁴⁾ Sowie aus den entsprechenden Bromketonen der Androstanreihe.

eine in der 4-Stellung des Pyridins befindliche Methylgruppe (oder durch einen anderen geeigneten *p*-Substituenten) verhindert wird.

Die bisher für das „Cholestanonyl- sowie Cholestenonyl-pyridiniumbromid“ angenommenen Konstitutionsformeln mit quartärem Stickstoff^{5) 6)} (C u. D bzw. E) möchten wir daher in Zweifel ziehen:



und halten folgende Formelbilder für die aus den Bromketonen A und B erhaltenen Pyridinverbindungen (I u. II bzw. IIa) für wahrscheinlicher⁷⁾:



Primär mögen Pyridinverbindungen mit Steroidverknüpfung zum Stickstoff (C u. D bzw. E) entstehen, die sich entweder in die *p*-Substitutionsprodukte (I und II bzw. IIa) umlagern, oder aber bei Besetzung der *p*-Stellung in die ungesättigten Steroidketone einerseits und Pyridinhydrobromid andererseits zerfallen⁸⁾. Gleichartige Konstitutionsformeln gelten naturgemäß auch für die entsprechenden Verbindungen der Androstanreihe.

Wie bereits vor mehreren Jahren gefunden wurde, läßt sich das Cholestanonyl-pyridinhydrobromid (II bzw. IIa, $R_1 = \text{C}_5\text{H}_{17}$) durch thermische Behandlung glatt zerlegen, wobei die Halogenpyridin-Komponente aus dem Steroidmolekül abgespalten wird. Hierüber soll in anderem Zusammenhang berichtet werden.

⁵⁾ E. Schwenk u. B. Whitman, Journ. Amer. chem. Soc. **59**, 949 [1937].

⁶⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner u. R. Aeschbacher, Helv. chim. Acta **21**, 866 [1938].

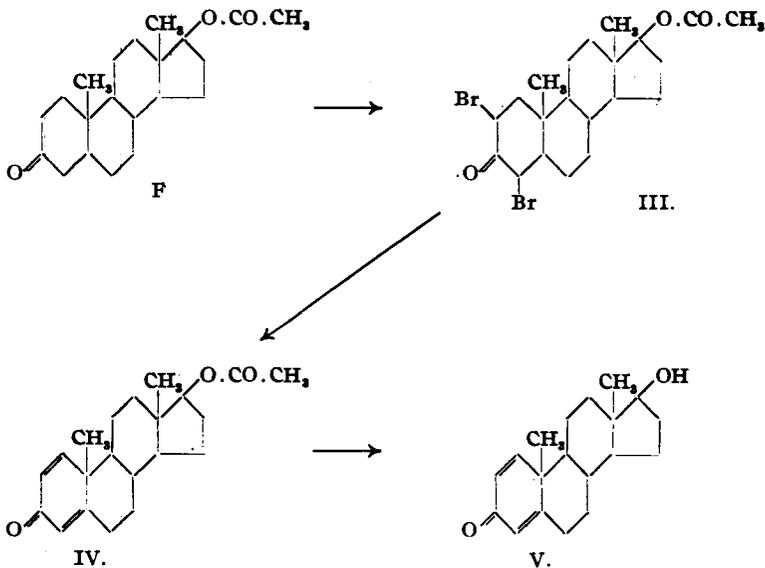
⁷⁾ Ein Beweis für die tertiäre Natur des Stickstoffs wird sich durch Darstellung und Analyse der freien Basen erbringen lassen.

⁸⁾ Beim Dibromid des Cholestanons ist die Neigung zur Ausbildung von zwei Doppelbindungen so ausgeprägt, daß bereits mittels Pyridins neben dem Pyridinbromid zum Teil das 2-fach ungesättigte Keton entsteht¹⁾.

Besonders interessant erschien uns die Aufgabe, die Hineinlegung von 2 Doppelbindungen in den Ring A des Steroidringsystems in der Androstanreihe durchzuführen und so das $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadien-ol-(17)-on-(3) (V) darzustellen, das sich vom männlichen Wirkstoff Testosteron nur durch das Vorhandensein einer weiteren Doppelbindung im Ring A unterscheidet.

Wir haben zu diesem Zweck durch Bromierung des Acetats vom Androstanol-(17)-on-(3) (F)⁹⁾ dessen 2,4-Dibromid III¹⁰⁾ bereitet und dieses sowohl mit Pyridin als auch mit Kollidin behandelt.

Während mittels Pyridins im wesentlichen das Hydrobromid eines Pyridyl-androstenolonacetats (II bzw. IIa, $R_1 = O.CO.CH_3$) erhalten wurde, gelangten wir durch Verwendung von Collidin in guter Ausbeute zu dem gesuchten Androstadienolonacetat IV, das nach alkalischer Verseifung das freie Dienolon V vom Schmp. 168—169⁰ und der Drehung $[\alpha]_D^{25} + 22.5^0$ lieferte:



Das Spektrum von V ist in Abbild. 1 wiedergegeben; das Absorptionsmaximum besitzt die gleiche Lage wie beim $\Delta^{1,2,4,5}$ -Cholestadien-on-(3)¹⁾.

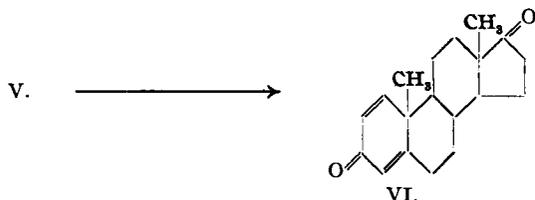
Das Semicarbazon des Dienolonacetats IV weist ein nach 300 μ verschobenes Absorptionsmaximum auf (Abbild. 2), wie es auch beim $\Delta^{1,2,4,5}$ -Cholestadienonsemicarbazon¹⁾ der Fall ist¹⁰⁾.

Wir haben vom Dienolon V auch das Propionat, Butyrat, *n*-Valerianat und das Benzoat bereitet. Die physiologischen Eigenschaften dieser Stoffe werden an anderer Stelle mitgeteilt.

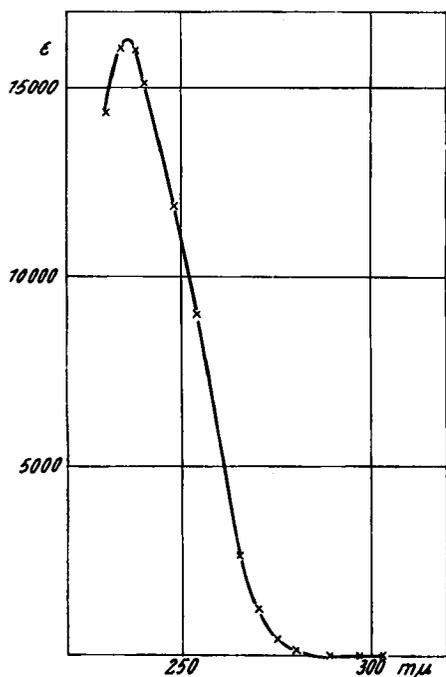
⁹⁾ A. Butenandt, K. Tscherning u. G. Hanisch, B. 68, 2097 [1935].

¹⁰⁾ Vergl. auch H. Dannenberg: „Über die Ultraviolettabsorption der Steroide“, Abhandlungen der Preussischen Akademie der Wissenschaften, Jahrgang 1939. Math.-naturw. Klasse. Nr. 21.

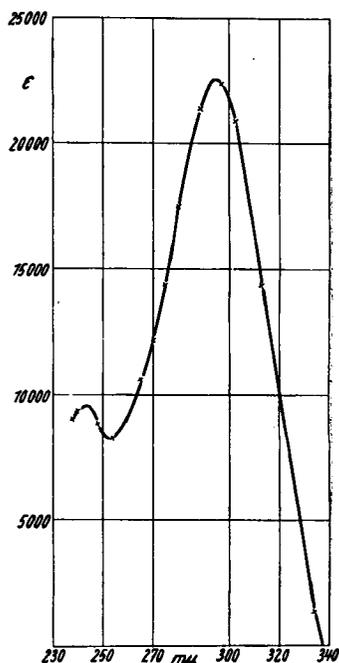
Durch Oxydation des 17-Hydroxyls in V mittels Aluminiumisopropylats und Cyclohexanons in Toluol¹¹⁾ haben wir ferner noch das dem Androstendion analoge Diketon, das $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadien-dion-(3.17) VI dargestellt:



Über die partielle Aromatisierung des Androstadienolons wird demnächst berichtet.



Abbild. 1. $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadien-ol-(17)-on-(3) (V). 0.02-proz. Lösung in Äther.



Abbild. 2. $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadien-olonacetatsemicarbazon. 0.02-proz. Lösung in Chloroform.

Beschreibung der Versuche¹²⁾.

Umsetzung von 2-Brom-cholestanon mit 2.6-Dimethyl-pyridin.

4 g 2-Brom-cholestanon wurden mit 50 ccm frisch destilliertem 2.6-Dimethyl-pyridin (Sdp. 141—142°) 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich unter leichter Braunfärbung der größte Teil der Dimethylpyridin-

¹¹⁾ R. v. Oppenauer, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **56**, 137 [1937]; H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg u. A. Serini, *B.* **71**, 1024 [1938].

¹²⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

verbindung abschied. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser und Äther gewaschen. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton erhielt man das Cholestanonyl-(2,6-dimethyl-pyridinhydrobromid) I in farblosen Blättchen vom Schmp. 299—300°.

5.031 mg Sbst.: 13.105 mg CO₂, 4.140 mg H₂O. — 3.391 mg Sbst.: 0.078 ccm N (25.5°/749 mm). — 12.517 mg Sbst.: 4.350 mg AgBr.

C₃₄H₅₄ONBr. Ber. C 71.28, H 9.50, N 2.45, Br 13.98. Gef. C 71.07, H 9.21, N 2.59, Br 14.80.

Umsetzung von 2-Brom-cholestanon mit 2,4-Dimethyl-pyridin.

4 g 2-Brom-cholestanon wurden 4 Stdn. mit 50 ccm frisch destilliertem 2,4-Dimethyl-pyridin (Sdp. 155—156°) gekocht. Nach kurzer Zeit färbte sich das Gemisch tief grünstichig, ohne daß sich bereits in der Hitze Krystalle abgeschieden. Beim Erkalten krystallisierte nur das in Wasser leicht lösliche Dimethylpyridinhydrobromid aus. Das Gemisch wurde mit Äther verdünnt und mit verd. Salzsäure durchgeschüttelt. Nach dem Waschen der Ätherlösung mit Sodalösung und Wasser und Verdampfen des Äthers wurde der stark verfärbte Rückstand im Hochvakuum bei 160—170° destilliert. Das hellgelbe Destillat wurde aus Alkohol mehrere Male umkrystallisiert und lieferte Δ¹⁻²-Cholestenon vom Schmp. 95°; der Mischschmelzpunkt mit einem mittels Kollidins bereiteten Präparat²⁾ vom gleichen Schmelzpunkt zeigte keine Erniedrigung.

Umsetzung von 2,4-Dibrom-androstanolon-acetat (III) mit Pyridin.

8 g III wurden mit 60 ccm über Ätzkali getrocknetem Pyridin im Glycerinbad 6 Stdn. zum schwachen Sieden erhitzt. Die dunkel gefärbte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther und Wasser behandelt. Aus der wäbr. Lösung wurde die Pyridinverbindung im Extraktionsapparat erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat hinterließ der Chloroformauszug die Androstanonylpyridinverbindung (II bzw. IIa, R₁ = O.CO.CH₃), die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther kleine sternförmige Krystalle vom Schmp. 228—229° lieferte. Ausb. an reinem Produkt 2.9 g; leicht löslich in Chloroform, Wasser, Methanol und Alkohol, gut löslich in Aceton, in Äther und Petroläther nahezu unlöslich.

4.607 mg Sbst.: 10.715 mg CO₂, 2.840 mg H₂O. — 2.803 mg Sbst.: 0.06 ccm N (24°/763 mm). — 9.237 mg Sbst.: 3.690 mg AgBr.

C₂₆H₃₄O₃NBr. Ber. C 63.91, H 7.03, N 2.87, Br 16.39. Gef. C 63.44, H 6.90, N 2.40, Br 17.00.

2,4-Dibrom-androstanol-(17)-on-(3)-acetat, (III).¹³⁾

Zu einer Lösung von 14 g Androstanolonacetat vom Schmp. 157°⁸⁾ in 100 ccm Eisessig wurde bei Zimmertemperatur im Laufe von 1/2 Stde. unter Rühren eine Lösung von 4.28 ccm Brom in 250 ccm Eisessig zuge-
trofft¹⁴⁾.

¹³⁾ Ein 2,4-Dibrom-androstanol-(17)-on-(3)-acetat vom Schmp. 148° ist in der Dissertat. von H. Dannenberg: „Über einige Umwandlungen des Androstandions und Testosterons“, Danzig 1938, beschrieben. Das von uns erhaltene Dibromid besaß in allen Fällen den Schmp. 194°.

¹⁴⁾ Nötigenfalls wurde die Reaktion durch Zusatz von etwas Bromwasserstoff-Eisessig in Gang gebracht.

Die hellgelbe Lösung wurde vorsichtig mit Wasser angespritzt, wobei das rohe Dibromid ausflockte und sich zusammenballte. Nach einigem Stehenlassen filtrierte man das Rohprodukt ab und kristallisierte es aus Alkohol um. Das reine 2.4-Dibrom-androstanolonacetat (III) kristallisierte aus Alkohol in farblosen Nadeln, die bei 194° unter Zersetzung schmolzen. Ausb. 11.4 g, entspr. 55% d. Theorie.

4.820 mg Sbst.: 9.085 mg CO₂, 2.680 mg H₂O. — 3.543 mg Sbst.: 2.790 mg AgBr.
C₂₁H₃₀O₃Br₂. Ber. C 51.42, H 6.18, Br 32.61. Gef. C 51.42, H 6.22, Br 32.58.

$\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadien-ol-(17)-on-(3)-acetat, (IV).

11.4 g Dibromid III wurden in 125 ccm Kollidin $\frac{3}{4}$ Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten wurde die braune Lösung mit Äther und Wasser versetzt und die ätherische Lösung mit verd. Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde die neutrale ätherische Lösung eingedampft, der braune Rückstand mittels Benzol—Benzins 1:1 an Aluminiumoxyd (Merck stand. nach Brockmann) adsorbiert und mit demselben Gemisch eluiert. Aus dem Eluat gelang es, nach dem Verdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Äther—Petroläther das Dienolonacetat IV in hellgelben Nadeln vom Schmp. 151—152° zu erhalten. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 5.3 g, entspr. 69% d. Theorie. $[\alpha]_D^{25}$: + 28.1° (in Chloroform).

4.909 mg Sbst.: 13.770 mg CO₂, 3.770 mg H₂O.
C₂₁H₂₈O₃. Ber. C 76.78, H 8.59. Gef. C 76.54, H 8.60.

Semicarbazon: Eine Lösung von 0.2 g IV und 0.5 g Semicarbazidacetat in 20 ccm 80-proz. Alkohol wurde 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach einigem Stehenlassen kristallisierte das Semicarbazon in schwach gelben, feinen Nadeln aus, die aus Methanol einige Male umgelöst bei 205—206° schmolzen.

4.688 mg Sbst.: 11.760 mg CO₂, 3.430 mg H₂O. — 3.058 mg Sbst.: 0.283 ccm N (19.5°/761 mm).

C₂₂H₃₁O₃N₃. Ber. C 68.53, H 8.10, N 10.90. Gef. C 68.44, H 8.19, N 10.81.

$\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadien-ol-(17)-on-(3), (V).

3.7 g IV wurden in 50 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser erhielt man das Dienolon V in feinen Nadeln, die aus Methanol-Wasser umkristallisiert bei 168—169° schmolzen; $[\alpha]_D^{25}$: + 22.5° (in Chloroform). Aus Benzol-Benzin kristallisierte der Stoff in Blöcken.

4.717 mg Sbst.: 13.725 mg CO₂, 3.830 mg H₂O.
C₁₉H₂₆O₂. Ber. C 79.66, H 9.15. Gef. C 79.41, H 9.09.

Propionat: Eine Lösung von 0.1 g V in 2 ccm Pyridin wurde mit 0.5 ccm Propionsäureanhydrid 24 Stdn. stehengelassen. Das Propionat wurde mit Wasser ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert; farblose Blättchen vom Schmp. 138—139°.

4.743 mg Sbst.: 13.450 mg CO₂, 3.760 mg H₂O.
C₂₂H₃₀O₃. Ber. C 77.15, H 8.83. Gef. C 77.38, H 8.87.

Butyrat: Eine Lösung von 0.1 g V in 2 ccm Pyridin wurde mit 0.5 ccm Buttersäureanhydrid auf dem Wasserbad 1 Stde. erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die gelbe Lösung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Aus

der ätherischen Lösung wurden Pyridin und Buttersäure durch Waschen mit 10-proz. Oxalsäure, verd. Sodalösung und Wasser beseitigt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen wurde der ölige Rückstand in wenig Äther gelöst, mit der 3-fachen Menge Benzin versetzt und im Eisschrank der Krystallisation überlassen. Die Mutterlaugen wurden abdekantiert und die Krystalle wiederholt aus Äther-Benzin umgelöst. Auf diese Weise erhielt man das Butyrat in Prismen, die bei 82—83° schmolzen.

4.923 mg Sbst.: 13.970 mg CO₂, 3.940 mg H₂O.
C₂₃H₃₂O₃. Ber. C 77.28, H 9.05. Gef. C 77.44, H 8.96.

Valerianat: 0.2 g V wurden mit 4 ccm Valeriansäureanhydrid 4 Stdn. auf 130° erwärmt. Darauf wurde das Säureanhydrid im Vakuum abdestilliert, der dunkel gefärbte ölige Rückstand in Benzol-Benzin 1:1 aufgenommen und durch Aluminiumoxyd filtriert. Aus Äther-Petroläther erhielt man das Valerianat in kleinen Blöcken vom Schmp. 76—77°.

4.670 mg Sbst.: 13.285 mg CO₂, 3.860 mg H₂O.
C₂₄H₃₄O₃. Ber. C 77.77, H 9.26. Gef. C 77.60, H 9.25.

Benzoat: Eine Lösung von 0.1 g V in 2 ccm Pyridin wurde mit 0.3 g Benzoessäureanhydrid 5 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde der Ätherextrakt von Pyridin und Benzoessäure durch Waschen mit 10-proz. Oxalsäure, 5-proz. Sodalösung und Wasser befreit, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der gelbe Rückstand wurde in wenig Methanol gelöst und der Krystallisation überlassen. Man erhielt das Benzoat in farblosen, derben Nadeln, die bei 215—216° schmolzen.

5.047 mg Sbst.: 14.695 mg CO₂, 3.510 mg H₂O.
C₂₆H₃₀O₃. Ber. C 79.96, H 7.74. Gef. C 79.46, H 7.78.

Δ^{1,2,4,5}-Androstadien-dion-(3.17), VI.

0.45 g V und 0.54 g Aluminiumisopropylat wurden mit einem Gemisch von 25 ccm Toluol und 4.11 ccm Cyclohexanon 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Darauf wurde die Reaktionslösung zur Entfernung des Cyclohexanons mit Wasserdampf destilliert, was etwa 2—3 Stdn. dauerte. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und der Ätherextrakt mit verd. Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Aus verd. Methanol krystallisiert das Keton in quadratischen Tafeln vom Schmp. 139—140°, Ausb. 250 mg. [α]_D²⁰: + 115.8° (in Chloroform).

4.790 mg Sbst.: 14.105 mg CO₂, 3.650 mg H₂O.
C₁₉H₂₄O₂. Ber. C 80.23, H 8.52. Gef. C 80.35, H 8.53.

Disemicarbazon: Eine Lösung von 0.1 g VI und 0.4 g Semicarbazidacetat in 20 ccm 80-proz. Methanol wurde 6 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Disemicarbazon mit Wasser gefällt und wiederholt aus Methanol umkrystallisiert. Man erhielt es in farblosen Nadeln, die sich bei etwa 320° verfärbten und oberhalb 350° zersetzten.

4.554 mg Sbst.: 10.465 mg CO₂, 3.10 mg H₂O. — 3.024 mg Sbst.: 0.537 ccm N (24°/763 mm).
C₂₁H₃₀O₂N₆. Ber. C 63.28, H 7.58, N 21.10. Gef. C 62.82, H 7.63, N 20.47.

Die Absorptionsmessungen verdanken wir Hrn. Dr. H. Dannenberg, Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.