

perceptible, l'origine du «réducteur résiduel» ne saurait guère être cherchée dans la réaction d'hydrolyse du soufre par l'eau, ceci d'autant moins que l'eau de Piestany a une teneur particulièrement faible en thiosulfate. Le problème de la nature et de la formation de ce corps demeure donc encore entier.

Genève, Lab. de Chimie org. et pharmaceutique de
l'Université, Piestany, Lab. de la Direction des Bains.

100. Sexualhormone XIV¹⁾.

Herstellung von Enol-Derivaten aus Ketonen der Cholesterin- und der Androstenreihe

von L. Ruzicka und Werner H. Fischer²⁾.

(29. V. 36.)

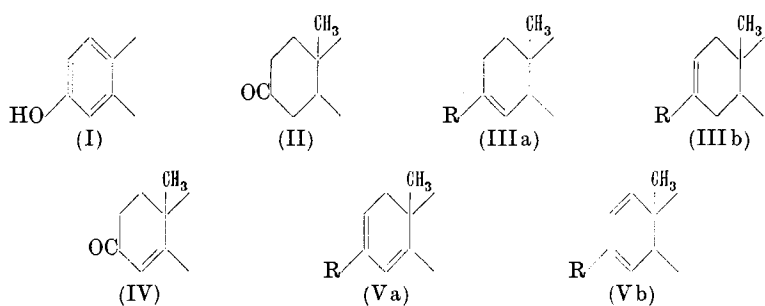
Die Überführung von 3-Ketoderivaten der Cholesterin- und Androstenreihe in die Enol-Ester oder andere Enol-Derivate ist von Interesse, da diese Reaktion eine erste Stufe der Umwandlung des alicyclischen Ringes A des Steringerüstes in einen phenolischen Ring vorstellt. Da bekanntlich die Gruppe der Follikelhormone im Ring A phenolische Struktur aufweist (I), so sollen diese Enol-Derivate als Zwischenprodukte für Versuche der künstlichen Herstellung der genannten Hormone ausgehend von Sterinen oder geeigneten Abbauprodukten derselben dienen.

Zur Erläuterung der zu beschreibenden Umsetzungen wollen wir uns zunächst mit der Formulierung des Ringes A begnügen.

Die ersten Versuche führten wir durch Erhitzen mit Säurechloriden im geschlossenen Rohr auf 100° aus. So wurde Cholestanon (II) mittels Acetylchlorid in das noch unbekanntes 3-Chlorcholesten übergeführt, während Cholestenon (IV) bei der Behandlung mit Benzoylchlorid ein Chlorcholestadien lieferte. Man kann sich diese Umsetzungen erklären durch Annahme einer Bildung von Enol-Estern (III bzw. V, R = CH₃ · COO oder C₆H₅ · COO), die durch Chlorwasserstoff in freie Carbonsäure und Enol-Chlorid (III bzw. V, R = Cl) gespalten werden. Für die Enol-Derivate geben wir hier die jeweils denkbaren 2 Formeln an (a und b) mit verschiedener Lage der Doppelbindungen und müssen es vorläufig offen lassen, ob die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen solche Gemische oder aber eines der reinen Isomeren vorstellen.

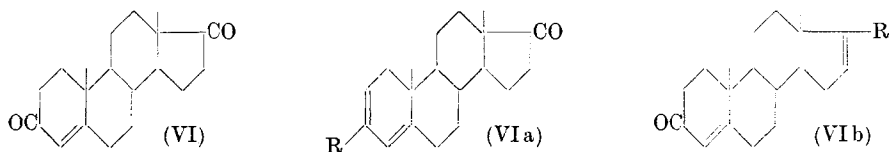
¹⁾ XIII. Mitt. Helv. 19, 357 (1936).

²⁾ Dieser Autor ist identisch mit dem früher in Helv. 17, 633 (1934) und 18, 1483 (1935) als „W. Fischer“ bezeichneten.



Es gelang auch, die Enol-Ester selbst zu erhalten, wenn man unter Reaktionsbedingungen arbeitete, wo der entstandene Chlorwasserstoff kontinuierlich entweichen konnte. Längeres Erhitzen von Cholestenon mit überschüssigem Benzoylchlorid auf 160—170° lieferte so das Enol-Benzoat des Cholestenons. Die Enolisierung liess sich auch durch Säure-anhydride bewirken. Aus Cholestenon konnte das Enol-Acetat erhalten werden durch Kochen mit Acetanhydrid.

Wir versuchten dann, diese Erfahrungen auf Androsten-dion (VI) und Testosteron zu übertragen, wobei man zu Stoffen kommen könnte, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den Phenolestern des Östrons bzw. Dihydro-östrons aufweisen. Es sollen hier die bisher mit Androsten-dion gemachten Erfahrungen mitgeteilt werden. Erhitzen dieses Diketons mit Benzoylchlorid auf 160°, also unter Bedingungen wo Cholestenon ein Enol-Benzoat lieferte, gab nur schmierige Produkte, was übrigens auch schon bei einer Reaktionstemperatur von nur 60—65° der Fall war.



Es gelang schliesslich, bei Cholestenon andere Reaktionsbedingungen auszuarbeiten, deren Übertragung auf Androsten-dion erfolgreicher war. Durch Kochen mit mindestens 2 Mol Benzoylchlorid in einer Lösung von Toluol oder Benzin vom Sdp. 100—110° entstand ebenfalls das Enol-Benzoat des Cholestenons. Androsten-dion lieferte so, allerdings erst bei Anwendung von 3 Mol Benzoylchlorid, in mindestens 70-proz. Ausbeute ein Produkt von der analytischen Zusammensetzung eines Enol-Benzoats, dem wahrscheinlich die Formel VIa¹⁾ (R = C₆H₅ · COO) zukommen dürfte; es ist allerdings auch Formel VIb mit Enolisierung im Ringe D nicht völlig

¹⁾ Wir verzichten hier auf Wiedergabe der gleichfalls denkbaren Formel mit anderer Verteilung der beiden Doppelbindungen im Ringe A.

ausgeschlossen, wenn auch wenig wahrscheinlich. Erst eine eingehendere Untersuchung kann darüber endgültig entscheiden.

Wir werden später über die Fortsetzung dieser Untersuchungen berichten, ebenso auch über die Versuche zur Methanabspaltung aus den Enolderivaten.

Der *Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

3-Chlor-cholesten-(2) oder -(3) (IIIb oder a).

2 g Cholestanon wurden im Einschlussrohr mit 10 g Acetylchlorid während 16 Stunden auf 100° erhitzt. Nach Ausgießen des Rohrinhaltes in Wasser wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Lauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das durch Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Öl gab kein Semicarbazon und krystallisierte teilweise nach längerem Stehen. Das roh bei 79—80° schmelzende Produkt (0,95 g) gab mit Tetranitromethan deutliche Gelbfärbung und konnte aus Aceton, Alkohol-Hexan oder Alkohol-Benzin umkrystallisiert werden. Das Chlorid fiel stets ölig aus, krystallisierte aber nach kurzer Zeit. Der höchste beobachtete Schmelzpunkt war 81°.

3,300 mg Subst.	gaben	9,659 mg CO ₂	und	3,30 mg H ₂ O
2,304 mg Subst.	gaben	0,860 mg AgCl		
C ₂₇ H ₄₅ Cl	Ber.	C 79,83	H 11,18	Cl 8,99%
	Gef.	„ 79,84	„ 11,18	„ 9,23%

3-Chlor-cholestadien-(2,4) oder -(1,3) (Va oder b).

10 g Cholestenon wurden im Einschlussrohr mit 50 g Benzoylchlorid 22 Stunden lang auf 100° erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Benzoylchlorids im Vakuum wurde das ölige Produkt zur Entfernung der letzten Spuren Benzoylchlorid mit 0,5-n. Lauge 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, hierauf mit mehr Wasser versetzt und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit Lauge und Wasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das ölige Reaktionsprodukt krystallisierte auf Zusatz von wenig Aceton. So konnten 8,95 g rohes Chlorid vom Smp. 50—53° gewonnen werden. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton oder Alkohol-Benzin war der konstante Schmelzpunkt von 61,5—62,5° erreicht. Das neue Chlorid zeigte intensive gelbbraune Färbung mit Tetranitromethan.

3,649 mg Subst.	gaben	10,745 mg CO ₂	und	3,52 mg H ₂ O
6,271 mg Subst.	gaben	2,250 mg AgCl		
C ₂₇ H ₄₃ Cl	Ber.	C 80,43	H 10,76	Cl 8,81%
	Gef.	„ 80,30	„ 10,80	„ 8,87%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Enol-benzoat des Cholestenons.

a) Ohne Lösungsmittel: 10 g Cholestenon wurden mit 50 g Benzoylchlorid während 20 Stunden auf 160—170° erhitzt, wobei der entstehende Chlorwasserstoff kontinuierlich entweichen konnte. Nach Abdestillieren des überschüssigen Benzoylchlorids im Vakuum wurde das Reaktionsprodukt mit 0,5-n. Lauge während 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, hierauf mit Wasser verdünnt und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit Lauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Aus dem durch Verdampfen des Äthers erhaltenen Öl krystallisierten 4,3 g, die bei 108—110° schmolzen und mit Tetranitromethan eine intensive gelbbraune Färbung gaben. Aus den Mutterlaugen konnten noch 2,1 g isoliert werden. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton schmolz das Benzoat bei 117,5°. Oberhalb dieser Temperatur bildet der Enolester eine krystallin-flüssige Phase, die bis über 153° bestehen bleibt.

4,300 mg Subst. gaben 13,20 mg CO₂ und 3,72 mg H₂O
 $C_{34}H_{48}O_2$ Ber. C 83,54 H 9,91%
 Gef. „ 83,72 „ 9,68%

b) In Lösungsmitteln: 10 g Cholestenon wurden mit 8 g (2,2 Mol) Benzoylchlorid in 50 cm³ Benzin vom Sdp. 100—110° oder in Toluol während 40 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach möglichst weitgehendem Abdestillieren des Benzins und Benzoylchlorids im Vakuum wurde das Reaktionsprodukt mit 0,5-n. Lauge auf dem Wasserbad erwärmt, hierauf mit Wasser verdünnt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Der Ester krystallisierte zum grössten Teil beim Verdampfen des Äthers; er wurde mit wenig Aceton zu einem Brei angerührt, abgenutscht und auf der Nutsche mit kaltem Aceton nachgewaschen, bis dieses farblos ablief. So wurden 9,1 g praktisch reiner, fast farbloser Ester vom Smp. 115,5—117° erhalten. Aus der Mutterlauge konnten beim Abkühlen weitere 1,4 g isoliert werden.

Verseifung des Enol-benzoats des Cholestenons.

5 g Benzoat wurden in 200 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge während 40 Stunden gekocht. Nach Verdünnen der Lösung mit Wasser und Ansäuern mit Salzsäure wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und die Benzoesäure durch Schütteln mit verdünnter Sodalösung entfernt. Hierauf wurde die Ätherlösung mit wässriger 2-n. Natronlauge und mit methylalkoholischer-2-n. wässriger (1:1) Natronlauge geschüttelt, darin aber keine phenolischen Anteile gefunden. Aus der mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Lösung konnten beim Eindampfen 3,85 g Cholestenon vom Smp. 76—78° erhalten werden. Das Verseifungsprodukt gab mit Cholestenon keine Schmelzpunktsdepression und mit Tetranitromethan keine Färbung.

Enol-acetat des Cholestenons.

5 g Cholestenon wurden mit 50 g Acetanhydrid während 44 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Acetanhydrids im Vakuum wurde der Rückstand mit Wasser behandelt und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde mit Natronlauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man ein dickes Öl, das auf Zusatz von Aceton kristallisierte und aus Aceton-Alkohol (1 : 1) umkristallisiert werden konnte. Es wurden 4,4 g rohes Acetat erhalten, dessen höchster Smp. 78° betrug und das mit Tetranitromethan eine braune Färbung und mit Cholestenon eine Schmelzpunktsdepression von 18—20° gab.

3,537 mg Subst. gaben 10,61 mg CO₂ und 3,42 mg H₂O
 $C_{29}H_{46}O_2$ Ber. C 81,62 H 10,87%
 Gef. „ 81,81 „ 10,82%

Enol-benzoat des Δ^4 -Androsten-3,17-dions.

100 mg Androsten-dion wurden mit 165 mg (3 Mol) Benzoylchlorid in 4 cm³ reinem Benzin vom Sdp. 100—110° während 40 Stunden gekocht. Beim Abkühlen auf Zimmertemperatur schied sich ein Teil des Reaktionsproduktes in schön ausgebildeten Krystallen aus, sodass der Ester abgenutzt und durch Nachwaschen mit kaltem Benzin schon ziemlich rein erhalten werden konnte. Die Verbindung sinterte bei 168° und schmolz unter Zersetzung zwischen 176 und 180°. An diesem Zersetzungspunkt änderte auch viermaliges Umkristallisieren aus Alkohol nichts. Die feinen Nadelchen gaben mit Androsten-dion eine Schmelzpunktsdepression von 25° und mit Tetranitromethan eine gelbbraune Färbung. Auf dem beschriebenen Weg isolierte man 69,5 mg und aus den Mutterlaugen weitere 22 mg.

3,903 mg Subst. gaben 11,47 mg CO₂ und 2,70 mg H₂O
 9,95 mg Subst. verbrauchten beim Kochen mit 3 cm³
 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 0,263 cm³ 0,1-n. Lauge
 $C_{26}H_{30}O_2$ Ber. C 79,95 H 7,75% Äquiv.-Gew. 390
 Gef. „ 80,13 „ 7,74% „ 380

Die Mikroanalysen wurden in unserer Mikrochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Furter) ausgeführt.

Zürich, Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Techn. Hochschule.