

Ce n'est donc pas la complexité de la molécule qui est la cause déterminante d'un effet *Raman* médiocre, mais les propriétés physiques particulières à chaque substance; la fluorescence, en particulier, est très néfaste.

Notons encore que le spectre *Raman* du tannin est très semblable à celui du gallate de méthyle, composé beaucoup plus simple. C'est le spectre d'un dérivé benzénique.

Nous tenons à remercier M. le Dr. *Paillard*, chef de travaux, pour le concours qu'il nous a apporté dans la préparation des divers corps étudiés, ainsi que M. le Dr. *E. Perrotlet*, assistant, dont la collaboration nous a également été très utile.

Genève, laboratoire de Chimie technique, théorique et
d'Electrochimie de l'Université.

Octobre 1936.

167. Sexualhormone XVIII¹⁾. Herstellung weiterer Enol-Ester aus
Ketonen der Cholestan- und der Androstenreihe

von L. Ruzicka und Werner H. Fischer.

(2. XI. 36.)

Wir zeigten vor kurzem²⁾, dass man beim Kochen von Cholestenon und Δ^4 -Androsten-3,17-dion mit Benzoylchlorid in Benzinlösung bzw. mit Acetanhydrid zu Enol-Estern gelangen kann, deren Herstellung aus mehreren Gründen von Interesse war. Wir haben diese Untersuchungen fortgesetzt und zunächst geprüft, ob sich nicht auch gesättigte Ketone dieser Körperklasse in der gleichen Weise zu Enol-Estern umsetzen lassen. Cholestanon lieferte beim Kochen mit Benzoylchlorid in Benzinlösung tatsächlich das Enol-Benzoat, dem Formel I oder aber die mit anderer Lage der Doppelbindung zukommen muss.

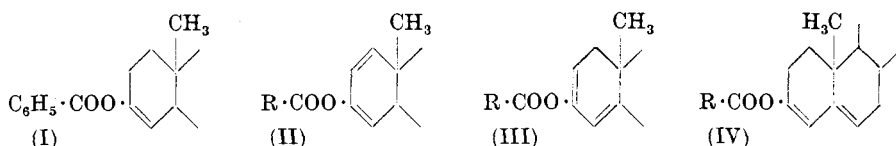
Ferner war es erwünscht, aus dem Δ^4 -Androsten-3,17-dion ausser dem schon hergestellten Benzoat für die physiologische Prüfung auch noch das Enol-Acetat zu bereiten; es gelang dies beim Kochen des Diketons mit Acetanhydrid in Gegenwart von Kaliumacetat. Wir hatten für die Enol-Ester der α, β -ungesättigten Ketone eine der naheliegenden Formeln mit den beiden Doppelbindungen im Ringe A in Erwägung gezogen (II oder III). *Inhoffen*³⁾ bereitete inzwischen gleichfalls durch Kochen von Cholestenon mit Acetanhydrid das von uns beschriebene Enol-Acetat und konnte zeigen, dass demselben die unter Wanderung der beiden Doppelbindungen sich ablei-

¹⁾ XVII. Mitt. Helv. **19**, 1147 (1936).

²⁾ Helv. **19**, 806 (1936).

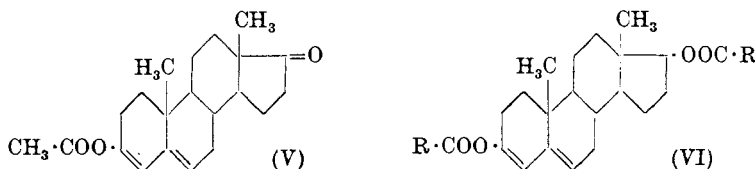
³⁾ B. **69**, 2144 (1936).

tende Formel IV zukommen muss, da daraus durch Umsetzung mit Brom das 6-Brom-cholestenon gebildet wird¹⁾.



Dem Enol-Acetat des Δ^4 -Androsten-3,17-dions dürfte demnach Formel V zukommen.

Schliesslich wurde auch Testosteron den gleichen Umsetzungen unterzogen und so das Dibenzoat, Diacetat²⁾ und Dipropionat bereitet, für welche die allgemeine Formel VI sehr wahrscheinlich ist.



Es sei weiter über die bisher vorliegenden Resultate der physiologischen Untersuchung einiger dieser Enol-Ester berichtet, die von *E. Tschopp* im biologischen Laboratorium der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel durchgeführt wurden. Da die angegebenen Zahlenwerte nur auf je einer Versuchsserie beruhen, sind sie als vorläufige zu betrachten.

Enol-Benzoat des Androsten-dions.

Kapaunentest. Im *Tschopp*'schen 6-Tage-Test entsprechen 200—300 γ einer internationalen Einheit. Das Präparat wirkt deutlich protrahierend. Die Wirksamkeit ist etwas geringer als beim Androsten-dion.

Rattentest³⁾. Im 10-Tagetest hatte eine Tagesdosis von 200 γ kein Wachstum der Samenbläschen zur Folge.

Allen-Doisy-Test. Selbst zweimal 1 mg erzeugten bei kastrierten weiblichen Ratten noch keinen Oestrus.

¹⁾ Vgl. dazu auch *Helv.* **19**, 1148, insbesondere Anm. 1.

²⁾ Anm. bei der Korrektur: Trotzdem die Enol-Ester von Ketonen der Cholestan- und Androstenreihe im Juliheft dieser Zeitschrift (vgl. Anm. 2 auf S. 1371) zum ersten Mal beschrieben wurden, hielt es ein Autor für nötig, dieses Diacetat nach der von uns angegebenen Methode zu bereiten und in einer kurzen „Original“-Mitteilung Ende Oktober in den *Naturwiss.* **24**, 696 (1936) zu beschreiben, ohne unsere Abhandlung auch nur zu erwähnen.

³⁾ Für die Versuche wurden 60—80 g schwere jugendliche Ratten kastriert und etwa 3 Wochen später in den Versuch genommen. Die Tiere wurden nach 10-tägiger Behandlung am 11. Tag getötet.

Enol-Acetat des Androsten-dions.

Kapaunentest. 150—180 γ entsprechen einer internationalen Einheit.

Rattentest. Die Wirksamkeit war geringer als die des Androsten-dions. Im 10-Tagetest wurde mit 50 γ Tagesdosis noch kein deutlicher Effekt erzielt. Mit einer Tagesdosis von 200 γ erreichte man eine Gewichtssteigerung der Samenblasen auf 35 mg und die der Prostata auf 60 mg.

Allen-Doisy-Test. Selbst mit total 5 mg wurde bei kastrierten weiblichen Ratten kein Oestrus erhalten.

Testosteron-diacetat.

Kapaunentest. Die Wirkung ist etwas geringer als beim Testosteron-monoacetat.

Allen-Doisy-Test. In einer Gesamtdosis von mehreren mg erwies sich das Präparat als unwirksam.

Rattentest. Im 10-Tagetest (an 7 Ratten) wurde mit Tagesdosen von 50 γ folgende Gewichte erhalten: Samenblasen 90 mg, Prostata 120 mg.

Beim einmaligen Injektionstest, mit einmal 2 mg, gelöst in 2 cm³ Sesamöl, wurde durchschnittlich ein höheres Samenblasengewicht erreicht, als mit Testosteron-mono-acetat. Ausserdem war die Wirkung protrahierter. Die eingehende Untersuchung der Di-ester des Testosterons dürfte von Bedeutung sein, da sich darunter vielleicht Präparate befinden könnten, die mit zu den stärkst wirksamen männlichen Hormonen zu zählen sind.

Auffallend ist, dass die Enol-Ester keine oestrogene Wirksamkeit zeigen, denn diese Produkte stehen in ihrem chemischen Bau den Estern des Oestrone näher als die bekannten oestrogenen Verbindungen der männlichen Hormongruppe.

Wir sind der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil¹⁾.

Enol-Benzoat des Cholestanons.

20 g Cholestanon wurden mit 16 g (= 2,2 Mol) Benzoyl-chlorid in 100 cm³ reinem Benzin (Sdp. 100—110°) während 45 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Benzins und des überschüssigen Benzoylchlorides im Vakuum wurde das Reaktionsprodukt mit 0,5-n. Lauge auf dem Wasserbad erwärmt, hierauf mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Das nach der üblichen Reinigung und dem Abdampfen des Äthers erhaltene Benzoat wurde mit Aceton angerieben, abgenutscht und mit Aceton nachgewaschen. So wurden

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

21,5 g fast reines Enol-Benzoat gewonnen, dessen Schmelzpunkt nach Umkrystallisieren aus Aceton bei 127—128° lag, und das mit Cholestanon eine Schmelzpunktsdepression von 20° und mit Tetranitromethan Gelbfärbung gab.

4,866 mg Subst. gaben	14,80 mg CO ₂	und	4,55 mg H ₂ O
C ₃₄ H ₅₀ O ₂	Ber. C 83,20		H 10,28%
	Gef. „ 82,95		„ 10,46%

Enol-Acetat des Δ⁴-Androsten-3, 17-dions.

Verschiedene Vorversuche nach der beim Cholestanon ausgearbeiteten Methode führten zu öligen Produkten, die nicht rein zu erhalten waren. Durch Kochen mit Acetanhydrid unter Zusatz von wasserfreiem Kaliumacetat konnten krystallisierte Anteile erhalten werden, allerdings erst nach Abtrennung der bei der ersten Umkrystallisation stets schmierig ausfallenden Produkte.

200 mg Androsten-dion wurden mit 7 cm³ Acetanhydrid und 200 mg frisch geschmolzenem Kaliumacetat während 45 Stunden zum Sieden erhitzt. Der Kolbeninhalt wurde in Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Die Lösung wurde mit verdünnter Sodaauslösung, Lauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels blieb ein zum Teil krystallisierendes Gemisch zurück, das sich auf Zusatz von wenig Methanol abnutschen liess. Hierauf wurde das Produkt in Methanol gelöst und die zuerst ausfallenden schmierigen Anteile entfernt. Nach Einengen der Lösung schieden sich bei längerem Abkühlen auf — 10° schöne Nadeln ab. So erhielt man 66 mg Substanz, die aus Methanol umkrystallisiert bei 127—129° schmolz und mit Tetranitromethan eine gelbbraune Färbung gab. Es lag ein Monoacetat vor.

4,093 mg Subst. gaben	11,52 mg CO ₂	und	3,17 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₂₈ O ₃	Ber. C 76,78		H 8,60%
	Gef. „ 76,76		„ 8,67%

Dibenzoat des Testosterons.

256 mg Testosteron-benzoat wurden in 12,5 cm³ Benzin (Sdp. 100—110°) und 2,5 cm³ (= etwa 30 Mol) Benzoylchlorid während 44 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Absaugen des Benzins und Benzoylchlorides krystallisierte das Produkt und konnte durch Verreiben mit Aceton ziemlich rein erhalten werden. Es wurden 246 mg Dibenzoat vom Schmelzpunkt 183—184° (unter Zersetzung) erhalten, die beim Umkrystallisieren aus Aceton ihren Schmelzpunkt nicht änderten.

3,175 mg Subst. gaben	9,28 mg CO ₂	und	2,08 mg H ₂ O
C ₃₂ H ₃₆ O ₄	Ber. C 79,80		H 7,31%
	Gef. „ 79,72		„ 7,33%

Diacetat des Testosterons.

Ein Vorversuch, bei welchem 100 mg Testosteron in 3 cm³ Toluol und 0,5 cm³ Acetanhydrid während 44 Stunden erhitzt wurden, lieferte 84,3 mg des bekannten Monoacetates. Das Produkt gab keine Färbung mit Tetranitromethan.

Versuche mit Acetanhydrid ohne Verdünnungsmittel führten zu unerfreulichen Gemischen, und erst Arbeiten unter Zusatz von wasserfreiem Kaliumacetat gestatteten das Diacetat des Testosterons in guter Ausbeute zu isolieren.

100 mg Testosteron wurden mit 3,5 cm³ Acetanhydrid und 0,2 g frischgeschmolzenem Kaliumacetat während 42 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Nach Waschen der Lösung mit Lauge und Wasser und nach Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mit Aceton angerührt und abgenutscht. So konnten 85 mg rohes Diacetat isoliert werden, welches aus Alkohol umkrystallisiert einen Schmelzpunkt von 150 bis 151° zeigte und mit Tetranitromethan eine deutliche Braunfärbung ergab.

2,429; 3,576 mg Subst. gaben 6,63; 9,735 mg CO₂ und 1,90; — mg H₂O
 $C_{23}H_{32}O_4$ Ber. C 74,15 H 8,66%
 Gef. „ 74,44; 74,25 „ 8,75; — %

Dipropionat des Testosterons.

100 mg Testosteron und 200 mg frisch geschmolzenes, wasserfreies Natriumpropionat wurden in 4 cm³ Propionsäure-anhydrid während 7 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Propionsäure-anhydrid wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Nach Waschen der Ätherlösung mit 2-n. Natronlauge und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde ein zum grössten Teil krystallisierendes Produkt erhalten. Um es von anhaftenden öligen Bestandteilen zu trennen, wurde es mit wenig kaltem Alkohol verrieben und hierauf abfiltriert. Durch Umkrystallisation aus Alkohol konnten 65 mg des bei 127—129° schmelzenden Dipropionates des Testosterons isoliert werden. Das Produkt gab mit Tetranitromethan eine starke Färbung und mit Testosteron-monopropionat-17 eine Schmelzpunktsdepression von 35—37°.

3,850 mg Subst. gaben 10,525 mg CO₂ und 3,170 mg H₂O
 $C_{25}H_{36}O_4$ Ber. C 74,94 H 9,07%
 Gef. „ 74,52 „ 9,21%

Die Mikroanalysen sind in unserer Mikrochem. Abteilung (Leitung Dr. M. Furter) ausgeführt worden.

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