

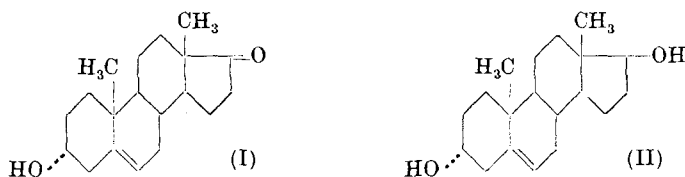
173. Sexualhormone XIX¹⁾. Herstellung des
 Δ^5 -3-epi-Oxy-androstenon-(17) (Δ^5 -epi-Dehydro-androsteron)

von L. Ruzicka und M. W. Goldberg.

(2. XI. 36.)

Es ist von Interesse, die physiologischen Eigenschaften der ungesättigten 3-epi-Oxyverbindungen in der Gruppe der männlichen Sexualhormone kennen zu lernen, so insbesondere des Δ^5 -3-epi-Oxy-androstenons-(17), welches man auch als Δ^5 -epi-Dehydro-androsteron (I) bezeichnen kann, und des Δ^5 -Androsten-3-epi,17-diols (II). Ein Vergleich der männlichen Hormonwirkung in der Androstan- und Androstenreihe lässt erwarten, dass die ungesättigten Δ^5 -3-epi-Oxyderivate zu den wirksamsten Vertretern der ganzen Gruppe gehören dürften.

Nach den bisherigen Methoden waren die gewünschten Verbindungen jedoch nicht zugänglich. Man hätte zwar annehmen können, dass sich das Δ^5 -epi-Dehydro-androsteron durch Oxydation des Dibromids von epi-Cholesterin-acetat gewinnen lassen sollte, analog der Darstellung des Δ^5 -trans-Dehydro-androsterons aus dem Dibromid des Cholesterin-acetats durch Oxydation mit Chromtrioxyd²⁾. *Marker, Oakwood* und *Crooks*³⁾ haben vor kurzem eine Darstellungsmethode des früher unbekanntes epi-Cholesterins beschrieben, die darin besteht, dass man die *Grignard*'sche Verbindung von Cholesterylchlorid mit Sauerstoff umsetzt, und im Reaktionsgemisch das epi-Cholesterin vom beigemengten Cholesterin durch Fällen des letzteren mit *Digitonin* oder in anderer Weise⁴⁾ befreit. Es gelang jedoch *Marker, Kamm, Oakwood* und *Laucius*⁴⁾ nicht, das Dibromid des epi-Cholesterin-acetats herzustellen, da bei der Bromierung Tetra-brom-cholestan gebildet wurde.



Wir haben daher zunächst eine neue Darstellungsmethode des epi-Cholesterins ausgearbeitet, die sich dann sinngemäss zur Berei-

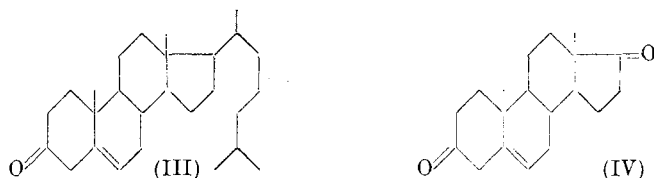
¹⁾ XVIII. Mitt. Helv. 19, 1371 (1936).

²⁾ *Ruzicka* und *Wettstein*, Helv. 18, 986 (1935).

³⁾ Am. Soc. 58, 481 (1936).

⁴⁾ Am. Soc. 58, 1948 (1936).

tung des Oxyketons I verwenden liess. Zu diesem Zwecke wurde das Δ^5 -Cholestenon (III)¹⁾ einer partiellen katalytischen Hydrierung mit *Raney*-Nickel unterworfen, wobei sich ein Gemisch von Cholesterin und epi-Cholesterin bildet, in dem letzteres je nach den Versuchsbedingungen in schwankenden aber doch beträchtlichen Mengen enthalten ist. Die Trennung geschieht am einfachsten durch Fällung des Cholesterins mit Digitonin oder z. B. nach dem von *Marker, Kamm, Oakwood* und *Laucius*²⁾ angegebenen Verfahren. Durch Umkrystallisieren des mit Digitonin nicht fällbaren Anteils wurde das reine epi-Cholesterin erhalten, für welches wir den gleichen Smp. 141° wie die obigen Autoren beobachteten. Das Acetat schmolz bei 85°.



In analoger Weise erhielten wir durch Hydrierung des Δ^5 -Androsten-dions (IV)³⁾ ein Gemisch von *trans*-Dehydro-androsteron und epi-Dehydro-androsteron (I). Das mit Digitonin nicht fällbare Oxyketon schmilzt bei 221°, sein Oxim bei 204—206° und sein Acetat bei 173—174°.

Als besonderes Kriterium der Reinheit des neuen Oxyketons kann die optische Drehung betrachtet werden. Wir stellen zum Vergleich in folgender kleinen Tabelle die spezifischen Drehungen von zwei Paaren Δ^5 -Verbindungen in alkoholischer Lösung zusammen, die erkennen lässt, dass die epi-Verbindung um etwa 6—10 Einheiten mehr nach links dreht als das Isomere mit „normaler“ Lage des Hydroxyls.

epi-Cholesterin	$[\alpha]_D = -37,5^0$
Cholesterin ⁴⁾	-31^0
epi-Dehydro-androsteron	0^0
<i>trans</i> -Dehydro-androsteron ⁵⁾	$+10,9^0$

Wir behalten uns die Übertragung dieses Verfahrens auf die anderen in Betracht kommenden Beispiele vor. Über die physiologischen Eigenschaften der neuen Gruppe soll dann im Zusammenhange berichtet werden.

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

¹⁾ *Butenandt* und *Schmidt-Thomé*, B. **69**, 882 (1936).

²⁾ *Am. Soc.* **58**, 1948 (1936).

³⁾ *Butenandt* und *Schmidt-Thomé*, B. **69**, 882 (1936).

⁴⁾ Von uns in 0,5-proz. alkohol. Lösung bestimmt.

⁵⁾ *Z. physiol. Ch.* **237**, 59 (1935).

Experimenteller Teil¹⁾.

epi-Cholesterin.

631 mg Δ^5 -Cholestenon²⁾, gelöst in 8 cm³ Cyclohexan, wurden nach Zusatz von 640 mg eines nach *Raney*³⁾ bereiteten Nickelkatalysators bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Die für 1 Mol berechnete Gasmenge war nach 50 Minuten aufgenommen. Die Hydrierung wurde unterbrochen, die Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in alkoholischer Lösung mit 2 g Digitonin versetzt und der Alkohol im Vakuum verdampft. Die mit Digitonin nicht reagierenden Anteile wurden durch Ausziehen mit Äther gewonnen, die Ätherlösung filtriert und eingedampft. Es hinterblieben 535 mg einer krystallisierenden Substanz, die mehrmals aus 95-proz. Äthylalkohol umkrystallisiert wurde, wonach sie konstant und scharf bei 141° schmolz. Zur Analyse trocknete man 10 Stunden bei 90° und 0,1 mm über P₂O₅.

3,291 mg Subst. gaben 10,13 mg CO₂ und 3,47 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₆ O	Ber. C 83,86	H 12,00%
	Gef. „ 83,95	„ 11,80%

$[\alpha]_D = -37,5^\circ$ (in 0,9-proz. alkohol. Lösung⁴⁾)

Das *epi-Cholesterin* gibt mit Tetranitromethan in Chloroform eine Gelbfärbung. Beim Mischen mit Cholesterin beobachtet man eine starke Depression des Schmelzpunktes.

Acetat. 20 mg reines *epi-Cholesterin* wurden in 0,5 cm³ trockenem Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid gelöst und bei Zimmertemperatur 15 Stunden stehen gelassen. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methylalkohol umkrystallisiert. Smp. 85°. Zur Analyse krystallisierte man nochmals aus Methylalkohol um und trocknete 10 Stunden bei 60° und 0,1 mm über Phosphorpentoxid. Der Schmelzpunkt war unverändert.

3,729 mg Subst. gaben 11,08 mg CO₂ und 3,80 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber. C 81,23	H 11,30%
	Gef. „ 81,03	„ 11,40%

3-epi-Oxy-androstenon-(17).

630 mg Δ^5 -Androstendion⁵⁾, gelöst in 20 cm³ 95-proz. Äthylalkohol, wurden nach Zusatz von 640 mg *Raney-Nickel* bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Die für 1 Mol berechnete Gasmenge war nach 28 Minuten aufgenommen. Die Hydrierung wurde unterbrochen, die Lösung filtriert und mit einer alkoholischen Lösung von 2 g Digitonin versetzt. Nach dem Verdampfen des

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ *Butenandt* und *Schmidt-Thomé*, B. **69**, 882 (1936).

³⁾ A. P. 1 563 587 und 1 628 190.

⁴⁾ In Am. Soc. **58**, 481 (1936) wird -35° in 1-proz. alkoholischer Lösung angegeben.

⁵⁾ B. **69**, 882 (1936).

Alkohols im Vakuum gewann man den mit Digitonin nicht reagierenden Anteil durch Ausziehen mit Äther. Die filtrierte Ätherlösung wurde eingedampft. Es hinterblieb eine gut krystallisierte Substanz, die aus Äther und mehrmals aus Essigester umkrystallisiert wurde, wonach sie bei 221° scharf schmolz. Zur Analyse wurde bei 0,01 mm und 140° sublimiert. Das sublimierte Präparat schmolz ebenfalls bei 221°.

4,983 mg Subst. gaben 14,45 mg CO₂ und 4,36 mg H₂O
 $C_{19}H_{23}O_2$ Ber. C 79,11 H 9,78%
 Gef. „ 79,09 „ 9,81%

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ (\pm 1)$ (in 0,6-proz. alkohol. Lösung, abgelesen in einem 10 und einem 20 cm-Rohr).

Acetat. 20 mg reines 3-epi-Oxy-androstenon-(17) wurden in 0,5 cm³ trockenem Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid gelöst und 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Das sofort krystallisiert erhaltene Acetat schmolz roh bei 172—173°. Es wurde aus Methylalkohol umkrystallisiert und schmolz dann scharf bei 173,5—174,5°. Zur Analyse wurde bei 0,01 mm und 135° sublimiert. Smp. 172,5 bis 173,5°.

3,820 mg Subst. gaben 10,70 mg CO₂ und 3,08 mg H₂O
 $C_{21}H_{30}O_3$ Ber. C 76,31 H 9,19%
 Gef. „ 76,40 „ 9,02%

Oxim. 20 mg reines 3-epi-Oxy-androstenon-(17) wurden 2 Stunden in alkoholischer Lösung mit 50 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 100 mg Natriumacetat erwärmt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde der Alkohol verdampft und das auskrystallisierende Oxim abfiltriert; glänzende Blättchen, die bei 204—206° schmelzen. Zur Analyse krystallisierte man aus verdünntem Methylalkohol um und trocknete 10 Stunden bei 100° und 0,01 mm über Phosphor-pentoxyd, wobei die Blättchen unter Abgabe von Krystallwasser (oder Methanol) zerfallen. Das Oxim bildet bei 202—203° eine opake Schmelze, die bei 204 bis 206° unter Braunfärbung klar wird.

4,823 mg Subst. gaben 13,26 mg CO₂ und 4,14 mg H₂O
 $C_{19}H_{29}O_2N$ Ber. C 75,20 H 9,63%
 Gef. „ 75,00 „ 9,61%

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

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