

Es ist noch bemerkenswert, dass das Kohlenstoffgerüst I in den Ringen A—C eine regelmässige Kette von 4 Isoprenresten enthält, wie sie in den meisten Diterpenen, z. B. Phytol, Vitamin A, Agathen-disäure u. a. enthalten ist. Die übrigen zwei Isoprenreste, welche die Ringe D und E bilden, sind unregelmässig gelagert.

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

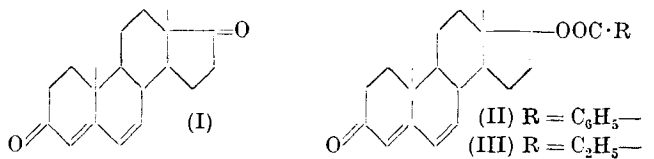
45. Sexualhormone XXI¹⁾.

Über zweifach ungesättigte Ketone der Androstanreihe

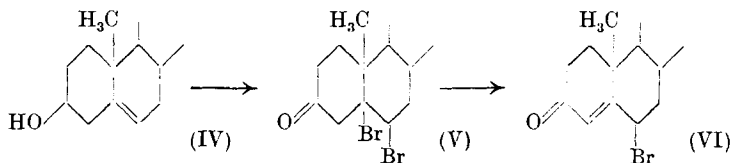
von L. Ruzicka und Werner Bosshard.

(15. II. 37.)

Zweifach ungesättigte Ketone der Androstanreihe, welche die beiden Doppelbindungen in Konjugation zur 3-ständigen Keto-Gruppe enthalten, sind im Zusammenhange mit unseren systematischen Arbeiten auf diesem Gebiete von Interesse. Vor kurzem wurde von *E. Dane*, *Yu Wang* und *W. Schulte*²⁾ $\Delta^{4,6}$ -Cholestadien-3-on aus dem 5,6-Dibrom-cholestanon über das $\Delta^{4,6}$ -Brom-cholestanon bereitet. Auf ähnlichem Wege gelang es uns, das $\Delta^{4,6}$ -Androstadien-3,17-dion (I), das Δ^6 -Dehydro-testosteron-benzoat (II) und das Δ^6 -Dehydro-testosteron-propionat (III) darzustellen.



Als Ausgangsmaterialien dienten für (I) das Δ^5 -trans-Dehydroandrosteron, und für (II) und (III) die 17-Monoester vom Δ^5 -Androsten-3-trans, 17-diol.



¹⁾ XX. Mitt. Helv. 20, 244 (1937).

²⁾ Z. physiol. Ch. 245, 80 (1936).

Diese Ausgangsstoffe (Teilformel IV, enthaltend die Ringe A und B) werden als Dibromide mit Chromtrioxyd in Eisessig zu den Dibromketonen (V) oxydiert, welche mit Wasser ausgefällt, gewaschen und vorsichtig getrocknet werden. Aus den rohen Dibromketonen wird dann mittels wasserfreiem Natriumacetat in Alkohol das tertiäre Brom als Bromwasserstoff abgespalten, wobei man die $\Delta^{4,6}$ -Brom-Verbindungen (VI) erhält. Durch Behandeln mit wasserfreiem Pyridin gelingt es, aus den Monobrom-Verbindungen Bromwasserstoff abzuspalten und die zweifach ungesättigten Ketone (I—III) zu gewinnen. Wir fanden die Anwendung von Pyridin allein als Bromwasserstoff abspaltendes Mittel vorteilhafter als das von *E. Dane*¹⁾ ebenfalls benutzte Silbernitrat in Pyridin.

Aus Δ^5 -trans-Dehydro-androsteron erhielten wir auf diesem Wege das von uns schon früher²⁾ beschriebene $\Delta^{4,6}$ -Brom-androsten-3,17-dion mit 50% Ausbeute. Nach der Behandlung mit Pyridin entstand ein halogenfreies Gemisch von Öl und Krystallen, aus welchem das Androstadien-dion nur mühsam durch Krystallisation, zweckmässiger aber durch Adsorption aus benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd und Elution mit einem Benzol-Äther-Gemisch erhalten wird³⁾. Dass sich die Doppelbindungen in der angegebenen Lage befinden, wird durch das Absorptionsspektrum bestätigt, welches das für solche zweifach ungesättigte Ketone zu erwartende Absorptionsmaximum bei 2850 Å ($\log \epsilon = 4,7$) aufweist⁴⁾.

Aus Δ^5 -Androsten-diol-17-monobenzoat wurde das 6-Brom-testosteron-benzoat (VI) als Zwischenverbindung isoliert. Die Dehydro-Verbindung konnte direkt durch Krystallisation gereinigt werden.

Das Dehydro-testosteron-propionat (III) wird aus dem Δ^5 -Androsten-3-trans, 17-diol-17-propionat auf dem gleichen Wege erhalten. Zur Reinigung hat sich die Adsorption aus benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd und Elution mittels Benzol-Äther-Gemisch als zweckmässig erwiesen.

Bemerkenswert ist, dass die zweifach ungesättigten Ketone fast die gleichen Schmelzpunkte aufweisen wie die einfach ungesättigten Ketone (vgl. Tabelle), während die Ester grössere Unterschiede zeigen.

¹⁾ Z. physiol. Ch. **245**, 80 (1936).

²⁾ Helv. **19**, 1151 (1936).

³⁾ *E. Dane* und Mitarb. erwähnen zur Reinigung des $\Delta^{4,6}$ -Cholestadienons ebenfalls eine Adsorptionsmethode benutzt zu haben, ohne sie aber genauer zu beschreiben.

⁴⁾ Hrn. Privatdozent Dr. *F. Almasy* sind wir für die Ausföhrung der spektrophotometrischen Untersuchung zu grossem Dank verpflichtet.

| Δ^4 -Ketone | Smp. | $\Delta^{4,6}$ -Ketone | Smp. |
|------------------------------------|------|---|------|
| 1) Cholestenon | 81° | Cholestadienon | 83° |
| 2) Androsten-dion | 174° | Androstadien-dion | 173° |
| 3) Testosteron-benzoat | 200° | Dehydro-testosteron-benzoat | 246° |
| 4) Testosteron-propionat | 123° | Dehydro-testosteron-propionat | 134° |

Im Mischschmelzpunkt zeigte nur das Paar 1) keine Depression.

Über die physiologischen Eigenschaften der neuen Androstan-derivate werden wir später zusammenhängend berichten.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

Gewinnung von $\Delta^{4,6}$ -Androstadien-3,17-dion.

$\Delta^{4,6}$ -Brom-androsten-3,17-dion. 4 g trans-Dehydro-androsteron werden in 55 cm³ Eisessig suspendiert und mit 2,23 g Brom versetzt. Die klare Lösung des so gebildeten Dibromids wird mit einer Lösung von 1,94 g Chromtrioxyd in 2 cm³ Wasser und 4 cm³ Eisessig versetzt und während 14 Stunden stehen gelassen. Danach wird das Oxydationsprodukt mit 900 cm³ Wasser ausgefällt, filtriert und mit Wasser gewaschen. Das Dibrom-androstan-dion wird auf Ton getrocknet, in 250 cm³ absolutem Alkohol suspendiert und mit 5,5 g wasserfreiem Natrium-acetat 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Danach ist alles in Lösung gegangen. Nach dem Versetzen mit wenig Wasser krystallisiert das 6-Brom-androsten-dion direkt aus und wird aus Alkohol bis zum Smp. 171° umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 50% der Theorie, berechnet auf trans-Dehydro-androsteron. Der Körper war der Krystallform und dem Mischschmelzpunkt nach identisch mit dem schon früher²⁾ von uns bereiteten 6-Brom-androsten-dion.

Androstadien-dion. 1 g 6-Brom-androsten-dion vom Smp. 171° wird in 5 cm³ absolutem Pyridin 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd adsorbiert und das Androstadien-dion durch Elution mit Benzol-Äther (1:1) gewonnen. Es kann durch Krystallisation aus Benzin oder Benzin-Essigester-Gemisch bis zum Smp. 173° gereinigt werden und bildet schwach gelbliche Prismen. Ausbeute über 40% der Theorie, berechnet auf angewandtes Monobromid.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. 19, 1151 (1936).

Zur Analyse wird aus Essigester umkrystallisiert und 25 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,770 mg Subst. gaben 14,03 mg CO₂ und 3,62 mg H₂O
 $C_{19}H_{24}O_2$ Ber. C 80,23 H 8,52%
 Gef. „ 80,22 „ 8,49%

Gewinnung von Δ^6 -Dehydro-testosteron-benzoat.

6-Brom-testosteron-benzoat. 3,85 g Δ^5 -Androstendiol-17-monobenzoat werden in 130 cm³ Eisessig suspendiert und mit 1,57 g Brom versetzt. Die klare Lösung des entstandenen Dibromids wird mit einer Lösung von 1,28 g Chromtrioxyd in 1 cm³ Wasser und 6 cm³ Eisessig versetzt und 14 Stunden stehen gelassen. Danach wird das Benzoat des 5,6-Dibrom-dihydro-testosterons mit 500 cm³ Wasser ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Das Dibromketon wird dann in 180 cm³ absolutem Alkohol suspendiert und mit 3,5 g wasserfreiem Natriumacetat 1 Stunde am Rückfluss gekocht, nach welcher Zeit alles in Lösung gegangen ist. Nach dem Versetzen mit wenig Wasser krystallisiert das 6-Brom-testosteron-benzoat in schwach gelben Nadeln aus und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 176—177°. Die Ausbeute beträgt 60% der Theorie, berechnet auf angewandtes Androstendiol-benzoat.

Zur Analyse wird aus Alkohol umkrystallisiert und 20 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,076 mg Subst. gaben 9,94 mg CO₂ und 2,50 mg H₂O
 8,783 mg Subst. gaben 3,435 mg AgBr
 $C_{26}H_{31}O_3Br$ Ber. C 66,22 H 6,63 Br 16,96%
 Gef. „ 66,51 „ 6,86 „ 16,65%

Dehydro-testosteron-benzoat. 1 g 6-Brom-testosteron-benzoat vom Smp. 176° wird in 5 cm³ absolutem Pyridin 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Die anfänglich klare Lösung scheidet bald einen schwer löslichen Pyridin-Komplex aus. Das Reaktionsgemisch wird mit Äther verdünnt und vom schwer löslichen Pyridin-Komplex filtriert. Der im Äther unlösliche Anteil wird mit Methanol ausgekocht und die Methanollösung mit absolutem Äther gefällt. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Umkrystallisieren aus Alkohol und aus Essigester gereinigt und liefert das Dehydro-testosteron-benzoat vom Smp. 246° in schwach gelben Nadeln.

Zur Analyse wird aus Essigester umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 130° 17 Stunden lang getrocknet.

4,256 mg Subst. gaben 12,48 mg CO₂ und 2,93 mg H₂O
 $C_{26}H_{30}O_3$ Ber. C 79,95 H 7,75%
 Gef. „ 79,98 „ 7,70%

Gewinnung von Δ^6 -Dehydro-testosteron-propionat.

4 g Δ^5 -Androsten-3-trans, 17-diol-17-propionat werden in 200 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,85 g Brom versetzt. Die Lösung des so gebildeten Dibromids wird mit einer Lösung von 1,5 g Chromtrioxyd in 2 cm³ Wasser und 8 cm³ Eisessig versetzt und während 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach wird das Oxydationsprodukt mit Wasser ausgefällt, abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und kurze Zeit auf Ton getrocknet. Alsdann wird es in 150 cm³ absolutem Alkohol suspendiert und mit 4 g wasserfreiem Natriumacetat 1 Stunde am Rückfluss gekocht, wobei alles in Lösung geht. Dann verdünnt man mit Wasser, zieht mehrmals mit Äther aus, wäscht die Ätherlösung mit Wasser und trocknet sie. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein Rückstand, welcher das Δ^4 -6-Brom-testosteron-propionat enthält und direkt mit 15 cm³ absolutem Pyridin 1 Stunde am Rückfluss gekocht wird. Dabei bildet sich ein schwer löslicher Pyridin-Komplex, welcher nach dem Versetzen des Reaktionsproduktes mit absolutem Äther ausfällt und abfiltriert wird. Der Komplex wird in wenig Methanol heiss gelöst, wieder mit absolutem Äther gefällt und filtriert. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd adsorbiert und das Dehydro-testosteron-propionat mittels Benzol und Benzol-Äther (1 : 1) eluiert. Es wird durch Umkrystallisieren aus Benzin gereinigt und schmilzt dann bei 134°.

Zur Analyse wird aus Benzin umkrystallisiert und 20 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

| | | | |
|-----------------------|--|--------|--------------------------|
| 4,913 mg Subst. gaben | 13,92 mg CO ₂ | und | 3,92 mg H ₂ O |
| | C ₂₂ H ₃₀ O ₃ | Ber. C | 77,14 H 8,84% |
| | | Gef. „ | 17,29 „ 8,93% |

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

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