

189. Sexualhormone XXVII¹⁾.

Über 17-cis- und 17-trans-isomere Diole und Oxyketone des
Androstans und Androstens

von L. Ruzicka und H. Kägi.

(30. X. 37.)

Der Zweck dieser Arbeit war ein mehrfacher. Es sollten zur physiologischen Prüfung einige noch unbekanntere stereoisomere androgene Stoffe hergestellt werden (vgl. XI und XII), bei denen das Hydroxyl in 17 cis-ständig ist zum benachbarten Methyl in 13. Ferner wollten wir unsere früheren Erfahrungen über die partielle Verseifung von Diestern der 3,17-Androstan-diole auf noch nicht untersuchte Isomere ausdehnen. Die bei diesen Versuchen erhaltenen neuen Verbindungen sollen zusammen mit den schon früher beschriebenen Verwendung finden bei einer vergleichenden Untersuchung der Abhängigkeit der Verseifungsleichtigkeit der Estergruppen in den Stellungen 3 und 17 von der räumlichen Lage in bezug auf den Wasserstoff in 5 bzw. die Methylgruppe in 13. Die Resultate dieser vergleichenden Untersuchungen, über die in einer folgenden Abhandlung berichtet werden soll, dürften einen gewissen Aufschluss geben über die Brauchbarkeit der von uns, auf Grund vorläufiger Versuche, abgeleiteten räumlichen Konfigurationen der Hydroxylgruppen bei verschiedenen androgenen Stoffen in den Stellungen 3 und 17.

Ruzicka und *Wettstein*²⁾ sowie *Butenandt* und *Hanisch*³⁾ zeigten gleichzeitig, dass sich das Δ^5 -Androsten-3-trans,17-trans-diol-diacetat (I) mit 1 Mol Alkali partiell zum 17-Monoacetat verseifen lässt. Wegen des geringen Unterschiedes in der Reaktionsfähigkeit der beiden Estergruppen ist die Ausbeute an dem reinen 17-Monoacetat sehr gering. *Ruzicka*, *Wettstein* und *Kägi*⁴⁾ sind daher zur Erhöhung der Ausbeute an dem 17-Monoester vom 3-Acetat-17-benzoat ausgegangen (III), da die Benzoatgruppe wesentlich langsamer verseift wird als die Acetatgruppe.

Noch ungünstiger ist die Zugänglichkeit von 17-Monoestern bei der partiellen Verseifung des Diacetats des Androstan-3-cis,17-trans-diols (IIa), da *Ruzicka* und *Goldberg*⁵⁾ aus dem entstandenen Gemisch nur das 3-Monoacetat isolieren konnten. Aus dem Androstan-3-cis,17-trans-diol-3-acetat-17-benzoat (IIb) liess sich zwar das 17-Mono-

¹⁾ XXVI. Abh. Helv. **20**, 1291 (1937).

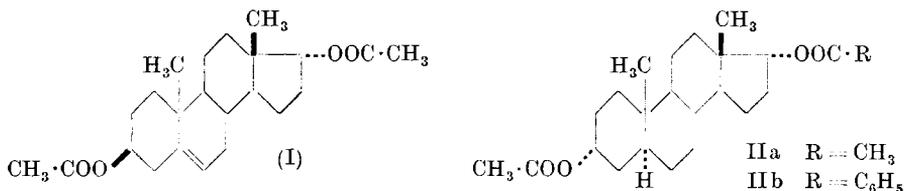
²⁾ Helv. **18**, 1264 (1935).

⁴⁾ Helv. **18**, 1478 (1935).

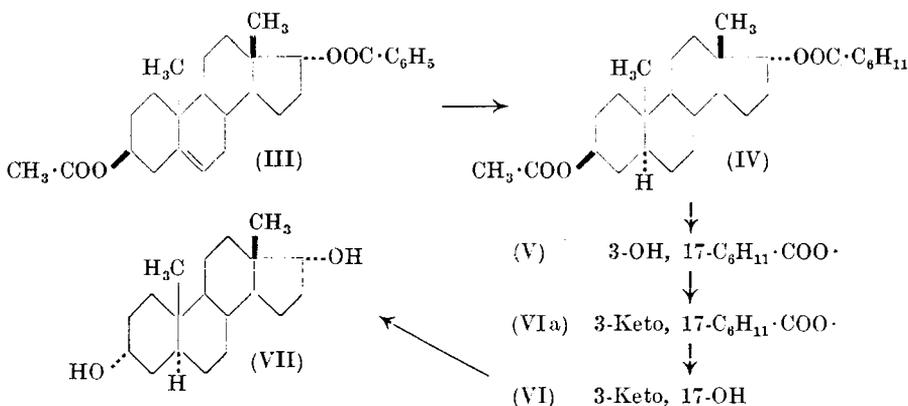
³⁾ B. **68**, 1859 (1935).

⁵⁾ Helv. **19**, 99 (1936).

benzoat bereiten, aber nur in unbefriedigender Ausbeute. Es wurde daher die Vermutung ausgesprochen, dass die Zugänglichkeit eines



17-Mono-esters besser sein sollte, ausgehend vom Androstan-3-trans,17-trans-diol-3-acetat-17-benzoat (Formel IV, C₆H₅·COO statt C₆H₁₁·COO). Diese Verbindung versuchten wir herzustellen durch katalytische Hydrierung des Δ^5 -Androsten-3-trans,17-trans-diol-3-acetat-17-benzoats (III) mit Platinoxid in Eisessig-Alkohol, wobei aber gleichzeitig der Phenylrest mitreduziert wurde unter Bildung des 3-Acetat-17-hexahydro-benzoats (IV). In letzterem liess sich tatsächlich die Acetatgruppe schon durch Behandeln mit 1 Mol 0,1-n. methanolischer Kalilauge weitgehend verseifen, ohne wesentliche Antastung der 17-ständigen Estergruppe¹). Der so erhaltene Monoester (V) wurde mit Chromtrioxyd zur 3-Ketoverbindung (VIa) oxydiert. Kochen derselben mit 0,05-n. methanolischer Lauge genügte bereits zur vollständigen Verseifung zum bereits bekannten Dihydro-testosteron (VI)²). Hydrierung des Dihydro-testosterons mit Platinoxid in Eisessig-Bromwasserstoff lieferte das Androstan-3-cis,17-trans-diol (VII), das durch Reduktion des Androsterons schon früher zugänglich war³).

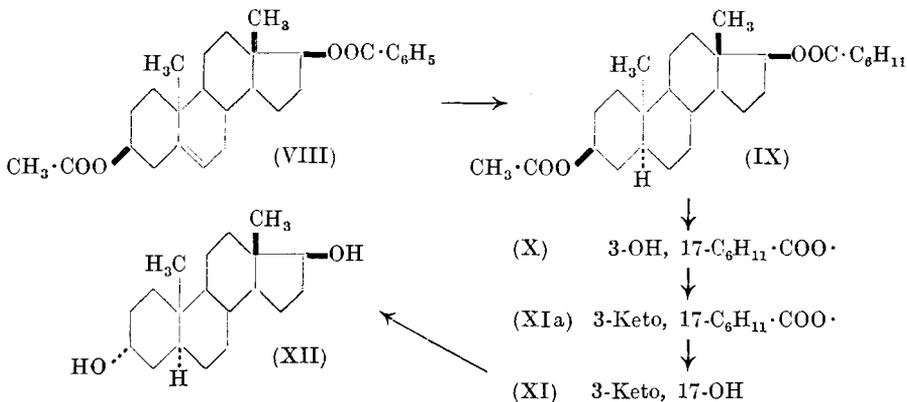


¹) *Butenandt, Tscherning und Hanisch*, B. **68**, 2101 (1935) erhielten bei der partiellen Verseifung des Androstan-3-trans,17-trans-diol-diacetats in weniger guter Ausbeute das 17-Acetat.

²) *Helv.* **19**, 99 (1935); B. **68**, 2097 (1935).

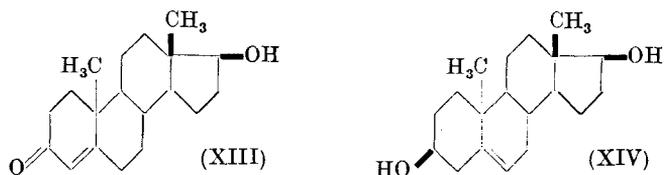
³) *Ruzicka, Goldberg und Meyer*, *Helv.* **18**, 210 (1934); *Butenandt und Tscherning*, Z. physiol. Ch. **234**, 224 (1935).

In analoger Weise wurde ausgehend vom Δ^5 -Androsten-3-trans, 17-cis-diol-3-acetat-17-benzoat (VIII)¹⁾ über die Verbindungen IX, X und XIa das noch unbekannte 17-cis-Dihydro-testosteron (XI) und das Androstan-3-cis,17-cis-diol (XII) bereitet. Da die 17-cis-



Reihe (VIII \rightarrow XII) in analoger Weise wie die 17-trans-Reihe (III \rightarrow VII) bearbeitet wurde, so sei wegen Einzelheiten auf den experimentellen Teil dieser Abhandlung verwiesen, und hier nur der einzige bemerkenswerte Unterschied hervorgehoben. Das 17-cis-Hexahydrobenzoat (XIa) war nicht so leicht verseifbar, wie die analoge 17-trans-Verbindung (VIa), sondern musste zur vollständigen Verseifung mit 1-n. methanolischer Lauge gekocht werden.

Physiologische Versuche. Wir teilen hier die Ergebnisse vorläufiger Versuche mit, die von Dr. E. Tschopp im biologischen Laboratorium der *Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel* ausgeführt worden sind. Ausser den beiden in dieser Abhandlung beschriebenen neuen Verbindungen (XI und XII) wurden dabei noch die schon früher von uns hergestellten zwei 17-cis-Oxyverbindungen (XIII und XIV) mitberücksichtigt.



In der folgenden kleinen Tabelle sind die internationalen Hahnenkammenheiten angegeben und ausserdem wird mitgeteilt, wievielmals die 17-cis-Verbindung weniger wirksam ist als die sonst gleich gebaute 17-trans-Verbindung. Sieht man von der Verbindung XIV

¹⁾ Helv. 19, 842 (1936).

ab, so handelt es sich durchschnittlich um eine 15—25-fache Verringerung der Wirksamkeit im Hahnenkammtest.

Bezeichnung:	Internat. HKE:	mal weniger als trans:
cis-Testosteron (XIII)	ca. 400 γ	25 \times
„ „ -acetat	ca. 450—500 γ	
„ „ -benzoat	ca. 750 γ	
Dihydro-cis-testosteron (XI)	ca. 300 γ	15 \times
„ „ „ -benzoat	ca. 1 mg	
Δ^5 -Androsten-3-trans, 17-cis-diol (XIV)	ca. 850—1000 γ	5 \times
Androstan-3-cis, 17-cis-diol (XII)	ca. 350 γ	17 \times

Im Rattentest (Dauer 10 Tage) wurde mit täglichen Dosen von 1—2 mg mit keiner der untersuchten Verbindungen eine Zunahme der Gewichte der atrophierten Samenblasen oder Prostatastrüden kastrierter Ratten erzielt. Bei diesem Test ist die Verringerung der Wirksamkeit durch die cis-Stellung des 17-Hydroxyls noch ausgeprägter als beim Hahnenkammtest.

Von Interesse ist auch ein Vergleich der Wirkungen der 4 bekannten stereoisomeren Androstan-3,17-diole. Es werden hier die internationalen Hahnenkammeinheiten mitgeteilt:

Androstan-3-cis, 17-trans-diol	20 γ
Androstan-3-cis, 17-cis-diol	350 γ
Androstan-3-trans, 17-trans-diol	500 γ
Androstan-3-trans, 17-cis-diol	nicht untersucht

Es ergibt sich daraus mit besonderer Deutlichkeit die auch bei anderen Beispielen festgestellte Wichtigkeit der cis-Stellung der Hydroxylgruppe in 3 und der trans-Stellung in 17 für die physiologische Wirksamkeit.

Wie schon in der Abhandlung von *Ruzicka* und *Kägi*¹⁾ mitgeteilt wurde, erwiesen sich die vorher von *Ruzicka* und *Rosenberg*²⁾ als 3-trans-17-cis-Oxyverbindungen beschriebenen Einwirkungsprodukte von Äthylmagnesiumjodid auf 3-trans-Oxy-17-ketoderivate des Androstans und Androstens als Gemische, in denen auf Grund der verhältnismässig starken physiologischen Wirksamkeit 17-trans-Oxyderivate einen wesentlichen Anteil ausmachen dürften. Zur Entscheidung, ob in den Präparaten von *Ruzicka* und *Rosenberg*, die aus Androsteron bzw. trans-Dehydro-androsteron durch Umsetzung mit Äthylmagnesiumjodid hergestellt worden sind, Gemische von Krystallen oder aber vielleicht Mischkrystalle vorliegen, wurden von denselben *Debye-Scherrer*-Diagramme aufgenommen. Zum Vergleich bestimmte man auch die Diagramme der als Komponenten in Betracht kommenden reinen Verbindungen, also in einem Falle vom

¹⁾ Helv. **19**, 842 (1936).

²⁾ Helv. **19**, 357 (1936).

Androsten-3-trans,17-trans-diol, und dem Androsten-3-trans,17-cis-diol, und im anderen Falle von den analogen zwei Androstanderivaten. Die Aufnahmen wurden von den Herren Dr. *E. Brandenberger* und Dr. *Novacki* im Krystallographischen Laboratorium der E. T. H. durchgeführt und ergaben die Möglichkeit des Vorliegens von Mischkrystallen und Ausschluss der Anwesenheit von Gemischen von Krystallen, da die Interferenzlinien bei den Präparaten von *Ruzicka* und *Rosenberg* von denen der reinen Verbindungen verschieden waren. Es war nur je eine intensive und breite Linie einerseits den Androstan- und andererseits den Androsten-Derivaten gemeinsam.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

Androstan-3-trans, 17-trans-diol-3-acetat-17-hexahydro-benzoat (IV).

0,25 g Platinoxid wurden unter 20 cm³ Eisessig vorreduziert und dann 4,4 g Δ^5 -Androsten-3-trans,17-trans-diol-3-acetat-17-benzoat (III)²⁾ mit 40 cm³ absolutem Alkohol zugespült. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte rasch und gleichmässig und hörte erst auf, nachdem die für 4 Mol berechnete Menge aufgenommen war. Die Reduktionslösung wurde mit Wasser versetzt und das quantitativ ausgefallene Androstan-3-trans,17-trans-diol-3-acetat-17-hexahydro-benzoat (IV) nach dem Abfiltrieren aus Alkohol umgelöst. Nadeln vom Smp. 134—135°.

3,425 mg Subst. gaben 9,53 mg CO₂ und 3,07 mg H₂O

C ₂₈ H ₄₄ O ₄	Ber. C 75,61	H 9,98%
Gef. „	75,88	„ 10,03%

Androstan-3-trans, 17-trans-diol-17-hexahydro-benzoat (V).

Zur partiellen Verseifung wurde das Androstandiol-acetat-hexahydro-benzoat (IV) mit 1 Mol einer 0,1-n. methylalkoholischen Natronlauge bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Nadeln gingen langsam in Lösung, und es fiel ein feines Pulver aus. Nach 4 Stunden war die Umsetzung beendet. Durch Absaugen konnten bis 75% der Theorie reines Androstan-3-trans,17-trans-diol-17-hexahydro-benzoat (V) gewonnen werden. Weitere Mengen liessen sich aus dem Filtrat isolieren. Die neue Verbindung bildet nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol glänzende Blättchen vom Smp. 167,5—168°.

3,640 mg Subst. gaben 10,33 mg CO₂ und 3,48 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₂ O ₃	Ber. C 77,54	H 10,52%
Gef. „	77,40	„ 10,70%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **18**, 1478 (1935).

Androstan-3-on-17-trans-ol-hexahydro-benzoat (VIa).

2,0 g Androstan-3-trans,17-trans-diol-17-hexahydro-benzoat (V) wurden in 30 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0,50 g Chromtrioxyd in 7,5 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt. Es entstand ein starker brauner Niederschlag, der langsam wieder verschwand. Nach dem Stehen über Nacht wurde mit Wasser gefällt, abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das rohe Androstan-3-on-17-trans-ol-hexahydro-benzoat (VIa) schmilzt unscharf bei 155—160°. Beim Umkrystallisieren wurden immer gallertartige Lösungen erhalten. Nach dem Trocknen der brocklig-amorphen Substanz lag der Smp. bei 164—165°. Wegen der Schwierigkeit der Reinigung wurde auf eine Analyse verzichtet.

Androstan-3-on-17-trans-ol (Dihydro-testosteron) (VI).

1,5 g Androstan-3-on-17-trans-ol-hexahydro-benzoat (VIa) wurden mit 8 cm 0,1-n. methanolischer Natronlauge und 12 cm³ Methanol 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Fällern mit Wasser wurde das rohe Androstan-3-on-17-trans-ol (VI) abfiltriert, gewaschen und im Vakuum bei 75° getrocknet. Die Ausbeute war annähernd quantitativ. Durch Umkrystallisieren aus Essigester wurde die Verbindung in Drusen vom Smp. 181,5—182,5° (177,5—178,5° unkor.) erhalten¹⁾.

3,409 mg Subst. gaben 9,83 mg CO₂ und 3,20 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O ₂	Ber. C 78,55	H 10,42%
	Gef. „ 78,64	„ 10,50%

Hydrierung. Zu 0,25 g unter 10 cm³ Eisessig vorreduziertem Platinoxid wurden 1,45 g Androstan-3-on-17-trans-ol (VI), 15 cm³ Eisessig und 0,25 cm³ wässriger Bromwasserstoff (d = 1,5) gegeben. Das Gemisch wurde bei 70° mit Wasserstoff geschüttelt. und nach 40 Minuten war die für 1 Mol berechnete Menge absorbiert. Nach dem Aufarbeiten der Reduktionslösung wurden 1,74 g eines unscharf schmelzenden Produktes erhalten. Es musste somit eine teilweise Acetylierung des entstandenen Diols eingetreten sein. Nach einer Behandlung mit alkoholischer Natronlauge wurde das Reaktionsprodukt mehrmals aus Essigester fraktioniert krystallisiert, wobei das Androstan-3-cis,17-trans-diol (VII) in dicken Nadeln vom Smp. 223° isoliert werden konnte, die identisch sind mit dem aus Androsteron durch katalytische Hydrierung in saurem Medium erhaltenen Diol²⁾. Das wahrscheinlich nebenbei entstandene isomere 3-trans,17-trans-Diol konnte aus der Mutterlauge bisher noch nicht völlig rein abgetrennt werden.

Androstan-3-trans,17-cis-diol-3-acetat-17-hexahydro-benzoat (IX).

Δ⁵-Androsten-3-trans,17-cis-diol-3-acetat-17-benzoat (VIII)³⁾ wurden in derselben Weise und mit dem gleichen Erfolg hydriert, wie oben für die trans-trans-Verbindung beschrieben worden ist. Das erhaltene Androstan-3-trans,17-cis-diol-3-acetat-17-hexahydro-benzoat (IX) bildete ein zähes Öl, das bis jetzt nicht krystallisiert erhalten werden konnte. Es wurde daher ohne weiteres für die folgende partielle Verseifung verwendet.

¹⁾ Vgl. Helv. 19, 99 (1935).

²⁾ Helv. 18, 216 (1935).

³⁾ Helv. 19, 846 (1936).

Androstan-3-trans, 17-cis-diol-17-hexahydro-benzoat (X).

Zu diesem Zwecke wurde die Gesamtmenge des rohen Androstan-3-trans, 17-cis-diol-3-acetat-17-hexahydro-benzoats (IX) in der 20-fachen Menge Methanol gelöst und mit 1 Mol einer 0,1-n. methanolischen Natronlauge versetzt. Beim Stehen begann sich das Androstan-3-trans, 17-cis-diol-17-hexahydro-benzoat (X) in reiner Form abzuschcheiden. Nach dem Filtrieren, Waschen und Trocknen schmolz es bei 208,5—209,5°. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man glänzende Blättchen vom gleichen Schmelzpunkt.

3,131 mg Subst. gaben 8,83 mg CO₂ und 2,93 mg H₂O

$C_{26}H_{42}O_3$	Ber. C 77,54	H 10,52%
	Gef. „ 76,92	„ 10,48%

Zur gleichen Substanz gelangte man auch durch Hydrierung von Δ^5 -Androsten-3-trans, 17-cis-diol-17-benzoat¹⁾ mit Platinoxid und Wasserstoff in Eisessig.

Androstan-3-on-17-cis-ol-hexahydro-benzoat (XIa).

Die Oxydation des Androstan-3-trans, 17-cis-diol-17-hexahydro-benzoates (X) erfolgte wie üblich in Eisessig mit der für 1½ Atome Sauerstoff berechneten Menge Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur. Das Androstan-3-on-17-cis-ol-hexahydro-benzoat (XIa) bildet aus Alkohol umgelöst glänzende Nadeln vom Smp. 137,5—138°.

3,458 mg Subst. gaben 9,86 mg CO₂ und 3,19 mg H₂O

$C_{26}H_{40}O_3$	Ber. C 77,94	H 10,07%
	Gef. „ 77,76	„ 10,33%

Androstan-3-on-17-cis-ol (XI).

Der Androstan-3-on-17-cis-ol-hexahydro-benzoesäure-ester (XIa) liess sich nicht so leicht verseifen wie die analogen trans-Verbindungen. Der Ester musste mit 2—3 Mol 1-n. methanolischer Natronlauge einige Stunden auf dem Wasserbade gekocht werden. Nach dem Ausfällen mit Wasser wurde aus Methanol umkrystallisiert. Das Androstan-3-on-17-cis-ol bildet glänzende Nadeln, die bei 179,5 bis 180° schmelzen.

3,265 mg Subst. gaben 9,40 mg CO₂ und 3,00 mg H₂O

$C_{19}H_{30}O_2$	Ber. C 78,55	H 10,42%
	Gef. „ 78,51	„ 10,30%

Acetat. 200 mg cis-Dihydro-testosteron wurden in 0,7 cm³ trockenem Pyridin mit 0,5 g Acetanhydrid 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Verdampfen im Vakuum wurde mit Benzin ausgezogen (Sdp. 70—80°). Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Hexan oder Benzin liefert ein konstant bei 150—151° schmelzendes Präparat.

3,149; 3,432 mg Subst. gaben 8,73; 9,51 mg CO₂ und 2,63; 2,92 mg H₂O

$C_{21}H_{32}O_2$	Ber. C 75,83	H 9,70%
	Gef. „ 75,61; 75,58	„ 9,35; 9,52%

¹⁾ Helv. 19, 846 (1936).

Androstan-3-cis, 17-cis-diol (XII).

0,25 g Platinoxid wurden unter 10 cm³ Eisessig vorreduziert. Nach Zusatz von 1,45 g Androstan-3-on-17-cis-ol (XI), 15 cm³ Eisessig und 0,25 cm³ Bromwasserstoffsäure (d = 1,5) wurde unter Schütteln bei 65° hydriert. Nach 40 Minuten war die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die filtrierte Reduktionslösung wurde im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl, welches ein Diolgemisch in teilweise acetyliertem Zustande vorstellt, wurde durch Kochen mit 25 cm³ 1-n. methanolischer Natronlauge verseift und dann mit Wasser gefällt. Nach dem Trocknen wurde das Androstan-3-cis, 17-cis-diol (XII) durch Umlösen aus Essigester in feinen filzigen Nadelchen vom Smp. 227—228° erhalten, während das ebenfalls zu erwartende Androstan-3-trans, 17-cis-diol noch nicht in reinem Zustand aus der Mutterlauge abgetrennt werden konnte.

3,505 mg Subst. gaben 10,05 mg CO₂ und 3,39 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₂ O ₂	Ber. C 78,00	H 11,05%
	Gef. „ 78,20	„ 10,82%

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

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

Wissenschaftliches Laboratorium der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel.

190. Polyterpene und Polyterpenoide CXXI¹⁾.

Bruttoformel und Dehydrierung des Lupeols

von L. Ruzicka, M. Furter, P. Pieth und H. Schellenberg.

(30. X. 37.)

Als Bruttoformel dieses in verschiedenen Pflanzen beobachteten Triterpenalkohols kommt auf Grund des bisher bekannt gewordenen analytischen Zahlenmaterials in erster Linie C₃₀H₅₀O in Betracht. Das Vorliegen von 30 C-Atomen in der Molekel wurde am besten gestützt durch H. D. Nöjd²⁾, der die Verseifungszahl einiger Ester des Lupeols genau bestimmte. Die Zahl der H-Atome kann dagegen nur durch sorgfältige Analysen entschieden werden. Wir stellen hier den von uns gefundenen Durchschnittswert von 5 Analysen, sowie die für einige Bruttoformeln berechneten Prozentzahlen zusammen:

¹⁾ CXX. Mitt. Helv. 20, 1553 (1937).

²⁾ Arch. Pharm. u. Ber. pharm. Ges. 265, 381 (1927).