

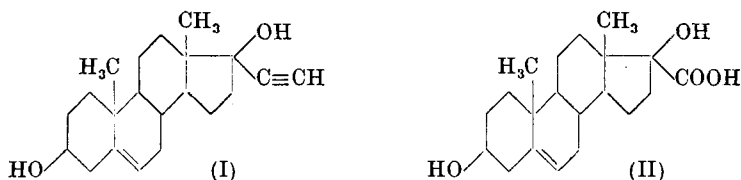
14. Sexualhormone XXVIII¹⁾.

Bereitung der Δ^5 -3-trans,17-Dioxy-ätio-cholensäure aus Δ^5 -trans-Dehydro-androsteron

von L. Ruzicka und K. Hofmann.

(27. XII. 37.)

Vor kurzem²⁾ haben wir die sehr glatt verlaufende Kondensation von Δ^5 -trans-Dehydro-androsteron mit Acetylen zum Δ^5 -17-Äthynyl-3-trans,17-dioxy-androsten (I) beschrieben. Dies war die erste Stufe einer geplanten Umwandlung von trans-Dehydro-androsteron in die Δ^5 -3-trans,17-Dioxy-ätio-cholensäure (II), die neben anderen Reaktionen in Aussicht genommen war zur Überführung der 17-Äthynylverbindungen in Pregnanderivate. In dieser Abhandlung wird ein Teil der durchgeführten Umsetzungen bekanntgegeben.



Das von uns beschriebene 3-Acetyl-derivat von I wurde in Kohlenstofftetrachlorid gelöst, mit 1 Mol Brom versetzt und mit Ozon gesättigt. Das Ozonid wurde durch Erwärmen mit Wasser gespalten und die Spaltprodukte in Eisessiglösung mit Zink entbromt. Als neutrales Produkt wurde etwas trans-Dehydro-androsteron-acetat erhalten. Aus dem öligen Gemisch saurer Produkte lässt sich das darin enthaltene 3-Acetat von II durch Behandeln mit Diazomethan in Form des in Blättchen krystallisierenden Methylesters vom Smp. 163—164° nachweisen. Sowohl dieser krystallisierte Methylester wie auch die öligen Anteile aus der Mutterlauge lieferten beim alkalischen Verseifen die Dioxy-cholensäure (II) vom Smp. 260—261°. Aus dieser Säure wurde mit Diazomethan der bei 190—191° schmelzende Methylester, ferner durch Acetylierung (Erwärmen mit Acetanhydrid und Pyridin) das Diacetat³⁾ vom Smp. 220—220,5° bereitet.

¹⁾ XXVII. Mitt. vgl. *Helv.* **20**, 1557 (1937).

²⁾ *Helv.* **20**, 1280 (1937). Diese Abhandlung ist am 3. IX. bei der Redaktion eingegangen. *Kathol, Logemann* und *Serini*, *Naturw.* **25**, 682 (1937), erwähnen in einer am 24. IX. datierten kurzen Notiz, ohne nähere experimentelle Daten, die Herstellung von I, sowie seines Mono- und Diacetylderivates.

³⁾ In der zitierten kurzen Notiz erwähnen *Kathol, Logemann* und *Serini*, ohne nähere experimentelle Angaben, als Resultat der Ozonisation des Diacetats von I die Entstehung einer Diacetyl-dioxy-ätio-cholensäure vom Smp. 246°.

Der Methylester lieferte bei milder Acetylierung (Behandeln mit Acetanhydrid und Pyridin in der Kälte) ein Acetat, das bei 201—202° schmilzt, in Nadeln krystallisiert, danach also von dem bei 163—164° schmelzenden 3-Acetat des Methylesters von II verschieden ist. Auf die Ursache der Verschiedenheit beider Acetyl-methylester kommen wir später nochmals zurück.

Es seien noch folgende Umsetzungen der beschriebenen Produkte erwähnt. Aus der Dioxy-cholensäure wurde, unter Schutz der Doppelbindung mit Brom, durch Oxydation mit Chromtrioxyd Δ^4 -Androsten-dion erhalten. Ferner wurde aus der Diacetyl-dioxy-cholensäure mittels Diazomethan der bei 145—145,5° schmelzende Diacetyl-methylester gewonnen. Verseifung der Diacetyl-cholensäure und nachfolgende Methylierung mit Diazomethan lieferte den schon erwähnten Dioxy-cholensäure-methylester vom Smp. 190 bis 191°.

Auf weitere Umwandlungen der hier beschriebenen Produkte, sowie auf andere Reaktionen, die von I ausgehen und mit dem entwickelten Arbeitsplan zusammenhängen, wollen wir in späteren Abhandlungen eingehen.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

Ozonisation des Δ^5 -17-Äthynyl-3-trans-acetoxy-17-oxo-androstens (Bereitung der Δ^5 -3-trans,17-Dioxy-ätiol-cholensäure).

5 g Monoacetat²⁾ wurden in 200 cm³ Kohlenstofftetrachlorid gelöst und unter Eiskühlung mit 2,2 g Brom, gelöst in 50 cm³ Kohlenstofftetrachlorid, versetzt. Nachdem alles Brom verbraucht war, wurde die schwach gelbe Lösung 6 Stunden ozonisiert, die gebildeten Ozonide durch Versetzen mit 2 cm³ Wasser und leichtes Erwärmen am Wasserbad gespalten und das Lösungsmittel im Vakuum abgesaugt. Der Rückstand wurde in 100 cm³ Eisessig gelöst, mit 5 g Zinkstaub versetzt und 30 Minuten auf 50° erwärmt. Nach dem Abfiltrieren vom überschüssigen Zinkstaub engte man die Lösung im Vakuum stark ein, versetzte mit 200 cm³ Wasser und nahm den gebildeten Niederschlag in Äther auf. Der ätherischen Lösung wurden die sauren Anteile durch Ausschütteln mit 2-n. Sodalösung entzogen, wobei sich eine reichliche Menge eines schwer löslichen Natriumsalzes als Zwischenschicht ausschied (über die neutralen Anteile vgl. unten). Dieses wurde auf einer Nutsche gesammelt, mehrmals mit

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **20**, 1281 (1937).

2-n. Sodalösung und Äther gewaschen und dann durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure und Äther die *sauren Anteile* in Freiheit gesetzt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 1,9 g rohe ölige Säuren, die durch Behandeln mit Diazomethan in ätherischer Lösung verestert wurden. Die auf diese Weise bereiteten öligen Methylester wurden mit wenig kaltem Methanol verrieben, wobei sie teilweise krystallinisch erstarrten. Die gebildeten Krystalle wurden abgenutscht, durch Waschen mit wenig kaltem Methanol von öligen Verunreinigungen befreit, und mehrmals aus diesem Lösungsmittel umkrystallisiert. Man erhielt den Δ^5 -3-trans-Acetoxy-17-oxy-ätio-cholensäure-methylester in Blättchen, die bei 163—164° schmolzen. Ausbeute 600 mg. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum sublimiert.

4,000 mg Subst. gaben 10,35 mg CO₂ und 3,13 mg H₂O

4,230 mg Subst. gaben 2,448 mg AgJ

C ₂₃ H ₃₄ O ₅	Ber. C	70,71	H	8,78	OCH ₃	7,94%
	Gef. „	70,56	„	8,76	„	7,64%

Die Mutterlaugen dieses Esters wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und die daraus gewonnenen 1,3 g öligere Substanz durch einstündiges Kochen am Wasserbad mit 40 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge verseift. Man entfernte den Methylalkohol möglichst vollständig im Vakuum, verdünnte den Rückstand mit Wasser und schüttelte mit Äther aus. Die Ätherlösungen wurden verworfen, die wässrig alkalische Schicht mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausgeschiedenen Säuren durch mehrmaliges Ausschütteln mit Essigester in Lösung gebracht. Die Essigesterlösung wurde mit Wasser mehrmals gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das ausgeschiedene Öl nahm man in wenig Aceton auf und liess es im Kühlschrank mehrere Tage stehen. Die gebildeten Krystalle wurden durch Waschen mit kaltem Aceton von anhaftenden Schmierungen befreit und mehrmals aus Aceton umkrystallisiert. Man gewann auf diese Weise 250 mg Δ^5 -3-trans, 17-Dioxy-ätio-cholensäure in feinen Nadelchen, die bei 260—261° unter Zersetzung schmolzen. Zweckmässig reinigt man die Säure über den weiter unten beschriebenen Methylester.

3,239 mg Subst. gaben 8,54 mg CO₂ und 2,60 mg H₂O

11,196 mg Subst. verbrauchten beim Titrieren in der Wärme in alkoholischer Lösung 3,411 cm³ 0,01-n. Kalilauge

C ₂₀ H ₃₀ O ₄	Ber. C	71,80	H	9,00%	Äquiv.-Gew.	334
	Gef. „	71,90	„	8,98%	„	328

Methylester: 50 mg Säure wurden in Äther suspendiert und mit überschüssigem Diazomethan 1 Stunde stehen gelassen. Die Ätherlösung wurde hierauf mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Eindampfen

erhielt man den in Blättchen krystallisierenden Δ^5 -3-trans, 17-Dioxy-ätio-cholensäure-methylester vom Smp. 190—191°, der zur Reinigung aus Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurde.

4,110 mg Subst. gaben 10,88 mg CO₂ und 3,31 mg H₂O
 $C_{21}H_{32}O_4$ Ber. C 72,40 H 9,20%
 Gef. „ 72,19 „ 9,01%

Aus den *neutralen, öligen Anteilen der Spaltprodukte des Ozonids* liessen sich beim Verreiben mit kaltem Methanol 400 mg Krystalle gewinnen, die roh bei ungefähr 150° schmolzen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylalkohol stieg der Smp. auf 171—172°. Die Substanz gab, gemischt mit trans-Dehydro-androsteron-acetat, keine Depression des Schmelzpunktes. Das daraus bereitete Semicarbazon schmolz, nach mehrmaligem Umlösen aus absolutem Alkohol, unter Zersetzung bei etwa 270°.

$C_{22}H_{33}O_3N_3$ Ber. C 68,16 H 8,59 N 10,85%
 Gef. „ 68,13 „ 8,67 „ 10,63%

Δ^5 -3-trans, 17-Dioxy-ätio-cholensäure durch Verseifung des Δ^5 -3-trans-Acetoxy-17-oxy-ätio-cholensäure-methylesters vom Smp. 163—164°.

50 mg Ester wurden 30 Minuten mit 1,8 cm³ 3-proz. methylalkoholischer Kalilauge gekocht. Der Methylalkohol wurde hierauf im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 20 cm³ Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösungen wurden verworfen, die wässrig alkalische Lösung angesäuert und die abgeschiedene Substanz in Essigester aufgenommen. Beim Eindampfen der mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Essigesterlösung gewann man 40 mg rohe bei 259—260° unter Zersetzung schmelzende Säure, die durch Umlösen aus Aceton weiter gereinigt wurde. Die reine Substanz krystallisiert in Nadelchen vom Smp. 260—261° unter Zersetzung und gab, gemischt mit Δ^5 -3-trans, 17-Dioxy-ätio-cholensäure aus den öligen Estern, keine Depression des Schmelzpunktes. Der aus der Säure mittelst Diazomethan bereitete Methylester schmolz bei 190—191° und war mit dem oben beschriebenen Methylester identisch.

Δ^4 -Androsten-3,17-dion durch Oxydation der Δ^5 -3-trans, 17-Dioxy-ätio-cholensäure.

95 mg Dioxysäure wurden in 4 cm³ reinem Eisessig gelöst und nacheinander mit einer Lösung von 47 mg Brom in 1 cm³ Eisessig und 36 mg Chromtrioxyd in 3 cm³ Eisessig versetzt. Nach 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde durch kurzes Erwärmen mit 500 mg Zinkstaub entbromt, im Vakuum stark eingengt, mit

10 cm³ Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Die mit Lauge und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung lieferte beim Eindampfen 50 mg Krystalle, die nach mehrmaligem Umlösen aus Hexan bei 172—173° schmolzen. Die Substanz gab, gemischt mit einem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Präparat von Androsten-dion keine Depression des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde eine Probe der Substanz im Hochvakuum sublimiert.

C ₁₉ H ₂₆ O ₂	Ber. C 79,66	H 9,15%
	Gef. „ 79,61	„ 9,10%

Acetat des Δ^5 -trans,17-Dioxy-ätio-cholensäure-methyl-esters vom Smp. 201—202°.

15 mg Dioxy-ester vom Smp. 190—191° wurden mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 24 Stunden in einem zugeschmolzenen Röhrchen stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde hierauf im Vakuum abgesaugt, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde mehrmals aus Methylalkohol umkrystallisiert. Dieser Acetylerster krystallisiert in Nadeln, die bei 201—202° schmelzen. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum sublimiert.

3,427 mg Subst. gaben 8,88 mg CO₂ und 2,63 mg H₂O
 6,937 mg Subst. verbrauchten bei der Acetyl-Bestimmung nach *Kuhn-Roth* 1,727 cm³ 0,01-n. Kalilauge.

C ₂₃ H ₃₄ O ₅	Ber. C 70,71	H 8,78	CH ₃ CO 11,01%
	Gef. „ 70,66	„ 8,59	„ 10,71%

Δ^5 -3-trans, 17-Diacetoxy-ätio-cholensäure.

200 mg Dioxysäure vom Smp. 260° wurden mit 4 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 36 Stunden in einem zugeschmolzenen Röhrchen am Wasserbade erwärmt. Das Resultat war das gleiche, wenn man den Reaktionsansatz 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen liess. Zur Aufarbeitung wurde in beiden Fällen das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure und verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt. Beim Ausschütteln mit Sodalösung schied sich ein krystallisiertes, schwer lösliches Natriumsalz ab, das mit Sodalösung und Äther gewaschen wurde. Die aus dem Natriumsalz in üblicher Weise gewonnene Säure krystallisiert aus Äther-Pentan in zu Büscheln vereinigten, derben Nadeln vom scharfen Smp. 220—220,5°.

3,349 mg Subst. gaben 8,47 mg CO₂ und 2,43 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₄ O ₆	Ber. C 68,85	H 8,20%
	Gef. „ 68,97	„ 8,12%

Titration: 6,570 mg Subst. verbrauchten in alkoholischer Lösung in der Wärme 1,506 cm³ 0,01-n. Kalilauge

Äquiv.-Gew.: Ber. 418 Gef. 436

Verseifung: 17,38 mg Subst. wurden mit 3 cm³ 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 22 Stunden gekocht, wonach 1,233 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht waren.

Äquiv.-Gew.: Ber. 139,3 Gef. 141.

Aufarbeitung dieser Verseifung. Die im Vakuum eingegengte alkalische Lösung wurde mit Alkohol versetzt, der aus anorganischem Material bestehende Niederschlag abfiltriert und verworfen, die alkoholische Lösung im Vakuum eingedampft, mit wenig Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde verworfen, die wässrige Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die abgeschiedene Substanz in Essigester aufgenommen. Die gewaschene und getrocknete Essigesterlösung wurde verdunstet, der Rückstand in ätherischer Lösung mit Diazomethan methyliert, der gewonnene Ester durch Adsorbieren der farbigen Begleitstoffe aus ätherischer Lösung an Tonerde gereinigt und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Die auf diese Weise gewonnenen Nadelchen schmolzen bei 190—191° und gaben gemischt mit dem Methyl ester der Δ^5 -3-trans,17-Dioxy-ätio-cholensäure keine Depressionen des Schmelzpunktes.

Methylester der Δ^5 -3-trans,17-Diacetoxy-ätio-cholensäure. 50 mg Diacetylsäure vom Smp. 220—220,5° wurden in ätherischer Lösung wie üblich mit Diazomethan verestert. Der gewonnene Ester krystallisiert aus Methanol in derben Prismen, die scharf bei 145—145,5° schmelzen.

3,495 mg Subst. gaben 8,88 mg CO₂ und 2,59 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₆ Ber. C 69,42 H 8,39%
Gef. „ 69,29 „ 8,29%

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

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