

46. Sexualhormone XXIX¹⁾.

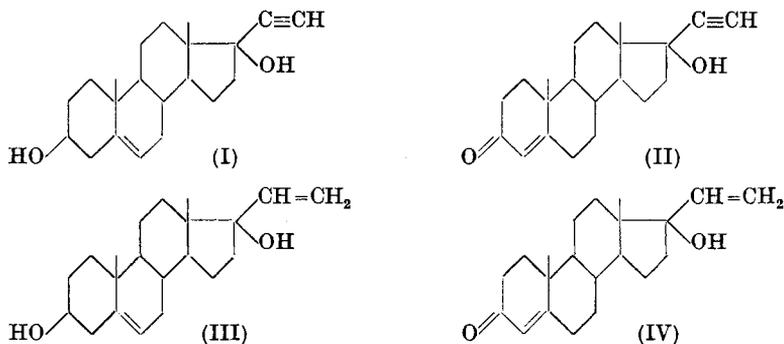
Bereitung des 17-Äthynyl-testosterons und des Δ^5 -17-Vinyl-3-trans, 17-dioxy-androstens

von L. Ruzicka, K. Hofmann und H. F. Meldahl.

(15. II. 38.)

Es wird hier über einige Ergebnisse berichtet, die bei der angekündigten Fortsetzung²⁾ unserer Versuche mit 17-Äthynyl-androstan- und Androsten-derivaten erzielt wurden. Das seinerzeit durch Umsetzung von Δ^5 -trans-Dehydro-androsteron mit Acetylen bereitete Δ^5 -17-Äthynyl-3-trans,17-dioxy-androsten (I) wurde in zwei Richtungen weiter umgewandelt, sowohl durch teilweise Dehydrierung als auch durch teilweise Hydrierung.

Durch Umsetzung des Diols I mit Aceton in Gegenwart von tert. Aluminiumbutylat nach dem Verfahren von R. V. Oppenauer³⁾ entsteht in guter Ausbeute das 17-Äthynyl-testosteron (II), das bei 270—272° schmilzt und ein $[\alpha]_D = +22,5^\circ$ (in Dioxan) besitzt. Der Unterschied in der spez. Drehung zwischen dem Diol I⁴⁾ und dem Oxyketon II beträgt 142°, in annähernder Übereinstimmung mit dem Unterschied zwischen Δ^5 -Androsten-diol⁵⁾ und Testosteron⁶⁾ (= 159°). Zur Charakterisierung des neuen Testosteronderivates wurde noch sein Oxim bereitet. Ausserdem spricht die in alkoholischer Lösung bei 2385 Å ($\log \epsilon = 4,35$) liegende Absorptionsbande für das Vorliegen einer α, β -ungesättigten Ketogruppe.



¹⁾ XXVIII. Mitt. Helv. **21**, 88 (1938).

²⁾ Helv. **20**, 1281 (1937) und **21**, 89 (1938).

³⁾ R. **56**, 141 (1937).

⁴⁾ Die Drehung des Oxyketons II wurde, wegen seiner geringen Löslichkeit in Alkohol, in Dioxan bestimmt. Daher ermittelten wir auch die Drehung des Diols I in Dioxan: $l = 1$ dm, $c = 0,946$, $\alpha_D = -1,13^\circ$, $[\alpha]_D = -119,4^\circ$.

⁵⁾ $[\alpha]_D = -49,4^\circ$ (in Alkohol), Helv. **20**, 545 (1937).

⁶⁾ $[\alpha]_D = +109^\circ$ (in Alkohol), Helv. **18**, 1268 (1935).

Ferner wurde durch partielle katalytische Hydrierung von I mit Nickel bei Zimmertemperatur in alkoholischer Lösung 1 Mol Wasserstoff an die Äthynylgruppe angelagert und so das Δ^5 -17-Vinyl-3-trans,17-dioxy-androsten (III) gewonnen. Durch Behandeln mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur wurde daraus das 3-Monoacetat bereitet¹⁾.

Kuwada und *Yago*²⁾ beschrieben die Einwirkung von Vinylmagnesiumbromid auf trans-Dehydro-androsteron und glaubten dabei, das Diol III erhalten und durch seine Oxydation mit Chromtrioxyd in das 17-Vinyl-testosteron (IV) übergeführt zu haben. Wir führen in folgender Tabelle die von uns beobachteten Schmelzpunkte, sowie die von *Kuwada* und *Yago* angegebenen an, und fügen zum Vergleich die Schmelzpunkte von trans-Dehydro-androsteron (a), seines Acetats (b) und des Androstendions (c) zu.

	Unsere Beobachtung	<i>Kuwada</i> und <i>Yago</i>	Erwähnte Vergleichspräparate
Diol III	183—184°	148—149°	148° (a)
Monoacetat von III	160—161°	167—169°	171° (b)
Oxydationsprodukt von I mit CrO ₃ .	—	168,5—170,5°	173° (c)

Es ist danach ziemlich wahrscheinlich, dass *Kuwada* und *Yago* bei der Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid unverändertes trans-Dehydro-androsteron isolierten, das zu Androsten-dion oxydiert wurde.

Über die physiologische Prüfung unserer neuen Verbindungen wird später genauer berichtet werden. Im Hinblick auf eine eben erschienene kurze Notiz von *H. H. Inhoffen* und *W. Hohlweg*³⁾, wo das 17-Äthynyl-testosteron ohne Angabe der Herstellungsmethode erwähnt ist unter Anführung vom Schmelzpunkt und Drehung, die mit unseren Beobachtungen übereinstimmen, sei nur betont, dass die im Physiologischen Laboratorium der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel von *E. Tschopp* ausgeführten vorläufigen physiologischen Versuche eine Bestätigung der von *Inhoffen* und *Hohlweg* beschriebenen progesteronartigen Wirksamkeit des Äthynyl-testosterons ergaben.

Die von *Tschopp* und die von *Inhoffen* und *Hohlweg* erhaltenen Resultate lassen sich nicht direkt miteinander vergleichen, da die letzteren beiden Forscher mit juvenilen und *Tschopp* mit kastrierten

¹⁾ Unsere Präparate enthalten wahrscheinlich geringe Mengen der Äthynyl- und der Äthyl-derivate.

²⁾ J. pharm. Soc. Japan **56**, 109 (1936), nach C. **1937**, I, 3808.

³⁾ Naturwiss. **26**, 96 (1938).

älteren Tieren arbeitete. Nach bisherigen, ganz vorläufigen Versuchen bei kastrierten, mit Follikelhormon vorbehandelten weiblichen Kaninchen scheinen 4—6 mg Äthinyl-testosteron bei subkutaner Injektion eine positive Corpus luteum-Hormon-Reaktion auszulösen. Bei peroraler Darreichung in einer Sesamöl-Alkohol-Lösung gaben 10 mg Substanz eine sehr deutliche Corpus luteum-Hormon-Reaktion. Erst ausgedehntere Versuche werden ein endgültiges Urteil über die Wirksamkeit des Äthinyl-testosterons geben.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

Bereitung des 17-Äthinyl-testosterons (II).

500 mg Diol²⁾ wurden in 10 g trockenem Aceton gelöst, mit einer Lösung von 1 g tertiärem Aluminium-butylat³⁾ in 40 cm³ absolutem Benzol versetzt und 20 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit 100 cm³ Äther, wusch die Lösung mit 2-n. Schwefelsäure und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und verdampfte die Lösungsmittel im Vakuum. Der kristallisierte Rückstand wurde mehrmals aus Essigester umgelöst und schmolz hierauf bei 270—272°. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 190—195° sublimiert. Ausbeute 60%.

3,644 mg Subst. gaben 10,78 mg CO₂ und 2,94 mg H₂O
 $C_{21}H_{28}O_2$ Ber. C 80,72 H 9,03%
 Gef. „ 80,67 „ 9,02%

Lösungsmittel Dioxan. $l = 1$ dm, $c = 0,965$, $\alpha_D^{20} = + 0,2175$, $[\alpha]_D = + 22,5^\circ$.

Oxim. 30 mg Substanz kochte man 5 Stunden mit einer alkoholischen Lösung von Hydroxylamin-acetat. Das mit Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und schmolz bei 234—235° unter Zersetzung.

3,245 mg Subst. gaben 9,17 mg CO₂ und 2,62 mg H₂O
 3,863 mg Subst. gaben 0,155 cm³ N₂ (21°, 722 mm)
 $C_{21}H_{29}O_2N$ Ber. C 77,02 H 8,93 N 4,28%
 Gef. „ 77,06 „ 9,03 „ 4,41%

Katalytische Hydrierung des Δ^5 -17-Äthinyl-3-trans,17-dioxy-androstens, I (Bereitung des Δ^5 -17-Vinyl-3-trans,17-dioxy-androstens, III).

500 mg Diol wurden in 15 cm³ Feinsprit mit einem wenig aktiven Nickelkatalysator bei Zimmertemperatur hydriert, bis 1 Mol Wasserstoff aufgenommen war. Man filtrierte hierauf vom Katalysator ab, engte die erhaltene Lösung im Vakuum stark ein und

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **20**, 1281 (1937).

³⁾ R. **56**, 141 (1937).

versetzte den öligen Rückstand mit wenig kaltem Methanol, worauf sofort Krystallisation eintrat. Die gewonnenen Krystalle wurden mit wenig kaltem Methanol gewaschen und aus diesem Lösungsmittel mehrmals umkrystallisiert. Man gewinnt das Δ^5 -17-Äthenyl-3-trans,17-dioxy-androsten in Nadeln, die bei 183—184° schmelzen. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 100° 20 Stunden getrocknet.

3,685 mg Subst. gaben 10,79 mg CO₂ und 3,42 mg H₂O
 $C_{21}H_{32}O_2$ Ber. C 79,70 H 10,19%
 Gef. „ 79,84 „ 10,38%

Lösungsmittel Dioxan, $l = 1$ dm, $c = 0,981$, $\alpha_D = 0,825^\circ$, $[\alpha]_D = -84^\circ$

3-Monoacetat. 100 mg Diol vom Smp. 183—184° wurden mit 90 mg Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin in einem zugeschmolzenen Röhrchen 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde hierauf im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der krystallisierte Rückstand schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol bei 160—161°. Dieselbe Substanz erhält man auch, wenn man das Δ^5 -17-Äthinyl-3-trans-acetoxy-17-oxy-androsten nach obiger Vorschrift mit Nickelkatalysator hydriert.

4,168 mg Subst. gaben 11,80 mg CO₂ und 3,56 mg H₂O
 $C_{23}H_{34}O_3$ Ber. C 77,05 H 9,56%
 Gef. „ 77,20 „ 9,39%

Verseifung. 100 mg Monoacetat wurden mit 2 cm³ 1-n. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde gekocht, hierauf mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft.

Der Rückstand schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 183—184° und gab, gemischt mit Δ^5 -17-Äthenyl-3-trans,17-dioxy-androsten keine Depression des Schmelzpunktes.

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

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