

b) Δ^5 -3-trans-Acetoxy-17-oxy-ätio-cholensäure-methylester¹⁾.

$$[\alpha]_D = -62^\circ (\pm 6^\circ) \text{ (in Dioxan, } l = 1 \text{ dm, } c = 0,387, \alpha = -0,24^\circ)$$

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

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich.

20. Isolierung einer lactonartigen Verbindung aus den Nebenprodukten der Cholesterin-Oxydation

von Karl Miescher und Werner H. Fischer.

(27. XII. 38.)

Nach dem bekannten Verfahren von *Ruzicka* und seinen Mitarbeitern führt die Oxydation von Sterinen mit Chromtrioxyd unter Schutz der Hydroxylgruppe und anwesender Doppelbindungen infolge Abspaltung der ganzen Seitenkette zu *c*- oder *t*-Androsteron bzw. zu Dehydro-androsteron. Dabei entstehen aber auch nur teilweise abgebaute Derivate, neben Säuren insbesondere auch solche mit einer Ketogruppe in der Seitenkette. So gewannen *Ruzicka* und *Fischer*²⁾ aus Cholesterin das Pregnen-3*t*-ol-20-on und das Norcholesten-3*t*-ol-25-on.

Verseifte man die bei der Herstellung von Dehydro-androsteron aus Cholesterin anfallenden Semicarbazone der Nebenketone zunächst mit Säure und dann mit Alkali, so liess sich aus dem Verseifungsprodukt nach Abtrennung der Hauptmenge des anwesenden Norcholestenolons eine in Äther schwer lösliche Verbindung isolieren, die roh über 200° schmolz. Zur weiteren Reinigung wurde sie aus Äthanol umgelöst, woraus man sie in feinen seidenglänzenden Blättchen vom Smp. 252—254° erhielt. Nach der Analyse besitzt die neue Verbindung drei Sauerstoffatome und die Zusammensetzung $C_{23-24}H_{34-36}O_3$. Trotzdem sie im ketonischen Anteil gefunden wurde, liess sie sich nicht mit Semicarbazid umsetzen. Sie enthält somit keine reaktionsfähige Carbonylgruppe. Eine freie Carboxylgruppe scheint nicht vorhanden zu sein, denn die Substanz löste sich nicht in Natronlauge und gab auch kein schwer lösliches Natriumsalz.

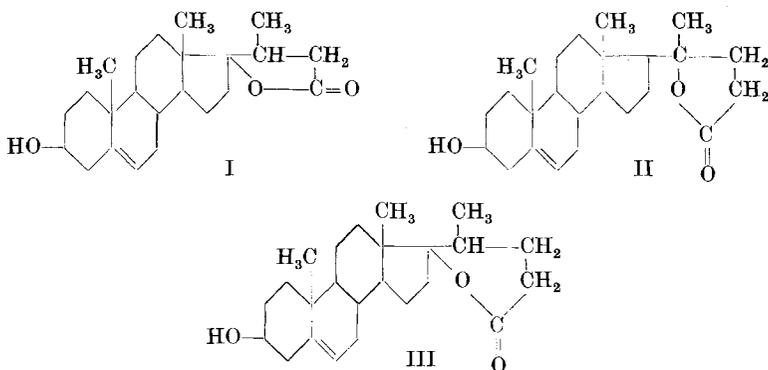
Das eine Sauerstoffatom muss als Hydroxylgruppe vorliegen, denn es konnten schön kristallisierende Monoester (Acetat Smp.

¹⁾ *Ruzicka* und *Hofmann*, *Helv.* **21**, 90—91 (1938).

²⁾ *Helv.* **20**, 1291 (1937).

218—219^o, Benzoat Smp. 243—244^o) hergestellt werden. Bei milder Oxydation des Dibromides der freien Verbindung entstand ein Keton $C_{23-24}H_{32-34}O_3$ vom Smp. 206—207^o, das im Gegensatz zum Ausgangsprodukt mit Tetranitromethan keine Färbung mehr gab, sich aber in ein über 270^o zersetzliches Monosemicarbazon verwandeln liess. Es ist anzunehmen, dass sich die Hydroxyl- bzw. Ketogruppe wie bei den Sterinen in 3-Stellung des noch unversehrt gebliebenen Sterinkernes befindet.

Beim Kochen mit alkoholischer Lauge verbrauchte die Oxyverbindung ungefähr 1 Mol Lauge. Die Ester benötigten dagegen 2 Mol. Somit liegen die beiden restlichen Sauerstoffatome vermutlich als Lactongruppe vor. Alle Analysen lassen die Formel $C_{23}H_{34}O_3$ für den Ausgangsstoff wahrscheinlicher erscheinen als $C_{24}H_{36}O_3$, wenn auch letztere Formulierung noch nicht ausgeschlossen werden kann. Es würde sich somit um ein Lacton einer 3*t*-Dioxy-nor-cholensäure oder einer 3*t*-Dioxy-cholensäure handeln, wobei die Lage der den Lactonring bildenden zweiten Hydroxylgruppe noch unbestimmt bleibt. Die ziemlich schwere Verseifbarkeit lässt auf ein γ - oder δ -Lacton schliessen. Für die Konstitution des Oxy-lactons kommen die Formeln I bis III in Betracht. Eine Sauerstoffbrücke nach C_{14} erscheint dagegen weniger wahrscheinlich.



Die Bildung von solchen Lactonen zugrundeliegenden Dioxy-carbonsäuren liegt durchaus im Bereich der Möglichkeit, wenn man bedenkt, dass einerseits bei der Oxydation des Cholesterins wahrscheinlich alle durch stufenweisen Abbau zu erwartenden Gallensäuren, wie Oxy-cholensäure, Oxy-nor-cholensäure, Oxy-bis-nor-cholensäure, Oxy-aetio-cholensäure entstehen und andererseits als Zwischenprodukte bei der Bildung von Dehydro-androsteron und Pregnenolon Verbindungen mit tertiären Hydroxylgruppen in 17- oder 20-Stellung anzunehmen sind. Im Gange befindliche Untersuchungen sollen eine weitere Abklärung der Konstitutionsfrage bringen.

Experimenteller Teil.

1. Isolierung des Oxy-lactons.

Nach der Spaltung der Semicarbazone der Nebenketone wurde der grösste Teil des Nor-cholestenolons durch Zusatz von wenig Wasser aus der alkalischen Verseifung ausgefällt und die Mutterlauge hierauf mit mehr Wasser verdünnt. Durch Schütteln mit reichlich Äther wurden darin lösliche pregnenolonhaltige Anteile entfernt. Man extrahierte sodann mit Methylenchlorid und gewann nach dem Neutralwaschen und Trocknen durch Verdampfen des Lösungsmittels ein über 200° schmelzendes Krystallisat. Die weitere Reinigung durch Umlösung aus Methanol lieferte Blättchen vom Smp. 252—254°, die hartnäckig Lösungsmittel einschlossen. Sie wurden durch kurzes Schmelzen vor der Verbrennung davon befreit.

4,072 mg Subst. gaben 11,48 mg CO₂ und 3,50 mg H₂O

10,95 mg Subst. verbrauchten bei der Verseifung 0,036 cm³ n. alkoholische Kalilauge¹⁾.

C ₂₃ H ₃₄ O ₃	Ber. C 77,04	H 9,57%	Äquiv.-Gew. 358
C ₂₄ H ₃₆ O ₃	Ber. „ 77,34	„ 9,75%	„ „ 372
	Gef. „ 76,89	„ 9,63%	„ „ 305

2. Acetat.

Das Oxy-lacton wurde in bekannter Weise durch 15-stündiges Stehenlassen mit der gleichen Menge Essigsäure-anhydrid in der 3fachen Menge Pyridin bei Raumtemperatur umgesetzt. Das durch Fällen mit Wasser gewonnene Acetat wurde auf der Nutsche mit verdünnter Salzsäure und Wasser nachgewaschen, getrocknet und aus Äthanol umgelöst. Es schmolz dann bei 218—219° und wurde zur Analyse 30 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

4,763 mg Subst. gaben 13,10 mg CO₂ und 3,78 mg H₂O

14,61 mg Subst. verbrauchten bei der Verseifung 0,070 cm³ n. alkoholische Kalilauge.

C ₂₅ H ₃₆ O ₄	Ber. C 74,94	H 9,07%	Äquiv.-Gew. 200,	Mol.-Gew. 400
C ₂₆ H ₃₈ O ₄	Ber. „ 75,31	„ 9,25%	„ „ 207,	„ „ 414
	Gef. „ 75,01	„ 8,86%	„ „ 207,	„ „ 405 ²⁾

3. Benzoat.

Durch Umsetzung des Oxy-lactons mit Benzoylchlorid in Pyridin bei Raumtemperatur gewann man ein Benzoat, das aus Äthanol umgelöst einen Smp. von 243—244° zeigte.

4,949 mg Subst. gaben 14,13 mg CO₂ und 3,65 mg H₂O

12,355 mg Subst. verbrauchten bei der Verseifung 0,45 cm³ 0,1-n. alkoholische Kalilauge.

C ₃₀ H ₃₈ O ₄	Ber. C 77,87	H 8,29%	Äquiv.-Gew. 231,	Mol.-Gew. 462
C ₃₁ H ₄₀ O ₄	Ber. „ 78,10	„ 8,47%	„ „ 238,	„ „ 476
	Gef. „ 77,87	„ 8,43%	„ „ 275,	„ „ 426 ²⁾

4. Keton.

Zu einer Lösung von 1,5 g Oxy-lacton in 100 cm³ über Chromtrioxyd destilliertem Eisessig wurden 1,5 cm³ einer 10-Vol-% Brom

¹⁾ Eine genauere Titrierung wurde durch die auftretende starke Trübung fast verunmöglicht. ²⁾ Nach der kryoskopischen Methode von *K. Rast*.

enthaltenden Eisessiglösung unter Kühlung zugetropft und hierauf bei 15° eine Lösung von 1,5 g Chromtrioxyd in 20 cm³ 90-proz. Eisessig zugefügt. Nach 24stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die überschüssige Chromsäure mit 5 cm³ Methanol zerstört, mit 5 g Zinkstaub bei Raumtemperatur eine Stunde weiter gerührt und schliesslich während 5 Minuten auf 75° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Zinkschlamm abfiltriert, mit Eisessig gut ausgewaschen und das Oxydationsprodukt aus den vereinigten Eisessiglösungen durch allmähliches Zugeben von Wasser ausgefällt. Man erhielt 1,2 g in feinen Nadeln krystallisierendes Rohketon, das zwischen 190 und 200° schmolz. Umlösen aus Methanol lieferte ein Keton vom Smp. 206—207°, das mit Tetranitromethan im Gegensatz zum Ausgangsmaterial keine Färbung mehr gab.

4,787 mg Subst. gaben 13,59 mg CO₂ und 3,85 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₃ Ber. C 77,47 H 9,06%

C₂₄H₃₄O₃ Ber. „ 77,76 „ 9,26%

Gef. „ 77,43 „ 9,00%

5. Semicarbazon.

Obiges Keton setzte sich mit Semicarbazid zu einem Mono-semicarbazon um, das aus Äthanol umgelöst wurde. Es färbte sich beim Erhitzen über 250° stark braun und zersetzte sich bei Temperaturen von 270—290°.

3,280 mg Subst. gaben 8,40 mg CO₂ und 2,46 mg H₂O

4,533; 1,362 mg Subst. gaben 0,419; 0,123 cm³ N₂ (26°, 725 mm; 26°, 728 mm)

C₂₄H₃₅O₃N₃ Ber. C 69,68 H 8,54 N 10,16%

C₂₅H₃₇O₃N₃ Ber. „ 70,21 „ 8,73 „ 9,83%

Gef. „ 69,84 „ 8,39 „ 10,06; 10,10%

Der mikroanalytische Teil dieser Arbeit wurde in unseren Laboratorien von Dr. H. Gysel ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

21. Zur partiellen Reduktion von Androstendion zu Testosteron

von Karl Miescher und Werner H. Fischer.

(27. XII. 38.)

Der Übergang von Dehydro-androsteron (I) in Testosteron (II) stellt bekanntlich einen einfachen Austausch der Hydroxyl- und Ketogruppen von Anfangs- und Endstoff dar unter Verschiebung der Doppelbindung von Ring B nach Ring A. Die direkte Überführung der beiden Stoffe ineinander scheint noch nicht gelungen zu sein¹⁾.

¹⁾ R. Oppenauer, R. 56, 141 (1937).