

Enolhalogenide des Testosterons*.

Von

F. Galinovsky, E. Kerschbaum und H. Janisch.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien und dem wissenschaftlichen Laboratorium der Fa. Sanabo, Wien.

Mit 1 Abbildung.

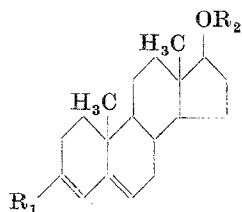
(Eingelangt am 30. Dez. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 15. Jan. 1953.)

Durch Umsetzung von Testosteron mit α -Brompropionylbromid bei Wasserbadtemperatur wird in guter Ausbeute das Enolbromid des Monoesters, bei dessen Verseifung das des Testosterons erhalten. Die analogen Chlorverbindungen werden dargestellt. Die UV-Absorptionsspektren und die Hydrierungsergebnisse beweisen die angenommenen Strukturen.

Während bei der Umsetzung von Testosteron mit α -Brompropionylbromid bei Zimmertemperatur in Benzin der normale Monoester entsteht¹, wurde beim Erhitzen von Testosteron in überschüssigem α -Brompropionylbromid am Wasserbad in guter Ausbeute eine in Alkohol schwerlösliche Verbindung vom Schmp. 169° und der Molekularformel $C_{22}H_{30}O_2Br_2$ erhalten, die sich mit alkohol. Lauge zu einer Verbindung vom Schmp. 148° und der Formel $C_{19}H_{27}OBr$ verseifen ließ. Es lag also in der Verbindung vom Schmp. 169° ein Monoester vor, der noch ein weiteres Bromatom enthielt, das unter Eliminierung eines O-Atoms eingetreten war. Es lag nahe anzunehmen, daß es sich bei dem Ester um das Enolbromid des Testosteron- α -brompropionats, also um das 3-Brom- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol- α -brompropionat (I), bei dem Verseifungsprodukt um das Enolbromid des Testosterons, das 3-Brom- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol (II) handelte.

* Herrn Dr. Karl Stosius, Inhaber der Fa. Sanabo, Wien, zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ K. Miescher, H. Kägi, C. Scholz, A. Wettstein und E. Tschopp, Biochem. Z. 294, 39 (1937).



- I: R₁ = Br, R₂ = OC · CHBr · CH₃
 II: R₁ = Br, R₂ = H
 III: R₁ = Cl, R₂ = OC · CHCl · CH₃
 IV: R₁ = Cl, R₂ = H

Wir führten die gleiche Reaktion auch mit Testosteron und α -Chlorpropionylchlorid durch und erhielten in analoger Weise, aber in geringerer Ausbeute als bei den Bromverbindungen, die entsprechenden Chlorderivate, denen danach die Formeln III und IV zukämen.

Enolester des Testosterons wurden durch Erhitzen mit Säureanhydriden und Säurechloriden schon vor längerer Zeit dargestellt², Enolhalogenide sind unseres Wissens noch nicht bekannt. Wohl wurde aber Cholestenon durch Erhitzen mit Benzoylchlorid im Bombenrohr in das 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -cholestadien übergeführt³. Weiters wurde aus Δ^4 -Androsten-3,17-dion mit Acetylchlorid das 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-on erhalten⁴. Diese Verbindung und die Enolester des Cholestenons und Testosterons enthalten die beiden konjugierten Doppelbindungen über die Ringe A und B verteilt, wie die mit ihnen durchgeführten Reaktionen⁵ und die Absorptionsspektren⁶ zeigten. Bei der Enolisierung trat in allen untersuchten Fällen also eine Umlagerung der Doppelbindungen in die stabilere 3,4; 5,6-Stellung ein.

Zum sicheren Beweis für die angegebenen Strukturen I bis IV, in welchen dementsprechend die beiden Doppelbindungen auch in den Ringen A und B angenommen sind, haben wir die UV-Absorptionsspektren der Enolhalogenide des Testosterons aufgenommen und eine Hydrierung des Bromandrostadienols, bei der auch das Brom reaktiv entfernt wurde, durchgeführt.

Bei der Hydrierung des Testosteron-enolbromids (II) in Eisessig mit PtO₂ als Katalysator wurden 3 Mole Wasserstoff aufgenommen und ein bromfreies Produkt erhalten. Das Hydrierungsprodukt war ein Isomerengemisch, aus dem durch chromatographische Trennung eine geringe Menge Androstan-17-ol⁷ gewonnen werden konnte. Haupt-

² L. Ruzicka und W. H. Fischer, *Helv. Chim. Acta* **19**, 806, 1371 (1936). — U. Westphal, *Naturwiss.* **24**, 696 (1936); *Ber. dtsch. chem. Ges.* **70**, 2128 (1937). — H. H. Inhoffen, *ibid.* **69**, 2144 (1936).

³ L. Ruzicka und W. H. Fischer, *Helv. Chim. Acta* **19**, 806 (1936).

⁴ S. Kuvada, M. Miyasaka und S. Yosiki, *Chem. Zbl.* **1938 II**, 1611.

⁵ H. H. Inhoffen, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 2144 (1936). — U. Westphal, *ibid.* **70**, 2128 (1937).

⁶ K. Dimroth, *Angew. Chem.* **52**, 545 (1939). — H. Dannenberg, *Abh. Preuß. Akad. Wiss., math.-nat. Kl. Nr.* 21 (1939).

⁷ T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **19**, 979 (1936). — H. Kägi und K. Miescher, *ibid.* **22**, 694 (1939).

sächlich entstand die C_5 -cis-Verbindung. Zum Vergleich wurde unter denselben Bedingungen auch die Hydrierung des 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -cholestadiens durchgeführt. Dabei entstand sichtlich mehr Cholestan als Koprostan, also mehr trans-Verbindung. Der sterische Verlauf der Hydrierung an C_5 scheint also von der Art der Seitenkette an C_{17} beeinflusst zu sein, eine Feststellung, die auch vor kurzem *Inhoffen*⁸ an Hand eines größeren Versuchsmaterials gemacht hat.

Die Lage der Absorptionsmaxima um $240 m\mu$ bei den Enolhalogeniden des Testosterons ebenso wie beim 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -cholestadien (Abb. 1) ist beweisend für die Anordnung der Doppelbindung in beiden Ringen gemäß den Formeln I bis IV. Wenn die Doppelbindungen im Ring A vorlägen, wären um 20 bis $40 m\mu$ langwelligere Maxima zu erwarten⁶. Die Spektren zeigen auch die bathochrome Wirkung der Halogenatome gegenüber den halogenfreien Dienen (z. B. $\Delta^{3,5}$ -Cholestadien: $\lambda_{\max} = 234 m\mu$), die beim Brom noch etwas größer ist als beim Chlor. Im Verein mit dem Hydrierungsergebnis beweisen die UV-Absorptionsspektren hinlänglich die für die bei der Umsetzung des Testosterons mit den beiden Säurehalogeniden entstandenen Verbindungen und ihre Verseifungsprodukte angenommenen Formeln I bis IV.

Das Testosteron-enolbromid- α -brompropionat (I) erwies sich an kastrierten Ratten im Vesiculardrüsentest als unwirksam.

Experimenteller Teil.

3-Brom- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol- α -brompropionat (I).

0,7 g Testosteron wurden in 5 ml frisch destilliertem α -Brompropionylbromid (Sdp. 155°) gelöst und die Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn.

⁸ H. H. *Inhoffen*, G. *Stoock*, G. *Kölling* und U. *Stoock*, Ann. Chem. **568**, 52 (1950).

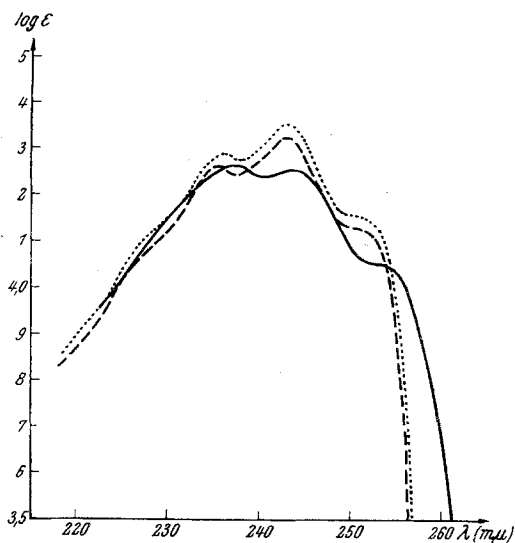


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren in Hexan: — 3-Brom- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol, ---- 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol, 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -cholestadien.

am Wasserbad gelinde erwärmt. Sie färbte sich im Laufe des Erhitzens ziemlich dunkel. Das Säurebromid wurde nun im Wasserstrahlvak. abdestilliert und der dunkelgefärbte, kristallinisch erstarrte Rückstand mit absol. Alkohol gut durchgearbeitet, wobei die gefärbten Anteile in Lösung gingen und eine rein weiße, in kaltem Alkohol schwerlösliche Substanz (0,77 g) zurückblieb. Beim Umlösen aus Aceton-Alkohol wurden 0,6 g der Verbindung I erhalten, die in schönen Nadeln kristallisierte und bei 169 bis 170° schmolz*. Aus der Mutterlauge kristallisierten noch 0,12 g Substanz vom gleichen Schmp. Insgesamt 0,72 g reiner Ester, das sind 61% d. Th.

$C_{22}H_{30}O_2Br_2$. Ber. C 54,33, H 6,22, Br 32,87. Gef. C 54,33, H 6,27, Br 32,93.

3-Brom- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol (II).

0,6 g Ester (I) wurden mit 20 ml 1 n alkohol. KOH 1 Std. am Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten das Verseifungsprodukt durch Wasserzusatz in kristalliner Form gefällt. Die abgesaugte und mit Alkohol-Wasser 1 : 1 gewaschene Substanz wog 0,45 g. Beim Umlösen aus Aceton unter Zusatz von wenigen Tropfen Wasser wurden 0,36 g analysenreine Verbindung II mit einem Schmp. von 148 bis 149° erhalten.

$C_{19}H_{27}OBr$. Ber. C 64,95, H 7,75. Gef. C 64,99, H 7,81.

3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol- α -chlorpropionat (III).

0,5 g Testosteron wurden in 9,0 ml α -Chlorpropionylchlorid (Sdp. 112°) gelöst und 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Die rotbraun gefärbte Lösung wurde im Vak. eingedampft, das zurückgebliebene Öl in Aceton gelöst, mit Alkohol bis zur Trübung versetzt und bei 0° stehen gelassen. Der ausgefallene Ester (0,55 g) war durch dunkel gefärbte Verharzungsprodukte verunreinigt und konnte durch Umlösen nicht rein erhalten werden. Die Reinigung gelang aber durch Chromatographie an Aluminiumoxyd. Die Substanz wurde in Benzin-Benzol 1 : 1 gelöst und unter Verwendung des gleichen Lösungsmittelgemisches durch eine Säule (11 \times 1,2 cm) von Al_2O_3 (Merck) geschickt. Während die braunen Produkte am oberen Ende der Säule haften blieben, wurden aus dem Eluat nach Abdampfen des Lösungsmittels 0,2 g einer fast farblosen kristallinen Verbindung erhalten, die nach dem Umlösen aus Aceton-Alkohol bei 156° schmolz. Nach nochmaligem Umlösen aus wenig Aceton lag der Schmp. bei 157°. Die Verbindung war dann analysenrein.

$C_{22}H_{30}O_2Cl_2$. Ber. C 66,49, H 7,61, Cl 17,85. Gef. C 66,84, H 7,74, Cl 18,13.

Bei einem Versuch, aus Testosteron und Benzoylchlorid im Bombenrohr (Wasserbadtemp.) das 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol-benzoat herzustellen, wurde dieser Ester in ebenso geringer Ausbeute wie das α -Chlorpropionat erhalten.

3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol (IV).

0,14 g des reinen Esters (III) wurden mit 7 ml 1 n alkohol. KOH 1 Std. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser angespritzt und im Eisschrank kristallisieren gelassen. Das schwach gelb gefärbte Roh-

* Die Schmelzpunkte wurden im Vak.-Röhrchen bestimmt.

produkt wurde 2mal aus Alkohol-Wasser umgelöst: Weiße Nadeln, die bei 148° schmolzen.

C₁₉H₂₇OCl. Ber. C 74,36, H 8,87. Gef. C 74,37, H 8,92.

Hydrierung von 3-Brom- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ol.

0,31 g Bromandrostadienol wurden in 15 ml Eisessig mit Pt (aus 0,12 g PtO₂) hydriert. Nach 8 Stdn. war die Wasserstoffaufnahme beendet (18°, 745 Torr). Der Verbrauch betrug 57 ml, während für eine Aufnahme von 3 Molen H₂ ein Verbrauch von 59 ml H₂ berechnet war. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Eisessiglösung mit Wasser versetzt, die milchig-trübe Flüssigkeit mit Äther ausgezogen und die äther. Lösung zur Entfernung der Essigsäure mit Sodalösung ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieb ein öliges Stereoisomerenmischung (0,26 g), das nach längerem Stehen im Eisschrank wohl teilweise kristallisierte, aber durch Umlösen nicht getrennt werden konnte. Mit der Methode des flüssigen Chromatogramms konnte dagegen eine Trennung erzielt werden⁹.

Chromatographische Trennung der Stereoisomeren: 0,24 g des Gemisches von Androstanol und Ätiocholanol wurden in 50 ml Benzin (Sdp. 40 bis 50°) gelöst und durch eine Säule (12 × 1,5 cm) von Al₂O₃ (Brockmann) geschickt. Zuerst wurde mit Benzin, dann mit Benzol eluiert und das Eluat fraktioniert aufgefangen. 60 ml ... 0,0 g; 1. Frakt.: 80 ml Benzin ... 0,18 g; 2. Frakt.: 30 ml Benzol ... 0,02 g; 3. Frakt.: 50 ml Benzol ... 0,03 g kristallisierte, weiße Substanz. Die beiden ersten Fraktionen waren ölig.

Frakt. 3 wurde aus wenig Aceton umgelöst. Der Schmp. der in weißen Nadeln kristallisierenden Verbindung lag bei 161 bis 162°, der Mischschmp. mit Androstan-17t-ol¹⁰ vom Schmp. 163 bis 164° bei 162 bis 163°.

Frakt. 1 wurde zur Gewinnung des Ätiocholan-17-ols nochmals chromatographiert. Die Al₂O₃-Säule war 15 cm lang, sonst waren die Bedingungen die gleichen. Eluat: 50 ml Benzin ... 0,0 g; Frakt. 1: 20 ml Benzin ... 0,02 g; Frakt. 2: 20 ml ... 0,05 g; Frakt. 3: 15 ml Benzin (Sdp. 50 bis 60°) ... 0,03 g; Frakt. 4: 20 ml ... 0,02 g; Frakt. 5: 40 ml Benzol ... 0,03 g. Alle Fraktionen waren zuerst ölig, kristallisierten aber nach einigem Stehen. Frakt. 1 schmolz am höchsten, aber noch unscharf bei 65 bis 75°. Es wurden die Fraktionen 2 bis 4 wieder vereinigt und nochmals chromatographiert, die Spitzenfraktionen beider Versuche vereinigt und aus Methanol umgelöst. Der Schmp. der Verbindung konnte bis auf 96° gebracht werden. Die Analyse gab im Vergleich zu den berechneten Werten etwas zu tiefe Resultate.

Hydrierung von 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -cholestadien.

0,4 g Chlorcholestadien wurden in 10 ml reinem Dioxan mit 0,16 g PtO₂, das in 5 ml Eisessig aushydriert worden war, mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 8 Stdn. war die Hydrierung nach einer Aufnahme von 3 Molen H₂ beendet. Das ausgefallene Hydrierungsprodukt wurde mit Äther gelöst

⁹ Siehe chromatographische Trennung von Koprosterin und Cholestanol: A. v. Christiani und Valerie Eck, Z. physiol. Chem. 280, 127 (1944).

¹⁰ Für die Überlassung von Androstan-17t-ol danken wir Herrn Direktor Dr. K. Miescher, Basel, herzlichst.

und die Lösung vom Katalysator abfiltriert. Dann wurden Eisessig und Dioxan im Vak. bis auf wenige ml abdestilliert. Die auf Zusatz von Wasser erhaltene milchige Trübung wurde mit Äther ausgeschüttelt und die saure äther. Lösung mit Sodalösung ausgezogen. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieben 0,37 g eines öligen Gemisches, das mit Aceton zur Kristallisation gebracht werden konnte. 0,34 g, Schmp. 63 bis 65°. Durch 2maliges Umlösen aus Aceton wurden 0,1 g Substanz vom Schmp. 79 bis 80° erhalten. Der Mischschmp. mit Cholestan lag bei der gleichen Temp. Aus den Mutterlaugen konnte noch weiteres Cholestan gewonnen werden.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Spektrophotometer aufgenommen.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.