

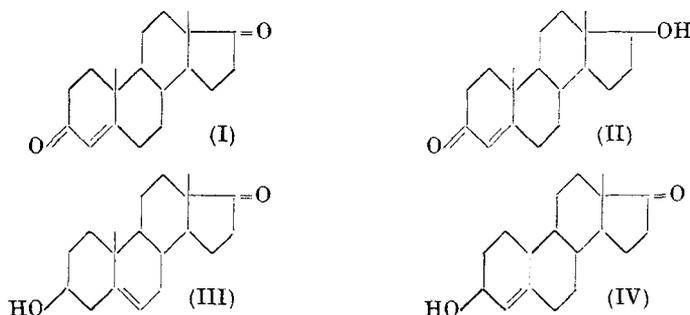
186. Sexualhormone IX<sup>1)</sup>.

Über das  $\Delta^{4,5}$ -trans-Dehydro-androsteron und die Bereitung  
des  $\Delta^{5,6}$ -trans-Dehydro-androsterons aus Stigmasterin

von L. Ruzicka, W. Fischer und Jul. Meyer.

(2. XI. 35.)

Vor kurzem<sup>2)</sup> konnte gezeigt werden, dass gewissen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketoverbindungen der Androsteronreihe die wichtigsten Eigenschaften des Testikelhormons in besonders hohem Masse zukommen. Die erste dieser Verbindungen war das  $\Delta^{4,5}$ -Androsten-3,17-dion (I) und die zweite das  $\Delta^{4,5}$ -Androsten-3-on-17-ol (II), welches das Testikelhormon darstellt. Wir hatten die Anwesenheit der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketogruppierung a priori gefolgert, ausgehend von der Alkaliempfindlichkeit der Testikelextrakte. Es ist aber damit keineswegs gesagt, dass die charakteristischen physiologischen Eigenschaften der 4,5-ungesättigten Derivate dieser Reihe auf die 3-Ketoverbindungen beschränkt sein müssen. Um über diese Frage eine erste Entscheidung treffen zu können, versuchten wir die Doppelbindung des  $\Delta^{5,6}$ -trans-Androsten-3-ol-17-on (III) (trans-Dehydroandrosteron) in die 4,5-Stellung zu verlagern.



Zur Durchführung der geplanten Umwandlung bedienten wir uns der Reaktionsreihe, die beim Cholesterin die Verschiebung der Doppelbindung aus der 5,6- in die 4,5-Stellung erlaubt: Anlagerung und Wiederabspaltung<sup>3)</sup> von Chlorwasserstoff unter geeigneten Bedingungen.

Anlagerung von Chlorwasserstoff an trans-Dehydro-androsteron führte zum annähernd rein erhaltenen Chlorhydrat, woraus beim

<sup>1)</sup> Helv. 18, 1478 (1935).

<sup>2)</sup> Helv. 18, 986, 1264 (1935), sowie E. Tschopp, Nature 136, 258 (1935). Vergl. die Literaturangaben daselbst.

<sup>3)</sup> Vgl. Helv. 17, 1412 (1934).

Behandeln mit Kaliumacetat ein Isomeres des Ausgangsstoffes erhalten wurde, in welchem nur die  $\Delta^{4,5}$ -Verbindung vorliegen kann. Damit im Einklang steht auch die Lage der Schmelzpunkte in der Cholesterin- und der trans-Dehydro-androsteronreihe:

	Cholesterinreihe	trans-Dehydro-androsteronreihe
$\Delta^{5,6}$ .Verb. . . .	148°	151°
Chlorhydrat . . .	153°	157°
$\Delta^{4,5}$ .Verb. . . .	120°	129°

Über die physiologische Wirkung der neuen Verbindung, die man auch als Allo-trans-dehydro-androsteron bezeichnen könnte, soll später genauer berichtet werden. Bei vorläufigen Versuchen stellte *Tschopp* nach seinem 6-Tage Test eine HKE von etwa 150–200  $\gamma$  fest, also eher weniger als beim  $\Delta^{5,6}$ -Isomeren.

Wir beschreiben im experimentellen Teil ferner die Oxydation des Stigmasterin-acetat-dibromids mit Chromsäure, die ebenso wie der analoge oxydative Abbau des Cholesterins<sup>1)</sup> zum trans-Dehydro-androsteron führte. Diese Umwandlung stellt einen neuen einwandfreien Beweis für die gleiche Lage der Ringdoppelbindung des Stigmasterins und des Cholesterins dar.

In diesem Zusammenhange war es von Interesse zu untersuchen, ob sich Chlorwasserstoff ähnlich wie Brom leichter an die Ringdoppelbindung des Stigmasterins anlagert als an die Doppelbindung der Seitenkette. Wir stellten fest, dass dies in erhöhtem Masse der Fall ist, denn während man zur präparativen Herstellung des 5,6-Stigmasterin-dibromids nur 1 Mol Brom verwenden darf, bleibt die Chlorwasserstoffanlagerung an Stigmasterin beim Monochlorhydrat stehen auch bei Anwendung eines grossen Überschusses von Chlorwasserstoff. Aus dem Rohprodukt der Chlorwasserstoffanlagerung konnte nach Acetylierung das analysenreine 5,6-Chlorhydrat des Stigmasterin-acetats leicht erhalten werden. Schliesslich wurde durch Bromwasserstoffanlagerung an Stigmasterin-acetat dessen Bromhydrat bereitet.

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

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### *Chlorhydrat des $\Delta^{5,6}$ -trans-Dehydro-androsterons.*

0,20 g trans-Dehydro-androsteron<sup>3)</sup> wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit 50 cm<sup>3</sup> einer bei 0° gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in absolutem Alkohol versetzt. Das Gemisch blieb 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Da sich beim Abkühlen

<sup>1)</sup> Helv. 17, 986 (1935).

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>3)</sup> Helv. 18, 986 (1935).

auf 0° nichts abschied, dampfte man im Vakuum bei Zimmertemperatur bis zum Beginn der Krystallisation ein. Die zuerst abfiltrierten Krystalle schmolzen bei 156—157°, während die folgenden Fraktionen Schmelzpunkte zwischen 151—154° aufwiesen. Das erhaltene Produkt ist in Petroläther, Chloroform und Benzol leicht löslich, in Alkohol dagegen schwerer; es kann aber im Gegensatz zum Cholesterin-chlorhydrat aus Chloroform-Petroläther, Äther-Alkohol oder ähnlichen Gemischen nur ölig erhalten werden. Der Chlorgehalt des Rohprodukts war beinahe richtig, und es wurde daher auf weitere Reinigungsversuche verzichtet.

$C_{19}H_{29}O_2Cl$  Ber. Cl 10,93 Gef. Cl 10,34%

*$\Delta^{4,5}$ -trans-Dehydro-androsteron.*

0,20 g des bei 156—157° schmelzenden Chlorhydrats wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und mit 0,4 g wasserfreiem Kaliumacetat 6 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, wobei Abscheidung vom Kaliumchlorid eintrat. Nach Zusatz von Wasser nahm man das Reaktionsprodukt in Äther auf. Das so gewonnene Produkt wurde heiss in Hexan gelöst. Das in der Kälte zuerst abgeschiedene Öl krystallisierte bald. Nach dreimaligem Umlösen aus Hexan erhielt man bei 128,5—130° schmelzende Nadeln. Zur Entfernung des hartnäckig anhaftenden Lösungsmittels wurde 2 Tage bei 90—95° (0,01 mm) getrocknet.

3,904 mg Subst. gaben 11,36 mg CO<sub>2</sub> und 3,42 mg H<sub>2</sub>O

$C_{19}H_{28}O_2$  Ber. C 79,11 H 9,79%  
Gef. „ 79,36 „ 9,80%

Bei 5-stündigem Kochen der Substanz in Toluollösung blieb der Schmelzpunkt unverändert.

Das ganze erhaltene Reaktionsprodukt erwies sich als ziemlich einheitlich. Aus den tiefer schmelzenden Anteilen des Chlorhydrats konnte das gleiche Chlorwasserstoffabspaltungsprodukt erhalten werden, jedoch in schlechterer Ausbeute.

*Oxydation des Dibromids des Stigmasterin-acetats mit Chromsäure.*

50 g Stigmasterin-acetat wurden in einem Gemisch von 1,5 l Eisessig und ½ l Kohlenstofftetrachlorid gelöst und mit 18 g Brom (= 1 Mol) in 200 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und dann nach der früher<sup>1)</sup> mitgeteilten Vorschrift mit 90 g Chromtrioxyd oxydiert. Nach dem Entbromen des Reaktionsgemisches wurde die Eisessiglösung mit Wasser versetzt, die Fällung filtriert, mit Wasser gut gewaschen und dann in Äther aufgelöst. Nach dem Schütteln der ätherischen Lösung mit Kalilauge nahm man die in Äther verbleibenden 14 g neutraler Anteile, nach dem Verdampfen des Lösungsmittels in 30 cm<sup>3</sup> heissem Alkohol auf. Nach dem Erkalten waren einige

<sup>1)</sup> Helv. 18, 991 (1935).

Gramm Stigmasterin-acetat abgeschieden. Die Mutterlauge setzte man mit Semicarbazid-acetat um. Das erhaltene Semicarbazon wurde aus Alkohol oder Essigester-Methanol-Gemisch umkrystallisiert. Man kommt so zu dem bei ungefähr 270° schmelzenden Produkt, wie es bei der Oxydation vom Dibromid des Cholesterin-acetats erhalten wurde. Die Mischprobe beider Präparate zeigte keine Depression.

$C_{22}H_{33}O_3N_3$  Ber. C 68,16 H 8,59%  
Gef. „ 67,87 „ 8,32%

Die saure Spaltung des Semicarbazons lieferte das trans-Dehydroandrosteron vom Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt etwa 145°.

*Rohes Stigmasterin-chlorhydrat.*

3 g Stigmasterin (Smp. 170,5—171°) wurden in 300 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit einer Lösung von 160 g Chlorwasserstoff in 300 cm<sup>3</sup> absolutem Äther versetzt. Bei 2-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur scheidet sich eine geringe Menge nadeliger Krystalle ab, die sich bei 12-stündigem Abkühlen auf 0° stark vermehrten. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit wässrigem Methylalkohol sowie Trocknen der Krystalle über Phosphorpentoxyd und festem Kaliumhydroxyd im Vakuum erhielt man 2 g des bei 152—153° schmelzenden Produkts, dessen Schmelzpunkt beim Umkrystallisieren aus Essigester nicht geändert wurde. Der Chlorgehalt war wenig höher als der für ein Monochlorhydrat berechnete. Auf eine weitere Reinigung wurde verzichtet, da man aus dem Rohprodukt leicht das reine Acetat bereiten konnte.

*Acetat des Stigmasterin-monochlorhydrats.*

2 g des rohen Stigmasterin-chlorhydrats wurden in 150 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und mit 20 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach mehrstündigem Erhitzen auf 30—35° liess man 2 Tage stehen und verdunstete dann das Lösungsmittel teilweise durch Evakuieren. Die abgeschiedenen Krystalle schmolzen nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester bei 183—183,5°.

3,193 mg Subst. gaben 8,85 mg CO<sub>2</sub> und 2,99 mg H<sub>2</sub>O

5,800 mg Subst. gaben 1,740 mg AgCl

17,2 mg Subst. verbrauchten beim Kochen mit 2,5 cm<sup>3</sup> 0,3-n. alkoholischer Kalilauge 0,643 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Lauge.

$C_{31}H_{51}O_2Cl$  Ber. C 75,80 H 10,45 Cl 7,25% Äquiv.-Gew. 245

Gef. „ 75,59 „ 10,48 „ 7,42% „ 267

Auch schon das rohe bei 171—173° schmelzende Produkt war fast analysenrein (Gef. Cl 6,8%, Äquiv.-Gew. 246).

*Acetat des Stigmasterin-monobromhydrats.*

1 g Stigmasterin-acetat wurde in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit 20 g 33-proz. Bromwasserstoff-Eisessig 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 1-tägigem Abkühlen auf 0° hatten

sich die anfangs nur in geringer Menge abgeschiedenen Nadeln stark vermehrt. Die Fällung wurde aufgearbeitet wie oben beim Stigmasterin-chlorhydrat beschrieben ist. Der Schmelzpunkt des trockenen Rohprodukts war 158-159° (Gef. Br. 15,1%). Umkrystallisieren aus Essigester führte zu einem bei 160,5—161° schmelzenden Produkt.

3,088 mg Subst. gaben 7,81 mg CO<sub>2</sub> und 2,65 mg H<sub>2</sub>O  
5,472 mg Subst. gaben 1,88 mg AgBr  
10,92 mg Subst. verbrauchen beim Kochen mit 2,5 cm<sup>3</sup> 0,3-n. alkoholischer Kalilauge 0,432 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Lauge.

C <sub>31</sub> H <sub>51</sub> O <sub>2</sub> Br	Ber. C 69,4	H 9,6	Br 14,9%	Äquiv.-Gew. 268
	Gef. „ 69,0	„ 9,6	„ 14,6%	„ 253

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

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

### 187. Sexualhormone X<sup>1)</sup>.

#### Herstellung des 17-Methyl-testosterons und anderer Androsten- und Androsterivate. Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und männlicher Hormonwirkung

von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und H. R. Rosenberg.

(2. XI. 35.)

Die physiologische Untersuchung einer Reihe von Verbindungen der Androsteron- und der Testosteronreihe, die jetzt alle auf Grund unserer Sterinabbaumethode verhältnismässig leicht zugänglich geworden sind, ergab bemerkenswerte Zusammenhänge zwischen der Konstitution und der männlichen Hormonwirkung, wodurch ein weiterer Ausbau der Systematik der männlichen Hormongruppe angeregt wurde. Von besonderem Interesse waren natürlich diejenigen Verbindungen, die sich durch eine relativ starke Wirkung im Rattentest, bezogen auf gleiche Hahnenkammeinheiten, auszeichnen<sup>2)</sup>.

Den ersten Anstoss für die Entwicklung in letztere Richtung lieferte das von *Ruzicka* und *Wettstein*<sup>3)</sup> hergestellte Androsten-3,17-dion (A I). Das wichtigste Ergebnis auf diesem Gebiete war die rasche Konstitutionsaufklärung und künstliche Herstellung des *Laqueur*'schen Testosterons<sup>2)</sup>. Einen weiteren Anstoss lieferte das von uns kürzlich<sup>4)</sup> beschriebene 17-Methyl-cis-androstan-3,17-diol

<sup>1)</sup> Helv. **18**, 1483 (1935).

<sup>2)</sup> Vgl. darüber Einzelheiten in Helv. **18**, 1264 und 1480 (1935).

<sup>3)</sup> Helv. **18**, 986 (1935).      <sup>4)</sup> Helv. **18**, 996 (1935).