

Damit wird die obige Temperaturbestimmung gestützt. Es scheint sich also das thermische Gleichgewicht bei der Reduktion der Tonerde mit Kohle und Erhitzung mit dem Flambbogen ziemlich genau einzustellen.

Die Ausführung dieser Arbeit wurde durch ein Stipendium aus dem *Aluminiumfonds Neuhausen* ermöglicht. Der Fonds-Kommission sei auch an dieser Stelle für die Gewährung des Stipendiums unser Dank ausgesprochen.

Laboratorium für anorg. Chemie
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

153. Zur Kenntnis der Sexualhormone I.

Über die Gewinnung von 3-Chlor- und 3-Oxy-ätio-allochohanon-(17). Synthese einer Verbindung von den Eigenschaften des Testikelhormons¹⁾

von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und H. Brüngger.

(9. I. 34.)

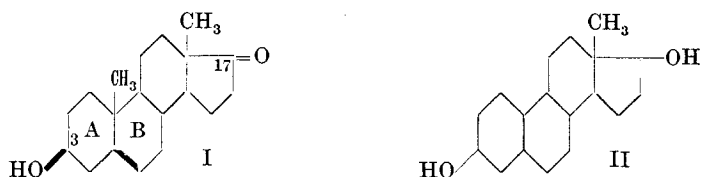
Die Umwandlung von Sterinen und Gallensäuren in 3-substituierte Ätio-allochohanone bzw. Ätiochohanone (Formel I) ist aus zwei Gründen von Interesse. Durch Vergleich der aus den verschiedenen hydrierten Zoo- und Phytosterinen sowie aus Lithocholsäure sich ableitenden 3-Oxy-ätio-allochohanone bzw. 3-Oxy-ätiochohanone könnte in einfacher Weise die Frage nach dem sterischen Bau am Kohlenstoff 3 und der Ringverknüpfungsstelle zwischen den Ringen A und B entschieden werden. Man hat über die genauen Beziehungen zwischen den verschiedenen Sterinen und den Gallensäuren in dieser Richtung nur unvollständige Kenntnisse. Man weiss allerdings noch nicht genau, ob alle Sterine die Hydroxylgruppe in der Stellung 3 aufweisen. Wenn sich aber die hydrierten Kohlenstoffgerüste der Sterine nur durch Stereoisomerie an diesen beiden Stellen unterscheiden würden, so müssten sich alle Hydrosterine sowie die Lithocholsäure auf 4 verschiedene stereoisomere Oxyketone zurückführen lassen: das 3-Oxy-ätio-allochohanon-(17) aus Dihydro-cholesterin, das 3-epi-Oxy-ätio-allochohanon-(17) aus epi-Dihydro-cholesterin, das 3-Oxy-ätiochohanon-(17) aus Koprosterin und das 3-epi-Oxy-ätiochohanon-(17) aus epi-Koprosterin.

In der Formel I sind die beiden Stellen, an denen bei diesen vier Verbindungen Stereoisomerie auftritt, durch fette Valenzstriche hervorgehoben. Die hier gebrauchte Nomenklatur geht zurück auf die Bezeichnung des von *Wieland*, *Schlichting* und *Jacobi*²⁾

¹⁾ Das Verfahren, das dieser und der folgenden Abhandlung zu Grunde liegt, bildet Gegenstand einer Patentanmeldung vom 31. Okt. 1933. Der Inhalt der beiden Abhandlungen wurde zum ersten Male bekanntgegeben in einem Vortrag in der Schweiz. Naturforsch. Gesellschaft am 8. IX. 1934 (Zürich).

²⁾ Z. physiolog. Ch. **161**, 90 (1926).

bei der Oxydation von Dimethyl-norcholyl-carbinol und weiteren Abbauprodukten desselben mit Chromsäure isolierten Ketons $C_{19}H_{30}O$ (Formel I mit H anstatt OH) als Ätiocholanon.



Die Herstellung dieser 3-Oxy-ätiocholanone-(17) (Bruttoformel $C_{19}H_{30}O_2$) ist auch noch aus einem anderen Grunde von Bedeutung. Nach A. Butenandt¹⁾ kommt dem männlichen Sexualhormon (Testikelhormon) die Zusammensetzung $C_{19}H_{30}O_2$ oder $C_{18}H_{28}O_2$ zu, worin die Sauerstoffatome als Oxy- und Ketogruppe gebunden sind. Man ist über die Konstitution des Testikelhormons nicht weiter unterrichtet. Dagegen ist es Schoeller, Schwenk und Hildebrandt²⁾ gelungen, durch katalytische Hydrierung von Follikelhormon $C_{18}H_{22}O_2$ (weibliches Keimdrüsenhormon) ein amorphes Produkt von den ungefähren Analysenwerten eines Octohydroderivats ($C_{18}H_{30}O_2$), und danach wahrscheinlich der Formel II, zu gewinnen, dem die typische Wirkung des Testikelhormons auf das Kammwachstum bei Kapaunen zukommen soll, wenn auch erst in wesentlich grösseren Dosen³⁾. Wenn die dadurch in den Bereich der Möglichkeit tretenden Zusammenhänge richtig sein sollten, so könnte eines der oben erwähnten vier Oxyketone mit dem Testikelhormon identisch sein.

Wir haben nun Versuche unternommen, 3-substituierte Ätio-allocholanone-(17) bzw. Ätiocholanone-(17) durch direkte Oxydation von 3-substituierten Cholansäuren und Perhydrosterinen zu gewinnen, obwohl die vorhandenen Literaturangaben dazu keineswegs ermutigend waren. Wie schon erwähnt, erhielten zwar Wieland, Schlichting und Jacobi bei der Oxydation von Abbau- und Umwandlungsprodukten der Cholansäure das Ätiocholanon-(17). Dagegen betont Windaus⁴⁾ ausdrücklich, dass bei der energischen Oxydation des Cholestans und Allocholestans mit Chromsäure, wobei die Seitenkette teilweise aboxydiert wird, als neutraler Anteil nur unveränderter Kohlenwasserstoff regeneriert wird. Ebenso wird von Windaus und Hossfeld⁵⁾ angegeben, dass das neutrale Produkt bei der Oxydation des Chlorcholestans vom Smp. 116° nur aus nicht angegriffenem Ausgangsstoff besteht. Man hätte also denken können, dass im Ringsystem substituierte Sterin- und Gallensäurederivate nicht zu Ätiocholanonen

¹⁾ Naturwissenschaften **21**, 54 (1933).

²⁾ Naturwissenschaften **21**, 286 (1933).

³⁾ Anm. bei der Korrektur: Diese Angabe wird von Dirscherl und Voss, Naturwissenschaften **22**, 315 (1934), bestätigt, von Girard, Bull. Soc. Chim. Biol. **15**, 601 (1933), dagegen bestritten. ⁴⁾ B. **52**, 1915 (1919).

⁵⁾ Z. physiol. Ch. **145**, 177 (1925).

oxydierbar seien, sondern an der Substitutionsstelle durch Ringsprengung quantitativ zu sauren Produkten abgebaut werden.

Zur Nachprüfung der zuletzt genannten Angabe benützten wir an Stelle des durch Hydrierung von Cholesteryl-chlorid entstehenden Chlor-cholestans (Smp. 116°) das β -Cholestyl-chlorid, das *Diels* und *Linn*¹⁾ durch Umsetzung von Dihydro-cholesterin mit Phosphor-pentachlorid gewannen. *Diels* und *Linn* geben für ihr Produkt einen unscharfen Schmelzpunkt von etwa 90—100° an. Wir konnten durch geringe Abänderungen der Aufarbeitungseinschärf bei 100—102° schmelzendes Chlorid gewinnen, dessen Schmelzpunkt durch gelinde Behandlung mit Chromsäure vorläufig bis auf 105° gebracht wurde. Der genaue Unterschied zwischen diesem β -Cholestyl-chlorid und dem Chlor-cholestan vom Smp. 116° ist noch nicht bekannt. Es ist nicht sicher, ob beide Chloride die reinen Stereoisomeren (an der Stellung 3) vorstellen; es könnte sich, besonders bei dem tiefer schmelzenden Produkt, vielleicht um ein Gemisch der beiden stereoisomeren Chloride handeln.

Es war nun überraschend festzustellen, dass bei der Oxydation des β -Cholestyl-chlorids mit Chromsäure unter den neutralen Produkten neben unverändertem Ausgangsmaterial über das schwerlösliche Semicarbazon das 3-Chlor-ätio-allocholanon-(17) isoliert werden konnte. Es ist noch ungewiss, ob hier nicht vielleicht die epi-Verbindung vorliegt. Wir wagten danach auch an den analogen oxydativen Abbau des Dihydro-cholesterin-acetats heranzutreten, wo natürlich noch eher eine vollständige Ringsprengung zu sauren Produkten zu erwarten gewesen wäre. Dies umso mehr als nach *Windaus* und *Hossfeld*²⁾ Dihydro-cholesterin-acetat mit Chromsäure zur Dicarbonsäure aufgespalten wird. Aber auch in diesem Falle konnte aus dem neutralen Oxydationsprodukt, wieder neben unverändertem Ausgangsstoff, das Semicarbazon des 3-Acetoxy-ätio-allocholanon-(17) mühelos isoliert werden. Durch saure und alkalische Spaltung des letzteren erhielten wir das 3-Oxy-ätio-allocholanon-(17) mit folgenden Daten: Smp. 174°, $[\alpha]_D = + 87,5^\circ$ (in Methylalkohol). Diese Zahlen stehen in gutem Einklang mit Angaben von *Butenandt* über Oxyketone, die als Testikelhormon oder Begleitstoffe desselben beschrieben wurden. Nach vorläufigen Untersuchungen im Pharmakologischen Laboratorium der *Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel* zeigt unser Oxyketon sowie das Chlorketon deutlichen Einfluss auf das Kammwachstum von Kapaunen. Erst eingehendere Versuche werden einen genauen quantitativen Vergleich mit dem Testikelhormon erlauben. Die Arbeit in der eingangs geschilderten Richtung ist im Gange.

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

¹⁾ B. 41, 548 (1908).

²⁾ Z. physiol. Ch. 145, 180 (1925).

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Darstellung von β -Cholestyl-chlorid.

33 g Dihydro-cholesterin werden in einer Reibschale mit 20 g Phosphorpentachlorid während 15 Minuten gut verrieben. Die halbfeste Masse wird hierauf mit Wasser 15 Minuten am Wasserbade erwärmt. Das nun krümelig gewordene Reaktionsprodukt wird in Äther aufgenommen und mit Sodalösung gründlich gewaschen, wobei ein dicker weisser Niederschlag ausfällt, der in der Ätherschicht suspendiert bleibt. Nach dem Abtrennen lässt man die ätherische Lösung zum Absitzen des Niederschlages stehen und filtriert dann durch ein Faltenfilter. Die ätherische Lösung wird verdampft und der Rückstand mit Alkohol verrieben. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Benzol besitzt das Produkt einen scharfen Schmelzpunkt von 100—102°. Die Ausbeute ist durchschnittlich 20—22 g.

Nach der Vorschrift von *Diels* und *Linn* (l. c.) erhält man ein unscharf von etwa 90—100° schmelzendes Präparat. Man kann dasselbe leicht, allerdings mit gewissen Verlusten, auf einen höheren und scharfen Schmelzpunkt bringen, wenn man es in Eisessiglösung mit der etwa 1½ Sauerstoffatomen entsprechenden Menge Chromtrioxyd erwärmt. Man kommt so zu Produkten mit einem Schmelzpunkt bei 105°.

Oxydation des β -Cholestyl-chlorids mit Chromtrioxyd.

6 g β -Cholestyl-chlorid werden in 250 cm³ Eisessig heiss gelöst und bei 95—100° unter Rühren mit einer Lösung von 13 g Chromtrioxyd in 50 cm³ 80-proz. Eisessig im Laufe von 30—40 Minuten allmählich versetzt. Man lässt noch 6 Stunden bei dieser Temperatur stehen und zerstört dann das überschüssige Chromtrioxyd durch den Zusatz von 5 cm³ Methylalkohol. Es wird dann im Vakuum bei 60° der grösste Teil des Eisessigs abgedampft und der Rückstand, nach dem Verdünnen mit Wasser, mit Äther ausgezogen. Nach gründlichem Waschen der ätherischen Lösung mit Wasser wird diese zur Gewinnung der sauren Bestandteile mit 10-proz. Kalilauge geschüttelt. Dabei scheidet sich das schwerlösliche Kaliumsalz der Chlor-cholansäure ab, das wegen seiner feinen Verteilung zweckmässigerweise durch Zentrifugieren isoliert wird. Die freie Säure gewinnt man durch Erwärmen des Kaliumsalzes mit verdünnter Schwefelsäure. Man filtriert heiss ab und wäscht mit Wasser aus. Man erhielt so durchschnittlich 0,6—0,8 g Chlor-cholansäure, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig vorläufig zu einem Schmelzpunkt von 186—188° gebracht werden konnte, der aber bei weiterem Umlösen wohl noch ansteigen dürfte. Die Hauptmenge der sauren Oxydationsprodukte gibt leichtlösliche Kaliumsalze.

Gewinnung des 3-Chlor-ätio-allocholanon-(17) (vielleicht epi-Verbindung).

Die aus einer Reihe, nach obiger Vorschrift ausgeführter, Oxydationen von 90 g β -Cholestyl-chlorid erhaltenen etwa 20 g neutraler Anteile wurden mit 100 cm³ Alkohol verrieben. Den dabei abgeschiedenen Niederschlag, der aus unverändertem β -Cholestyl-chlorid besteht (Schmelzpunkt nach einmaligem Umkrystallisieren 101°), filtrierte man ab und destillierte nach dem Verdunsten der alkoholischen Lösung mit Wasserdampf, wobei das Methylheptanon überging. Den Rückstand destillierte man bei 0,8 mm und erhielt dabei ein von etwa 190—250° siedendes Gemisch. Alle Fraktionen wurden in alkoholischer Lösung mit Semicarbazid-acetat erwärmt. Besonders aus den bei 210—230° siedenden Anteilen erhielt man ein schwerlösliches Semicarbazon. Letzteres schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Benzol konstant bei 268—269° und bestand aus farblosen, flachen Nadelchen.

3,302 mg Subst. gaben 7,94 mg CO₂ und 2,65 mg H₂O

1,817 mg Subst. gaben 0,186 cm³ N₂ (21°, 725 mm)

3,532 mg Subst. gaben 1,429 mg AgCl (bei der Mikrochlorbestimmung durch Verbrennung)

C₂₀H₃₂ON₃Cl Ber. C 65,62 H 8,82 N 11,49 Cl 9,70%

Gef. „ 65,58 „ 8,98 „ 11,34 „ 10,00%

Zur Gewinnung des freien Ketons wurde das Semicarbazon mit konz. Salzsäure 15 Minuten am Wasserbade erwärmt, wonach es vollständig in ein öliges Produkt umgewandelt war. Nach dem Erkalten zog man mit Äther aus. Der vollständig krystallisierende Rückstand der ätherischen Lösung wurde aus Methylalkohol in grossen, prächtig ausgebildeten, flachen, durchsichtigen Krystallen erhalten, die nach mehrmaligem Umlösen konstant bei 128—128,5° schmolzen.

3,227 mg Subst. gaben 8,85 mg CO₂ und 2,79 mg H₂O

2,719 mg Subst. gaben 1,310 mg AgCl

C₁₉H₂₉OCl Ber. C 73,85 H 9,47 Cl 11,5%

Gef. „ 74,49 „ 9,67 „ 11,92%

Oxydation von Dihydro-cholesterin-acetat mit Chromtrioxyd.

40 g Dihydro-cholesterin-acetat wurden in 1,7 L Eisessig bei 95° unter Rühren mit einer Lösung von 82 g Chromtrioxyd in 50 cm³ Wasser und 250 cm³ Eisessig im Laufe von 5 Stunden tropfenweise versetzt. Nach noch 4-stündigem Erhitzen arbeitete man wie oben auf. In diesem Falle wurden die Säuren mit Natronlauge ausgezogen, wobei sich ein schwerlösliches Natriumsalz abschied. Man erhielt 16,5 g neutraler Anteile, die durch Destillation mit Wasserdampf vom Methylheptanon befreit wurden. Durch Aufnehmen in Alkohol und Stehenlassen bei 0° erhielt man 8 g Dihydro-cholesterin-acetat zurück. Der ölige Rückstand aus der Mutterlauge wurde mit alkoholischer Lösung von Semicarbazid-acetat erwärmt. Der in der

Kälte abgeschiedene Niederschlag wurde mit Äther gewaschen und mit Wasser ausgekocht. Man erhielt so ein bei etwa 245° schmelzendes Produkt. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol oder Butylacetat führte zum konstanten Schmelzpunkt von 261—262°.

3,233 mg Subst. gaben 8,05 mg CO₂ und 2,70 mg H₂O

3,468 mg Subst. gaben 8,62 mg CO₂ und 2,90 mg H₂O

19,46 mg Subst. wurden mit 4,5 cm³ 0,2-n. alkoholischer Kalilauge 5 Stunden gekocht, wobei 0,530 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht waren.

C ₂₂ H ₃₃ O ₃ N ₃	Ber. C 67,82	H 9,07	N 10,79%	Äquiv.-Gew. 389,3
	Gef. „ 67,91; 67,79	„ 9,35; 9,36	„ 10,61%	„ „ 368

Es liegt hier also das Semicarbazon des 3-Acetoxy-ätio-allo-cholanon-(17) vor. Zur Gewinnung des freien Oxyketons wurde das-selbe am Wasserbade kurze Zeit mit einem Gemisch gleicher Teile Eisessig und konz. Salzsäure erwärmt. Nach eingetretener Auf-lösung verdünnte man mit Wasser und zog mit Äther aus. Die mit Sodalösung gewaschene ätherische Lösung wurde verdampft und der Rückstand mit 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 1 Stunde am Wasser-bade gekocht, hierauf mit Eisessig neutralisiert und im Vakuum verdunstet. Der Rückstand wurde mit Wasser und Äther versetzt und die abgetrennte ätherische Lösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Der ölige Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers war schwach bräunlich und wurde in etwas Wasser enthaltender alkoholischer Lösung über Nacht bei -10° stehen gelassen. Die dabei abgeschiedenen Flocken zentrifugierte man ab und dunstete die konzentrierte Mutterlauge langsam im Vakuumexsikkator ein. Die dabei abgeschiedenen gut ausgebildeten Krystalle befreite man durch Waschen mit Äther-Petroläther von anhaftendem Öl. Das so gereinigte Produkt schmolz bei 166—168° und nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester-Benzin bei 174—174,5°. Es ist möglich, dass bei Verarbeitung grösserer Mengen der Schmelzpunkt der prächtig ausgebildeten Krystalle noch etwas erhöht werden könnte.

[α]_D = + 87,5° (24,6 mg Subst. zu 1,055 cm³ in Methylalkohol gelöst gaben in 5 cm-Rohr α = + 1,02°)

3,962 mg Subst. gaben 11,44 mg CO₂ und 3,72 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O ₂	Ber. C 78,58	H 10,41%
	Gef. „ 78,75	„ 10,50%

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikrochemischen Abteilung von Dr. M. Furter ausgeführt.

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