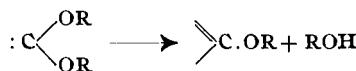


293. Arthur Serini und Heinrich Köster: Acetalisierungsreaktionen an Steroidketonen; ein neues Verfahren zur Darstellung von Testosteron und Dihydrotestosteron.

[Aus d. Hauptlaborat. d. Schering A.-G., Berlin.]
(Eingegangen am 16. Juli 1938.)

Acetale von Steroidketonen sind bisher noch nicht bekannt geworden. Wir berichten im folgenden über einige unserer Versuche auf diesem Gebiet. Dabei wurde gleichzeitig ein neues Verfahren zur Darstellung von Testosteron und Dihydrotestosteron gefunden¹⁾. Zur Herstellung der Acetale bedienten wir uns vorzugsweise der Acetalisierungsmethode mit Orthoameisensäureester nach Claisen.

Aus Cholestanon und Orthoameisensäureäthylester in Gegenwart von alkohol. Salzsäure erhielten wir das Diäthylacetal des Cholestanons. Dieses wird beim Erwärmen mit verd. Säure glatt gespalten unter quantitativer Regenerierung des Ketons. Erhitzt man das Acetal z. B. in siedender Xylolösung, so spaltet es ein Mol. Alkohol ab und geht in einen Enoläther über:



Der Cholestanon-enoläthyläther wird beim Erwärmen mit Säure ebenfalls glatt wieder zu Cholestanon aufgespalten.

In analoger Weise entsteht aus Androstan-dion-(3.17) das Androstan-dion-(3.17)-diäthylacetal-(3). Durch Erhitzen in Xylolösung geht es unter Alkoholabspaltung in den Androstan-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3) über. Das Acetal sowohl als der Enoläther werden beim Erwärmen mit Säure unter Rückbildung des Androstendions zerlegt.

Die Konstitution des Acetals ergab sich aus seinem Reduktionsprodukt; bei der Einwirkung von Natrium auf eine propylalkohol. Lösung des Acetals wurde die freie Carbonylgruppe (in 17-Stellung) zur Hydroxylgruppe reduziert, während die Carbonylgruppe in 3-Stellung durch die Acetalisierung geschützt war; bei der anschließenden Aufspaltung der Acetalgruppe durch Erwärmen mit alkohol.-wässr. Säure erhielten wir ein Oxyketon, das sich durch den Schmelzpunkt und die Drehung als Androstan-ol-(17)-on-(3) (Dihydrotestosteron)²⁾ erwies.

Angesichts der praktischen Bedeutung des Testosterons war es natürlich von besonderem Interesse, die Umwandlung von Androstendion nach der beschriebenen Methode zu studieren. Wie wir fanden, gestattet diese in sehr einfacher Weise die Herstellung des Testosterons.

Bei der Umsetzung von Androsten-dion-(3.17) mit Orthoameisensäureäthylester erhielten wir direkt einen Enoläther. Die Lage der Enoläthergruppe im Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3) folgt aus dem Ergebnis der Reduktion. Wir halten es für wahrscheinlich, daß die Reaktion des Androstendions mit Orthoameisensäureester wie bei den gesättigten Ketonen zunächst zum Acetal führt; nur ist offenbar das ungesättigte Acetal

¹⁾ Dtsch. Reichs-Pat. Anmeldg. Sch 115540 IVc/120 der Schering A.-G. vom 14. 4. 38. Dtsch. Reichs-Pat. Anmeldg. Sch 116078 IVc/120 der Schering A.-G. vom 28. 6. 38. ²⁾ Butenandt, Tscherning u. Hanisch, B. **68**, 2096 [1935].

so wenig stabil, daß es unter Ausbildung einer konjugierten Doppelbindung spontan in den zweifach ungesättigten Enoläther übergeht.

Die Bildung von Enoläthern an Stelle von Acetalen ist schon früher gelegentlich beobachtet worden; A. Arbusow³⁾ erhielt bei der Umsetzung von Menthon und von Pulegon mit Orthoameisensäureester die Äthyläther ungesättigter Alkohole, aus denen mit verd. Säure die Ketone zurückgewonnen werden konnten.

Wir konnten den Androstendion-enoläthyläther auch noch auf eine andere Weise herstellen, indem wir Androstendion mit Acetondiäthylacetal in Gegenwart von Salzsäure umsetzen. Man hat die Umacetalisierung unseres Wissens bisher nur dazu benutzt, in einfacheren Acetalen den niedrigeren Alkohol durch einen höheren zu verdrängen⁴⁾. Der vorliegende Fall stellt das Gegenstück dazu dar: ein Keton tritt an die Stelle eines anderen. Diese Art der Umacetalisierung dürfte sich auch in anderen Fällen als brauchbar erweisen.

Der Androstendion-enoläthyläther wird bei der Einwirkung von alkohol-wäsr. Salzsäure glatt gespalten: man erhält reines Androstendion zurück.

Die Reduktion des Androstendion-enoläthyläthers haben wir in der oben erwähnten Weise mit Natrium und Propylalkohol ausgeführt; den erhaltenen Testosteron-enoläthyläther haben wir ohne weitere Reinigung mit Säure hydrolysiert und dabei in ausgezeichneter Ausbeute Testosteron erhalten.

Von U. Westphal und H. Hellmann⁵⁾ ist vor einiger Zeit ein Verfahren beschrieben worden, bei dem ebenfalls eine partielle Reduktion des Androstendions zu Testosteron auf rein chemischem Wege erreicht wird; die Blockierung der Carbonylgruppe in 3-Stellung erfolgt dabei durch Bildung eines Monosemicarbazons. Jedoch verlaufen Reduktion und Spaltung des Semicarbazons wenig befriedigend.

Die Umsetzung des Androstendions mit Orthoameisensäureester führt bei Verwendung entsprechend größerer Mengen Ester zu einem anderen Produkt, in dem sich drei Äthoxylgruppen nachweisen lassen. Dieses Produkt schmilzt bei 92° und besitzt eine Drehung $[\alpha]_D: -141^\circ$. Es wird durch Säure ebenfalls zu Androstendion hydrolysiert. Nach der Elementaranalyse und Äthoxyl-Bestimmung enthält es eine Enoläthergruppe und eine Acetalgruppe; es dürfte als Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3)-diäthylacetal-(17) zu betrachten sein.

Beschreibung der Versuche.

Cholestanon-diäthylacetal.

Eine Lösung von 7.7 g Cholestanon in 20 ccm Benzol wurde mit 3.4 g Orthoameisensäureäthylester, 2.8 g absolut. Alkohol und 20 Tropfen einer 8-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in absolut. Alkohol versetzt und 2 Stdn. auf 75° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit alkohol. Natronlauge alkalisch gemacht, in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert; die ätherische

³⁾ Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **40**, 637 [1908] (C. **1908** II, 1339).

⁴⁾ Geuthner u. Bachmann, A. **218**, 44 [1883]; Delépine, Bull. Soc. chim. France [3] **25**, 574 [1901]; Ann. Chim. [7] **23**, 378 [1901]; Gerhardt, Dissertat. Bonn 1910.

⁵⁾ B. **70**, 2136 [1937]. Dort ist auch die Literatur über die bisherigen Testosteronverfahren angegeben.

Lösung wurde mit Wasser neutral gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Es hinterblieb ein Öl, das beim Verreiben mit wenig Alkohol krystallisierte: 7.1 g Krystalle vom Schmp. 67—68.5°⁶⁾. (Wir verwendeten in allen Fällen Alkohol mit geringem Pyridin-Zusatz, um die Anwesenheit von Säure auszuschließen.) Durch weitere Krystallisation aus pyridinhaltigem Alkohol wurde das Cholestanon-diäthylacetal rein erhalten. Schmp. 68—69.5°; $[\alpha]_D$: +26° (Dioxan).

4.943 mg Sbst.: 14.605 mg CO₂, 5.280 mg H₂O.

C₃₁H₅₀O₂. Ber. C 80.80, H 12.25. Gef. C 80.61, H 11.96.

3.401 mg Sbst.: 3.510 mg AgJ.

Ber. OC₂H₅ 19.54. Gef. OC₂H₅ 19.83.

Spaltung: 0.28 g Cholestanon-diäthylacetal wurden in 25 ccm Alkohol unter Zusatz von 5 ccm verd. Salzsäure 1 Stde. zum Sieden erhitzt und ergaben ein Cholestanon, das als Rohprodukt bei 127—129° schmolz.

Cholestanon-enoläthyläther.

Eine Lösung von 1.0 g Cholestanon-diäthylacetat in 10 ccm Xyloöl wurde 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann wurde im Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus pyridinhaltigem Alkohol mehrmals krystallisiert. Der Cholestanon-enoläther hat den Schmp. 87—88°; $[\alpha]_D^{\text{D}}$: +63.1° (Dioxan).

4.616 mg Sbst.: 14.180 mg CO₂, 5.000 mg H₂O.

C₂₉H₅₀O. Ber. C 83.98, H 12.16. Gef. C 83.81, H 12.12.

3.760 mg Sbst.: 2.080 mg AgJ.

Ber. OC₂H₅ 10.86. Gef. OC₂H₅ 10.61.

Spaltung: Eine Probe Cholestanon-enoläthyläther wurde mit 4-proz. alkohol.-wäbr. Salzsäure 30 Min. auf dem Wasserbade erwärmt und ergab Cholestanon vom Schmp. 128.5—129.5° und der Drehung $[\alpha]_D$: +40.2° (Chloroform).

Androstan-dion-(3.17)-diäthylacetal-(3).

1.44 g Androstan-dion-(3.17) wurden in 10 ccm Benzol gelöst und 0.85 g Orthoameisensäureäthylester, 0.7 g absolut. Alkohol und 5 Tropfen 8-proz. alkohol. HCl hinzugefügt. Nach 1-stdg. Erhitzen auf 75° wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet und als Rohprodukt ein Krystallisat erhalten. Durch weitere Reinigung aus pyridinhaltigem Alkohol wurde Androstan-dion-(3.17)-diäthylacetal-(3) erhalten, Schmp. 121—123°; $[\alpha]_D^{\text{D}}$: +75.6° (Dioxan).

4.315 mg Sbst.: 12.030 mg CO₂, 4.100 mg H₂O.

C₂₉H₃₈O₃. Ber. C 76.18, H 10.57. Gef. C 76.05, H 10.64.

4.001 mg Sbst.: 5.350 mg AgJ.

Ber. OC₂H₅ 24.84. Gef. OC₂H₅ 25.66.

Spaltung: 100 mg Androstan-dion-(3.17)-diäthylacetal-(3) wurden in 10 ccm absolut. Alkohol gelöst. Nach dem Versetzen mit 1.0 ccm 4-n. Salzsäure wurde die Lösung 10 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Danach wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung hinterließ beim Verdampfen nach vorherigem Waschen und Trocknen Androstandion vom Schmp. 131—132°.

⁶⁾ Alle Schmelzpunktsangaben sind unkorrigiert.

Androstan-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3).

Eine Lösung von 500 mg Androstan-dion-(3.17)-diäthylacetal-(3) in Xylool wurde 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann wurde das Xylool im Vak. verdampft und der Rückstand aus pyridinhaltigem Alkohol krystallisiert. Schmp. des Enoläthers 105/106°; $[\alpha]_D^{20}$: +126° (Dioxan).

4.569 mg Sbst.: 13.270 mg CO₂, 4.160 mg H₂O.

C₂₁H₃₂O₂. Ber. C 79.68, H 10.20. Gef. C 79.25, H 10.19.

3.709 mg Sbst.: 2.770 mg AgJ.

Ber. OC₂H₆ 14.23. Gef. OC₂H₆ 14.33.

Spaltung: Eine Lösung von 100 mg Androstan-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3) in 10 ccm absol. Alkohol wurde mit 1.0 ccm 4-n. Salzsäure versetzt und 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Das mit Wasser versetzte Reaktionsgemisch wurde mit Äther extrahiert. Die neutral gewaschene und getrocknete ätherische Lösung hinterließ beim Verdampfen Androstandion vom Schmp. 130—131°.

Dihydrotestosteron.

In eine auf 100° erhitzte Lösung von 100 mg Androstan-dion-(3.17)-diäthylacetal-(3) in 5 ccm *n*-Propylalkohol wurden 200 mg Natrium eingetragen. Nach der Auflösung des Natriums wurde mit Wasser versetzt und mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde in Alkohol aufgenommen und die alkohol. Lösung nach Zusatz von etwas verd. Salzsäure 15 Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Danach wurde wieder mit Wasser versetzt, mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand lieferte bei der Krystallisation aus Essigester Dihydrotestosteron vom Schmp. 176—177° und der Drehung $[\alpha]_D^{20}$: +32° (Alkohol).

Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3).

2.86 g Androsten-dion-(3.17) wurden in 10 ccm Benzol gelöst, mit 1.7 g Orthoameisensäureäthylester, 1.4 g absol. Alkohol und 10 Tropfen etwa 8-proz. alkohol. HCl versetzt. Nach 2-stdg. Erhitzen auf 75° wurde wie in den anderen Acetalisierungsansätzen aufgearbeitet und das anfallende Krystallisat durch Umlösen aus pyridinhaltigem Alkohol gereinigt. Der Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3) krystallisierte in Blättchen vom Schmp. 152°; $[\alpha]_D^{20}$: —89° (Dioxan).

4.209 mg Sbst.: 12.380 mg CO₂, 3.630 mg H₂O.

C₂₁H₃₀O₂. Ber. C 80.20, H 9.62. Gef. C 80.22, H 9.65.

3.749 mg Sbst.: 2.895 mg AgJ.

Ber. OC₂H₆ 14.32. Gef. OC₂H₆ 14.83.

Spaltung: Eine Lösung von 200 mg Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3) in 5 ccm Alkohol wurde nach dem Versetzen mit 5 ccm 2-n. währ. Salzsäure 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung nach dem Waschen und Trocknen verdampft. Es hinterblieb Androsten-dion-(3.17) vom Schmp. 170—171° und der Drehung $[\alpha]_D^{20}$: +194° (CHCl₃).

Darstellung von Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3)
mittels Acetondiäthylacetals.

2.86 g Androsten-dion-(3.17) wurden in 20 ccm Benzol gelöst und dann 1.89 g Acetondiäthylacetal und 10 Tropfen 8-proz. absolut. alkohol. Salzsäure hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stdn. in einer Destillationsapparatur auf 75° erhitzt, wobei Aceton überdestillierte. Nach dem Versetzen mit alkohol. Natronlauge wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Bei der Krystallisation aus pyridinhaltigem Alkohol wurde in einer Ausbeute von 40% Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3) vom Schmp. 150° und der Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -89° (Dioxan) neben unverändertem Androsten-dion-(3.17) erhalten.

Testosteron aus Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3).

Eine Lösung von 2.0 g Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3) in 40 ccm *n*-Propylalkohol wurde auf 100° erhitzt. Dann wurden innerhalb von $\frac{3}{4}$ Stdn. 2.0 g Natrium in kleinen Portionen eingetragen.

Nach der Auflösung des Natriums wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt, worauf sich der Testosteron-enoläthyläther als schön krystallisierter Körper abschied. Die Krystalle wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet; sie schmolzen bei 118—122°.

Das Rohkrystallisat wurde in Äthanol gelöst und die Lösung nach Zusatz von etwas verd. Salzsäure 20 Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Danach wurde mit Wasser versetzt, in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nach dem Waschen und Trocknen verdampft. Der krystallinische Rückstand zeigte den Schmp. 149° und die Drehung $[\alpha]_D^{20}$: $+107.5^\circ$ (C_2H_5OH).

Durch Krystallisation aus Essigester wurde Testosteron vom Schmp. 153—154° und der Drehung $[\alpha]_D^{20}$: $+109^\circ$ (C_2H_5OH) erhalten.

Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3)-diäthylacetal-(17).

Eine Lösung von 2.86 g Androsten-dion-(3.17) in 10 ccm Benzol wurde mit 5.0 g Orthoameisensäureäthylester, 1.4 g absolut. Alkohol und 10 Tropfen etwa 8-proz. alkohol. HCl 1 Stde. auf 50° erwärmt. Bei der Aufarbeitung wurde zunächst ein öliges Reaktionsprodukt gewonnen, aus dem nach Verreiben mit Äthanol durch Krystallisation der erhaltenen Krystalle das Androsten-dion-(3.17)-enoläthyläther-(3)-diäthylacetal-(17) gewonnen wurde. Schmp. 91—92.5°; $[\alpha]_D^{20}$: -141.6° (Dioxan).

4.975 mg Sbst.: 14.095 mg CO_2 , 4.620 mg H_2O .

$C_{28}H_{40}O_8$. Ber. C 77.25, H 10.38. Gef. C 77.29, H 10.39.

3.809 mg Sbst.: 6.920 mg AgJ.

Ber. OC_2H_5 34.77. Gef. OC_2H_5 34.84.

In derselben Weise, wie beim Androstendion-enoläthyläther beschrieben, wurde das Androstendion-(3.17)-enoläthyläther-(3)-diäthylacetal-(17) in alkohol. wässr. Lösung mit Salzsäure erhitzt. Dabei wurde Androsten-dion-(3.17) vom Schmp. 170° und der Drehung $[\alpha]_D^{20}$: $+192^\circ$ ($CHCl_3$) erhalten.