

131. Über Steroide und Sexualhormone.

(70. Mitteilung¹⁾).

Dihydro-testosteron-bernsteinsäure-halbester

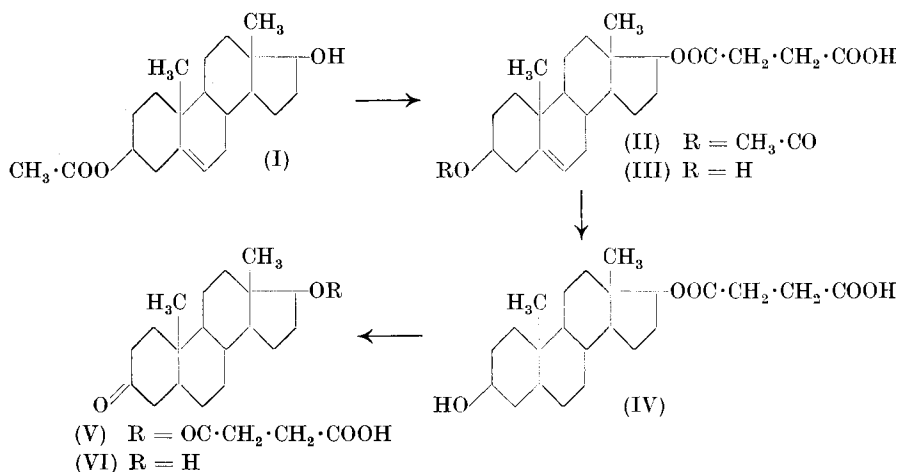
von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und C. Grob.

(13. IX. 41.)

Für die Herstellung des Dihydro-testosterons (Androstan-3-on-17-ol, VI) sind in der Literatur mehrere Methoden angegeben worden. *Butenandt*, *Tscherning* und *Hanisch*²⁾ gewannen es einerseits durch Hydrierung der Doppelbindung des Testosterons unter Verwendung von Palladium als Katalysator und andererseits — in Form des Acetats — durch Oxydation des 3-Oxy-17-acetoxy-androstans mit Chromsäure in Eisessig. In analoger Weise erhielten *Ruzicka* und *Goldberg*³⁾ das Acetat bzw. Benzoat des Dihydro-testosterons, ausgehend von den entsprechenden 17-Mono-estern des Androstan-3-cis-17-trans-diols⁴⁾. Eine präparativ ausgiebige Methode ist von *Ruzicka* und *Kägi*⁵⁾ beschrieben worden. Sie besteht darin, dass man das leicht zugängliche Δ^5 -Androsten-3,17-diol-3-acetat-17-benzoat zum Androstan-3,17-diol-3-acetat-17-hexahydro-benzoat hydriert, letzteres partiell verseift und das entstehende Androstan-3,17-diol-17-hexahydro-benzoat zum entsprechenden Ester des Dihydro-testosterons oxydiert. Zu erwähnen ist ferner noch die Methode von *Serini* und *Köster*⁶⁾, die durch Umsetzung des Androstan-3,17-dions mit Orthoameisensäure-ester das 3-Diäthyl-acetal des Androstandions gewannen und letzteres mit Natrium und Propylalkohol zum entsprechenden Acetal des Dihydro-testosterons reduzierten.

Als Ausgangsmaterial für gewisse Versuche, über die in einer späteren Mitteilung berichtet werden soll, benötigten wir eine grössere Menge Dihydro-testosteron-bernsteinsäure-halbester (V). Diese Verbindung ist natürlich in einfachster Weise durch Umsetzung von Dihydro-testosteron mit Bernsteinsäure-anhydrid herstellbar. Es schien uns jedoch unzumutbar und verlustreich, erst nach einer der beschriebenen Methoden das Dihydro-testosteron zu gewinnen und dieses anschliessend in den gewünschten Ester überzuführen. Wir stellten daher letzteren in folgender Weise auf einem direkteren Wege dar.

¹⁾ 69. Mitt. Helv. **24**, 716 (1941).²⁾ B. **68**, 2097 (1935).³⁾ Helv. **19**, 99 (1936).⁴⁾ Bei allen andern erwähnten Verbindungen handelt es sich um 3-trans-17-trans-Derivate.⁵⁾ Helv. **20**, 1557 (1937).⁶⁾ B. **71**, 1766 (1938).



Δ^5 -Androsten-3,17-diol-3-mono-acetat (I)¹⁾ wurde mit Bernsteinsäure-anhydrid in Pyridin zum entsprechenden 3-Acetat-17-bernsteinsäure-halbest (II) vom Smp. 160,5—161,5° umgesetzt. Diese Verbindung liess sich unter Verwendung von Kaliumhydrogencarbonat leicht zum Δ^5 -Androsten-3,17-diol-17-bernsteinsäure-halbest (III) verseifen, der bei 205—206° schmilzt. Durch katalytische Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig oder Dioxan entstand daraus in sehr guter Ausbeute der Androsten-3,17-diol-17-bernsteinsäure-halbest (IV, Smp. 225,5—226,5°), der anschliessend durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessig in den gewünschten Bernsteinsäure-halbest des Dihydro-testosterons (V) übergeführt wurde. Diese Verbindung schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Hexan bei raschem Erhitzen um 135—136°; man erhält jedoch keine klare Schmelze, da Umwandlung in eine bei 168,5° schmelzende Form eintritt. Aus dem Schmelzfluss krystallisiert jedoch ausschliesslich die bei 168,5° schmelzende Form aus.

Die Ausbeuten bei den beschriebenen Umsetzungen sind durchwegs gut; man erhält den Bernsteinsäure-halbest des Dihydro-testosterons in etwa 60-proz. Ausbeute, bezogen auf das angewandte Δ^5 -Androsten-3,17-diol-3-mono-acetat. Die Ausbeute verschlechtert sich jedoch deutlich, wenn versucht wird, die partielle Verseifung der Acetylgruppe in Stellung 3 nach der Hydrierung der Doppelbindung vorzunehmen. Die Absättigung des Steringerüsts bedingt eine erschwerte Verseifbarkeit der Estergruppe in Stellung 3, so dass unter den anzuwendenden Reaktionsbedingungen auch teilweise die Estergruppe in 17 gespalten wird.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ L. Ruzicka und A. Wettstein, *Helv.* **18**, 1264 (1935).

Experimenteller Teil¹⁾.

Δ^5 -Androsten-3, 17-diol-3-acetat-17-bernsteinsäure-halbester.

4,1 g Δ^5 -3-Acetoxy-androstenol-(17)²⁾ wurden mit 2 g Bernstein-säure-anhydrid in 20 cm³ absolutem Pyridin über Nacht auf 85° erhitzt. Dann dampfte man die Lösung im Vakuum ein und nahm den Rückstand in Äther auf. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Salzsäure und mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schliesslich eingedampft. Der Rückstand wurde aus Chloroform-Hexan umkrystallisiert (4,8 g) und schmolz dann bei 157,5°. Zur Analyse krystallisierte man noch viermal aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch um. Smp. 160,5—161,5°.

3,660 mg Subst. gaben 9,319 mg CO₂ und 2,794 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₂₅ H ₃₆ O ₆ | Ber. C 69,49 | H 8,54% |
| Gef. „ | 69,42 | „ 8,39% |

Δ^5 -Androsten-3, 17-diol-17-bernsteinsäure-halbester.

1 g Δ^5 -Androsten-3, 17-diol-3-acetat-17-bernsteinsäure-halbester wurde in 40 cm³ einer 2,5-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung in 50-proz. Methylalkohol 1,5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann verdampfte man den Methylalkohol im Vakuum, säuerte mit Salzsäure an, nutschte den ausfallenden Niederschlag ab, wusch ihn mit Wasser und trocknete im Vakuum über Phosphorpentoxyd. Zur Reinigung genügte es, die ziemlich schwer lösliche Substanz mit Chloroform oder Äther auszukochen. Auf diese Weise liessen sich 720 mg eines für die Weiterverarbeitung geeigneten Produktes vom Smp. 201—203° gewinnen. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus viel Chloroform war die Substanz analysenrein und schmolz bei 205—206°.

3,688 mg Subst. gaben 9,537 mg CO₂ und 2,925 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₂₃ H ₃₄ O ₅ | Ber. C 70,74 | H 8,78% |
| Gef. „ | 70,57 | „ 8,87% |

Methylester. Durch Umsetzung mit Diazomethan in Methanol-Äther wurde in üblicher Weise der Methylester des Androstendiol-17-bernsteinsäure-halbesters hergestellt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan schmolz die Substanz bei 106°.

3,691 mg Subst. gaben 9,620 mg CO₂ und 2,999 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₂₄ H ₃₆ O ₅ | Ber. C 71,25 | H 8,97% |
| Gef. „ | 71,13 | „ 9,09% |

Androstan-3, 17-diol-17-bernsteinsäure-halbester.

5 g Androstendiol-17-bernsteinsäure-halbester wurden in 300 cm³ Eisessig unter Zusatz von 500 mg Platinoxid katalytisch bei Zimmertemperatur hydriert³⁾. Nachdem die 1 Mol entsprechende Wasser-

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 1264 (1935).

³⁾ Man kann auch Dioxan als Lösungsmittel verwenden. Alkohol ist nicht geeignet, da Umesterung eintritt.

stoffmenge aufgenommen war, filtrierte man vom Katalysator, verdünnte mit Wasser und nahm das Hydrierungsprodukt in Äther auf. Die Ätherlösung wurde zur Entfernung der Essigsäure mit viel Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde zur Analyse aus Chloroform umkrystallisiert. Smp. 225,5—226,5°.

3,692 mg Subst. gaben 9,494 mg CO₂ und 3,045 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ Ber. C 70,37 H 9,25%

Gef. „ 70,18 „ 9,23%

Androstan-3-on-17-ol-bernsteinsäure-halbest. er.

1,4 g Androstandiol-17-bernsteinsäure-halbest. er. wurden in 110 cm³ reinem Eisessig gelöst und mit einer konzentrierten wässrigen Lösung von 0,36 g Chromtrioxyd versetzt. Man liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, verdünnte dann das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahierte mit Äther. Es hat sich als zweckmässig erwiesen, den entstandenen Androstan-3-on-17-ol-bernsteinsäure-halbest. er. aus der Ätherlösung zur Reinigung mit verdünnter Soda-lösung auszuschütteln¹⁾ und nach dem Fällen mit Salzsäure wieder in Äther aufzunehmen. Aus der mit Wasser gut gewaschenen und getrockneten Ätherlösung liessen sich auf diese Weise 1,2 g der roh bei etwa 134—136° schmelzenden Verbindung gewinnen. Zur Analyse krystallisierte man viermal aus Chloroform-Hexan um. Dabei wurde beobachtet, dass bei sehr langsamem Erhitzen die Substanz erst bei 168,5° schmolz; erhitzte man jedoch sehr rasch, so bildete sich bei 135,5° eine opake Schmelze, die erst gegen 160° klar wurde. Die wieder erstarrte Substanz schmolz bei 168,5°.

3,814 mg Subst. gaben 9,894 mg CO₂ und 3,008 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ Ber. C 70,74 H 8,78%

Gef. „ 70,79 „ 8,82%

Androstan-3-on-17-ol.

0,45 g des oben beschriebenen Bernsteinsäure-esters wurden in 33 cm³ 2-proz. methylalkoholischer Kalilauge 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann verdampfte man einen Teil des Methylalkohols, verdünnte mit Wasser und nahm das ausfallende Androstan-3-on-17-ol in Äther auf. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand schmolz nach einmaligem Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan bei 179—180°. Bei der Mischprobe mit einem Vergleichspräparat wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

Die Mikroanalysen sind in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung H. Gubser) ausgeführt worden.

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

¹⁾ Bei Verwendung von konz. Lösungen entstehen leicht unangenehme Emulsionen.