

Prof. Herbel

Über die Synthese des Testosterons und über Versuche zur Darstellung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxals.

Von der

Technischen Hochschule
der Freien Stadt Danzig

zur Erlangung der Würde
eines Doktor - Ingenieurs

genehmigte

DISSERTATION

Vorgelegt von

Dipl.-Ing. Günter Hanisch
aus Fürstengrube in Oberschlesien

Referent: Prof. Dr. H. Albers

Korreferent: Prof. Dr. E. Glimm

Tag der Promotion: 4. Juni 1937

Buch- und Kunstdruckerei



Wilh. Postberg, Bottrop a. W.

1 9 3 7

II 38396

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. A. Butenandt in der Zeit vom Mai 1935 bis Oktober 1936 im Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule zu Danzig und vom November 1936 bis März 1937 im Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem, ausgeführt.

Herrn Professor Dr. Butenandt danke ich herzlich für die wohlwollende Förderung, die er jederzeit meiner Arbeit zuteil werden ließ.

Herrn Dr. U. Westphal bin ich für wertvolle Anregungen zu großem Dank verpflichtet.



B-ka GPG
D/G-24757

I. Über die Synthese des Testosterons.

Mit der Isolierung des Androsterons aus Männerharn und dessen chemischen Charakterisierung schufen Butenandt und Tscherning¹⁾ die Grundlagen für die Erforschung der männlichen Keimdrüsenhormone.

Die weitere Entwicklung auf diesem Gebiet zeitigte die Entdeckung des Dehydro-androsterons²⁾ in Harnkonzentraten und die Gewinnung eines Kristallisats aus Eberhoden³⁾. Beide zeigten in qualitativer Hinsicht die physiologische Aktivität des Androsterons.

Diese Kenntnisse bedingten die Fragestellung nach der Natur des für die männliche Hormonwirkung des Hodens verantwortlichen Prinzips.

Es lag einerseits die Vermutung nahe, daß die erwähnten Prägangsstoffe Abwandlungsprodukte beziehungsweise Vorstufen eines ursprünglichen darstellen, andererseits fehlte jeder Rückschluß darauf, daß diese biologischen Vorgänge durch das Zusammenwirken mehrerer Komponenten bestimmt werden.

Sehr bedeutungsvoll für die Lösung dieses Problems war die Feststellung⁴⁾, daß ein Hodenextrakt auf die Entwicklung der Vesikulardrüse infantiler Nager einen weit größeren Einfluß ausübt als gleiche Einheiten im Hahnenkammtest der bisher bekannten Vertreter der Androsterongruppe. Diese Erscheinung mußte daher ihre Ursache in dem Bestehen anderer Faktoren haben.

Der Kennzeichnung dieser unbekanntten Wirkstoffe stand zunächst der Weg über ihre Isolierung aus den Organen offen, den Laqueur und Mitarbeiter⁵⁾ erfolgreich einschlugen, indem sie aus Stierhodenextrakten das Testosteron gewannen. Andererseits lag

¹⁾ A. Butenandt und K. Tscherning, *Ztschr. physiol. Chem.* **229**, 167, 185 (1934).

²⁾ A. Butenandt und H. Dannenbaum, *Ztschr. physiol. Chem.* **229**, 192 (1934).

³⁾ Ogata und Hirano, *J. pharm. Soc. Japan*, **54**, 11 (1934); **56**, 122 (1936).

⁴⁾ Digemanse, Freud, Laqueur, *Nature* **135**, 184 (1935).

⁵⁾ David, Digemanse, Freud und Laqueur, *Ztschr. physiol. Chem.* **233**, 281 (1935).

es nahe, wie aus folgenden Ausführungen ersichtlich wird, auf dem synthetischen Weg ihre Charakterisierung zu ermöglichen.

Die enge chemische Verwandtschaft der bereits erwähnten Prägungstoffe und die Kenntnis der analogen Verhältnisse auf dem Gebiet der weiblichen Keimdrüsenhormone ließen in den noch unbekanntem Vertretern mit männlicher Hormonwirkung ebenfalls nur geringe chemische Unterschiede erwarten, und es lag auf der Hand, diese durch das Experiment zu ermitteln.

Als Wegweiser für diese Arbeitsrichtung diente die Hypothese Butenandts⁶⁾, daß die Biogenese der Keimdrüsenhormone durch Abbau des Cholesterins (I) erfolgt, wobei als erstes Abbauprodukt das Dehydro-androsteron (II) zu betrachten ist. Es mußte nun versucht werden, durch weitere systematische chemische Abwandlungen des Dehydro-androsterons unter Verfolgung der dabei sich ändernden physiologischen Eigenschaften zu den unbekanntem männlichen Prägungstoffen zu gelangen.

Der erste chemische Eingriff erfolgte durch Dehydrierung zum Δ^4 -Androstendion-(3, 17)⁷⁾. Mit diesem Schritt war der erste charakterisierte Stoff gefunden, der sich durch eine höhere Wirksamkeit im Vesikulardrüsentest als gleiche Hahneneinheiten des Androsterons auszeichnete. Frühere Untersuchungen am Oestron⁸⁾ und Androsteron⁹⁾ hatten gezeigt, daß nach Reduktion der Carbonylgruppe am C Atom 17 zur sekundären Alkoholgruppe eine wesentliche Steigerung der physiologischen Wirksamkeit erzielt wird.

Die Übertragung dieser Methodik auf das Androstendion ließ in dem entstehenden Androstenol-(17)-on-(3) ebenfalls einen hochaktiven Stoff erwarten, dessen Darstellung den Gegenstand vorliegender Arbeit bildet.

Darstellung des Dehydro-androsterons.

Für die Bereitung des Δ^4 -Androstenol-(17)-ons(3) diente als Ausgangssubstanz das Dehydro-androsteron²⁾, das aus Cholesterin

⁶⁾ A. Butenandt, Verhandl. Dtsch. Gesellsch. inner. Mediz., 46, 291 (1934); Wien. klin. Wchschr. 1934, Nr. 29/30; Mitteil. Univers. Bund, Göttingen, 15, H. 2 1934; und Kudžus, Ztschr. physiol. Chem. 237, 75 (1935).

⁷⁾ A. Butenandt und H. Kudžus, Ztschr. physiol. Chem. 237, 75 (1935). L. Ruzicka und A. Wettstein, Helvet. chim. Acta 18, 987 (1935).

⁸⁾ Schwenk und Hildebrandt, Naturwiss. 21, 177 (1933).

⁹⁾ A. Butenandt und K. Tscherning, Ztschr. physiol. Chem. 234, 224 (1935).

durch Seitenkettenabbau leicht zugänglich geworden ist¹⁰⁾. Zur Erzielung besserer Ausbeuten verfolgte ich diesen Reaktionsmechanismus in einer Reihe von Versuchen, und es zeigte sich, daß der oxydative Abbau im schwefelsauren Medium am erfolgreichsten verläuft.

In der gleichen Weise gelingt es, das Dehydro-androsteron aus den Sterinen zu gewinnen, die sich nur in der Anordnung ihrer Seitenketten unterscheiden, wie es R. V. Oppenheimer¹¹⁾ am Sio-sterin und ich am Stigmasterin¹²⁾ durchführen konnten. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang, daß bei dem Abbau des Cholesterin als weiteres Oxydationsprodukt die 3-Oxy- Δ^5 -cholensäure¹⁰⁾ und des Stigmasterins die 3-Oxy- Δ^5 -bisnor-cholensäure¹³⁾ entsteht.

Darstellung des Δ^4 -Androstenol-(17)-ons (3) (Testosterons) aus Dehydro-androsteron¹⁴⁾.

Der erste Schritt auf dem Weg zum Δ^4 -Androstenol-(17)-on-(3) bestand in der Überführung des Dehydro-androsterons (II) in das Δ^5 -Androstendiol-(3, 17) (III). Diese Reduktion ging mit Natrium und Propylalkohol unter Einhaltung der von Butenandt und Tscherning⁹⁾ bei der Umwandlung des Androsterons in das Androstandiol angewandten Methodik glatt vonstatten. Das Δ^5 -Androstendiol-(3, 17) kristallisiert in glänzenden Blättchen, die bei 178° (unkorr.) schmelzen und eine optische Drehung $[\alpha]_D^{18} = -55,5^{\circ}$ (in Propylalkohol) zeigen. Durch Einwirkung von Essigsäure-anhydrid in der Wärme liefert es ein ebenfalls in Blättchen kristallisierendes Diacetat vom Schmelzpunkt 159,5° (unkorr.) und der optischen Drehung $[\alpha]_D^{18} = -56,5^{\circ}$.

¹⁰⁾ A. Butenandt und Mitarbeiter, Ztschr. physiol. Chem. **237**, 57 (1935). Schoeller, Serini, Gehrke, Naturwiss. **23**, 337 (1935). L. Ruzicka und A. Wettstein, Helvet. chim. Acta **18**, 986 (1935). E. S. Wallis und E. Fernholz, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 1504 (1935).

¹¹⁾ Nature **135**, 1039 (1935).

¹²⁾ Derselbe Abbau wurde von L. Ruzicka, W. Fischer und J. Meyer durchgeführt, Helvet. chim. Acta **18**, 1483 (1935).

¹³⁾ E. Fernholz, Liebigs Ann. **507**, 128 (1933).

¹⁴⁾ Das Δ^4 -Androstenol-(17)-on-(3) (Testosteron) ist gleichzeitig auch von L. Ruzicka und A. Wettstein dargestellt worden. Helvet. chim. Acta **18**, 1264 (1935).

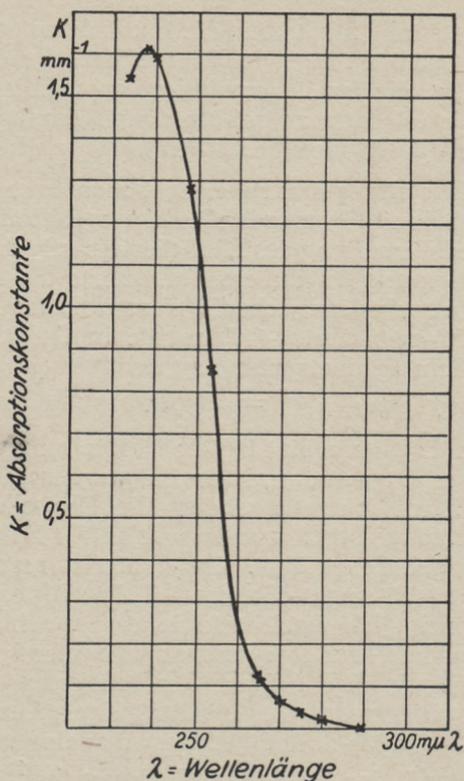
Im Androstendiol mußte nun die Alkoholgruppe am C Atom 3 in eine Carbonylgruppe umgewandelt werden. Zu diesem Zweck war es notwendig, die zweite oxydationsempfindliche Hydroxylgruppe durch Veresterung zu schützen und damit zunächst das Δ^5 -Androstendiol-(3, 17)-monoacetat-(17) (IV) zu bereiten.

Für die Darstellung derartiger Diol-monoester hatten früher Butenandt und Schmidt¹⁵⁾ eine Methode ausgearbeitet. Sie beruht auf der partiellen Verseifung des Diol-diesters mittels wenig Alkali in starker Verdünnung. In diesem Fall führte diese Arbeitsweise bei kürzerer Versuchsdauer ebenfalls zum Erfolg. Das Δ^5 -Androstendiol-(3, 17)-monoacetat-(17) wurde in Gestalt filziger Nadeln erhalten. Sein Schmelzpunkt lag bei 148° (unkorr.) und die optische Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = -62,4^\circ$.

In diesem 17-Monoacetat lag die Verbindung vor, an der die Einwirkung eines Oxydationsmittels im gewünschten Sinne verlaufen mußte. Diese wurde, nachdem die Doppelbindung durch Addition von Brom geschützt worden war, in der Kälte mit Chromsäure in Eisessig durchgeführt. Das zunächst resultierende Androsthenol-(17)-on-(3)-acetat-dibromid-(5, 6) (V) erwies sich als äußerst unbeständig. Ich verzichtete daher auf seine nähere Charakterisierung und ließ der Dehydrierung die sofortige Entbromung mit Zink in Eisessig folgen. Nach der Reinigung des bromfreien Oxydationsproduktes wurde in etwa 50%iger Ausbeute das Δ^4 -Androsthenol-(17)-on-(3)-acetat (VI) in Nadeln vom Schmelzpunkt 138° (unkorr.) und der optischen Drehung $[\alpha]_D^{18} = +87,5^\circ$ gewonnen.

Seine alkalische Verseifung lieferte das gewünschte Δ^4 -Androsthenol-(17)-on-(3) (VII), das aus verdünntem Aceton in Gestalt gefiederter Nadeln vom Schmelzpunkt 151° (unkorr.) kristallisiert. Seine optische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{18} = +104^\circ$. Daß sich die Doppelbindung bei der Entbromung des Keton-acetat-dibromids (V) in Konjugation zur Carbonylgruppe eingestellt hat, beweist die für α, β -ungesättigte Ketone charakteristische Absorption des Δ^4 -Androsthenol-(17)-ons(3) im Ultraviolett (Fig. 1.)

¹⁵⁾ A. Butenandt und J. Schmidt, Ber. chem. Ges. **67**, 1893 (1934).



Derivate des Δ^4 -Androstenol-(17)-on-(3).

Auf dem Wege der Synthese selbst ist bereits das Acetat bekannt geworden. Zur Charakterisierung der Carbonylgruppe erfolgte die Darstellung des Oxims vom Schmelzp. 215° (unkorr.). Der Beweis für die Doppelbindung konnte durch die Bereitung eines Dihydro-derivates erbracht werden. Die katalytische Hydrierung des Androstenolons nach einer Methodik von H. Graßhof¹⁶⁾ ergab als Reduktionsprodukt neben einer geringen Menge Iso-androstan-*diol*¹⁷⁾ das Androstanol-(17)-on-(3) (VIII)¹⁷⁾ vom Schmelzp. 178° (unkorr.), das ein Acetat vom Schmelzp. 157° (unkorr.) und ein Oxim vom Schmelzp. 209° (unkorr.) liefert. Durch vorsichtige Ein-

¹⁶⁾ Ztschr. physiol. Chem. **223**, 251 (1934).

¹⁷⁾ Beide Stoffe sind auch auf anderem Wege dargestellt worden. Butenandt und Mitarbeiter, Ber. chem. Ges. **68**, 2097 (1935); **69**, 1158 (1936).

wirkung von Chromsäure wird das Androstanol-(17)-on-(3) zum Androstandion-(3, 17) (IX)¹⁸⁾ oxydiert, das als Dehydrierungsprodukt des Androsterons bereits bekannt ist. Das Δ^4 -Androstenol-(17)-on-(3) ist dadurch mit der gesättigten Reihe der Androsterongruppe experimentell verknüpft worden.

Identifizierung des Δ^4 -Androstenol-(17)-ons-(3) mit Testosteron.

Während der Durchführung dieser Arbeit hatte gleichzeitig die analytische Konstitutionsermittlung des eingangs erwähnten Testosterons durch Laqueur und Mitarbeiter¹⁹⁾ ihren Abschluß gefunden, und es zeigte sich, daß das künstlich bereitete Androstenolon und das aus Hodenextrakt gewonnene Testosteron identische Stoffe darstellen. Die Gegenüberstellung ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften ergab beste Übereinstimmung. Dies veranschaulicht der Vergleich ihrer Derivate, Absorptionsspektren und optischen Aktivitäten. Den einwandfreiesten Identitätsbeweis lieferte jedoch die gleiche physiologische Wirksamkeit. Das künstliche und natürliche Testosteron entfaltet im Hahnenkammtest die 6fache und im Vesikulardrüsentest die 10fache Aktivität des Androsterons.

Durch die Darstellung des Δ^4 -Androstenol-(17)-ons-(3) in vorliegender Arbeit wurde die Konstitution des Testosterons sichergestellt und der Weg gewiesen, auf dem dieser Wirkstoff des Hodeninkretes leicht zugänglich ist.

Über das Δ^5 -Androstenol-(17)-on-(3).

Im Rahmen der weiteren Spezifitätsuntersuchungen war ferner die Darstellung eines Isomeren des Testosterons, des Δ^5 -Androstenol-(17)-ons-(3) von Interesse.

Nach A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé²⁰⁾ erhält man derartige β , γ -(Δ^5) ungesättigte Ketone der Sterinreihe durch Entbromung ihrer 5,6-Dibromide mit Zink in völlig neutralem Medium. Die Übertragung dieser Methode auf das Androstenol-(17)-on-(3)-acetat-dibromid-(5,6) (V), das eine Zwischenstufe bei der Testosteron-synthese darstellt, führte zum Δ^5 -Androstenol-(17)-on-(3)-acetat (X) vom Schmelzpunkt 130—147° (unkorr.) und der optischen Drehung $[\alpha]_D^{18} = -30,5^\circ$. Wie die bereits bekannten Vertreter der β , γ -ungesättigten Ketone²⁰⁾ zeigt es keine Absorption

¹⁸⁾ A. Butenandt und K. Tscherning, Ztschr. physiol. Chem. **229**, 185 (1934).

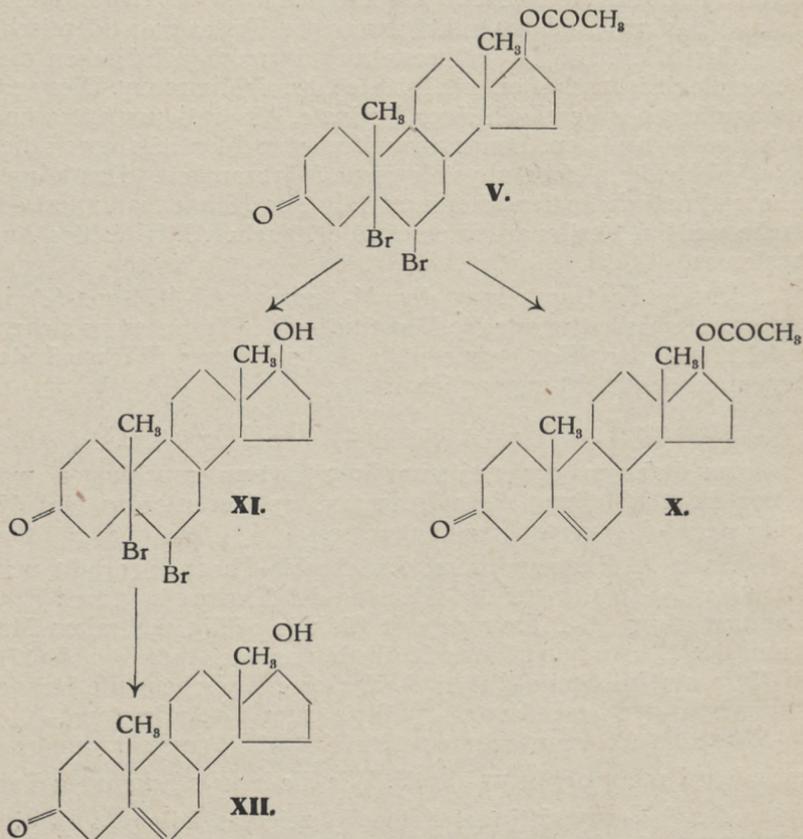
¹⁹⁾ Acta Brevia Neerl. **5**, 85 (1935).

²⁰⁾ Ber. chem. Ges. **69**, 882 (1936).

im Ultraviolett und wird durch Mineralsäuren und Alkalien leicht in die Δ^4 -Form umgelagert.

Für die Bereitung des Δ^5 -Androstendiolons selbst kam eine Verseifung seines Acetats nicht in Frage, da sich durch die Einwirkung von Alkali oder Säuren die Doppelbindung in Konjugation zur Ketogruppe einstellen würde.

Ich unternahm deshalb den Versuch, durch Verseifung des Androstendiolon-(17)-on-(3)-acetat-dibromids-(5,6) (V) zum Androstendiolon-(17)-on-(3)-dibromid-(5,6) (XI) und anschließende Entbromung in neutralem Medium zum freien Δ^5 -Androstendiolon-(17)-on-(3) (XII) zu gelangen, wie es folgende Formelbilder veranschaulichen.



Diese Absicht scheiterte jedoch an den milden Versuchsbedingungen, die wegen der großen Unbeständigkeit des Dibromketon-acetates (V) eingehalten werden mußten.

Bei der Anwendung von 0,8 und $1\frac{1}{2}$ Mol KOH in Methanol als verseifendes Agens in der Kälte fand keine Verseifung statt. Nach der Entbromung in neutralem Medium wurde Δ^5 -Androstenol-(17)-on-(3)-acetat erhalten. Versuche zur Verseifung mit 1 n-methanolischer Salzsäure lieferten in geringer Ausbeute einen Stoff vom Schmelzp. 206° (unkorr.), dessen Analysenwert mit der Summenformel eines Methoxyandrostenolons $C_{20}H_{30}O_3$ übereinstimmt. Anscheinend hat hier der Austausch eines Bromatoms gegen eine Methoxylgruppe stattgefunden.

Umesterungsversuche des Androstenol-(17)-on-(3)-acetatdibromids mit 3 n-absoluter methanolischer Salzsäure und 2 n-absoluter methanolischer Bromwasserstoffsäure lieferten bereits in der Kälte braune Zersetzungsprodukte.

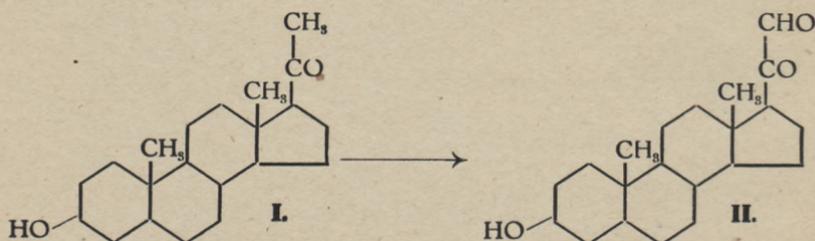
Diese Befunde haben gezeigt, daß zur Darstellung des Δ^5 -Androstenolons andere Wege eingeschlagen werden müssen, was späterer Arbeit überlassen bleibt.

II. Über Versuche zur Darstellung des 3-Oxy- ätiocholyglyoxals.

In der letzten Zeit führte die Entwicklung in der Erforschung der Hormone der Nebennierenrinde zur Auffindung einer Reihe von Stoffen, denen sehr wahrscheinlich die Konstitution sauerstoffreicher Abkömmlinge des Pregnans zukommt¹⁾. An einigen von ihnen konnte das Vorliegen eines Sauerstoffatoms in der Aldehydform nachgewiesen werden, die man in der Anordnung am C Atom 21 vermutet¹⁾.

Im Hinblick darauf war die Bereitung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxals von besonderem Interesse. Weitere Bedeutung gewann diese Arbeitsrichtung durch die während der Durchführung folgender Versuche von Shiro Hirano²⁾ bekanntgegebene Entdeckung des Testalolons in Schweinehoden, dem er auf Grund seiner analytischen Ermittlungen die Konstitution eines 3-Oxy-ätiocholyglyoxals zuschreibt.

Für die Darstellung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxals (II) durch Umwandlung der Methylgruppe am C Atom 20 im Pregnanol (3)-on-(20) (I) zur Aldehydgruppe war der Reaktionsweg durch die zuerst von H. L. Riley, J. F. Morley und N. H. Friend³⁾ entdeckte spezifische Oxydationswirkung des Selendioxyds aufgezeichnet.



¹⁾ T. Reichstein, *Helvet. chim. Acta* **19**, 29 (1936); **19**, 402 (1936) und die dort aufgeführte Literatur; **19**, 1107 (1936).

²⁾ *J. pharmaceut. Soc. Jap.* **56**, 9 (1936).

³⁾ *J. chem. Soc. London*, **1932**, 1875; **1932**, 2342.

Die englischen Autoren haben an einer Reihe von Beispielen⁴⁾ gezeigt, daß Stoffe, die eine einer Ketogruppe benachbarte Methylengruppe enthalten, durch Umsetzung mit Selendioxyd in Dicarbonylverbindungen übergeführt werden. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß Schwenk und Bergwardt⁵⁾ die Gültigkeit dieser Reaktion allgemein für Methylengruppen, die sich in Nachbarschaft zu einer Doppelbindung befinden, erweitern konnten, indem ihnen die Darstellung des Verbenons durch Einwirkung von Selendioxyd auf α -Pinen gelang.

Die Übertragung dieser Methodik auf das Aceton führte zum Methylglyoxal⁶⁾ und müßte beim Pregnanol-(3)-on-(20), das man als 3-Oxy-ätiocolyl-methyl-keton auffassen kann, in der gleichen Richtung verlaufen, indem das 3-Oxy-ätiocolylglyoxal entsteht.

Darstellung des 3-Oxy-ätiocolylglyoxal-dioxims.

Die bisher in der Literatur bekannt gewordenen Untersuchungen lassen erkennen, daß der Erfolg bei der Anwendung des Selendioxyds als Oxydationsmittel in den einzelnen Fällen auf verschiedenen Versuchsbedingungen beruht.

Diese wurden für den gewünschten Reaktionsverlauf am Pregnanol-(3)-on-(20)⁷⁾ eingehend untersucht.

In mehreren Ansätzen wurde nach der Einwirkung von 1,5 bis 6 Mol Selendioxyd auf das Pregnanolon beziehungsweise sein Acetat bei Temperaturen bis 100° Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Ebenfalls negativ verlief die Umsetzung des Pregnanolons mit 3 Mol Selendioxyd bei 132°.

Den ersten Erfolg verzeichnete die Anwendung von 9 Mol Selendioxyd bei der Siedetemperatur des Iso-amyl-alkohols (K_P 132°). Die Reinigung des Oxydationsproduktes scheiterte jedoch

⁴⁾ S. Astin, A. Neumann und H. L. Riley, J. chem. Soc. London 1933, 393; S. Astin und H. L. Riley, J. chem. Soc. London 1934, 844; S. Astin, L. de V. Moulds und H. L. Riley, J. chem. Soc. London 1935, 901.

⁵⁾ Ber. chem. Ges. 65, 1601 (1932).

⁶⁾ M. Henze und R. Müller, Ztschr. physiol. Chem. 214, 281 (1933).

⁷⁾ Das Pregnanol-(3)-on-(20), das ich als Ausgangssubstanz benutzte, ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Es wurde von G. Müller im Arbeitskreis Butenandt durch partielle katalytische Hydrierung des Pregnandions-(3,20) (B. 64, 2529 (1931)) erhalten und charakterisiert. Schmp. 141° (unkorr.); optische Drehung: $[\alpha]_D^{19} = +100^\circ$. Es liefert ein Acetat vom Schmp. 116° (unkorr.) und ein Oxim vom Schmp. 179° (unkorr.). Mit Digitonin bildet es eine Additionsverbindung.

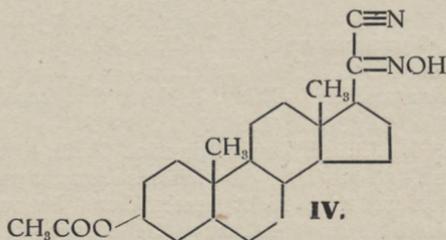
an der starken Verunreinigung durch Selen und braune Zersetzungsprodukte, die als Folgeerscheinung der energischen Versuchsbedingungen auftraten. Nach vergeblichen Kristallisationsversuchen erwies sich die restlose Entfernung des Selens und die Überführung in ein besser zu isolierendes Kondensationsprodukt als unumgänglich. Phenylhydrazin und sein p-Nitroderivat waren für diesen Zweck ungeeignet, da sie leicht lösliche Kondensate bildeten, die nicht in einheitliche Form gebracht werden konnten.

Ein gutes Ergebnis zeitigte hingegen die Oximierung des Oxydationsproduktes. Zur Entfernung des Selens wurde seine leichte Löslichkeit in wäßriger Kaliumcyanidlösung ausgenutzt. Eine Entmischung zwischen dieser und Äther führte zur vollkommenen Befreiung des oximierten Oxydationsproduktes vom Selen.

Aus der ätherischen Lösung konnte danach das 3-Oxy-ätiocholyglyoxal als Dioxim (III) in Gestalt von derben Blättchen erhalten werden, die konstant im Temperaturbereich von 227°—240° unter Zersetzung schmelzen.

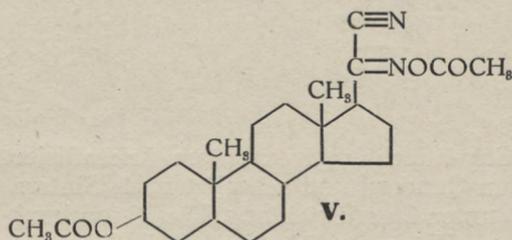
Von den Eigenschaften des 3-Oxy-ätiocholyglyoxal-dioxims ist seine geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, besonders in Hexan und Chloroform, bemerkenswert. Demgegenüber besitzt es auf Grund seiner schwach sauren Eigenschaften größere Alkalilöslichkeit. Unter Ausnutzung der sauren Natur des Dioxims ließ sich eine wesentliche Vereinfachung seiner Reindarstellung herbeiführen, wie es im Versuchsteil an einem Beispiel gezeigt wird.

Bei der Einwirkung von Essigsäure-anhydrid auf das Dioxim entsteht interessanterweise das 3-Acetoxy-ätiocholyglyoxylsäurenitril-oxim (IV).



Unter Veresterung der Hydroxylgruppe am C Atom 3 wurde hierbei an der Aldoximgruppe des C Atoms 21 Wasser abgespalten. An der Ketoximgruppe erfolgte keine Veresterung, was im Gegensatz zur Feststellung Hiranos²⁾ steht, der bei der Durchführung

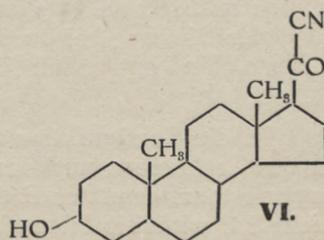
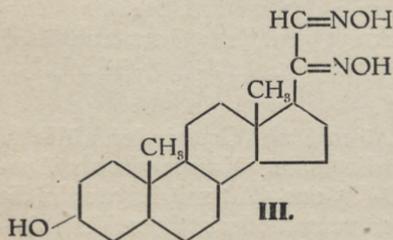
der gleichen Reaktion an seinem Testalolon-dioxim einen Stoff vom Typus des 3-Acetoxy-ätiocholyglyoxylsäurenitril-acetyloxims (V) erhielt.

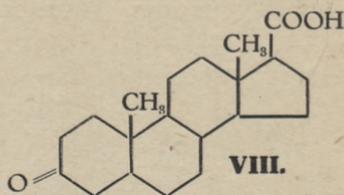
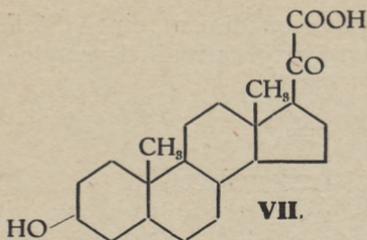


Spaltung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxal-dioxims mit Mineralsäuren.

Um zum freien 3-Oxy-cholyglyoxal zu gelangen, unternahm ich eine Reihe von Spaltungsversuchen des Dioxims. Es zeigte sich hierbei, daß die bei Aldoximen bekannte schwere Spaltbarkeit in diesem Falle in verstärktem Maße vorliegt. Umsetzungen mit Oxalsäure oder Formaldehyd führten nicht zum gewünschten Ziel. In der Hauptmenge ist das Dioxim unverändert geblieben.

Überraschend führte die Einwirkung von Mineralsäuren auf das 3-Oxy-ätiocholyglyoxal-dioxim (III) zur 3-Oxy-ätiocholyglyoxylsäure (VII). Es lag zunächst die Vermutung nahe, daß diese durch Oxydation des primär entstandenen Ketoaldehyds entstanden ist. Nach Ausschluß aller oxydierenden Einflüsse konnte jedoch gezeigt werden, daß dies nicht der Fall war. Der Reaktionsverlauf findet vielmehr seine Erklärung in der großen Tendenz zur Wasserabspaltung an der Aldoximgruppe, wie dies bei der Acetylierung bereits in Erscheinung trat. Unter gleichzeitiger Spaltung der Ketoximgruppe hat dann eine Verseifung des als Zwischenstufe zu betrachtenden Glyoxylsäurenitrils (VI) zur Säure (VII) stattgefunden.





Die 3-Oxy-ätiocholyglyoxylsäure kristallisiert aus Essigester in kleinen Quadern und schmilzt nach Sintern um 200° bei 210° (unkorr.) unter Gasentwicklung. Die Einwirkung von Chromsäure auf diese α -Ketosäure führte zur Dehydrierung der Alkoholgruppe am C Atom 3 und zur Abspaltung von Kohlendioxyd am C Atom 21. Als Endprodukt dieser Reaktion resultierte die 3-Oxo-ätiocholansäure (VIII), die von 230–240° unter Zersetzung schmilzt.

Spaltung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxal-dioxims mit Benzaldehyd.

Als aussichtsreicherer Weg zur Darstellung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxals aus seinem Dioxim erscheint die Umoximierung mit Benzaldehyd. Bei einer Temperatur von 100° wurde neben Ausgangsmaterial in sehr geringer Menge ein nur in Pyridin leicht löslicher Stoff erhalten, der einen Schmp. von 295–302° (unkorr.) aufwies. Eine bessere Ausbeute von 2 % lieferte die Behandlung des Dioxims mit siedendem Benzaldehyd bei 3stündiger Reaktionsdauer.

Die nähere Charakterisierung dieser Substanz bleibt späteren Versuchen überlassen.

Die Gegenüberstellung der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse mit den Befunden Hiranos²⁾ macht es sehr wahrscheinlich, daß das 3-Oxy-ätiocholyglyoxal mit dem Testalolon nicht identisch ist. Hierfür sprechen die verschiedenen Schmelzpunkte der Dioxime und der α -Ketosäuren, sowie das unterschiedliche Verhalten der Dioxime bei der Einwirkung von Essigsäure-anhydrid. Im Testalolon liegt vermutlich ein Isomeres des 3-Oxy-ätiocholyglyoxals vor.

Da die Konfiguration am C Atom 3 auf Grund der Fällbarkeit des Testalolons und des in vorliegenden Versuchen als Ausgangssubstanz benutzten Pregnanol-(3)-ons-(20) mit Digitonin die gleiche ist, wird die Isomerie in der verschiedenartigen Verknüp-

fung der Ringe A und B zu suchen sein. Das Testalolon müßte demnach das 3-Oxy-*allo-ätiocholyglyoxal* darstellen.

Die vorliegende Arbeit hat den Weg gewiesen, der die Überführung der Methylgruppe am C Atom 20 in Stoffen vom Typ des Pregnanol-(3)-ons-(20) in eine Aldehydgruppe und damit die Konstitutionsermittlung des Testalolons ermöglicht.

Beschreibung der Versuche.

I. Über die Synthese des Testosterons.

Abbaudes Cholesterins zum Dehydro- androsteron.

Oxydation:

26 g Cholesterinacetat wurden in 1550 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 3 ccm Brom in 50 ccm Eisessig versetzt. Innerhalb von 1 Stunde wurde aus 2 Tropftrichtern unter kräftigem Rühren bei 50° Wasserbadtemperatur eine Lösung von 60 g Chromtrioxyd in 180 ccm Eisessig und 70 ccm Wasser und eine solche von 11,2 ccm konzentrierter Schwefelsäure in 150 ccm Eisessig tropfenweise zugegeben. Nach dem Zufügen der Reagenzien wurde unter gleichbleibender Rührung 3 Stunden bei 50° nachoxydiert. Durch titrimetrisches Verfolgen der Reaktion wurde festgestellt, daß nach dieser Zeit keine wesentliche Abnahme der Chromsäurekonzentration mehr stattfindet.

Nach Beendigung der Reaktion wurde die Oxydationslösung unter Rühren mit 20 g Kaliumacetat (gelöst in 200 ccm Eisessig) und 200 ccm Methanol versetzt, anschließend im Vakuum bis auf 200 ccm eingeengt, mit 1,5 Liter Wasser verdünnt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde 2mal mit Wasser, 2mal mit verdünnter Natronlauge und 2mal mit wässriger Salzsäure gewaschen. Nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung resultierten die gebromten Neutralanteile der Oxydation.

Entbromung:

Die gebromten Neutralanteile wurden in 60 ccm Eisessig aufgenommen, portionsweise mit 20 g Zinkstaub versetzt 10 Minuten auf siedendem Wasserbad erwärmt. Die filtrierte Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ausbeute an entbromten Neutralanteilen betrug 7,0 g.

Abtrennung der Ketonfraktion:

Die Neutralanteile wurden in 40 ccm Äthanol gelöst, mit einer alkoholischen Lösung von überschüssigem Semicarbazidacetat (dargestellt aus 4 g Natriumacetat und 4 g Semicarbazidhydrochlorid) versetzt und 3—4 Stunden zum Sieden erhitzt. Die

Reaktionslösung wurde heiß in Wasser gegossen und mit Äther geschüttelt; aus der ätherischen Lösung wurden 5 g Cholesterinacetat zurückgewonnen, die ungelösten Semicarbazone wurden filtriert und mit Äther gewaschen. Ausbeute 840 mg, Schmelzpt. 260° bis 262°.

Spaltung der Semicarbazone:

840 mg Semicarbazone wurden mit 50 ccm Spaltreagenz (75 ccm Äthanol, 15 ccm Wasser und 10 ccm konzentrierter Schwefelsäure) 30 Minuten zum Sieden erhitzt; nach dem Eingießen in ½ Liter Eiswasser wurde mit Äther aufgenommen. Um die Verseifung der Acetatgruppe zu vervollständigen, wurde anschließend 1 Stunde mit 50 ccm 2 n-methylalkoholischer Kalilauge erwärmt: Ausbeute 452 mg Ketonanteile.

Diese Ketonfraktion wurde durch Hochvakuumsublimation und durch Umlösen aus Aceton/Petroläther und verdünntem Aceton gereinigt. Gesamtausbeute: 384,4 mg Dehydroandrosteron von den in der Literatur angegebenen Eigenschaften. Unter Berücksichtigung der 5 g Cholesterinacetat, die unverändert zurückgewonnen wurden, entspricht diese Ausbeute 2,78 % der Theorie.

Abbau des Stigmasterins zum Dehydroandrosteron (und zur 3-Oxy- Δ^5 -bisorcholensäure).

27 g Stigmasterinacetat wurden in 70 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 3 ccm Brom in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Diese Lösung des Stigmasterinacetat-dibromids wurde innerhalb von 1 Stunde unter kräftigem Rühren zu einer Auflösung von 74 g Chromsäure in 50 ccm Wasser und 1450 ccm Eisessig von 45° gegeben und weitere 7 Stunden unter Rühren bei 45° belassen. Stündliche Titrations ergaben folgenden Verbrauch an Chromsäure:

	Gehalt an CrO ₃ in g	Abnahme in g
Beginn der Oxydation	74,235	—
Nach 1 Stunde	50,80	23,43
„ 2 Stunden	44,45	6,35
„ 3 „	42,95	1,50
„ 4 „	42,20	0,75
„ 5 „	40,03	2,17
„ 6 „	39,55	0,48
„ 7 „	39,51	0,04
Gesamtverbrauch:		34,72 g CrO ₃

Die Oxydationslösung wurde unter Eiskühlung mit 250 ccm Methanol versetzt und im Vakuum bei 45° eingedampft; der Rückstand wurde mit einer Mischung von 100 ccm konzentrierter Schwefelsäure, 100 ccm Wasser und 100 ccm Äthanol in Lösung gebracht, mit 1,5 Liter Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Dabei schieden sich 2,6 g unlösliches Stigmasterinacetat-tetrabromid ab. Die ätherische Lösung wurde durch Ausschütteln mit 1 n-Natronlauge in saure und neutrale Anteile getrennt.

Ausbeute an gebromten Neutralanteilen: 14 g

Ausbeute an gebromten Säuren: 12 g.

Die Aufarbeitung der entbromten Neutralanteile (8,5 g) auf Dehydroandrosteron erfolgte in der beim Cholesterinabbau angegebenen Weise.

Aus den entbromten Säuren (6,5 g), die bei 100—150° schmolzen, wurde durch Ausschütteln ihrer ätherischen Lösung mit 2 n-Natronlauge das schwer lösliche Natriumsalz der Acetoxy-bisnorcholensäure¹⁾ dargestellt, das in die freie Säure übergeführt wurde. Durch Umlösen aus verdünntem Aceton und verdünntem Dioxan wurden 45 mg der reinen Acetoxy-bisnorcholensäure erhalten, die durch Verseifung die 3-Oxy- Δ^5 -bisnorcholensäure lieferte (Mischproben).

Δ^5 - Androstendiol - (3, 17).

204 mg Dehydro-androsteron wurden mit 50 ccm n-Propanol unter Sieden so lange mit kleinen Stückchen Natrium versetzt, bis sich das Metall nicht mehr löste. Die heiße Lösung wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet (über Na_2SO_4) und abdestilliert. Der Rückstand wurde im Hochvakuum bei 140° destilliert. Es sublimierten 194 mg vom Schmelzpunkt 175—178°. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther wurden 183 mg Androstendiol in Blättchen vom Schmelzp. 178° (unkorr.) erhalten.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{18} = -55,5^\circ$ (in Propylalkohol).

2,887 mg Subst.: 8,280 mg CO_2 ; 2,757 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$	Ber. C 78,55	H 10,42
	gef. C 78,22	H 10,68.

Δ^5 - Androstendiol-diacetat - (3, 17).

183 mg Androstendiol wurden durch $\frac{3}{4}$ stündiges leichtes Sieden mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Nach der Destillation im

¹⁾ Fernholz, Liebigs Ann. 507, 128 (1933).

Hochvakuum und Kristallisation aus reinem Methanol wurden 180 mg Androstendiol-diacetat in Blättchen vom Schmelzpt. 159,5° (unkorr.) erhalten.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{18} = -56,5^\circ$ (in Alkohol).

5,002 mg Subst.: 13,540 mg Co₂, 4,100 mg H₂O, 0,004 mg Rest.

C ₂₃ H ₃₄ O ₄	Ber.	C 73,75	H 9,16
	gef.	C 73,88	H 9,17.

Δ^5 - Androstendiol - (3, 17) - monoacetat - (17).

180 mg Androstendiol-diacetat wurden mit 0,8 Mol KOH (21,5 mg) in 65 ccm Methanol 15 Stunden stehen gelassen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert, in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde einmal aus Petroläther und danach bis zum konstanten Schmelzpunkt von 148° (unkorr.) aus verdünntem Aceton umkristallisiert. Ausbeute an reinstem Monoacetat in Gestalt von filzigen Nadeln: 102,9 mg.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{18} = -62,4^\circ$ (in Alkohol).

4,309 mg Subst.: 11,945 mg CO₂, 3,680 mg H₂O.

C ₂₁ H ₃₂ O ₃	Ber.	C 75,83	H 9,72
	gef.	C 75,60	H 9,56.

Oxydation mit Chromsäure: Δ^4 - Androstenol - (17) - on - (3) - acetat.

102,9 mg Androstendiol-monoacetat wurden in 15 ccm Eisessig gelöst, mit 49,55 mg Brom in 1,57 ccm Eisessig bromiert, mit 30,9 mg CrO₃ in 12 ccm Eisessig versetzt und 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde gewaschen (mit 1 n-NaOH, verdünnter Salzsäure und Wasser), getrocknet und ohne Erwärmen eingedampft. Der Rückstand der Oxydation wurde in 20 ccm Eisessig gelöst und portionsweise mit 1 g Zinkstaub versetzt, danach 10 Minuten auf siedendem Wasserbad erwärmt und vom Zink abgenutscht. Das Zink wurde 1mal mit Eisessig und 3mal mit Äther gewaschen; die vereinigten Filtrate wurden mit Wasser verdünnt und ausgeäthert, die ätherische Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand stellte ein hellgelbes Öl dar, das durch Destillation im Hochvakuum (0,001 mm) bei 120° gereinigt und aus verdünntem Aceton umkristallisiert wurde. Es kristallisierte das Androstenolonacetat in Nadeln vom Schmp. 138° (unkorr.). Ausbeute: 51,6 mg.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{18} = +87,5^\circ$ (in Alkohol).

4,468 mg Subst.: 12,470 mg CO₂, 3,630 mg H₂O.

C ₂₁ H ₃₀ O ₃	Ber. C 76,31	H 9,16
	gef. C 76,18	H 9,09.

Δ⁴-Androstenol-(17)-on-(3) (Testosteron).

51,6 mg Androstenolonacetat wurden mit 15 ccm 1 n-methylalkoholischer Kalilauge 30 Minuten zum Sieden erhitzt, mit Wasser verdünnt und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das Verseifungsprodukt wurde aus verdünntem Aceton umgelöst. Es kristallisiert in gefiederten Nadeln vom Schmelzpunkt 151° (unkorr.).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{18} = +104^\circ$ (in Alkohol).

Maximum der Absorption bei 238 mμ (Fig. 1).

Ausbeute: 40 mg.

3,453 mg Subst.: 10,010 mg CO₂, 3,000 mg H₂O.

C ₁₉ H ₂₈ O ₂	Ber. C 79,11	H 9,79
	gef. C 79,06	H 9,72.

Testosteron-oxim.

Es wurde in der üblichen Weise durch Erwärmen mit überschüssigen Hydroxylamin-acetat in alkoholischer Lösung gewonnen und aus verdünntem Alkohol umgelöst. Kleine Nadeln vom Schmelzp. 215° (unkorr.).

2,699 mg Subst.: 0,109 ccm N₂ (24°, 758 mm).

C ₁₉ H ₂₉ O ₂ N	Ber. N 4,62	gef. N 4,63.
--	-------------	--------------

Androstanol-(17)-on-(3) aus Δ⁴-Androstenol-(17)-on-(3).

155 mg Androstenolon (Testosteron) wurden in absolutem Äther in Gegenwart von Palladium-Mohr mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoff-Aufnahme war in 5 Minuten beendet. Die ätherische Lösung wurde eingedampft, der Rückstand mit einer Lösung von Semicarbazid-Acetat in 15 ccm Alkohol (bereitet aus 600 mg Semicarbazid-Hydrochlorid und 600 mg Natriumacetat) versetzt und 4 Stunden gekocht. Danach wurde zur Hälfte eingengt, mit Wasser gefällt und abfiltriert. Der Niederschlag wurde mit heißem Wasser, dann mit kaltem Alkohol und mit Äther gewaschen. Auf diese Weise wurde das schwer lösliche Semicarbazon des Androstanol-(17)-ons-(3) vom Schmelzp. 237—243° (unkorr.) erhalten.

Die Alkohol-Äther-Waschlösungen wurden eingedampft und der Rückstand mehrmals aus verd. Aceton umkristallisiert. Es resultierten 5 mg Iso-androstandiol in Blättchen vom Schmelzp. 164° (unkorr.) (Mischprobe). Das Semicarbazon wurde mit verdünnter alkoholischer Schwefelsäure gespalten. Das Spaltprodukt wurde einmal aus Aceton-Petroläther und dann bis zum konstanten Schmelzp. 178° (unkorr.) aus verdünntem Aceton umgelöst. Ausbeute: 60 mg.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{18} = +32,4^\circ$ (in Alkohol).

3,037 mg Subst.: 8,760 mg CO₂, 2,830 mg H₂O.

C ₁₉ H ₃₀ O ₂	Ber. C 78,55	H 10,42
	gef. C 78,66	H 10,43.

Androstanol-(17)-on-(3)-acetat.

10,2 mg Androstanol-(17)-on-(3) wurden durch ½ständiges Sieden mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Nach Umkristallisieren aus verdünntem Aceton wurden 6 mg Androstanolonacetat in Nadeln vom Schmelzp. 157° (unkorr.) erhalten.

4,828 mg Subst.: 13,425 mg CO₂, 4,260 mg H₂O.

C ₂₁ H ₃₂ O ₃	Ber. C 75,84	H 9,71
	gef. C 75,85	H 9,87.

Androstanol-(17)-on-(3)-oxim.

Das Oxim wurde durch Erwärmen mit überschüssigem Hydroxylamin-Acetat (bereitet aus 1 Gew.-Thl. Hydroxylamin-Hydrochlorid und 2 Gew.-Thl. Natriumacetat) in alkoholischer Lösung und anschließendes Umlösen aus verd. Alkohol in Nadeln gewonnen. Schmelzp. 209° (unkorr.).

2,846 mg Subst.: 0,117 ccm N₂ (25°, 753 mm).

C ₁₉ H ₃₁ O ₂ N	Ber. N 4,58	gef. N 4,63.
--	-------------	--------------

Androstandion-(3,17) aus Androstanol-(17)-on-(3).

42 mg Androstanol-(17)-on-(3) wurden in 5 ccm Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 14,5 mg Chromsäure in 10 ccm Eisessig versetzt, 16 Stunden bei 15–20° stehen gelassen und dann nach Verdünnen mit Wasser ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum bei 110° (0,001 mm) sublimiert. Nach dem Umlösen aus verd. Aceton bis zum konstanten Schmelzp. 133° (unkorr.) wurden 35 mg Androstandion-(3,17) erhalten (Mischprobe).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{18} = +111^\circ$ (in Alkohol).

Darstellung des Δ^5 -Androstenol-(17)-on-(3)-
acetates.

250 mg Androstendiol-(3,17)-monoacetat-(17) wurden in 50 ccm Eisessig gelöst, mit 120,4 mg Brom in 15 ccm Eisessig und 94 mg Chromsäure in 25 ccm Eisessig versetzt und 15 Stunden sich selbst überlassen. Danach wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde nach dem Waschen mit 1 n-Natronlauge, verd. Salzsäure und Wasser über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ihr Rückstand wurde in 20 ccm Methanol mit 500 mg Zinkstaub 45 Minuten zum Sieden erwärmt. Vom Zink wurde dann abfiltriert, das Filtrat zur Hälfte eingengt und durch Anspritzen mit warmem Wasser zur Kristallisation gebracht. Nach mehrmaligem Umlösen aus verd. Aceton wurde das Δ^5 -Androstenolon-acetat in glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 147° (unkorr.) erhalten, die von 130° an sinterten.

Ausbeute: 100 mg.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{18} = -30,5^\circ$ (in Alkohol).

3,290 mg Subst.: 9,205 mg CO₂, 2,650 mg H₂O.

C ₂₁ H ₃₀ O ₃	Ber. C 76,31	H 9,16
	gef. C 76,30	H 9,01.

Umlagerung des Δ^5 -Androstenolon-acetates
in Testosteron-acetat.

10 mg Δ^5 -Androstenolon-acetat wurden in 2 ccm Methanol gelöst, mit 2 Tropfen 5 n-Salzsäure versetzt und mit warmem Wasser angespritzt. Es kristallisierten lange Nadeln vom Schmelzpunkt 138° (unkorr.). Eine Mischprobe mit Testosteron-acetat gab keine Depression.

II. Über Versuche zur Darstellung des 3-Oxy- äthioholyglyoxals.

Versuche zur Oxydation des Pregnanol-(3)-
ons-(20) mit Selendioxyd¹⁾.

a) *Mit gleichen Gewichtsteilen SeO₂ in Eisessig bei 100°.*

200 mg Pregnanolon wurden in 6 ccm Eisessig gelöst, mit 200 mg Selendioxyd in 1 ccm 50% iger Essigsäure versetzt und 4 Stunden auf siedendem Wasserbad erwärmt. Bei der Aufarbeitung wurde in der üblichen Weise das Semicarbazon bereitet, dieses durch eine Entmischung zwischen 10%iger wäßriger Kaliumcyanidlösung und Äther vom Selen befreit. Es schmolz danach von 190—210° (unkorr.). Ausbeute: 140 mg.

Die Spaltung des Semicarbazons mit alkoholischer Schwefelsäure ergab Ausgangsmaterial (Mischprobe).

b) *Mit 2 Gewichtsteilen SeO₂ in siedendem Alkohol.*

348 mg Pregnanolon und 700 mg Selendioxyd wurden in 7 ccm Alkohol 1½ Stunden unter Rückfluß zum Sieden erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurde nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen (Mischprobe).

c) *Mit gleichen Gewichtsteilen SeO₂ in siedendem Isoamylalkohol.*

500 mg Pregnanolon und 500 mg Selendioxyd wurden in 25 ccm Isoamylalkohol gelöst und 2 Stunden zum Sieden erwärmt. Die Aufarbeitung wurde wie beim folgenden Versuch durchgeführt und ergab 400 mg Pregnanolon-oxim vom Schmelzpunkt 179° (unkorr.).

*Oxydation des Pregnanolons mit 3 Gewichtsteilen (etwa 9 Mol)
SeO₂ in siedendem Isoamylalkohol.*

300 mg Pregnanolon und 900 mg Selendioxyd wurden in 10 ccm Isoamylalkohol 3½ Stunden zum Sieden erwärmt. Vom

¹⁾ Das Selendioxyd wurde für jeden Versuch durch Oxydation des Selens mit konz. Salpetersäure frisch bereitet.

ausgeschiedenen Selen wurde filtriert, das Filtrat mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Durch Waschen mit 1 n-Natronlauge wurden aus der ätherischen Lösung die entstandenen sauren Anteile herausgeholt. Nach dem weiteren Waschen mit verd. Salzsäure und Wasser und nach Trocknen über Natriumsulfat wurde die ätherische Lösung eingedampft. Der flüssige Rückstand bestand aus einer Lösung des neutralen Oxydationsproduktes in Isoamylalkohol. Diese wurde nun mit Hydroxylaminacetat in 15 ccm Alkohol versetzt (bereitet durch Zusammenschmelzen von 1 g Hydroxylaminhydrochlorid und 2 g Natriumacetat) und 2 Stunden leicht sieden gelassen. Danach wurde zur Entfernung des Isoamylalkohols im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Alkohol aufgenommen, bis zur Trübung mit 10%iger wäßriger Kaliumcyanidlösung versetzt, $\frac{1}{2}$ Stunde sich selbst überlassen und nach dem Versetzen mit einem Überschuß an Kaliumcyanidlösung ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ihr Rückstand wurde durch Erwärmen in Methanol unter Zugabe von etwas Tierkohle gereinigt und dreimal aus Methanol umgelöst.

Es wurden so 40,6 mg 3-Oxy-ätioccholyglyoxal-dioxim in derben Blättchen erhalten, die um 227° sintern und bis 240° unter Zersetzung schmelzen.

Analyse:

4,621 mg Sbst.: 11,755 mg CO_2 , 3,880 mg H_2O , 0,004 mg Rest.

4,594 mg Sbst.: 11,735 mg CO_2 , 3,830 mg H_2O .

2,800 mg Sbst.: 0,189 ccm N_2 (23° , 758 mm)

2,894 mg Sbst.: 0,198 ccm N_2 ($24,5^{\circ}$, 743 mm)

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber.	C 69,56	H 9,46	N 7,73
	gef.	C 69,44	H 9,40	N 7,76
		69,67	9,33	7,69

In fünf weiteren Ansätzen wurde die Oxydation des Pregnanolons in fast gleicher Weise wiederholt. Die Versuchsbedingungen und Ausbeuten sind aus folgender Tabelle ersichtlich.

Versuch Nr.	Preg- nanolon in g	Selen- dioxyd in g	Isoamyl- alkohol in ccm	Dauer des Erhitzens in Stunden	Ausbeute an Dioxim in mg
1	0,50	1,5	50	4,5	182,2
2	0,50	1,5	20	2	191,7
3	0,80	2,5	30	3	392,5
4	1,00	3,0	50	3	486,8
5	0,95	2,8	40	2	460,0

Reindarstellung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxal-dioxims über das Natriumsalz.

Im Versuch 5 wurde unter Ausnutzung der sauren Natur des Dioxims die Aufarbeitung nach der Oximierung des neutralen Oxydationsproduktes wie folgt geändert:

Nach Beendigung der Oximierung wurde die Alkohol-Isoamylalkohollösung mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde 8mal mit $\frac{1}{2}$ n-wäßriger Natronlauge ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Als Rückstand hinterblieb nur eine geringe Menge eines braunen Öls.

Die alkalischen Lösungen wurden von wenig Selen durch Filtrieren befreit, mit verd. Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ihr Rückstand wurde aus Methanol umgelöst.

Acetylierung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxal-dioxims.

50 mg Dioxim wurden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid $1\frac{1}{2}$ Stunden auf siedendem Wasserbad erwärmt. Danach wurde mit 50 ccm Wasser versetzt und bis zur völligen Zersetzung des Essigsäureanhydrids erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die wäßrige Lösung ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit 1 n-Natronlauge, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ihr Rückstand wurde mehrmals aus verd. Alkohol und Methanol umgelöst. Es resultierte das 3-Acetoxy-ätiocholyglyoxylsäurenitril-oxim in Nadeln vom Schmelzp. 179° (unkorr.), die von 170° an sinterten. Ausbeute: 6 mg.

Eine vorangegangene Acetylierung, bei der 50 mg Dioxim $4\frac{1}{2}$ Stunden mit Essigsäureanhydrid erwärmt wurden, ergab nach der gleichen Aufarbeitung und Destillation im Hochvakuum nur 3,4 mg des gleichen Produktes.

4,026 mg Sbst.: 10,525 mg CO_2 , 3,180 mg H_2O

2,442 mg Sbst.: 0,152 ccm N_2 ($20,5^{\circ}$, 756 mm).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber.	C 71,45	H 8,87	N 7,25
	gef.	C 71,30	H 8,84	N 7,21.

Spaltung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxal-dioxims zur 3-Oxy-ätiocholyglyoxylsäure.

a) Mit 5 n-alkoholischer Schwefelsäure.

245 mg Dioxim wurden in 45 ccm 5 n-alkoholischer Schwefelsäure 1 Stunde zum Sieden erwärmt. Dann wurde mit Wasser

verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit 1 n-wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester umgelöst. Es resultierten 120 mg 3-Oxy-ätiocolylglyoxylsäure in kleinen Quadern, die konstant bei 200° sintern und bis 210° unter Gasentwicklung schmelzen.

4,616 mg Sbst.:	12,240 mg CO ₂ ,	3,920 mg H ₂ O
4,920 mg Sbst.:	13,075 mg CO ₂ ,	4,180 mg H ₂ O.
C ₂₁ H ₃₂ O ₄	Ber. C 72,36	H 9,26
	gef. C 72,32; 72,47	H 9,50; 9,50.

b) Mit 2 n-alkoholischer Schwefelsäure.

43 mg Dioxim wurden in 10 ccm 2 n-alkoholischer Schwefelsäure 1¼ Stunde unter Stickstoff zum Sieden erwärmt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung hinterließ nach dreimaligem Waschen mit ½ n-Natronlauge nur eine geringe Menge eines Öls, das nicht kristallisierte.

Die alkalischen Lösungen ergaben nach der üblichen Aufarbeitung 19 mg 3-Oxy-ätiocolylglyoxylsäure (Mischprobe).

c) Mit 1 n-alkoholischer Salzsäure.

90 mg Dioxim wurden in 25 ccm 1 n-alkoholischer Salzsäure 1½ Stunde unter Stickstoff zum Sieden erwärmt. Nach der Aufarbeitung wie bei den vorangehenden Versuchen wurden 50 mg 3-Oxy-ätiocolylglyoxylsäure erhalten (Mischprobe).

Oxydation der 3-Oxy-ätiocolylglyoxylsäure mit Chromsäure.

50 mg 3-Oxy-ätiocolylglyoxylsäure wurden mit einer Lösung von 57 mg Chromsäure in 10 ccm Eisessig versetzt und 20 Stunden stehen gelassen. Danach wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde dreimal mit 1 n-wäßriger Sodalösung ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung der Sodalösungen wurde die 3-Oxo-ätiocolansäure erhalten, die bei 230° sintert und bei 240° (unkorr.) schmilzt. Sie kristallisiert aus Essigester in kleinen Prismen.

4,607 mg Sbst.:	12,725 mg CO ₂ ,	3,990 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₃₀ O ₃	Ber. C 75,41	H 9,50
	gef. C 75,33	H 9,69.

Spaltung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxal- dioxims mit Benzaldehyd bei 100°

100 mg Dioxim wurden in 10 ccm Benzaldehyd gelöst, mit 50 mg Oxalsäure versetzt und 6½ Stunden unter Stickstoff auf siedendem Wasserbad erwärmt. Danach wurde mit Äther aufgenommen und dieser mit ½ n-Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand einer Vakuumwasserdampfdestillation unter Stickstoff unterworfen. Der kondensierte Wasserdampf wurde ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde dreimal mit 1 n-Natronlauge, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Aus den alkalischen Lösungen wurden 40 mg Dioxim zurückgewonnen.

Die Neutralanteile wurden einmal aus verd. Eisessig und zweimal aus Pyridin-Methanol umgelöst. Es wurden etwa 0,5 mg sehr kleine Kristalle erhalten, die bei 295—302° (unkorr.) schmolzen. Aus den Mutterlaugen konnte kein Kristallisat gewonnen werden. Im Hochvakuum bis 200° trat größtenteils Zersetzung ein.

Spaltung des 3-Oxy-ätiocholyglyoxal- dioxims mit siedendem Benzaldehyd.

Eine Lösung von 100 mg Dioxim in 15 ccm Benzaldehyd wurde 3 Stunden unter Stickstoff zum leichten Sieden erwärmt. Nach anschließender Wasserdampfdestillation wurde wie beim voranstehenden Versuch aufgearbeitet.

Aus den alkalischen Lösungen wurden 30 mg Dioxim zurückgewonnen.

Die Neutralteile, als öliger Rückstand der ätherischen Lösung, wurden mit 2 ccm Eisessig versetzt. Dabei blieben nur kleine Kristalle ungelöst, die abfiltriert wurden. Aus dem braunen Filtrat kristallisierte nichts mehr. Das Kristallisat schmolz bei 295° und nach zweimaligem Umlösen aus Pyridin-Methanol konstant von 295—302° (unkorr.). Ausbeute: 2,3 mg.

Lebenslauf.

Am 13. April 1909 wurde ich Günter Hans Hanisch als Sohn des Berginspektors Karl Hanisch und seiner Ehefrau Martha geb. Drabik in Börschächte-Kostuchna, Kreis Pleß, geboren.

Die Reifeprüfung bestand ich am 20. Juni 1928 am Deutschen Gymnasium in Kattowitz. Anschließend begann ich mein Chemiestudium an der Technischen Hochschule in Danzig, wo ich im Oktober 1933 die Diplomvorprüfung und im Februar 1936 die Diplomhauptprüfung ablegte.

Von dieser Zeit an war ich mit der Anfertigung vorliegender Dissertation beschäftigt.



BIBLIOTEKA GŁÓWNA

II

38396

Politechniki Gdańskiej