

357. O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann und K. Heyns: Der systematische Abbau der 3-Oxy-allocholansäure zum Androsteron.

[Aus d. Hauptlaborat. d. Chem. Fabrik E. Merck, Darmstadt.]
(Eingegangen am 19. August 1935.)

Die ausgezeichneten Untersuchungen von Ruzicka und Mitarbeitern haben nicht nur zu einer Synthese des Androsterons (VII) geführt, sie haben darüber hinaus einen vollständigen Einblick in die Konstitution und den sterischen Aufbau dieses wichtigen Naturstoffes gegeben. Die von Ruzicka¹⁾ durchgeführte Synthese geht vom Cholesterin aus, das nach Hydrierung und Umlagerung der Hydroxylgruppe durch energische Oxydation seiner Seitenkette beraubt wird. Es erschien uns von Interesse zu untersuchen, ob sich diese Entfernung der Seitenkette auch auf systematischem Wege erreichen läßt. Als Ausgangsmaterial für derartige Versuche kommen native Gallensäuren nicht in Frage, da diese, wie bereits Ruzicka²⁾ zeigen konnte, sterisch dem Epi-koprosterin-Typ zuzuordnen sind. Der räumlichen Anordnung des Androsterons entspricht jedoch die 3-Oxy-allocholansäure (I), die nach den Arbeiten von Windaus³⁾ und Wieland⁴⁾ zugänglich ist. Wir haben uns eine größere Menge dieses Materials bereitet und die Verkürzung der Seitenkette in den ersten Stufen nach der bekannten Methode von Wieland⁵⁾ durchgeführt. Der von Wieland und Mitarbeitern an der Cholansäure vorgenommene Grignard-Abbau lieferte, wenigstens in den letzten Stufen, geringe Ausbeuten. Die Übertragung einer derartigen Reaktionsfolge auf eine hydroxyl-haltige Säure erschien zunächst wegen der mit der Einführung einer Oxygruppe verbundenen Gefahr einer Ringsprengung bei oxydativen Eingriffen wenig verlockend. Es zeigte sich jedoch, daß sich nach Blockierung der Hydroxylgruppe durch den Acetylrest trotzdem leidliche Ergebnisse erhalten lassen. Wir gelangten so vom Methyleneester der 3-Oxy-allocholansäure durch Umsetzung mit Phenyl-magnesiumbromid über das Diphenyl-carbinol II zur 3-Acetoxy-nor-allocholansäure (III). Von dieser Säure aus ließ sich der gleiche Abbau zur 3-Acetoxy-bisnor-allocholansäure (IV) glatt durchführen.

Die bei dem weiteren, mit dem Verlust von 2 Kohlenstoffatomen verbundenen Abbau von Wieland, Schlichting und Jacobi⁶⁾ und auch von Tschesche⁶⁾ in der Cholansäure- bzw. Allo-cholansäure-Reihe gemachten Erfahrungen ließen unsere Aussichten, in der Oxy-allocholansäure-Reihe die entsprechende Umwandlung zu erzielen, recht gering erscheinen. Erfreulicherweise gelang es jedoch nach einer Reihe von Versuchen, die 3-Acetoxy-ätio-allocholansäure (V) bei der Oxydation des Diphenyl-carbinols aus dem 3-Acetoxy-bisnor-allocholansäure-methyleneester in einer Ausbeute von 20% d. Th. zu gewinnen. Zur Überführung der so erhaltenen 3-Oxy-ätio-

¹⁾ Ruzicka, Goldberg, Meyer, Brüngger, Eichenberger, *Helv. chim. Acta* **17**, 1395 [1934].

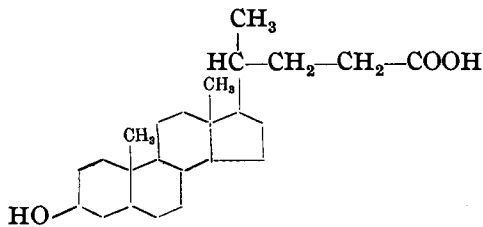
²⁾ *Helv. chim. Acta* **17**, 1401 [1934], Fußnote 4; Ruzicka, Goldberg, *Helv. chim. Acta* **18**, 668 [1935].

³⁾ Windaus, Hoßfeld, *Ztschr. physiol. Chem.* **145**, 182 [1925].

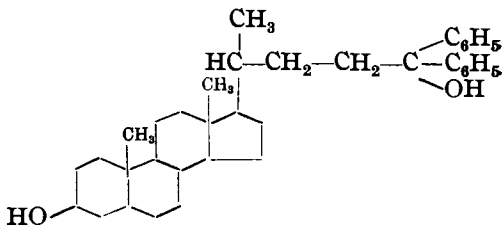
⁴⁾ Wieland, Dane, *Ztschr. physiol. Chem.* **212**, 47 [1932]; Wieland, Dane, Martius, *Ztschr. physiol. Chem.* **215**, 20 [1932].

⁵⁾ Wieland, Schlichting, Jacobi, *Ztschr. physiol. Chem.* **161**, 80 [1926].

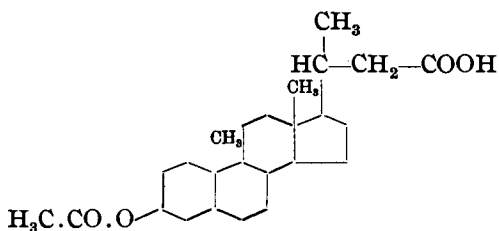
⁶⁾ Tschesche, *B.* **68**, 9 [1935].



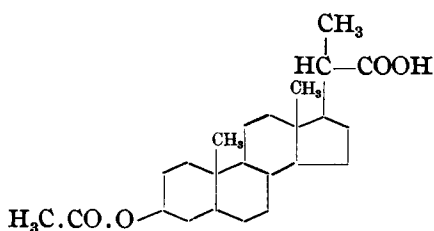
I. 3-Oxy-allocholansäure



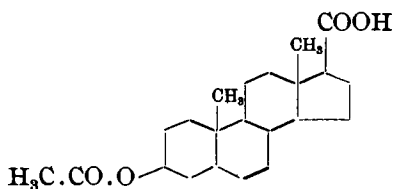
II. [3-Oxy-nor-allocholy]-diphenyl-carbinol



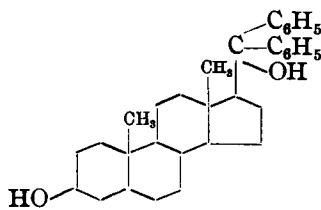
III. 3-Acetoxy-nor-allocholansäure



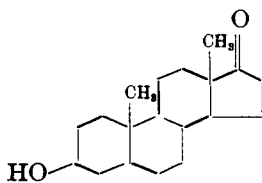
IV. 3-Acetoxy-bisnor-allocholansäure



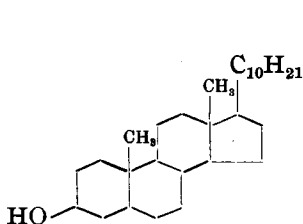
V. 3-Acetoxy-ätio-allocholansäure



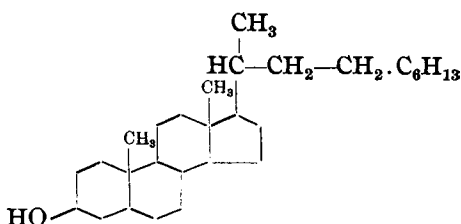
VI. [3-Oxy-ätio-allocholy]-diphenyl-carbinol



VII. Androsteron



VIII. Sitostanol



IX. Sitostanol

allocholansäure in das Ringketon mußte der bisherige Weg verlassen werden. Schon Wieland und Mitarbeiter⁵⁾ haben an der Ätio-cholansäure gezeigt, daß eine energische Oxydation des aus dieser Säure erhältlichen Diphenylcarbinols unter Aufspaltung des 5-Ringes zur Ätio-biliansäure führt. Wir haben aus dem entsprechenden [3-Oxy-ätio-allocholyl]-diphenylcarbinol (VI) Wasser abgespalten, die dadurch erhaltene ungesättigte Verbindung acetyliert und mit Ozon behandelt. Aus den neutralen Spaltprodukten des Ozonids wurde bei Einwirkung von Semicarbazid-Acetat ein Keton-Derivat erhalten, das sich leicht reinigen ließ, und sich in jeder Beziehung mit dem Semicarbazon des Androsteron-Acetates⁷⁾ als identisch erwiesen hat. Die Spaltung lieferte das Hormon mit den bekannten Eigenschaften. Im Hahnenkamm-Test nach Butenandt zeigte es die Einheit in bester Übereinstimmung mit den Literatur-Angaben⁸⁾ bei einer Tages-Dosis von 150—200 γ . Die bei dem stufenweisen Abbau bei den Oxydationen der Diphenylcarbinole jeweils erhaltenen Neutralteile zeigten nach Verseifung im Hahnenkamm-Test ausgesprochene Testikel-hormon-Wirkung. Bei Umsetzung mit Semicarbazid-Acetat ließ sich auch aus diesen Fraktionen das Semicarbazon des Androsteron-Acetats isolieren.

Der systematische Abbau der Seitenkette der 3-Oxy-allocholansäure hat sich als prinzipiell durchführbar erwiesen. Da die 3-Oxy-allocholansäure aus Hyo-desoxycholsäure (3,6-Dioxy-cholansäure) zugänglich ist, ist somit erstmalig die Überführung einer nativen Gallensäure in das Androsteron verwirklicht worden.

Wir haben uns weiter bemüht, den beschriebenen, durch die große Zahl seiner Operationen etwas langwierigen Weg abzukürzen. Zu diesem Zweck versuchten wir, durch geeignete Oxydation von hydrierten und epimerisierten Sterinen Säuren zu gewinnen, die sich bereits durch eine verkürzte Seitenkette auszeichnen. *epi*-Cholestanol-Acetat stellten wir aus Cholestanon nach bereits in der Literatur ausführlich erörterten Methoden dar⁹⁾. Auf gleiche Weise, nämlich durch katalytische Reduktion in saurem Medium, erhielten wir, vom Sitostanon und Stigmastanon ausgehend, die bisher noch nicht beschriebenen epimerisierten gesättigten Sterine, die als *epi*-Sitostanol bzw. *epi*-Stigmastanol zu bezeichnen sind. Während, wie nach den grundlegenden Untersuchungen von Windaus, Ruzicka und Mitarbeitern¹⁰⁾ nicht anders zu erwarten war, die Behandlung von *epi*-Cholestanol-Acetat mit Chromsäure in Eisessig in einer Ausbeute von 11% 3-Oxy-allocholansäure ergab, lieferte die gleiche Behandlung von *epi*-Sitostanol-Acetat und auch von *epi*-Stigmastanol-Acetat die um ein Kohlenstoffatom ärmere 3-Oxy-nor-allocholansäure, die über das

⁷⁾ Helv. chim. Acta **17**, 1403 [1935].

⁸⁾ Wien. klin. Wochenschr. **47**, 899 [1934]; Wien. Arch. inn. Med. **21**, 329 [1931].

⁹⁾ Vavon, Jakubowicz, Bull. Soc. chim. France [4] **53**, 484 [1933]; Ruzicka, Goldberg, Meyer, Brüngger, Eichenberger, Helv. chim. Acta **17**, 1411 [1934].

¹⁰⁾ Windaus, Neukirchen, B. **52**, 1915 [1919]; Windaus, Hoßfeld, Ztschr. physiol. Chem. **145**, 177 [1925]; Ruzicka, Goldberg, Brüngger, Helv. chim. Acta **17**, 1392 [1934].

besonders charakteristische Methylester-Acetat gereinigt wurde¹¹⁾. Das so erhaltene Material erwies sich mit der auf dem Wege des systematischen Abbaus dargestellten 3-Oxy-nor-allocholansäure als in jeder Hinsicht identisch. Dieser wichtige Befund erlaubt es gleichzeitig, das bisher noch nicht vollständig geklärte Strukturbild des Sitostanols (VIII) in bezug auf die Anordnung der Kohlenstoffatome in der Seitenkette weiter aufzulösen (IX).

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß sich aus den neutralen Oxydationsprodukten von *epi*-Sitostanol- und *epi*-Stigmastanol-Acetat Androsteron nach Reinigung über das Semicarbazon in gleicher Weise isolieren läßt, wie es Ruzicka erstmalig am *epi*-Cholestanol-Acetat nachgewiesen hat.

Beschreibung der Versuche.

[3-Oxy-nor-allocholy]-diphenyl-carbinol.

Zu einer Grignard-Lösung aus 3.6 g Magnesium und 23 g Brombenzol in 70 ccm absol. Äther ließ man eine Lösung von 3.8 g 3-Oxy-allocholansäure-methylester in 160 ccm absol. Äther und 40 ccm Benzol fließen. Die Mischung wurde 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand 2 Stdn. auf 100° erwärmt. Darauf wurde das Reaktionsprodukt unter Äther mit Eiswasser und verd. Schwefelsäure zersetzt. Das bei dem Umsatz mit-entstandene Diphenyl wurde mit Wasserdampf abgeblasen. Zur Entfernung des nicht umgesetzten 3-Oxy-allocholansäure-methylesters wurde der Rückstand der Wasserdampf-Destillation 2 Stdn. mit einer Lösung von 6 g Kaliumhydroxyd in 150 ccm Alkohol verseift und das gebildete Carbinol aus der alkalischen Lösung mit Äther ausgezogen. Die Äther-Lösungen hinterließen nach der üblichen Verarbeitung 5.0 g rohes [3-Oxy-nor-allocholy]-diphenyl-carbinol, das nach dem Umkrystallisieren aus Cyclohexan bei 150° schmolz.

5.505 mg Stbst.: 16.905 mg CO₂, 4.990 mg H₂O.

C₃₆H₅₀O₂ (514.4): Ber. C 83.98, H 9.80. Gef. C 83.70, H 10.14.

23.0 mg Stbst. (2 ccm absol. Alkohol, l = 1 dm): $\alpha = +0.23^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$.

Aus der alkalischen Verseifungs-Lösung konnten 0.1 g 3-Oxy-allocholansäure zurückgewonnen werden.

3-Acetoxy-nor-allocholansäure.

5.0 g Carbinol wurden in 15 ccm Essigsäure-anhydrid 30 Min. gekocht. Nach dem Abdestillieren des Essigsäure-anhydrids im Vakuum blieb ein gelbes Harz zurück, das in 100 ccm Eisessig gelöst wurde. Die Lösung wurde auf 100° erwärmt und bei dieser Temperatur unter dauerndem Rühren mit einer Lösung von 5 g Chromsäure-anhydrid in 5 ccm Wasser und 50 ccm Eisessig im Laufe von 1¹/₄ Stdn. versetzt. Nach beendeter Zugabe

¹¹⁾ Erwartungsgemäß erhielten wir aus dem sauren Anteil einer Oxydation von Dibrom-sitosterin-Acetat dementsprechend die 3-Acetoxy-nor-choleensäure. Das bei dieser Oxydation in verhältnismäßig guter Ausbeute erhaltliche $\Delta^{5,6}$ -3-Oxy-ätio-cholenon ist identisch mit dem sog. Dehydro-androsteron. In Übereinstimmung mit Butenandt und Cobler¹²⁾ fanden wir, daß dieser Stoff bei Hydrierung in Alkohol oder Äther mit Palladium-Katalysator glatt 3-Oxy-ätio-allocholanon-(17) liefert. Nach der nunmehr erfolgten Klarstellung der sterischen Zuordnung erscheint es uns zweckmäßig, die Bezeichnung Dehydro-androsteron dem bisher noch nicht beschriebenen $\Delta^{5,6}$ -3-*epi*-Oxy-ätio-cholenon vorzubehalten.

¹²⁾ Butenandt, Cobler, Ztschr. physiol. Chem. **284**, 221, Fußnote 11a [1935].

wurde noch 2 Stdn. bei 100° gerührt. Anschließend wurde der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Nach Aufnehmen des Rückstandes in Äther und Wasser und kräftigem Schütteln wurde die wäßrige Schicht abgetrennt. Sie wurde noch mehrmals mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Äther-Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, bis der Äther nahezu farblos war. Schließlich wurde der Äther bis zur bleibenden alkalischen Reaktion mit 10-proz. Kalilauge ausgeschüttelt. Dabei schied sich ein unlösliches Salz ab, das zentrifugiert und an der Zentrifuge zweimal mit 10-proz. Kalilauge gewaschen wurde. Darauf wurde unter Äther mit verd. Schwefelsäure zersetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man als Abdampfrückstand des Äthers 2.2 g 3-Acetoxy-nor-allocholansäure. Sie wurde bis zum konstanten Schmp. 235° aus Aceton umkrystallisiert.

6.057 mg Sbst.: 16.435 mg CO₂, 5.340 mg H₂O.

C₂₀H₄₀O₄ (404.3). Ber. C 74.20, H 9.97. Gef. C 74.00, H 9.87.

17.0 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.22^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$.

Methylester: 0.1 g der reinen Acetoxy-säure wurden mit einem Überschuß von ätherischer Diazo-methan-Lösung versetzt. Da die Reaktion nur sehr langsam verlief, wurde etwas Methanol zugesetzt, worauf die Substanz unter lebhafter Gasentwicklung in Lösung ging. Der Abdampfrückstand wurde aus Methanol umkrystallisiert und zeigte den konstanten Schmp. 189—190°. Der Stoff krystallisiert in feinen Nadeln und stellt ein besonders charakteristisches Derivat dar.

5.644 mg Sbst.: 15.425 mg CO₂, 5.025 mg H₂O.

C₂₀H₄₀O₄ (418.3). Ber. C 74.59, H 10.11. Gef. C 74.54, H 9.96.

24.2 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.31^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$.

3-Oxy-nor-allocholansäure.

0.7 g Acetoxy-säure wurden mit 1.5 g KOH in 25 ccm Alkohol 3 Stdn. gekocht. Die mit verd. Schwefelsäure ausgefällte Oxy-säure wurde in Äther aufgenommen. Der Abdampfrückstand des Äthers zeigte nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Aceton oder Essigester den Schmp. 205—207°. Nadelchen.

5.980 mg Sbst.: 16.270 mg CO₂, 5.650 mg H₂O.

C₂₃H₃₈O₃ (362.3). Ber. C 76.17, H 10.57. Gef. C 76.25, H 10.57.

25.2 mg Sbst. (2 ccm absol. Alkohol, l = 1 dm): $\alpha = +0.26^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$.

Methylester: 0.2 g Oxy-norsäure wurden in Methanol gelöst und mit ätherischem Diazo-methan verestert. Nadeln aus Methanol, Schmp. 169—170°.

6.170 mg Sbst.: 17.310 mg CO₂, 5.890 mg H₂O.

C₂₄H₄₀O₃ (376.3). Ber. C 76.54, H 10.72. Gef. C 76.51, H 10.68.

21.4 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.26^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$.

Bei der Oxydation des acetylierten [3-Oxy-nor-allocholy]-diphenyl-carbinols entstehen, außer der über ihr unlösliches Kaliumsalz isolierten Nor-säure, noch andere Säuren mit löslichen Kaliumsalzen. Sie wurden nicht näher untersucht. Schließlich wurden aus dem von Säuren befreiten Äther noch acetylierte neutrale Oxydationsprodukte erhalten, die durch ½-stdg. Erhitzen auf 70° bei 11 mm Hg von leichtflüchtigen Bestandteilen befreit wurden. Ausbeute 2 g.

3-Acetoxy-bisnor-allocholansäure.

Eine Lösung von 18.0 g 3-Acetoxy-nor-allocholansäure-methylester in 350 ccm absol. Äther und 150 ccm Benzol ließ man zu einer Grignard-Lösung fließen, die aus 15.9 g Magnesium und 103 g Brom-benzol in 300 ccm absol. Äther bereitet wurde. Das Ganze wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, darauf das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand 12 Stdn. auf 100° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte analog den für die Isolierung der Nor-säure gemachten Angaben. Die zur Entfernung von nicht angegriffenem Ester nötige Verseifung wurde in diesem Falle über 8 Stdn. ausgedehnt. Dabei konnte 1.0 g 3-Oxy-nor-allocholansäure zurückgewonnen werden. Die Ausbeute an [3-Oxy-bisnor-allocholy]-diphenyl-carbinol betrug 27 g. Das Reaktionsprodukt war ein gelbes Harz. Es wurde durch 8-stdg. Kochen mit 200 g Essigsäure-anhydrid und 200 ccm Benzol acetyliert. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck als gelbes Harz erhaltene Carbinol-Acetat wurde in 500 ccm Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung ließ man im Laufe von 3 Stdn. 30 g Chromsäure-anhydrid in 20 ccm Wasser und 150 ccm Eisessig bei 100—110° unter Rühren zutropfen. Nach weiterem 5-stdg. Rühren wurde die Oxydations-Lösung, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Es wurden dabei, ebenfalls über ein unlösliches Kaliumsalz, 7.8 g 3-Acetoxy-bisnor-allocholansäure erhalten. Die Säure wurde durch Umlösen aus 90-proz. Aceton, dann aus Essigester gereinigt. Sie krystallisiert in Nadeln und schmilzt bei 225—227°.

5.984 mg Sbst.: 16.250 mg CO₂, 5.245 mg H₂O.

C₂₄H₃₈O₄ (390.3). Ber. C 73.79, H 9.81. Gef. C 74.06, H 9.81.

19.2 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.02^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +2^\circ$.

Methylester: 0.1 g der Acetoxy-säure wurde in Äther-Methanol mit Diazo-methan verestert. Büschelförmig angeordnete Nadeln aus Methanol, Schmp. 128—129°.

5.846 mg Sbst.: 15.920 mg CO₂, 5.285 mg H₂O.

C₂₆H₄₀O₄ (404.3). Ber. C 74.20, H 9.97. Gef. C 74.27, H 10.12.

31.1 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.15^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$.

3-Oxy-bisnor-allocholansäure: 0.5 g Acetoxy-säure wurden mit 1 g KOH in 20 ccm Alkohol 2 Stdn. gekocht. Schon nach kurzem Kochen begann die Abscheidung des in Alkohol schwer löslichen Salzes. Die in Freiheit gesetzte Säure wurde aus Aceton umkrystallisiert und schmolz bei 220°.

5.158 mg Sbst.: 14.295 mg CO₂, 4.915 mg H₂O.

C₂₃H₃₆O₃ (348.3). Ber. C 75.80, H 10.42. Gef. C 75.59, H 10.66.

18.6 mg Sbst. (2 ccm absol. Alkohol, l = 1 dm): $\alpha = +0.16^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$.

Methylester: Darstellung mit Diazo-methan in methylalkohol. Lösung. Krystalle aus Methanol, Schmp. 162—163°.

6.054 mg Sbst.: 16.960 mg CO₂, 5.620 mg H₂O.

C₂₃H₃₈O₃ (362.3). Ber. C 76.17, H 10.57. Gef. C 76.40, H 10.39.

23.4 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.14^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ$.

Die Ausbeute an acetylierten neutralen Oxydationsprodukten betrug 14 g.

3-Acetoxy-ätio-allocholansäure-methylester.

In eine Grignard-Lösung aus 8.5 g Magnesium und 55 g Brom-benzol in 200 ccm absol. Äther wurde eine Lösung von 8.6 g 3-Acetoxy-

bisnor-allocholansäure-methylester in 150 ccm absol. Äther und 150^o ccm Benzol eingetropt. Die Mischung wurde 2¹/₂ Stdn. unter Rückfluß gekocht, darauf das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit 250 ccm Benzol übergossen und das Ganze weitere 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit wurde das Benzol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in bekannter Weise aufgearbeitet. Die Ausbeute an [3-Oxy-ternor-allocholy]-diphenyl-carbinol betrug 12.2 g. Das Carbinol wurde in 90 ccm Benzol und 90 g Essigsäure-anhydrid 8 Stdn. gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum blieb das ölige Acetat des Carbinols zurück. Es wurde in 250 ccm Eisessig gelöst und im Laufe von 5 Stdn. mit einer Lösung von 13 g Chromsäure-anhydrid in 13 ccm Wasser und 150 ccm Eisessig bei 100^o oxydiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 8.0 g acetylierte neutrale Oxydationsprodukte und 1.5 g 3-Acetoxy-ätio-allocholansäure, die über ihr in doppelt-normaler Kalilauge unlösliches Salz isoliert wurde, erhalten. Die Ausbeute an Ätio-säure betrug somit 19.5% d. Th. Durch Einwirkung von Diazo-methan in methylalkohol. Lösung entsteht der Methylester. Blättchen aus Methanol, Schmp. 201—202^o.

4.861 mg Sbst.: 13.100 mg CO₂, 4.080 mg H₂O.

C₂₃H₃₆O₄ (376.3). Ber. C 73.35, H 9.65. Gef. C 73.50, H 9.39.

20.4 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.57^{\circ}$, $[\alpha]_{D}^{20} = +56^{\circ}$.

3-*epi*-Acetoxy-ätio-allocholanon-(17)-Semicarbazon (Androsteron-acetat-Semicarbazon).

Zu einer Lösung von 1.35 g 3-Acetoxy-ätio-allocholansäure-methylester in 50 ccm absol. Äther und 50 ccm Benzol fügte man eine Grignard-Lösung aus 1.94 g Magnesium und 12.6 g Brom-benzol in 65 ccm absol. Äther hinzu. Bei der Aufarbeitung wurden 1.8 g [3-Oxy-ätio-allocholy]-diphenyl-carbinol erhalten. Das Carbinol wurde in einer nicht zu kleinen Retorte bei 1 mm Hg auf 150^o erhitzt. Dabei erfolgte unter starkem Schäumen Abspaltung von Wasser. Nach beendeter Wasser-Abspaltung wurde die Temperatur langsam bis 200^o gesteigert. Die bis zu dieser Temperatur übergegangenen Anteile wurden verworfen. Die Hauptmenge der Substanz wurde bei 0.0001 mm Hg und 260^o übergetrieben. Es wurden 1.1 g Destillat erhalten, das durch 8-stdg. Erhitzen mit 10 ccm Benzol und 10 g Essigsäure-anhydrid acetyliert wurde. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhaltene Produkt wurde in 200 ccm Chloroform gelöst und durch die Lösung bei 0^o 25 Min. lang Ozon geleitet. Dabei wurde die vorher gelbe Lösung völlig farblos und etwas trübe. Das Chloroform wurde dann bei 25^o im Vakuum verjagt und der Rückstand mit 50 ccm Eisessig 1 Stde. auf 95^o erwärmt. Nach dieser Zeit verdampfte man den Eisessig, nahm in 300 ccm Äther auf und schüttelte zur Entfernung von geringen Mengen saurer Substanzen 5-mal mit 25 ccm doppelt-normaler Kalilauge aus. Nach dem Verdampfen des Äthers wurden 1.0 g Neutralteil erhalten.

Die Lösung dieser Substanz in 10 ccm Alkohol wurde mit einer Lösung von Semicarbazid-Acetat vereinigt, die aus 1.5 g Semicarbazid-Hydrochlorid in 5 ccm Wasser und 1.5 g Kaliumacetat in 15 ccm Methanol bereitet worden war. Die Mischung wurde 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die abgeschie-

denen Krystalle wurden heiß abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Man löste 2-mal aus Alkohol-Benzol (1:1) um und erhielt reines Androsteron-acetat-Semicarbazon vom Schmp. 272—273° unt. Zers.

5.681 mg Sbst.: 14.220 mg CO₂, 4.425 mg H₂O.

C₂₂H₃₆O₃N₃ (389.3). Ber. C 67.81, H 9.06. Gef. C 68.27, H 8.72.

Das Semicarbazon wurde mit alkohol. Schwefelsäure gespalten und das Spaltungsprodukt aus Cyclohexan umkrystallisiert. Schmp. 179—180°.

6.124 mg Sbst.: 17.680 mg CO₂, 5.730 mg H₂O.

C₁₉H₃₀O₂ (290.2). Ber. C 78.56, H 10.34. Gef. C 78.73, H 10.41.

25.2 mg Sbst. (2 ccm absol. Alkohol, l = 1 dm): $\alpha = +1.19^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +94^\circ$.

Aufarbeitung der neutralen Oxydationsprodukte des systematischen Abbaus: 50 g der gesammelten neutralen Produkte wurden in 200 ccm Alkohol gelöst und mit einer alkohol. Lösung von 7 g Semicarbazid-Acetat 8 Stdn. gekocht. Die Lösung wurde von den abgeschiedenen Krystallen heiß abgesaugt. Das erhaltene Produkt wurde mehrmals aus Benzol-Alkohol (1:1) umkrystallisiert, wobei reines Androsteron-acetat-Semicarbazon vom Schmp. 273—274° unt. Zers. erhalten wurde.

4.525 mg Sbst.: 0.428 ccm N (23°, 757 mm).

C₂₂H₃₆O₃N₃ (389.3). Ber. N 10.80. Gef. N 10.87.

epi-Sitostanol.

83 g Sitostanon¹³⁾ wurden mit 2 l Eisessig versetzt und nach Zusatz von 30 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 4 g Platinoxid bei 60° hydriert. Nach 2 Stdn. war die berechnete Wasserstoff-Menge aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt wurde mit Wasser ausgefällt und nach 1-tägigem Stehen abgesaugt. Zur Verseifung des bei der Hydrierung entstandenen Acetates wurde in 4 l heißem Alkohol gelöst und nach Zusatz von 60 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm Wasser 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach 12 Stdn. wurde abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 58 g. Schmp. 203°.

5.576 mg Sbst.: 17.060 mg CO₂, 6.325 mg H₂O.

C₂₈H₅₂O (416.4). Ber. C 83.57, H 12.59. Gef. C 83.44, H 12.69.

0.1518 mg Sbst. (10 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.40^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$.

epi-Sitostanol-Acetat: 50 g *epi*-Sitostanol wurden in 500 ccm Benzol und 350 ccm Essigsäure-anhydrid 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde dann unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft und der Rückstand in 3 l Methanol durch 1/2-stdg. Kochen unter Rückfluß gelöst. Am folgenden Tag wurde abgesaugt und aus Methanol umkrystallisiert. Blättchen vom Schmp. 88°, Ausbeute 48 g.

6.171 mg Sbst.: 18.380 mg CO₂, 6.550 mg H₂O.

C₃₁H₅₄O₂ (458.4). Ber. C 81.15, H 11.87. Gef. C 81.23, H 11.88.

0.1570 g Sbst. (10 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.44^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +28^\circ$.

Oxydation von *epi*-Sitostanol-Acetat: 74 g Acetat wurden in 3 l Eisessig unter Erwärmen auf etwa 100° gelöst. Im Laufe von 6 Stdn. wurden dann bei der gleichen Temperatur unter dauerndem Rühren 160 g Chromsäure-anhydrid in 100 ccm Wasser und 400 ccm Eisessig zugetropft. Nach weiterem 8-stdg. Rühren bei 90° wurde die Lösung möglichst weitgehend unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser

¹³⁾ vergl. Windaus u. Rahlén, Ztschr. physiol. Chem. **101**, 232 [1918].

aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Die beim Ausschütteln der Äther-Lösung mit 2-n. Natronlauge abgeschiedenen, schwer löslichen Natriumsalze wurden durch Zentrifugieren niedergeschlagen. Das Zentrifugat wurde dann in 2-n. Natronlauge aufgeschlämmt und zur Verseifung 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Es wurde darauf wieder zentrifugiert, der Niederschlag mit Natronlauge, Wasser und schließlich Äther gewaschen. Das Natriumsalz wurde dann unter Äther mit verd. Schwefelsäure zersetzt; die Äther-Lösung der Säure wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung der Säure erfolgte zweckmäßig über das Acetat des Methylesters. Die ätherische Lösung wurde daher mit Diazo-methan verestert und der Ester nach Abdampfen des Äthers mit 50 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Zusatz von 100 ccm Methanol und 24-stdg. Stehen erhielt man den 3-Acetoxy-nor-allocholansäure-methylester, der nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Methanol bei 188—189° schmolz.

4.652 mg Sbst.: 12.740 mg CO_2 , 4.215 mg H_2O .

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (418.3). Ber. C 74.59, H 10.11. Gef. C 74.69, H 10.14.

25.1 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, $l = 1 \text{ dm}$): $\alpha = +0.33^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$.

Die ätherische Lösung der neutralen Oxydationsprodukte wurde zur Trockne verdampft und mit 150 ccm heißem Methanol aufgenommen. Es krystallisierten beim Stehen bei 0° 11.8 g Ausgangsmaterial aus. Es wurde hiervon abgesaugt und die Lösung zur Trockne verdampft; die flüchtigen Oxydationsprodukte wurden durch eine Wasserdampf-Destillation entfernt. Der Kolben-Inhalt wurde ausgeäthert und der Äther-Rückstand in 200 ccm Alkohol gelöst. Nach Zusatz einer Lösung von Semicarbazid-Acetat und mehrstdg. Kochen unter Rückfluß erhielt man einen Niederschlag, der abgesaugt, mit Wasser und Äther gewaschen wurde. Umkrystallisation aus Alkohol + Benzol (1:1) lieferte das bei 273° schmelzende Acetat des 3-*epi*-Oxy-ätio-allocholanon-(17)-Semicarbazons.

5.433 mg Sbst.: 13.510 mg CO_2 , 4.460 mg H_2O . — 5.210 mg Sbst.: 0.485 ccm N (23°, 760 mm):

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_3$ (389.3). Ber. C 67.81, H 9.07, N 10.79.

Gef. „ 67.82, „ 9.19, „ 10.74.

Zur Spaltung wurden 200 mg Semicarbazon mit 50 ccm Alkohol und 25 ccm 5-n. Schwefelsäure 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser wurde ausgeäthert und die Äther-Lösung mit 8-proz. Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Der Äther-Rückstand zeigte nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Cyclohexan einen Schmelzpunkt von 182°

4.586 mg Sbst.: 13.190 mg CO_2 , 4.220 mg H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (290.2). Ber. C 78.55, H 10.41. Gef. C 78.44, H 10.30.

26.1 mg Sbst. (2 ccm Alkohol, $l = 1 \text{ dm}$): $\alpha = +1.22^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +93^\circ$.

Stigmastanon-Hydrat.

Das Stigmastanon wurde nach der Vorschrift von Windaus und Brunken¹⁴⁾ bereitet. Bei einem Ansatz wurde anstatt des von den genannten Verfassern beschriebenen Ketons ein Hydrat des Stigmastanons erhalten. 35 g Stigmastanol wurden in 3.5 l Eisessig unter Erwärmen gelöst. Bei einer Temperatur von 55° wurde unter dauerndem Rühren eine Lösung von 10.5 g Chromsäure-anhydrid in 10 ccm Wasser eingetropfelt und eine

¹⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. **140**, 49 [1924].

weitere Stunde bei der gleichen Temperatur gerührt. Unter Kühlung mit Eiswasser wurden anschließend 5 l Wasser hinzugefügt, das ausgeschiedene Produkt abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und in Äther aufgenommen. Die Äther-Lösung wurde mit 2-n. Kalilauge entsäuert und hinterließ nach der üblichen Verarbeitung einen festen Rückstand, der aus Methanol und nochmals aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Farblose Blättchen vom Schmp. 81—82°. Leicht löslich in Petroläther, Normalbenzin, Essigester, Benzol, Toluol, Xylol.

5.310 mg Sbst.: 15.650 mg CO₂, 5.765 mg H₂O.

C₂₉H₅₀O, H₂O (432.4). Ber. C 80.48, H 12.12. Gef. C 80.38, H 12.15.

298.8 mg Sbst. (10 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.69^{\circ}$, $[\alpha]_D^{19} = +23^{\circ}$.

Oxim: 0.42 g Stigmastanon-Hydrat wurden in 40 ccm absol. Alkohol gelöst und nach Zusatz einer konz. wäßrigen Lösung von 0.5 g Hydroxylamin-Hydrochlorid und 1 g kryst. Natriumacetat 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach Stehen über Nacht wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt und mehrfach aus Alkohol umkrystallisiert. Feine, verfilzte, farblose Nadeln vom Schmp. 219°.

3.977, 5.659 mg Sbst.: 11.830, 16.835 mg CO₂, 4.335, 6.070 mg H₂O. — 5.379 mg Sbst.: 0.156 ccm N (24°, 752 mm).

C₂₉H₅₁ON (429.4). Ber. C 81.04, H 11.97, N 3.26.

Gef. „ 81.12, 81.13, „ 12.20, 12.00, „ 3.30.

264.5 mg Sbst. (10 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.79^{\circ}$, $[\alpha]_D^{22} = +30^{\circ}$.

Aus dem Stigmastanon-Hydrat wurde durch Behandlung mit Benzoylchlorid in Pyridin-Lösung das wasser-freie Keton erhalten. Feine, farblose Nadeln, Schmp. 157°.

4.502 mg Sbst.: 13.860 mg CO₂, 4.850 mg H₂O.

C₂₉H₅₀O (414.4). Ber. C 83.98, H 12.16. Gef. C 83.96, H 12.06.

200.1 mg Sbst. (10 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.84^{\circ}$, $[\alpha]_D^{19} = +42^{\circ}$.

epi-Stigmastanol.

37.3 g Stigmastanol wurden in einer Mischung von 900 ccm 96-proz. Eisessig und 18 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure in Gegenwart von 1.7 g Platin bei 60° mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoff-Aufnahme kam nach 2¹/₂ Stdn. von selbst zum Stillstand, sie entsprach 1 Mol. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum auf ein Volumen von 400 ccm eingengt und nach Zusatz von 80 ccm Wasser kalt gerührt. Das ausgeschiedene Roh-acetat des *epi*-Stigmastanols wurde abgesaugt, in 360 ccm Alkohol heiß gelöst und nach Zusatz einer Lösung von 30 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Wasser 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Schließlich wurden 600 ccm Wasser hinzugefügt; der rohe Alkohol wurde abgesaugt, gründlich mit Wasser ausgewaschen und nach dem Trocknen durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt. Beim Erkalten der alkohol. Lösung schied sich das *epi*-Stigmastanol in prachtvollen, farblosen Nadeln ab, die bei 200° schmolzen. Die Ausbeute an reinem Material betrug 26 g.

202.2 mg Sbst. (10 ccm Chloroform, l = 1 dm): $\alpha = +0.505^{\circ}$, $[\alpha]_D^{21} = +25^{\circ}$.

Acetat: 26 g *epi*-Stigmastanol wurden in 195 ccm trockenem Benzol gelöst und nach Zusatz von 182 g Essigsäure-anhydrid 8 Stdn. in einem Bade von 96° am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde dann im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand aus Methanol umkrystalli-

siert. Es wurden so 26 g reines *epi*-Stigmastanol-Acetat in prachtvollen, farblosen Nadeln vom Schmp. 85° erhalten.

4.993 mg Sbst.: 14.900 mg CO₂, 5.345 mg H₂O.

C₃₁H₅₄O₂ (458.4). Ber. C 81.15, H 11.87. Gef. C 81.39, H 11.98.

211.1 mg Sbst. (10 ccm Chloroform, l = 1 dm): α = +0.58°, [α]_D²⁰ = +27°.

Oxydation von *epi*-Stigmastanol-Acetat: 46 g Acetat wurden in 1840 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst. Unter dauerndem Rühren wurde im Verlaufe von 6 Stdn. eine Lösung von 75 g Chromsäure-anhydrid in 46 ccm Wasser und 230 ccm Eisessig bei einer Temperatur von 95° tropfenweise zugegeben. Das Ganze wurde weitere 6 Stdn. bei 95° gerührt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und Äther in Lösung gebracht; die wäßrige Schicht wurde erschöpfend ausgeäthert. Den vereinigten Äther-Lösungen wurden die sauren Abbauprodukte durch Ausschütteln mit Natronlauge entzogen. Dabei entstand ein Brei schwerlöslicher Natriumsalze, die abgeschleudert wurden. Das Schleudergut wurde wiederholt mit 1/2-n. Natronlauge und mit Äther gewaschen. Schließlich wurden die Abbau-Säuren aus den schwerlöslichen Salzen in üblicher Weise in Freiheit gesetzt und mittels ätherischer Diazo-methan-Lösung methyliert. Durch Krystallisation aus Methanol erhielt man den schwerlöslichen 3-Acetoxy-nor-allocholansäure-methylester vom Schmp. 189°.

5.948 mg Sbst.: 16.210 mg CO₂, 5.360 mg H₂O.

C₂₆H₄₂O₄ (418.3). Ber. C 74.59, H 10.11. Gef. C 74.33, H 10.08.

253.5 mg Sbst. (10 ccm Chloroform, l = 1 dm): α = +0.65°, [α]_D¹⁹ = +26°.

Die ätherische Lösung, welche die neutralen Abbauprodukte enthielt, wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in möglichst wenig Alkohol siedend heiß gelöst. Nach dem Erkalten wurde das auskrystallisierte Ausgangsmaterial (9.5 g) abgesaugt, das Filtrat mit Wasserdampf behandelt, und das nicht-flüchtige Material in alkohol. Lösung mit 9 g Semicarbazid-Acetat erwärmt. Das ausgeschiedene Roh-semicarbazon wurde durch Extraktion mit Äther, Auskochen mit Wasser und Umkrystallisieren aus Benzol-Alkohol gereinigt. Man erhielt so das bei 273° schmelzende Semicarbazon des Androsteron-Acetats.

5.576 mg Sbst.: 13.910 mg CO₂, 4.560 mg H₂O. — 4.962 mg Sbst.: 0.470 ccm N (23°, 752 mm).

C₂₂H₃₅O₂N₃ (389.3). Bre. C 67.81, H 9.06, N 10.80.

Gef. „ 68.04, „ 9.15, „ 10.81.

25.9 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, l = 1 dm): α = +0.92°, [α]_D²⁴ = +71°.

3-Oxy-allocholansäure aus *epi*-Cholestanol-Acetat.

120 g Acetat wurden nach der Vorschrift von Ruzicka und Mitarbeitern¹⁾ oxydiert. Der bei der Aufarbeitung anfallende Brei schwer löslicher Natriumsalze wurde nach Verseifung in üblicher Weise gereinigt, und die Säure in Freiheit gesetzt. Die Ausbeute an Roh-säure betrug 12 g, die zur Reinigung mehrfach aus Essigester umkrystallisiert wurden. Farblose Nadelchen, Schmp. 209°.

5.276 mg Sbst.: 14.830 mg CO₂, 5.045 mg H₂O.

C₂₄H₄₀O₃ (376.3). Ber. C 76.53, H 10.71. Gef. C 76.66, H 10.70.

101.0 mg Sbst. (10 ccm Chloroform, l = 1 dm): α = +0.29°, [α]_D²⁴ = +29°.

Methylester: In üblicher Weise mit Diazo-methan bereitet. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 164—165°.

5.949 mg Sbst.: 16.695 mg CO₂, 5.695 mg H₂O.

C₂₆H₄₂O₃ (390.3). Ber. C 76.86, H 10.84. Gef. C 76.54, H 10.71.

Acetat des Methylesters: Dargestellt durch Erhitzen des Methyl-esters mit Essigsäure-anhydrid. Blättchen aus Methanol, Schmp. 147—148°.

4.017 mg Sbst.: 11.050 mg CO₂, 3.775 mg H₂O.

C₂₇H₄₄O₄ (432.3). Ber. C 74.95, H 10.25. Gef. C 75.02, H 10.52.

20.0 mg Sbst. (2 ccm Chloroform, l = 1 dm): α = +0.21°, [α]_D²⁰ = +21°.

358. C. Weygand und L. Mensdorf: Zur chemischen Morphologie in homologen Reihen (mitbearbeitet von F. Strobel).

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 10. August 1935.)

Frühere Beobachtungen¹⁾ über morphologische Verwandtschafts-Beziehungen am Chalkon und seinen niedrigen *p'*-Homologen ließen es löhrend erscheinen, entsprechende Untersuchungen an einer größeren Zahl von Gliedern dieser homologen Reihe durchzuführen. Die von uns größtenteils neu aufgebauten, hier besprochenen Substanzen sind mit ihren polymorphen Formen in Tabelle I zusammengestellt.

I. Formentabelle.

1) Chalkon	59, 57, 48, 49, 28, 18.	C ₆ H ₅ ·CH:CH·CO·C ₆ H ₅
2) <i>p'</i> -Methyl-chalkon	75, 57, 56, 55, 46, 48, 45.	C ₆ H ₅ ·CH:CH·CO·C ₆ H ₄ ·CH ₃ (<i>p</i>)
3) <i>p'</i> -Äthyl-chalkon	63, 47.	—CH ₂ ·CH ₃
4) <i>p'</i> - <i>n</i> -Propyl-chalkon	47, 33.	—CH ₂ ·CH ₂ ·CH ₃
5) <i>p'</i> - <i>i</i> -Propyl-chalkon	65, 45, 18.	—CH < $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
6) <i>p'</i> - <i>n</i> -Butyl-chalkon	35, 33, 28.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃
7) <i>p'</i> - <i>i</i> -Butyl-chalkon	71, 69.	—CH ₂ —CH < $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
8) <i>p'</i> - <i>tert.</i> -Butyl-chalkon	98, 62.	—C(CH ₃) ₃
9) <i>p'</i> - <i>n</i> -Amyl-chalkon	51, 33.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃
10) <i>p'</i> - <i>i</i> -Amyl-chalkon	50, 46, 45, 44.5, 36.	—CH ₂ —CH ₂ —CH < $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
11) <i>p'</i> - <i>tert.</i> -Amyl-chalkon	121.	—C < $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ CH ₂ —CH ₃
12) <i>p'</i> - <i>n</i> -Hexyl-chalkon	52, 46, 44.	—(CH ₂) ₅ —CH ₃
13) <i>p'</i> - <i>n</i> -Heptyl-chalkon	43, 35, 33.	—(CH ₂) ₆ —CH ₃
14) <i>p'</i> - <i>n</i> -Octyl-chalkon	38, 40, 35.	—(CH ₂) ₇ —CH ₃
15) <i>p'</i> - <i>n</i> -Nonyl-chalkon	43.	—(CH ₂) ₈ —CH ₃

Die Schmelzpunkte sind in der Stabilitäts-Reihenfolge für gewöhnliche Raum-Temperatur aufgeführt.

¹⁾ C. Weygand, A. 472, 143 [1929].