

Durch 1-stdg. Kochen von *allo*-Pregnandion mit der  $2\frac{1}{8}$ -fachen Menge Semicarbazid-Acetat wurde ein Monosemicarbazon erhalten vom Roh-schmelzpunkt  $238^{\circ}$ , das nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol einen Schmelzpunkt von  $245^{\circ}$  (unt. Zers.) zeigte.

3.258 mg Sbst.: 0.305 ccm N ( $22^{\circ}$ , 762 mm).

$C_{22}H_{35}O_2N_3$ . Ber. N 11.25. Gef. N 10.86.

Die Mutterlaugen vom *allo*-Pregnandion wurden im Hochvakuum fraktioniert; die bei  $75^{\circ}$  übergehenden Anteile wurden aus verd. Alkohol bis zum konstanten Schmp.  $123^{\circ}$  umkrystallisiert. Eine Misch-Schmelzprobe mit Pregnandion zeigte keine Depression. Ausbeute: insgesamt etwa 43 mg aus beiden Ansätzen.

#### Hydrierung von Pregnenol-(3)-on-(20) (III).

150 mg Pregnenol-(3)-on-(20)-acetat<sup>b)</sup> wurden mit 316 mg Platin-Mohr in 120 ccm Eisessig hydriert. Die aufgenommene Wasserstoff-Menge entsprach 2 Mol. Das Hydrierungsprodukt wurde durch 1-stdg. Kochen mit 40 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge verseift. Das mit Wasser gefällte und in Äther aufgenommene Verseifungsprodukt wurde in Eisessig-Lösung übergeführt und mit  $CrO_3$  ( $4\frac{1}{2}$  Atome O) bei  $15-20^{\circ}$  oxydiert. Ausbeute 90 mg, Schmp.  $193-197^{\circ}$ . Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Aceton stieg der Schmelzpunkt auf  $200.5^{\circ}$ , und die Mischprobe mit *allo*-Pregnandion ergab keine Depression. In den Mutterlaugen konnte kein Pregnandion nachgewiesen werden.

### 412. Adolf Butenandt, Kurt Tscherning und Günter Hanisch: Über einige neue Vertreter der Androsteron-Gruppe.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 19. Oktober 1935.)

Die seit einiger Zeit von uns durchgeführte systematische chemische Abwandlung des männlichen Prägnanzstoffes Dehydro-androsteron (I) hat einen dreifachen Sinn: 1) Es interessiert uns die Frage nach dem Grade der Spezifität der männlichen Keimdrüsen-Hormon-Wirkung, nachdem diese als Kennzeichen einer Stoffgruppe („Androsteron-Gruppe“) erkannt wurde. 2) In den natürlichen Ausgangsmaterialien für die männlichen Prägnanzstoffe (Harn, Hoden) findet sich eine größere Zahl von Vertretern der Androsteron-Gruppe mit mehr oder minder ausgeprägter physiologischer Aktivität; einige dieser (z. T. seit längerer Zeit isolierten) Substanzen bedürfen noch der Ermittlung ihrer Konstitution, was oft wegen der Kostbarkeit der Naturstoffe leichter auf indirektem („synthetischem“) Wege gelingt; die Identifizierung des Testosterons mit dem aus Dehydro-androsteron bereiteten  $\Delta^4$ -Androstenol-(17)-on-(3)<sup>1)</sup> war ein besonderer Erfolg dieser Arbeitsweise! 3). Dehydro-androsteron kann als Muttersubstanz der Androsteron- und der Oestron-Gruppe aufgefaßt werden<sup>2)</sup>; seine Abwand-

<sup>1)</sup> Butenandt u. Hanisch, B. **68**, 1859 [1935], Ztschr. physiol. Chem. (im Druck); Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 1264 [1935].

<sup>2)</sup> Butenandt, Mitteil. d. Univ.-Bund., Göttingen **15**, Heft 2 [1934]; Dtsch. med. Wchschr. **1935**, 781.

lungsprodukte interessieren uns daher in mehrfacher Hinsicht im Rahmen von Untersuchungen über die Genese der Keimdrüsen-Hormone<sup>3)</sup>.

Wir geben im folgenden eine kurze Charakterisierung neuer Vertreter der Androsteron-Gruppe, die aus Dehydro-androsteron dargestellt wurden:

1) Iso-androstandiol [*allo*-Ätiocholan-diol-(3.17)] (III).

Iso-androsteron<sup>4)</sup> (II) unterscheidet sich vom Androsteron nur in der räumlichen Anordnung der Hydroxylgruppe am C<sup>3</sup>, es ist 7-mal geringer wirksam als Androsteron. Da die Aktivität des Androsterons bei der Reduktion der Carbonylgruppe am C<sup>17</sup> zur Hydroxylgruppe um den dreifachen Betrag steigt („Androstandiol“<sup>5)</sup>), haben wir uns für die Frage interessiert, ob beim Ersatz der Carbonylgruppe im Iso-androsteron durch eine Hydroxylgruppe ebenfalls eine Wirksamkeits-Steigerung eintritt. Wir bereiteten das Iso-androstandiol (III) durch Behandlung von Iso-androsteron<sup>6)</sup> mit Natrium und Propylalkohol oder mit Aluminium-Amalgam; es krystallisiert aus verd. Alkohol in Blättchen vom Schmp. 163—164<sup>0</sup> (unkorr.) und bildet ein in langen Nadeln erhältliches Diacetat vom Schmp. 123—124<sup>0</sup> (unkorr.). Obwohl Iso-androstandiol die Hydroxylgruppe am C<sup>3</sup> in der Normalstellung enthält, bildet es mit Digitonin keine schwerlösliche Additionsverbindung. Iso-androstandiol ist im Hahnenkamm-Test wirksam, nach den bisherigen Versuchen übertrifft es das Iso-androsteron nicht sehr weitgehend in der Aktivität. Die K.-E. dürfte bei etwa 1 mg (gegenüber 1.4 mg des Iso-androsterons) liegen.

2) Androstanol-(17)-on(3) [*allo*-Ätiocholanol-(17)-on-(3)] (IV).

Von besonderem Interesse erschien uns die Darstellung des Androstanol-(17)-ons-(3) (IV), das sich vom Androsteron durch den gegenseitigen Austausch von Carbonyl- und Hydroxylgruppe ableitet. Da das Androstandion<sup>7)</sup> (V) bereits physiologisch hoch aktiv ist<sup>8)</sup> und im Testosteron (VI)<sup>9)</sup> der bisher höchstwirksame Stoff der Androsteron-Gruppe vorliegt, war auch im Androstan-ol-(17)-on-(3) (IV) ein hochwirksamer Prägnanzstoff zu vermuten. Wir bereiteten dieses Oxy-keton auf zwei verschiedenen Wegen:

<sup>3)</sup> Butenandt u. Kudzus, Ztschr. physiol. Chem. (im Druck).

<sup>4)</sup> L. Ruzicka u. Mitarbeiter, Helv. chim. Acta 17, 1393, 1395 [1934]; Butenandt u. Cobler, Ztschr. physiol. Chem. 234, 218 [1935].

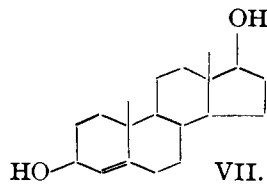
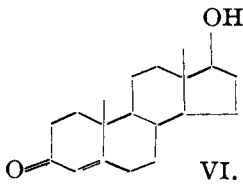
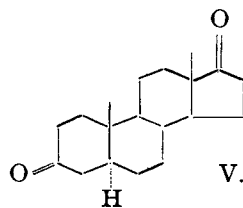
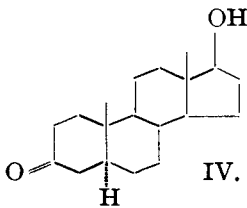
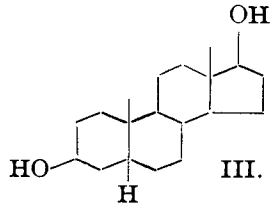
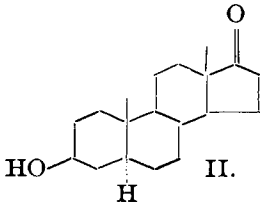
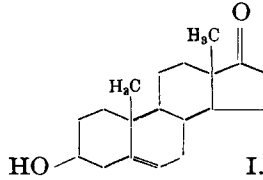
<sup>5)</sup> Butenandt u. Tscherning, Ztschr. physiol. Chem. 234, 224 [1935].

<sup>6)</sup> Dargestellt durch katalytische Hydrierung von Dehydro-androsteron; s. Ztschr. physiol. Chem. 234, 221 [1935].

<sup>7)</sup> Butenandt u. Tscherning, Ztschr. physiol. Chem. 229, 181 [1934].

<sup>8)</sup> Die Kapaunen-Einheit des Androstandions wurde von uns früher (Ztschr. physiol. Chem. 229, 190 [1934]) zu etwa 400  $\gamma$  angegeben; nach neueren Versuchen ist das Diketon höher wirksam, die K.-E. dürfte bei etwa 300  $\gamma$  liegen. E. Tschopp, Nature 136, 258 [1935], hat gezeigt, daß dem Androstandion eine sehr hohe Wirksamkeit im Vesiculardrüsen-Test zukommt und darauf hingewiesen, daß der von japanischen Autoren (Ogata u. Hirano, Journ. Pharmac. Soc. Japan 54, 199 [1934]) aus Hoden isolierte Stoff vielleicht mit dem Androstandion identisch ist.

<sup>9)</sup> David, Dingemans, Freund u. Laqueur, Ztschr. physiol. Chem. 233, 281 [1935]; Acta brevia Neerl. 5, Heft 5/6 [1935]; Butenandt u. Hanisch, B. 68, 1859 [1935]; Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta 18, 1264 [1935].



Das oben beschriebene Iso-androstandiol-diacetat wurde nach der früher<sup>10)</sup> ausgearbeiteten Methode einer partiellen Verseifung unterworfen, die in erster Linie zur Abspaltung der Acetylgruppe am C<sup>3</sup> führt. Das Iso-androstandiol-monoacetat-(17) wurde mit Chromsäure dehydriert, das entstandene Acetat des Androstanol-(17)-ons-(3) als Semicarbazon gefällt, dieses gespalten und zum gewünschten Oxy-keton (IV) verseift. Dasselbe Oxy-keton wurde in guter Ausbeute durch katalytische Hydrierung des Testosterons (VI) gewonnen; obwohl wir uns an die von Grasshof<sup>11)</sup> angegebene Methode der Hydrierung (ätherische Lösung, Palladium-Mohr) hielten, die in erster Linie zu Verbindungen der *cis*-(Koprosterin-)Reihe führen soll, erhielten wir ganz bevorzugt das der *trans*-Reihe angehörende Androstanol-(17)-on-(3) neben dem oben beschriebenen Iso-androstandiol (III)<sup>12)</sup>.

<sup>10)</sup> B. **67**, 1893 [1934], **68**, 1859 [1935].

<sup>11)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **223**, 251 [1934].

<sup>12)</sup> Ähnliche Beobachtungen machte Hr. Paland, der bei der katalytischen Hydrierung des  $\Delta^4$ -Androstendions-(3.17) nach derselben Methode lediglich das der *trans*-Reihe angehörende Androstandion faßte.

Das Androstanol-(17)-on-(3) (IV) kristallisiert in Nadeln, die — wie Androsteron — bei 178° (unkorr.) schmelzen. Die optische Drehung beträgt  $[\alpha]_D^{20} = +32.4^\circ$  (in Alkohol). Es liefert ein bei 157° (unkorr.) schmelzendes Acetat und ein Oxim von Schmp. 209° (unkorr.). Bei vorsichtiger Oxydation liefert es das Androstandion vom Schmp. 133° (unkorr.).

Das neue Oxy-keton (IV) der Androsteron-Gruppe ist im Hahnenkamm-Test sehr hochwirksam. Nach den bisher vorliegenden Messungen bringt es mit 200  $\gamma$  als Injektions-Dosis ein Flächen-Wachstum des Kammes um 45.7%, mit 50  $\gamma$  ein solches um 20.6% hervor! Danach übertrifft es das ihm so nahe verwandte Androsteron wesentlich in der Wirksamkeit!

### 3) $\Delta^{4,5}$ -Androstendiol-(3.17) (VII).

Wie oben erwähnt wurde, liegt im Testosteron (VI)<sup>9)</sup> der bisher am höchsten wirksame Vertreter der Androsteron-Gruppe vor. Es interessierte uns, wie die Aktivität dieses Stoffes sich verändert, wenn man die Carbonylgruppe am C<sup>3</sup> durch eine sekundäre Hydroxylgruppe ersetzt. Die Reduktion der Ketogruppe gelang uns durch Behandlung des Testosterons mit Aluminium-isopropylat. Das entstehende Diol (VII) kristallisiert aus verd. Alkohol in verfilzten Nadeln vom Schmp. 155.5° (unkorr.); es liefert mit Tetranitro-methan in Chloroform eine Gelbfärbung und mit Trichlor-essigsäure (zum Unterschied von Dehydro-androsteron und Testosteron) innerhalb von 10 Min. eine violette Färbung, was nach Rosenheim<sup>13)</sup> für  $\Delta^{4,5}$ -ungesättigte Sterin-alkohole charakteristisch sein soll. Mit Digitonin bildet das neue ungesättigte Diol eine Additionsverbindung, die wegen ihrer großen Löslichkeit jedoch erst aus stark wasser-haltiger Lösung ausfällt. Eine weitere Charakterisierung des dem *allo*-Cholesterin nahestehenden  $\Delta^{4,5}$ -Androstendiols-(3.17) muß noch erfolgen, insbesondere ist durch die Darstellung von Derivaten seine Einheitlichkeit sicher zu erweisen. Wir erwähnen das Reduktionsprodukt des Testosterons in diesem Zusammenhang bereits, da das Ergebnis der physiologischen Prüfung uns besonders interessant erscheint: Es ist überraschend, daß das neue ungesättigte Diol (VII) offenbar eine nur sehr geringe Wirksamkeit im Hahnenkamm-Test aufweist. In den bisher durchgeführten Versuchen ließ sich mit 350  $\gamma$  als Injektions-Dosis kein Wachstum des Kammes erzielen.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen neuen Vertreter der Androsteron-Gruppe werden in bezug auf ihre physiologische Wirksamkeit nach verschiedenen Richtungen weiter untersucht; über diese Versuche wird später in größerem Zusammenhang zu berichten sein.

Auf eine Reihe weiterer Abwandlungsprodukte des Dehydro-androsterons kommen wir in Kürze zurück.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, für die Unterstützung unserer Arbeit.

### Beschreibung der Versuche.

Iso-androstandiol (*allo*-Ätiocholandiol-3.17) (III).

350 mg Iso-androsteron, durch katalytische Hydrierung des Dehydro-androsterons dargestellt, wurden in 40 ccm *n*-Propylalkohol gelöst und während

<sup>13)</sup> Biochem. Journ. 23, 47 [1929].

1 $\frac{1}{2}$  Stdn. unter Sieden mit kleinen Stückchen Natrium versetzt, bis das Metall sich nicht mehr löste. Das durch Wasser-Zusatz gefällte Reaktionsprodukt wurde aus verd. Alkohol umgelöst: 206 mg Iso-androstandiol in Blättchen vom Schmp. 164 $^{\circ}$  (unkorr.);  $[\alpha]_D^{20} = +4.2^{\circ}$ .

3.681 mg Sbst.: 10.500 mg CO $_2$ , 3.700 mg H $_2$ O.  
 C $_{19}$ H $_{32}$ O $_2$ . Ber. C 78.01, H 11.04.  
 Gef. ,, 77.80, ,, 11.24.

Diacetat: 98.7 mg Iso-androstandiol wurden 15 Min. mit 2 ccm Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Das Acetat wurde aus verd. Alkohol umgelöst: 92.7 mg in Nadeln vom Schmp. 123—124 $^{\circ}$  (unkorr.).

4.986 mg Sbst.: 13.405 mg CO $_2$ , 4.260 mg H $_2$ O.  
 C $_{23}$ H $_{36}$ O $_4$ . Ber. C 73.35, H 9.64.  
 Gef. ,, 73.33, ,, 9.58.

#### Androstanol-(17)-on-(3) [*allo*-Ätiocholanol-(17)-on-(3)] (IV).

1) Aus Iso-androstandiol: 770 mg Iso-androstandiol-diacetat (Schmp. 123—124 $^{\circ}$ ) wurden mit 91.2 mg Ätzkali in 300 ccm Methanol 23 Stdn. bei 15—20 $^{\circ}$  sich selbst überlassen. Die Reaktions-Lösung wurde nach dem Verdünnen mit Wasser ausgeäthert; die ätherische Lösung enthielt 473 mg eines bei 95—121 $^{\circ}$  schmelzenden Stoff-Gemisches, das im vorliegenden Versuch nicht fraktioniert, sondern unmittelbar in 30 ccm Eisessig mit 141.6 mg Chromtrioxyd 1 Tag bei 15—20 $^{\circ}$  oxydiert wurde. Die mit Wasser fällbaren Reaktionsprodukte wurden abfiltriert und in alkohol. Lösung mit Semicarbazid-Acetat umgesetzt. Das Semicarbazon wurde mit alkohol. Schwefelsäure gespalten und die anfallende Keton-Fraktion durch Erwärmen mit 3-n. methylalkohol. Kalilauge verseift. Das Androstanol-(17)-on-(3) wurde aus verd. Alkohol und verd. Aceton umgelöst. Ausbeute: 97.4 mg.

2) Aus Testosteron durch Hydrierung: 155 mg Androstenol-(17)-on-(3) (Testosteron) wurden in absol. Äther in Gegenwart von Palladium-Mohr mit Wasserstoff geschüttelt<sup>14)</sup>. Die Wasserstoff-Aufnahme war in 5 Min. 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 Stdn. 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 Schmp. 237—243 $^{\circ}$  (unkorr.) erhalten.

Die Alkohol-Äther-Waschlösungen wurden eingedampft und der Rückstand mehrmals aus verd. Aceton umkrystallisiert. Es resultierten 5 mg Iso-androstandiol in Blättchen vom Schmp. 164 $^{\circ}$  (unkorr.) (die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Präparat ergab keine Depression). Das Semicarbazon wurde mit verd. alkohol. Schwefelsäure gespalten. Das Spaltprodukt wurde einmal aus Aceton-Petroläther und dann bis zum konstanten Schmp. 178 $^{\circ}$  (unkorr.) aus verd. Aceton umkrystallisiert. Ausbeute: 60 mg.

Optische Drehung:  $[\alpha]_D^{20} = +32.4^{\circ}$  (in Alkohol).

3.037 mg Sbst.: 8.760 mg CO $_2$ , 2.830 mg H $_2$ O.  
 C $_{19}$ H $_{30}$ O $_2$ . Ber. C 78.55, H 10.42.  
 Gef. ,, 78.66, ,, 10.43.

<sup>14)</sup> H. Grasshof, Ztschr. physiol. Chem. **223**, 251 [1934].

Acetat: 10.2 mg Androstanol-(17)-on-(3) wurden durch  $\frac{1}{2}$ -stdg. Sieden mit Essigsäure-anhydrid acetyliert. Nach Umkrystallisieren aus verd. Aceton wurden 6 mg Androstanolon-acetat in Nadeln vom Schmp. 157° (unkorr.) erhalten.

4.828 mg Sbst.: 13.425 mg CO<sub>2</sub>, 4.260 mg H<sub>2</sub>O.  
 C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 75.84, H 9.71.  
 Gef. „ 75.85, „ 9.87.

Oxim: Das Oxim des Androstanol-(17)-ons-(3) wurde durch Erwärmen mit überschüssigem Hydroxyamin-Acetat (bereitet aus 1 Gew.-Tl. Hydroxylamin-Hydrochlorid und 2 Gew.-Tln. Natriumacetat) in alkohol. Lösung und anschließendes Umlösen aus verd. Alkohol in Nadeln gewonnen. Schmp. 209° (unkorr.).

2.846 mg Sbst.: 0.117 ccm N (25°, 753 mm).  
 C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>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 Stdn. 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 Umkrystallisieren aus verd. Aceton bis zum konstanten Schmp. 133° (unkorr.) wurden 35 mg Androstandion-(3.17) erhalten (Mischprobe).

Optische Drehung:  $[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$  (in Alkohol).

#### 413. R. Stoermer und H. Stroh: Abbau der $\gamma$ -Truxillsäure zu einer Diphenyl-cyclobutan-monocarbonsäure (z. T. mitbearbeitet von H. Albert<sup>1)</sup>) (XVIII. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Rostock.]  
 (Eingegangen am 15. Oktober 1935.)

In früheren Arbeiten des einen von uns mit seinen Mitarbeitern war gezeigt worden, daß der Abbau der Truxill- und Truxinsäuren zu Monocarbonsäuren auf dem zunächst aussichtsvollsten Wege: —COOH  $\rightarrow$  CO.NH<sub>2</sub>  $\rightarrow$  NH<sub>2</sub>  $\rightarrow$  OH  $\rightarrow$  Br  $\rightarrow$  H mittels des Hofmannschen Abbaus nicht zu erreichen war, da beim Ersatz der Aminogruppe durch OH mit salpetriger Säure in jedem Falle Ring-Verengerung eintrat und Cyclopropan-Abkömmlinge entstanden. Es sollte daher versucht werden, auf folgendem, bereits öfter mit Erfolg beschrittenem Wege:  $>CH.COOH \rightarrow >CH.C(OH)(CH_3)_2 \rightarrow >C:C(CH_3)_2 \rightarrow >CO$  Ketonsäuren zu gewinnen, deren Ketogruppe durch die Methylengruppe ersetzbar sein sollte. Wie im folgenden gezeigt wird, ist es möglich, so jede Ring-Verengerung zu vermeiden und das Ziel zu erreichen. Läßt man Methyl-magnesiumjodid auf die Äthylester- $\gamma$ -truxillsäure (II) einwirken, so bildet sich die erwartete Oxy-säure mit der tertiären Alkoholgruppe in beträchtlicher Menge; geht man vom Doppel-ester der  $\gamma$ -Säure aus, so bildet sich neben dem zu erwartenden Diol VII auch das Lacton und der Ester dieser Oxy-säure IIa, die sich beide zu der freien Oxy-säure verseifen lassen. Schon daraus ist ersichtlich, daß eine Umlagerung der  $\gamma$ -Form nicht stattgefunden hat. Unterwirft man die Äthylester- $\alpha$ -

<sup>1)</sup> A. Albert, Neue Versuche zum Abbau der Truxillsäuren, Dissertat., Rostock 1929.