

Das Salz wird beim Eintauchen des Schmelzröhrchens in ein 250° heißes Bad gelb, bei 316° schwärzt es sich unter Gasentwicklung. Es zeigt die Zersetzlichkeit der merichinoiden Salze; so wird die alkohol. Lösung durch Zugabe von Äther, Benzol oder Wasser in ihre Bestandteile zerlegt. Gegen Chloroform ist sie beständig.

Einwirkung von Natriumbisulfit auf das Acridin-*N*-oxyd: Da nach der Gleichung $2C_{13}H_9ON + 2NaHSO_3 = 2C_{13}H_9N + Na_2SO_4 + H_2SO_4$ Schwefelsäure entsteht, welche in Gegenwart von Bisulfit die Bildung des roten unlöslichen Sulfits des Acridins (Acridiniumsalz der 9.10-Dihydroacridin-9-sulfonsäure)²¹⁾ veranlaßt, ist es zwecks Lösung der Basen erforderlich, neutrales Sulfit zuzugeben: 1.95 g Acridin-*N*-oxyd ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in einer Lösung von 1.8 g Natriumbisulfit und 0.8 g Natriumsulfit in 36 ccm Wasser durch Kochen gelöst. Nach Entfernung einer geringen Trübung wird das Filtrat mit Ammoniak gefällt. Farblose Nadeln vom Schmp. 107° und den Eigenschaften des Acridins. Misch-Schmp. unverändert.

Einwirkung von Cyanwasserstoff auf das Acridin-*N*-oxyd: 1.16 g salzsaures Acridin-*N*-oxyd²⁰⁾ werden in 13.5 ccm Alkohol gelöst. Dann wird bei 20—30° eine konz. wässr. Lösung von 0.5 g Kaliumcyanid eingetropft und das Gemisch $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Die abgeschiedenen gelben Nadeln werden in der Hitze abgesaugt (0.7 g vom Schmp. 181°). Durch Eindampfen des Filtrats, Waschen des bräunlichen Rückstandes mit Wasser und 2-maliges Umkrystallisieren aus Alkohol wird eine 2. Fraktion vom Schmp. 180° erhalten. Ausbeute annähernd quantitativ. Die Substanz erweist sich durch Misch-Schmp. (181°) und Eigenschaften als identisch mit 9-Cyan-acridin²¹⁾.

216. Adolf Butenandt und Heinz Dannenberg: Über Δ^1 -Androsten-dion-(3.17).

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

(Eingegangen am 22. April 1936.)

Behandelt man den männlichen Prägungsstoff Androstandion (I)¹⁾ mit 1 Mol. Brom in Eisessig-Lösung, so bildet sich in glatter Reaktion das 2-Brom-androstandion (II) vom Schmp. 213—214°. Durch 5-stdg. Einwirkung von Kaliumacetat in Eisessig-Lösung bei 200° läßt sich aus diesem gebromten Diketon erwartungsgemäß 1 Mol. Bromwasserstoff abspalten; auf diese Weise gelingt die Darstellung des bisher unbekanntes $\Delta^{1,2}$ -Androsten-dions-(3.17) (III). Es schmilzt bei 139—140° (unkorr.), zeigt die optische Drehung $[\alpha]_D^{20} + 6.8^\circ$ (in Alkohol) und eine für α,β -ungesättigte Ketone charakteristische Absorption bei 238 μ (Fig. 1). Δ^1 -Androstendion liefert ein Dioxim, das sich zwischen 225° und 252° langsam zersetzt.

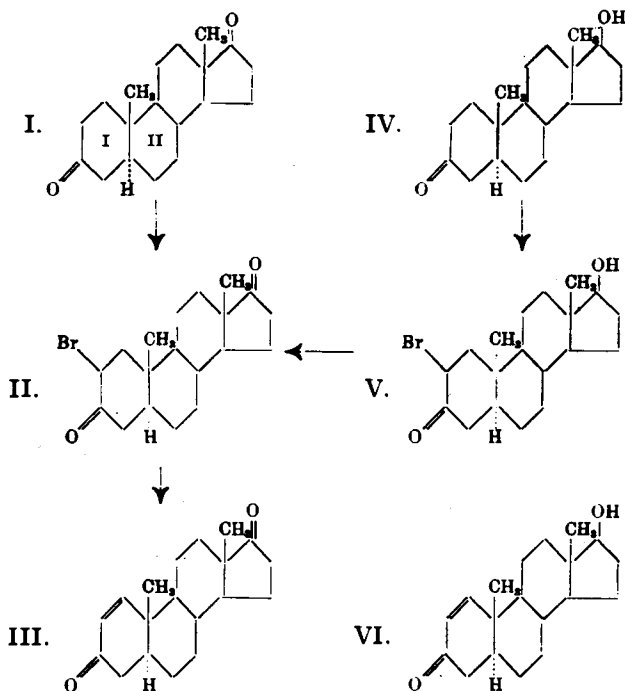
Die Stellung des Bromatoms im 2-Brom-androstandion (II) und die Lage der Doppelbindung im Δ^1 -Androstendion (III) geht aus folgenden Feststellungen hervor: 1) Die Bromierung des Androstandions erfolgt zweifellos im Ring I, denn man erhält dasselbe gebromte Diketon (II), wenn man vom Androstan-ol-(17)-on-(3) (IV)²⁾ ausgeht, diesen Keto-alkohol zu dem

²¹⁾ K. Lehmkstedt u. E. Wirth, B. 61, 2044 [1928].

¹⁾ Butenandt u. Tscherning, Ztschr. physiol. Chem. 229, 189 [1934].

²⁾ Butenandt, Tscherning u. Hanisch, B. 68, 2097 [1935].

bei 180/181° (unkorr.) schmelzenden 2-Brom-androstan-ol-(17)-on-(3) (V) bromiert und anschließend die sekundäre Hydroxylgruppe am C₁₇ oxydiert.



2) Wir haben an mehreren Beispielen zeigen können, daß bei der Bromierung der 3-Oxo-Derivate der Sterine der Ring I das Bromatom fast ausschließlich in die 2-Stellung eintritt, falls die Ringe I und II in *trans*-Stellung untereinander verknüpft sind³⁾. Da die im vorliegenden Fall als Ausgangsmaterial herangezogenen Ketone dieser Forderung genügen, war als weitere Bestätigung der Regel bei ihnen ein Eintritt des Bromatoms am C-Atom 2 von vornherein zu erwarten.

3) Wie aus dem Absorptions-Spektrum (Fig. 1) hervorgeht, befindet sich die Doppelbindung im Androstendion in Konjugation zu einer Ketogruppe. Von den beiden theoretisch möglichen ungesättigten Diketonen, die der Forderung nach einer konjugierten Doppelbindung im Ring I Genüge

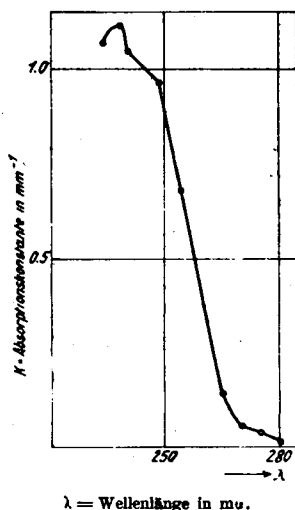


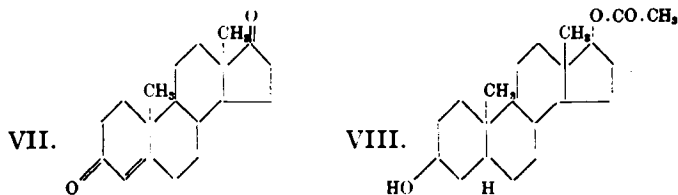
Fig. 1.
Absorptions-Spektrum des $\Delta^1.2$ -Androstendions. (0.02-proz. Lösung in CHCl_3).

³⁾ Butenandt u. Mamoli, B. 68, 1850, 1854 [1935]; Butenandt u. Wolff, B. 68, 2091 [1935].

leisten, ist das Δ^4 -Androstendion (VII) seit längerer Zeit bekannt⁴⁾. Es ist nicht identisch mit unserem neuen ungesättigten Diketon. Bei zusammenfassender Deutung dieser Befunde folgt für die in vorliegender Arbeit beschriebenen Verbindungen die in den Formelbildern zum Ausdruck gebrachte Konstitution.

Durch Abspaltung von Bromwasserstoff aus dem gebromten Oxy-Keton (V) würde man zu dem mit Testosteron isomeren Δ^1 -Androsten-ol-(17)-on-(3) (VI) gelangen. Diese Reaktion wird z. Zt. von uns bearbeitet.

Δ^1 -Androstendion (III) und Δ^1 -Androsten-ol-(17)-on-(3) (VI) interessieren uns im Rahmen unserer Spezifitätsuntersuchungen an männlichen und weiblichen Prägungstoffen. Da das Δ^1 -Androstendion der erste Vertreter der Androsteron-Derivate mit einer Doppelbindung in der 1.2-Stellung ist, haben wir seine physiologische Wirksamkeit mit besonderem Interesse untersucht. Das Ergebnis war überraschend: Während im Androstandion (I) und im Δ^4 -Androstendion (VII) männliche Prägungstoffe von hoher Wirksamkeit vorliegen, zeigt das Δ^1 -Androstendion (III) ein



völlig anderes Verhalten. Es ist mit einer Gesamtdosis von 4 mg noch ohne nennenswerten Einfluß auf das Wachstum des Kapaunenkammes und auf die Entwicklung der Vesikulardrüse der infantilen männlichen Ratte, dagegen vermag es mit $4 \times 500 \gamma$ an der kastrierten weiblichen Maus im Allen-Doisy-Test die Vollbrunst-Reaktion auszulösen. Es wird demnach aus den männlichen Prägungstoffen Androstandion (I) und Androstendion (VII) lediglich durch Eintritt bzw. Verschiebung einer Doppelbindung in die $\Delta^{1,2}$ -Stellung ein Stoff mit der Wirksamkeit des Follikelhormons!

Zusatz: Das Androstan-ol-(17)-on-(3) (IV) ist vor einiger Zeit von Butenandt, Tscherning und Hanisch²⁾ durch Umformung des Dehydroandrosterons dargestellt worden. Im Versuchsteil ergänzen wir die früher gegebene Darstellungsvorschrift und beschreiben das als Zwischenprodukt bei dieser Methode auftretende Iso-androstandiol-monoacetat-(17) (VIII), das wir früher nicht rein isolierten, als einen in Blättchen kristallisierenden Stoff vom Schmp. 147—148°.

Beschreibung der Versuche.

2-Brom-androstandion (II).

410 mg Androstandion (Schmp. 132—133°) wurden, in 40 ccm Eisessig gelöst, mit 4 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 4.5 ccm einer 0.96 Mol. Brom (bezogen auf Androstandion) enthaltenden Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung war nach 2 Min. bei 20° voll-

⁴⁾ Ruzicka u. Wettstein, *Helv. chim. Acta* 18, 987 [1935]; Butenandt u. Kudszus, *Ztschr. physiol. Chem.* 237, 75 [1935].

kommen entfärbt. Das Produkt wurde mit Wasser gefällt und aus Alkohol umgelöst. Es krystallisiert in Nadeln vom Schmp. 213—214° unt. Zers. (unkorr.). Ausbeute 320 mg 2-Brom-androstandion (61% d. Th.).

8.310 mg Sbst.: 4.205 mg AgBr.

$C_{19}H_{27}O_2Br$. Ber. Br 21.77. Gef. Br 21.53.

Δ^1 -Androsten-dion-(3.17) (III).

900 mg 2-Brom-androstandion (II) wurden mit 30 ccm 21-proz. Kaliumacetat-Eisessig-Lösung 5 Stdn. auf 200° im Bombenrohr erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt und mit Äther aufgenommen. Die neutralen Anteile wurden bei 0.001 mm destilliert; zwischen 130—140° destillierte ein helles Öl, das aus verd. Alkohol krystallisiert erhalten wurde. Nach Umlösen aus verd. Aceton und verd. Alkohol erhält man das Δ^1 -Androstendion in gefiederten Nadeln vom Schmp. 139—140° (unkorr.). Ausbeute 121 mg (17% d. Th.).

$[\alpha]_D^{20}$: +6.8° (in Alkohol); Absorptionsmaximum bei 238 m μ (Fig. 1).

2.450 mg Sbst.: 7.120 mg CO₂, 1.950 mg H₂O.

$C_{19}H_{26}O_2$. Ber. C 79.66, H 9.16. Gef. C 79.26, H 8.91.

Dioxim: 15 mg Δ^1 -Androstendion wurden mit einer alkohol. Lösung von Hydroxylamin-acetat (33 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid + 50 mg Natriumacetat) 3 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht. Die Lösung wurde dann mit Wasser verdünnt und das krystallisierte Oxim aus verd. Alkohol umgelöst. Es beginnt sich oberhalb 225° zu zersetzen, bei 252° ist die Zersetzung vollkommen.

2.509 mg Sbst.: 0.195 ccm N₂ (25°, 755 mm).

$C_{19}H_{26}(NOH)_2$. Ber. N 8.85. Gef. N 8.84.

Iso-androstan-diol-(3.17)-monoacetat-(17) (VIII).

1.05 g Iso-androstandiol-diacetat²⁾, Schmp. 123—124°, wurden mit 126 mg Ätzkali (0.8 Mol.) in 400 ccm Methanol 24 Stdn. bei 18° sich selbst überlassen. Die Reaktionslösung wurde nach dem Verdünnen mit Wasser und Neutralisieren ausgeäthert. Der Rückstand der ätherischen Lösung bildete ein helles Öl, das aus verd. Aceton krystallisiert erhalten wurde. Es resultierten 810 mg eines Gemisches, das von 75—112° schmolz. Es wurde in Petroläther gelöst bis auf einen Rückstand von 40 mg, der sich als Iso-androstandiol erwies. Aus dem Filtrat krystallisierte zuerst das Monoacetat, das nach Umlösen aus Petroläther und verd. Aceton rein erhalten werden konnte. Schmp. 147—148° (unkorr.). Der Rückstand der Petroläther-Mutterlauge stellte noch immer ein Gemisch von Monoacetat und Diacetat dar. Ausbeute an reinem Monoacetat 127 mg (14% d. Th.).

3.792 mg Sbst.: 10.530 mg CO₂, 3.610 mg H₂O.

$C_{21}H_{34}O_2$. Ber. C 75.39, H 10.25. Gef. C 75.73, H 10.65.

Da die Trennung des Monoacetates vom Diacetat sehr schwierig und unvollständig ist, wurde die Einwirkungsdauer der Kalilauge bis auf 60—70 Stdn. verlängert. Dadurch wird die Entstehung des Diols wohl um ein Vielfaches gesteigert, das Monoacetat ist aber in solch einem Überschuß vorhanden, daß es in befriedigender Ausbeute bis zu 42% d. Th. isoliert werden kann. Schon geringe Beimengungen erniedrigen den Schmelzpunkt sehr, so daß man bereits ein Krystallinat vom Schmp. 145—146° zum Androstanolon-acetat oxydieren kann, ohne daß die Ausbeuten darunter leiden. Folgende Tabelle soll einen Überblick geben über das Verhältnis des isolierten Monoacetates zur

Einwirkungsdauer der Kalilauge und zur Konzentration. In allen Ansätzen sind 0.9 Mol. Ätzkali, bezogen auf Iso-androstandiol-diacetat, verwendet worden.

Diacetat in g	Dauer in Stdn.	Gemisch mg	Diol mg	Mono- acetat mg	%	Schmelz- punkt	Konz. g in 1000 ccm Methanol
1) 1.05	24	810	40	127	13.7	147—148°	2.62
2) 0.71	44	—	—	130	20.6	144—146°	2.84
3) 0.31	60	190	25	85	30.9	143—146°	2.82
4) 1.30	63	1070	200	410	31.5	145—146°	2.60
5) 2.30	64	2060	—	820	39.8	144.5°	3.08
6) 1.80	74	1680	460	670	42.0	143—146°	3.10
7) 1.88	58	1660	240	650	38.8	144.5°	3.08

Androstan-ol-(17)-on-(3)-acetat.

1.02 g Iso-androstandiol-monoacetat-(17) wurden mit 310 mg Chromtrioxyd in 132 ccm Eisessig 24 Stdn. zur Oxydation stengelassen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde ausgeäthert. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde aus verd. Aceton umgelöst. Ausbeute 830 mg Androstan-ol-(17)-on-(3)-acetat²⁾ vom Schmp. 156—157° (unkorr.) (82% d. Th.).

Androstan-ol-(17)-on-(3) (IV).

830 mg Androstan-ol-(17)-on-(3)-acetat wurden mit 250 ccm 1-n. methylalkohol. Kalilauge 30 Min. zum Sieden erhitzt, mit Wasser verdünnt, mit verd. Salzsäure neutralisiert und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wurde aus verd. Aceton und Aceton-Petroläther umkrystallisiert: 570 mg Androstan-ol-(17)-on-(3)²⁾ vom Schmp. 178° (unkorr.) (80% d. Th.).

2-Brom-androstan-ol-(17)-on-(3) (V).

670 mg Androstan-ol-(17)-on-(3) wurden, in 55 ccm Eisessig gelöst, mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 7.5 ccm einer 0.97 Mol. Brom enthaltenden Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung entfärbte sich bei 20° sofort. Das Produkt wurde mit Wasser gefällt und mehrere Male aus verd. Alkohol und verd. Aceton umkrystallisiert. Es verblieben 530 mg 2-Brom-androstan-ol-(17)-on-(3)¹⁾ vom Schmp. 180—181° unt. Zers. (62% d. Th.).

6.179 mg Sbst.: 3.110 mg AgBr.

$C_{19}H_{29}O_4Br$. Ber. Br 21.65. Gef. Br 21.42.

2-Brom-androstan-dion-(3.17) (II) aus 2-Brom-androstan-ol-(17)-on-(3) (V).

31.3 mg 2-Brom-androstan-ol-(17)-on-(3) wurden mit 8.5 mg Chromtrioxyd in Eisessig-Lösung 20 Stdn. zur Oxydation sich selbst überlassen. Dann wurde stark mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert: 21.5 mg 2-Brom-androstandion vom Schmp. 213—214° unt. Zers. (unkorr.) in Nadeln. Dieses Oxydationsprodukt zeigt mit dem oben bereiteten 2-Brom-androstandion keine Schmelzpunkts-Depression. Ausbeute 69% d. Th.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Schering-Kahlbaum A. G., Berlin, und der Rockefeller-Foundation für die Unterstützung unserer Arbeiten.