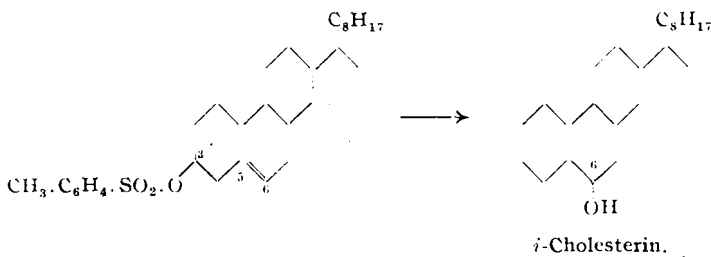


## 86. Adolf Butenandt und László A. Surányi: Über einige Derivate des *i*-Androstans.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]  
(Eingegangen am 30. März 1942.)

Im Rahmen von Untersuchungen über die Beziehungen von Steroidhormonen zu krebserzeugenden Verbindungen benötigten wir Derivate des Steroidskeletts mit Substituenten am Kohlenstoffatom C<sub>6</sub>. Als bequemen Weg zu ihrer Darstellung benutzten wir u. a. die intramolekulare Umlagerung, die 3-Tosylester von  $\Delta^5$ -ungesättigten Steroiden bei Umsetzungen in Gegenwart von Kaliumacetat erleiden und die zu *i*-Steroiden führt<sup>1)</sup>, entsprechend dem Übergang des Cholesterin-tosylesters in *i*-Cholesterin bei der Verseifung mit wäßrigem Aceton in Gegenwart von Kaliumacetat<sup>2)</sup>:



Bei dieser Reaktion wandert unter Bildung eines Dreirings die Hydroxylgruppe an das Kohlenstoffatom C<sub>6</sub>, das somit isolierten Angriffen zugänglich wird, da der in den *i*-Steroiden vorhandene Dreiring sich auf verschiedenen Wegen wieder aufspalten läßt. In der Reihe des Androstans waren entsprechende Umlagerungen noch nicht bekannt. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir Abkömmlinge des *i*-Androstans und ihre Umwandlungen, die einen Beitrag zur näheren Kenntnis der *i*-Steroide bilden.

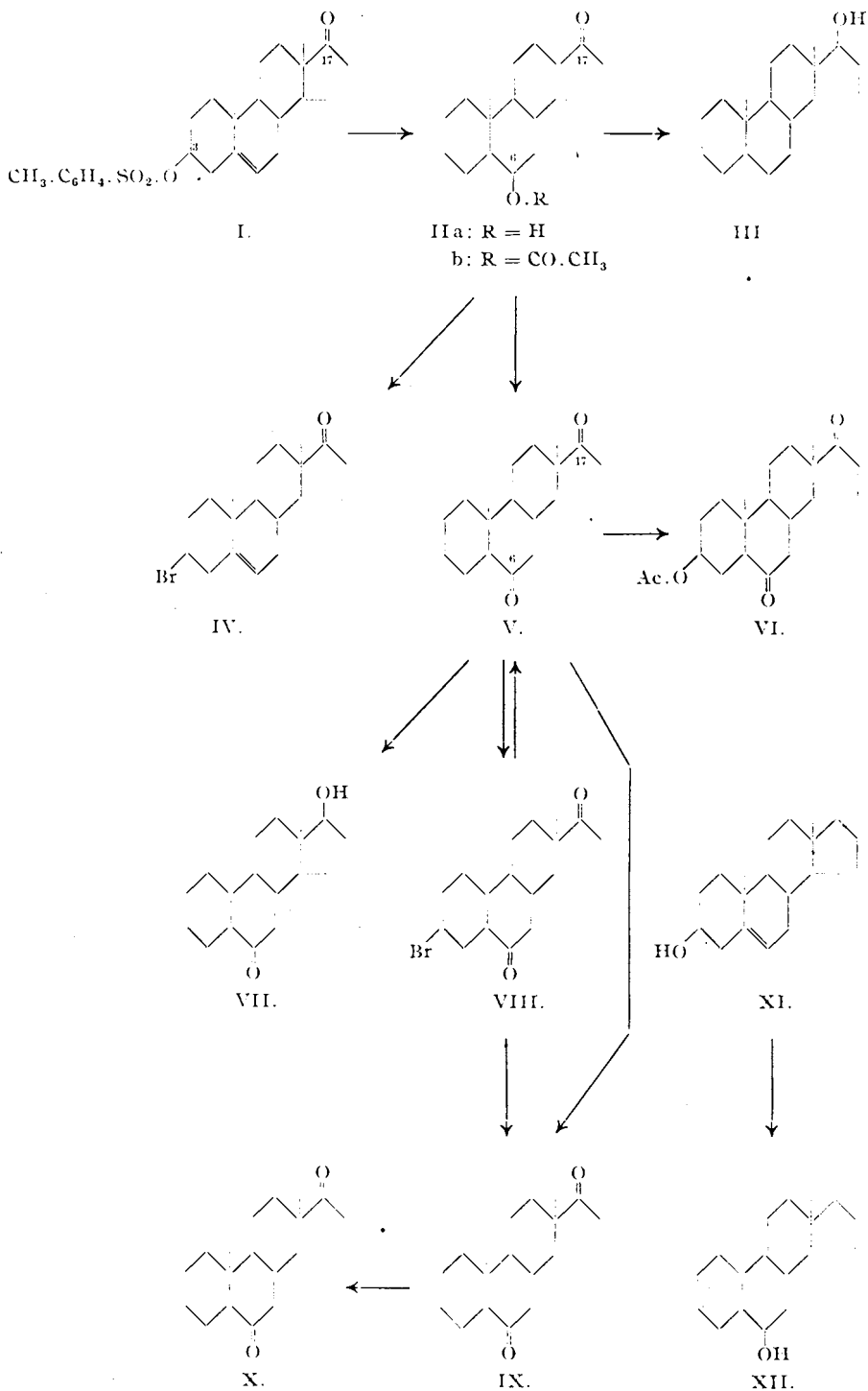
Behandelt man den Tosylester des Dehydroandrosterons<sup>3)</sup> (I) entsprechend dem von Heilbron<sup>2)</sup> für die Darstellung des *i*-Cholesterins angegebenen Verfahren mit Kaliumacetat in wäßrigem Aceton, so erhält man das *i*-Androstanol-(6)-on-(17) (IIa). Seine Eigenschaften entsprechen den Erwartungen, es liefert ein Monoacetat und ein Semicarbazon und ist beständig gegen Benzopersäure und gegen katalytische Hydrierung mit Platinoxid in alkoholischer Lösung. Hydriert man das Acetat (IIb) des *i*-Androstanolons mit Platinoxid in Eisessig, so erhält man einen gesättigten, unwertigen Alkohol, der wahrscheinlich identisch ist mit dem bekannten Androstanol-(17)<sup>4)</sup> (III). *i*-Androstanolon läßt sich auf folgendem Wege wieder in Dehydroandrosteron zurückverwandeln: Sein Acetat liefert beim Behandeln mit Bromwasserstoff in Eisessig das 3-Brom- $\Delta^5$ -andro-

<sup>1)</sup> W. Stoll, Ztschr. physiol. Chem. **207**, 147 [1932]; Wallis, Fernholz u. Gephart, Journ. Amer. chem. Soc. **59**, 137 [1937]; Beynon, Heilbron u. Spring, Journ. chem. Soc. London **1937**, 1459; Heilbron, Hodges u. Spring, Journ. chem. Soc. London **1938**, 759.

<sup>2)</sup> Beynon, Heilbron u. Spring, Journ. chem. Soc. London **1937**, 1459.

<sup>3)</sup> A. Butenandt u. W. Grosse, B. **69**, 2776 [1936].

<sup>4)</sup> R. E. Marker, Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 480 [1936].



stenon-(17) (IV), das durch Umsetzung mit Silberacetat in Dehydroandrosteron-acetat überzuführen ist.

Oxydiert man *i*-Androstanol (IIa) vorsichtig mit Chromsäure, so gelingt die Darstellung von *i*-Androstandion<sup>a</sup> (6.17) (V). Dieses Diketon zeigt erwartungsgemäß keine für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Derivate charakteristische Absorption im Ultraviolett und ist beständig gegen katalytische Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat in alkoholischer Lösung. Es ist isomer mit dem androgen hochwirksamen  $\Delta^5$ -Androstendion-(3.17), und aus diesem Grunde ist der Hinweis von Interesse, daß das neue Diketon der *i*-Reihe noch mit  $5 \times 10^{-7}$  im Fußgänger-Test ohne jede Wirksamkeit auf das Wachstum des Kapaunenkammes ist.

Mit dem *i*-Androstandion-(6.17) haben wir folgende Umsetzungen vorgenommen: Bei der Behandlung mit Eisessig unter Zusatz von konz. Schwefelsäure gelang die Aufspaltung des Dreiringes zum Acetat des Androstanol-(3)-dions-(6.17) (VI). Mit gärender Hefe läßt sich im *i*-Androstandion nur die 17-ständige Ketogruppe reduzieren, so daß man durch diese biologische Reduktion die Möglichkeit zur Darstellung des *i*-Androstanol-(17)-ons-(6) (VII) in der Hand hat; offenbar schützt bei der enzymatischen Hydrierung der Dreiring die benachbarte Carbonylgruppe am C<sub>6</sub> im gleichen Sinne, wie es von einer Doppelbindung an der Ringverknüpfungsstelle bekannt ist<sup>5</sup>). Durch Addition von Bromwasserstoff gelingt die Aufspaltung des Dreiringes im *i*-Androstandion (V) zum 3-Bromandrostandion-(6.17) (VIII), aus dem mit Kollidin oder mit Kaliumacetat und Eisessig das *i*-Androstandion zurückzugewinnen ist. Recht bemerkenswert ist die Umlagerung, die das *i*-Androstandion durch Kochen mit Chinolin erleidet; durch diese Reaktion geht der Dreiring in eine (wahrscheinlich  $\Delta^2$ -ständige) Doppelbindung über, und man erhält ein Androstendion-(6.17) (IX), das auch durch Abspaltung von Bromwasserstoff mit Chinolin aus dem 3-Bromandrostandion-(6.17) (VIII) zu gewinnen ist. Die Doppelbindung im Androstendion IX ist leicht mit Benzopersäure zu titrieren; sättigt man sie mit katalytisch erregtem Wasserstoff ab, so gelangt man zum gesättigten Androstandion-(6.17) (X), das durch ein Dioxim gekennzeichnet wurde.

Völlig analoge innermolekulare Umlagerungen sind auch mit dem  $\Delta^5$ -Androstenol-(3) (XI) durchzuführen, das wir aus Dehydroandrosteron durch Reduktion seines Semicarbazons darstellten und durch sein Acetat charakterisierten. Der Tosylester des  $\Delta^5$ -Androstenols liefert bei der Behandlung mit Kaliumacetat in Aceton das *i*-Androstanol-(6) (XII), das entsprechende Eigenschaften zeigt wie das oben beschriebene *i*-Androstanol (IIa) und daher als Ausgangsmaterial zur Darstellung von Steroiden Verwendung finden kann, die nur in der 6-Stellung substituiert sind.

In einer nachfolgenden Arbeit beschreiben wir die Überführung des  $\Delta^5$ -Androstandions (V) in das 3'.3'.9-Trimethyl-cyclopentenophenanthren. Diese Reaktion ist ein zusätzlicher Beweis für die Richtigkeit der von Wallis, Fernholz und Gephart<sup>1</sup>) in die Literatur eingeführten Formulierung der *i*-Steroide, insbesondere in bezug auf die Wanderung der Hydroxylgruppe an das Kohlenstoffatom C<sub>6</sub>.

<sup>5</sup>) L. Mamoli u. A. Vercellone, Ztschr. physiol. Chem. **248**, 277 [1937]; B. **70**, 2079 [1937]; A. Butenandt u. H. Dannenberg, B. **71**, 1681 [1938]; A. Butenandt, H. Dannenberg u. L. A. Surányi, B. **73**, 818 [1940].

### Beschreibung der Versuche.

#### Dehydroandrosteron-toluol-sulfonat<sup>3)</sup>.

9.4 g Dehydroandrosteron werden in möglichst wenig Pyridin gelöst, mit mindestens 2 Mol. Tosylchlorid versetzt und über Nacht stehengelassen. Unter Eiskühlung wird das überschüssige Tosylchlorid mit Wasser zersetzt, worauf sich der Ester krystallisiert abscheidet. Aus Aceton umkrystallisiert, erhält man 13.4 g (93% d. Th.) Dehydroandrosteron-toluol-sulfonat vom Schmp. 153—154<sup>6)</sup>.

#### *i*-Androstanol-(6)-on-(17) (IIa).

Die Umlagerung erfolgte entsprechend der Vorschrift von Beynon, Heilbron und Spring<sup>2)</sup>. 20 g Dehydroandrosteron-toluol-sulfonat wurden 6 Stdn. mit 28 g Kaliumacetat in 700 ccm wäbr. Aceton (50-proz.) erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Die Fällung des nicht umgelagerten Dehydroandrosterons mit Digitonin war nicht notwendig. Das ölige Reaktionsprodukt wurde auf dem Wasserbad 2 Stdn. mit Essigsäureanhydrid erwärmt; nach dem Entfernen des Anhydrids wurde das Acetat des *i*-Androstanolons aus Methanol krystallisiert. Schmp. 113—114<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$ : +117<sup>0</sup> (in Alkohol). Ausb. 7.7 g.

5.142 mg Sbst.: 14.390 mg CO<sub>2</sub>, 4.210 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 76.32, H 9.15. Gef. C 76.36, H 9.16.

Das freie *i*-Androstanolon wurde durch 1/2-stdg. Kochen des Acetats mit 5-proz. alkohol. Kalilauge gewonnen. Schmp. 136—138<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$ : 122<sup>0</sup> (in Alkohol). Es erwies sich als beständig gegen Benzopersäure (3-tägige Einwirkung bei +2<sup>0</sup>) und gegen katalytische Hydrierung mit Platinoxid in alkohol. Lösung.

5.563 mg Sbst.: 16.130 mg CO<sub>2</sub>, 4.800 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.08, H 9.82. Gef. C 79.11, H 9.66.

Semicarbazon des *i*-Androstanolons, dargestellt durch Umsetzung mit Semicarbazid in essigsaurer alkohol. Lösung. Schmp. 237—240<sup>0</sup>.

#### Behandlung des *i*-Androstanol-(6)-on-(17)-acetats mit Bromwasserstoff.

Versetzt man eine Lösung des *i*-Androstanolon-acetats (IIb) in Eisessig mit wenigen Kubikzentimetern 48-proz. Bromwasserstoff-Lösung, so scheiden sich in quantitativer Ausbeute sofort Krystalle des 3-Brom- $\Delta^5$ -androstens-(17) (IV) vom Schmp. 174<sup>0</sup> ab.

5.157 mg Sbst.: 12.280 mg CO<sub>2</sub>, 3.50 mg H<sub>2</sub>O. — 13.109 mg Sbst.: 7.065 mg Ag<sup>20</sup>.

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>OBr. Ber. C 64.95, H 7.68, Br 22.80. Gef. C 64.97, H 7.60, Br 22.95.

Die Verbindung nimmt mit Benzopersäure 1 Mol. Sauerstoff auf (Titration). 150 mg des Bromandrostens wurden mit 150 mg Silberacetat in 10 ccm Eisessig 20 Min. gekocht und aufgearbeitet. Aus Methanol krystallisierte Dehydroandrosteron-acetat vom Schmp. 164—165<sup>0</sup> (Mischprobe).

<sup>6)</sup> Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Hydrierung des *i*-Androstanol-(6)-on-(17)-acetats mit Platin in Eisessig.

32 mg *i*-Androstanolon-acetat (IIb) wurden in Eisessig gelöst und mit Platinoxid in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach  $\frac{1}{2}$  Stde. waren 62 ccm Wasserstoff aufgenommen (24 ccm ber. für 1 Mol.). Das Hydrierungsprodukt krystallisiert aus Methanol, Schmp. 158—159°. Es ist vermutlich identisch mit Androstanol-(17)<sup>7</sup>.

5.170 mg Sbst.: 15.535 mg CO<sub>2</sub>, 5.390 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O. Ber. C 82.54, H 11.64. Gef. C 81.99, H 11.66.

Acetat, dargestellt durch 1-stdg. Kochen mit Essigsäureanhydrid: Schmp. 75—76°.

*i*-Androstandion-(6.17) (V).

5.9 g *i*-Androstanolon (IIa) wurden in 100 ccm Eisessig und wenig Wasser unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 1.5 Mol. Chromtrioxyd in Eisessig versetzt und über Nacht bei 10° aufbewahrt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert; der Rückstand der äther. Lösung wurde aus Alkohol umkrystallisiert: 4 g *i*-Androstandion vom Schmp. 182—183°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 113° (in Chloroform).

4.885 mg Sbst.: 14.220 mg CO<sub>2</sub>, 3.950 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.66, H 9.16. Gef. C 79.43, H 9.05.

Dioxim, durch Umsetzen mit Hydroxylamin in essigsaurer Lösung, Schmp. 269—271°.

2.984 mg Sbst.: 0.231 ccm N<sub>2</sub> (21°, 761 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 8.86. Gef. N 9.00.

*i*-Androstandion zeigt im Ultraviolett keine für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone charakteristische Absorption und ist beständig gegen katalytische Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat in alkohol. Lösung. Im Fußgänger-Test am Kapaunenkamm ist *i*-Androstandion-(6.17) mit  $5 \times 10 \gamma$  ohne Wirksamkeit.

Behandlung von *i*-Androstandion-(6.17) mit Schwefelsäure-Eisessig.

71 mg *i*-Androstandion-(6.17) (V) wurden 3 Stdn. mit 20 ccm Eisessig und 5 ccm 5-*n*. Schwefelsäure unter Rückfluß gekocht. Die in Äther löslichen Anteile der Reaktion wurden aus Petroläther-Alkohol umgelöst: 45 mg Androstanol-(3)-dion-(6.17)-acetat (VI). Krystallisiert in langen Nadeln vom Schmp. 197—198°.

4.366 mg Sbst.: 11.590 mg CO<sub>2</sub>, 3.410 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 72.80, H 8.73. Gef. C 72.43, H 8.74.

Reduktion des *i*-Androstandions-(6.17) mit gärender Hefe.

60 mg *i*-Androstandion (V) wurden in Alkohol gelöst und unter Schütteln zu einer in Gärung befindlichen Mischung von 250 ccm Wasser, 25 g Rohrzucker und 20 g Hefe zugetropft. Die Reaktionslösung wurde

<sup>7</sup>) R. E. Marker, Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 480 [1936]. Androstanol-(17) aus 17-Amino-androstan mit HNO<sub>2</sub> Schmp. 166° (korr.).

3 Tage bei 20° aufbewahrt und ausgeäthert. Der Rückstand der äther. Lösung wurde aus Alkohol umgelöst. Das Krystallinat zeigte einen unscharfen Schmp. um 182—183° und ergab mit *i*-Androstandion eine Schmelzpunktserniedrigung von 25°. Ausb. 30 mg. Es wurde in Pyridin gelöst und mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Das Acetat des *i*-Androstanol-(17)-ons-(6) schmilzt bei 109—110° und gibt mit *i*-Androstanol-(6)-on-(17)-acetat eine Schmelzpunktserniedrigung von 20°.

4.082 mg Sbst.: 11.400 mg CO<sub>2</sub>, 3.390 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 76.32, H 9.15. Gef. C 76.20, H 9.29.

### 3-Brom-androstandion-(6.17) (VIII).

1 g *i*-Androstandion (V) wurde in 50 ccm Eisessig gelöst, mit 5 ccm 48-proz. Bromwasserstoff-Lösung versetzt und über Nacht bei 20° aufbewahrt; auf Wasserzusatz schied sich in quantitativer Ausbeute das 3-Brom-androstandion-(6.17) (VIII) krystallisiert ab. Aus Alkohol ungelöst, schmilzt es bei 184°.

15.74 mg Sbst.: 8.180 mg AgBr.

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Br. Ber. Br 21.77. Gef. Br 22.12.

Durch Kochen mit Kollidin oder Kaliumacetat-Eisessig gelangt man unter Bromwasserstoffabspaltung wieder zum *i*-Androstandion-(6.17) zurück.

Behandlung von 3-Brom-androstandion-(6.17) mit Chinolin.

500 mg 3-Brom-androstandion-(6.17) (VIII) wurden ½ Stde. mit 5 ccm Chinolin unter Stickstoff gekocht; die Reaktionslösung wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und durch Ausschütteln mit Salzsäure vom Chinolin befreit. Durch Umlösen aus Alkohol erhält man ein Δ<sup>2</sup>(?)-Androstendion-(6.17) (IX) vom Schmp. 191—191.5°. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +126° (in Alkohol). Ausb. 160 mg.

4.812 mg Sbst.: 14.045 mg CO<sub>2</sub>, 2.980 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.66, H 9.16. Gef. C 79.64, H 9.26.

Der Stoff zeigt keine für α,β-ungesättigte Ketone charakteristische Absorption im Ultraviolett, er ist beständig gegen Bromwasserstoff-Eisessig.

Dasselbe Androstendion erhält man auch durch 1-stdg. Kochen des *i*-Androstandions-(6.17) (V) mit Chinolin.

Umsetzung des Androstendions-(6.17) vom Schmp. 191° mit Benzopersäure: 50 mg des Stoffes wurden bei +2° 3 Tage mit 2 Mol. Benzopersäure in Chloroform gelöst stehengelassen. Nach dieser Zeit waren 24.1 mg Benzopersäure verbraucht (theoretisch 25.2 mg), entsprechend 1 Doppelbindung. Das Oxyd wurde aus Petroläther-Alkohol krystallisiert erhalten, Schmp. 174—176°.

4.007 mg Sbst.: 10.990 mg CO<sub>2</sub>, 3.050 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 75.40, H 8.66. Gef. C 75.85, H 8.52.

Hydrierung des Androstendions-(6.17) vom Schmp. 191°.

127 mg wurden in alkohol. Lösung mit Palladium-Calciumcarbonat in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Es wurden 11.5 ccm Wasser-

stoff aufgenommen (ber. 11 ccm für 1 Mol.). Das entstandene Androstan-  
dion-(6.17) (X) krystallisiert aus Alkohol. Schmp. 134—135°. Ausb. 100 mg.

4.357 mg Sbst.: 12.550 mg CO<sub>2</sub>, 3.820 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.08, H 9.82. Gef. C 78.60, H 9.81.

Dioxim, dargestellt durch Erwärmen mit Hydroxylamin in essigsaurer Lösung,  
schmilzt bei 288—290°.

2.400 mg Sbst.: 0.178 ccm N<sub>2</sub> (21.5°, 762 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 8.79. Gef. N 8.62.

### Δ<sup>5</sup>-Androstenol-(3) (XI).

3 g Dehydroandrosteron wurden in das Semicarbazon übergeführt  
und dieses mit Natriumäthylat (3 g Natrium, 30 ccm absol. Alkohol)  
im Bombenrohr 6—8 Stdn. auf 145° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde  
in Wasser gegossen, angesäuert und ausgeäthert. Der Rückstand der äther.  
Lösung (2.8 g) wurde aus Aceton umgelöst Schmp.: 131°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: —48° (in  
Alkohol).

4.669 mg Sbst.: 14.275 mg CO<sub>2</sub>, 4.800 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O. Ber. C 83.15, H 11.08. Gef. C 83.41, H 11.51.

Acetat, dargestellt mit Essigsäureanhydrid in Pyridinlösung, Schmp. 91—93°.

2.839 mg Sbst.: 8.275 mg CO<sub>2</sub>, 2.66 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.60, H 10.20. Gef. C 79.65, H 10.50.

Δ<sup>5</sup>-Androstenol-(3)-tosylester, dargestellt wie beim Dehydroandrosteron an-  
gegeben und aus Aceton umgelöst, Schmp. 136°.

5.589 mg Sbst.: 14.875 mg CO<sub>2</sub>, 4.210 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 72.85, H 8.47. Gef. C 72.60, H 8.43.

### *i*-Androstanon-(6).

Die Umlagerung des Δ<sup>5</sup>-Androstenol-(3)-tosylesters erfolgte unter den  
beim Dehydroandrosteron-tosylester angegebenen Bedingungen. Das Re-  
aktionsprodukt krystallisierte nicht und wurde mit 1½ Mol. Chromtrioxyd  
in Eisessig in der Kälte zum *i*-Androstanon-(6) oxydiert. Dieses Keton  
krystallisiert aus Methanol und schmilzt bei 122—122.5°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +34.5°  
(in Alkohol). Die Verbindung zeigt keine für α,β-ungesättigte Ketone cha-  
rakteristische Absorption im Ultraviolett. Ausb. 10% der Theorie.

3.492 mg Sbst.: 10.72 mg CO<sub>2</sub>, 3.190 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O. Ber. C 83.76, H 10.35. Gef. C 83.76, H 10.23.

## 87. Adolf Butenandt und László A. Surányi: Überführung von Steroidhormonen in Methylhomologe des Cyclopentenophenanthrens.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 30. März 1942.)

Die hohe cancerogene Wirksamkeit des aus Cholesterin oder Desoxychol-  
säure in vitro leicht zugänglichen Methylcholanthrens (I) hat zu der  
Frage geführt, ob Dehydrierungsprodukte der Steroide allgemein eine Rolle  
bei der Ätiologie von Spontantumoren spielen<sup>1)</sup>. Bisher ist jedoch außer

<sup>1)</sup> Zusammenfassung und Literatur: A. Butenandt, Arch. exper. Pathol. Phar-  
makol. **190**, 74 [1938]; Angew. Chem. **53**, 345 [1940].