

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.]

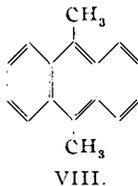
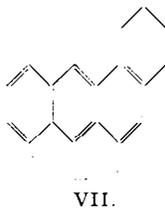
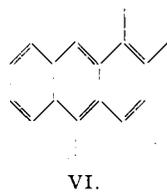
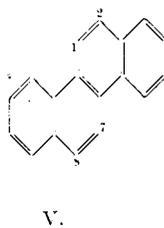
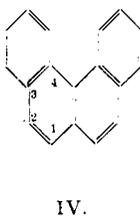
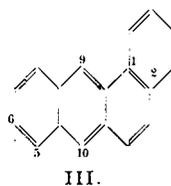
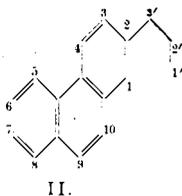
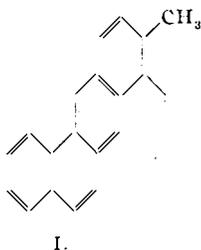
(Eingegangen am 30. März 1942.)

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].

dem Methylcholanthren kein durch Aromatisierung der Steroide zugänglicher Kohlenwasserstoff als krebserzeugend erkannt worden, und es ist bemerkenswert, daß der aromatische Grundkohlenwasserstoff der seitenkettenlosen Steroidhormone, das Cyclopentenophenanthren (II), keine krebserzeugende Wirkung besitzt<sup>2)</sup>.

Durch den Eintritt von Methylgruppen in aromatische Grundsysteme geht häufig ein physiologisch inaktiver oder schwach wirksamer Kohlenwasserstoff in eine aktive krebserzeugende Verbindung über. So wird z. B. das praktisch unwirksame 1.2-Benz-anthracen (III) durch Einführung geeigneter Methylgruppen (besonders in 5-, 6-, 9- oder 10-Stellung) in stark cancerogene Homologe übergeführt<sup>3)</sup>, die sehr schwache cancerogene Wirksamkeit des 3.4-Benz-phenanthrens (IV) wird durch die Einführung einer 2-ständigen Methylgruppe außerordentlich verstärkt<sup>4)</sup>, und das gar nicht<sup>5)</sup>



<sup>2)</sup> J. W. Cook u. Mitarb., Amer. Journ. Cancer **29**, 219 [1937].

<sup>3)</sup> Zusammenfassende Übersichten: J. W. Cook u. E. L. Kennaway, Amer. Journ. Cancer **33**, 50 [1938]; **39**, 381, 521 [1940]; I. F. Fieser, Amer. Journ. Cancer **34**, 37 [1938].

<sup>4)</sup> Bachmann, Cook u. Mitarb., Proceed. Roy. Soc. [London] Ser. B. **123**, 358 [1937].

<sup>5)</sup> O. Schürch u. A. Wintersteiner, Ztschr. physiol. Chem. **236**, 79 [1935].

oder höchstens äußerst schwach<sup>6)</sup> wirksame Chrysen (V) geht durch Methylierung an den C-Atomen 1 und 2 in das cancerogen wirksame 1.2-Dimethylchrysen über<sup>7)</sup>.

Diese Ergebnisse führten zu der Frage, wie sich Methylderivate des physiologisch inaktiven Grundkohlenwasserstoffs der Steroidhormone, des Cyclopentenophenanthrens (II), im Test auf cancerogene Wirksamkeit verhalten. Nach den Arbeiten von O. Schmidt<sup>8)</sup>, der den wirksamkeitserhöhenden Einfluß geeignet gelagerter Methylgruppen auf eine Erhöhung der B-Elektronendichte an bestimmten Stellen des aromatischen Systems zurückführt, könnte durch Einführung von Methylgruppen in die mittelständigen Ringe des Cyclopentenophenanthrens ein Effekt erzielbar sein, der etwa dem Übergang von Chrysen in 1.2-Dimethylchrysen vergleichbar ist. Es kommt hinzu, daß sich gerade die höchstwirksamen cancerogenen Kohlenwasserstoffe vom Phenanthren ableiten lassen<sup>7)</sup>, und daß andererseits bereits schwach krebserzeugende Aromaten bekannt sind, die nur drei kondensierte aromatische Ringe enthalten, wie z. B. die Anthracenderivate VI, VII und VIII<sup>3)</sup>. Die Prüfung methylsubstituierter Cyclopentenophenanthrene auf cancerogene Wirksamkeit beansprucht deshalb besonderes physiologisches Interesse, weil alle Steroidhormone 1 oder 2 anguläre Methylgruppen besitzen, die beim Übergang in den Grundkohlenwasserstoff Cyclopentenophenanthren zwar abgespalten werden, gegebenenfalls aber bei Aromatisierungsprozessen unter Wanderung auch zum Auftreten von methylhomologen Cyclopentenophenanthrenen Anlaß geben könnten.

Wir stellten uns schon vor längerer Zeit die Aufgabe, Methylderivate des Cyclopentenophenanthrens darzustellen und auf ihre physiologische Wirkung zu prüfen. Einige der in Frage kommenden Verbindungen sind bereits von anderer Seite auf totalsynthetischem Wege gewonnen worden<sup>9)</sup>. Uns reizte jedoch die Aufgabe, die uns interessierenden Stoffe aus natürlich vorkommenden Steroiden darzustellen, um auf diese Weise einen unmittelbaren Anschluß an „physiologische“ Ausgangsprodukte zu finden, wenn auch die von uns verwendeten Verfahren gar nichts mit dem physiologisch möglichen Geschehen gemein haben. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Überführung des männlichen Prägungstoffes Dehydroandrosteron und seines bisexuell wirksamen Reduktionsproduktes Androstendiol in die aromatischen Kohlenwasserstoffe 3'-Methyl-cyclopenteno-phenanthren, 9-Methyl-cyclopenteno-phenanthren, 3'.9-Dimethyl-cyclopenteno-phenanthren und 3'.3'.9-Trimethyl-cyclopenteno-phenanthren und deren physiologische Prüfung.

Erhitzt man Androstendiol<sup>10)</sup> (X) mit Selen, so erhält man erwartungsgemäß das als charakteristisches Dehydrierungsprodukt der Steroide bekannte 3'-Methyl-cyclopenteno-phenanthren<sup>11)</sup> (XI) vom Schmp. 125--126°. Um ein in der 9-Stellung methyliertes Cyclopentenophenanthren zu erhalten, haben wir das aus Dehydroandrosteron leicht zugängliche

<sup>6)</sup> G. Barry u. J. W. Cook, Amer. Journ. Cancer **20**, 58 [1934]; Twort u. Fulton, Journ. Pathol. Bacteriology **32**, 449 [1929].

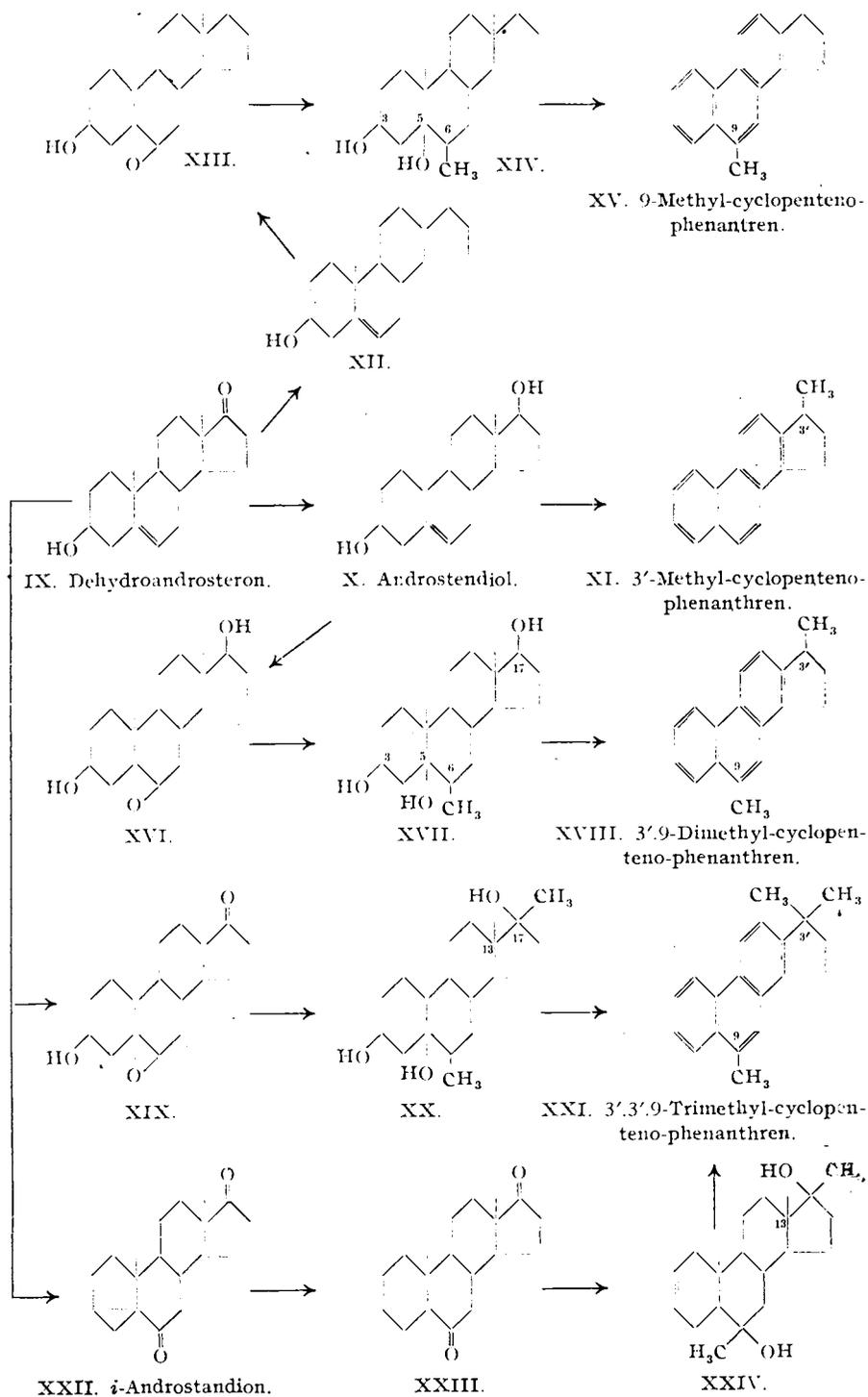
<sup>7)</sup> C. L. Hewett, Journ. chem. Soc. London **1940**, 293.

<sup>8)</sup> Ztschr. physik. Chem. [B] **42**, 83 [1939]; Naturwiss. **1941**, 146; Tumori **27**, 475 [1941].

<sup>9)</sup> Gamble u. Kon, Journ. chem. Soc. London **1935**, 443.

<sup>10)</sup> A. Butenandt u. G. Hanisch, Ztschr. physiol. Chem. **237**, 89 [1935].

<sup>11)</sup> O. Diels u. Mitarbb., A. **459**, 1 [1927]; **478**, 129 [1930]; B. **68**, 267 [1935].



$\Delta^5$ -Androstenol-(3)<sup>12)</sup> (XII) mit Benzopersäure in Reaktion gebracht und das entstandene Oxyd (XIII) mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Auf diese Weise wurde das 6-Methyl-androstandiol-(3.5) (XIV) erhalten, das als 3-Monoacetat mit Selen dehydriert wurde. Aus dem Reaktionsgut ließ sich das 9-Methyl-cyclopenteno-phenanthren (XV) mit Pikrinsäure abscheiden; es wurde als reiner Kohlenwasserstoff, als Pikrat und Trinitrobenzolat charakterisiert. Das 9-Methyl-cyclopenteno-phenanthren ist bereits von Gamble und Kon<sup>9)</sup> synthetisch bereitet worden; ein Vergleich unseres Stoffes mit einer nach den Angaben dieser Autoren bereiteten Probe ergab volle Übereinstimmung der Eigenschaften.

3'.9-Dimethyl-cyclopenteno-phenanthren wurde auf ähnlichem Wege aus Androstendiol gewonnen. Das Androstendiol-oxyd (XVI) wurde als Diacetat in Anlehnung an eine bereits in der Literatur angegebene Reaktionsfolge<sup>13)</sup> durch Einwirkung von Methylmagnesiumbromid in das 6-Methyl-androstantriol-(3.5.17) (XVII) übergeführt. Bei der Dehydrierung mit Selen liefert dieses Triol das 3'.9-Dimethyl-cyclopenteno-phenanthren (XVIII), das als Pikrat abgeschieden und gekennzeichnet wurde. Auch dieser Kohlenwasserstoff ist bereits von Gamble und Kon<sup>9)</sup> synthetisch dargestellt worden. Wir bereiteten uns nach ihrer Vorschrift ein Vergleichspräparat, das in allen Eigenschaften mit unserem Dehydrierungsprodukt übereinstimmte. Die Synthese des 3'.9-Dimethyl-cyclopenteno-phenanthrens nach Gamble und Kon benutzt die Umsetzung von 4-Methylnaphthyl-(1)-äthylbromid mit dem 2.5-Dimethyl-cyclopentanon-(1); für dieses Fünfring-Keton wird im Versuchsteil der vorliegenden Arbeit eine verbesserte Darstellungsmethode angegeben.

Das bisher unbekannte 3'.3'.9-Trimethyl-cyclopenteno-phenanthren wurde auf zwei voneinander unabhängigen Wegen dargestellt. In Analogie zu den vorstehend geschilderten Reaktionsfolgen wurde das durch Umsetzung von Dehydroandrosteron-oxyd<sup>14)</sup> (XIX) mit Methylmagnesiumbromid darstellbare 6.17-Dimethyl-androstan-triol-(3.5.17) (XX) mit Selen dehydriert. Das Dehydrierungsprodukt  $C_{20}H_{20}$  vom Schmp. 98—99<sup>0</sup> erwies sich als identisch mit einem 3'.3'.9-Trimethyl-cyclopenteno-phenanthren (XXI), das auf folgendem Wege aus *i*-Androstandion<sup>12)</sup> (XXII) gewonnen wurde: *i*-Androstandion geht durch Kochen mit Chinolin in ein Androstendion-(6.17)<sup>12)</sup> (XXIII) über, das mit überschüssigem Methylmagnesiumbromid in Reaktion gebracht und in ein 6.17-Dimethyl-androstendiol-(6.17) (XXIV) übergeführt wurde. Dieses Diol lieferte bei der Dehydrierung mit Selen das 3'.3'.9-Trimethyl-cyclopenteno-phenanthren (XXI), das durch ein Pikrat, Styphnat und Trinitrobenzolat gekennzeichnet wurde. Die bei der zum 3'.3'.9-Trimethyl-cyclopenteno-phenanthren führenden Dehydrierungsreaktion eintretende Wanderung der 3-ständigen Methylgruppe entspricht den Erwartungen, sie erfolgt auf dem Wege einer Retropinakolin-Umlagerung und ist von J. W. Cook<sup>15)</sup> bei der stufenweisen Dehydrierung des 17-Methyl-dihydroequilenin-methyläthers zuerst beobachtet worden.

<sup>12)</sup> A. Butenandt u. I. A. Surányi, vorangehende Mitteilung.

<sup>13)</sup> Madajewa, Uschakow u. Koschelewa, C. 1940 II, 1298.

<sup>14)</sup> Ouchakow u. Lutenberg, C. 1938 I, 4659; K. Miescher u. W. H. Fischer, Helv. chim. Acta 21, 336 [1938].

<sup>15)</sup> A. Cohen, J. W. Cook u. C. I. Hewett, Journ. chem. Soc. London 1935, 445.

Die von H. Dannenberg gemessenen Ultraviolettabsorptionsspektren der von uns dargestellten Kohlenwasserstoffe entsprechen erwartungsgemäß dem für das Cyclopentenophenanthren gefundenen Typus<sup>16)</sup>.

### Physiologische Prüfung.

Die von H. Friedrich-Freksa durchgeführte Untersuchung der Kohlenwasserstoffe auf cancerogene Wirksamkeit ist noch nicht völlig abgeschlossen, jedoch lassen die bisher vorliegenden Ergebnisse bereits den Schluß zu, daß die vorstehend beschriebenen Methylhomologen des Cyclopentenophenanthrens wahrscheinlich nicht zu den krebserzeugenden Stoffen zu rechnen sind<sup>17)</sup>.

Als Versuchstiere dienten Mäuse des BIH-Stammes mit bekannter Krebsbelastung und einer gegenüber Methylcholanthren und Benzpyren festgelegten Reaktionsnorm. Alle Kohlenwasserstoffe wurden im Pinselungs- und im Injektionsversuch geprüft<sup>18)</sup>.

#### 3'-Methyl-cyclopenteno-phenanthren.

Pinselung: 0.4-proz. Benzollösung, 2-mal wöchentlich 1 Tropfen auf die Nackenhaut. Von 10 ♀♀ und 10 ♂♂ haben nur 2 ♀♀ länger als ein Jahr gelebt. Tumoren an der Pinselungsstelle sind nicht aufgetreten.

Injektion: Einmal 5 mg Substanz in 0.5 cem Sesamöl. Von 10 ♀♀ und 10 ♂♂ leben noch 5 ♀♀ nach 7 Monaten und 4 ♂♂ nach 5 Monaten, gerechnet vom Termin der Injektion. Tumoren an der Injektionsstelle sind nicht beobachtet worden.

Cancerogene Wirkung unwahrscheinlich.

#### 9-Methyl-cyclopenteno-phenanthren.

Pinselung: 0.5-proz. Benzollösung, 2-mal wöchentlich 1 Tropfen auf die Nackenhaut. Anzahl der Tiere: 5 ♀♀ und 5 ♂♂. Nach einem Jahr lebten noch 6, nach 14 Monaten leben noch 5 Tiere. Tumoren sind nicht aufgetreten.

Injektion: Je 5 mg in 0.2 cem Sesamöl an 5 ♀♀, 7-mal im Laufe von 12 Monaten verabfolgt. Nach 14 Monaten leben noch 3 Tiere. Keine Tumoren.

Keine cancerogene Wirksamkeit.

#### 3',9'-Dimethyl-cyclopenteno-phenanthren.

Pinselung: 1-proz. Benzollösung, 2-mal wöchentlich 1 Tropfen auf die Nackenhaut. Anzahl der Tiere: 5 ♀♀ und 5 ♂♂. Nach 7 Monaten lebten noch 9 Tiere, nach 8 Monaten leben noch 4 Tiere. Keine Tumoren.

Injektion: Einmal 5 mg in 0.2 cem Sesamöl, Anzahl der Tiere 5 ♀♀. Nach 11 Monaten leben noch 5 Tiere. Keine Tumoren.

Cancerogene Wirksamkeit unwahrscheinlich.

#### 9,3',3'-Trimethyl-cyclopenteno-phenanthren.

Pinselung: 0.4-proz. Benzollösung, 2-mal wöchentlich 1 Tropfen auf die Nackenhaut. Anzahl der Tiere: 5 ♀♀ und 5 ♂♂. 3 ♀♀ haben mehr als 1 Jahr Pinselung überstanden. Keine Tumoren.

<sup>16)</sup> Mayneord u. Roe, *Proceed. Roy. Soc. [London] Ser. A*, **152**, 317 [1935].

<sup>17)</sup> In der Formulierung von O. Schmidt (Fußn. 8) würde dieses negative Ergebnis bedeuten, daß durch die hier vorgenommenen Substitutionen an dem Cyclopentenophenanthren mit nur drei aromatischen Ringen der für die cancerogenen Eigenschaften nötige Schwellenwert der Dichte der B-Elektronen der Zweiergruppe nicht erreicht wird.

<sup>18)</sup> Über Versuchstiere und Versuchstechnik: H. Friedrich-Freksa, *Biol. Zbl.* **60**, 498 [1940].

Injektion: Einmal 5 mg in 0.5 ccm Sesamöl. Anzahl der Tiere: 5 ♀ und 5 ♂. 1 ♂ hat länger als ein Jahr nach der Injektion gelebt. Tumoren wurden nicht beobachtet. Cancerogene Wirkung unwahrscheinlich.

### Beschreibung der Versuche.

1) 3'-Methyl-cyclopenteno-phenanthren (XI) aus Androstendiol.

7 g  $\Delta^5$ -Androstendiol<sup>10)</sup> (X) wurden mit 10 g rotem Selen gut gemischt und in einem Salpeterbad 24 Stdn. auf 310—320° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand mit Benzol ausgezogen. Die in Benzol löslichen, dunkel gefärbten, öligen Anteile wurden im Hochvak. destilliert. Bei  $10^{-4}$  mm und 130—140° gingen etwa 4 g hellgelbes Öl mit blaßvioletter Fluorescenz über. Das Öl wurde in Benzol gelöst und in der Wärme mit überschüssiger Pikrinsäure versetzt. Nach Abkühlen und Zusatz von Hexan krystallisierte das Pikrat des 3'-Methyl-cyclopenteno-phenanthrens (~1 g). Das Pikrat wurde in Benzol gelöst und über eine Aluminiumoxydsäule filtriert; der durchgelaufene Kohlenwasserstoff wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 125—126°. Gesamtausbeute: etwa 200 mg.

3.36 mg Sbst.: 11.49 mg CO<sub>2</sub>, 2.040 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>. Ber. C 93.06, H 6.94. Gef. C 93.30, H 6.79.

Das Pikrat des Kohlenwasserstoffes zeigte einen Schmp. von 115—116°, das Trinitrobenzolat von 150—151°, das Trinitrotoluolat von 92°.

II) 9-Methyl-cyclopenteno-phenanthren (XV) aus  $\Delta^5$ -Androstenol-(3).

Umsetzung des  $\Delta^5$ -Androstenols-(3) (XII) mit Benzopersäure: Entsprechend den von Madajewa, Uschakow und Koschelewa<sup>13)</sup> für Androstendiol angegebenen Bedingungen wurden 6.2 g  $\Delta^5$ -Androstenol-(3)<sup>12)</sup> mit 3 Mol. Benzopersäure 3 Tage in Chloroform-Lösung bei etwa 0° aufbewahrt. Die Reaktionslösung wurde mit Natronlauge und Wasser gewaschen und eingedampft. Das Androstenol-(3)-5.6-oxyd (XIII) wurde aus Methanol umgelöst. Schmp. 151—152°. Ausb. 3.25 g.

4.804 mg Sbst.: 13.825 mg CO<sub>2</sub>, 4.450 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 78.57, H 10.40. Gef. C 78.53, H 10.37.

Umsetzung des Androstenol-(3)-5.6-oxys (XIII) mit Methylmagnesiumjodid: 3.2 g Androstenol-(3)-5.6-oxyd wurden mit 4 Mol. Methylmagnesiumjodid 20 Stdn. in Benzol gekocht und mit verd. Salzsäure unter Eiskühlung zerlegt; die Benzol-Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit Essigsäureanhydrid 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt; nach dem Abdampfen des Essigsäureanhydrids wurde aus Methanol das 3-Monoacetat des 6-Methyl-androstandiols-(3,5) (XIV) vom Schmp. 137—138° erhalten. Ausb. 2.4 g.

4.764 mg Sbst.: 13.245 mg CO<sub>2</sub>, 4.340 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 75.75, H 10.38. Gef. C 75.85, H 10.19.

Dehydrierung des 6-Methyl-androstandiols-(3,5)-monoacetats-(3): 2.4 g des Acetats wurden mit 3 g rotem Selen gemischt und 20 Stdn. in einem Salpeterbad auf 320—330° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt mit Benzol ausgekocht. Nach Abdampfen des Benzols wurde der ölige, dunkelgefärbte Rückstand im Hochvak. ( $10^{-3}$  bis

10<sup>-4</sup> mm) destilliert. Die bis 140<sup>0</sup> übergehende, ölige hellgelbe Fraktion wurde in Benzol gelöst und in der Hitze mit überschüssiger Pikrinsäure versetzt. Beim Abkühlen schied sich nach Zusatz von Hexan ein kristallisiertes Pikrat ab; es wurde in Benzol gelöst und durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert. Nach Abdampfen des Benzols wurden 65 mg des 9-Methylcyclopenteno-phenanthrens (XV) gewonnen, das, aus Methanol umgelöst, bei 98—101<sup>0</sup> schmolz.

Pikrat: Bei Darstellung des Pikrats mit der berechneten Menge Pikrinsäure wurde es in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 150—151<sup>0</sup> erhalten.

Zerlegt man dieses Pikrat wieder über Aluminiumoxyd in Benzol-Lösung und löst nach Abdampfen des Benzols den Rückstand aus Alkohol um, so erhält man gelbe Prismen, die bei 106<sup>0</sup> zu sintern beginnen und bei 109—110<sup>0</sup> klar geschmolzen sind.

4.150 mg Sbst.: 14.125 mg CO<sub>2</sub>, 2.560 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>. Ber. C 93.06, H 6.94. Gef. C 92.89, H 6.90.

symm. Trinitrobenzolat: Schmp. 167—168<sup>0</sup>.

Ein Vergleich des 9-Methylcyclopenteno-phenanthrens und seines Pikrats mit einem nach der Synthese von Gamble und Kon<sup>9</sup>) dargestellten Präparat ergab die sichere Identität der Verbindungen.

### III) 3'.9-Dimethylcyclopenteno-phenanthren (XVIII) aus $\Delta^5$ -Androstendiol-(3.17) (X).

Umsetzung des Androstendiol-diacetats mit Benzopersäure<sup>13</sup>): 20 g Androstendiol-diacetat wurden, wie oben beschrieben, mit 3 Mol. Benzopersäure umgesetzt. Das nicht kristallisierende Reaktionsprodukt wurde mit 50 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdampfen des Essigsäureanhydrids wurde das Diacetat des Androstendiol-(3.17)-5.6-oxyds (XVI) aus Essigester umgelöst, Schmp. 165<sup>0</sup>. Ausb. 9 g.

Umsetzung des Androstendiol-(3.17)-diacetat-5.6-oxyds mit Methylmagnesiumbromid<sup>13</sup>): 9 g des Oxyds wurden mit der 10-fachen theoretischen Menge an Methylmagnesiumbromid in Benzol-Lösung 24 Stdn. gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde mit verd. Salzsäure zerlegt. Nach Abdampfen des Benzols wurde der ölige Rückstand aus Essigester umgelöst. Schmp. 166—167<sup>0</sup>.

Dehydrierung des 6-Methylandrostetriols-(3.5.17) (XVII): Die Dehydrierung wurde mit Selen nach der oben gegebenen Vorschrift ausgeführt (300—320<sup>0</sup>, 48 Stdn.). Aus dem Reaktionsprodukt wurde der Kohlenwasserstoff über das Pikrat isoliert. Schmp. des Pikrats 131—132<sup>0</sup>. Nach Zerlegen des Pikrats wurde das 3'.9-Dimethylcyclopenteno-phenanthren (XVIII) aus Alkohol umgelöst. Schmp. 78—78.5<sup>0</sup>. Ausb. 60 mg.

4.832 mg Sbst.: 16.405 mg CO<sub>2</sub>, 3.170 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>. Ber. C 92.63, H 7.37. Gef. C 92.65, H 7.34.

Der erhaltene Kohlenwasserstoff erwies sich als sicher identisch mit einem nach<sup>14</sup>) von Gamble und Kon<sup>9</sup>) angegebenen Synthese bereiteten Produkt (Mischproben von Kohlenwasserstoff und Pikrat).

### IV) 3'.3'.9-Trimethylcyclopenteno-phenanthren (XXI) aus *i*-Androstandion (XXII).

Umsetzung des  $\Delta^2$ (?) - Androstendions-(6.17) (XXIII) mit Methylmagnesiumbromid: 1.7 g des aus *i*-Androstandion<sup>12</sup>) dargestellten Androstendions-(6.17)<sup>12</sup>) wurden mit 5 Mol. Methylmagnesiumbromid

20 Stdn. in Äther gekocht, darauf mit Ammoniumchlorid-Wasser zersetzt und ausgeäthert. Der Rückstand der äther. Lösung krystallisierte aus Alkohol in gut ausgebildeten Prismen vom Schmp. 80—85°, die Krystallwasser enthalten:  $\Delta^2(?)$ -6.17-Dimethyl-androstendiol-(6.17) (XXIV).

5.298 mg Sbst.: 14.70 mg CO<sub>2</sub>, 5.160 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. C 74.95, H 10.79. Gef. C 75.70, H 10.90.

Dehydrierung des  $\Delta^2(?)$ -6.17-Dimethyl-androstendiols-(6.17) (XXIV): 3 g des Stoffes wurden mit 5 g Selen gemischt und 8 Stdn. auf 310—330° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, der Rückstand der äther. Lösung im Hochvak. destilliert. Die Hauptmenge (1.1 g) ging bei 110—120° über, sie wurde in Benzol-Petroläther mit 1 g Pikrinsäure bei Siedetemperatur versetzt: 650 mg Pikrat vom Schmp. 154—155°. Orangerote Nadeln, die in Alkohol unbeständig sind.

5.280 mg Sbst.: 12.360 mg CO<sub>2</sub>, 2.240 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 63.80, H 4.74. Gef. C 63.87, H 4.75.

Das Pikrat wurde in Benzol gelöst, durch eine Aluminiumoxydsäure filtriert und mit Benzol ausgewaschen. Nach Abdampfen des Benzols wurde aus Alkohol das 3'.3'.9-Trimethyl-cyclopenteno-phenanthren (XXI) in feinen Nadeln vom Schmp. 96—97° gewonnen.

5.088 mg Sbst.: 17.220 mg CO<sub>2</sub>, 3.470 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>. Ber. C 92.31, H 7.69. Gef. C 92.36, H 7.63.

Styphnat: Orangegelbe Nadeln aus Benzol-Hexan vom Schmp. 159—160°.

*symm.*-Trinitrobenzolat: Hellgelbe Nadeln aus Benzol-Hexan, Schmp. 160° bis 161°.

#### V) 3'.3'.9-Trimethyl-cyclopenteno-phenanthren (XXI) aus Dehydroandrosteron (IX).

Umsetzung des Dehydroandrosterons mit Benzopersäure<sup>14)</sup>: 30 g Dehydroandrosteron wurden in Chloroform-Lösung 2 Tage mit 2 Mol. Benzopersäure bei +2° aufbewahrt; die Reaktionslösung wurde mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester umkrystallisiert. Es wurden 7.5 g Dehydroandrosteron-oxyd vom Schmp. 220° bis 221° erhalten.

Umsetzung des Dehydroandrosteron-oxyds (XIX) mit Methylmagnesiumbromid: Das Oxyd wurde mit 6 Mol. Methylmagnesiumbromid in Anisol gelöst und 12 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure zerlegt und in Äther aufgenommen; die äther. Lösung wurde mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers und Anisols wurde ein Öl erhalten, das unmittelbar der Selendehydrierung unterworfen wurde.

Dehydrierung des 6.17-Dimethyl-androstantriols-(3.5.17) (XX): Das ölige Produkt (etwa 8 g) wurde mit 20 g Selen 30 Stdn. auf 320—330° erhitzt. Das Reaktionsgut wurde in Benzol aufgenommen, über Aluminiumoxyd filtriert und nach dem Verdampfen des Benzols im Hochvak. bei 140° destilliert. Der Kohlenwasserstoff wurde in Benzol-Lösung als Pikrat gefällt, das nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther bei 154° schmolz. Durch Zerlegen mit verd. Ammoniak und Ausschütteln mit Äther wurde aus dem

Pikrat der Kohlenwasserstoff vom Schmp. 98—99° (aus Alkohol umkrystallisiert) gewonnen. Dieses 3'.3'.9-Trimethyl-cyclopenteno-phenanthren ist identisch mit dem aus *i*-Androstandion erhaltenen Kohlenwasserstoff. Ausb. 170 mg.

4.974 mg Sbst.: 16.805 mg CO<sub>2</sub>, 3.450 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>. Ber. C 92.31, H 7.69. Gef. C 92.23, H 7.77.

*synm.* Trinitrobenzolat: Schmp. 161—163°.

#### VI) 2.5-Dimethyl-cyclopentanon-(1).

180 g 2-Methyl-cyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester werden zu 44 g fein gepulvertem Natriumamid in 500 ccm Äther zugetropft. Nach kurzem Erwärmen setzt unter Sieden lebhaft Ammoniakentwicklung ein. Nachdem alles hinzugefügt ist, wird noch 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt und dann 125 g Methylbromid, in Äther gelöst, tropfenweise zugegeben. Die Lösung bleibt von selbst im Sieden. Nachdem alles Methylbromid zugegeben ist, wird noch 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, dann wird mit Wasser zersetzt, angesäuert und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wird mit 10-proz. Kalilauge mehrmals durchgeschüttelt, nach Abdampfen des Lösungsmittels wird im Vak. destilliert. Sdp.<sub>12</sub> 110—125°. Ausb. 120 g.

Der so erhaltene 2.5-Dimethyl-cyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester wird mit 300 ccm konz. Salzsäure 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach dem Ausäthern und Abdampfen des Äthers der Rückstand fraktioniert destilliert: 2.5-Dimethyl-cyclopentanon-(1). Sdp.<sub>766</sub> 146° bis 147°. Ausb. 40 g.

Semicarbazon, dargestellt durch Kochen mit Semicarbazidacetat in alkohol. Lösung, Schmp. 196—197°.

4.087 mg Sbst.: 8.525 mg CO<sub>2</sub>, 3.220 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Ber. C 56.80, H 8.92. Gef. C 56.91, H 8.82.

### 88. Horst Böhme und Joachim Wagner: Die Absorptionsspektren einiger sulfogruppenhaltiger Verbindungen.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität u. d. Chem. Untersuchungsstelle d. Haupt-sanitätspark Berlin.]

(Eingegangen am 4. April 1942.)

Auf Grund der verschiedensten chemischen Tatsachen neigt man heute im allgemeinen zu der Auffassung, daß die Oktett-Theorie auch für den Schwefel gilt und formuliert infolgedessen die Sulfogruppe mit zwei senk polaren Bindungen an Stelle der früher üblichen zwei Doppelbindungen.

Chemisch zeigt die Sulfogruppe wenige bemerkenswerte Eigenschaften, die interessanteste und merkwürdigste ist zweifellos die, eine benachbarte Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung zu acidifizieren. Bei Gegenwart von nur einer Sulfogruppe ist dieser Effekt noch nicht festzustellen, während zwei solche Gruppen in Verbindungen vom Typ der Methylen-bis-sulfone die

1) Vergl. B. Eistert, Tautomerie u. Mesomerie, Stuttgart 1938; E. Müller, Neuere Anschauungen der organ. Chemie, Berlin 1940; F. Arndt u. B. Eistert, B. 74, 423 [1941].