

Bromierung von α -Dekalon und HBr-Abspaltung.

1.2 g α -Dekalon, das aus *cis*- α -Dekalol durch Oxydation mit CrO_3 hergestellt wurde und nach der Reinigung über das Semicarbazon ein Gemisch der *cis*- und *trans*-Verbindung vorstellte¹⁰⁾, wurde in 7 ccm Eisessig gelöst und nach und nach 2.53 g Brom eingetragen. Da der Eintritt der Reaktion hier oft längere Zeit auf sich warten läßt, wurde die Lösung nach dem ersten Bromzusatz in warmem Wasser vorsichtig erwärmt, bis Reaktion eingetreten war, dann wurde abgekühlt und die restliche Menge Brom zugesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde in Eiswasser gegossen, ausgeäthert und die Ätherlösung mit Wasser und verd. Sodalösung gewaschen. Nach vorsichtigem Abdampfen des Äthers (die HBr-Abspaltung beginnt infolge Bindung eines Bromatoms an ein tertiäres C-Atom schon bei Wasserbadtemperatur) hinterblieben 2.43 g Dibrom- α -dekalon. Beim Stehenlassen dieser Verbindung in Äther schied sich ein Teil krystallinisch ab. Die krystallisierte Verbindung schmolz nach dem Umlösen aus Äther bei 95—96°.

0.2962 g Sbst.: 0.3571 g AgBr.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OBr}_2$. Ber. Br 51.57. Gef. Br 51.30.

Dieses krystallisierte Dibromketon stellt ein Dibrom-*trans*- α -dekalon vor, wie folgender Versuch zeigte: Das über das Semicarbazon erhaltene α -Dekalon wurde durch Destillation bei gewöhnlichem Druck völlig in das bei 33° schmelzende *trans*- α -Dekalon übergeführt¹¹⁾ und dieses wie oben beschrieben bromiert. Das Dibrom-*trans*- α -dekalon krystallisierte vollständig und war mit dem zuerst erhaltenen Produkt vom Schmp. 95—96° identisch.

1.76 g Dibromketon (ein Gemisch der krystallisierten und öligen Verbindung) wurden mit 15 ccm Kollidin 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches war die gleiche wie beim β -Isomeren. 2.18 g Kollidin-HBr (ber. 2.28 g) wurden erhalten. Der Ätherückstand wurde bei 10 Torr und 150° Luftbadtemperatur destilliert. Nach dem Umlösen aus Petroläther schmolz das Destillat (0.51 g) bei 70—71° und zeigte im Gemisch mit *ar.* α -Tetralol den gleichen Schmelzpunkt.

34. Hans Herloff Inhoffen und Gerhard Zühlsdorff: Umwandlungsreaktionen von bromierten Derivaten des Cholesterins, VIII. Mittel.*): Versuche mit 2.2- und 2.4-Dibromiden der Androstan-Reihe.

[Aus d. Hauptlaborat. d. Schering A.-G., Berlin.]

(Eingegangen am 29. Januar 1943.)

Beim Studium der Bromierung von Steroid-3-ketonen und der HBr-Abspaltung aus den erhaltenen Bromiden wurden noch einige abschließende Ergebnisse erzielt.

Läßt man auf die nicht zu verdünnten Eisessiglösungen des Androstanolon-hexahydrobenzoats¹⁾ und -benzoats¹⁾ (I u. Ia) bei Zimmer-

¹⁰⁾ W. Hückel, A. **441**, 29 usw. [1925].

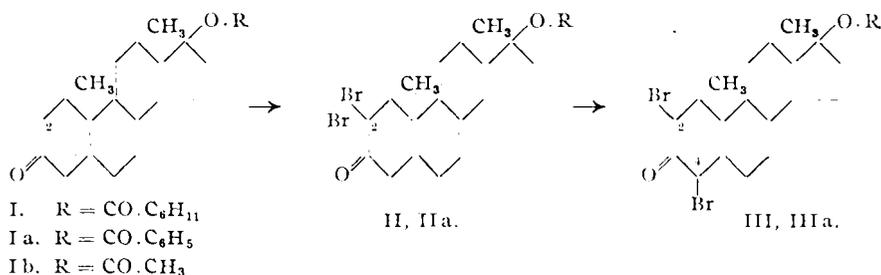
¹¹⁾ W. Hückel, A. **441**, 7, 31 [1925].

* VII. Mittel.: H. H. Inhoffen, G. Zühlsdorff u. Huang-Minlon, B. **78**, 451 [1940].

¹⁾ L. Ruzicka u. M. W. Goldberg, Helv. chim. Acta **19**, 99 [1936]; L. Ruzicka u. H. Kägi, Helv. chim. Acta **20**, 1557 [1937].

temperatur 2 Mol. Brom einwirken, so krystallisieren alsbald die 2.2-Dibromketone aus, die durch sofortiges Absaugen und weiteres Umlösen rein gewonnen werden.

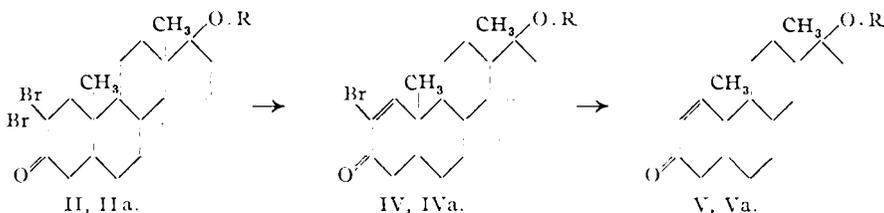
Bei der entsprechenden Bromierung des Essigsäureesters vom Androstanolon wurden meist nur schwierig trennbare Gemische der 2.2- und 2.4-Dibromide erhalten, da die Neigung des einen 2-ständigen Bromatoms zur Wanderung in die 4-Stellung beim Acetat besonders ausgeprägt ist²⁾.



Läßt man die 2.2-Bromide II bzw. IIa in Eisessig unter Zusatz von Bromwasserstoff (oder gleich in der bromierten Lösung) stehen, so lagern sie sich zu den 2.4-Dibromiden um, die sich als verhältnismäßig stabile Stoffe leicht einheitlich gewinnen lassen (III u. IIIa)³⁾.

Durch reduktive Entfernung des Broms aus III mittels Zinkstaubs gelangt man zum Ausgangsstoff, dem Androstanolonester I, zurück.

Die Konstitution des 2.2-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoats und -benzoats (II u. IIa) wurde so sichergestellt: Bei der Kollidin-Behandlung liefern sie $\Delta^{1,2}$ -ungesättigte 2-Bromide (IV u. IVa); in diesen ist das Brom verhältnismäßig reaktionsträge (s. Versuchsteil). Durch mehrstündiges Kochen mit Zinkstaub in Alkohol läßt es sich jedoch reduktiv entfernen, und man erhält die entsprechenden Ester des bekannten $\Delta^{1,2}$ -Testosterons (V u. Va).



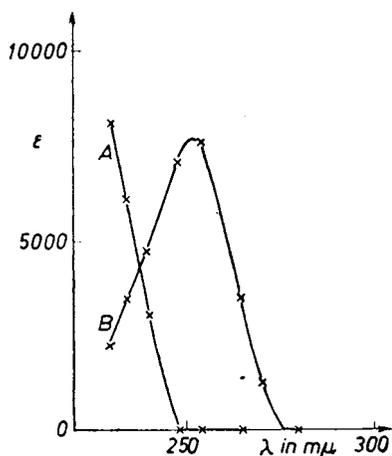
In Übereinstimmung mit den chemischen Befunden stehen die spektroskopischen Daten. Für das 2-Brom- $\Delta^{1,2}$ -testosteron-hexahydroben-

²⁾ Darstellung von 2.4-Dibrom-androstanolon-acetat, s. H. H. Inhoffen, G. Zühlsdorff u. Huang-Minlon, B. **73**, 451 [1940].

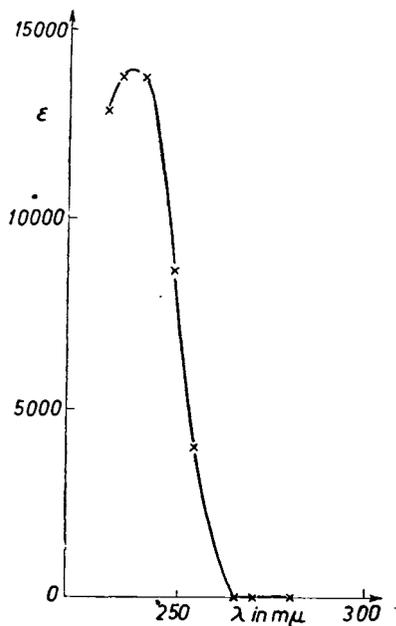
³⁾ Auch vom Cholestanon kennen wir zwei isomere Dibromide mit dem Schmp. 188° bzw. 140°, die von Dorée, Journ. chem. Soc. London **95**, 648 [1909], beschrieben worden sind. Der bei 188° schmelzende Stoff stellt das 2.4-Dibromid dar (H. H. Inhoffen, B. **70**, 1695 [1937], **71**, 1720 [1938], **72**, 1686 [1939]), während das bei 140° schmelzende Bromid durch Versuche von Hrn. Dr. Eysenbach als das 2.2-Isomere erkannt werden konnte.

zoat (IV) wurde das Maximum der Lichtabsorption bei $254\text{ m}\mu$ ermittelt ($\epsilon = 7700$); seine Lage ist gegenüber dem Absorptionsmaximum des nicht-bromierten $\Delta^{1,2}$ -Testosterons um etwa $25\text{ m}\mu$ in das langwellige Gebiet verschoben. Nach reduktiver Entfernung des Broms erscheint wieder das kurzwellige Spektrum des $\Delta^{1,2}$ -ungesättigten Ketons. Derartige Rotverschiebungen bei Substitution eines Wasserstoffatoms an einer Doppelbindung sind oft beobachtet worden⁴⁾, jedoch ist sie in diesem Falle besonders deutlich (Abbild. 1).

Während bei energischer Behandlung der 2,4-Dibromide III, IIIa und b mit Kollidin glatt die entsprechenden Dien-ketonester VI, VIa und b⁵⁾ erhalten werden, kann man durch kurze Einwirkung der Base das



Abbild. 1.

A: $\Delta^{1,2}$ -Testosteron in Äther.B: 2-Brom- $\Delta^{1,2}$ -testosteron-hexahydrobenzoat (IV) in Äther.

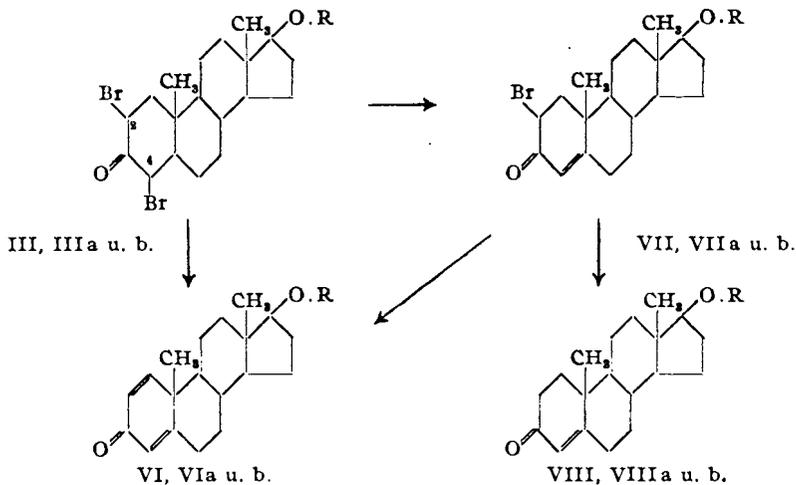
Abbild. 2.

2-Brom- $\Delta^{4,5}$ -testosteron-hexahydrobenzoat (VII) in Äther.

4-ständige Bromatom, das infolge der Nachbarstellung des sehr beweglichen Wasserstoffs am C_5 besonders locker sitzt, bevorzugt abspalten. Man gelangt hierbei zu den bisher unbekanntenen 2-Brom- $\Delta^{4,5}$ -testosteronestern VII, VIIa und b, deren Spektrum sich im Gegensatz zu dem der vorstehend beschriebenen $\Delta^{1,2}$ -2-Bromide hinsichtlich der Lage des Absorptionsmaximums von dem der bromfreien Ketone erwartungsgemäß nicht unterscheidet (Abbild. 2).

⁴⁾ Vergl. H. Dannenberg, Abh. preuß. Akad. Wiss., math.-naturw. Kl., **1939**, Nr. 21, S. 10.

⁵⁾ H. H. Inhoffen, G. Zühlsdorff u. Huang-Minlon, B. **73**, 451 [1940].



Die 2-Stellung des Bromatoms sowie die $\Delta^{4,5}$ -Lage der Doppelbindung in VII folgen aus der weiteren HBr-Abspaltung mit Kollidin zu den $\Delta^{1,2, 4,5}$ -Androstadienolonestern VI einerseits und der Zinkstaub-Reduktion des Bromatoms zu den $\Delta^{4,5}$ -Testosteron-Derivaten VIII andererseits⁶⁾.

Mit dem 2-Brom- $\Delta^{4,5}$ -testosteron-hexahydrobenzoat (VII) haben wir eine bemerkenswerte Umlagerung durchgeführt. Nach Stehenlassen des Bromids in Bromwasserstoff-EisessigsLösung erhielten wir ein gut krystallisierendes Reaktionsprodukt, das mit keinem der uns vorliegenden Bromverbindungen identisch war. Allerdings kann das Präparat nicht als vollständig einheitlich angesehen werden, da der für ein Atom Brom berechnete Analysenwert überschritten ist. Trotzdem glauben wir, im wesentlichen 6-Brom-testosteron-hexahydrobenzoat (IX) in Händen zu haben, das durch einen gewissen, schwer abtrennbaren Anteil an 4,6-Dibrom-testosteron-hexahydrobenzoat verunreinigt ist⁷⁾. Wird dieses 6-Bromid mit Kollidin behandelt, so liefert es glatt $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron-hexahydrobenzoat (X); mit diesem Ergebnis glauben wir die 6-Stellung des Bromatoms sehr wahrscheinlich gemacht zu haben.

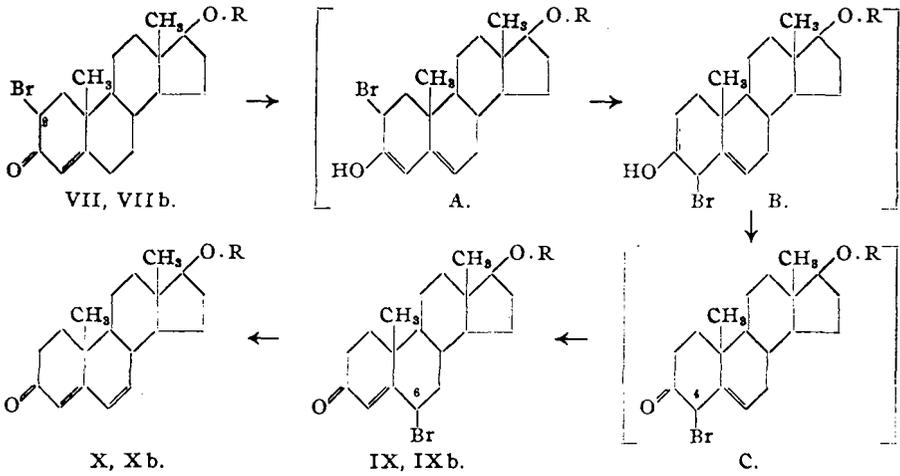
$\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron wurde bereits von Ruzicka und von Wettstein dargestellt, von letzterem durch Oxydation von Androstendiol-benzoat-(17) mit Aluminiumisobutylat in Gegenwart von Chinon und Verseifung des Esters⁸⁾.

Bei der Einwirkung von HBr-Eisessig auf VII springt also das 2-ständige Bromatom — wahrscheinlich über das C₄- bis zum C-Atom 6 (IX). Diese Reaktion ist als zweimalige Allyl-Verschiebung zu deuten, wobei A, B und C als Zwischenstufen anzunehmen sind.

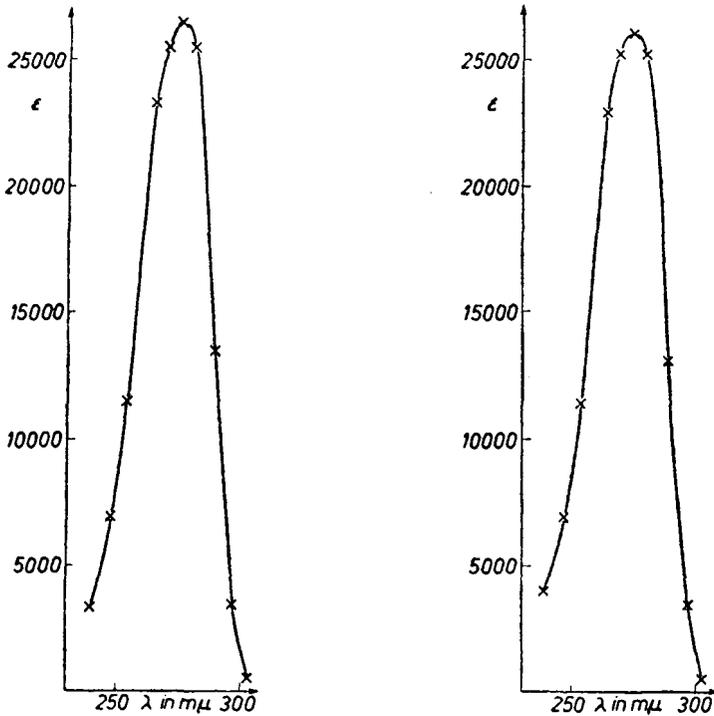
⁶⁾ Die Umwandlungen von III u. VII in VI sind im Dtsch. Reichs-Pat. 722943 (C. 1942 II, 2970) niedergelegt.

⁷⁾ Neben der vorwiegend verlaufenden Isomerisierung findet also anscheinend in geringem Umfange noch ein intermolekularer Austausch von Brom gegen Wasserstoff statt, so daß außer Monobromid auch Dibromid (und bromfreies Material) gebildet wird.

⁸⁾ L. Ruzicka u. W. Boßhard, *Helv. chim. Acta* **20**, 328 [1937]; A. Wettstein, *Helv. chim. Acta* **23**, 388 [1940].



Bei der in gleicher Weise durchgeführten Umlagerung des 2-Brom- $\Delta^{4,5}$ -testosteron-acetats (VIIb) erhielten wir ein öliges Reaktionsgemisch, das bei der Bromwasserstoff-Abspaltung und Verseifung ebenfalls $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron ergab. Die Absorptionsspektren der nach beiden Verfahren dargestellten Präparate sind in Abbild. 3 wiedergegeben.

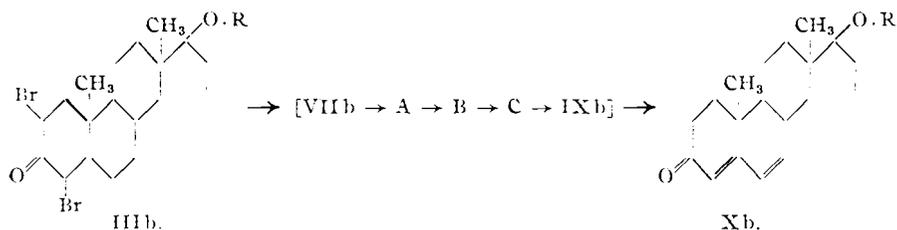


Abbild. 3.

$\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron in Äther.
(Präparat nach Wettstein.)

$\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron in Äther.
(Aus der Isomerisierung.)

Die systematische Auftrennung der niedrig schmelzenden Anteile, die bei der Kollidin-Behandlung des 2.4-Dibrom-androstanolon-acetats (III b) anfielen, lieferte gleichfalls kleine Mengen $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron-acetat (X b) in reiner Form ($\sim 3\%$).



Anscheinend findet hier in einer Reaktion III b → X b, wenn auch in weit geringerem Umfang, nach partieller HBr-Abspaltung zu VII b die gleiche Bromwanderung über die Zwischenstufen A, B und C zu IX b statt, so daß diese überraschende Nebenreaktion hiermit ihre Erklärung gefunden hat.

Beschreibung der Versuche ⁹⁾.

2.2-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat (II).

Eine Lösung von 3.25 g Androstanolon-hexahydrobenzoat (I) in 50 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von einigen Tropfen HBr-Eisessig bei 16—18° mit einer Lösung von 2 Mol. Brom (+ 2%) in 25 ccm Eisessig unter Umschütteln in kleinen Anteilen versetzt. Die Bromlösung war nach kurzer Zeit entfärbt. Es schieden sich bald Krystalle des 2.2-Dibromids ab, die sofort abgesaugt und mit Eisessig gewaschen wurden. Aus heißem Eisessig lange Nadeln vom Schmp. 168—170° (Zers.).

$C_{26}H_{36}O_3Br_2$. Ber. C 55.88, H 6.86, Br 28.66. Gef. C 55.86, H 6.95, Br 29.34.

2.4-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat (III).

Eine Lösung von 1 g Androstanolon-hexahydrobenzoat (I) in 25 ccm Eisessig wurde bei 16—18° mit einer Lösung von 2 Mol. Brom (+ 2%) in 25 ccm Eisessig unter Zugabe von etwas HBr-Eisessig in kleinen Anteilen unter Umschütteln versetzt. Die Bromierung erfolgte sofort. Bisweilen schied sich ein Teil des primär gebildeten 2.2-Dibromids krystallin aus. Die Lösung wurde zur vollständigen Umlagerung in das 2.4-Dibromid, wobei der zuerst auskrystallisierte Anteil wieder in Lösung ging, zunächst 3 Stdn. bei 25° und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur (16—18°) stehen gelassen. Der in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln krystallisierte Anteil des 2.4-Dibromids wurde abgesaugt und aus Chloroform-Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 178—180° (Zers.). Durch Verdünnen der Eisessigmutterlauge wurde die restliche Menge des Dibromids ausgefällt, die nach Absaugen, Trocknen im Vak. und Umkrystallisieren ebenfalls das 2.4-Dibromid vom Schmp. 178—180° lieferte.

$C_{26}H_{36}O_3Br_2$. Ber. C 55.88, H 6.86, Br 28.66. Gef. C 55.96, H 6.79, Br 29.37.

⁹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die analytische Zusammensetzung wurde durch Mikroanalysen bestimmt.

Umlagerung von 2.2-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat (II) in 2.4-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat (III).

11.8 g 2.2-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat vom Schmp. 168—170° wurden unter schwachem Erwärmen in 500 ccm Eisessig gelöst. Zu der auf Zimmertemperatur abgekühlten Lösung fügte man 20 ccm der käufli. Eisessig-Bromwasserstofflösung und ließ das Gemisch 20 Stdn. bei 25° stehen. Nach dieser Zeit hatte sich ein Teil des 2.4-Dibromids in langen Nadeln vom Schmp. 178—180° (Zers.) abgeschieden. Aus den Mutterlaugen wurde der restliche Anteil durch Verdünnen mit Wasser gefällt und aus Chloroform-Alkohol umkrystallisiert. Man erhielt so weitere Mengen 2.4-Dibromid vom Schmp. 178—180°. Mit dem Material aus der Bromierung ohne Isolierung des Zwischenprodukts lieferte es keine Schmelzpunktserniedrigung, dagegen lag der Mischschmelzpunkt mit 2.2-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat bei 150—160°.

2.2-Dibrom-androstanolon-benzoat (IIa).

Eine Lösung von 4 g Androstanolon-benzoat (Ia) in 100 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von etwas HBr-Eisessig bei 16—18° mit einer Lösung von etwas mehr als 2 Mol. Brom in 25 ccm Eisessig unter Umschütteln nach und nach versetzt. Die sofort einsetzende Abscheidung des 2.2-Dibromids in feinen Nadeln war bald vollständig. Das Bromid wurde sofort abgesaugt und mit Eisessig gewaschen. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Eisessig lag der Schmelzpunkt bei 178—180° (Zers.).

$C_{26}H_{32}O_3Br_2$. Ber. C 56.50, H 5.83, Br 28.97. Gef. C 56.98, H 6.16, Br 28.34.

2.4-Dibrom-androstanolon-benzoat (IIIa).

Eine Lösung von 4 g Androstanolon-benzoat in 150 ccm Eisessig wurde nach Zusatz von etwas HBr-Eisessig mit 33 ccm einer Brom-Eisessiglösung, die 2 Mol. und 2% Überschuß Brom enthielt, bei 16—18° in kleinen Anteilen versetzt. Nach der Entfärbung der Lösung, die ziemlich schnell erfolgte, wurde das Gemisch bei 25° 20 Stdn. aufbewahrt. Ähnlich wie beim Dibrom-hexahydrobenzoat hatte sich ein Teil des 2.4-Dibrom-benzoats in kurzen, derben Nadeln vom Schmp. 193—195° abgeschieden. Der übrige Anteil wurde durch Verdünnen mit Wasser gefällt. Nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Alkohol lag der Schmelzpunkt ebenfalls bei 193—195°. Mit dem 2.2-Dibrom-benzoat gab es eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Meistens schied sich sofort nach der Bromierung das primäre Reaktionsprodukt in feinen Nadeln ab, die jedoch im Verlauf der Umlagerung in Lösung gingen.

$C_{26}H_{32}O_3Br_2$. Ber. C 56.50, H 5.83, Br 28.97. Gef. C 56.46, H 5.82, Br 28.86.

Umlagerung des 2.2-Dibrom-androstanolon-benzoats.

1 g 2.2-Dibrom-androstanolon-benzoat (IIa) wurde in einem Gemisch von 100 ccm Eisessig und 20 ccm Chloroform gelöst und nach Zusatz von 6 ccm HBr-Eisessig 20 Stdn. bei 25° aufbewahrt. Das Chloroform und etwas Eisessig wurden im Vak. bei möglichst tiefer Temperatur abgedampft und das Bromid durch Zusatz von Wasser gefällt. Nach mehrmaligem Um-

krystallisieren aus Chloroform-Alkohol erhielt man das 2.4-Dibromid IIIa vom Schmp. 193—195° (Zers.).

2-Brom- $\Delta^{1,2}$ -testosteron-hexahydrobenzoat (IV).

4.72 g 2.2-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat (II) wurden mit 15 ccm Kollidin¹⁰⁾ 15 Min. gekocht. Das abgeschiedene Kollidinhydrobromid (2 g = 1.15 Atome Brom als HBr) wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das Filtrat wurde mit Äther verdünnt, mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Der Ätherrückstand ergab nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol feine, fast farblose Nadeln vom Schmp. 154—155°.

$C_{26}H_{37}O_3Br$. Ber. C 65.38, H 7.79, Br 16.76. Gef. C 65.50, H 7.68, Br 17.71.

2-Brom- $\Delta^{1,2}$ -testosteron-benzoat (IVa)¹¹⁾.

3 g 2.2-Dibrom-androstanolon-benzoat (IIa) wurden mit 12 ccm Kollidin 15 Min. gekocht. Nach dieser Zeit sind 59% des Broms als Kollidinhydrobromid abgespalten. Das Filtrat wurde mit Äther verdünnt. Nach dem Waschen mit verd. Schwefelsäure und Wasser wurde die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der sofort krystallisierende Rückstand lieferte nach mehrmaligem Umlösen aus Eisessig farblose rechteckige Tafeln, die bei 225° schmolzen.

$C_{26}H_{31}O_3Br$. Ber. C 66.21, H 6.64, Br 16.98. Gef. C 66.12, 66.06, H 6.70, 6.85, Br 16.93.

$\Delta^{1,2}$ -Testosteron-hexahydrobenzoat (V).

Die Lösung von 1 g 2-Brom- $\Delta^{1,2}$ -testosteron-hexahydrobenzoat (IV) in 10 ccm Alkohol wurde mit 10 g Zinkstaub 4 Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch mit Äther verdünnt, vom Zinkstaub dekantiert und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen. Der nunmehr klare Ätherauszug wurde getrocknet und eingedampft. Den gelben Rückstand (0.81 g) löste man in 10 ccm Benzol-Benzin (2:1) und adsorbierte ihn an Aluminiumoxyd (stand. nach Brockmann). Es wurden insgesamt sechs Fraktionen aufgefangen. Für die Fraktionen 1 bis 3 erwies sich Benzol-Benzin (1:1), für die 4. u. 5. Benzol-Benzin (2:1) und für die 6. Benzol als Elutionsmittel als zweckmäßig. Die Fraktionen 2 bis 5 wurden vereinigt und aus Äther umkrystallisiert. Man erhielt so $\Delta^{1,2}$ -Testosteron-hexahydrobenzoat vom Schmp. 161—162°, das mit dem unten dargestellten authentischen Material keine Erniedrigung des Schmelzpunkts zeigte.

$C_{26}H_{36}O_3$. Ber. C 78.35, H 9.59. Gef. C 77.95, H 9.72.

Analog wurden 0.3 g 2-Brom- $\Delta^{1,2}$ -androstanolon-benzoat (IVa) durch 4-stdg. Kochen mit 3 g Zinkstaub in 10 ccm Alkohol entbromt. Der noch bromhaltige Ätherrückstand krystallisierte beim Anreiben mit Äther sofort. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol wurden flache lange Nadeln vom Schmp. 200° erhalten, die mit $\Delta^{1,2}$ -Testosteron-benzoat (Darst. s. u.) keine Erniedrigung des Mischschmelzpunkts zeigten.

2-Brom-androstanolon-hexahydrobenzoat.

1.53 g Androstanolon-hexahydrobenzoat (I) wurden unter Erwärmen in 20 ccm Eisessig gelöst, die Lösung nach dem Erkalten mit einigen

¹⁰⁾ A. Butenandt u. Mitarb., B. 72, 1617 [1939].

¹¹⁾ -testosteron- gleich -androstanolon-.

Tropfen HBr-Eisessig versetzt und mit 6 ccm einer Brom-Eisessiglösung entsprechend 1 Mol. Brom (2% Überschuß) bei 16—18° in kurzen Abständen in kleinen Anteilen versetzt. Die Lösung verdünnte man sofort nach der Bromierung mit Wasser und saugte das ausgefällte Bromid ab. Das Rohprodukt wurde zunächst aus Aceton-Methanol, dann aus Aceton umkrystallisiert. Man erhielt so das 2-Brom-androstanolon-hexahydrobenzoat in feinen Nadeln vom Schmp. 181—182° (Zers.).

$C_{26}H_{39}O_3Br$. Ber. C 65.11, H 8.18, Br 16.69. Gef. C 65.71, H 8.36, Br 16.45.

$\Delta^{1,2}$ -Testosteron-hexahydrobenzoat (V).

0.910 g 2-Brom-androstanolon-hexahydrobenzoat wurden mit 4 ccm Kollidin 30 Min. gekocht. Die erkaltete Lösung wurde mit Äther verdünnt, mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther-Petroläther verrieben, wobei reichliche Krystallabscheidung eintrat. Es wurde abgesaugt und unter Zusatz von Entfärbungskohle mehrmals aus Methanol umkrystallisiert. Man erhielt so das $\Delta^{1,2}$ -Testosteron-hexahydrobenzoat in feinen Nadeln vom Schmp. 160—161°.

$C_{26}H_{39}O_3$. Ber. C 78.35, H 9.59. Gef. C 78.24, H 9.82.

$\Delta^{1,2}$ -Testosteron.

100 mg $\Delta^{1,2}$ -Testosteron-hexahydrobenzoat wurden mit 8 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge 2 Stdn. gekocht. Das mit Wasser ausgefällte $\Delta^{1,2}$ -Testosteron wurde abgesaugt und nach dem Trocknen aus Aceton-Hexan umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 156—158°¹²⁾.

$C_{19}H_{28}O_2$. Ber. C 79.11, H 9.79. Gef. C 78.94, H 10.03.

$\Delta^{1,2}$ -Testosteron-benzoat (Va).

50 mg $\Delta^{1,2}$ -Testosteron wurden in der üblichen Art mit 0.5 ccm Pyridin und 0.1 ccm Benzoylchlorid durch 1-stdg. Erwärmen auf dem Dampfbad verestert. Das Reaktionsgemisch wurde in Bicarbonatlösung gegossen, ausgeäthert, mit Wasser gewaschen und der Ätherauszug nach dem Trocknen eingedampft. Der Rückstand krystallisierte beim Anreiben mit Methanol. Nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester-Methanol wurde das $\Delta^{1,2}$ -Testosteron-benzoat in feinen Tafeln vom Schmp. 200° erhalten.

$C_{26}H_{32}O_3$. Ber. C 79.55, H 8.21. Gef. C 79.36, H 8.35.

Reaktionen mit 2-Brom- $\Delta^{1,2}$ -androstenolon-benzoat (IVa).

a) Behandlung mit alkohol. Salzsäure: 100 mg $\Delta^{1,2}$ -2-Brom-androstenolon-benzoat wurden mit 40 ccm 1.5-proz. alkohol. Salzsäure 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten krystallisierte aus der Lösung das Ausgangsmaterial.

b) Umsetzung mit Silberacetat: 237 mg 2-Brom- $\Delta^{1,2}$ -androstenolon-benzoat wurden in 70 ccm Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 92 mg Silberacetat in 20 ccm 50-proz. wäßr. Eisessig versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und der Ketoester in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen mit Wasser und Bicarbonatlösung wurde der Äther verdampft. Der

¹²⁾ A. Butenandt u. H. Dannenberg, B. **73**, 206 [1940], gaben für $\Delta^{1,2}$ -Testosteron als Krystallform Blättchen an und fanden den Schmelzpunkt bei 150°. Der Mischschmp. mit dem obigen Material gab keine Erniedrigung.

Rückstand wurde aus Eisessig umkrystallisiert. Er erwies sich auf Grund des Schmelz- und Mischschmelzpunktes als unverändertes Ausgangsmaterial.

c) Umsetzung mit Kaliumacetat: Ein Gemisch von 250 mg Bromid IVa, 500 mg Kaliumacetat und 25 ccm Butanol wurde 2½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Keine nennenswerte Abscheidung von Kaliumbromid. Die Aufarbeitung lieferte auch hier Ausgangsmaterial zurück.

2-Brom- $\Delta^{4,5}$ -testosteron-hexahydrobenzoat (VII).

4.75 g 2.4-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat vom Schmp. 175—176° wurden mit 15 ccm Kollidin bis zur Abspaltung von etwas mehr als 1 Mol. HBr erhitzt, was bis zu 5 Min. in Anspruch nahm. Als Kontrolle diente die abgeschiedene Menge Kollidinhydrobromid. Die Lösung wurde mit Äther verdünnt, der Ätherauszug mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der kryst. Rückstand wurde mehrere Male aus Äther, zuletzt unter Zusatz von Tierkohle, umkrystallisiert, bis der Schmelzpunkt von 161—162° erreicht war. Man erhielt so das Monobromid in schönen farblosen Nadeln.

$C_{27}H_{37}O_3$ Br. Ber. C 65.38, H 7.79, Br 16.76. Gef. C 65.70, H 7.80, Br 16.97.

Entbromung mit Zinkstaub: 0.15 g 2-Brom-testosteron-hexahydrobenzoat wurden mit der 10-fachen Menge Zinkstaub und 10 ccm Alkohol 3 Stdn. gekocht. Die Lösung wurde vom Zinkstaub dekantiert, mit Äther verdünnt und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, von wenig amorphem Material abfiltriert und eingengt; nach nochmaligem Umlösen aus Methanol erhielt man Testosteron-hexahydrobenzoat vom Schmp. 127°, der mit der anschließend beschriebenen Verbindung keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.

Testosteron-hexahydrobenzoat.

Die Lösung von 1 g Testosteron in 20 ccm trockenem Pyridin wurde mit 1.2 g Hexahydrobenzoylchlorid versetzt. Die Mischung blieb über Nacht stehen. Dann wurde mit Äther versetzt und die Ätherlösung mehrmals mit verd. Schwefelsäure und mit verd. Sodalösung gewaschen. Nach dem Verdampfen der getrockneten Ätherlösung hinterblieb ein farbloses Öl (2.13 g), aus dessen methanol. Lösung 1 g Testosteron-hexahydrobenzoat schon ziemlich rein auskrystallisierte. Aus Methanol farblose Tafeln vom Schmp. 127°.

$C_{26}H_{38}O_3$. Ber. C 78.34, H 9.62. Gef. C 78.41, H 9.62.

2-Brom- $\Delta^{4,5}$ -testosteron-benzoat (VIIa).

2.45 g 2.4-Dibrom-androstanolon-benzoat wurden zur Abspaltung von etwas mehr als 1 Mol. Bromwasserstoff mit 15 ccm Kollidin kurz gekocht. Nach 2 Min. lagen 59% des Broms als Kollidinhydrobromid vor. Aus der Lösung ließ sich nach der üblichen Aufarbeitung ein Rückstand gewinnen, der zunächst aus Eisessig, dann aus Chloroform-Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert wurde. Das $\Delta^{4,5}$ -2-Brom-testosteron-benzoat wurde in langen Nadeln vom Schmp. 193—195° erhalten (Zers.).

$C_{26}H_{31}O_3$ Br. Ber. C 66.21, H 6.64, Br 16.98. Gef. C 66.24, H 6.69, Br 17.89.

Die Zinkstaubbehandlung lieferte, in gleicher Weise wie oben durchgeführt, Testosteronbenzoat.

2-Brom- $\Delta^{4,5}$ -testosteron-acetat (VIIb).

8 g 2,4-Dibrom-androstanolon-acetat²⁾ wurden mit 24 ccm Kollidin kurz gekocht, bis etwa 55—60% der auf das gesamte Brom bezogenen Kollidinhydrobromid-Menge durch Absaugen und Wägen erhalten worden war (durchschnittlich 2 bis 5 Min.). Die vom Kollidinhydrobromid befreite Lösung wurde mit Äther verdünnt und mehrfach mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Beim Einengen der getrockneten äther. Lösung krystallisierte das Monobromid aus; nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Methanol wurde es in feinen Nadeln vom Schmp. 177—179° erhalten (Zers.).

$C_{21}H_{29}O_3Br$. Ber. C 61.58, H 7.14, Br 19.55. Gef. C 61.89, 61.74, H 7.23, 7.18, Br 19.71, 19.74.

Entbromung mit Zinkstaub: 0.5 g 2-Brom- $\Delta^{4,5}$ -testosteron-acetat wurden in 15 ccm Alkohol mit 5 g Zinkstaub 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die alkohol. Lösung wurde vom Zinkschlamm abfiltriert, mit Äther verdünnt und mehrfach mit Wasser gewaschen. Der Ätherrückstand lieferte nach dem Umkrystallisieren aus verd. Methanol Testosteronacetat vom Schmp. 138°; der Mischschmp. mit Testosteronacetat vom Schmp. 138—139° ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Ausb. 0.40 g.

Überführung von 2-Brom-testosteron-hexahydrobenzoat (VII) in $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadienolon-hexahydrobenzoat (VI).

185 mg 2-Brom-testosteron-hexahydrobenzoat wurden bis zur vollständigen Abspaltung des Broms mit 2 ccm Kollidin 1 Stde. gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte aus Äther-Benzin umkrystallisiert Androstadienolon-hexahydrobenzoat in schönen breiten Nadeln vom Schmp. 126—127°.

$C_{26}H_{36}O_3$. Ber. C 78.73, H 9.16. Gef. C 78.34, H 9.17.

Überführung von 2-Brom-testosteron-acetat in $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadienolon-acetat.

300 mg 2-Brom-testosteron-acetat wurden mit 3 ccm Kollidin $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt und mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Der Ätherrückstand lieferte nach dem Umlösen aus Äther richtig schmelzendes Androstadienolon-acetat²⁾ vom Schmp. 151—152°.

Entbromung von 2,4-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat.

0.5 g 2,4-Dibrom-androstanolon-hexahydrobenzoat (III) wurden mit 5 g Zinkstaub in 15 ccm Alkohol 3 Stdn. gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte einen Ätherrückstand, der, aus Methanol mehrmals umkrystallisiert, das Keton vom Schmp. 159—162° lieferte, das eine negative Beilstein-Probe ergab. Mit Androstanolon-hexahydrobenzoat (I) vom Schmp. 162—163° gemischt, wurde keine Erniedrigung des Schmelzpunktes festgestellt.

Isomerisierung von 2-Brom-testosteron-hexahydrobenzoat.

1 g 2-Brom-testosteron-hexahydrobenzoat (VII) wurde mit einem Gemisch von 75 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Eisessig-Bromwasserstoff-

säure 24 Stdn. bei 25—28° stehengelassen. Die rote Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Ätherauszug hinterließ nach dem Waschen mit Bicarbonatlösung und Wasser beim Eindampfen einen Rückstand, der beim Verreiben mit Äther krystallisierte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther wurde das durch etwas Dibromid verunreinigte 6-Brom-testosteron-hexahydrobenzoat (IX) in feinen farblosen Nadeln vom Schmp. 163—165° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit 2-Brom-testosteron-hexahydrobenzoat lag bei 135—147°.

$\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron-hexahydrobenzoat (X).

100 mg des vorstehend erhaltenen 6-Brom-testosteron-hexahydrobenzoats (IX) wurden mit 2 ccm Kollidin 20 Min. gekocht. Nach dieser Zeit war alles Brom als Bromwasserstoff abgespalten worden. Die Kollidinlösung lieferte nach der üblichen Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron-hexahydrobenzoat (X) vom Schmp. 133—134°.

Zum Vergleich wurden 0.3 g des nach Wettstein⁸⁾ (s. u.) erhaltenen $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosterons mit 2 ccm Pyridin und 0.15 ccm Hexahydrobenzoylchlorid durch 24-stdg. Stehenlassen in den Hexahydrobenzoesäureester verwandelt, der, aus Äther umkrystallisiert, denselben Schmelzpunkt 133—134° zeigte und ebenfalls in leicht gelben Tafeln krystallisierte. Beide Ester erwiesen sich auf Grund des Mischschmelzpunktes als identisch.

$C_{26}H_{36}O_3$. Ber. C 78.79, H 9.09. Gef. C 78.75, H 9.09.

Darstellung von $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron-acetat aus 2-Brom-testosteron-acetat nach vorheriger Isomerisierung.

4 g 2-Brom-testosteron-acetat wurden in einem Gemisch von 200 ccm Eisessig und 6 ccm konz. Eisessig-Bromwasserstoffsäure 48 Stdn. bei 25° stehengelassen. Die weinrote Lösung wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde mit Bicarbonat und Wasser mehrmals gewaschen und nach dem Trocknen, zuletzt im Vak., unter schwachem Erwärmen eingedampft. Die Analyse zeigte, daß der Gesamt-Bromgehalt bei der Umlagerung unverändert geblieben war (gef. 18.74%). Das helle, ölige Material wurde mit 15 ccm Kollidin 30 Min. gekocht, wobei 1 Mol. Kollidinhydrobromid erhalten wurde. Die vom Hydrobromid abgesaugte Lösung wurde mit Äther verdünnt, mehrfach mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Zur Verseifung wurde der ölige Rückstand 1 Stde. mit 50 ccm 3-proz. methylalkohol. Kalilauge unter Rückfluß gekocht. Das Produkt wurde in Äther aufgenommen, gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Den dunklen Rückstand (2.5 g) nahm man in 250 ccm Benzol auf und adsorbierte die Lösung an Aluminiumoxyd (stand. nach Brockmann). Eluiert wurde mit insgesamt 4 l Benzol, wobei 8 Fraktionen zu je 500 ccm aufgefangen wurden. Die Rückstände der einzelnen Eluate schmolzen anfangs und bei den letzten Fraktionen einige Grade niedriger als die mittleren (Schmp. 198—201°). Sie wurden sämtlich vereinigt und aus Essigester mehrmals umkrystallisiert. Wir erhielten so das $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron in farblosen derben Prismen vom Schmp. 201° bis 202°. Das Spektrum findet sich in Abbild. 3.

$C_{19}H_{26}O_2$. Ber. C 79.66, H 9.16. Gef. C 79.37, H 8.87.

Zur Darstellung des Acetats wurden 200 mg mit 1 ccm Pyridin und 1.5 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt. Das in der üblichen Art erhaltene $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron-acetat schmolz nach dem Umlösen aus Äther bei 142—144°.

Darstellung des Vergleichsmaterials.

10 g Androstendiol-benzoat-(17) wurden nach der Vorschrift von Wettstein⁸⁾ mit Aluminiumisobutylat in Gegenwart von Chinon dehydriert. Wir erhielten das $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron-benzoat in stark lichtbrechenden fast farblosen derben Nadeln vom Schmp. 244—246° (unkorr.), während Wettstein einen Schmelzpunkt von 257—260° (korr.) angibt. Die Verseifung lieferte $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron in gelblichen Krystallen vom Schmp. 201—202° (unkorr.). Der Schweizer Autor fand den Schmelzpunkt bei 209—211° (korr.). Für das Acetat fanden wir den Schmelzpunkt 142—144° (unkorr.), während Wettstein 143—144° (korr.) angibt. Die Mischschmelzpunkte der nach diesen beiden Verfahren hergestellten Präparate zeigten keine Erniedrigung.

Die Spektren der dargestellten $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron-Präparate sind ebenfalls identisch. Die Verschiedenheit dieser Spektren (Abbild. 3) von dem von Wettstein veröffentlichten ist durch die Wahl des Lösungsmittels und der Meßmethode bedingt¹³⁾.

Isolierung von $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron-acetat aus Mutterlaugen von $\Delta^{1,2,4,6}$ -Androstadienolon-acetat.

6 g kryst. Mutterlaugenprodukt vom Schmp. 115—135° von der Darstellung des $\Delta^{1,2,4,6}$ -Androstadienolon-acetats aus 2,4-Dibrom-androstanolon-acetat²⁾ wurden mit 50 ccm 3-proz. methylalkohol. Kalilauge 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das dunkle Verseifungsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit verd. Schwefelsäure und Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der Rückstand (4.37 g) wurde in 200 ccm Benzol gelöst und an Aluminiumoxyd adsorbiert. Die Elution erfolgte mit 600 ccm Benzol. Aus der Benzollösung ließen sich rund 100 mg $\Delta^{6,7}$ -Dehydro-testosteron vom Schmp. 196—198° isolieren, die mit authentischem Material, dargestellt nach Wettstein⁸⁾ (s. o.), keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigten. Es wurde in der üblichen Art mit Pyridin und Essigsäureanhydrid in das Acetat übergeführt. Dieses schmolz nach dem Umlösen aus Äther bei 142—144° und erwies sich mit dem Vergleichspräparat vom gleichen Schmelzpunkt als identisch.

$C_{21}H_{28}O_3$. Ber. C 76.78, H 8.59. Gef. C 77.00, H 8.60.

¹³⁾ S. a. H. Dannenberg, Abh. preuß. Akad. Wiss., math.-naturw. Kl. 1939, Nr. 21, S. 4. Die Absorptionskurven hat Hr. Dr. Dannenberg, Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Bln.-Dahlem, mit einem Doppelmonochromator nach R. W. Pohl mit einer Quecksilber-Quarzlampe als Lichtquelle bestimmt, wofür wir ihm an dieser Stelle bestens danken.