

sous 0,03 mm. Ce carbinol fond progressivement entre 26 et 30°, mais il reste des parties solides jusqu'à 36°. Il a la densité  $d_{40}^{23} = 0,9301$ .

Le 3,5-dinitrobenzoate de ce carbinol fond à 103°. Mélangé avec le 3,5-dinitrobenzoate du carbinol obtenu par cyclisation du diacétal de l'hexadécane-1,16-dial (IV), qui fondait à 100—101°, il ne donne lieu à aucun abaissement du point de fusion.

Genève, Laboratoire de la maison *Firmenich & Cie*,  
(Successeurs de *Chuit, Naef & Cie*).

## 72. Sexualhormone XXII<sup>1)</sup>.

### Herstellung von $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten und 3-epi-Oxy-17-trans-oxy-ätio-cholan

von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und Werner Bosshard.

(3. IV. 37)

Vor kurzem<sup>2)</sup> haben wir die Herstellung von  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-androstenon-(17) (epi-Dehydro-androsteron) beschrieben, durch partielle katalytische Reduktion von  $\Delta^5$ -Androstendion-(3,17) mit *Raney*-Nickel. Wir haben inzwischen das epi-Dehydro-androsteron mit dem gleichen Katalysator zum entsprechenden ungesättigten Diol, dem  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten (epi-Androsten-diol) hydriert. Das gleiche Diol erhielten wir auch bei der partiellen Reduktion von  $\Delta^5$ -Testosteron-propionat mit *Raney*-Nickel, Trennung des Stereoisomerengemisches mit Digitonin und Verseifung der Estergruppe. Das  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten schmilzt bei 208 bis 209° und das Diacetat bei 155—155,5°. Die spezifische Drehung in Äthanol beträgt etwa  $-56^\circ$ , somit erwartungsgemäss etwas mehr nach links als der entsprechende Wert für Androsten-diol<sup>3)</sup>.

In folgender Tabelle (S. 542) wurden die spezifischen Drehungen von  $\Delta^4$ - und  $\Delta^5$ -ungesättigten und ferner von analogen gesättigten Verbindungen zusammengestellt. Bei den  $\Delta^5$ -Verbindungen drehen diejenigen mit „normaler“ (trans)-Stellung des 3-Hydroxyls um 6 bis 10° mehr nach rechts als die Epimeren, während bei den gesättigten Verbindungen die epi-Derivate stärker rechts drehen. Letzteres ist auch der Fall beim Allo-cholesterin.

In diesem Zusammenhang sei auf die von *Butenandt* und *Grosse*<sup>4)</sup> bei der Umsetzung des trans-Dehydro-androsteron-p-toluolsulfonsäure-esters mit Methanol erhaltenen zwei Methyläther hingewiesen, einen normalen Äther vom Smp. 140—142°,  $[\alpha]_D = 0$ , und einen flüssigen Äther,  $[\alpha]_D = +111^\circ$ , den die Autoren als epi-Dehydro-androsteron-methyläther bezeichnen. Wir vermuten, dass die starke positive Drehung der letzteren Verbindung die angenommene Konstitution wahrscheinlich ausschliesst, denn der

<sup>1)</sup> XXI. Mitt. Helv. 20, 328 (1937).

<sup>2)</sup> Helv. 19, 1407 (1936).

<sup>3)</sup> Vgl. Exp. Teil.

<sup>4)</sup> B. 69, 2770 (1936).

Methyläther des epi-Dehydro-androsterons sollte auf Grund obiger Tabelle eher eine schwache Linksdrehung aufweisen. *Butenandt* und *Grosse* begründen die Konstitution des flüssigen Präparates mit Feststellungen einer älteren Arbeit von *W. Stoll*<sup>1)</sup> über isomere Cholesterinäther. Kürzlich wurde aber auch von *W. Stoll*<sup>2)</sup> darauf hingewiesen, dass der stark positiv drehende Cholesteryl-äther nicht als gewöhnliche epi-Verbindung, sondern vielleicht als ein Allo-cholesteryläther, zu betrachten sei. Der flüssige Dehydro-androsteron-äther könnte vielleicht auch der Allo-Reihe angehören.

	3-normal (trans)	3-epi (cis)
<i>Δ<sup>5</sup>-Verbindungen</i>		
Cholesterin . . . . .	—31°	— 37°
Dehydro-androsteron . .	+10°	0°
Androsten-diol . . . . .	—49°	— 56°
<i>Gesättigte Verbindungen</i>		
Cholestanol . . . . .	+29°	+ 34°
Koprostanol . . . . .	+23°	+ 31°
Androsteron . . . . .	+87°	+103°
Androstan-diol . . . . .	+ 4°	+ 12°
<i>Δ<sup>4</sup>-Verbindung</i>		
Allo-cholesterin . . . . .	+44°	+120°

In der Absicht, den 17-Mono-benzoesäure-ester des epi-Androstendiols herzustellen, untersuchten wir auch die partielle Hydrierung des Δ<sup>5</sup>-Testosteron-benzoats mit *Raney-Nickel*. Wegen der Schwerlöslichkeit des Δ<sup>5</sup>-Testosteron-benzoats in Alkohol und Cyclohexan waren wir genötigt, diese Hydrierung in Dioxanlösung vorzunehmen. Das Reduktionsprodukt erwies sich jedoch nach der üblichen Aufarbeitung und Verseifung als ein gesättigtes Diol C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> vom Smp. 236°, welches sich als 3-epi-Oxy-17-trans-oxy-ätio-cholan herausstellte. Die Doppelbindung des Δ<sup>5</sup>-Testosteron-benzoats muss dabei in die α, β-Stellung umgelagert worden sein, und im entstandenen Δ<sup>4</sup>-Testosteron-benzoat wurde zuerst die Doppelbindung und dann die Ketogruppe reduziert. Der Übergang in die Ätio-cholan-reihe entspricht dem Übergang in die Koprostanreihe bei der katalytischen Hydrierung des Cholestenons<sup>3)</sup>.

Das gleiche Diol erhielten wir bei der katalytischen Hydrierung von 3-epi-Oxy-ätio-cholanon-(17)<sup>4)</sup> mit Nickel oder Platin, wodurch die Konstitution sichergestellt ist. Da die Schmelzpunkte des Diols (236°) und seines Diacetats (125°) mit denjenigen von *Butenandt* für ein aus Männerharn isoliertes, physiologisch inaktives Diol<sup>5)</sup> und

<sup>1)</sup> Z. physiol. Ch. **207**, 147 (1932).

<sup>2)</sup> Z. physiol. Ch. **246**, 14 (1937).

<sup>3)</sup> Helv. **17**, 1407 (1934).

<sup>4)</sup> Helv. **17**, 1405 (1934).

<sup>5)</sup> Z. angew. Ch. **45**, 655 (1932); *Oppenheimer*, Handbuch, 2. Aufl., Ergänzt.-Werk 1. Band, 1, S. 131; *Tscherning*, Ergebnisse der Physiologie **35**, 316 (1933).

dessen Diacetat angegebenen übereinstimmten, wurde ein direkter Vergleich ausgeführt (Schmelzpunkte und Mischproben), der die Identität erwies<sup>1)</sup>.

Das 3-epi-Oxy-17-trans-oxy-ätio-cholan entsteht vielleicht auch im Organismus durch Reduktion des Testosterons und würde dann eine vollständig hydrierte Ausscheidungsform desselben vorstellen. Bemerkenswert ist die Zugehörigkeit zur Cholansäurereihe, im Gegensatz zu dem anderen aus Männerharn isolierten gesättigten Ausscheidungsprodukt, dem zur Cholestanreihe gehörenden Androsteron. Diese beiden Verbindungen sind an die Seite zu stellen den aus weiblichem Harn isolierten gesättigten Pregnanderivaten, von denen auch das zur Cholestan- und das zur Cholanreihe gehörende Isomere bekannt sind.

Über die physiologische Wirksamkeit des epi-Androstendiols werden wir später berichten. Nach Versuchen von *E. Tschopp* im biologischen Institut der *Ciba* hat sich das epi-Dehydro-androsteron im Kapaumentest ungefähr gleich wirksam erwiesen, wie Androsteron (1 Internationale Einheit = ca. 100  $\gamma$ ). An der Ratte geprüft, erwies es sich als relativ wenig wirksam. Im 10-Tage-Test<sup>2)</sup> wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Tägliche Dosis in $\gamma$	Gewicht der Organe in mg	
	Samenblasen	Prostata
50	14	40
100	15	42
200	18	55
500	45	110
Kontrolle	14	40

Der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

#### $\Delta^5$ -Testosteron-propionat.

3,46 g  $\Delta^5$ -Androsten-3,17-diol-17-mono-propionat werden in 80 cm<sup>3</sup> Eisessig suspendiert und mit 1,6 g Brom versetzt. Zur klaren Lösung des so gebildeten Dibromids fügt man 1,33 g Chromtrioxyd hinzu, gelöst in 20 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure, und lässt 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das Oxydationsprodukt wird mit

<sup>1)</sup> Herr Prof. *Butenandt* hatte die Freundlichkeit, den Vergleich auszuführen und uns das Resultat brieflich mitzuteilen, wofür auch hier bestens gedankt sei. Schmelzpunkt und Mischprobe des Diols waren 232—233°, und des Diacetats 124—125°. Die Schmelzpunkte der natürlichen und synthetischen Präparate waren genau dieselben.

<sup>2)</sup> *E. Tschopp*, Arch. internat. Pharmacodyn. Thér. 52, 386 (1936).

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Wasser ausgefällt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es wird auf Ton getrocknet und dann durch  $\frac{1}{2}$ -stündiges Kochen mit 12 g Zinkstaub in 80 cm<sup>3</sup> Methanol entbromt. Die Lösung wird filtriert, das entstandene  $\Delta^5$ -Testosteron-propionat mit Wasser ausgefällt, abfiltriert und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das auf diese Weise gewonnene Rohprodukt wird mit Petroläther (Sdp. 40—70°) ausgekocht, die Petrolätherlösung filtriert, eingengt und auf -13° abgekühlt, wobei das  $\Delta^5$ -Testosteron-propionat auskristallisiert. Es schmilzt unscharf gegen 135° und konnte noch nicht analysenrein gewonnen werden.

$$[\alpha]_D = -17^\circ \text{ (0,97-proz. Lösung in Äthanol).}$$

*$\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten.*

A. Aus  $\Delta^5$ -Testosteron-propionat.

1,262 g  $\Delta^5$ -Testosteron-propionat, gelöst in 60 cm<sup>3</sup> 95-proz. Äthylalkohol, werden nach Zusatz von 960 mg *Raney-Nickel*<sup>1)</sup> bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Die für 1 Mol berechnete Gasmenge wird in 25 Minuten aufgenommen. Die Hydrierung wird unterbrochen, die Lösung filtriert und mit einer alkoholischen Lösung von 3 g Digitonin versetzt. Der Alkohol wird im Vakuum verdampft und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand (0,55 g) wird durch 4-stündiges Kochen mit 25 cm<sup>3</sup> 0,1-n. methylalkoholischer Natronlauge verseift. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird der Methylalkohol im Vakuum verdampft und das auskristallisierende Diol abfiltriert. Es wird durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester gereinigt. Man erhält das  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-oxy-androsten in schön ausgebildeten Prismen, die jedoch unscharf, unter Abgabe von Krystall-Essigester, gegen 200° schmelzen. Das Lösungsmittel lässt sich auch durch sehr langes Trocknen im Hochvakuum bei 100° nicht vollständig entfernen. Das Präparat wurde daher im Hochvakuum bei 150° sublimiert und schmolz dann bei 207—208° nach vorhergehendem Sintern.

3,015 mg Subst. gaben 8,67 mg CO<sub>2</sub> und 2,80 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 78,56	H 10,41%
	Gef. „ 78,43	„ 10,39%

Diacetat. 200 mg  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten wurden in 4 cm<sup>3</sup> trockenem Pyridin und 4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Methanol und Petroläther umkristallisiert. Das in Blättchen kristallisierende und sehr scharf bei 155—155,5° schmelzende Diacetat wurde zur Analyse im Hochvakuum 14 Stunden bei 80° getrocknet.

<sup>1)</sup> A. P. 1563587 und 1628190.

Mit Tetranitromethan in Chloroform entsteht eine starke Gelbfärbung.

3,738 mg Subst. gaben 10,10 mg CO<sub>2</sub> und 3,07 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 73,74	H 9,16%
	Gef. „ 73,69	„ 9,19%

Verseifung des Diacetats. 80 mg reines Diacetat wurden 5 Stunden mit 10 cm<sup>3</sup> 0,1-n. methylalkoholischer Natronlauge gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde der Methylalkohol im Vakuum verdampft und das auskrystallisierende Diol abfiltriert. Es wurde mehrmals aus Essigester umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 150° sublimiert. Das auf diese Weise erhaltene, reinste  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten schmilzt scharf bei 208—209°.

$[\alpha]_D = -54^\circ (\pm 2^\circ)$ , (0,46-proz. Lösung in Äthanol).

3,692 mg Subst. gaben 10,615 mg CO<sub>2</sub> und 3,39 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 78,56	H 10,41%
	Gef. „ 78,41	„ 10,28%

#### B. Aus $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-androstenon-(17).

160 mg  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-androstenon-(17)<sup>1)</sup> gelöst in 25 cm<sup>3</sup> 95-proz. Äthylalkohol wurden nach Zusatz von 120 mg *Raney*-Nickel bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Die für 1 Mol berechnete Gasmenge war nach 4 Stunden aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert und eingedampft. Das entstandene Diol wurde mehrmals aus Essigester umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 150° sublimiert. Das Präparat schmolz unscharf bei 206—209° und enthielt wahrscheinlich noch eine geringe Menge des bei der Hydrierung gleichfalls entstehenden  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-cis-oxy-androsten. Mit reinem bei 208—9° schmelzenden  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten gemischt, tritt keine Depression des Schmelzpunktes ein.

$[\alpha]_D = -56^\circ (\pm 2^\circ)$ , (0,56-proz. Lösung in Äthanol)<sup>2)</sup>

4,429 mg Subst. gaben 12,73 mg CO<sub>2</sub> und 4,12 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 78,56	H 10,41%
	Gef. „ 78,39	„ 10,41%

Diacetat. 30 mg des bei 206—9° schmelzenden Diols wurden mit Pyridin und Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Das erhaltene Diacetat wurde aus Petroläther umkrystallisiert und schmolz dann bei 155°. Mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Diacetat des  $\Delta^5$ -3-epi-Oxy-17-trans-oxy-androsten aus  $\Delta^5$ -Testosteron-propionat gemischt, tritt keine Depression des Schmelzpunktes ein.

<sup>1)</sup> Helv. **19**, 1407 (1936).

<sup>2)</sup> Zum Vergleich bestimmten wir die Drehung von  $\Delta^5$ -Androstendiol-(3,17):  $[\alpha]_D = -49,4^\circ (\pm 2^\circ)$  (0,6-proz. Lösung in Äthanol).

*Δ<sup>5</sup>-Testosteron-benzoat.*

2,38 g Δ<sup>5</sup>-Androsten-3,17-diol-17-monobenzoat wurden in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig suspendiert und mit einer Lösung von 0,96 g Brom in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Zu der klaren Dibromidlösung fügte man 0,8 g Chromtrioxyd hinzu, gelöst in 8 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure, und liess sie während 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das Oxydationsprodukt wurde mit Wasser ausgefällt, abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und auf Ton getrocknet. Zur Entbromung wurde es in 25 cm<sup>3</sup> Benzol und 25 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 10 g Zinkstaub  $\frac{1}{2}$  Stunde gekocht. Die Lösung wurde filtriert, mit Äther verdünnt, mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wurde mehrere Tage bei -13° stehen gelassen, wobei das Δ<sup>5</sup>-Testosteron-benzoat auskrystallisierte. Ausbeute 1,8 g. Es wurde zur Analyse aus Cyclo-hexan umkrystallisiert und 8 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Der Schmelzpunkt ist sehr unscharf bei etwa 170—180°.

$[\alpha]_D = +23^\circ$  (1,2-proz. Lösung in Benzol<sup>1)</sup>)

3,192 mg Subst. gaben 9,32 mg CO<sub>2</sub> und 2,37 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,53 H 8,23%

Gef. „ 79,63 „ 8,31%

*Hydrierung von Δ<sup>5</sup>-Testosteron-benzoat mit Nickel.*

862 mg Δ<sup>5</sup>-Testosteron-benzoat wurden in 25 cm<sup>3</sup> reinem Dioxan gelöst und nach Zusatz von 960 mg Raney-Nickel bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Die für 1 Mol berechnete Gasmenge war nach 12 Minuten aufgenommen. Die Hydrierung wurde unterbrochen, die Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthylalkohol gelöst und mit einer Lösung von 2 g Digitonin in Äthylalkohol versetzt. Der Alkohol wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand mit Äther ausgezogen. Die filtrierte Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand (430 mg) zwecks Verseifung 4 Stunden in 10 cm<sup>3</sup> 0,1-n. methylalkoholischer Natronlauge gekocht. Dann wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen einen krystallisierten Stoff, der mehrmals aus Essigester umkrystallisiert wurde und dann bei 235—236° schmolz. Zur Analyse wurde bei 145° im Hochvakuum sublimiert.

3,041 mg Subst. gaben 8,70 mg CO<sub>2</sub> und 2,97 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 78,03 H 11,02%

Gef. „ 78,03 „ 10,93%

Diacetat. 20 mg Diol wurden in Pyridin mit Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Das Diacetat wurde mehrmals aus

<sup>1)</sup> Zum Vergleich bestimmten wir die Drehung von Δ<sup>4</sup>-Testosteron-benzoat:  $[\alpha]_D = +143^\circ$  (0,9-proz. Lösung in Benzol).

Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 124—125°. Das Diol und das Diacetat sind nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit dem aus 3-epi-Oxy-ätio-cholanon-(17) durch Hydrierung bereitetem 3-epi-Oxy-17-trans-oxy-ätio-cholan.

*3-epi-Oxy-17-trans-oxy-ätio-cholan.*

200 mg 3-epi-Oxy-ätio-cholanon-(17)<sup>1)</sup> wurden in 6 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol gelöst und nach Zusatz von 160 mg *Raney*-Nickel bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Die für 1 Mol berechnete Gasmenge war nach 3,5 Stunden aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert und eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Essigester umkrystallisiert. Smp. 236—236,5°. Zur Analyse wurde bei 150° im Hochvakuum sublimiert.

$[\alpha]_D = +25^\circ (\pm 1,5^\circ)$  (0,7-proz. Lösung in Äthanol)  
 4,297 mg Subst. gaben 12,27 mg CO<sub>2</sub> und 4,19 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 78,03 H 11,02%  
 Gef. „ 77,88 „ 10,94%

Das gleiche Diol erhielt man bei der katalytischen Hydrierung von 3-epi-Oxy-ätio-cholanon-(17) (14 mg) mit Platinoxid (3 mg) in Äthylalkohol. Das aus Essigester umkrystallisierte Produkt schmolz bei 235—236° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,248 mg Subst. gaben 9,265 mg CO<sub>2</sub> und 3,23 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 78,03 H 11,02%  
 Gef. „ 77,80 „ 11,12%

Diacetat. 70 mg Diol wurden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin und 3 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann dampfte man im Vakuum ein und krystallisierte das Diacetat mehrmals aus Methanol um. Smp. 124,5—125,5°. Zur Analyse trocknete man 20 Stunden bei 95° im Hochvakuum.

4,954 mg Subst. gaben 13,36 mg CO<sub>2</sub> und 4,24 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,35 H 9,65%  
 Gef. „ 73,54 „ 9,58%

Die Analysen sind in unserer Mikrochemischen Abteilung (Leitung Privatdoz. Dr. M. Furter) ausgeführt worden.

Zürich, Organisch-chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Techn. Hochschule.

<sup>1)</sup> Helv. 17, 1405 (1934).