

b) Hydrierung in Essigsäure-anhydrid. 2 g o-Nitrobenzil werden in 65 cm³ Essigsäure-anhydrid gelöst; nach einer halben Stunde sind die für 4 Wasserstoffatome berechneten 352 cm³ aufgenommen. Man filtriert, wäscht den Katalysator mit wenig Eisessig und giesst die hellgelbe Lösung in einen halben Liter Wasser. Nach Zerlegung des Anhydrids hinterbleibt ein schwach rötlich gefärbtes Pulver, das sich durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol in zwei Komponenten zerlegen lässt. Man erhält 0,2 g Phenyl-isatogen und 0,5—0,6 g Acetyl-o-hydroxylamino-benzil, das nach weiterem Umlösen aus Alkohol kleine weisse Nadelchen bildet, die unter Zersetzung bei 169—171° schmelzen (bei 165° beginnende Rotfärbung).

4,270 mg Subst. gaben 10,615 mg CO₂ und 1,860 mg H₂O

5,936 mg Subst. gaben 0,268 cm³ N₂ (18°, 741 mm)

C₁₆H₁₃O₄N Ber. C 67,84 H 4,59 N 4,95%

Gef. „ 67,80 „ 4,87 „ 5,16%

Die Substanz löst sich in konz. Schwefelsäure orangerot, beim Kochen mit alkoholischer Schwefelsäure rot, offenbar infolge von Isatogenbildung. In verdünnter Natronlauge, Soda oder Ammoniak löst sich der Körper mit tiefvioletter Farbe, die beim Kochen nach Hellgelb umschlägt. Letztere Eigenschaft erinnert an das Verhalten des N-Oxy-isatins¹⁾, doch kommt eine derartige Ringform auf Grund der Analyse nicht in Frage.

c) Chemische Reduktion. Eine Lösung von 1 g Nitrobenzil in 50 cm³ kaltem Eisessig wurde nach und nach mit 10 g Zinkstaub versetzt, wobei die Temperatur auf 60° stieg. Das Filtrat wurde in Wasser gegossen und der gelbe Niederschlag nach Trocknen auf Ton (0,4 g) und Umkrystallisieren durch die Mischprobe als *Kalb-Bayer*-Körper (VIII) identifiziert.

Universität Basel, Anstalt für Organische Chemie.

19. Über Steroide und Sexualhormone.

(49. Mitteilung)²⁾.

Zur Kenntnis von 17-Äthynyl- und 17-Vinyl-androstan- bzw. -androgen-Derivaten und deren Oxydationsprodukten

von L. Ruzicka und K. Hofmann.

(27. XII. 38.)

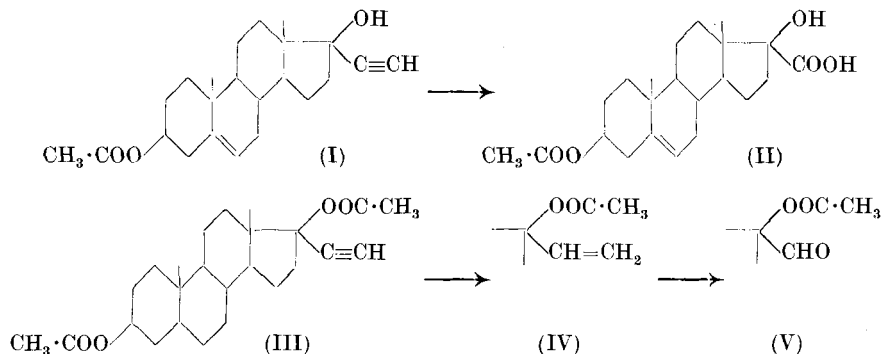
Vor einiger Zeit haben wir den Abbau des 17-Äthynyl-3-trans-acetoxy-17-oxy-androstens (I) durch Ozon zu dem Monoacetat der Dioxy-ätio-choleensäure (II) beschrieben³⁾. Es wurde dabei die Ringdoppelbindung durch vorherige Anlagerung von Brom geschützt und das Brom nach der Spaltung des Ozonids durch Behandlung mit Zink wieder entfernt.

¹⁾ E. Bamberger, A. **420**, 144, 145 (1920).

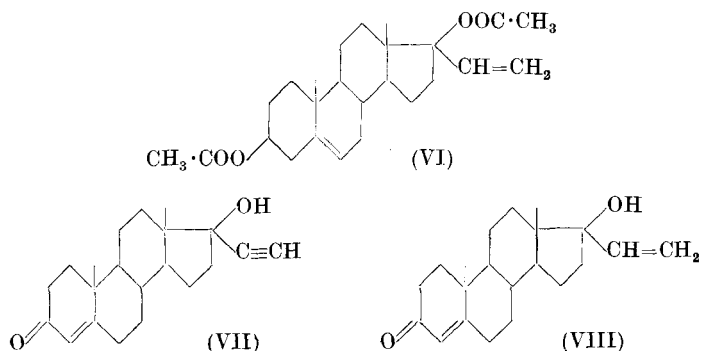
²⁾ 48. Mitteilung Helv. **21**, 1760 (1938).

³⁾ Helv. **21**, 88 (1938).

Inzwischen wurde eine andere Abbaureihe, ausgehend vom Diacetat¹⁾ des 17-Vinyl-3-trans, 17-dioxy-androstans (IV) in Arbeit genommen. Letzteres war durch partielle Hydrierung des Diacetats der 17-Äthinyl-Verbindung (III) in Gegenwart von Palladium-Katalysator hergestellt worden. Das unter starker Kühlung bereitete Ozonid von IV wurde in Essigesterlösung in Gegenwart von Palladium-Katalysator hydriert und es konnte aus den neutralen Bestandteilen die kristallisierte 17-Formyl-Verbindung (V) erhalten werden. Letztere wurde durch ihr Semicarbazon charakterisiert. Über weitere Umwandlungen des Formyl-productes wird später berichtet werden.



Im experimentellen Teil dieser Arbeit ist noch die Bereitung des 17-Vinyl-3-trans, 17-dioxy-androsten-diacetats (VI) beschrieben, die auf zwei Arten durchgeführt wurde, einmal durch partielle katalytische Hydrierung des entsprechenden Äthinyl-diacetats²⁾ und ausserdem durch energische Acetylierung der Vinyl-dioxy-Verbindung³⁾.



¹⁾ Das freie Diol wurde von *Serini* und *Logemann*, B. **71**, 1364 (1938), beschrieben. Diese Autoren hydrierten das Äthinyl-diol in Gegenwart von Nickelkatalysator.

²⁾ Helv. **20**, 1280 (1937).

³⁾ Helv. **21**, 597 (1938).

Es seien hier ferner die Resultate der physiologischen Untersuchung des 17-Äthynyl-testosterons¹⁾ (VII) und des 17-Vinyl-testosterons²⁾ (VIII) angeführt, die von Dr. E. Tschopp im biologischen Laboratorium der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel ausgeführt worden sind.

Inzwischen haben auch *Inhoffen*, *Logemann*, *Hohlweg* und *Serini*³⁾ die Ergebnisse der physiologischen Prüfung dieser Präparate mitgeteilt; wir geben vergleichsweise neben unsern Zahlen die von diesen Autoren beobachteten in eckigen Klammern an.

Äthynyl-testosteron⁴⁾. Bei subkutaner Darreichung in Sesamöllösung wurde bei vorher mit Follikelhormon vorbehandelten juvenilen Kaninchen mit total 3—4 mg Substanz ein positiver Corpus luteum-Hormon-Test erhalten. Die Kaninchen-Einheit liegt somit bei etwa 3—4 mg [2 mg]. Das Präparat wurde auch peroral geprüft und zu diesem Zwecke in 50-proz. alkoholischer Lösung mit der Schlundsonde direkt in den Magen von vorher mit Follikelhormon vorbehandelten juvenilen Kaninchen gegeben. Ein positiver Corpus luteum-Hormon-Test wurde mit total 6—7 mg erhalten. Die Kaninchen-Einheit liegt somit bei etwa 6—7 mg [4 mg]. Das Präparat ist demnach, per os gegeben, etwa halb so wirksam wie subkutan injiziert. Die perorale Darreichung geschah auch in Pillen-Form. Das Gewicht einer Pille betrug ungefähr 75 mg, die 1 mg Äthynyl-testosteron enthielt. Die Kaninchen erhielten täglich ein bis mehrere Pillen während 6 Tagen. Erst mit total 15—20 Pillen wurde ein positiver Corpus luteum-Hormon-Test erhalten. Das Präparat war also in 50-proz. alkoholischer Lösung bedeutend wirksamer als in Pillen-Form.

Vinyl-testosteron. Bei subkutaner Darreichung in Sesamöllösung in der oben beschriebenen Weise lag die Kaninchen-Einheit bei etwa 6—7 mg [7,5 mg]. Die perorale Darreichung in 50-proz. Alkohol nach der gleichfalls oben beschriebenen Methode führte zu einer Kaninchen-Einheit von 14—16 mg [15 mg].

Während also die beiden Präparate bei subkutaner Darreichung nur einen Bruchteil (ungefähr $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{20}$) der Progesteronwirkung zeigen, sind sie, worauf auch *Inhoffen* und Mitarbeiter aufmerksam gemacht haben, peroral genommen wesentlich wirksamer als Progesteron, das auch in der zehnfachen Menge peroral noch keine Corpus luteum-Wirkung zeigt.

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

¹⁾ Helv. **21**, 371 (1938).

²⁾ Helv. **21**, 597 (1938). ³⁾ B. **71**, 1024 (1938).

⁴⁾ Einige vorläufige Resultate, erhalten bei kastrierten Tieren, haben wir schon in Helv. **21**, 372 (1938) mitgeteilt.

Experimenteller Teil¹⁾.

17-Vinyl-3-trans,17-dioxy-androstan-diacetat (IV).

700 mg 17-Äthinyl-3-trans,17-dioxy-androstan-diacetat²⁾ (III) wurden in 50 cm³ Feinsprit gelöst und mit 300 mg, in 5 cm³ Feinsprit suspendiertem und mit Wasserstoff gesättigtem, Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt, bis 1,1 Mol Wasserstoff aufgenommen waren. Man filtrierte hierauf vom Katalysator ab, verdampfte den Feinsprit im Vakuum und krystallisierte den Rückstand mehrmals aus Hexan um. Man gewann auf diese Weise feine Nadelchen, die bei 156—158^o schmolzen und zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurden.

3,983 mg Subst. gaben 10,98 mg CO₂ und 3,40 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₄	Ber. C 74,59	H 9,52%
	Gef. „ 74,56	„ 9,55%

$[\alpha]_D = + 20,4^o$ (in Dioxan, $l = 1$ dm, $c = 0,978$, $\alpha = + 0,20^o$)

17-Formyl-3-trans,17-dioxy-androstan-diacetat (V).

200 mg 17-Vinyl-3-trans,17-dioxy-androstan-diacetat (IV) wurden in 20 cm³ reinstem Essigester gelöst und während 30 Minuten, unter Kühlung mit Aceton und Kohlendioxydschnee, mit 4-proz. Ozon behandelt. Die erhaltene Ozonidlösung wurde hierauf zu 200 mg, in wenig Essigester suspendiertem und mit Wasserstoff gesättigtem, Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator gegossen und bei 0^o mit Wasserstoff geschüttelt, bis nichts mehr aufgenommen wurde. Man filtrierte hierauf vom Katalysator ab, entzog der Lösung durch Schütteln mit verdünnter Sodalösung und Wasser die gebildeten sauren Anteile³⁾ und verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum. Der ölige Rückstand der neutralen Produkte wurde mit sehr wenig Äther versetzt und in den Eisschrank gestellt, wo bald Krystallisation eintrat. Die Krystalle wurden mit einem Gemisch von Äther und Pentan gewaschen und mehrmals daraus umkrystallisiert. Man erhielt den Aldehyd in Blättchen, die bei 152—156^o schmolzen und in der Kälte alkalische Silberdiamminlösung reduzierten.

3,941 mg Subst. gaben 10,30 mg CO₂ und 3,17 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₆ O ₅	Ber. C 71,25	H 8,97%
	Gef. „ 71,27	„ 9,00%

Semicarbazon. 50 mg roher Aldehyd wurden in Methanol in üblicher Weise mit Semicarbazid-acetat zur Reaktion gebracht. Das gebildete Semicarbazon wurde mit Wasser ausgefällt, gut mit heissem Wasser und Äther gewaschen und, da es nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, durch Umfällen aus Alkohol mit Wasser gereinigt und der Analyse unterworfen. Der Analyse nach liegt ein unreines Produkt vor.

C₂₅H₃₉O₅N₃ Ber. N 9,1 Gef. N 10,6%

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **20**, 1282 (1937).

³⁾ Über dieselben soll später berichtet werden.

Δ^5 -17-Vinyl-3-trans,17-dioxy-androsten-diacetat (VI).

a) Durch energische Acetylierung des Δ^5 -17-Vinyl-3-trans,17-dioxy-androstens¹⁾.

100 mg Diol wurden in 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 36 Stunden am Wasserbad erwärmt. Die flüchtigen Anteile wurden hierauf im Vakuum abgesaugt, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert. Das auf diese Weise gewonnene gelbe Öl wurde in Pentan gelöst und durch eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Die mit einem Gemisch von Pentan und Benzol 1:1 eluierbaren Anteile (60 mg) wurden aus Hexan umgelöst und schmolzen bei 120—121°.

3,685 mg Subst. gaben 10,15 mg CO₂ und 2,98 mg H₂O

C₂₆H₃₆O₄ Ber. C 74,96 H 9,06%

Gef. „ 75,11 „ 9,05%

$[\alpha]_D = -37,4^{\circ}$ (Dioxan, $l = 1$ dm, $c = 0,971$, $\alpha = -0,36^{\circ}$)

Verseifung obigen Diacetates: 50 mg Δ^5 -17-Vinyl-3-trans,17-dioxy-androsten-diacetat wurden mit 5 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde gekocht. Der Methylalkohol wurde im Vakuum weitgehend verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende Material durch Umkrystallisieren aus Methanol gereinigt. Man erhielt auf diese Weise Nadelchen, die bei 180—184° schmolzen und gemischt mit Δ^5 -17-Vinyl-3-trans,17-dioxy-androsten keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigten.

b) Durch Hydrierung von Δ^5 -17-Äthinyl-3-trans,17-dioxy-androsten-diacetat²⁾.

500 mg Diacetat wurden in üblicher Weise in Gegenwart von Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator mit 1,1 Mol Wasserstoff hydriert und das Hydrierungsprodukt aus Hexan umkrystallisiert. Es schmolz bei 120—121° und gab, gemischt mit einem nach a) bereiteten Produkt, keine Schmelzpunktserniedrigung.

Spezifische Drehungen.

Für Vergleichszwecke³⁾ wurden von folgenden 2 Estern die spezifische Drehung bestimmt:

a) Δ^5 -3-trans,17-Dioxy-ätio-cholensäure-methylester⁴⁾.

$[\alpha]_D = -62^{\circ} (\pm 2^{\circ})$ (in Dioxan, $l = 1$ dm, $c = 0,973$, $\alpha = -0,61^{\circ}$)⁵⁾

¹⁾ Helv. **21**, 597 (1938).

²⁾ Helv. **20**, 1280 (1937).

³⁾ Vgl. eine gleichzeitig erscheinende Abhandlung von *K. Miescher* und *A. Wettstein*, Helv. **22**, 112 (1939).

⁴⁾ *Ruzicka* und *Hofmann*, Helv. **21**, 90—91 (1938).

⁵⁾ Da nur eine geringe Substanzmenge, deren Smp. 2—3° zu tief war, für diese Bestimmung zur Verfügung stand, ist es ungewiss, ob die gefundene Drehung oder aber die von *Miescher* und *Wettstein*, l. c., beobachtete von ungefähr -50,5° richtig ist.

b) Δ^5 -3-trans-Acetoxy-17-oxy-ätio-cholensäure-methylester¹⁾.

$$[\alpha]_D = -62^\circ (\pm 6^\circ) \text{ (in Dioxan, } l = 1 \text{ dm, } c = 0,387, \alpha = -0,24^\circ)$$

Die Analysen wurden in unserer mikrochemischen Abteilung (Leitung Herr Privatdozent Dr. M. Furter) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich.

20. Isolierung einer lactonartigen Verbindung aus den Nebenprodukten der Cholesterin-Oxydation

von Karl Miescher und Werner H. Fischer.

(27. XII. 38.)

Nach dem bekannten Verfahren von *Ruzicka* und seinen Mitarbeitern führt die Oxydation von Sterinen mit Chromtrioxyd unter Schutz der Hydroxylgruppe und anwesender Doppelbindungen infolge Abspaltung der ganzen Seitenkette zu *c*- oder *t*-Androsteron bzw. zu Dehydro-androsteron. Dabei entstehen aber auch nur teilweise abgebaute Derivate, neben Säuren insbesondere auch solche mit einer Ketogruppe in der Seitenkette. So gewannen *Ruzicka* und *Fischer*²⁾ aus Cholesterin das Pregnen-3*t*-ol-20-on und das Norcholesten-3*t*-ol-25-on.

Verseifte man die bei der Herstellung von Dehydro-androsteron aus Cholesterin anfallenden Semicarbazone der Nebenketone zunächst mit Säure und dann mit Alkali, so liess sich aus dem Verseifungsprodukt nach Abtrennung der Hauptmenge des anwesenden Norcholestenolons eine in Äther schwer lösliche Verbindung isolieren, die roh über 200° schmolz. Zur weiteren Reinigung wurde sie aus Äthanol umgelöst, woraus man sie in feinen seidenglänzenden Blättchen vom Smp. 252—254° erhielt. Nach der Analyse besitzt die neue Verbindung drei Sauerstoffatome und die Zusammensetzung $C_{23-24}H_{34-36}O_3$. Trotzdem sie im ketonischen Anteil gefunden wurde, liess sie sich nicht mit Semicarbazid umsetzen. Sie enthält somit keine reaktionsfähige Carbonylgruppe. Eine freie Carboxylgruppe scheint nicht vorhanden zu sein, denn die Substanz löste sich nicht in Natronlauge und gab auch kein schwer lösliches Natriumsalz.

Das eine Sauerstoffatom muss als Hydroxylgruppe vorliegen, denn es konnten schön kristallisierende Monoester (Acetat Smp.

¹⁾ *Ruzicka* und *Hofmann*, *Helv.* **21**, 90—91 (1938).

²⁾ *Helv.* **20**, 1291 (1937).