

enthaltenden Eisessiglösung unter Kühlung zugetropft und hierauf bei 15° eine Lösung von 1,5 g Chromtrioxyd in 20 cm³ 90-proz. Eisessig zugefügt. Nach 24stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die überschüssige Chromsäure mit 5 cm³ Methanol zerstört, mit 5 g Zinkstaub bei Raumtemperatur eine Stunde weiter gerührt und schliesslich während 5 Minuten auf 75° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Zinkschlamm abfiltriert, mit Eisessig gut ausgewaschen und das Oxydationsprodukt aus den vereinigten Eisessiglösungen durch allmähliches Zugeben von Wasser ausgefällt. Man erhielt 1,2 g in feinen Nadeln krystallisierendes Rohketon, das zwischen 190 und 200° schmolz. Umlösen aus Methanol lieferte ein Keton vom Smp. 206—207°, das mit Tetranitromethan im Gegensatz zum Ausgangsmaterial keine Färbung mehr gab.

4,787 mg Subst. gaben 13,59 mg CO₂ und 3,85 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₃ Ber. C 77,47 H 9,06%

C₂₄H₃₄O₃ Ber. „ 77,76 „ 9,26%

Gef. „ 77,43 „ 9,00%

5. Semicarbazon.

Obiges Keton setzte sich mit Semicarbazid zu einem Mono-semicarbazon um, das aus Äthanol umgelöst wurde. Es färbte sich beim Erhitzen über 250° stark braun und zersetzte sich bei Temperaturen von 270—290°.

3,280 mg Subst. gaben 8,40 mg CO₂ und 2,46 mg H₂O

4,533; 1,362 mg Subst. gaben 0,419; 0,123 cm³ N₂ (26°, 725 mm; 26°, 728 mm)

C₂₄H₃₅O₃N₃ Ber. C 69,68 H 8,54 N 10,16%

C₂₅H₃₇O₃N₃ Ber. „ 70,21 „ 8,73 „ 9,83%

Gef. „ 69,84 „ 8,39 „ 10,06; 10,10%

Der mikroanalytische Teil dieser Arbeit wurde in unseren Laboratorien von Dr. H. Gysel ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

21. Zur partiellen Reduktion von Androstendion zu Testosteron

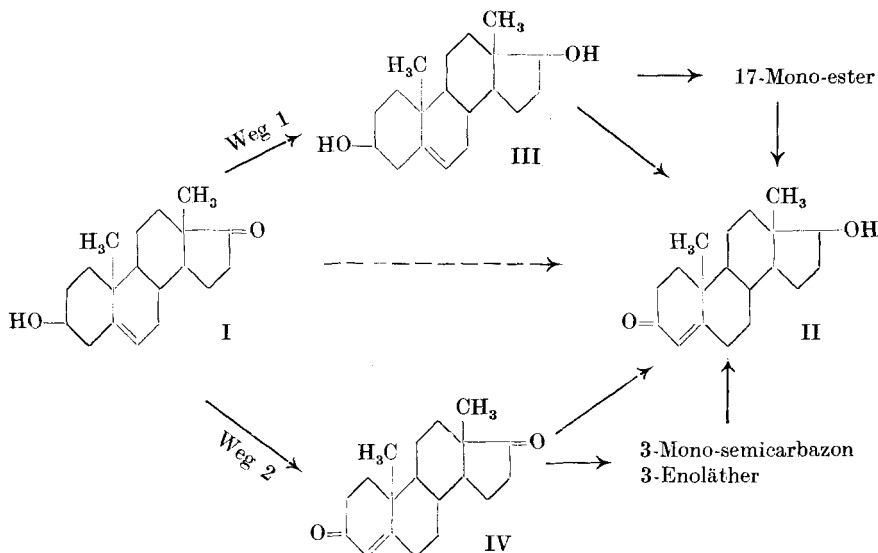
von Karl Miescher und Werner H. Fischer.

(27. XII. 38.)

Der Übergang von Dehydro-androsteron (I) in Testosteron (II) stellt bekanntlich einen einfachen Austausch der Hydroxyl- und Ketogruppen von Anfangs- und Endstoff dar unter Verschiebung der Doppelbindung von Ring B nach Ring A. Die direkte Überführung der beiden Stoffe ineinander scheint noch nicht gelungen zu sein¹⁾.

¹⁾ R. Oppenauer, R. 56, 141 (1937).

Die bisherigen Darstellungsverfahren für Testosteron gehen alle über Zwischenstufen. Dabei sind prinzipiell zwei Wege möglich.



Entweder reduziert man Dehydro-androsteron (I) zuerst zu Androstendiol (III) und oxydiert partiell zu Testosteron (II) (Weg 1) oder man oxydiert Dehydro-androsteron zuerst zu Androstendion (IV) und reduziert dieses partiell zu Testosteron (Weg 2).

Der erste Weg liegt der klassischen Methode zur Testosteron-Herstellung nach *Ruzicka* und *Wettstein*¹⁾, *Ruzicka*, *Wettstein* und *Kägi*²⁾ und *Butenandt* und *Hanisch*³⁾ zu Grunde, wobei aber die 17-Hydroxylgruppe intermediär durch Veresterung geschützt wird. Den direkten Weg beschrrieben kürzlich *Kuwada* und *Joyama*⁴⁾. Es gelang ihnen nämlich, Androstendiol nach der Methode von *Oppenauer* unter Verwendung von Aluminium-phenolat in etwa 40-proz. Ausbeute partiell zu Testosteron zu oxydieren.

Mamoli und *Vercellone*⁵⁾ bewiesen im Laufe ihrer schönen biochemischen Untersuchungen die Gangbarkeit des zweiten Weges. Durch gärende Hefe konnten sie Androstendion direkt in Testosteron überführen. Entsprechend der klassischen Methode, bei welcher die eine der Hydroxylgruppen vor der Oxydation durch Veresterung geschützt wird, schlugen *Westphal* und *Hellmann*⁶⁾, sowie *Serini* und *Köster*⁷⁾ vor, die 3-Ketogruppe des Androstendions durch intermediäre Bildung des 3-Monosemicarbazons oder des 3-Enoläthers

1) *Helv.* **18**, 986, 1264 (1935).

2) *Helv.* **18**, 1478 (1935).

3) *B.* **68**, 1859 (1935).

4) *C.* **1938**, II, 1612.

5) *B.* **70**, 470 (1937); *B.* **71**, 2278 (1938).

6) *B.* **70**, 2136 (1937).

7) *B.* **71**, 1766 (1938).

vorübergehend der Reduktionswirkung zu entziehen. In der Tat gelangten sie auf diese Weise auch mit rein chemischen Verfahren nach Weg 2 zu Testosteron.

Wir versuchten schon vor Jahresfrist, Androstendion ohne Schutz der 3-Ketogruppe rein chemisch direkt zu Testosteron zu reduzieren¹⁾. Zu diesem Zwecke bedienten wir uns unter anderem der *Meerwein-Pondorf*'schen Reduktionsmethode unter Verwendung von Aluminium-tert.-butylat und absolutem sek. Butylalkohol in Benzol. Die Reduktion geschah beispielsweise durch 7—8stündiges Kochen mit 1,5 Mol Butylat und 50 Mol. sek. Butylalkohol. Zur Aufarbeitung des Reduktionsproduktes verwendeten wir das *Girard*-Reagens P. In schwach essigsaurer Lösung wurde in üblicher Weise der nichtketonische Anteil entfernt und durch Ausschütteln der mit Salzsäure schwach angesäuerten Lösung mit Äther die Testosteron-Fraktion isoliert. Durch stärkeres Ansäuern lässt sich noch unverändertes Androstendion isolieren. So erhielten wir unter diesen Reduktionsbedingungen aus 2 g Androstendion neben wenig nichtketonischen Anteilen 70 % einer Testosteron- sowie 15—20 % einer Androstendion-Fraktion.

Das rohe Testosteron-Krystallisat besass den Smp. 151—158° und gab mit Tetranitromethan keine Färbung. Es bestand im wesentlichen aus transoidem Testosteron. Daneben konnte auch die Anwesenheit von etwas cisoidem Testosteron nachgewiesen werden; denn eine Probe des Gemisches gab, allerdings nur sehr schwach, die für Steroide mit cisoider 17-Hydroxylgruppe charakteristische rot-violette Färbung mit konz. Schwefelsäure und Brom in Eisessig nach *Kägi* und *Miescher*²⁾. Durch kurzes Erwärmen mit konzentrierter Salzsäure wurde das *c*-Testosteron zerstört und das durch Fällen wiedergewonnene *t*-Testosteron zur schärferen Charakterisierung direkt ins Benzoat vom Smp. 191—193° übergeführt.

Damit ist bewiesen, dass Androstendion nicht nur auf biochemischem, sondern auch auf rein chemischem Wege direkt zu Testosteron partiell reduziert werden kann.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ Schweiz. Patentanmeldung vom 24. Dezember 1937.

²⁾ Chem. and Ind. 57, 276 (1938).