

3,622 mg Subst. gaben 8,790 mg CO₂ und 1,129 mg H₂O

1,930 mg Subst. gaben 0,158 cm³ N₂ (20°, 721 mm)

C ₂₅ H ₁₇ N ₃ O ₆	Ber. C 65,93	H 3,76	N 9,23%
	Gef. „ 66,23	„ 3,48	„ 9,05%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

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

46. Über Steroide

(24. Mitteilung)¹⁾

Über $\Delta^{4:6}$ -3-Ketone der Androstan- und Pregnan-Reihe²⁾

von **A. Wettstein.**

(30. XII. 39.)

Die wichtigsten Hormone der Androstan- und Pregnanreihe — Testosteron, Progesteron und Desoxy-corticosteron — sind alle Δ^4 -3-Ketone. Es musste deshalb interessieren, die Wirkung von Verbindungen zu kennen, die sich von den genannten nur durch den Eintritt einer weiteren Doppelbindung in Konjugation zur bereits vorhandenen unterscheiden. Schon vor einiger Zeit haben denn auch *L. Ruzicka* und *W. Bosshard*³⁾, fussend auf einer Beobachtung von *E. Dane*, *Y. Wang* und *W. Schulte*⁴⁾ in der Cholestanreihe⁵⁾, ein Verfahren angegeben zur Darstellung solcher „6-Dehydro-Hormone“ der Androstanreihe. Danach wird an Δ^5 -3-Oxyverbindungen (I) 1 Mol Brom angelagert, die 3-Hydroxylgruppe mit Chromsäure zur Keto-Gruppe oxydiert (II), jetzt vorsichtig erst das tertiäre Brom (III) und hierauf energisch noch dasjenige in 6-Stellung als Bromwasserstoff abgespalten (IV).

Während dieses Verfahren bei der Darstellung von $\Delta^{4:6}$ -Cholestadien-3-on⁴⁾, von $\Delta^{4:6}$ -Androstadien-3,17-dion sowie von 6-Dehydrotestosteron-benzoat und -propionat³⁾ anscheinend noch eine leidliche Ausbeute lieferte, war dieselbe bei der analogen Darstellung von

¹⁾ 23. Mitteilung s. *Helv.* **22**, 1262 (1939).

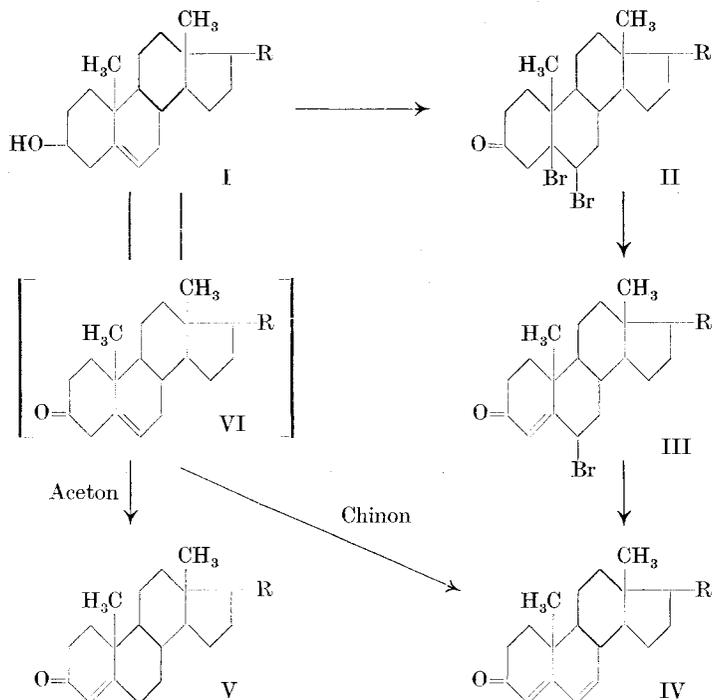
²⁾ Der Inhalt dieser Arbeit bildete den Teil eines Vortrages vom 28. II. 40 vor der *Basler Chemischen Gesellschaft*.

³⁾ *Helv.* **20**, 328 (1937).

⁴⁾ *Z. physiol. Ch.* **245**, 80 (1936).

⁵⁾ Eine Verbindung mit ebensolchen 2 konjugierten Doppelbindungen in Nachbarschaft zur Keto-Gruppe ist nach *F. Wetter* und *K. Dimroth*, *B.* **70**, 1667 (1937), auch das Iso-ergosteron.

6-Dehydro-progesteron¹⁾ recht schlecht, betrug z. B. bei der letzten Stufe des Verfahrens nur noch 6%.



Ich machte nun die Beobachtung, dass man in einfachster Weise zu Verbindungen vom Typus IV gelangen kann durch eine Variante des von *R. Oppenauer*²⁾ beschriebenen Dehydrierungsverfahrens. Bei diesem Verfahren werden bekanntlich beispielsweise Δ^5 -3-Oxy-steroid-Verbindungen (I) durch die Einwirkung von Ketonen in Gegenwart von Aluminiumalkoholaten oder -phenolaten unter Austausch der Oxydationsstufen in Δ^4 -3-Keto-steroiden (V) übergeführt. Als ich nun statt des üblicherweise verwendeten Acetons oder Cyclohexanons als Wasserstoffacceptor Chinon verwendete — aus kinetischen Gründen ebenfalls in grossem Überschuss —, erhielt ich unter weitergehender Dehydrierung direkt eine $\Delta^4,6$ -3-Keto-Verbindung (IV).

Auf diese Weise wurde bei der Behandlung von Δ^5 -Androsten-3*t*,17*t*-diol-17-monobenzoat (I; R = OCOC₆H₅) mit Chinon und Aluminium-tertiär-butylat in siedendem Toluol das bereits bekannte³⁾

¹⁾ Franz. Pat. 833102 (S. 2); C. 1939, I, 2643, *Ges. f. Chemische Industrie* in Basel; Franz. Pat. 835524 (S. 13); *Schering A. G.*

²⁾ R. 56, 137 (1937); s. a. *H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohweg und A. Serini, B. 71, 1032* (1938).

³⁾ *Helv. 20, 328* (1937).

6-Dehydro-testosteron-benzoat (IV; R = OCOC₆H₅) gewonnen. Es zeigte im Gemisch mit dem über 6-Brom-testosteron-benzoat (III; R = OCOC₆H₅) gewonnenen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung¹⁾. Aus dem Benzoat erhielten wir durch alkalische Verseifung erstmalig das freie 6-Dehydro-testosteron (IV; R = OH) vom Smp. 209—211° korr. Wie zu erwarten, zeigte dieses doppelt ungesättigte Keton gegenüber dem nur einfach ungesättigten im Ultraviolett-Spektrum²⁾ (s. Fig. 1, Kurve A) eine starke Verschiebung des Absorptionsmaximums³⁾ gegen den langwelligeren Bereich (2860 Å; log ε max = 4,47), wie dies auch schon beim $\Delta^{4,6}$ -Androstadien-3,17-dion beobachtet worden war⁴⁾. Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur wurde das 6-Dehydro-testosteron-acetat (IV; R = OCOCH₃) vom Smp. 143—144° gewonnen, das, mit dem ähnlich schmelzenden Testosteron-acetat gemischt, eine Erniedrigung des Schmelzpunktes ergab.

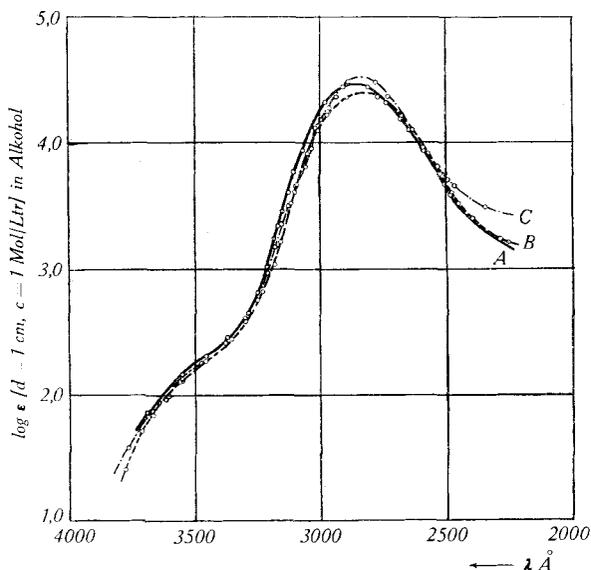


Fig. 1.

A = 6-Dehydro-testosteron.

B = 6-Dehydro-progesteron.

C = 6-Dehydro-desoxy-corticosteron-acetat.

¹⁾ Wir möchten auch hier Hrn. Prof. *Ruzicka* für die Überlassung der Schmelzpunktsprobe unseren Dank aussprechen.

²⁾ Für die Aufnahme der UV-Spektren sind wir Hrn. P. D. Dr. *F. Almasy* sehr zu Dank verpflichtet.

³⁾ Vgl. *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, *Helv.* **18**, 1268 (1935).

⁴⁾ *Helv.* **20**, 328 (1937).

Im weiteren wurde analog das Δ^5 -Pregnen-3-ol-20-on (I; R = COCH₃) dehydriert, das direkt das 6-Dehydro-progesteron¹⁾ (IV; R = COCH₃) lieferte. Auch diese Verbindung ist charakterisiert durch ein Maximum im Absorptionsspektrum (s. Fig. 1, Kurve B) bei 2820 Å (log ε max = 4,40). Als man schliesslich das Δ^5 -21-Acetoxy-pregnen-3-ol-20-on (I; R = COCH₂OCOCH₃) in gleicher Weise behandelte, erhielt man, wenn auch in schlechterer Ausbeute, das 6-Dehydro-desoxy-corticosteron-acetat (IV; R = COCH₂OCOCH₃) vom Smp. 115—116°. Es zeigt ebenfalls ein Absorptionsmaximum (s. Fig. 1, Kurve C) bei 2830 Å (log ε max. = 4,53)²⁾.

Die drei Absorptionskurven stimmen also aufs schönste überein; sie zeigen bei etwa 3500 Å eine Inflexion, welche eine zweite langwelligere Bande andeutet. Die von *Ruzicka* und *Bosshard*³⁾ beobachtete Schmelzpunktübereinstimmung zwischen den damals bekannten zweifach und einfach ungesättigten Ketonen vom Typus IV bzw. V ist bei den neuen Verbindungen nicht mehr vorhanden. Die beiden dehydrierten Pregnan-Verbindungen weisen gegenüber den nur einfach ungesättigten Grundkörpern eine verminderte Rechtsdrehung des polarisierten Lichtes auf (ca. 1-proz. alkoholische Lösung):

	[α] _D
Progesteron	+187°
6-Dehydro-progesteron	+149,5°
Desoxy-corticosteron-acetat	+177°
6-Dehydro-desoxy-corticosteron-acetat	+151,5°

Schliesslich habe ich einige Versuche zur Abklärung des Verlaufs der neuen Reaktion unternommen. Diese lässt sich rein formell in eine Dehydrierung der 3-Hydroxylgruppe, Verschiebung der ursprünglichen Doppelbindung und dehydrierende Einführung einer neuen Doppelbindung aufteilen. Es zeigte sich aber sofort, dass die einzelnen Stufen nicht in dieser Reihenfolge nacheinander ablaufen: Wurde nämlich vorgebildetes Testosteron-benzoat (V; R = OCOC₆H₅) mit Chinon oder auch mit Chinon in Gegenwart von Aluminium-tertiär-butylat behandelt, so konnte kein 6-Dehydro-testosteron-benzoat gewonnen werden, obschon sich dieses infolge seines hohen Schmelzpunktes und seiner Schwerlöslichkeit sonst leicht isolieren lässt. Die Einführung der zweiten Doppelbindung scheint demnach spätestens in die als Zwischenprodukte anzunehmenden Δ^5 -3-Ketone

¹⁾ Franz. Pat. 833102 (S. 2); C. 1939, I, 2643, *Ges. f. Chemische Industrie* in Basel; Franz. Pat. 835524 (S. 13); *Schering A. G.*

²⁾ Mit dem 6-Dehydro-desoxy-corticosteron-acetat liegt erstmalig eine Verbindung der Nebennierenrinden-Hormon-Reihe vor, die die von *Mason*, *Myers* und *Kendall*, Proc. Staff Meetings, Mayo Clinic 11, 350 (1936) für ihren Körper E ursprünglich vorgeschlagene Struktur der Ringe A und B aufweist. Die neue Verbindung absorbiert aber, wie zu erwarten war, viel langwelliger als das Naturprodukt (s. a. *T. Reichstein*, Helv. 19, 1113 (1936)).

³⁾ Helv. 20, 328 (1937).

(VI) stattzufinden. Die Einwirkung von Chinon und Aluminium-tertiär-butylat auf eine solche Verbindung, das Δ^5 -Androsten-3-on-17*t*-ol-benzoat¹⁾ (VI; R = OCOC₆H₅), führte denn auch zum 6-Dehydro-testosteron-benzoat. Wurde hier Chinon allein angewandt, so erhielt man ein Gemisch von 6-Dehydro-testosteron-benzoat und unverändertem Ausgangsmaterial (oder Testosteron-benzoat²⁾), sodass also auch ausgehend von Δ^5 -3-Ketonen die Anwesenheit eines Alkoholats (offenbar als die Doppelbindung umlagerndes Reagens) zum glatten Reaktionsverlauf notwendig ist. Ging man von einer Δ^5 -3-Oxy-steroid-Verbindung (I), z. B. dem Δ^5 -Androsten-3*t*,17*t*-diol-17-monobenzoat (I; R = OCOC₆H₅) aus, so wurde nach Behandlung allein mit Chinon in Toluol-Lösung erwartungsgemäss lediglich unverändertes Ausgangsmaterial isoliert. Gesättigte Alkohole werden mit Chinon und Alkoholat nur in gesättigte Ketone, nicht in α , β -ungesättigte Ketone übergeführt. So erhielt man aus Androstan-3*t*,17*t*-diol-17-hexahydrobenzoat als Reaktionsprodukt nach alkalischer Hydrolyse Dihydro-testosteron, nicht Testosteron. Es scheint also durch Chinon eine zweite Doppelbindung in γ , δ -Stellung dann eingeführt zu werden, wenn in β , γ -Stellung zu einer (auch intermediär entstehenden) Ketogruppe eine in α , β -Stellung verschiebbare Doppelbindung vorhanden ist.

Das neue Verfahren dürfte ganz allgemein zur Darstellung von höhermolekularen α , β ; γ , δ -zweifach-ungesättigten Ketonen aus β , γ -ungesättigten sekundären Alkoholen bzw. Ketonen brauchbar sein. Dabei lässt sich evtl. das *p*-Benzochinon vorteilhaft durch andere Chinone, beispielsweise alkylierte Benzochinone, ersetzen. Die Methode erinnert an die Überführung von Δ^5 -3-Oxy-steroiden in Δ^4 -3,6-Diketone unter der Einwirkung von Chromtrioxyd in der Kälte²⁾.



Während die letztere Methode auch beim Vorliegen einer veresterten Hydroxylgruppe, d. h. bei Δ^5 -3-Acyloxy-steroiden zur Einführung einer Ketogruppe (hier in 7-Stellung) dienen kann³⁾, erscheint

¹⁾ Schmelzpunkt nach Sintern 178—181°; dargestellt von Herrn Dr. *Frey* durch Entbromung von 5,6-Dibrom-androstan-3-on-17*t*-ol-benzoat (siehe *L. Ruzicka, A. Wettstein und H. Kägi, Helv.* **18**, 1482 (1935)) mittels Zink in Äthanol, d. h. nach der von *A. Butenandt* und Mitarb., *B.* **69**, 882, 889, 2773 (1936) eingeführten Methode der Entbromung in neutralem Milieu.

²⁾ *Mauthner und Suida, M.* **17**, 584 (1896); *A. Butenandt und B. Riegel, B.* **69**, 1163 (1936).

³⁾ Siehe z. B. *A. Windaus, H. Lettré und Fr. Schenck, A.* **520**, 98 (1935); *A. Butenandt, E. Hausmann und J. Paland, B.* **71**, 1316, (1938); weitere Literatur s. *Helv.* **22**, 1160 (1939).

das neue Verfahren zur Einführung einer zweiten Doppelbindung in solche Verbindungen weniger geeignet.

N. Milas und *R. Heggie*¹⁾ konnten zwar nach 6-stündiger Behandlung von Cholesterin-acetat mit Chinon bei 120—130° das Entstehen von etwa 20% 7-Dehydro-cholesterin biologisch nachweisen (nach Bestrahlung). Es wurde deshalb geprüft, ob sich eine solche Umwandlung wider Erwarten durch ein Alkoholat wesentlich beschleunigen liesse. Unter den von uns in den anderen Versuchen angewandten Bedingungen waren aber auch in Anwesenheit von Aluminium-tertiär-butylat nach 1 Stunde noch über 85% des eingesetzten Δ^5 -Androsten-3*t*,17*t*-diol-diacetats unverändert. Dieser Befund lässt sich gut vereinen mit der Auffassung, dass bei der Darstellung von $\Delta^{4:6}$ -3-Ketonen der Eintritt der neuen Doppelbindung gekoppelt ist mit der Verschiebung der bereits vorhandenen Doppelbindung aus der 5- in die 4-Stellung.

Die pharmakologische Prüfung der $\Delta^{4:6}$ -3-Ketone verdanken wir *E. Tschopp* aus unserem Arbeitskreise, der auch die von *L. Ruzicka* und *W. Bosshard*²⁾ früher dargestellten „6-Dehydro-Hormone“ geprüft hat. Da aber die bisher unveröffentlichten Ergebnisse eine nur geringe Wirksamkeit des damals erhaltenen $\Delta^{4:6}$ -Androstadien-3,17-dions³⁾ sowie des 6-Dehydro-testosteron-propionats⁴⁾ und -benzoats⁵⁾ am Kapaunenkamm sowie an der Ratten-Samenblase aufzeigten, wurde nurmehr das 6-Dehydro-testosteron-acetat geprüft. Dabei ergab sich erwartungsgemäss auch hier eine nur sehr geringe Wirksamkeit am Kapaunenkamm. Eine intern. Einheit liegt über 200 γ .

Das 6-Dehydro-progesteron wurde zur pharmakologischen Prüfung wiederholt sorgfältig chromatographiert, um die Anwesenheit von Progesteron auszuschliessen. Auch diese reinsten Präparate zeigten aber bei subcutaner Injektion mit 1,5 mg eine deutliche deciduale Umwandlung der Uterusschleimhaut beim kastrierten, mit Follikelhormon vorbehandelten Kaninchen. Sie erwiesen sich also als nur etwa zweimal schwächer wirksam als Progesteron. Dies mit allem Vorbehalt wiedergegebene Prüfungsergebnis muss bei der vergleichsweise recht spezifischen⁶⁾ Corpus luteum-Hormon-Wirkung

¹⁾ Am. Soc. **60**, 984 (1938).

²⁾ Helv. **20**, 328 (1937).

³⁾ z. B. 6-Tage-Test am Kapaunenkamm: 1 I. E. = 1—2,5 mg.

⁴⁾ z. B. 6-Tage-Test am Kapaunenkamm: 1 I. E. = etwa 200 γ (protrahiert).

⁵⁾ z. B. 6-Tage-Test am Kapaunenkamm: 1 I. E. = etwa 500 γ (protrahiert).

Auch mit 2 mg zeigten alle drei Verbindungen einen negativen *Allen-Doisy*-Test.

⁶⁾ Das isomere 16-Dehydro-progesteron ist bekanntlich ohne Wirkung (*A. Bute-
nant* und *J. Schmidt-Thomé*, B. **72**, 182 (1939)). — Auch das reinste Neo-progesteron vom Smp. 214—217° (s. *K. Miescher* und *H. Kügi*, Helv. **22**, 189 (1939)) sowie auch *L. Ruzicka* und *H. F. Meldahl*, Helv. **22**, 421 (1939)) erwies sich im Gegensatz zu den früheren Befunden bei der Nachprüfung im Corpus luteum-Test mit einer Dosis von 30 mg noch als unwirksam.

besonders auffallen, denn das 6-Dehydro-progesteron wäre demnach zu den neben Progesteron wirksamsten Verbindungen mit Corpus luteum-Hormon-Wirkung zu zählen. Bei peroraler Applikation verhielt es sich analog dem Progesteron, d. h. selbst 20 mg waren ohne Wirkung. Das 6-Dehydro-desoxy-corticosteron-acetat hingegen zeigte sich bei der Prüfung im Überlebens-test an epinephrektomierten Ratten noch bei täglichen Dosen von 1 mg als wirkungslos, ist also mindestens 4 mal weniger wirksam als Desoxy-corticosteron-acetat.

Experimenteller Teil¹⁾.

6-Dehydro-testosteron-benzoat.

Zu 2 g Δ^5 -Androsten-3 α ,17 β -diol-17-monobenzoat und 12 g reinem Chinon wurden 120 cm³ wasserfreies Toluol gegeben, etwa 20 cm³ des Lösungsmittels im Vakuum wieder abgedampft und der Rückstand mit 2 g Aluminium-tertiär-butylat versetzt. Man hielt nun 45 Minuten unter Calciumchlorid-Verschluss und Rückfluss im Sieden, wobei sofort eine grün-schwarze Verfärbung (Chinhydron) eintrat. Danach wurde während 4 Stunden mit Wasserdampf destilliert, der Rückstand mit 10 cm³ n. Schwefelsäure versetzt und erschöpfend ausgeäthert. Die ätherische Lösung zog man sehr oft mit n. Sodalösung, dann mit Wasser aus, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand, eine dunkle Schmiere, wurde in Benzol aufgenommen und diese Lösung durch eine Säule von 50 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach Brockmann) laufen gelassen. Man eluierte mit insgesamt je 250 cm³ Benzol, Benzol-Äther-Gemisch 1:1 sowie Äther, vereinigte alle Eluate, dampfte sie im Vakuum ein und erhielt so direkt ein farbloses Krystallisat. Es lieferte beim Umkrystallisieren aus Essigester sofort reines 6-Dehydro-testosteron-benzoat vom Smp. 257—260° in Form farbloser Nadeln. Diese ergaben im Gemisch mit dem aus 6-Bromtestosteron-benzoat hergestellten Produkt keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Zur Analyse trocknete man 18 Stunden bei 95° unter 0,01 mm

3,873 mg Subst. gaben 11,34 mg CO ₂ und 2,76 mg H ₂ O
0,219 mg Subst. in 2,983 mg Kampfer gaben 7,6° Δ
C ₂₆ H ₃₀ O ₃ Ber. C 79,95 H 7,75% Mol-Gew. 390,24
(M.G. 390,24) Gef. „ 79,85 „ 7,97% „ „ 387

6-Dehydro-testosteron.

200 mg 6-Dehydro-testosteron-benzoat wurden 2 Stunden mit 20 cm³ einer 2-proz. methanolischen Kaliumhydroxyd-Lösung unter Rückfluss gekocht. Die Substanz ging gegen Ende der Kochzeit

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

schliesslich völlig in Lösung. Man fällte hierauf mit 200 cm³ Wasser, säuerte mit Schwefelsäure an, saugte das krystalline, gelbe Produkt ab, wusch es mit Wasser nach und trocknete es im Vakuumexsikkator. Dann nahm man es in Essigester auf und liess diese Lösung zur Entfärbung durch eine Säule von Aluminiumoxyd laufen. Das Filtrat wurde eingengt und lieferte direkt das 6-Dehydro-testosteron vom Smp. 209—211°. Ultraviolett-Absorption siehe theoretischer Teil!

Zur Analyse trocknete man 18 Stunden bei 135° unter 0,01 mm.

4,329 mg Subst. gaben 12,59 mg CO₂ und 3,58 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₆ O ₂	Ber. C	79,66	H	9,16%
(M.G. 286,21)	Gef. „	79,32	„	9,25%

Acetat: 30 mg 6-Dehydro-testosteron wurden in 2 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ reinem Acetanhydrid gelöst und die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann fällte man mit Wasser, saugte das Krystallisat ab, wusch es mit Wasser nach und trocknete es im Vakuum-Exsikkator. Beim Umkrystallisieren aus Hexan unter Zusatz von wenig Aceton wurden prächtige, lange, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Smp. 143—144° erhalten. Sie ergaben im Gemisch mit Testosteron-acetat eine Schmelzpunktserniedrigung von etwa 10°.

Die Substanz wurde 15 Stunden bei 70° unter 0,02 mm getrocknet.

4,869 mg Subst. gaben 13,70 mg CO₂ und 3,77 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₈ O ₃	Ber. C	76,78	H	8,60%
(328,22)	Gef. „	76,74	„	8,66%

Behandlung von Δ^5 -Androsten-3*t*,17*t*-diol-17-monobenzoat mit Chinon.

800 mg des genannten Monobenzoates wurden mit 4,9 g Chinon und 50 cm³ abs. Toluol versetzt, 8 cm³ Toluol im Vakuum wieder abgedampft und die verbleibende klare Lösung 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Danach destillierte man 3 Stunden mit Wasserdampf, ätherte den Rückstand erschöpfend aus, wusch die Ätherlösung mit n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Der farblose krystallisierte Rückstand ergab durch einmaliges Umkrystallisieren aus Essigester in 65-proz. Ausbeute nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial identisches Δ^5 -Androsten-3*t*,17*t*-diol-17-monobenzoat.

6-Dehydro-progesteron.

3 g Δ^5 -Pregnen-3-ol-20-on sowie 18 g reines Chinon wurden mit 180 cm³ absolutem Toluol versetzt, etwa 30 cm³ Toluol im Vakuum wieder abgedampft, und zum Rückstand 3 g Aluminium-tertiärbutoxyat gegeben. Jetzt hielt man 1 Stunde unter Calciumchlorid-

Verschluss und unter Rückfluss im Sieden. Das Reaktionsgemisch wurde dann während 3 Stunden mit Wasserdampf destilliert, der Rückstand mit 10 cm³ n. Schwefelsäure versetzt und erschöpfend ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen wusch man sehr oft mit n. Sodalösung, dann mit Wasser, trocknete sie und engte sie auf etwa 50 cm³ ein. Diese Lösung wurde durch eine Säule von 80 g Aluminiumoxyd laufen gelassen und mit insgesamt 700 cm³ Äther nachgewaschen.

Der Rückstand der Äther-Eluate, ein farbloses Krystallisat, enthält noch etwas Pregnenolon, das man am besten durch Überführung in den Bernsteinsäure-monoester abtrennt. Dazu wurde das Krystallisat mit der gleichen Menge Bernsteinsäure-anhydrid und der 5-fachen Menge Pyridin 4 Stunden unter Calciumchlorid-Verschluss gekocht. Danach versetzte man mit viel Äther und 2-n. Sodalösung, trennte die Schichten, wusch die ätherische Schicht mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Sie lieferte einen Rückstand, der nach Sublimation bei 140° unter 0,02 mm und Umkrystallisieren aus Hexan reines 6-Dehydro-progesteron vom Smp. 147—148° ergab. $[\alpha]_D^{18} = +149,5^\circ$ in Äthanol (c = 1%). Ultraviolett-Absorption sowie pharmakologische Wirksamkeit siehe theoretischer Teil!

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 100° unter 0,01 mm getrocknet.

5,781 mg Subst. gaben 17,14 mg CO₂ und 4,81 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₈ O ₂	Ber. C 80,71	H 9,04%
(312,22)	Gef. „ 80,86	„ 9,31%

6-Dehydro-desoxy-corticosteron-acetat.

Man setzte 3 g Δ^5 -21-Acetoxy-pregnen-3-ol-20-on in etwa 150 cm³ absolutem Toluol mit 18 g Chinon und 3 g Aluminium-tertiär-butylat, wie im Beispiel des 6-Dehydro-progesterons beschrieben, um. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und durch eine mit einer etwa 2 cm hohen Schicht von Aluminiumoxyd bedeckten Nutsche gesaugt. Es wurde gründlich mit Äther und wenig Aceton nachgespült und das Filtrat während 1 Stunde mit Wasserdampf destilliert. Den Rückstand zog man erschöpfend mit Äther aus, wusch die vereinigten Ätherextrakte sehr oft mit n. Sodalösung, dann mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Die zurückbleibende Schmiere wurde in einem Gemisch von 1 Teil Petroläther und 3 Teilen Benzol aufgenommen und mittels einer Aluminiumoxyd-Säule chromatographiert. Mit Benzol bzw. Benzol-Äther-Gemisch 3:1 liess sich eine kleine Menge eines Krystallisates eluieren, das nach Umkrystallisation aus mit wenig Aceton versetztem Hexan in Form schöner Nadeln vom Smp. 115—116° erhalten wurde. Diese erwiesen sich nach Analyse

und Ultraviolett-Absorption (s. theoretischer Teil) als 6-Dehydro-desoxy-corticosteron-acetat. $[\alpha]_D^{18} = + 151,5^0$ in Alkohol (c = ca. 1%).

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 70° unter 0,01 mm getrocknet.

4,649 mg Subst. gaben 12,73 mg CO₂ und 3,43 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₀ O ₄	Ber. C 74,55	H 8,17%
(M.G. 370,24)	Gef. „ 74,68	„ 8,26%

Ergebnis der pharmakologischen Prüfung siehe theoretischer Teil! Aus den anschliessend mit Äther eluierten Anteilen liess sich eine wesentlich höher, bei etwa 175° unter Zersetzung schmelzende Verbindung gewinnen.

Behandlung von Testosteron-benzoat mit Chinon.

1 g Testosteron-benzoat wurde mit 6 g reinem Chinon und 60 cm³ absolutem Toluol versetzt, etwa 10 cm³ des Lösungsmittels im Vakuum wieder abgedampft und der Rückstand 45 Minuten unter Rückfluss im Sieden gehalten. Eine Grünfärbung (Chinhydron) trat hier nicht ein. Man destillierte darnach 1½ Stunden mit Wasserdampf, ätherte den Rückstand erschöpfend aus, wusch die Ätherlösungen mit n. Soda-lösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Der schön krystallisierte Rückstand ergab beim Umkrystallisieren aus Essigester 850 mg reines unverändertes Testosteron-benzoat.

Behandlung von Testosteron-benzoat mit Chinon und Aluminium-tertiär-butylat.

850 mg Testosteron-benzoat sowie 6 g reines Chinon wurden mit 60 cm³ absolutem Toluol versetzt, etwa 10 cm³ des Lösungsmittels im Vakuum wieder abgedampft, zum Rückstand 1 g Aluminium-tertiär-butylat gegeben und das Ganze 70 Minuten unter Calciumchloridverschluss am Rückfluss gekocht. Danach destillierte man 2½ Stunden mit Wasserdampf, versetzte den Rückstand mit 10 cm³ n. Schwefelsäure und ätherte ihn erschöpfend aus. Die Ätherlösung wurde öfters mit n. Sodalösung, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf etwa 100 cm³ eingengt. Dann liess man sie durch eine Säule von Aluminiumoxyd laufen und wusch mit weiteren 400 cm³ Äther nach. Der Rückstand des Äthereluats, 520 mg eines farblosen Krystallisats, lieferte bei einmaliger Umkrystallisation aus Essigester sofort reines, unverändertes Testosteron-benzoat.

Δ⁵-Androsten-3-on-17t-ol-benzoat.

(Bearbeitet von Herrn Dr. H. Frey.)

Man stellte nach den Angaben von L. Ruzicka, A. Wettstein und H. Kägt¹⁾ durch Bromierung von 2,5 g Δ⁵-Androsten-3t,17t-diol-

¹⁾ Helv. 18, 1482 (1935).

17-monobenzoat und Oxydation mit Chromsäure in Eisessig eine Lösung von 5,6-Dibrom-androstan-3-on-17t-ol-benzoat her, goss dieselbe in Wasser, nahm das ausgefallene Produkt in Äther auf und wusch die ätherische Lösung mit gesättigter Sodalösung, 0,5-n. Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein.

Der Rückstand wurde zur Entbromung in 150 cm³ abs. Alkohol mit 7 g Zinkstaub während $\frac{1}{4}$ Stunde gekocht (in Methanol trat nur unvollständige Entbromung ein!). Vom Zinkstaub wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Beim Kühlen schied sich das Δ^5 -Androsten-3-on-17t-ol-benzoat ab, das durch Umkrystallisation aus Aceton in Form schöner Prismen vom Schmelzpunkt nach Sintern 178—181° erhalten wurde. Ausbeute über 60%.

Zur Analyse trocknete man 16 Stunden bei 80° unter 0,01 mm.

3,770 mg Subst. gaben 10,98 mg CO₂ und 2,75 mg H₂O

$C_{26}H_{32}O_3$	Ber. C 79,54	H 8,22%
(M. G. 392,26)	Gef. „ 79,43	„ 8,15%

Oxydation von Δ^5 -Androsten-3-on-17t-ol-benzoat mit Chinon und Aluminium-tertiär-butylat.

400 mg des obigen Benzoats wurden mit 3 g Chinon und 400 mg Aluminium-tertiär-butylat in 25 cm³ Toluol nach der im Beispiel des Testosteron-benzoats angegebenen Methode oxydiert und aufgearbeitet. Bei der chromatographischen Reinigung erhielt man ein Krystallisat, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Essigester nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit 6-Dehydro-testosteron-benzoat identisch war.

Behandlung von Δ^5 -Androsten-3-on-17t-ol-benzoat mit Chinon.

Bei der völlig analogen Behandlung des Androsten-on-ol-benzoats wie im vorigen Ansatz, lediglich aber mit Chinon ohne Alkoholat-Zusatz, erhielt man ein von 200—230° unscharf schmelzendes Produkt, das offenbar ein Gemisch von unverändertem Ausgangsmaterial (oder Δ^4 -Testosteron-benzoat?) mit 6-Dehydro-testosteron-benzoat darstellt.

Oxydation von Androstan-3t,17t-diol-17-hexahydrobenzoat mit Chinon und Aluminium-tertiär-butylat.

Zu 2 g des genannten Hexahydrobenzoats (erhalten durch Hydrierung von Δ^5 -Androsten-3t,17t-diol-17-monobenzoat) sowie 10 g Chinon wurden 120 cm³ abs. Toluol gegeben. Man dampfte 15 cm³ des Lösungsmittels im Vakuum wieder ab, versetzte den Rückstand mit 2 g Aluminium-tertiär-butylat und hielt ihn unter Calcium-

chloridverschluss eine Stunde am Rückfluss im Sieden. Dann wurde 2½ Stunden mit Wasserdampf destilliert, der Rückstand mit 5 cm³ 2-n. Schwefelsäure versetzt und erschöpfend ausgeäthert. Die Ätherlösung wusch man mit n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein.

Da das zu erwartende Androstan-3-on-17 α -ol-hexahydro-benzoat nur gallertig erhalten werden kann, so verseifte man anschliessend: Dazu wurde der Rückstand der Ätherlösung mit 75 cm³ 2-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden gekocht, die Lösung in Wasser gegossen, ausgeäthert, die ätherische Schicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf 50 cm³ eingengt. Man liess sie durch eine Säule von Aluminiumoxyd laufen und wusch weiter mit 450 cm³ Äther nach. Das Äthereluat lieferte ein krystallines Produkt, das nach Umkrystallisation aus Essigester bei 179—181^o schmolz und mit authentischem Dihydro-testosteron keine Schmelzpunktserniedrigung ergab.

Behandlung von Δ^5 -Androsten-3 α ,17 β -diol-diacetat mit Chinon und Aluminium-tertiär-butylat.

3 g Δ^5 -Androsten-3 α ,17 β -diol-diacetat und 18 g Chinon wurden mit 180 cm³ absolutem Toluol versetzt und etwa 30 cm³ Toluol im Vakuum wieder abgedampft. Zum Rückstand gab man 3 g Aluminium-tertiär-butylat und kochte dann 1 Stunde unter Calciumchloridverschluss am Rückfluss. Nach Aufarbeitung, wie im vorstehenden Beispiel beschrieben, erhielt man ein schönes Krystallisat, aus dem nach Umkrystallisation aus Hexan 85% des eingesetzten Androstendiol-diacetats in reiner Form zurückgewonnen wurden.

Die Analysen wurden von Hrn. Dr. H. Gysel in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

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