

fonctions logarithmiques, sont très régulières et peuvent être utilisées pour la mesure, avec les réactifs aldéhydiques, des concentrations en ozone les plus faibles.

Nous tenons à remercier M. le Dr. *E. Perrottet*, Chef de travaux de Chimie physique, du concours qu'il nous a apporté dans ce travail.

Genève, Laboratoire de chimie technique, théorique et d'électrochimie, mars 1940.

64. Über Steroide und Sexualhormone

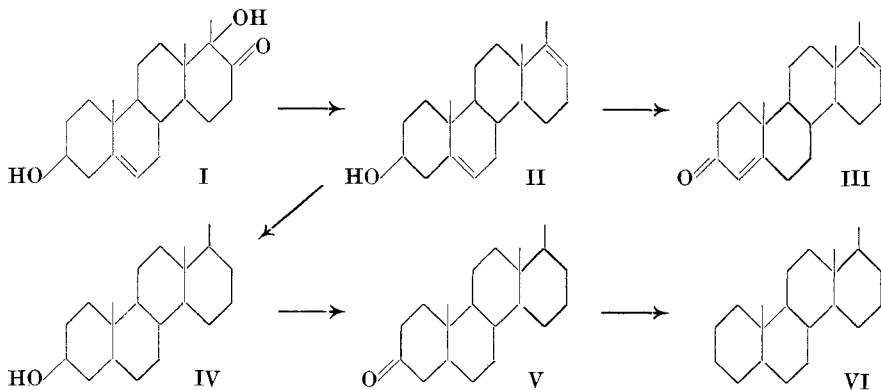
(62. Mitteilung)¹⁾

$\Delta^{5;17}$ -3-trans-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstadien und einige Umwandlungsprodukte desselben

von *L. Ruzicka* und *H. F. Meldahl*.

(30. III. 40.)

Erhitzt man Δ^5 -3-trans,17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androstenon-(17)²⁾ (I) mit Hydrazinhydrat in einer Natriumamylat-Lösung auf 200°, so wird die Ketogruppe in Stellung 17 reduziert und gleichzeitig unter Bildung einer neuen Doppelbindung die tertiäre Hydroxylgruppe in Stellung 17a abgespalten. Es entsteht ein doppelt ungesättigter Alkohol vom Smp. 162—164°, in welchem mit grosser Wahrscheinlichkeit das $\Delta^{5;17}$ -3-trans-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstadien (II) vorliegt. Durch Oxydation nach *Oppenauer* erhielten wir daraus das $\Delta^{5;17}$ -17a-Methyl-D-homo-androstadienon-(3) (III), das bei 156—158° schmilzt.



¹⁾ 61. Mitt. Helv. **23**, 385 (1940).

²⁾ Helv. **21**, 1760 (1938). Über die Konstitution vgl. Helv. **22**, 626, 707 (1939) und **23**, 364 (1940).

Das $\Delta^{5,17}$ -3-trans-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstadien (II) gibt ein Acetat vom Smp. 121—122°. Die katalytische Hydrierung dieses Acetats mit Platinoxid in Eisessig, wobei 2 Mol Wasserstoff aufgenommen werden, führte zur Bildung von 3-trans-Acetoxy-17a-methyl-D-homo-androstan (Smp. 128—129°), das zum 3-trans-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstan (IV) vom Smp. 161—163° verseift wurde. Durch Oxydation mit Chromsäure entstand daraus das bei 181—182° schmelzende 17a-Methyl-D-homo-androstanon-(3) (V), und durch anschliessende Reduktion des letzteren nach *Wolff-Kishner* das 17a-Methyl-D-homo-androstan (VI). Der gleiche Kohlenwasserstoff entsteht, wie wir vor kurzem anlässlich einer Untersuchung der sog. „Neo-pregnen-Verbindungen“ zeigen konnten¹⁾, auch aus dem 17a-Methyl-D-homo-androstandion-(3,17); beide Präparate des Kohlenwasserstoffs waren nach Schmelzpunkt (108—109°) und Mischprobe identisch.

Der Ausgangsstoff der beschriebenen Umwandlungen, das Δ^{5} -3-trans,17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androstenon-(17) (I), ist von uns erstmals durch Hydratisierung von $\Delta^{5,17}$ -Äthynyl-androstendiol-(3,17), bzw. seines Diacetats, mit Borfluorid und Quecksilberoxyd in Eisessig nach *Nieuwland* und anschliessende Verseifung des gebildeten Diacetoxy-ketons erhalten worden²⁾. Wir haben inzwischen festgestellt, dass diese unter Umlagerung verlaufende Hydratisierung nicht nur bei Anwendung von Borfluorid gut ausführbar ist, sondern dass es möglich ist, das Borfluorid durch eine Reihe anderer Katalysatoren zu ersetzen. Im experimentellen Teil ist die Hydratisierung des 17-Äthynyl-androstendiol-diacetats in Eisessig unter Anwendung von Zinn(IV)-chlorid, Siliciumtetrachlorid und Eisen(III)-chlorid beschrieben. Besonders letzteres scheint als Hydratisierungs-Katalysator in diesem Falle sehr geeignet zu sein.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Hydratisierung von $\Delta^{5,17}$ -Äthynyl-androstendiol-(3,17)-diacetat.

Mit Zinn(IV)-chlorid. 300 mg 17-Äthynyl-androstendiol-diacetat⁴⁾ und 300 mg Quecksilberoxyd wurden in 5 cm³ Eisessig und 0,5 cm³ Acetanhydrid heiss gelöst. Zur wiedererkalteten Lösung fügte man 0,5 cm³ wasserfreies Zinn(IV)-chlorid hinzu, wobei sich die Lösung erwärmte und eine tief himbeerrote Farbe annahm. Man liess das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen,

¹⁾ Helv. **23**, 364 (1940).

²⁾ Helv. **21**, 1760 (1938).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuum bestimmt.

⁴⁾ Helv. **20**, 1280 (1937).

verdünnte dann mit Äther, wobei sich im Gegensatz zu den Versuchen mit Borfluorid kein Quecksilbersalz abschied, wusch die Ätherlösung mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum bei 50° bis zur Trockne ein. Der Rückstand (270 mg) wurde in Benzol gelöst und durch 10 g aktiviertes Aluminiumoxyd filtriert. Durch Elution mit Benzol liessen sich 200 mg einer Substanz vom Smp. 188—191° gewinnen, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 191—193° schmolz. Sie gab bei der Mischprobe mit $\Delta^{5-3,17a}$ -Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-androstenon-(17), hergestellt nach dem Borfluoridverfahren¹⁾, keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Mit Silicium-tetrachlorid. Es wurde ein Versuch angesetzt mit 300 mg Äthynyl-androstendiol-diacetat, 5 cm³ Eisessig, 0,5 cm³ Acetanhydrid und 0,5 cm³ Silicium-tetrachlorid. Heftige Reaktion unter Bildung eines weissen, voluminösen Niederschlages. Die Aufarbeitung erfolgte genau wie oben angegeben. Man erhielt nach der chromatographischen Reinigung 200 mg Diacetoxyketon vom Smp. 191—193°.

3,668 mg Subst. gaben 9,682 mg CO₂ und 2,877 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₆ O ₅	Ber. C 72,08	H 8,71%
	Gef. „ 72,03	„ 8,78%

Mit Eisen(III)-chlorid. 300 mg Äthynyl-androstendiol-diacetat, 300 mg Quecksilberoxyd, 5 cm³ Eisessig, 0,5 cm³ Acetanhydrid und 150 mg wasserfreies Eisen(III)-chlorid wurden 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte in der oben angegebenen Weise. Man erhielt direkt, ohne chromatographische Reinigung, das Diacetoxyketon vom Smp. 191—193° in sehr guter Ausbeute.

3,586 mg Subst. gaben 9,475 mg CO₂ und 2,784 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₆ O ₅	Ber. C 72,08	H 8,71%
	Gef. „ 72,11	„ 8,69%

$\Delta^{5:17-3}$ -trans-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstadien (II).

2,5 g Δ^{5-3} -trans,17a-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-androstenon-(17)²⁾ vom Smp. 191—193° wurden in 125 cm³ Methanol gelöst. Zur siedenden Lösung fügte man 10 g Kaliumcarbonat hinzu, gelöst in 40 cm³ Wasser, und kochte 3 Stunden unter Rückfluss. Die anfangs klare Lösung trübte sich bei fortschreitender Verseifung durch ausgeschiedenes Dioxyketon. Nach beendeter Verseifung säuerte man mit konz. Salzsäure an und nutschte den in der Kälte ausgefallenen Niederschlag ab. Er wurde mit heissem Wasser gut ausgewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 1,8 g. Smp. 273—275°.

Das rohe Δ^{5-3} -trans,17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androstenon-(17) wurde in einem Bombenrohr mit 2 g Hydrazinhydrat in

¹⁾ Helv. 21, 1760 (1938).

²⁾ Helv. 21, 1764 (1938).

einer Lösung aus 1 g Natrium und 30 cm³ Amylalkohol 18 Stunden auf 200° erhitzt. Der Inhalt wurde dann mit Methanol herausgespült, mit Wasser und Salzsäure zerlegt und in Äther aufgenommen. Die mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand, der 1,5 g wog, wurde in Benzol gelöst und durch 50 g aktiviertes Aluminiumoxyd filtriert. Man eluierte zuerst mit Benzol, dann mit Benzol-Äther und schliesslich mit reinem Äther. Der mit Äther eluierbare Anteil (1,36 g) schmolz roh bei 160—164°. Nach einmaligem Umlösen aus Methanol erhielt man die Substanz in Form schöner Blättchen vom Smp. 162—164°. Zur Analyse wurde 15 Stunden im Hochvakuum bei 105° getrocknet.

3,762 mg Subst. gaben 11,551 mg CO₂ und 3,597 mg H₂O
 $C_{21}H_{32}O$ Ber. C 83,94 H 10,74%
 Gef. „ 83,79 „ 10,70%

Acetat. 290 mg $\Delta^{5;17}$ -3-trans-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstadien wurden in 5 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann dampfte man im Vakuum zur Trockne ein, nahm den Rückstand in Hexan-Benzol (9:1) auf und filtrierte durch 10 g aktiviertes Aluminiumoxyd. Der mit Hexan-Benzol (1:1) eluierbare Anteil wurde aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 121—122°. Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,750 mg Subst. gaben 11,088 mg CO₂ und 3,378 mg H₂O
 $C_{23}H_{34}O_2$ Ber. C 80,65 H 10,01%
 Gef. „ 80,69 „ 10,08%

3-trans-Acetoxy-17a-methyl-D-homo-androstan.

Zu einem vorhydrierten Platinkatalysator aus 20 mg Platinoxyd in 2 cm³ Eisessig fügte man eine Lösung von 115 mg $\Delta^{5;17}$ -3-trans-Acetoxy-17a-methyl-D-homo-androstadien in 10 cm³ Eisessig hinzu und hydrierte bei Zimmertemperatur, bis die für 2 Mol berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen war. Nach dem Abfiltrieren des Katalystoffmenge aufgenommen war. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Eisessiglösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand einmal aus Methanol umgelöst. Schöne Krystallnadeln. Smp. 126—128°. Zur Analyse wurde noch einmal aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 128—129°.

3,707 mg Subst. gaben 10,813 mg CO₂ und 3,617 mg H₂O
 $C_{23}H_{38}O_2$ Ber. C 79,71 H 11,05%
 Gef. „ 79,60 „ 10,92%

3-trans-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstan (IV).

50 mg Acetat vom Smp. 126—127°, gelöst in 7,5 cm³ Methanol, wurden mit 0,5 g Kaliumcarbonat in 2,5 cm³ Wasser eine halbe

Stunde am Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen auf 7 cm³ und Verdünnen mit Wasser auf 15 cm³ schieden sich Flocken ab. Diese wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Smp. 160°. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol schmolz die Substanz bei 161—163° und wurde zur Analyse 4 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,732 mg Subst. gaben 11,336 mg CO₂ und 3,991 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₆ O	Ber. C 82,83	H 11,92%
	Gef. „ 82,89	„ 11,97%

$\Delta^{4:17}$ -17a-Methyl-D-homo-androstadienon-(3) (III).

500 mg $\Delta^{5:17}$ -3-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstadien wurden mit 1 g Aluminium-tert.-butylat in 10 cm³ Aceton und 30 cm³ Benzol 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Äther und verdünnter Salzsäure gelöst, die Ätherlösung mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das rohe Oxydationsprodukt wurde in Benzol gelöst, durch 30 g aktiviertes Aluminiumoxyd filtriert und mit Benzol und dann mit Äther nachgewaschen. Der mit Äther eluierte Anteil krystallisierte auf Zusatz von Methanol sofort und wurde dreimal aus diesem Lösungsmittel umkrystallisiert. Es konnten jedoch keine schönen Krystalle erhalten werden, und der Schmelzpunkt blieb unverändert bei 125—135°. Zur Reinigung wurde deshalb aus dem Rohprodukt mit dem Reagens „T“ von Girard in der üblichen Weise der Ketonanteil abgetrennt, der 370 mg wog und roh bei 152—157° schmolz. Nach zweimaligem Umlösen aus wässrigem Methanol schmolz die Substanz scharf bei 156—158° und wurde zur Analyse 15 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Das U. V.-Absorptionsspektrum weist die für α , β -ungesättigten Ketone charakteristische Bande auf (Maximum bei 2400 Å; log ϵ = 4,26; Aufnahme in Alkohol).

3,480 mg Subst. gaben 10,79 mg CO₂ und 3,16 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₀ O	Ber. C 84,51	H 10,13%
	Gef. „ 84,61	„ 10,16%

17a-Methyl-D-homo-androstanon-(3) (V).

Zu einem vorhydrierten Platinkatalysator aus 50 mg Platinoxid in 5 cm³ Eisessig fügte man 415 mg $\Delta^{5:17}$ -3-trans-Oxy-17a-methyl-D-homo-androstadien, gelöst in 40 cm³ Eisessig und hydrierte bei Zimmertemperatur, bis die für 2 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war. Zur filtrierten Lösung fügte man dann in der Kälte 130 mg Chromtrioxyd hinzu, gelöst in 0,5 cm³ Wasser und 5 cm³ Eisessig, und liess 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann fügte man 0,5 cm³ Bisulfitlösung hinzu und engte die grüne Lösung im Vakuum stark ein. Den Rückstand nahm man in Äther

und Wasser auf, schüttelte die Ätherlösung nacheinander mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Natronlauge und Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit dem Reagens „T“ von *Girard* behandelt, wobei eine 300 mg wiegende Ketonfraktion vom Smp. 179—181° erhalten wurde. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol lag der Schmelzpunkt bei 181—182° und änderte sich beim weiteren Umkrystallisieren nicht mehr. Feine, verfilzte Nadeln. Zur Analyse wurde 15 Stunden im Hochvakuum bei 105—110° getrocknet.

3,716 mg Subst. gaben 11,33 mg CO₂ und 3,72 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O	Ber. C 83,38	H 11,33%
	Gef. „ 83,21	„ 11,20%

17a-Methyl-D-homo-androstan (VI).

In einem Bombenrohr löste man 0,5 g Natrium in 25 cm³ absolutem Amylalkohol auf. Zur heißen Amylatlösung fügte man 250 mg 17a-Methyl-D-homo-androstanon-(3) und 5 g Hydrazinhydrat hinzu, und erhitzte 15 Stunden auf 200°. Der Rohrinhalt wurde dann mit Salzsäure und Wasser zerlegt und in Äther aufgenommen. Die mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der ölige Rückstand in Hexan-Benzol (9:1) gelöst und durch 10 g aktiviertes Aluminiumoxyd filtriert. Mit Hexan konnten 150 mg einer farblosen Substanz eluiert werden, die auf Zusatz von Methanol sofort krystallisierte. Nach viermaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol schmolz sie bei 107—109°. Die Mischprobe mit 17a-Methyl-D-homo-androstan aus 17a-Methyl-D-homo-androstandion-(3,17)¹⁾ gab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde 18 Stunden im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

$[\alpha]_D = -2^\circ (\pm 2^\circ)$; (c = 1,1 in Dioxan)

3,462 mg Subst. gaben 11,10 mg CO₂ und 3,90 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₆	Ber. C 87,42	H 12,58%
	Gef. „ 87,50	„ 12,61%

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

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

¹⁾ Helv. 23, 371 (1940).