

Bromwasserstofflösung in Eisessig versetzt. Man erhitzt  $\frac{1}{2}$  Stunde unter Rückfluss und dampft dann die braun gewordene Lösung im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wird zweimal mit 1-n. Natronlauge unter leichtem Erwärmen digeriert. Die vereinten Lauge-Auszüge werden mit Äther gewaschen und dann in verd. Schwefelsäure getropft. Das Verseifungsprodukt fällt dabei in hellen Flocken aus. Es wird in Essigester aufgenommen, die Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals aus Essigester-Benzin und dann aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Nach längerem Trocknen im Hochvakuum bei  $80^{\circ}$  liegt der Schmelzpunkt des Verseifungsproduktes noch immer unscharf gegen  $180^{\circ}$ .

3,544 mg Subst. gaben 10,441 mg  $\text{CO}_2$  und 2,423 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$	Ber. C 80,56	H 7,51%
	Gef. „ 80,40	„ 7,65%

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *Hs. Gubser*) ausgeführt.

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

### 103. Über Steroide und Sexualhormone.

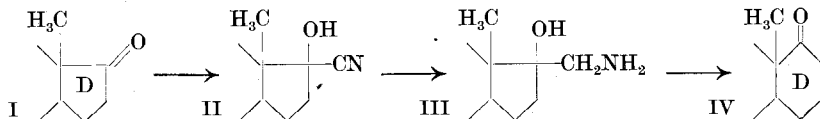
(64. Mitteilung<sup>1)</sup>).

#### Herstellung des D-Homo-dihydro-testosterons

von **M. W. Goldberg** und **R. Monnier**.

(29. VI. 40.)

In der 60. Mitteilung dieser Reihe<sup>2)</sup> haben wir ein neues Verfahren zur Umwandlung von Cyanhydrinen der Androstanreihe in Ketone der D-Homo-androstanreihe<sup>3)</sup> beschrieben, das im Sinne der nachstehenden Teilformeln (I—IV) verläuft:



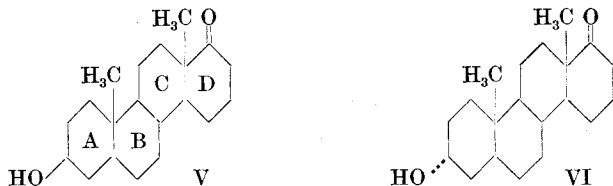
Die aus den Ringketonen (I) der Androstanreihe leicht zugänglichen Cyanhydrine (II) werden mit Platinoxid in Eisessig zu den entsprechenden  $\alpha$ -Oxy-aminen (III) katalytisch hydriert und letztere

<sup>1)</sup> 63. Mitt. Helv. **23**, 831 (1940)

<sup>2)</sup> Helv. **23**, 376 (1940).

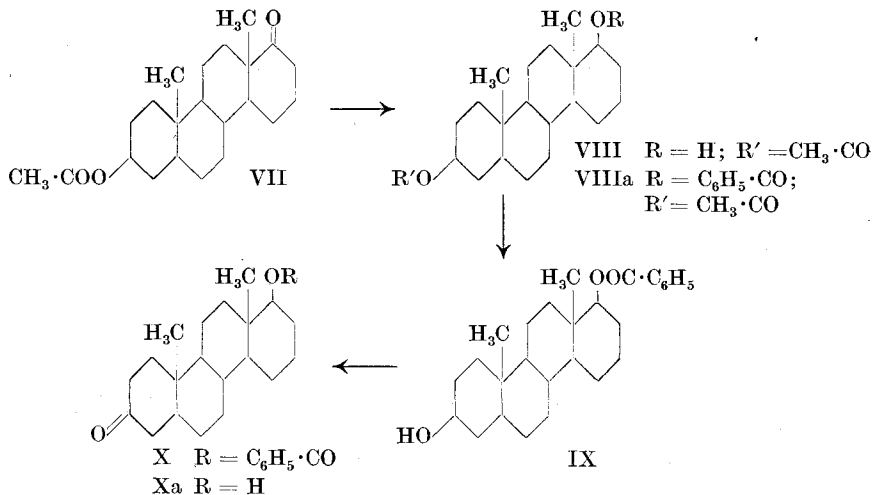
<sup>3)</sup> Zur Nomenklatur vgl. *L. Ruzicka* und *H. F. Meldahl*, Helv. **23**, 364 (1940).

mit salpetriger Säure desaminiert, wobei unter Umlagerung Ringketone der D-Homo-androstanreihe (IV) gebildet werden.



Ausgehend von trans-Dehydro-androsteron, bzw. Androsteron, erhielten wir auf diesem Wege die beiden epimeren Oxyketone V und VI, das 3-trans-Oxy-D-homo-androstanon-(17a) und das 3-epi-Oxy-D-homo-androstanon-(17a), deren Konstitution, insbesondere auch die Stellung der Ketogruppe, im angegebenen Sinne sichergestellt werden konnte. Da es sich bei diesen beiden Verbindungen mit grosser Wahrscheinlichkeit um wirkliche Ringhomologe des trans- bzw. cis-Androsterons handelt, die auch in bezug auf die räumliche Anordnung der Ringe C und D mit den entsprechenden Androstan-Derivaten übereinstimmen, war es von Interesse, noch andere Vertreter dieser neuen Reihe kennen zu lernen.

Im Folgenden beschreiben wir die Herstellung des D-Homo-dihydro-testosterons (Xa), die ausgehend von 3-trans-Oxy-D-homo-androstanon-(17a) (V) erfolgte, unter Verwendung der von *Ruzicka*, *Wettstein* und *Kägi*<sup>1)</sup> angegebenen Methode zur Umwandlung von trans-Dehydro-androsteron in Testosteron.



Das Acetat des 3-trans-Oxy-D-homo-androstanons-(17a) (VII) wurde mit Platinoxid in Eisessig katalytisch hydriert, wobei ein

<sup>1)</sup> Helv. 18, 1478 (1935).

Mol Wasserstoff aufgenommen wurde. Es entstand ein unscharf bei 160—167° schmelzendes Präparat des D-Homo-androstandiol-(3-trans,17a)-3-acetats (VIII), in welchem wohl ein Gemisch zweier stereoisomerer Diol-monoacetate vorlag, da aus der Ketogruppe in Stellung 17a sich eine in cis- oder in trans-Stellung zur Methylgruppe am C-Atom 13 befindliche Hydroxylgruppe bilden kann. In Analogie zu den Erfahrungen in der Androstanreihe entstand jedoch auch in diesem Falle das eine der beiden möglichen Stereoisomeren in überwiegender Menge. Es war daher möglich, durch Benzoylierung des Diol-monoacetat-Gemisches ein einheitliches, bei 201—202° schmelzendes D-Homo-androstandiol-3-acetat-17a-benzoat (VIIIa) zu isolieren, das mit Kaliumbicarbonat in wässrigem Methylalkohol zum D-Homo-androstandiol-17a-benzoat (IX) partiell verseift wurde. Durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessig erhielten wir daraus das D-Homo-androstanon-(3)-ol-(17a)-benzoat (X) und durch Verseifung des letzteren schliesslich das D-Homo-androstanon-(3)-ol-(17a) (Xa) vom Smp. 187—189°.

Man kann dieses neue Oxy-ke-ton der D-Homo-androstanreihe auch als D-Homo-dihydro-testosteron bezeichnen; allerdings wird dabei die Voraussetzung gemacht, dass die Hydroxylgruppe am C-Atom 17a sich in trans-Stellung in bezug auf die benachbarte Methylgruppe befindet, d. h. in der gleichen sterischen Lage, wie im Testosteron bzw. im Dihydro-testosteron. Eine sichere Aussage darüber ist zur Zeit noch nicht möglich; immerhin kann man die trans-Stellung, in Analogie zu den Feststellungen in der Androstanreihe, vorläufig als wahrscheinlicher bezeichnen.

Das 3-trans-Oxy-D-homo-androstanon-(17a) (V), das 3-epi-Oxy-D-homo-androstanon-(17a) (VI) und das D-Homo-dihydro-testosteron (Xa) sind im biologischen Institut der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel auf androgene Wirkung geprüft worden. Über die Ergebnisse kann folgende vorläufige Mitteilung gemacht werden:

3-trans-Oxy-D-homo-androstanon-(17a) (V), das man auch als D-Homo-trans-androsteron bezeichnen kann, wirkt bei der Auswertung im Kapaunenkammtest ungefähr gleich stark wie cis-Androsteron. 90—100  $\gamma$  entsprechen einer int. Kapauneneinheit (Androsteron = 100  $\gamma$ ). Die Wirksamkeit im Samenblasentest ist sehr gering.

3-epi-Oxy-D-homo-androstanon-(17a) (VI) war bei der vorläufigen Prüfung schwächer wirksam als das trans-Oxy-ke-ton V. Bevor aus diesem überraschenden Resultat Schlussfolgerungen gezogen werden können, muss jedoch noch die genauere biologische Auswertung abgewartet werden.

D-Homo-dihydro-testosteron (Xa) ist, sowohl am Kapaun als auch an der Ratte geprüft, etwa von gleicher Wirksamkeit wie das Dihydro-testosteron. Die int. Kapauneneinheit beträgt etwa 25  $\gamma$ .

Die mit täglich 100  $\gamma$  im 10-Tage-Test an kastrierten männlichen Ratten beobachteten Samenblasen- und Prostata-Gewichte sind in der nachstehenden Tabelle, die zu Vergleichszwecken auch die entsprechenden Angaben für Dihydro-testosteron und Testosteron enthält, aufgeführt.

Verbindung	Tägl. Dosis im 10-Tage-Test $\gamma$	Gewicht der Samenblasen mg	Gewicht der Prostata mg
D-Homo-dihydro-testo- steron . . . . .	100	72	103
Dihydro-testosteron . .	100	60	80
Testosteron . . . . .	100	62	86
Kontrollen . . . . .	—	14	38

Als Ergebnis der biologischen Prüfung steht somit fest, dass in den drei geprüften Verbindungen der D-Homo-androstanreihe erstmals stark wirksame Androgene vorliegen, die nicht das übliche Kohlenstoffgerüst der Steroidreihe aufweisen. Auch in der neuen Reihe bestätigt sich das „Testosteron-Prinzip“, d. h. die gesteigerte Wirksamkeit der 3-Keto-Verbindung, sowohl im Kapaunenkamm-Test als auch an der kastrierten Ratte.

Im Gegensatz zu den Oestrogenen, die in Bezug auf die chemische Konstitution eine ungewöhnlich geringe Spezifität aufweisen — es sei nur an das Stilboestrol erinnert — lässt sich bei den Androgenen, so weit unsere Kenntnisse heute reichen, immerhin eine weitgehende Gruppenspezifität feststellen. Auch die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verbindungen unterscheiden sich in ihrem Bau nur wenig von den natürlichen Androgenen, da das ihnen zu Grunde liegende Perhydro-chrysen-Gerüst sterisch dem Androstan zu entsprechen scheint. Es ist naheliegend, die Untersuchungen auch auf Derivate solcher Ringhomologen des Androstans auszudehnen, die durch Erweiterung oder Verengung der Ringe A, B und C herstellbar sind, und ausser der Gruppe der Androgene auch alle anderen biologisch aktiven Verbindungen der Steroidreihe zu berücksichtigen. Wir werden demnächst über die Ergebnisse solcher Versuche berichten.

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

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

D-Homo-androstandiol-(3-trans, 17a)-3-acetat.

500 mg 3-trans-Acetoxy-D-homo-androstanon-(17a)<sup>2)</sup> werden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und nach Hinzufügen von 150 mg Platinoxid

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuumröhrchen bestimmt.

<sup>2)</sup> Helv. **23**, 376 (1940).

bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Die einem Mol entsprechende Wasserstoffmenge wird innert 30 Minuten aufgenommen. Dann wird vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingedampft und aus Hexan umkrystallisiert. Man erhält ein unscharf bei 160—167° schmelzendes Diol-3-monoacetat-Gemisch (cis-trans-Isomerie am C-Atom 17a), das zur Analyse im Hochvakuum bei 90° getrocknet wird.

3,681 mg Subst. gaben	10,248 mg CO <sub>2</sub> und	3,480 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 75,81	H 10,41%
	Gef. „ 75,98	„ 10,58%

#### D-Homo-androstandiol-(3-trans, 17a)-3-acetat-17a-benzoat.

400 mg des oben beschriebenen Diol-3-monoacetat-Gemisches werden in 4 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und mit 400 mg Benzoylchlorid versetzt. Man lässt 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erwärmt hierauf noch 1 Stunde auf dem Wasserbad. Dann verdünnt man mit Wasser und nimmt das Reaktionsprodukt in Äther auf. Die Ätherlösung wird mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird 3mal aus Essigester-Hexan umkrystallisiert und schmilzt dann konstant und scharf bei 201—202°.

Zur Analyse wird bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,495 mg Subst. gaben	9,878 mg CO <sub>2</sub> und	2,780 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 76,95	H 8,91%
	Gef. „ 77,13	„ 8,90%

#### D-Homo-androstandiol-(3-trans, 17a)-17a-benzoat.

330 mg D-Homo-androstandiol-3-acetat-17a-benzoat vom Smp. 201—202° werden in 45 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 6 cm<sup>3</sup> einer wässrigen Lösung von 330 mg Kaliumbicarbonat versetzt. Man kocht anderthalb Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss, verdünnt dann mit viel Wasser und lässt das entstandene Diol-monobenzoat auskrystallisieren. Es wird aus Äther-Hexan umkrystallisiert und bei 90° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 230—233°.

2,918 mg Subst. gaben	8,478 mg CO <sub>2</sub> und	2,425 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 78,98	H 9,33%
	Gef. „ 79,29	„ 9,30%

#### D-Homo-androstanon-(3)-ol-(17a)-benzoat.

240 mg D-Homo-androstandiol-17a-benzoat werden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 60 mg Chromtrioxyd in 1 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure versetzt. Man lässt 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, giesst dann in Wasser, nimmt das Oxydationsprodukt in Äther auf, wäscht die Ätherlösung neutral und dampft

sie ein. Der Rückstand wird aus Essigester-Hexan umkrystallisiert und schmilzt dann bei 194—195<sup>0</sup>.

Zur Analyse trocknet man bei 90<sup>0</sup> im Hochvakuum.

3,558 mg Subst. gaben 10,372 mg CO<sub>2</sub> und 2,870 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,37 H 8,88%  
Gef. „ 79,55 „ 9,03%

D-Homo-androstanon-(3)-ol-(17a).

(D-Homo-dihydro-testosteron).

120 mg D-Homo-androstanon-(3)-ol-(17a)-benzoat werden in 8 cm<sup>3</sup> 4-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wird in Wasser gegossen, das ausfallende D-Homo-dihydro-testosteron abgenutscht und mehrmals aus Essigester-Hexan umkrystallisiert. Smp. 187—189<sup>0</sup>.

Zur Analyse wird bei 85<sup>0</sup> im Hochvakuum getrocknet.

3,640 mg Subst. gaben 10,516 mg CO<sub>2</sub> und 3,46 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 78,89 H 10,59%  
Gef. „ 78,84 „ 10,65%

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

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

---

#### 104. Recherches sur l'amidon II<sup>1</sup>).

##### Sur la nonhomogénéité de l'amidon

par Kurt H. Meyer, W. Brentano et P. Bernfeld.

(28. VI. 40.)

Il y a environ 10 ans, à la suite de travaux sur diverses autres substances hautement polymérisées, l'un de nous a apporté en collaboration avec *H. Hopff* et *H. Mark*<sup>1)</sup> une contribution à l'étude de la constitution de l'amidon. *Irvine* et *Macdonald*<sup>2)</sup> ainsi que *Haworth*<sup>3)</sup> avec ses collaborateurs avaient montré dans des travaux fondamentaux que la molécule de l'amidon contenait probablement une chaîne formée de radicaux  $\alpha$ -1,4-glucosiques; nous avons pu appuyer cette interprétation par l'analyse de l'activité optique de l'amidon au moyen de la règle de *Hudson* ainsi que par une étude de la cinétique de la dégradation par les acides. Des travaux très fouillés de *Freudenberg*<sup>4)</sup> ont modifié sur quelques points de détail

<sup>1)</sup> Premier mémoire: B. **62**, 1103 (1929).

<sup>2)</sup> Soc. **1926**, 1502.

<sup>3)</sup> Soc. **1928**, 2681.

<sup>4)</sup> B. **63**, 1510 (1930).