

Selen 15 Stunden im Einschlußrohr auf 340—350° erhitzt. Nach dem Ausziehen mit Äther und Waschen der ätherischen Lösung mit Natronlauge wurde der Rückstand (70 mg) bei 12 mm destilliert. Das erhaltene Destillat (45 mg) krystallisierte vollständig und lieferte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol (5 : 1) und Sublimieren bei 80° Blocktemperatur (12 mm) reines, bei 95,5° schmelzendes 2,7-Dimethyl-naphtalin, das, gemischt mit dem synthetischen Präparat vom Smp. 96,5°, keine Erniedrigung gab. Die Ausbeute, bezogen auf die Ausgangssäure, beträgt über 70%. Das Trinitrobenzolat schmolz bei 151—152° und zeigte mit dem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren *H. Gubser* und *W. Manser* ausgeführt.

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

---

### 35. Über Steroide und Sexualhormone.

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

#### **A-Homo-cholestanon und A-Homo-dihydro-testosteron**

von **M. W. Goldberg** und **H. Kirchensteiner**.

(29. XII. 42.)

Erweitert man den sechsgliedrigen Ring A natürlicher Steroide durch Einfügen eines weiteren Kohlenstoffatoms zu einem Siebenring, so erhält man eine Reihe neuer Verbindungen, welche als A-Homosteroide bezeichnet werden<sup>2)</sup>. Von den beiden in der Überschrift erwähnten Substanzen dieser Körperklasse schien uns besonders die Darstellung des A-Homo-dihydro-testosterons (I) wünschenswert. Dieses weist in seiner Bruttozusammensetzung  $C_{20}H_{32}O_2$  gegenüber dem stark androgen wirksamen Dihydro-testosteron (II) einen Mehrgehalt einer Methylengruppe auf. Es besitzt dieselbe Summenformel wie das von uns schon früher<sup>3)</sup> dargestellte D-Homo-dihydro-testosteron (III), welches ebenfalls zu den stärksten Androgenen zu zählen ist. In den beiden Ringhomologen (I) und (III) ist zudem die zusätzliche Methylengruppe neben einer funktionellen, sauerstoffhaltigen Gruppe des Dihydro-testosterons (II) eingebaut, deren Anwesenheit für die Ausbildung androgener Eigenschaften notwendig

---

<sup>1)</sup> 82. Mitt. Helv. **25**, 1680 (1942).

<sup>2)</sup> Zur Nomenklatur und Bezifferung ähnlicher Ringsysteme vgl. *L. Ruzicka* und *H. F. Meldahl*, Helv. **23**, 364 (1940).

<sup>3)</sup> *M. W. Goldberg* und *R. Monnier*, Helv. **23**, 840 (1940).

zu sein scheint. Es besteht somit eine Ähnlichkeit im Bau von A-Homo- und von D-Homo-dihydro-testosteron, und es war zu prüfen, ob die beiden Verbindungen (I) und (III) auch in der physiologischen Wirkung übereinstimmen. Nach Vorversuchen am Cyclohexanon bedienten wir uns zur Darstellung von A-Homo-cholestanon (IV) und von A-Homo-dihydro-testosteron desselben Verfahrens, welches schon an verschiedenen Beispielen die Erweiterung des fünfgliedrigen D-Ringes von 17-Keto-steroiden erfolgreich durchzuführen erlaubte<sup>1)</sup>. Darnach werden zunächst die Cyanhydrine der Keto-steroiden katalytisch zu primär-tertiären Amino-alkoholen hydriert und diese durch Desaminierung mit salpetriger Säure unter Umlagerung in die ringhomologen Oxo-Verbindungen übergeführt.

Im Gegensatz zu unseren Erfahrungen an den Cyanhydrinen der Steroidreihe zeigte sich, dass die katalytische Hydrierung des Cyclohexanon-cyanhydrins in Eisessig und in Gegenwart von Platin nicht einheitlich verläuft. Neben dem Aminomethyl-(1)-cyclohexanol-(1) (V), welches wir als Hydrochlorid und als N-Benzoyl-Derivat charakterisierten, entstanden grössere Mengen von sekundärem Di-(oxy-hexahydrobenzyl)-amin (VI), das aus seiner wässrigen Lösung leicht als schwerlösliches Nitrosamin vom Smp. 133—134<sup>0</sup> abgeschieden werden kann. Wie zu erwarten war<sup>2)</sup> drängt ein Zusatz von konz. Salzsäure bei der Hydrierung die Bildung von Nebenprodukten stark zurück.

Ein besonderes Verhalten zeigt das Cyclohexanon-cyanhydrinacetat bei der Einwirkung von katalytisch erregtem Wasserstoff. Dabei entsteht unter reduktiver Abspaltung der Acetoxygruppe das Di-(hexahydrobenzyl)-amin (VII), welches als N-Nitroso-Derivat vom Smp. 100—101<sup>0</sup> isoliert wurde. Die Konstitution dieser Verbindung ergab sich aus der Entstehungsweise, aus der Bruttozusammensetzung  $C_{14}H_{27}N$  und aus dem Vergleich der U.V.-Absorption mit derjenigen von N-Nitroso-piperidin. Letzteres zeigt ein niederes Maximum bei 350 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 2,0$ ) und eine starke Bande bei 235 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,25$ )<sup>3)</sup>. Bei dem Nitroso-Derivat des Amins VII ist die Höhe der Maxima etwas geringer und die Banden sind wenig nach den längeren Wellen verschoben (355 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 1,95$  und 240 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,9$ ).

In der Reihe des Cholestanons verlief die Bereitung des 3-Oxy-3-aminomethyl-cholestans (VIII) aus Cholestanon-cyanhydrin ohne Schwierigkeiten und mit guter Ausbeute, ebenso wie die nachfolgende Desaminierung zu A-Homo-cholestanon (IV). Bei der Isolierung dieses

<sup>1)</sup> Vgl. auch Helv. **25**, 1556 (1942).

<sup>2)</sup> Vgl. Hartung, Am. Soc. **50**, 3370 (1928), Carothers und Jones, **47**, 3051 (1925), Rosenmund und Pfankuch, B. **56**, 2258 (1923).

<sup>3)</sup> Die Lage und die relative Höhe der Maxima stimmen mit den Angaben von Purvis, Soc. **103**, 2286 (1913) überein.

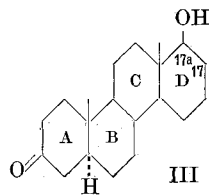
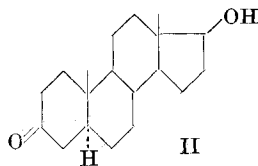
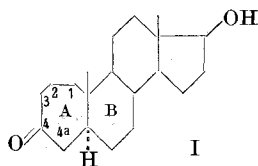
Ketons erwies es sich als zweckmässig, zuerst sein schwerlösliches Semicarbazon darzustellen und aus diesem durch Spaltung mit alkoholischer Salzsäure das ringerweiterte Keton zu regenerieren.

Bei der Verwendung von Cholestanon-cyanhydrin-acetat, anstelle des Oxy-nitrils, erhält man nach der oben beschriebenen Reaktionsfolge eine wesentlich geringere Ausbeute an A-Homocholestanon. Es gelang uns nicht, das als Zwischenprodukt entstehende 3-Acetoxy-3-aminomethyl-cholestan zu isolieren, da bei solchen Versuchen stets eine Wanderung der Acetylgruppe unter Bildung von 3-Oxy-3-acetaminomethyl-cholestan (Smp. 227—228°) eintrat.

Zur Darstellung von A-Homo-dihydro-testosteron bereiteten wir zunächst das 17-Acetoxy-dihydro-testosteron-cyanhydrin, das wegen seiner grossen Empfindlichkeit als beständiges Diacetat zur Analyse kam. Das aus dem Cyanhydrin erhaltliche 17-Acetoxy-3-aminomethyl-androstanol-(3) (IX) wurde über das Hydrochlorid gereinigt. Nach der Umsetzung des primärenamins (IX) mit salpetriger Säure und anschliessender Verseifung mit methanolischer Kalilauge konnte das gesuchte A-Homo-dihydro-testosteron (I) gewonnen werden.

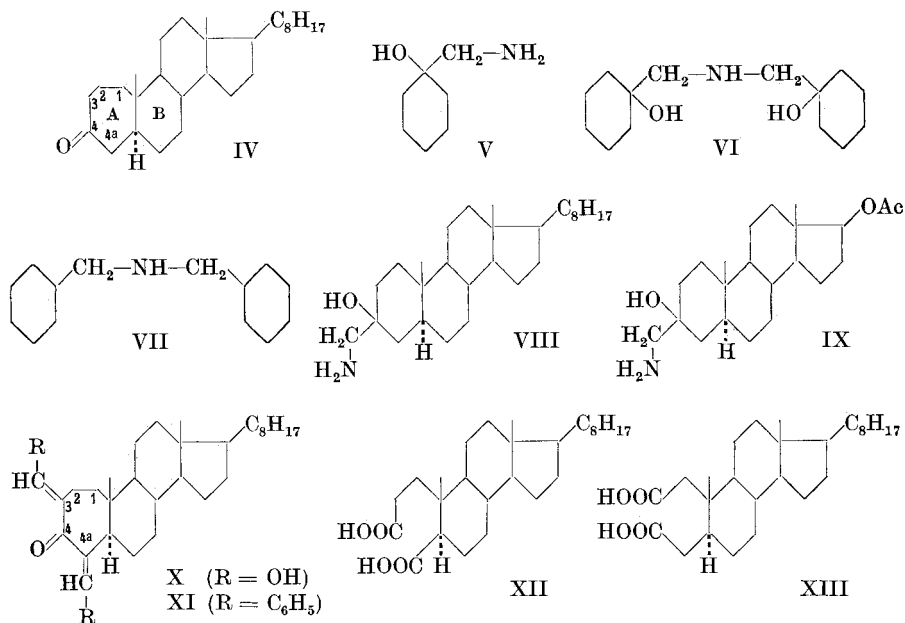
Die für das A-Homocholestanon und das A-Homo-dihydro-testosteron angeführten Formeln (IV) und (I) sind in bezug auf die Lage der Ketogruppe im Ringe A noch unsicher. In Betracht kommen die Kohlenstoffatome 3 oder 4. Für die gegenseitige Anordnung der Ringe A und B darf man in den beiden homologen Ketonen (I) und (IV) mit Sicherheit trans-Stellung annehmen.

Zur Klärung der genauen Lage der Ketogruppe in A-Homocholestanon beabsichtigten wir, dessen Di-oxymethylen- bzw. Di-benzyliden-Verbindung (X) und (XI) oxydativ abzubauen. Dabei sollten die beiden Verbindungen (X) und (XI), unter Verlust des die Ketogruppe tragenden Kohlenstoffatoms im Ring A, in eine der bekannten Dicarbonsäuren  $C_{27}H_{46}O_4$  (XII) oder (XIII) übergeführt werden. Sitzt die Ketogruppe im A-Homocholestanon in Stellung 4, so sollte die Abbau-Säure mit der bei 252° schmelzenden Dihydro-Diels-Säure<sup>1)</sup> (XII) identisch sein. Sitzt die Ketogruppe aber in Stellung 3, so wäre als Abbauprodukt die bei 196° schmelzende isomere Säure (XIII) von *Windaus* und *Uibrig*<sup>2)</sup> zu erwarten.



<sup>1)</sup> B. 52, 175 (1919).

<sup>2)</sup> B. 47, 2384 (1914).



Die experimentelle Durchführung des oben skizzierten Abbaus steht noch aus, da es uns nicht gelungen ist, aus A-Homo-cholestanon durch Kondensation mit Ameisensäure-ester, resp. Benzaldehyd, ein disubstituiertes Derivat herzustellen. Wir konnten auch bei Modellversuchen mit Cholestanon nur das bereits bekannte Oxymethylencholestanon vom Smp. 176—178<sup>0</sup> 1), aber kein Di-oxymethylencholestanon erhalten. Auch bei der alkalischen Kondensation von Cholestanon mit Benzaldehyd erhielten wir nur zwei Verbindungen mit den Smp. 126—128<sup>0</sup> und 145—146<sup>0</sup>, die beide die Bruttozusammensetzung C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>O eines Mono-benzyliden-cholestanons aufweisen. Aus den Mutterlaugen der Kondensation isolierten wir noch eine weitere, um eine Molekel Wasser reichere, bei 184—186<sup>0</sup> schmelzende Verbindung der Zusammensetzung C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>, in welcher wahrscheinlich ein Oxybenzyl-cholestanon vorliegt. Die saure Kondensation von A-Homocholestanon mit Benzaldehyd führte zu einem Öl, dessen Analyse ebenfalls auf das Vorhandensein einer Mono-benzyliden-Verbindung schließen lässt.

Die beiden Mono-benzyliden-Verbindungen des Cholestanons dürften sich voneinander durch die verschiedene Verknüpfungsstelle des aromatischen Systems mit dem Steroidgerüst unterscheiden. In Betracht kommen die Kohlenstoffatome 2 oder 4. Möglicherweise liegt auch eine andersartige Isomerie vor, wie sie von *R. Cornubert* in

1) *E. J. Stiller* und *O. Rosenheim*, *C.* **1938**, I, 4055, finden einen Smp. von 182—184<sup>0</sup>.

verschiedenen Beispielen an Benzyliden-Verbindungen einfacher cyclischer Ketone beschrieben wurde<sup>1)</sup>.

Wir haben schliesslich durch Bromierung des A-Homo-cholestanons noch ein Mono-brom-keton  $C_{28}H_{47}OBr$  vom Smp. 113—115<sup>0</sup> dargestellt, welches sich nach Überführung in das  $\alpha, \beta$ -ungesättigte A-Homo-cholestenon ebenfalls für den vorgesehenen Abbau zu einer Dicarbonsäure  $C_{27}H_{46}O_4$  eignen sollte.

Am Schluss des experimentellen Teiles beschreiben wir noch ein Androstandion-3,17-dicyanhydrin-diacetat, welches als Ausgangsmaterial für die Darstellung eines A,D-bis-Homo-androstandions verwendet werden kann.

Bei der Prüfung im biologischen Laboratorium der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel erwies sich das A-Homo-dihydro-testosteron (I) als relativ unwirksam. Bei der täglichen Verabreichung von 1 mg Substanz beobachtet man im 6-Tage-Test ein Kammwachstum von 57%. Die I.E. liegt für das A-Homo-dihydro-testosteron bei ca. 500  $\gamma$ . Es ist demnach etwa zwanzig mal weniger wirksam als das D-Homo-dihydro-testosteron, dessen I.E. etwa 25  $\gamma$  entspricht.

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

## Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

### A. Versuche mit Cyclohexanon-cyanhydrin.

Katalytische Hydrierung von Cyclohexanon-cyanhydrin.

3 g Cyclohexanon-cyanhydrin<sup>3)</sup> werden in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und nach Zugabe von 300 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. In 2 Stunden werden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen, worauf man die Hydrierung unterbricht. Die vom Katalysator befreite Lösung wird im Vakuum weitgehend eingengt, mit verdünnter überschüssiger Natronlauge versetzt, mit Ammoniumsulfat gesättigt und während 48 Stunden im Extraktionsapparat mit Äther ausgezogen. Nach dem Eindampfen der Ätherlösung verbleiben 1,82 g eines öligen Rückstandes, welcher im Hochvakuum destilliert wird. Das Aminomethyl-(1)-cyclohexanol-(1)<sup>4)</sup> (850 mg) erhält man als farbloses Öl vom Sdp. 66—68<sup>0</sup>. Als zweite Fraktion destilliert bei 121—123<sup>0</sup> das sekundäre Dioxyamin (VI) ebenfalls als farbloses Öl.

Wird die Hydrierung von 3 g Cyclohexanon-cyanhydrin mit vorhydriertem Katalysator und in Gegenwart von 2,8 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure (= 1,5 Mol) durchgeführt, so gewinnt man bei der oben be-

<sup>1)</sup> R. Cornubert und Mitarb., Bl. [5] 5, 1501 (1938) und frühere.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>3)</sup> Bucherer, B. 27, 1231 (1894), Tarbouriech, C. r. 149, 604 (1905).

<sup>4)</sup> Vgl. M. Tiffeneau und Mitarb., C. r. 205, 54 (1937); Bianca Tschubar, C. r. 212, 195 (1941).

schriebenen Aufarbeitung als einziges Reaktionsprodukt etwa die doppelte Menge an primärem Amin. Die Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff in Anwesenheit von Salzsäure ist erst nach etwa 9 Stunden beendet.

Aminomethyl-(1)-cyclohexanol-(1)-hydrochlorid<sup>1)</sup>. Man versetzt die ätherische Lösung des primärenamins mit einer Lösung von Salzsäure in Äther, wobei das Hydrochlorid augenblicklich ausfällt. Der hygroskopische Niederschlag krystallisiert aus Alkohol-Äther in Blättchen vom Smp. 210—212°. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,710 mg Subst. gaben 6,876 mg CO<sub>2</sub> und 3,181 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ONCl Ber. C 50,75 H 9,74%  
 Gef. „ 50,58 „ 9,59%

N-Benzoyl-derivat. 200 mg primäres Amin werden in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, mit 500 mg Benzoylchlorid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Man dampft im Vakuum zur Trockne, nimmt den Rückstand in Äther auf und wäscht die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser. Nach dem Verdampfen des Äthers verbleibt ein Öl, welches nach Zugabe von wenig Benzol langsam krystallisiert. Das Benzoyl-Derivat reagiert neutral und schmilzt nach Krystallisation aus Benzol bei 142—143°.

3,730 mg Subst. gaben 9,849 mg CO<sub>2</sub> und 2,726 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 72,07 H 8,21%  
 Gef. „ 72,06 „ 8,18%

Di-(oxy-hexahydrobenzyl)-amin-hydrochlorid. Dargestellt wie das Hydrochlorid des primärenamins, krystallisiert es in glänzenden Blättchen vom Smp. 250—252°.

3,745 mg Subst. gaben 8,286 mg CO<sub>2</sub> und 3,381 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>NCl Ber. C 60,55 H 10,12%  
 Gef. „ 60,38 „ 10,10%

N-Nitroso-Derivat. 100 mg sekundäres Amin werden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, 40 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben und dann tropfenweise mit einer wässrigen Lösung von Natriumnitrit (50% Überschuss) versetzt. Im Verlauf von 3 Stunden scheidet sich das Nitroso-Derivat krystallin ab. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man es in glänzenden Blättchen vom Smp. 133—134°. Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum sublimiert.

3,737 mg Subst. gaben 8,534 mg CO<sub>2</sub> und 3,284 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 62,19 H 9,69%  
 Gef. „ 62,32 „ 9,84%

### Katalytische Hydrierung von Cyclohexanon-cyanhydrin-acetat.

N-Nitroso-di-(hexahydro-benzyl)-amin. 5 g Cyclohexanon-cyanhydrin-acetat<sup>2)</sup> vom Smp. 50—51° werden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und nach Zugabe von 500 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. Im Verlauf von 15 Stunden wurden fast 3 Mol

<sup>1)</sup> Vgl. M. Tiffeneau und Mitarb., C. r. **205**, 54 (1937), Bianca Tschubar, C. r. **212**, 195 (1941).

<sup>2)</sup> R. Burns, D. T. Jones und P. D. Ritchie, Soc. **1935**, 400.

Wasserstoff aufgenommen. Nach Entfernen des Katalysators dampft man im Vakuum auf ein kleines Volumen ein, verdünnt mit so viel Wasser, dass eine ca. 10-proz. Essigsäurelösung entsteht, und versetzt diese Lösung bei 0° mit der 1,5 Mol entsprechenden Menge wässrigem Natriumnitrit. Nach einigem Stehen bei Zimmertemperatur scheiden sich aus der Lösung 840 mg einer kristallisierten Substanz ab, welche nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 100—101° schmilzt.

3,723 mg Subst. gaben 9,614 mg CO<sub>2</sub> und 3,665 mg H<sub>2</sub>O

1,445 mg Subst. gaben 0,155 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 713 mm)

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 70,59 H 10,92 N 11,75%

Gef. „ 70,47 „ 11,02 „ 11,77%

### B. Versuche mit Cholestanon-cyanhydrin.

#### Bereitung von A-Homo-cholestanon.

Cholestanon-cyanhydrin-acetat. 150 mg rohes Cholestanon-cyanhydrin vom Smp. 138—146°<sup>1)</sup> werden in 3,75 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und 3,75 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid zugefügt. Man lässt 14 Stunden bei 18° stehen und erwärmt anschliessend noch 2 Stunden auf dem Wasserbad. Nun wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält das Acetat in schönen Nadeln vom Smp. 123—126°.

3,532 mg Subst. gaben 10,24 mg CO<sub>2</sub> und 3,39 mg H<sub>2</sub>O

6,195 mg Subst. gaben 0,179 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 727 mm)

C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 79,06 H 10,84 N 3,07%

Gef. „ 79,12 „ 10,74 „ 3,20%

Katalytische Hydrierung von Cholestanon-cyanhydrin. 1 g Cholestanon-cyanhydrin vom Smp. 138—146° wird in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und nach Zusatz von 500 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 30 Minuten waren 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Platin ab, dampft die Eisessiglösung im Vakuum weitgehend ein und verdünnt mit Wasser auf ca. 250 cm<sup>3</sup>, wobei eine klare Lösung entsteht. Nun versetzt man mit überschüssiger Natronlauge und nimmt das in Freiheit gesetzte Amin in Äther auf. Nach dem Verdampfen der Ätherlösung verbleiben 950 mg rohes 3-Oxy-3-aminomethyl-cholestan, welches über das Hydrochlorid gereinigt wird.

3-Oxy-3-aminomethyl-cholestan-hydrochlorid. Man fällt das Hydrochlorid aus der ätherischen Lösung des rohenamins durch Zugabe einer Lösung von Salzsäure in Äther. Der Niederschlag wird in wenig heissem Methanol gelöst und mit Aceton wieder ausgefällt. Es werden 790 mg Hydrochlorid als weisses, hygroskopisches Pulver erhalten, das zur Analyse 14 Stunden bei 100° im Schiffchen

<sup>1)</sup> S. Kuwada und M. Miyasaka, C. 1939, I, 1372; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Hexan stieg der Smp. des Cyanhydrins auf 152°.

getrocknet wurde. Das Hydrochlorid ist in verdünnter Essigsäure wenig löslich.

3,610 mg Subst. gaben 9,793 mg CO<sub>2</sub> und 3,692 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>ONCl Ber. C 74,11 H 11,47%  
Gef. „ 74,03 „ 11,44%

3-Oxy-3-aminomethyl-cholestan (VIII). 790 mg Hydrochlorid werden in 50 cm<sup>3</sup> heissem Methanol gelöst und bei 20<sup>0</sup> mit der berechneten Menge methanolischer Kalilauge versetzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser nimmt man das freie Amin in Äther auf. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird aus Essigester krystallisiert. Das Amin schmilzt bei 194—197<sup>0</sup>. Es ist stark hygroskopisch und wurde zur Analyse 14 Stunden bei 130<sup>0</sup> im Hochvakuum getrocknet.

3,648 mg Subst. gaben 10,740 mg CO<sub>2</sub> und 4,030 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>51</sub>ON Ber. C 80,51 H 12,31%  
Gef. „ 80,34 „ 12,36%

N-Acetyl-Derivat. 200 mg 3-Oxy-3-aminomethyl-cholestan werden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, die Lösung mit 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum nimmt man das Reaktionsprodukt in Äther auf, wäscht mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und mit Wasser neutral und dampft den Äther ab. Der Rückstand wiegt 205 mg und schmilzt nach dem Krystallisieren aus Essigester bei 227—228<sup>0</sup>. Zur Analyse wurde 8 Stunden bei 130<sup>0</sup> im Hochvakuum getrocknet.

3,668 mg Subst. gaben 10,520 mg CO<sub>2</sub> und 3,774 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 78,37 H 11,62%  
Gef. „ 78,27 „ 11,51%

Das Acetyl-Derivat reagiert neutral.

Di-acetyl-Derivat. 100 mg 3-Oxy-3-acetaminomethyl-cholestan werden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und mit 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt. Man erhitzt 15 Stunden auf dem Wasserbade, wobei sich das Reaktionsgemisch dunkelbraun färbt. Es wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und mit Wasser neutral gewaschen und der Äther abgedampft. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton erhält man schöne Nadeln vom Smp. 176—178<sup>0</sup>. Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 130<sup>0</sup> im Hochvakuum getrocknet.

3,750 mg Subst. gaben 10,531 mg CO<sub>2</sub> und 3,756 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>55</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 76,59 H 11,05%  
Gef. „ 76,64 „ 11,21%

Behandlung von 3-Oxy-3-aminomethyl-cholestan mit salpetriger Säure.

740 mg reines Oxy-aminomethyl-cholestan werden in 200 cm<sup>3</sup> 10-proz. Essigsäure gelöst und bei 0<sup>0</sup> mit der 1,5 Mol entsprechenden Menge einer wässrigen Natriumnitrit-Lösung tropfenweise unter Umschütteln versetzt. Nach 3 Stunden war die Stickstoffentwicklung beendet, worauf man das ausgefallene Reaktionsprodukt abfiltriert. Das rohe A-Homo-cholestanon wird über das Semicarbazon gereinigt.

A-Homo-cholestanon-semicarbazon. Das aus 3-Oxy-3-aminomethyl-cholestan mit salpetriger Säure erhaltene rohe Keton



wird in 50 cm<sup>3</sup> Methanol warm gelöst und mit einem Überschuss von methanolischer Semicarbazid-acetat-Lösung versetzt, wobei sogleich das schwerlösliche Semicarbazon ausfällt. Nach dem Einengen und Abkühlen wurde das Semicarbazon abgenutscht, mit heissem Wasser und dann mit kaltem Methanol gewaschen, getrocknet und gewogen (590 mg). Es lässt sich aus viel Methanol umkrystallisieren. Smp. 239—242°. Zur Analyse wurde 7 Stunden bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

3,687 mg Subst. gaben 10,280 mg CO<sub>2</sub> und 3,679 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>29</sub> H <sub>51</sub> ON <sub>3</sub>	Ber. C	76,09	H	11,23%
	Gef. „	76,09	„	11,17%

A-Homo-cholestanon (IV). 590 mg Semicarbazon werden in 300 cm<sup>3</sup> 5-proz. alkoholischer Salzsäure 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Man verdünnt mit Wasser auf ca. 600 cm<sup>3</sup> und nimmt das Keton in Äther auf. Nach Abdampfen des Äthers wog der Rückstand 495 mg. Das A-Homo-cholestanon krystallisiert aus Alkohol in Nadelchen und aus verdünntem Aceton in Blättchen. Es schmilzt bei 85—87°. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = +50^{\circ}$  (c = 1,2 in Chloroform)

3,773 mg Subst. gaben 11,600 mg CO<sub>2</sub> und 4,077 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O	Ber. C	83,93	H	12,08%
	Gef. „	83,90	„	12,09%

Oxim. 100 mg A-Homo-cholestanon werden in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und mit 400 mg Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Das Oxim schmilzt bei 197—199°. Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,653 mg Subst. gaben 10,808 mg CO<sub>2</sub> und 3,935 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> ON	Ber. C	80,96	H	11,81%
	Gef. „	80,74	„	12,05%

#### Katalytische Hydrierung von Cholestanon-cyanhydrin-acetat.

Die Hydrierung erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie beim Cholestanon-cyanhydrin. Zur Aufarbeitung wurde das 3-Acetoxy-3-aminomethyl-cholestan aus seiner Lösung in wässriger Essigsäure durch Zusatz von überschüssiger Natronlauge ausgefällt und das Amin in Äther aufgenommen. Der beim Eindampfen der Ätherlösung verbleibende Rückstand zeigte nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester keine basischen Eigenschaften mehr. Er schmilzt bei 227—228° und gibt bei der Mischprobe mit dem oben beschriebenen 3-Oxy-3-acetaminomethyl-cholestan keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Es ist somit bei der Aufarbeitung eine Wanderung des Acetylrestes von der tertiären Oxygruppe an die primäre Amino-

gruppe eingetreten. Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

4,035 mg Subst. gaben 11,610 mg CO<sub>2</sub> und 4,210 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 78,37 H 11,62%

Gef. „ 78,52 „ 11,68%

Versetzte man die nach der Hydrierung des Cholestanon-cyanhydrin-acetats anfallende verdünnte Essigsäurelösung mit Natriumnitrit, so liessen sich aus dem Reaktionsprodukt ca. 20% A-Homocholestanon als Semicarbazon vom Smp. 239—241° abtrennen.

3,690 mg Subst. gaben 10,277 mg CO<sub>2</sub> und 3,706 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 76,09 H 11,23%

Gef. „ 76,01 „ 11,24%

### C. Bereitung von A-Homo-dihydro-testosteron.

17-Acetoxy-dihydro-testosteron-cyanhydrin. 600 mg 17-Acetoxy-dihydro-testosteron vom Smp. 153—156° werden in 80 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 6 g Kaliumcyanid versetzt. Nach dem Abkühlen auf 0° lässt man unter Umrühren 6 cm<sup>3</sup> Eisessig hinzutropfen. Die Anlagerung von Blausäure ist nach 30 Minuten beendet, worauf mit viel Wasser verdünnt und mit Äther das Cyanhydrin ausgezogen wird. Man wäscht die Ätherlösung mit Wasser von Blausäure frei und dampft den Äther ab. Der Rückstand, der bei 175—187° schmilzt, wog 610 mg.

Wegen der grossen Empfindlichkeit der Cyanhydrine der Androstanreihe<sup>1)</sup> wurde auf eine weitere Reinigung und Analyse des Cyanhydrins verzichtet. Zur Charakterisierung wurde das 17-Acetoxy-dihydro-testosteron-cyanhydrin-acetat hergestellt.

3,17-Diacetat. 100 mg 17-Acetoxy-dihydro-testosteron-cyanhydrin werden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und mit 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt. Nach dem Stehen über Nacht dampft man im Vakuum zur Trockne. Der ölige Rückstand krystallisiert nach Zugabe von wenig Petroläther. Nach dem Umkrystallisieren aus Methanol erhält man Nadeln vom Smp. 198—200°, die zur Analyse 10 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet wurden.

3,737 mg Subst. gaben 9,839 mg CO<sub>2</sub> und 2,898 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 71,79 H 8,79%

Gef. „ 71,85 „ 8,68%

Katalytische Hydrierung von 17-Acetoxy-dihydro-testosteron-cyanhydrin. 610 mg Cyanhydrin werden in 60 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und nach Zugabe von 300 mg Platinoxyd bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach zwanzig Minuten waren 2 Mol Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung beendet. Es wird vom Platin abfiltriert, die Eisessiglösung auf ein kleines Volumen eingedampft, mit Wasser verdünnt

<sup>1)</sup> Vgl. auch S. *Kuwada* und M. *Miyasaka*, J. pharm. Soc. Jap. **57**, 96 (1937).

und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Das ausgefallene Amin nimmt man in Äther auf. Nach Abdampfen des Äthers verblieb ein Rückstand von 450 mg. Das Rohprodukt schmolz sehr unscharf bei 188—199°; es wurde über das Hydrochlorid gereinigt.

17-Acetoxy-3-aminomethyl-androstanol-(3)-hydrochlorid. 150 mg Amin werden in wenig Methanol gelöst und mit ätherischer Salzsäure versetzt, wobei das in Äther schwer lösliche Hydrochlorid allmählich ausfällt. Das Produkt wird aus Methanol-Essigester umkrystallisiert und schmilzt bei 295—297° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 110° im Hochvakuum und dann noch 14 Stunden im Luftstrom bei 120° getrocknet. Das Hydrochlorid ist sehr hygroskopisch.

3,767 mg Subst. gaben 9,118 mg CO<sub>2</sub> und 3,161 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{22}H_{38}O_3NCl$  Ber. C 66,06 H 9,58%  
 Gef. „ 66,05 „ 9,39%

17-Acetoxy-3-acetaminomethyl-androstanol-(3). 100 mg Amin werden in 3 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst, mit 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach dem Abdampfen der flüchtigen Anteile im Vakuum wird der Rückstand in Äther aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen. Das Diacetyl-Derivat reagiert neutral und schmilzt bei 224—226°.

3,953 mg Subst. gaben 10,31 mg CO<sub>2</sub> und 3,40 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{24}H_{38}O_4N$  Ber. C 71,07 H 9,69%  
 Gef. „ 71,18 „ 9,62%

Behandlung mit salpetriger Säure. 500 mg Aminhydrochlorid werden unter Zusatz von 6 cm<sup>3</sup> Eisessig in 60 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Man kühlt auf 0° und versetzt dann die essigsäure Lösung mit einer wässrigen Lösung von 250 mg Natriumnitrit. Nach dem Stehen über Nacht war das Reaktionsprodukt ausgefallen. Es schmilzt unscharf bei 133—140°.

Verseifung. 180 mg rohes Keton vom Smp. 133—140° werden während 3 Stunden auf dem Wasserbade mit 50 cm<sup>3</sup> 1-n. methanolischer Kalilauge verseift. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und das Oxyketon in Äther aufgenommen. Das Rohprodukt wiegt 150 mg. Es wird zur Reinigung in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 4,5 g aktiviertem Aluminiumoxyd filtriert. Benzol eluiert 90 mg einer krystallisierten Fraktion. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester liessen sich 30 mg reines A-Homo-dihydrotestosteron aus dieser Fraktion gewinnen. Das Oxyketon krystallisiert in Spiessen und schmilzt bei 197—199°. Zur Analyse wurde 13 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = +108,5^{\circ}$  (c = 1,4 in Chloroform)

3,791 mg Subst. gaben 10,94 mg CO<sub>2</sub> und 3,59 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{32}O_2$  Ber. C 78,89 H 10,60%  
 Gef. „ 78,75 „ 10,60%

Oxim. 10 mg A-Homo-dihydro-testosteron werden in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und unter Zusatz von 50 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 100 mg Natriumacetat während 4 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Darauf wird mit Wasser verdünnt, die wässrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung mit Wasser neutral gewaschen. Der Rückstand wird zweimal aus Essigester umkrystallisiert. Smp. 225—227°.

3,495 mg Subst. gaben 0,145 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 718 mm)

C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>N Ber. N 4,38 Gef. N 4,63%

Acetat. 50 mg A-Homo-dihydro-testosteron werden in 1 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und mit 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt. Nach 15-stündigem Stehen werden die flüchtigen Anteile im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen und die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung eingedampft. Das Acetat schmilzt nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Hexan bei 146—148°.

3,678 mg Subst. gaben 10,305 mg CO<sub>2</sub> und 3,303 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,30 H 9,87%

Gef. „ 76,46 „ 10,04%

Acetat-semicarbazon. 50 mg Acetoxy-A-homo-ke-ton werden in 2 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit einer methanolischen Lösung von überschüssigem Semicarbazid-acetat versetzt. Das Semicarbazon krystallisiert nach einigem Stehen aus. Es wird mit heissem Wasser gewaschen und aus Methanol umkrystallisiert und schmilzt dann bei 239—241°. Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

4,008 mg Subst. gaben 10,08 mg CO<sub>2</sub> und 3,29 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 68,45 H 9,24%

Gef. „ 68,63 „ 9,18%

#### D. Oxymethylen- und Benzylidenverbindungen von Cholestanon und A-Homo-cholestanon. A-Homo-brom-cholestanon.

Oxymethylen-cholestanon. 650 mg Natrium werden unter Xylol pulverisiert, mit absolutem Äther mehrmals gewaschen und in 15 cm<sup>3</sup> absolutem Äther mit 2 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Zu dieser Natrium-äthylat-Suspension fügt man 1 g Cholestanon, gelöst in 6 g Isoamylformiat und lässt 22 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das gelbe Reaktionsprodukt wird in Eiswasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt und die wässrige alkalische Lösung mit Salzsäure angesäuert. Die mit Äther der sauren Lösung entzogene Oxymethylen-Verbindung wiegt 680 mg und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 176—178°.

2,945 mg Subst. gaben 8,74 mg CO<sub>2</sub> und 2,93 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,10 H 11,18%

Gef. „ 80,99 „ 11,13%

Alkalische Kondensation von Cholestanon mit Benzaldehyd. 1 g Cholestanon wird in 400 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 3 g Benzaldehyd versetzt. Nach Zufügen von 10 Tropfen 10-proz. wässriger Natronlauge lässt man 85 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich die Lösung schwach gelb färbt. Nun wird mit Schwefelsäure neutralisiert und die alkoholische Lösung im Vakuum auf ca. 100 cm<sup>3</sup> eingengt. Bei 15-stündigem Stehen bei —10° ent-

steht ein voluminöser Niederschlag, der erneut in Alkohol gelöst und nochmals ausgefroren wurde, wobei schliesslich 125 mg feste Substanz isoliert werden konnten. Durch Krystallisation aus Essigester lassen sich daraus 50 mg Nadeln abtrennen. Sie schmelzen bei 145—146°.

3,624 mg Subst. gaben 11,43 mg CO<sub>2</sub> und 3,42 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>34</sub> H <sub>50</sub> O	Ber. C	86,01	H	10,62%
	Gef. „	86,07	„	10,56%

Aus den Essigester-Mutterlaugen, die bei der Aufarbeitung der Benzylidenverbindung anfallen, krystallisiert nach Kühlung eine weitere Substanz aus (45 mg), welche nach Umlösen aus Essigester bei 184—186° schmilzt.

3,411 mg Subst. gaben 10,364 mg CO<sub>2</sub> und 3,288 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>34</sub> H <sub>52</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C	82,92	H	10,58%
	Gef. „	82,92	„	10,79%

Es handelt sich vermutlich um ein Oxybenzyl-cholestanon.

Die noch verbleibenden Mutterlaugen werden nun im Vakuum eingedampft und zur Entfernung des überschüssigen Benzaldehyds mit Wasserdampf behandelt. Der nicht flüchtige, ölige Rückstand wird in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogensulfit-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Er wiegt 810 mg. Bei der chromatographischen Reinigung an 25 g aktiviertem Aluminiumoxyd gewinnt man mit Petroläther-Benzol 630 mg einer Gallerte, aus welcher durch Umlösen aus Aceton-Alkohol wenig Krystalle vom Smp. 126 bis 128° isoliert werden können. Es scheint ein isomeres Benzyliden-cholestanon vorzuliegen.

3,714 mg Subst. gaben 11,718 mg CO<sub>2</sub> und 3,512 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>34</sub> H <sub>50</sub> O	Ber. C	86,01	H	10,62%
	Gef. „	86,10	„	10,58%

Saure Kondensation von A-Homo-cholestanon mit Benzaldehyd. 400 mg A-Homo-cholestanon werden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit 3 g Benzaldehyd versetzt. Nun wird während 3 Stunden Salzsäuregas eingeleitet, wobei sich die Lösung nach 1 Stunde dunkel färbt. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Der nicht flüchtige Anteil wird erneut in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogensulfit-Lösung und Wasser gewaschen und die Lösung wieder zur Trockne eingedampft. Nach Zugabe von 20 cm<sup>3</sup> Eisessig und 3 g Natriumacetat wird auf dem Wasserbad ½ Stunde erwärmt, mit Wasser verdünnt, in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Der Rückstand aus der gewaschenen Ätherlösung war ölig und ergab bei der chromatographischen Reinigung mit Petroläther-Benzol (1:1) fast ausschliesslich eine ölige Fraktion. Dieses Öl wurde nochmals in Benzol gelöst und erneut chromatographiert. Zur Analyse wurde das Öl während 20 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,770 mg Subst. gaben 11,779 mg CO<sub>2</sub> und 3,572 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>35</sub> H <sub>52</sub> O	Ber. C	86,00	H	10,72%
	Gef. „	85,26	„	10,60%

Auch hier liegt anscheinend eine Monobenzyliden-Verbindung vor.

A-Homo-brom-cholestanon. 1 g A-Homo-cholestanon werden in 40 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und zunächst eine Lösung von 420 mg Brom in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig und darauf 5 Tropfen einer gesättigten Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung zugefügt. Nach 10 Minuten trat Entfärbung ein. Man lässt noch 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, versetzt mit viel Wasser und nimmt das Bromierungsprodukt in Äther auf. Die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterlässt nach dem Eindampfen 1,19 g eines öligen Rückstandes, welcher in Petroläther gelöst und durch 35 g aktiviertes Aluminiumoxyd filtriert wird. Beim Nachwaschen mit Petroläther erhält man 3 ölige Eluate von 430 mg, 420 mg und 110 mg, von denen das erste nach Zugabe von wenig Eisessig krystallisiert. Nach erneuter Krystallisation aus Alkohol liegt der Smp. bei 113—115°.

3,686 mg Subst. gaben 9,465 mg CO<sub>2</sub> und 3,242 mg H<sub>2</sub>O  
 3,160 mg Subst. gaben 1,242 mg AgBr  
 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>OBr Ber. C 70,12 H 9,88 Br 16,66%  
 Gef. „ 70,08 „ 9,84 „ 16,72%

**E. Androstandion-dieyanhydrin-diacetat-(3,17).**

500 mg Androstandion-(3,17) werden in 30 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, 5 g Kaliumcyanid hinzugegeben und unter Rühren bei 0° mit 5 cm<sup>3</sup> Eisessig tropfenweise versetzt. Nach 30 Minuten wird mit Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und die Ätherlösung von Blausäure frei gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand löst man in 25 cm<sup>3</sup> Pyridin und versetzt mit 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid. Nach dem Stehen über Nacht werden die flüchtigen Anteile im Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand krystallisiert nach Zugabe von wenig Benzol. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther schmilzt das Diacetat bei 171—172°.

4,169 mg Subst. gaben 10,75 mg CO<sub>2</sub> und 2,94 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 70,39 H 8,03%  
 Gef. „ 70,37 „ 7,89%

Die Analysen und Spektren wurden in der mikrochemischen Abteilung unseres Institutes von den Herren *Hs. Gubser* und *W. Manser* ausgeführt.

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