

Aus dem Dipikrat wurde das Dihydrochlorid hergestellt und in wässriger Lösung für die pharmakologische Untersuchung verwendet. Toxizitätsversuch: DLM 17,5 mg (subcutan, weisse Mäuse 20 g Gewicht), Prüfung auf spasmolytische Wirkung: ohne Wirkung.

Die Analysen wurden von Frau *I. Mašek-Guštak* und Frau *N. Murza-Cerkovnikov* ausgeführt.

Wissenschaftliches Laboratorium der *Kaštel A.G.*
Zagreb und Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

116. Über Steroide und Sexualhormone.

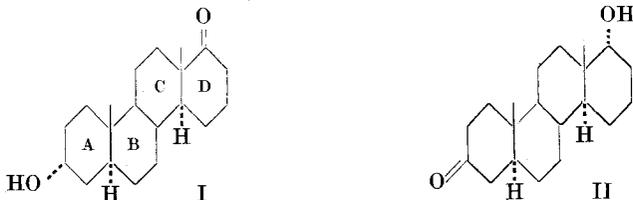
(85. Mitteilung¹⁾)

Über D-Homo-androstan-Derivate, eine Gruppe stark wirksamer Androgene

von *M. W. Goldberg* und *E. Wydler*.

(13. V. 43)

In früheren Mitteilungen dieser Reihe wurde über D-Homo-androsteron (I), D-Homo-dihydro-testosteron (II) und D-Homo-oestron berichtet, d. h. über Verbindungen, die sich von den entsprechenden Steroiden durch Ersatz des fünfgliedrigen Ringes D durch einen Sechsering ableiten lassen. Die beiden erstgenannten Stoffe zeigen, nach den üblichen Testverfahren geprüft, eine bedeutende androgene Wirksamkeit, die derjenigen ihrer Analogen der natürlichen Steroid-Reihe praktisch gleichkommt. Wir haben nun diese Untersuchungen in der D-Homo-androstan-Reihe weitergeführt und damit eine etwas breitere Basis für den interessanten Vergleich der Wirksamkeit der D-Homo-Verbindungen mit derjenigen der bekannten, natürlichen Androgene gewonnen.

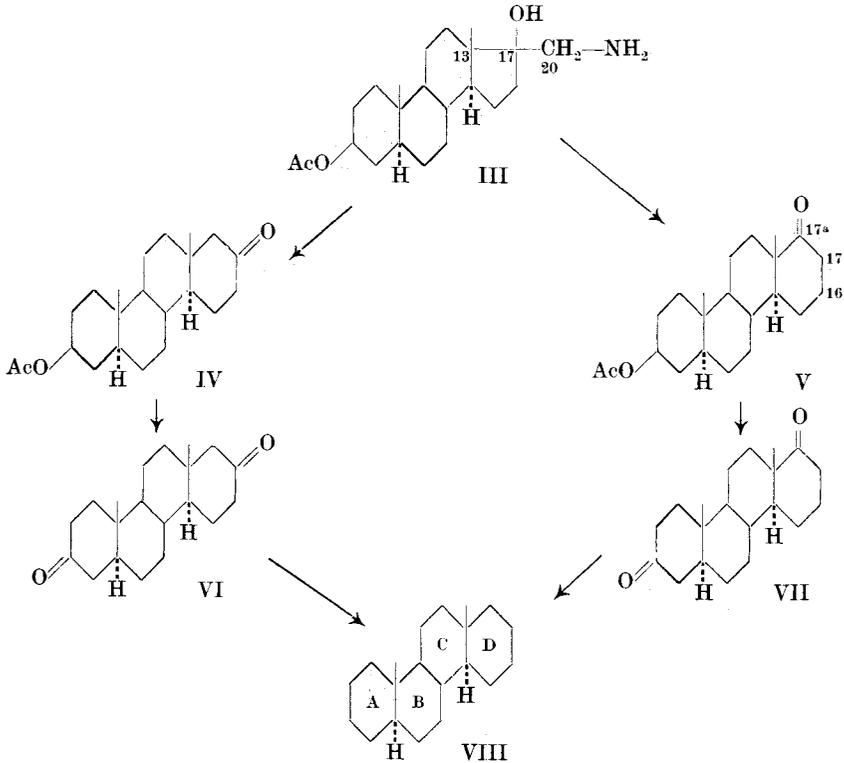


Als Ausgangsmaterial zur Herstellung weiterer D-Homo-Steroide diente uns das 3 β -Acetoxy-17-oxy-17-aminomethyl-androstan (III), welches durch Hydrierung des trans-Dehydro-androsteron-cyanhydrins wie früher²⁾ beschrieben leicht zugänglich ist. Bei der Um-

¹⁾ 84. Mitt. Helv. **26**, 680 (1943).

²⁾ Goldberg und Monnier, Helv. **23**, 376 (1940).

setzung etwas grösserer Mengen dieses Oxy-amins mit salpetriger Säure konnte, neben dem als Hauptprodukt entstehenden 3β -Acetoxy-D-homo-androstanon-(17a) (V) ein zweites isomeres Keton erhalten werden, in welchem das 3β -Acetoxy-D-homo-androstanon-(17) (IV) vorliegen muss. Beide Acetoxy-ketone (IV und V) lassen sich nämlich über die entsprechenden Diketone (VI und VII) durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* in das gleiche D-Homo-androstan (VIII) überführen, in welchem der gesättigte Grundkohlenwasserstoff dieser Reihe vorliegt.



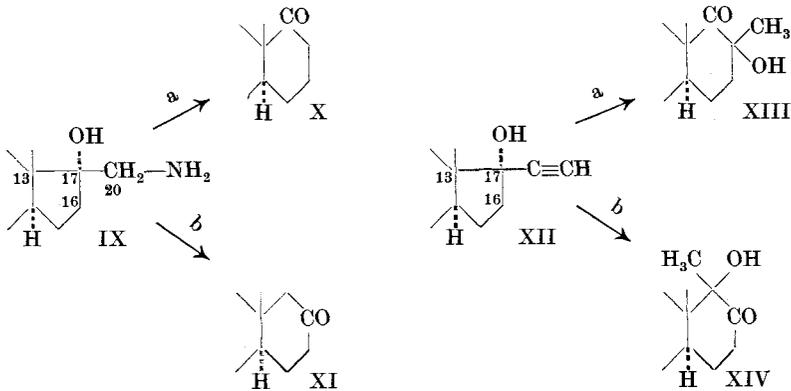
Es ist vor kurzem¹⁾ bewiesen worden, dass im D-Homo-oestron die Ringe C und D in gleicher Art in *trans*-Stellung verknüpft sind, wie bei den natürlichen Steroiden. Da wohl nicht anzunehmen ist, dass die Ringerweiterung im Falle der Androstan-Derivate anders verläuft, so dürfte auch das D-Homo-androstandion-(3,17a) (VII) diese Konfiguration besitzen. Nachdem dieses Diketon und das isomere D-Homo-androstandion-(3,17) (VI) dasselbe D-Homo-androstan (VIII) liefern, sind also auch in der 17-Keto-Verbindung (VI) die Ringe C und D in *trans*-Stellung verknüpft, d. h. das C-Atom 13 besitzt auch hier die gleiche Konfiguration wie bei den natürlichen

¹⁾ Goldberg und Studer, *Helv.* **25**, 1553 (1942).

Steroiden. Dies ist bemerkenswert, da bei der Entstehung des Acetoxy-ketons (IV) voraussichtlich eine Reaktion am asymmetrischen Zentrum C 13 selbst stattfindet, dessen Bindung mit C 17 dabei wohl nach C 20 verlagert wird.

Wie *Shoppee* und *Prins*¹⁾ kürzlich dargelegt haben, liegt der Semipinakolin-Desaminierung der Verbindungen vom Typus (IX) und der bekannten Ringerweiterung, die bei der Hydratisierung der dreifachen Bindung von 17-Oxy-17-äthynyl-Verbindungen der Steroid-Reihe (XII) leicht eintritt, der gleiche Reaktionsmechanismus zugrunde.

Bei beiden Umsetzungen sind 2 Reihen von Endprodukten (X und XIII bzw. XI und XIV) möglich, die sich durch Verschiebung der Bindung 16—17 (nach a) bzw. 13—17 (nach b) bilden können; jedoch soll in beiden Reihen die Konfiguration am C 13 erhalten bleiben. Für den Fall der Semipinakolin-Desaminierung ist durch unseren Befund diese Annahme sowohl in bezug auf die Entstehung beider Isomeren (X und XI) als auch auf deren Konfiguration bestätigt worden. Bei der Umlagerung der Äthynyl-Verbindungen konnte bisher nur der Reaktionstypus nach b beobachtet werden, der zu 17a-Methyl-D-homo-androstan-Derivaten (XIV) führt. Die Annahme, dass auch diese Verbindungen am Zentrum C 13 die gleiche Konfiguration besitzen wie die natürlichen Androstan-Derivate, erhält durch die Analogie mit der neu aufgefundenen Verbindung (XI) nun ebenfalls eine experimentelle Stütze.



Ausgehend vom Acetoxy-keton (V) mit der Keto-Gruppe in 17a-Stellung, das sich bei der Ringerweiterung vorzugsweise bildet, haben wir für den Vergleich der physiologischen Wirkung der Androstan- und der D-Homo-androstan-Derivate eine Reihe von weiteren Verbindungen hergestellt. Das durch Hydrierung aus (V) erhältliche Gemisch der Diol-3-monoacetate (XVa und XVIa) wurde benzoylet und konnte dann in Form der Acetat-benzoate (XVb)

¹⁾ Helv. **26**, 185 (1943).

und (XVIb) in seine beiden Bestandteile zerlegt werden. Die durch anschließende Verseifung erhältlichen 3,17a-Diole (XV und XVI) unterscheiden sich nur durch die Konfiguration des Hydroxyls in 17a-Stellung, während bei beiden die 3-Oxy-Gruppe in trans-Stellung steht. Ihre Analoga in der Androstan-Reihe sind demnach das 3-trans,17-cis-Dioxy-androstan ($3\beta,17\beta$)¹⁾ und das 3-trans,17-trans-Dioxy-androstan ($3\beta,17\alpha$).

Die Konfiguration der erwähnten Androstandiole ist auf Grund der Verseifungsgeschwindigkeiten ihrer Ester festgelegt worden²⁾. Bei den D-Homo-androstan-Verbindungen sind solche Versuche bisher nicht durchgeführt worden. Zur Unterscheidung der beiden isomeren 3,17a-Diole (XV und XVI) (und der daraus abgeleiteten weiteren Verbindungen) bezeichnen wir dasjenige Isomere, welches sich bei der physiologischen Prüfung als stärker wirksam erwies, als 17a α -Oxy-Derivat, in Analogie mit der Bezeichnung in der Androstan-Reihe, wo die 17 α -Oxy-Verbindungen (17-trans) sich als stärker wirksam erwiesen haben. Da die androgene Wirkung bekanntlich von der sterischen Konfiguration stark beeinflusst wird, so ist anzunehmen, dass eine auf dieser Grundlage gewählte Zuordnung auch für die stereochemische Übereinstimmung bürgt.

In Ergänzung der bereits früher beschriebenen Umwandlung des D-Homo-androstan-diols ($3\beta,17\alpha$) in α -(trans)-D-Homo-dihydrotestosteron³⁾ (II) wurden anschliessend auch einige Abwandlungsprodukte des 17a β -Diols hergestellt.

Weiterhin schien uns, ausgehend von dem leichter zugänglichen 17a α -Oxy-Derivat, eine Herstellung des D-Homo-testosterons von Interesse.

Da bei der Hydrierung des trans-Dehydro-androsteron-cyanhydrins ausser der Reduktion der Nitril-Gruppe auch noch eine Absättigung der Doppelbindung im Ring B eintritt, so musste bei der Herstellung des Testosteron-Analogen der D-Homo-Reihe die Doppelbindung nachträglich wieder eingeführt werden. Bekanntlich lassen sich 3-Keto-Verbindungen der Cholan-Reihe durch Bromierung und Abspaltung von Bromwasserstoff leicht in die Δ^4 -ungesättigten Ketone überführen. Aber auch 3-Keto-allo-cholan-Derivate können, wie erstmals *Ruzicka*, *Plattner* und *Aeschbacher*⁴⁾ beobachteten, allerdings in weniger glatter Reaktion in Δ^4 -3-Keto-cholen-Ver-

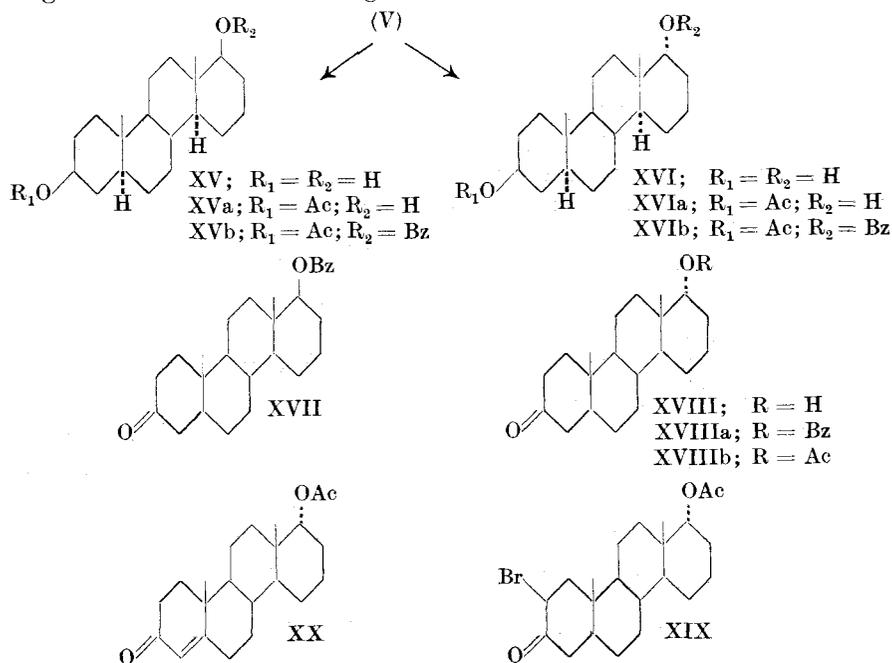
¹⁾ Die Bezeichnungen 17 α für das am C-Atom 17 in trans-Stellung zum Methyl 19 stehende Hydroxyl, bzw. 17 β für eine entsprechende cis-ständige Gruppe scheint erstmals von *Marker* [Am. Soc. **60**, 1728 (1938)] verwendet worden zu sein. Diese Art der Benennung steht in Einklang mit der neuerdings besonders von *Reichstein* und Mitarbeitern verwendeten Regel, wonach Substituenten, die in der üblichen Schreibweise der Sterinformel sich wie die beiden Methylgruppen vor der Tafelene befinden, mit β , solche die sich hinter der Ebene befinden mit α bezeichnet werden.

²⁾ Vgl. *Ruzicka*, *Furter* und *Goldberg*, *Helv.* **21**, 498 (1938).

³⁾ *Goldberg* und *Monnier*, *Helv.* **23**, 840 (1940).

⁴⁾ *Helv.* **21**, 866 (1938).

bindungen verwandelt werden. Die Substitution mit Brom führt hier zwar zu 2-Brom-Derivaten, bei energischer Behandlung mit Pyridin wird aber Bromwasserstoff in der Weise abgespalten, dass neben den eigentlich zu erwartenden Δ^1 -Verbindungen als Hauptprodukte Δ^4 -3-Keto-Derivate entstehen. Ausgehend vom relativ leicht zugänglichen 17 α -Acetat (XVIII b) des D-Homo-dihydrotestosterons hofften wir, in dieser Weise zum gesuchten D-Homotestosteron zu gelangen. Die Bromierung der Verbindung (XVIII b) verlief, wie zu erwarten, recht glatt. Bei der Bromwasserstoffabspaltung aus (XIX) mit Pyridin wurden jedoch neben grösseren Mengen öli ger Produkte nur recht wenig krystallisierende Anteile erhalten. Nach verlustreichen Reinigungsoperationen isolierten wir daraus schliesslich ein Präparat vom Smp. 158,5—160°, dessen Analyse der für ein D-Homotestosteron-acetat (XX) erwarteten Zusammensetzung $C_{22}H_{32}O_3$ entsprach. Die Verbindung ist androgen wirksam und zeigt auch die erwartete U.V.-Absorption. Aus Analogie-Gründen ist anzunehmen, dass sie das Δ^4 -3-Keto-17 α -acetoxy-D-homo-androsten darstellt. Allerdings muss auch das Vorliegen der entsprechenden Δ^1 -Verbindung in Betracht gezogen werden, da nachgewiesen ist, dass Δ^1 -Verbindungen in gewissen Mengen bei der verwendeten Reaktion ebenfalls entstehen und andererseits in der normalen Steroid-Reihe die Δ^1 -Verbindung sich ebenfalls als androgen wirksam erwiesen hat. Eine eindeutige Entscheidung muss einer eingehenderen Untersuchung vorbehalten bleiben.



Als interessantes Ergebnis dieser Untersuchungen kann die Tatsache festgehalten werden, dass die Derivate der D-Homo-androstan-Reihe durchwegs physiologisch ebenso wirksam sind, wie die entsprechenden Verbindungen der natürlichen Steroid-Reihe. Zum Vergleich sind in der Tabelle die Hahnenkamm-Einheiten verschiedener analoger Paare zusammengestellt. Wie die Betrachtung der Zeilen 3, 5 und 7 zeigt, ist bei Dihydro-testosteron, Androsteron und Androstandion die Wirksamkeit der beiden Homologen praktisch identisch. Die D-Homo-Derivate sind ferner im Falle des trans-Androsterons (Zeile 6) und der Androstandiole (Zeilen 9 und 10) eher überlegen.

Auch die Prüfung mit Hilfe des von *E. Tschopp*¹⁾ vorgeschlagenen Testes (ausgeführt ebenso wie die obigen Prüfungen durch den genannten Autor) zeigte, soweit sie bis jetzt durchgeführt wurde, dass die physiologische Wirkung der „künstlichen“ D-Homo-Verbindungen derjenigen der entsprechenden „natürlichen“ Steroide weitgehend entspricht²⁾.

Internationale H. K. E. von D-Homo-Derivaten.

		Androstan-Reihe	D-Homo-Reihe
1	Testosteron	15 γ	—
2	17 α - bzw. 17 α -Acetat	20 γ	stark wirksam
3	Dihydro-testosteron 17-trans bzw. 17 α	20 γ	25 γ
4	17-cis	300 γ	
5	Androsteron bzw. 17 α -Keton (cis) (3 α)	100 γ	90—100 γ
6	(trans) (3 β)	770 γ	ca. 150 γ
7	Androstandion-(3,17)	130 γ	3,17 α ; 100 γ
8			3,17; 300 γ
9	Androstandiole 3-trans, 17-trans (3 β ,17 α)	500 γ	3 β ,17 α ; 160 γ
10	3-trans, 17-cis (3 β , 17 β)	800—1000 γ	3 β ,17 α β ; 500 γ

In diesem Zusammenhange sei noch auf die im Vergleich mit D-Homö-dihydro-testosteron sehr geringe Wirksamkeit des A-Homo-dihydro-testosterons (H.K.E. = 500 γ) hingewiesen³⁾.

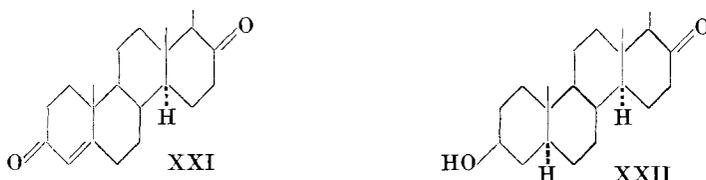
Zu interessanten Vergleichen gibt auch die recht bedeutende Wirksamkeit des D-Homo-androstandions-(3,17) (VI, Tab., Zeile 8) Anlass. Die Verschiebung der Keto-Gruppe des D-Homo-andro-

¹⁾ Arch. intern. Pharmacodynamie Thérapie **52**, 381 (1936).

²⁾ Vgl. Helv. **23**, 843 (1940).

³⁾ Helv. **26**, 292 (1943).

standions-(3,17a) (VII) von dem der Ringverknüpfungsstelle benachbarten Kohlenstoff-Atom C 17a nach C 17 bringt eine gewisse, wenn auch nicht übermäßig hohe Verminderung der Wirksamkeit mit sich. Demgegenüber erwiesen sich einige geprüfte Derivate der sog. Neopregnan-Reihe, die eine zusätzliche Methylgruppe in Stellung 17a besitzen, als androgen vollständig inaktiv. Zum Vergleich ziehen wir das Neo-progesteron (XXI) und das Neo-allo-pregnanolon (XXII) heran. Da es sehr wahrscheinlich ist, dass sich auch in diesen Verbindungen die Ringe C und D in trans-Verknüpfung befinden, also analog wie in dem noch stark wirksamen D-Homo-androstandion-(3,17) (VI), so ist also offenbar die zusätzliche Methylgruppe für das Fehlen jeglicher androgenen Wirksamkeit verantwortlich zu machen.



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

Experimenteller Teil.¹⁾

trans-Dehydro-androsteron-cyanhydrin-3-monoacetat²⁾.

20 g *trans*-Dehydro-androsteron-acetat wurden in 500 cm³ Alkohol gelöst und zu der auf 0° gekühlten Lösung 120 g Kaliumcyanid zugegeben. In die energisch geführte Suspension tropfte man 130 cm³ Eisessig in der Weise ein, dass die Temperatur 0° nicht überstieg. Nach dem Stehen über Nacht verdünnte man mit Wasser auf 3 Liter und saugte das ausgefallene Cyanhydrin ab. Der Rückstand wurde mit Wasser bis zum Verschwinden der Berlinerblau-Reaktion gewaschen, dann in Essigester aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen erhielt man 19 g Cyanhydrin, dessen Zersetzungspunkt bei etwa 205° lag³⁾. Für die folgenden Umsetzungen war eine weitere Reinigung nicht nötig.

3 β -Acetoxy-17-oxy-17-aminomethyl-androstan (III).

18,95 g *trans*-Dehydro-androsteron-cyanhydrin-3-monoacetat wurden in 250 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1 g Platinoxid wie früher beschrieben⁴⁾ hydriert. Die vom Katalysator befreite Eisessiglösung wurde unter vermindertem Druck auf 50 cm³ eingengt, dann mit 200 cm³ Wasser verdünnt und nach Zusatz von wenig Kohle filtriert.

Zu einer Probe (ca. 10 cm³) des klaren Filtrats gab man 2-n. Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion auf Phenolphthalein. Das in Freiheit gesetzte 3-Acetoxy-17-oxy-17-aminomethyl-androstan wurde in Äther aufgenommen und mehrmals aus Essigester umkristallisiert. Die analysenreinen Blättchen schmolzen bei 234—236°.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Die Herstellung erfolgte in geringer Abänderung der Vorschrift von *M. W. Goldberg* und *H. Kirchensteiner*, *Helv.* **26**, 297 (1943) zur Bereitung des 17-Acetoxy-dihydro-testosteron-cyanhydrins.

³⁾ Unter den gleichen Bedingungen zersetzte sich ein reines Präparat bei 220°.

⁴⁾ *Helv.* **23**, 379 (1940).

3,977 mg Subst. gaben 10,57 mg CO₂ und 3,61 mg H₂O
 6,840 mg Subst. gaben 0,236 cm³ N₂ (18°, 730 mm)
 C₂₂H₃₇O₃N Ber. C 72,68 H 10,26 N 3,85%
 Gef. „ 72,53 „ 10,16 „ 3,89%

3β-Acetoxy-17α-keto-D-homo-androstan (V) und 3β-Acetoxy-17-keto-D-homo-androstan (IV).

Der Rest der filtrierten essigsuren Lösung, entsprechend etwa 18 g 3β-Acetoxy-17-aminomethyl-androstan wurde auf 0° gekühlt und mit einer ebenfalls gekühlten Lösung von 8 g Natriumnitrit in 80 cm³ Wasser in kleinen Portionen versetzt. Das milchige Reaktionsgemisch liess man über Nacht bei 0° stehen und extrahierte dann mit Essigester. Die mit verdünnter Sodalösung und Wasser neutral gewaschene Essigesterlösung wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 13,4 g eines schwach gelb gefärbten Öls, aus welchem in der früher beschriebenen Weise¹⁾ 6,5 g fast reines 3β-Acetoxy-17α-keto-D-homo-androstan vom Smp. 120—122° erhalten wurden. Aus den restlichen Anteilen (6,9 g) gewann man durch chromatographische Reinigung und durch Krystallisation aus Hexan und Sublimation im Hochvakuum bei 100° 800 mg 3β-Acetoxy-17-keto-D-homo-androstan vom Smp. 102—104°.

3,838 mg Subst. gaben 10,71 mg CO₂ und 3,38 mg H₂O
 C₂₂H₃₄O₃ Ber. C 76,25 H 9,89%
 Gef. „ 76,15 „ 9,85%
 [α]_D = -3,7° (c = 2,40 in Dioxan).

Semicarbazon. 10 mg 3β-Acetoxy-17-keto-D-homo-androstan vom Smp. 102 bis 104° wurden in 1 cm³ Methanol zum Sieden erhitzt und mit einer heissen Semicarbazid-acetat-Lösung (aus je 30 mg Semicarbazid-hydrochlorid und kryst. Natriumacetat) versetzt. Beim Erkalten schied sich das Semicarbazon in feinen Nadelchen aus. Sie schmolzen nach einmaliger Krystallisation aus Alkohol bei 251—253° (unter Zersetzung). Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 85° im Hochvakuum getrocknet.

3,758 mg Subst. gaben 9,433 mg CO₂ und 3,122 mg H₂O
 C₂₃H₃₇O₃N₃ Ber. C 68,45 H 9,24%
 Gef. „ 68,49 „ 9,30%

3β-Oxy-17-keto-D-homo-androstan.

800 mg 3β-Acetoxy-17-keto-D-homo-androstan wurden in 20 cm³ Methanol nach Zugabe von 800 mg Kaliumhydroxyd 1½ Stunden am Rückfluss gekocht. Man entfernte sodann das Methanol weitgehend im Vakuum, versetzte mit Wasser und entzog der Suspension das Oxy-keton durch Ausschütteln mit Äther. Die gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 700 mg Krystalle vom Smp. 168—171°. Durch Umkrystallisieren stieg der Smp. auf 170—172°.

3,668 mg Subst. gaben 10,600 mg CO₂ und 3,482 mg H₂O
 C₂₀H₃₂O₂ Ber. C 78,89 H 10,60%
 Gef. „ 78,86 „ 10,62%
 [α]_D = +23° (c = 2 in Dioxan)

¹⁾ Vgl. Helv. 23, 382 (1940).

3,17a-Diketo-D-homo-androstan (VII).

Durch Verseifung des 3 β -Acetoxy-17a-keto-D-homo-androstans vom Smp. 122° wurde leicht das früher¹⁾ beschriebene Oxy-keton vom Smp. 193—195° erhalten. Man löste 400 mg dieses 3 β -Oxy-17a-keto-D-homo-androstans in 50 cm³ Eisessig, versetzte mit einer Lösung von 200 mg Chromsäure in 90-proz. Essigsäure und liess 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zusatz von Methanol dampfte man im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die gewaschene, getrocknete Ätherlösung wieder eingedampft. Das unscharf zwischen 168—179° schmelzende Oxydationsprodukt (350 mg) wurde in 10 cm³ Benzol gelöst und nach Zugabe von 10 cm³ Petroläther an 10 g aktiviertem Aluminiumoxyd adsorbiert. Mit 150 cm³ Benzol wurden 210 mg Substanz vom Smp. 180—184° abgelöst. Aus Essigester krystallisierte das Diketon in Blättchen, die bei 183—185° schmolzen. Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 85° im Hochvakuum getrocknet.

3,606 mg Subst. gaben 10,494 mg CO₂ und 3,282 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,42 H 10,00%
Gef. „ 79,42 „ 10,18%

[α]_D = -27° (c = 1,16 in Dioxan)

3,17-Diketo-D-homo-androstan (VI).

Aus 700 mg 3 β -Oxy-17-keto-D-homo-androstan erhielt man bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig unter den oben angegebenen Bedingungen zunächst 670 mg rohes Oxydationsprodukt vom Smp. 155—165°. Die chromatographische Reinigung an 14 g Aluminiumoxyd lieferte 510 mg Diketon, welches nach dem Krystallisieren aus Essigester-Hexan bei 168—170° schmolz. Die Mischprobe mit dem 3,17a-Diketo-D-homo-androstan gab eine Erniedrigung des Smp. von etwa 8°. Zur Analyse wurde das Diketon bei 150° im Hochvakuum sublimiert.

3,782 mg Subst. gaben 10,993 mg CO₂ und 3,370 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,42 H 10,00%
Gef. „ 79,32 „ 9,97%

[α]_D = -32° (c = 1,17 in Dioxan)

D-Homo-androstan (VIII).

Man erwärmte 350 mg 3,17a-Diketo-D-homo-androstan, 5 cm³ absoluten Amylalkohol und 5 g Hydrazinhydrat 3 Stunden auf 100°. Das heisse Reaktionsgemisch gab man zu einer Alkoholat-Lösung aus 1,5 g Natrium und 15 cm³ Amylalkohol und erhitze 14 Stunden im Einschlussrohr auf 200°. Nun wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit viel Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 350 mg eines fast

¹⁾ Helv. **23**, 382 (1940).

farblosen Öls, welches zur weiteren Reinigung an 14 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Petroläther eluierte 150 mg einer krystallisierten Substanz vom Smp. 60—67°. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol erhielt man 130 mg feine Nadelchen, welche bei 85—87° schmolzen. Zur Analyse wurde bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,667 mg Subst. gaben 11,75 mg CO₂ und 4,07 mg H₂O

C₂₀H₃₄ Ber. C 87,51 H 12,49%
Gef. „ 87,44 „ 12,42%

$[\alpha]_D = -2,7^\circ$ (c = 2,05 in Dioxan)

Aus 400 mg 3,17-Diketo-D-homo-androstan vom Smp. 168 bis 170° wurden in gleicher Weise 100 mg eines Kohlenwasserstoffs vom Smp. 84,5—87° erhalten.

$[\alpha]_D = -2,9^\circ$ (c = 1,54 in Dioxan)

Die Mischprobe mit D-Homo-androstan aus der 3,17a-Diketo-Verbindung zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3β-Acetoxy-17α-oxy-D-homo-androstan (XVIa) und 3β-Acetoxy-17αβ-oxy-D-homo-androstan (XVa).

Bei der katalytischen Hydrierung von 6,3 g 3β-Acetoxy-17a-keto-D-homo-androstan¹⁾ in 100 cm³ Eisessig und 1 g Platinoxid wurde die berechnete Menge Wasserstoff (608 cm³) in einer Stunde aufgenommen. Aus Essigester-Äther erhielt man 6,17 g eines Isomerengemisches, welches zwischen 154—160° schmolz.

Zur Benzoylierung des rohen Hydrierungsproduktes¹⁾ löste man in 60 cm³ trockenem Pyridin und kochte nach Zugabe von 4 cm³ Benzoylchlorid 2 Stunden am Rückfluss. Nach dem Stehen über Nacht wurden die flüchtigen Anteile bei 100° im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Äther versetzt und die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung eingedampft. Es verblieben 8,31 g eines schwach gelben krystallisierten Gemisches der beiden isomeren 3β-Acetoxy-17α- und 17αβ-benzoate.

Trennung der Isomeren. 8,31 g des Gemisches der Isomeren wurden in 50 cm³ Benzol gelöst. Die Lösung wurde mit 50 cm³ Benzin verdünnt und durch 120 g aktiviertes Aluminiumoxyd filtriert. Bei der Elution wurden folgende Fraktionen erhalten:

Fraktion Nr.	Lösungsmittel	cm ³	Eluat mg	
1	Benzin-Benzol 1:1	100	20	Durchlauf b. d. Absorption
2	Benzin-Benzol 1:1	100	1220	Kryst. Smp. 133—138°
3	Benzin-Benzol 1:1	100	1070	Kryst. Smp. 180—185°
4—12	Benzin-Benzol 1:1	900	1850	Kryst. Smp. 180—190°
13	Benzol-Äther 1:1	100	1560	Kryst. Smp. 180—185°
14—16	Benzol-Äther 1:1	300	430	Kryst. Smp. 174—178°
17—23	Äther-Essigester	700	1470	Kryst.-Smp. 194—198° ²⁾
24—26	Methanol	300	150	gelbbraunes Öl

¹⁾ Vgl. Helv. **23**, 843 (1940).

²⁾ Enthält 3β-Oxy-17αβ-benzoat, entstanden durch partielle Verseifung im Chromatogramm.

Aus den Fraktionen 3—16 gewinnt man durch Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan 2,9 g reines 3 β -Acetoxy-17 α -benzoxy-D-homo-androstan vom Smp. 201—202⁰ 1).

$$[\alpha]_{\text{D}} = +17,6^{\circ} \text{ (c = 1,08 in Dioxan)}$$

Nach Abtrennung des 17 α -Isomeren wurden die Mutterlaugen der Fraktionen 3—16 mit der Fraktion 2 vereinigt und einer erneuten chromatographischen Trennung an 50 g Aluminiumoxyd unterworfen. Bei der Elution mit Petroläther-Benzol (1 : 1) erhielt man 1,4 g reines 3 β -Acetoxy-17 $\alpha\beta$ -benzoxy-D-homo-androstan als erstes Eluat, das in derben Nadeln vom Smp. 139—142⁰ krystallisierte. Beim Nachwaschen mit Benzol und Äther fielen tiefer schmelzende Krystallisate an, welche nicht weiter untersucht wurden. Zur Analyse trocknete man das 17 $\alpha\beta$ -Isomere im Hochvakuum über Nacht bei 60⁰.

3,912 mg Subst. gaben 11,020 mg CO₂ und 3,075 mg H₂O

C₂₉H₄₀O₄ Ber. C 76,95 H 8,91%

Gef. „ 76,88 „ 8,80%

$$[\alpha]_{\text{D}} = -10,7^{\circ} \text{ (c = 1,44 in Dioxan)}$$

Partielle Verseifung der 3 β -Acetoxy-Gruppe. 1,4 g 3 β -Acetoxy-17 $\alpha\beta$ -benzoxy-D-homo-androstan wurden in 50 cm³ Methanol gelöst. Darauf wurde eine konzentrierte wässrige Lösung von 1,4 g Kaliumhydrogencarbonat zugegeben und 3 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Nun dampfte man das Methanol im Vakuum ab, verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Äther. Beim Eindampfen der neutral gewaschenen und getrockneten Ätherlösung blieben 1,22 g Öl zurück, welches in Essigester gelöst durch wenig Kohle filtriert wurde. Nach Zugabe von Hexan wurde das Filtrat weitgehend eingeeengt. Beim Erkalten krystallisierten 1,05 g 3 β -Oxy-17 $\alpha\beta$ -benzoxy-D-homo-androstan vom Smp. 154—155⁰. Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 70⁰ im Hochvakuum getrocknet.

3,698 mg Subst. gaben 10,698 mg CO₂ und 3,060 mg H₂O

C₂₇H₃₆O₃ Ber. C 78,98 H 9,33%

Gef. „ 78,95 „ 9,26%

$$[\alpha]_{\text{D}} = -50,7^{\circ} \text{ (c = 1,42 in Dioxan)}$$

Für das analog dargestellte 3 β -Oxy-17 α -benzoxy-D-homo-androstan (Smp. 230—233⁰) fanden wir eine spez. Drehung von

$$[\alpha]_{\text{D}} = +59^{\circ} \text{ (c = 1,09 in Dioxan)}$$

3 β , 17 $\alpha\alpha$ - und 3 β , 17 $\alpha\beta$ -Dioxy-D-homo-androstan
(XVI und XV).

Die freien Dirole wurden durch energische Verseifung der Acetatbenzoate, sowie der 17 α -Benzoate bei 6-stündigem Kochen mit 5-proz. Kalilauge in 96-proz. Methanol dargestellt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde an Aluminiumoxyd chromatographisch

¹⁾ Vgl. Helv. 23, 844 (1940).

gereinigt und die Äther-Eluate aus Essigester-Hexan krystallisiert. Das 3 β ,17 α -Dioxy-D-homo-androstan schmolz bei 217—218°. Es wurde zur Analyse bei 150° im Hochvakuum sublimiert.

3,794 mg Subst. gaben 10,816 mg CO₂ und 3,744 mg H₂O

C₂₀H₃₄O₂ Ber. C 78,38 H 11,18%

Gef. „ 77,80 „ 11,04%

[α]_D = +26° (c = 1,09 in Dioxan)

Das 3 β ,17 α -Dioxy-D-homo-androstan schmolz bei 219—220°. Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,776 mg Subst. gaben 10,820 mg CO₂ und 3,812 mg H₂O

C₂₀H₃₄O₂ Ber. C 78,38 H 11,18%

Gef. „ 78,20 „ 11,29%

[α]_D = -16° (c = 0,873 in Dioxan)

Die Mischprobe von 3 β ,17 α - und 3 β ,17 α -Dioxy-D-homo-androstan schmolz bei 210°.

3-Keto-17 α -benzoxy-androstan. (D-Homo-dihydro-testosteron-17 α -benzoat XVII). Man löste 1 g 3 β -Oxy-17 α -benzoxy-D-homo-androstan in 40 cm³ Eisessig, gab eine Lösung von 300 mg Chromsäure in 80-proz. Eisessig zu und liess 2 Tage bei 15° stehen. Nach Zugabe von Methanol dampfte man im Vakuum fast zur Trockne, gab Wasser zu und extrahierte mit Äther. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 940 mg eines stark viskosen Öls, das an 20 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurde. Mit 450 cm³ Benzin-Benzol (1:1) eluierte man 580 mg Substanz, welche aus Pentan in Tafeln krystallisierte. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Hexan, Pentan und verdünntem Aceton stieg der Smp. auf 132—133°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 12 Stunden bei 50° getrocknet.

3,864 mg Subst. gaben 11,224 mg CO₂ und 3,091 mg H₂O

C₂₇H₃₆O₃ Ber. C 79,37 H 8,88%

Gef. „ 79,29 „ 8,95%

[α]_D = -35,5° (c = 1,26 in Dioxan)

Für das schon früher beschriebene¹⁾ 3-Keto-17 α -benzoxy-D-homo-androstan (Smp. 194—195°) (D-Homo-dihydro-testosteron-17 α -benzoat) fanden wir

[α]_D = +28° (c = 1,0 in Dioxan)

3-Keto-17 α -acetoxy-D-homo-androstan (D-Homo-dihydro-testosteron-17 α -acetat XVIII b). 1,64 g 3-Keto-17 α -oxy-D-homo-androstan (D-Homo-dihydro-testosteron¹⁾) wurden in 30 cm³ absolutem Pyridin und 15 cm³ Acetanhydrid 5 Stunden am Rückfluss gekocht und dann im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Man nahm in Äther-Essigester (1:1) auf, wusch nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte ein. Der Rück-

¹⁾ Helv. 23, 840 (1940).

stand, 1,8 g eines gelben Öls, wurde in Benzol gelöst, mit wenig Kohle entfärbt und durch eine Säule aus 30 g Aluminiumoxyd filtriert. Beim Nachwaschen eluierte Benzol 1,4 g Substanz vom Smp. 185—190°. Aus Essigester-Hexan und aus Hexan erhielt man das Acetat in feinen Nadeln, welche bei 194—195° schmolzen. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,699 mg Subst. gaben 10,346 mg CO₂ und 3,312 mg H₂O

C₂₂H₃₄O₃ Ber. C 76,26 H 9,89%

Gef. „ 76,33 „ 10,02%

[α]_D = +9,8° (c = 0,97 in Dioxan)

2-Brom-3-keto-17α-acetoxy-D-homo-androstan (XIX).

Man löste 1,05 g 3-Keto-17α-acetoxy-D-homo-androstan in 50 cm³ Eisessig, fügte 10 Tropfen konz. wässrige Bromwasserstoffsäure zu und liess unter kräftigem Rühren eine Lösung von 495 mg Brom in 20 cm³ Eisessig langsam zutropfen. Die fast farblose Lösung goss man auf 200 g Eis, wobei das Bromderivat in Flocken ausfiel. Man filtrierte ab, wusch mit Wasser halogenfrei, nahm den Rückstand in Äther auf, trocknete die Ätherlösung mit Natriumsulfat und dampfte ein. Das Rohprodukt wog 1,2 g und schmolz bei 205 bis 212°. Aus Essigester krystallisierte die Substanz in feinen Nadelchen, die bei 214—215° schmolzen. Zur Analyse trocknete man 12 Stunden im Hochvakuum bei 90°.

3,750 mg Subst. gaben 8,544 mg CO₂ und 2,615 mg H₂O

C₂₂H₃₃O₃Br Ber. C 62,11 H 7,82%

Gef. „ 62,18 „ 7,80%

[α]_D = +21° (c = 0,86 in Dioxan)

Pyridiniumverbindung des 2-Brom-3-keto-17α-acetoxy-D-homo-androstans.

1,7 g 17α-Acetoxy-2-brom-3-keton wurden in 13 cm³ trockenem, reinem Pyridin gelöst und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Dabei fiel ein grosser Teil der schwerlöslichen Pyridiniumverbindung aus. Nun entfernte man das Pyridin im Vakuum und krystallisierte den Rückstand aus Benzol-Petroläther. Die gereinigte Pyridiniumverbindung wog 1,5 g und schmolz bei 280° unter Zersetzung.

Thermische Spaltung der Pyridiniumverbindung.

1,5 g der Pyridiniumverbindung wurde in einem schwer schmelzbaren Glasrohr bei 11 mm Hg über freier Flamme erhitzt. Die Zersetzung ging rasch vor sich und lieferte ein braunes Öl, welches im Hochvakuum bei 150° destilliert wurde. Das Destillat (1,15 g) wurde in 15 cm³ Benzol gelöst und mit 15 cm³ Benzin versetzt. Die Lösung filtrierte man durch 30 g Aluminiumoxyd. Bei der Elution erhielt man folgende Fraktionen:

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	cm ³	Eluat mg	
1	Benzin-Benzöl 1:1	210	125	Öl
2	Benzol	90	150	Öl; kryst. teilw. nach Zus. von Pentan
3	Benzol-Äther 1:1	180	300	Kryst. Smp. 160—64°
4	Äther	60	50	Öl
5	Äther-Aceton 1:1	60	125	Braunes Öl

Die vereinigten Fraktionen 1—3 wurden erneut chromatographisch gereinigt. Die Benzol- und Benzol-Äther-Fraktionen waren krystallisiert. Sie schmolzen unscharf zwischen 140 und 160°. Durch Krystallisation aus verdünntem Aceton und anschliessende Sublimation im Hochvakuum wurde ein Präparat vom Smp. 158,5—160° erhalten.

3,740 mg Subst. gaben 10,466 mg CO₂ und 3,093 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₃ Ber. C 76,70 H 9,36%

Gef. „ 76,37 „ 9,25%

[α]_D = +80,3° (c = 0,827 in Dioxan)

Das U.V.-Absorptionsspektrum wies bei 240 mμ ein ausgeprägtes Maximum (log ε = 4,2) auf.

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

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

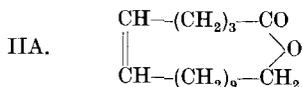
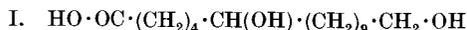
117. Recherches sur l'ambrettolide et ses isomères. III¹).

Synthèse de l'acide dioxy-7,16-hexadécanoïque

par **Charles Collaud**.

(13 V 43)

La synthèse de l'acide dioxy-6,16-hexadécanoïque (I) a été décrite dans le premier mémoire de cette série²). La déshydratation de cet acide au moyen de l'anhydride phtalique avait permis la préparation des acides Δ⁵- et Δ⁶-iso-ambrettoliques (II et III) qui avaient été lactonisés en Δ⁵- et Δ⁶-iso-ambrettolides (IIA et IIIA)¹)²).



¹) 2e Mémoire: Helv. **26**, 849 (1943).

²) Helv. **25**, 965 (1942).