

86. Über Steroide und Sexualhormone.

178. Mitteilung¹⁾.

Über Derivate des 3-Keto-5-oxy-androstans, eine Gruppe von möglichen Zwischenprodukten in der Biosynthese von androgenen Hormonen²⁾

von S. A. Julia, Pl. A. Plattner und H. Heusser.

(28. I. 52.)

Bei der systematischen Untersuchung von Extrakten aus den Testes verschiedener Säugetiere, zeigte es sich, dass bei gewissen Tierarten wie z. B. Stier³⁾ und Pferd⁴⁾ das Testosteron (II) relativ leicht und mit guter Ausbeute isoliert werden kann. Bei anderen Säugetieren wie z. B. Eber⁵⁾ und Wal⁶⁾ gelang es jedoch nicht, Testosteron in reiner Form zu isolieren. Gewisse Anhaltspunkte deuteten jedoch darauf hin, dass in solchen Testesextrakten Verbindungen enthalten sein könnten, welche im Laufe der Verarbeitung in Testosteron übergehen. Als solche „Vorgänger“ des Testosterons kommen besonders das 3-Keto-5,17 β -dioxy-androstan (I) und das an C5 isomere 3-Keto-5,17 β -dioxy-testan (III) in Frage, welche auch im Hinblick auf die bekannten Hypothesen über die Biosynthese von Steroiden von *Robinson*⁷⁾, *Reichstein*⁸⁾ und *Miescher*⁹⁾ interessante Verbindungen darstellen. Solche β -Oxy-ketone vom Typus I bzw. III müssen auch als nicht isolierte Zwischenstufen in den kürzlich veröffentlichten Partialsynthesen von ¹⁴C3 und ¹⁴C4 radioaktivem Testosteron¹⁰⁾ und Cholestenon¹⁰⁾¹¹⁾ angenommen werden.

Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, solche „Vorgänger“ vom Typus I verschiedener Steroid-Hormone herzustellen, um ihre chemischen und biologischen Eigenschaften kennen zu lernen. Entspre-

¹⁾ 177. Mitt.: Helv. **35**, 295 (1952).

²⁾ Auszugsweise vorgetragen am 12. Internat. Kongress für reine und angewandte Chemie, New York 1951, Abstracts of Papers, p. 408.

³⁾ K. David, E. Dingemans, J. Freud & E. Laqueur, Z. physiol. Ch. **233**, 281 (1935); M. W. Goldberg, Ergebn. Vitamin-Hormonf. **1**, 388 (1938).

⁴⁾ E. Tagmann, V. Prelog & L. Ruzicka, Helv. **29**, 440 (1946).

⁵⁾ L. Ruzicka & V. Prelog, Helv. **26**, 975 (1943); V. Prelog & L. Ruzicka, Helv. **27**, 61 (1944); V. Prelog, E. Tagmann, S. Lieberman & L. Ruzicka, Helv. **30**, 1080 (1947).

⁶⁾ Unveröffentlichte Versuche von Dr. P. Meister.

⁷⁾ E. C. du Feu, F. J. Mc. Quillin & R. Robinson, Soc. **1937**, 53.

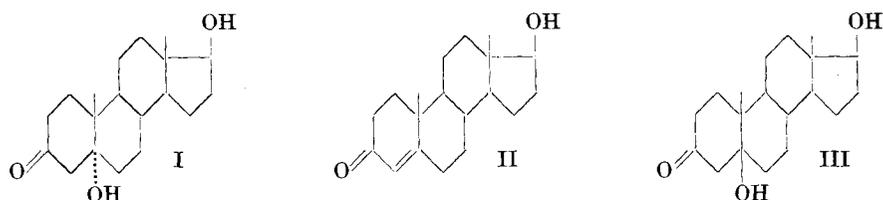
⁸⁾ T. Reichstein, Helv. **20**, 978 (1937).

⁹⁾ K. Miescher & P. Wieland, Helv. **33**, 1847, 2215 (1950).

¹⁰⁾ R. B. Turner, Am. Soc. **72**, 579 (1950).

¹¹⁾ R. D. H. Heard & P. Ziegler, Am. Soc. **73**, 4036 (1951).

chende Versuche wurden in der Androstan-, 5 α -Pregnan-¹⁾ (Progesteron) und 21-Oxy-5 α -pregnan-Reihe¹⁾ (Cortexon) durchgeführt. Im folgenden berichten wir lediglich über die Ergebnisse der Androstan-Reihe.



Als Ausgangsmaterial für unsere Versuche verwendeten wir das 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17-keto-androstan (V)²⁾3), welches durch Oxydation von Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-keto-androsten (IV) mit Phthalmonopersäure leicht zugänglich ist. Die Reduktion dieser Verbindung V mit Lithiumaluminiumhydrid führte zum 3 β ,5,17 β -Trioxy-androstan (IX), dessen 3-Monoacetat X bereits früher³⁾ durch energische Hydrierung der Oxido-Verbindung V mit Platinoxid in Eisessig hergestellt worden war. Wird die katalytische Hydrierung von V nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff unterbrochen, so bleibt die Keto-Gruppe an C17 unangegriffen³⁾. Als Reaktionsprodukt erhält man das 3 β -Acetoxy-5-oxy-17-keto-androstan (VII), dessen Verseifungsprodukt VIII³⁾ wir auch durch selektive Oxydation des 3 β ,5,17 β -Trioxy-androstans (IX) mit Chromtrioxyd in einem Zweiphasensystem von Benzol und verdünnter Essigsäure bereiten konnten.

Die energischere Oxydation des Triols IX führte zum 3,17-Diketo-5-oxy-androstan (VI), dem einen Endprodukt unserer Versuche.

Das 17-Monobenzoat XVb des 3-Keto-5,17 β -dioxy-androstans (vgl. I) wurde vor kurzem von *Urushibara & Chuman*⁴⁾ im Zusammenhang mit einer neuen Überführung von Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-keto-androsten (IV) in Testosteron (XIVa) über die Zwischenstufen V \rightarrow X \rightarrow XIb \rightarrow XIIb \rightarrow XVb beschrieben. Das Resultat unserer Versuche deckt sich sehr gut mit den Angaben der japanischen Autoren. Das 17-Monoacetat XVa liess sich in ganz analoger Weise aus 3 β ,5,17 β -Trioxy-androstan IX durch Bereitung des Diacetats XIa, dessen selektive Verseifung in Stellung 3 zu XIIa und anschliessende Oxydation herstellen.

Die Abspaltung von Wasser aus 3-Keto-5-oxy-Steroiden zu den entsprechenden α , β -ungesättigten Ketonen wurde unseres Wissens

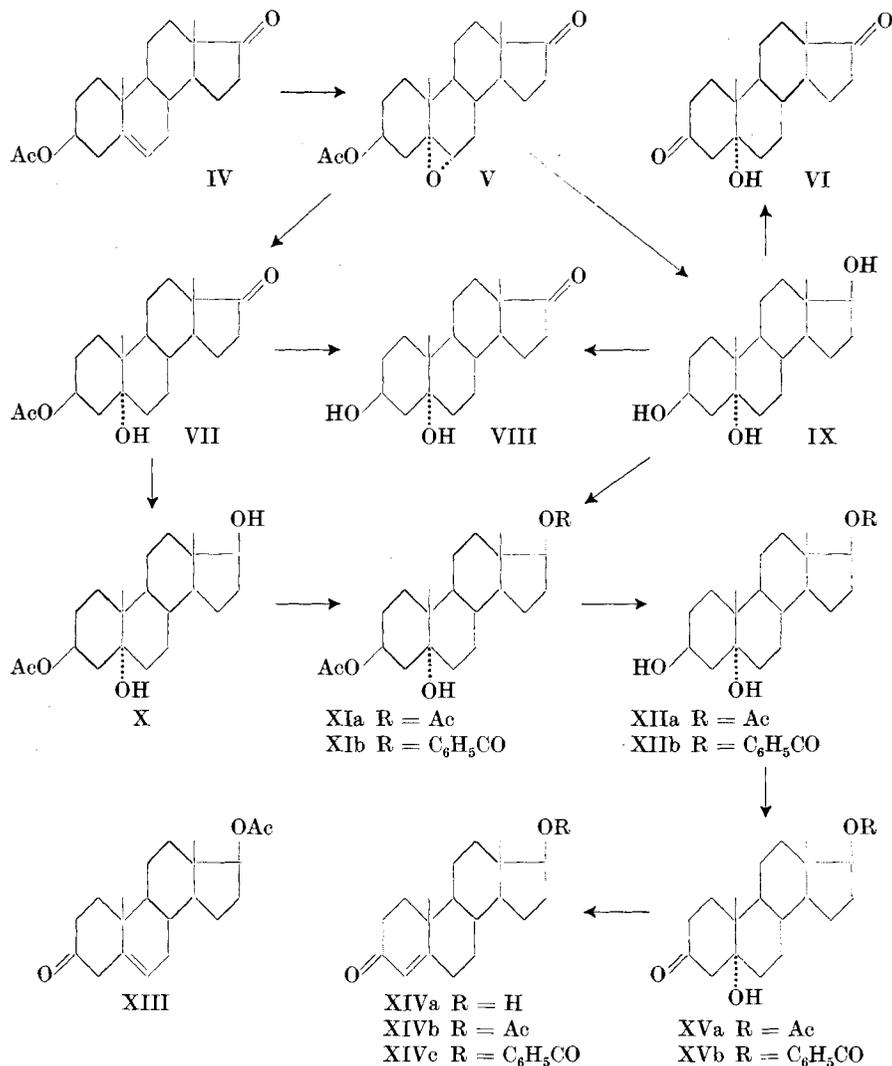
¹⁾ Vgl. eine folgende Mitteilung dieser Reihe.

²⁾ *M. Ehrenstein & M. T. Decker*, J. Org. Chem. **5**, 544 (1940); *M. Ehrenstein*, J. Org. Chem. **6**, 626 (1941); *L. Ruzicka, L. Grob & S. Raschka*, Helv. **23**, 1518 (1940).

³⁾ *L. Ruzicka & A. C. Muhr*, Helv. **27**, 503 (1944).

⁴⁾ *Yoshiyuki Urushibara & Misao Chuman*, Bl. Chem. Soc. Japan **22**, 1–3 (1949); C. A. **44**, 1121 (1950); *Yoshiyuki Urushibara & Misao Nakauma*, Japan. Patent No. 175210; C. A. **44**, 5549 (1950).

hauptsächlich durch Behandlung mit Säuren¹⁾ oder auf thermischem Wege²⁾ durchgeführt. Wie jedoch schon im Verlaufe der Synthese von D-Homo-testosteron³⁾ beobachtet werden konnte, erfolgt die Dehydratisierung solcher Verbindungen besonders leicht in alkalischem Milieu, da es sich hier um β -Oxy-ketone handelt. Wir haben deshalb diese Wasserabspaltung an den Verbindungen XVa und XVb



¹⁾ Vgl. z. B. *E. Fernholz*, A. **508**, 215 (1934); *M. Ehrenstein & T. O. Stevens*, J. Org. Chem. **6**, 626, 908 (1941); *A. Lardon*, Helv. **32**, 1517 (1949); *Yoshiyuki Urushibara & Misao Chuman*, Bl. Chem. Soc. Japan **22**, 1–3 (1949); C. A. **44**, 1121, 5549 (1950).

²⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni*, Helv. **31**, 1822 (1948).

³⁾ *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, Helv. **30**, 1441 (1947).

etwas näher untersucht. Bei längerem Stehen in methanolischer Pottasche-Lösung liefert das Acetat XVa in ausgezeichneter Ausbeute das Testosteron (XIVa). Die Wasserabspaltung beim Benzoat XVb erfolgt schon unter Bedingungen, bei denen die Estergruppierung an C17 nicht hydrolysiert wird. Durch Messung der UV.-Absorption der Reaktionslösung bei $242\text{ m}\mu$ (Absorptionsmaximum von Testosteron) gelang es übrigens leicht, die Geschwindigkeit der Wasserabspaltung beim Acetat XVa zu verfolgen. In 0,01-n. äthanolischer Natronlauge, deren pH zu $12,05 \pm 0,02$ bestimmt wurde¹⁾²⁾, war die Reaktion bei 20° nach ca. 100 Min. praktisch beendet (vgl. Fig. A). Ferner zeigten polarographische Messungen²⁾, dass die Dehydratisierung von XVb bereits zwischen pH 8,6 und 11,1 erfolgte²⁾.

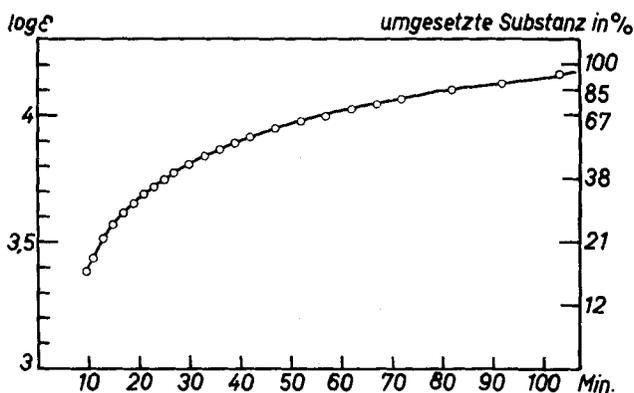


Fig. A.

Im Zusammenhang mit der Isolierung von Steroiden aus Organextrakten, war das Verhalten von 3-Keto-5-oxy-Verbindungen vom Typus I bzw. XVa gegenüber *Girard*-Reagens T von Interesse. Es ist bekannt, dass gewisse, im Ring A gesättigte 3-Keto-Steroide mit *Girard*-Reagens T nicht erfasst werden können³⁾⁴⁾. Dies ist nach den polarographischen Untersuchungen von *Prelog & Häfliger*⁵⁾ auf eine sehr grosse Hydrolysegeschwindigkeit der entsprechenden Betainylhydrazone in schwach saurem Medium zurückzuführen.

Obwohl das Acetat XVa in Methanol-Eisessig recht beständig ist, dehydratisiert es sich bei der Herstellung des Betainylhydrazons weitgehend und geht in das Acetat des Testosteron-betainylhydrazons über. Im Hinblick auf die Isolierung von Androgenen aus Testesextrakten ist auch die Tatsache interessant, dass die β -Oxy-ketone

¹⁾ Unkorrigierter Wert, gemessen mit der Glaselektrode.

²⁾ Herrn L. Chopard möchten wir für die Ausführung dieser Messungen bestens danken.

³⁾ J. K. Wolfe, E. B. Hershberg & L. F. Fieser, *J. Biol. Chem.* **136**, 653 (1940); **140**, 215 (1941).

⁴⁾ A. Zaffaroni, R. B. Burton & E. H. Keutmann, *J. Biol. Chem.* **177**, 109 (1949).

⁵⁾ V. Prelog & O. Häfliger, *Helv.* **32**, 2088 (1949).

XVa und XVb die Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. II–III) vertragen, ohne dehydratisiert zu werden.

Wie am Anfang dieser Mitteilung erwähnt wurde, hat man vermutet, dass 3-Keto-5-oxy-Steroide vom Typus I als androgene Stoffe in Testesextrakten vorkommen könnten. Weder die chemischen, noch die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen rechtfertigen eine solche Annahme. Aus dem Verhalten der Verbindung XVa gegenüber *Girard*-Reagens T folgt, dass sie unter den bei Organextrakten angewandten Bedingungen rasch und quantitativ in Testosteron-acetat (XIVa) umgewandelt werden müsste. Die 3-Keto-5-oxy-androstan-Derivate VI und XVa erwiesen sich ferner als biologisch sehr wenig wirksam. Sie wurden in der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel durch subkutane Applikation am Kapaun geprüft. Dabei zeigte es sich, dass das Diketon VI nur $\frac{1}{8}$ der Aktivität des Androstendions und die Verbindung XVa nur $\frac{1}{25}$ der Wirksamkeit von Testosteron-acetat besitzt. Es liegen hier somit ähnliche Verhältnisse vor wie beim Δ^5 -3-Keto-17 β -acetoxy-androsten (XIII)¹. Diese Verbindung lässt sich, wie unsere β -Oxy-ketone VI und XVa bzw. XVb, auf chemischem Wege mit Leichtigkeit in das entsprechende α , β -ungesättigte Keton, in diesem Falle Testosteron-acetat, umwandeln, zeigt aber in vivo ebenfalls nur eine geringe androgene Aktivität.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Ferner dankt der eine von uns (S. A. J.) dem *Centre National de la Recherche Scientifique* in Paris für ein Austauschstipendium, das die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Experimenteller Teil²).

3 β ,5,17 β -Trioxy-androstan (IX). 725 mg 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17-keto-androstan (V)³ wurden in 40 cm³ absolutem Tetrahydro-furan gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren einer Lösung von 750 mg Lithiumaluminiumhydrid in 50 cm³ absolutem Äther zugefügt. Das Reaktionsgemisch kochte man anschliessend 1 Std. am Rückfluss und liess es über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Das überschüssige Reduktionsmittel wurde dann durch vorsichtige Zugabe von Essigester zerstört und die Reaktionslösung mit verdünnter Schwefelsäure und viel Äther versetzt. Die ätherische Schicht wurde anschliessend in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt lieferte aus Aceton-Hexan 550 mg gut ausgebildete Platten vom Smp. 182–185°. Bei dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan stieg der Smp. auf 194–195°. Es gelang nicht, gute Verbrennungswerte für diese Verbindung zu erhalten.

$$[\alpha]_D = +4,1^0 \quad (c = 1,445 \text{ in Dioxan})$$

3-Monoacetat X. Diese Verbindung wurde durch Hydrierung von 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-17-keto-androstan (V) in Eisessig und Platinoxid nach der Vorschrift von L. Ruzicka & A. C. Muhr⁴) hergestellt. Smp. 190,5–192,5°.

¹) A. Butenandt & G. Hanisch, B. **69**, 2773 (1936).

²) Alle Schmelzpunkte wurden im evakuierten Röhren bestimmt.

³) M. Ehrenstein & M. T. Decker, J. Org. Chem. **5**, 544 (1940); M. Ehrenstein, J. Org. Chem. **6**, 626 (1941); L. Ruzicka, L. Grob & S. Raschka, Helv. **23**, 1518 (1940); L. Ruzicka & A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944).

⁴) L. Ruzicka & A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944); vgl. auch Yoshiyuki Urushikbara & Misao Chuman, Bl. Chem. Soc. Japan **22**, 1 (1949); Chem. Abstr. **44**, 1121, 5549 (1950).

3,17-Diacetat XIa. 283 mg 3 β ,5,17 β -Trioxy-androstan (IX) wurden in 10 cm³ Pyridin gelöst, mit 5 cm³ Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte ein kristallisiertes Rohprodukt, aus dem durch Umlösen aus Äther-Petroläther 260 mg Nadeln vom Smp. 174—176° erhalten wurden.

Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und anschliessend 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 180—181°.

$$[\alpha]_D^{18} = -10^{\circ} \quad (c = 0,640 \text{ in Chloroform})$$

3,711 mg Subst. gaben 9,534 mg CO₂ und 3,097 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ Ber. C 70,37 H 9,25% Gef. C 70,11 H 9,34%

Durch Acetylierung von 50 mg 3 β -Acetoxy-5,17 β -dioxy-androstan (X) wurden 20 mg derselben Verbindung XIa vom Smp. 175—176° erhalten.

3-Acetat-17-benzoat XIb¹⁾. 600 mg 3 β -Acetoxy-5,17 β -dioxy-androstan (X) wurden in Benzol gelöst und durch Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 80° getrocknet. Anschliessend löste man die Substanz in 15 cm³ Pyridin, versetzte bei -10° tropfenweise mit 2 g Benzoylchlorid und liess das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, welches aus Aceton-Hexan in Prismen (365 mg) vom Smp. 230—232° kristallisierte. Durch chromatographische Reinigung der Mutterlaugen liessen sich noch weitere 120 mg desselben Produktes gewinnen.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und anschliessend 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 233—235°.

$$[\alpha]_D^{23} = +40,8^{\circ} \quad (c = 0,670 \text{ in Chloroform})$$

3,602 mg Subst. gaben 9,757 mg CO₂ und 2,763 mg H₂O

C₂₈H₃₈O₅ Ber. C 73,98 H 8,43% Gef. C 73,92 H 8,48%

17-Monoacetat XIIa. 325 mg 3 β ,17 β -Diacetoxy-5-oxy-androstan (XIa) wurden in 30 cm³ Methanol aufgenommen, mit einer Lösung von 150 mg Natriumhydrogencarbonat in 5 cm³ Wasser versetzt und 1 Std. am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde durch Verdünnen mit Wasser und Ausschütteln mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt lieferte aus Methanol 125 mg Nadeln vom Smp. 212—218°.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 48 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 222—224°.

$$[\alpha]_D^{21} = -1,3^{\circ} \quad (c = 0,689 \text{ in Chloroform})$$

3,706 mg Subst. gaben 9,761 mg CO₂ und 3,238 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₄ Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 71,88 H 9,78%

17-Monobenzoat XIIb¹⁾. 200 mg 3 β -Acetoxy-5-oxy-17 β -benzoxy-androstan (XIb), gelöst in 30 cm³ Methanol, wurden mit einer Lösung von 150 mg Natriumhydrogencarbonat in 5 cm³ Wasser versetzt und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Beim Einengen der Lösung im Vakuum kristallisierte das Verseifungsprodukt XIIb in Nadeln. Diese wurden abgenutscht (135 mg) und mit Wasser gut gewaschen. Smp. 247—249°.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und anschliessend 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = +47,7^{\circ} \quad (c = 0,66 \text{ in Chloroform})$$

3,590 mg Subst. gaben 9,940 mg CO₂ und 2,850 mg H₂O

C₂₆H₃₆O₄ Ber. C 75,69 H 8,80% Gef. C 75,56 H 8,89%

3 β ,5-Dioxy-17-keto-androstan (VIII). 150 mg 3 β ,5,17 β -Trioxy-androstan (IX) wurden in 25 cm³ Benzol gelöst und bei 20° unter ständigem Rühren in Abständen von 3 Std. viermal mit je 5 cm³ einer Lösung von 15 cm³ Chromtrioxyd in Eisessig (Gehalt = 8,8 mg akt. „O“) und 5 cm³ Wasser versetzt. Nach Zugabe der letzten Portion

¹⁾ *Yoshiyuki Urushibara & Misao Chuman*, Bl. Chem. Soc. Japan **22**, 1 (1949); Chem. Abstr. **44**, 1121, 5549 (1950).

wurde das Reaktionsgemisch über Nacht weiter gerührt und anschliessend in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte aus Aceton 50 mg feine Nadeln, die bei 250–260° schmolzen.

Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend 24 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 265–268°.

$$[\alpha]_D^{19} = +113^{\circ} \text{ (c = 1,193 in Pyridin)}$$

3,724 mg Subst. gaben 10,154 mg CO₂ und 3,255 mg H₂O

C₁₉H₃₀O₃ Ber. C 74,47 H 9,87% Gef. C 74,40 H 9,78%

Ein Präparat von etwas höherem Smp. erhielt man durch Verseifen von 3 β -Acetoxy-5-oxy-17-keto-androstan (VII) in 5-proz. methanolischer Kalilauge. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton schmolz dieses Präparat bei 275–277° und gab in der Mischprobe mit dem oben beschriebenen Oxydationsprodukt und authentischem Material¹⁾ keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Auch die IR.-Absorptionsspektren²⁾ beider Präparate erwiesen sich als identisch.

3,17-Diketo-5-oxy-androstan (VI). 160 mg 3 β ,5,17 β -Trioxy-androstan (IX) wurden in 30 cm³ Benzol suspendiert und mit einer Lösung von Chromtrioxyd in 5 cm³ Wasser und 18 cm³ Eisessig (Gehalt = 35,1 mg Akt. „O“) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Std. gut geschüttelt und anschliessend in bekannter Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (130 mg) lieferte aus Methanol oder Aceton-Hexan 80 mg Nadeln vom Smp. 212–213°.

Zur Analyse wurde eine Probe in Benzol gelöst, durch eine kleine Säule von Aluminiumoxyd (Akt. II–III) filtriert, anschliessend zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +114^{\circ} \text{ (c = 0,705 in Chloroform)}$$

3,622 mg Subst. gaben 9,958 mg CO₂ und 3,020 mg H₂O

C₁₉H₂₈O₃ Ber. C 74,96 H 9,27% Gef. C 75,03 H 9,33%

3-Keto-5-oxy-17 β -acetoxy-androstan (XVa). 140 mg 3 β ,5-Dioxy-17 β -acetoxy-androstan (XIIa) wurden in 20 cm³ Benzol gelöst und 50 Std. zusammen mit 16,5 cm³ einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (Gehalt = 17,5 mg Akt. „O“) und 5 cm³ Wasser gut geschüttelt. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, das aus Aceton-Hexan in Nadeln (90 mg) oder aus Methanol in Platten vom Smp. 220–222° kristallisierte.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 223–225°.

$$[\alpha]_D^{21} = +29,1^{\circ} \text{ (c = 1,102 in Chloroform)}$$

3,650 mg Subst. gaben 9,635 mg CO₂ und 2,972 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₄ Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,04 H 9,11%

3-Keto-5-oxy-17 β -benzoxy-androstan (XVb)³⁾. 100 mg des Monobenzoates XIIb wurden in 25 cm³ Benzol suspendiert und in analoger Weise wie das Acetat XIIa in einem Zweiphasensystem oxydiert. Das erhaltene Rohprodukt lieferte aus Methanol-Wasser 80 mg Blättchen, die bei 218–220° schmolzen.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 24 Std. im Hochvakuum bei 75° getrocknet. Smp. 223–224°.

$$[\alpha]_D^{20} = +79^{\circ} \text{ (c = 0,988 in Chloroform)}$$

3,648 mg Subst. gaben 10,132 mg CO₂ und 2,765 mg H₂O

C₂₆H₃₄O₄ Ber. C 76,06 H 8,35% Gef. C 75,79 H 8,48%

Testosteron (XIVa) aus 3-Keto-5-oxy-17 β -acetoxy-androstan (XVa). 40 mg 3-Keto-5-oxy-17 β -acetoxy-androstan (XVa) wurden in 20 cm³ Methanol gelöst und

¹⁾ L. Ruzicka & A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944).

²⁾ Die IR.-Absorptionsspektren wurden in Nujol-Paste auf einem Baird-„double-beam“-Spektrographen von Herrn A. Hübscher aufgenommen. Herrn P.D. Dr. H. H. Günthard danken wir für die Diskussion dieser Spektren.

³⁾ Yoshiyuki Urushibara et al., l. c.

mit einer Lösung von 50 mg Kaliumcarbonat in 2 cm³ Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch liess man 5 Tage bei Zimmertemperatur stehen und arbeitete es anschliessend in üblicher Weise auf. Das Rohprodukt lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan 20 mg Testosteron (XIVa) vom Smp. 150—151,5°.

Zur Analyse wurde das Präparat nochmals umkristallisiert und 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 151—152°.

$$[\alpha]_D^{21} = +117^{\circ} \quad (c = 0,747 \text{ in Chloroform})$$

3,462 mg Subst. gaben 10,020 mg CO₂ und 3,004 mg H₂O

C₁₉H₂₈O₂ Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 78,98 H 9,71%

Eine analog durchgeführte 12stündige Behandlung des Acetats XVa mit 4,2-proz. methanolischer Kalilauge an Stelle von Kaliumcarbonat führte zum gleichen Ergebnis.

Testosteron-benzoat (XIVc) aus 3-Keto-5-oxy-17β-benzoxy-androstan (XVb). 100 mg 3-Keto-5-oxy-17β-benzoxy-androstan (XVb) wurden in 50 cm³ Methanol gelöst und zusammen mit einer Lösung von 150 mg Kaliumhydroxyd in 2 cm³ Wasser und 10 cm³ Methanol 48 Std. unter Stickstoff bei 20° aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 90 mg eines Rohproduktes aus dem durch zweimaliges Umlösen aus verdünntem Methanol 40 mg Prismen vom Smp. 190—192° gewonnen werden konnten. Mit authentischem Material gemischt, konnte keine Erniedrigung des Smp. beobachtet werden.

Zur Analyse wurde das Präparat nochmals aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 24 Std. im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = +170^{\circ} \quad (c = 0,660 \text{ in Chloroform})$$

3,637 mg Subst. gaben 10,602 mg CO₂ und 2,698 mg H₂O

C₂₆H₃₂O₃ Ber. C 79,55 H 8,22% Gef. C 79,55 H 8,30%

Testosteron-acetat (XIVb) durch Behandeln von 3-Keto-5-oxy-17β-acetoxy-androstan (XVa) mit *Girard*-Reagens T. Eine Lösung von 50 mg 3-Keto-5-oxy-17β-acetoxy-androstan (XVa), 60 mg reinem *Girard*-Reagens T, 0,3 cm³ Eisessig und 6,8 cm³ Methanol wurde 1 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde bei 0° mit einer eisgekühlten Lösung von 250 mg Natriumcarbonat in 30 cm³ Wasser versetzt und mit Äther fünfmal extrahiert. Die Ätherauszüge hinterliessen nach der üblichen Aufarbeitung keinen Rückstand. Die wässrige Schicht wurde mit 2 cm³ 2-n. Schwefelsäure versetzt und nach 40 Std. mit Äther extrahiert. Aus dem erhaltenen Rohprodukt (50 mg) konnten durch Kristallisation aus Aceton-Hexan 15 mg Ausgangsmaterial vom Smp. 224—225,5° gewonnen werden. Die Mutterlaugen wurden durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. IV) aufgetrennt. Die ersten Petroläther- und Petroläther-Benzol-Fractionen (29 mg) lieferten aus verdünntem Methanol Nadeln vom Smp. 138—140°, die mit Testosteron-acetat gemischt keine Erniedrigung des Smp. gaben. Die Benzol-Äther- und Äther-Fractionen lieferten schliesslich noch 4 mg Ausgangsmaterial vom Smp. 216—218°.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die androgenen Stoffe aus Testesextrakten verschiedener Säugetiere wurden das 3,17-Diketo-5-oxy-androstan (VI) sowie die Ester XVa und XVb des 3-Keto-5,17β-dioxy-androstans (I) hergestellt. Weder die chemischen, noch die biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen rechtfertigen die Annahme, dass solche Derivate des 3-Keto-5-oxy-androstans als androgen wirksame Verbindungen in Testesextrakten vorliegen könnten.

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