

SUMMARY.

The activities of CoA, dephospho CoA and 4-phosphopantetheine as cofactors in the oxidation of α -ketoglutarate and in the acetylation of p-aminoazobenzene are compared.

In the oxidation of α -ketoglutarate (optical test of *Von Korff*) dephospho CoA may replace CoA only when it is added in rather high concentrations (0,1 – 0,2 μ mols/ml). Phosphopantetheine is inactive.

When acetyl CoA and acetyl dephospho CoA are incubated, in the presence of p-aminoazobenzene, with a fractionated pigeon liver extract (freed from the CoA synthetizing enzymes), CoA and dephospho CoA show the same activity as acetyl donors. Phosphopantetheine was again inactive.

We conclude that the α -ketoglutarate oxidizing enzyme has only a slight affinity for dephospho CoA, whereas the acetyl transferring enzyme reacts with acetyl dephospho CoA as well as with acetyl CoA.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

214. Über Pyridyl-Steroide. I. ¹⁾

Über Steroide, 141. Mitteilung²⁾

von **J. Heer** und **K. Hoffmann**.

(25. VIII. 56.)

Im Zusammenhang mit unsern Arbeiten über Alkylenimin-Derivate³⁾⁴⁾ haben wir auch die Verwendung von metallorganischen Pyridin-Verbindungen, insbesondere von Pyridyl-(2)-lithium⁵⁾, studiert, um zu neuen zentralerregenden Pyridin- bzw. Piperidin-Derivaten zu gelangen. Es bestätigte sich dabei, dass sich das Pyridyl-lithium⁶⁾ unter milden Bedingungen mit Aldehyden und Ketonen umsetzt und dass sich auch mit sonst träge reagierenden Ketonen die entsprechenden Pyridyl-carbinole in ausgezeichneten Ausbeuten herstellen lassen. Es erschien uns nun reizvoll, dieses Reagens auch mit verschiedenen leicht zugänglichen Steroidketonen umzusetzen, und die neuen Pyridyl-Steroide als solche oder nach ihrer Hydrierung zu den entsprechenden Piperidin-Derivaten pharmakologisch zu prüfen. Als wir mit unsern Untersuchungen begannen, war auf dem

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. *A. Wettstein* für seine wertvollen Ratschläge.

²⁾ 140. Mitt. siehe *J. G. Llaurado, R. Neher & A. Wettstein*, Clin. chim. Acta **1**, 236 (1956).

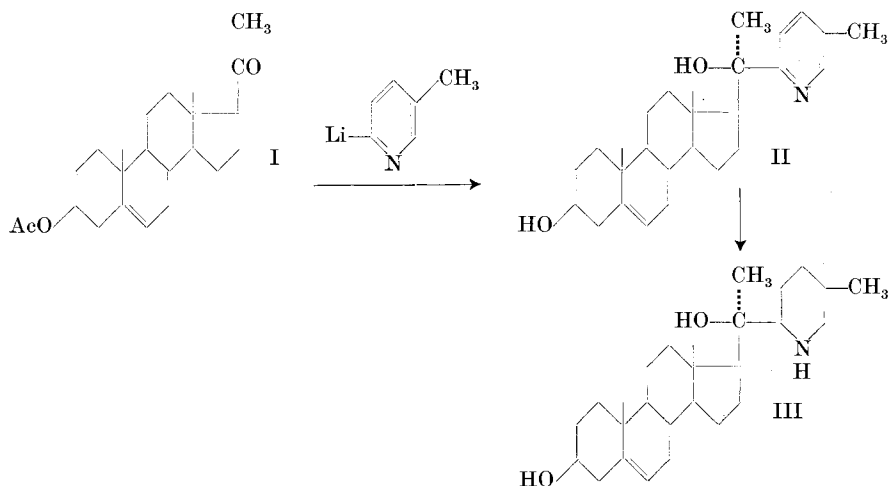
³⁾ *E. Sury & K. Hoffmann*, Helv. **37**, 3133 (1954).

⁴⁾ *J. Heer, E. Sury & K. Hoffmann*, Helv. **38**, 134 (1955).

⁵⁾ Noch unveröffentlichte Arbeiten.

⁶⁾ Betr. Pyridyl-lithium siehe z. B. *H. Gilman*, J. org. Chemistry **16**, 1788 (1951).

Steroidgebiet eine Arbeit von Uhle⁷⁾ bekannt, wonach dieser amerikanische Forscher ausgehend von Pregnenolon (I) mittels 5-Methyl-2-lithio-pyridin zum Carbinol II und aus letzterem zum entsprechenden Methyl-piperidyl-Derivat III gelangte.



Wir studierten vorerst die Reaktionen von Pyridyl-(2)-lithium mit 17-Keto-Steroiden (Tab. 1). Dehydro-epi-O-acetyl-androsteron (IV), Androsten-dion-3-enol-äthyläther (VI) und Oestron (VIII) wurden mittels Pyridyl-lithium (Py-Li) in die entsprechenden 17 α -Pyridyl-(2')-17 β -hydroxy-Steroide Va, VII und IX verwandelt. In Analogie zu den Grignardierungen von Keto-Steroiden mittels Alkylmagnesiumhalogeniden⁸⁾ und auch mit Methyl-lithium⁹⁾ nehmen wir an, dass der Pyridylrest vorzugsweise in α -Stellung am C-17 angelagert wird. Die entsprechenden isomeren 17 β -Pyridyl-Verbindungen konnten wir bis jetzt nicht nachweisen.

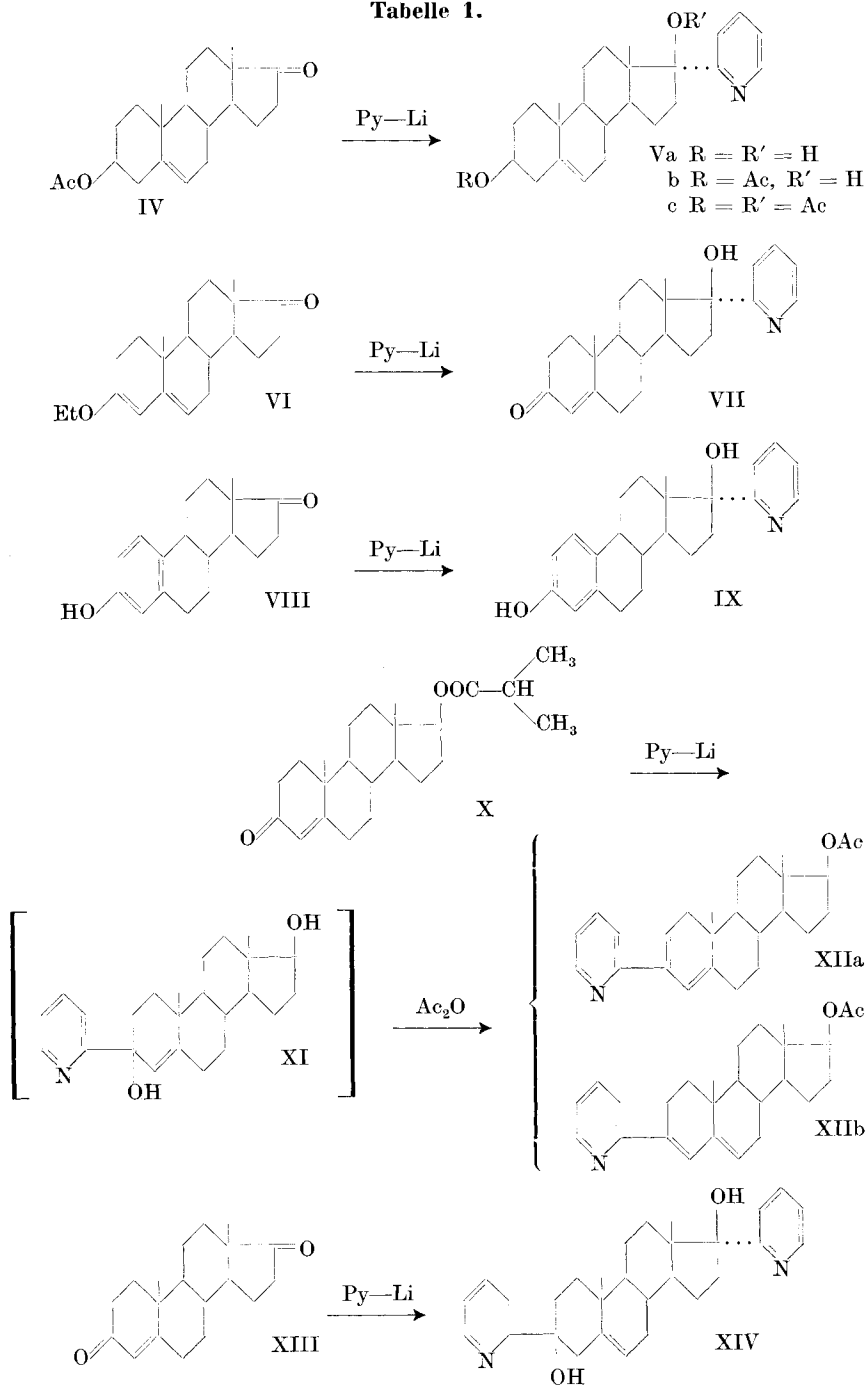
Die Acetylierung von Va in der Kälte führte zum 3-Monoacetyl-derivat Vb; in der Wärme dagegen entstand auch das 3,17-Diacetyl-derivat Vc. Das 17 α -Pyridyl-(2')-testosteron (VII) und das 17 α -Pyridyl-(2')-oestradiol (IX) sind im Kapaunen- bzw. im *Allen-Doisy*-Test völlig unwirksam. Offenbar hat also die Einführung des Pyridinrestes in die hochwirksamen Ausgangsketone den völligen Verlust der Keimdrüsenhormonwirkung zur Folge. Dieses Ergebnis war nicht ohne weiteres vorauszusehen, sind doch die entsprechenden 17 α -Alkyl-Steroide zum Teil hochwirksame Substanzen. Behandelte man O-Isobutyryl-testosteron (X) mit Pyridyl-lithium, so gewann man über das nicht isolierte Zwischenprodukt XI bei der Acetylierung

⁷⁾ F. C. Uhle, J. Amer. chem. Soc. **73**, 883 (1951).

⁸⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg & H. R. Rosenberg, Helv. **18**, 1487 (1935).

⁹⁾ E. Haack, G. Stoeck & H. Voigt, Naturw. **41**, 429 (1954); C. W. Greenhalgh, H. B. Henbest & E. R. Jones, J. chem. Soc. **1951**, 1190.

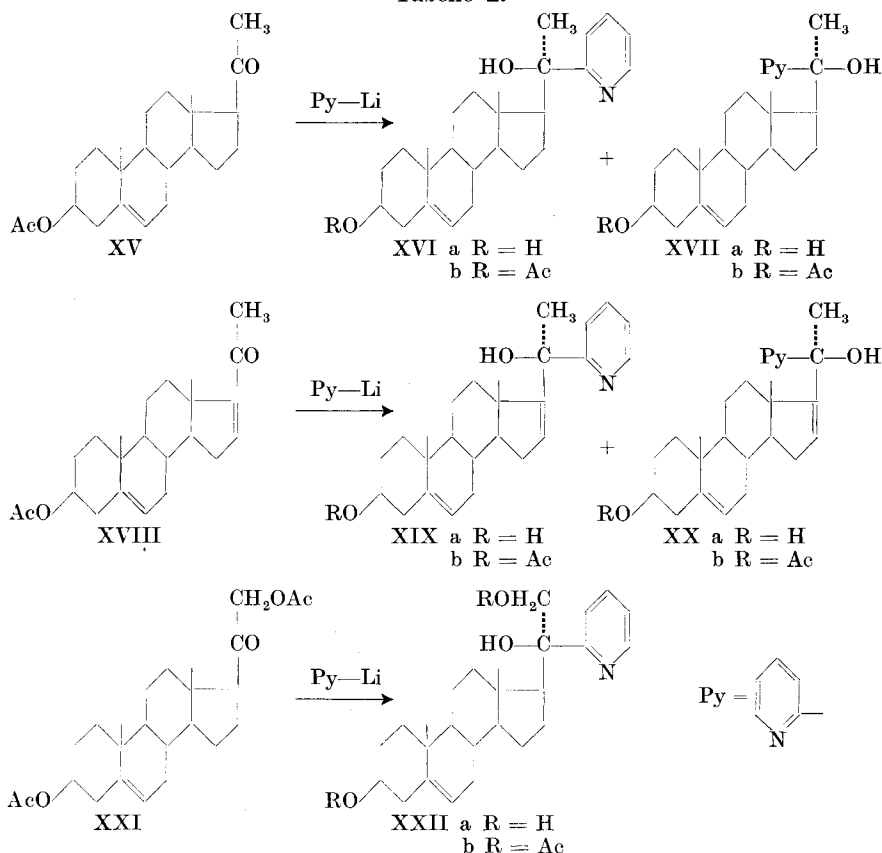
Tabelle 1.



ein Wasserabspaltungsprodukt, 3-Pyridyl-(2')-17-acetoxy-androsta- dien, mit einer hohen Absorption bei 304 $m\mu$, welchem man Formel XIIa oder XIIb¹⁰⁾ zuteilen kann. Im Gegensatz dazu wird bei der Herstellung und Aufarbeitung des Δ^5 (⁷)-3 ξ , 17 p -Dihydroxy-3 ξ , 17 α - di-(pyridyl-(2'))-androstens (XIV) aus Androstendion (XIII) die Hydroxygruppe am C-3 nicht leicht abgespalten¹¹⁾. Im UV.-Spektrum fehlt demnach die hohe Bande bei 304 $m\mu$.

Etwas komplizierter (Tab. 2) liegen die Verhältnisse bei der Um- setzung der 20-Keto-Steroide XV, XVIII und XXI mit Pyridyl- lithium¹²⁾. Hier erlaubt die freie Drehbarkeit der Seitenkette eher

Tabelle 2.



¹⁰⁾ Da uns der Einfluss einer Pyridyl-(2)-Gruppe auf ein konjugiertes System in bezug auf die Absorption im UV. noch zu wenig bekannt ist, wollen wir die Frage der Lage der Doppelbindungen in unserer Verbindung offen lassen.

¹¹⁾ Auch nicht unter milden Acetylierungsbedingungen.

¹²⁾ Soeben erschien nun das U.S.-Patent Nr. 2.750.380 der Firma Searle & Co., worin u. a. Umsetzungen von Pyridyl-lithium mit Δ^5 ; ¹⁶-Pregнадien-3 β -ol-20-on beschrieben werden. Die diesbezüglichen Angaben in diesem Patent stimmen mit den unsrigen überein.

die Bildung von C-20-isomeren Pyridylcarbinolen als dies bei der C-17-Ketogruppe der Fall ist. In der Tat liessen sich, ausgehend von Δ^5 -Pregnen-3 β -acetoxy-20-on (XV), die beiden 20-isomeren Δ^5 -3 β ,20-Dihydroxy-20-pyridyl-(2')-pregnene (XVIa und XVIIa) bzw. ihre 3-O-Acetyl-derivate XVIb und XVIIb im Verhältniss von 10:1 fassen. Man darf hier wohl annehmen, dass der verhältnismässig grosse Pyridylrest vorzugsweise unter Bildung des Δ^5 -3 β ,20 β -Dihydroxy-20 α -pyridyl-(2')-pregnens (XVI) an die Seitenkette der Steroidmolekel herantritt.

Im $\Delta^{5:16}$ -Pregnen-3 β -acetoxy-20-on (XVIII) liegt die Seitenkette eher in der Ebene der Steroidmolekel, so dass eine sterische Beeinflussung der Orientierung an C-20 von Seiten der angulären Methylgruppe am C-13 sich weniger stark auswirkt als im obigen Fall. In der Tat erhält man bei der Umsetzung mit Pyridyl-lithium die beiden isomeren $\Delta^{5:16}$ -3 β ,20-Dihydroxy-20-pyridyl-(2')-pregnadiene (XIXa und XXa) nebeneinander¹³).

Bei der Umsetzung von Δ^5 -3 β ,21-Diacetoxy-pregnen-20-on (XXI) mit Pyridyl-lithium konnten wir bis jetzt nur eines der isomeren Δ^5 -3 β ,20,21-Trihydroxy-20-pyridyl-(2')-pregnene (XXIIa) bzw. dessen 3,21-Di-O-acetyl-derivat XXIIb isolieren.

Die Hydrierungen der Pyridyl-Steroide Va, XVIb und XXIIb (Tab. 3) mittels Platin in Eisessig führten unter Aufnahme von je 4 Mol. Wasserstoff zu den gesättigten Piperidin-Derivaten XXIIIa, XXVII und XXVIII. Wie zu erwarten war, entstanden Gemische, aus welchen wir bisher nur eine einheitliche Form isolieren konnten. In Analogie zu bekannten Beispielen nehmen wir an, dass in unseren neuen Piperidyl-Steroiden die Ringe A und B transverknüpft sind. Dagegen lässt sich über die Konfiguration des bei der Hydrierung des Pyridinkerns an der Verknüpfungsstelle mit der Steroidmolekel entstehenden neuen Asymmetriezentrums nichts aussagen.

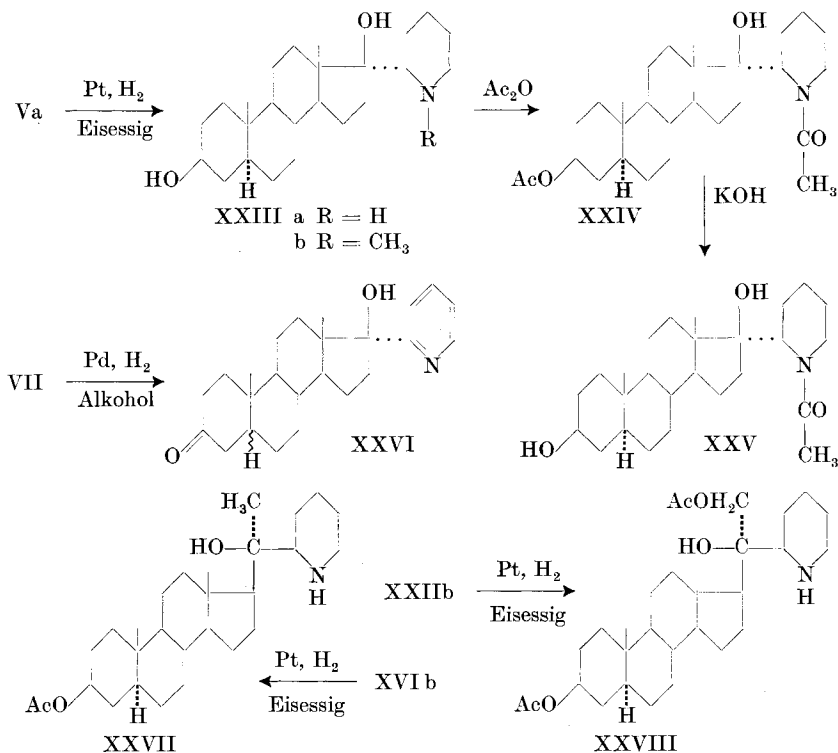
Das freie 3 β ,17 β -Dihydroxy-17 α -piperidyl-(2')-androstan (XXIIIa) ging bei der Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin in das N-Acetyl-3-O-acetyl-derivat XXIV und durch partielle alkalische Verseifung in das N-Acetyl-3 β ,17 β -dihydroxy-17 α -piperidyl-(2')-androstan (XXV) über. Ferner bereiteten wir aus XXIIIa das N-Methyl-Derivat XXIIIb. Die neuen Piperidyl-Derivate liessen sich in ihre Hydrochloride überführen, die sich durch gute Kristallisationsfähigkeit auszeichnen.

Durch partielle Hydrierung des 17 α -Pyridyl-(2')-testosterons (VII) in Alkohol mittels Palladium und Wasserstoff gewannen wir ein gesättigtes 17 α -Pyridyl-(2')-Steroidketon (XXVI). Die Frage, ob

¹³ In diesem Zusammenhang weisen wir auf einen interessanten Befund von E. Shapiro [J. Amer. chem. Soc. 77, 2912 (1955)] hin, wonach $\Delta^{5:16}$ -Pregnen-3 β -ol-20-on (XVIII) mittels Lithiumaluminiumhydrid nur zur 20 α -Hydroxy-Verbindung reduziert wird.

XXVI der Androstan- oder der Testanreihe angehört, wollen wir noch offenlassen.

Tabelle 3.



Über weitere Resultate der biologischen Prüfung soll an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil¹⁴⁾.

Reaktionen mit Pyridyl-(2)-lithium.

Grundsätzlich stellten wir stets frische Phenyl-lithium-Lösungen her, indem wir die berechnete Menge Lithiumdraht unter Stickstoff in abs. Äther zerschnittelten und die betreffende Menge Brombenzol in Äther derart zutropfen liessen, dass die Reaktionslösung bei leichtem Sieden blieb. Dann kühlte man auf -30° ab und liess — stets unter Stickstoff und gutem Rühren — die berechnete Menge 2-Brompyridin in Benzol zufließen. Dabei entstand eine braunrote Lösung, zu der wir nach Ablauf von $\frac{1}{2}$ Std. die ätherische oder benzolische Lösung unserer Steroid-Ketone zufließen liessen. Wir machten dabei die Erfahrung, dass es vorteilhafter ist, die Acetylderivate zu verwenden, statt die schwer löslichen freien Hydroxy-Derivate. Die 3-O-Acetylgruppe reagierte mit dem Pyridyl-lithium unter Bildung des Dipyridyl-(2)-methanols, welches man gegebenenfalls aus dem Reaktionsgemisch im Hochvakuum bei $120-130^\circ/0,1$ mm abdestillieren konnte.

¹⁴⁾ Sämtliche Smp. sind korrigiert. — Die Ausführung der Analysen erfolgte in unserem mikroanalytischen Laboratorium, wofür wir Herrn Dr. *H. Gysel* unsern besten Dank aussprechen.

Die Aufarbeitung führten wir gewöhnlich so durch, dass nach beendeter Reaktion 2-n. Salzsäure und bei Entstehung schwerlöslicher Hydrochloride Methanol zugegeben wurde. Aus den sauren Lösungen fällt man dann die Pyridyl-Steroide mittels wässrigem Ammoniak.

Δ^5 -3 β , 17 β -Dihydroxy-17 α -pyridyl-(2')-androsten (V): Zur Pyridyl-lithium-Lösung aus 6,4 g Lithium unter 200 cm³ Äther, 74 g Brombenzol in 200 cm³ Äther und 74 g Brompyridin in 200 cm³ Benzol liess man innert 60 Min. bei -30° bis -40° eine Lösung von 33 g Dehydro-epi-3-O-acetyl-androsteron (IV) in 200 cm³ Benzol zufließen. Die Aufarbeitung ergab 42 g Rohbase. Man nahm sie in einer Lösung von 200 cm³ Äther und 50 cm³ Isopropyläther auf, worauf nach einigem Stehen 24 g Kristalle Va vom Smp. 184—190° anfielen. Zur Analyse wurde eine Probe aus Aceton-Methanol umgelöst: Smp. 199—201°. $[\alpha]_D^{23} = -53^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,97 in Chloroform).

C₂₄H₃₃O₃N Ber. C 78,43 H 9,05% Gef. C 78,43 H 9,20%

Die übliche Acetylierung in Pyridin-Acetanhydrid bei 24° lieferte das 3-Mono-O-acetylderivat Vb vom Smp. 146—147°.

C₂₆H₃₅O₃N Ber. C 76,24 H 8,61 N 3,42%
Gef. ,, 76,03 ,, 8,62 ,, 3,48%

Das 3,17-Di-O-acetylderivat Vc erhielten wir, indem eine Lösung von 400 mg Va in 10 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 10 Std. im Bad von 150° erhitzt wurde. Die Aufarbeitung ergab 480 mg Rohprodukt. Fraktionierte Kristallisation ergab neben etwas 3-Acetat Vb 200 mg Δ^5 -3 β , 17 β -Diacetoxy-17 α -pyridyl-(2')-androsten (Vc) vom Smp. 204—206°. $[\alpha]_D^{24} = -8^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,961 in Alkohol).

C₂₈H₃₇O₄N Ber. C 74,47 H 8,26 N 3,10%
Gef. ,, 74,22 ,, 8,32 ,, 3,22%

17 α -Pyridyl-(2')-testosteron (VII): Zu einer Pyridyl-lithium-Lösung aus 1,6 g Lithium unter 200 cm³ Äther, 18 g Brombenzol in 270 cm³ Äther und 18 g 2-Brompyridin in 100 cm³ Äther tropfte man bei -35° eine Lösung von 13,62 g Δ^5 -Androstendion-3-enol-äthyläther (VI) in 140 cm³ Benzol. Die Aufarbeitung ergab 14,1 g Rohbase. Aus Aceton erhielt man das reine 17 α -Pyridyl-(2')-testosteron (VII) in kurzen Stäbchen vom Smp. 193—195°. $[\alpha]_D^{23} = +81^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,1844 in Alkohol).

C₂₄H₃₁O₂N Ber. C 76,86 H 8,55 N 3,84%
Gef. ,, 76,66 ,, 8,30 ,, 3,97%

17 α -Pyridyl-(2')-oestradiol (IX): Zu einer Pyridyl-lithium-Lösung, hergestellt aus 0,42 g Lithium, 5 g Brombenzol, 4,8 g 2-Brompyridin in 40 cm³ Äther, gab man bei -5° eine Lösung von 2,7 g Oestron in 80 cm³ Dioxan. Nach Stehen über Nacht arbeitete man in gewohnter Weise auf und gewann neben 1,8 g Oestron 1,6 g basische Anteile, welche nach chromatographischer Reinigung an 20 g Aluminiumoxyd 650 mg 17 α -Pyridyl-(2')-oestradiol (IX) vom Smp. 124—125° lieferten. $[\alpha]_D^{23} = +54^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,84 in Alkohol).

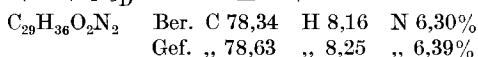
C₂₃H₂₇O₂N Ber. C 79,05 H 7,79 N 4,01%
Gef. ,, 79,29 ,, 7,87 ,, 4,00%

$\Delta^{3,5}$ -3-Pyridyl-(2')-17-acetoxy-androstadien (XII): Zur Pyridyl-lithium-Lösung aus 3,2 g Lithium, 400 cm³ Äther, 37 g Brombenzol in 100 cm³ Benzol und 37 g 2-Brompyridin gab man 17,9 g O-Isobutyryl-testosteron in 200 cm³ Benzol bei -30°. Rohprodukt: 17,8 g Rohbase; diese wurden in 30 cm³ Pyridin und 15 cm³ Acetanhydrid 12 Std. bei 24° stehengelassen. Die Aufarbeitung ergab nur 4,1 g XII in Blättchen vom Smp. 148—150°. $[\alpha]_D^{23} = -162^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,957 in Chloroform). $\lambda_{\max} = 304 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 19300$.

C₂₆H₃₃O₂N Ber. C 79,75 H 8,50 O 8,17 N 3,58%
Gef. ,, 79,73 ,, 8,62 ,, 8,36 ,, 3,55%

Δ^5 -3, 17 α -Dipyridyl-(2', 2'')-3, 17 β -dihydroxy-androsten (XIV): Ansatz: 2,1 g Lithium, 250 cm³ Äther, 100 cm³ Benzol, 24 g Brombenzol, 24 g 2-Brompyridin und 14,25 g Androstendion in 100 cm³ Benzol.

16,7 g Rohbase wurden in 20 cm³ Aceton gelöst, mit 300 cm³ Isopropyläther verdünnt und durch Tierkohle filtriert. Nach dem Eindampfen kristallisierte man den Rückstand aus Aceton-Isopropyläther um. Ausbeute 6,8 g farbloses Kristallinat XIV vom Smp. 188—190° (180°). $[\alpha]_D^{25} = +119^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,048 in Alkohol).



Man liess 200 mg XIV in 2 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 2 Std. bei 24° stehen. Die Aufarbeitung gab 180 mg Ausgangsmaterial zurück.

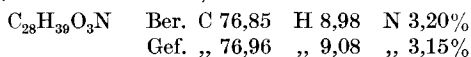
*Δ*⁵-3β, 20-Dihydroxy-20-pyridyl-(2)-pregnen (XVIa und XVIIa):

a) Pyridyl-lithium-Lösung: 1,9 g Lithium, 300 cm³ Äther, 21 g Brombenzol und 21 g Brompyridin in 150 cm³ Benzol.

b) Dazu liess man bei -30° eine Lösung von 10,7 g *Δ*⁵-Pregnen-3-acetoxy-20-on in 150 cm³ Benzol inert 50 Min. zufließen.

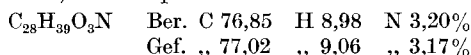
c) Aufarbeitung: Zusatz von 200 cm³ 2-n. Salzsäure und 450 cm³ Methanol; im Scheidetrichter trennen und Fällen der Rohbase mit verd. Ammoniak. Die schwerlösliche Rohbase wurde in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Eindampfen der Lösung blieben 15 g Rückstand (XVIa und XVIIa) zurück. Man schwemmte ihn in 70 cm³ Isopropyläther auf und nutschte von 9,02 g ungelöstem Kristallinat XVIa ab. Umgelöst aus Aceton-Methanol erhielt man Blättchen vom Smp. 236—238° (Ausbeute 8,2 g).

Eine Probe von XVIa, acetyliert, ergab Blättchen vom Smp. 235—238° (XVIb). $[\alpha]_D^{23} = -79^{\circ}$ (c = 1,0035 in Chloroform).



Das Isopropyläther-Filtrat von XVIa wurde eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum (Kugelrohr, 0,1 mm Druck, Bad 120°) vom Dipyridyl-methanol befreit. Es blieben 3,5 g bräunliches Harz zurück, welches man vorerst in 10 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid 14 Std. stehen liess. Die Aufarbeitung ergab 3,5 g Rohkristallinat.

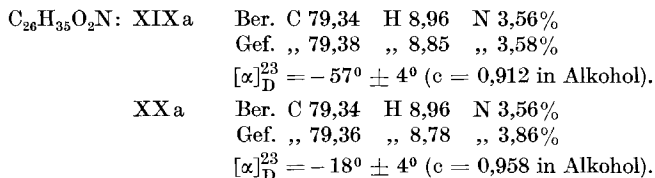
Nach sorgfältiger fraktionierter Kristallisation aus Aceton-Methanol erhielten wir 800 mg Kristalle (XVIIb) vom Smp. 178—180°.



*Δ*⁵:16-3β, 20-Dihydroxy-20-pyridyl-(2')-pregnadiene XIX und XX: *Ansatz*: 1,6 g Lithium, 21 g Brombenzol, 300 cm³ Äther und 21 g 2-Brompyridin in 100 cm³ Benzol. 10,7 g *Δ*⁵:16-3-Acetoxy-pregnadien-20-on (XVIII).

Aufarbeitung: Zur Reaktionsmischung gab man 200 cm³ 2-n. Salzsäure, trennte die saure wässrige Schicht im Scheidetrichter ab und versetzte letztere mit verd. Ammoniak. Die Rohbase wurde in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen engte man die Ätherlösung auf etwa 50 cm³ ein, worauf sich nach 12 Std. Stehen 9,2 g Kristalle vom Smp. 155—180° abschieden. Fraktionierte Kristallisation aus Methanol ergab zuerst das Isomere XIXa vom Smp. 185—187° (3,1 g). Acetylierung ergab das 3-O-Acetylderivat XIXb vom Smp. 160—161°.

Aus den Mutterlaugen gewann man das Isomere XXa vom Smp. 178—180° (1,10 g). Die Mischprobe schmolz zwischen 165—175°. Das in üblicher Weise hergestellte 3-O-Acetylderivat XXb schmolz bei 176°.



$C_{28}H_{37}O_3N$: XIX b	Ber. C 77,20	H 8,56	N 3,22%
	Gef. „ 77,20	„ 8,43	„ 3,48%
	$[\alpha]_D^{23} = -52^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,006 in Chloroform).		
XX b	Ber. C 77,20	H 8,56	N 3,22%
	Gef. „ 77,11	„ 8,43	„ 3,48%
	$[\alpha]_D^{25} = -31^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,095 in Chloroform).		

Δ^5 -3 β , 20, 21-Trihydroxy-20-pyridyl-(2')-pregnen (XXII): Zu einer Pyridyl-lithium-Lösung aus 2,1 g Lithium, 200 cm³ Äther, 24 g Brombenzol und 24 g 2-Brompyridin in 100 cm³ Benzol gab man innert 30 Min. bei -30° bis -40° eine Lösung von 10,4 g Δ^5 -3 β , 21-Diacetoxy-pregnen-20-on (XXI) und rührte anschliessend 3 Std. bei -40° weiter. Die normale Aufarbeitung lieferte 9,2 g Rohbase, welche, mittels 50 cm³ Pyridin und 15 cm³ Acetanhydrid acetyliert, in das Δ^5 -3 β , 21-Diacetoxy-20-hydroxy-20-pyridyl-(2')-pregnen (XXIIb) überging. Aus Methanol kristallisierte es in Blättchen vom Smp. 159—160° (Ausbeute 6,4 g). $[\alpha]_D^{25} = -46^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 0,888 in CHCl₃).

$C_{30}H_{41}O_5N$	Ber. C 72,69	H 8,34	N 2,83%
	Gef. „ 72,78	„ 8,41	„ 2,67%

Hydrierungen.

1. Hydrierung von Va zu 3 β , 17 β -Dihydroxy-17 α -piperidyl-androstan (XXIIIa): Eine Lösung von 3,67 g der 17 α -Pyridyl-Verbindung Va in 72 cm³ Eisessig wurde in Gegenwart von 300 mg Platin-Katalysator bei 50° unter Wasserstoff geschüttelt. Innert 2 Std. wurde die für 4 Mol. berechnete Menge (927 cm³) Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Filtrieren und Eindampfen der Reaktionslösung versetzte man den Rückstand mit Wasser und anschliessend die klare Lösung mit verd. wässrigem Ammoniak. Die anfallende Rohbase (3,7 g) wurde aus Aceton umkristallisiert, wobei 2,90 g Nadeln (XXIIIa) vom Smp. 192—194° erhalten wurden.

$C_{24}H_{41}O_2N$	Ber. C 76,75	H 11,00	N 3,73%
	Gef. „ 76,05	„ 11,01	„ 3,74%

Das mittels alkoholischer Salzsäure hergestellte Hydrochlorid kristallisierte aus Essigester in schönen Nadeln vom Smp. über 260°.

$C_{24}H_{42}O_2NCl$	Ber. C 69,95	H 10,27	Cl 8,61%
	Gef. „ 69,69	„ 10,47	„ 8,52%

Acetylierung von 5 g der Piperidyl-Verbindung (XXIIIa) in 20 cm³ Pyridin und 10 cm³ Acetanhydrid ergab 6,99 g nichtbasisches Material, welches aus Methanol umgelöst 4,25 g Kristalle vom Smp. 220—223° lieferte. Sie stellen das N-Acetyl-3 β -acetoxy-17 β -hydroxy-17 α -piperidyl-(2')-androstan (XXIV) dar. $[\alpha]_D^{23} = +6^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,139 in Chloroform).

$C_{28}H_{45}O_4N$	Ber. C 73,16	H 9,87	N 3,05
	Gef. „ 73,30	„ 9,43	„ 3,08

5 g der Diacetyl-Verbindung XXIV wurden in einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd, 50 cm³ Methanol und 10 cm³ Wasser 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Anschliessend destillierte man das Methanol im Vakuum ab, versetzte den Rückstand mit verd. Salzsäure und nutschte das Verseifungsprodukt ab.

Aus Alkohol umkristallisiert schmolzen die glänzenden Blättchen des N-Acetyl-3 β , 17 β -dihydroxy-17 α -piperidyl-(2')-androstans (XXV) bei 205°.

$C_{26}H_{43}O_3N$	Ber. C 74,77	H 10,38	N 3,35%
	Gef. „ 74,78	„ 10,45	„ 3,45%

Zur Herstellung der N-Methyl-Verbindung XXIIIb erhitzte man 3 g XXIIIa in einer Lösung von 3 cm³ 40-proz. Formaldehyd und 3 cm³ Ameisensäure 4 Std. im Bad von 120°. Die erhaltene Rohbase wurde in das Hydrochlorid übergeführt. Aus Methanol-

Essigester kristallisierte das Hydrochlorid des N-Methyl-3 β , 17 β -dihydroxy-17 α -piperidyl-(2')-androstans (XXIIIb) in Nadeln vom Smp. über 260°.

$C_{25}H_{44}O_2NCl$ Ber. C 70,47 H 10,41% Gef. C 70,23 H 10,24%

2. Partielle Hydrierung von 17 α -Pyridyl-testosteron (VII) zu 17 α -Pyridyl-(2')-androstan-17-ol-3-on (XXVI): 14,6 g 17 α -Pyridyl-(2')-testosteron in 400 cm³ Feinsprit wurden in Gegenwart von 800 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle unter Wasserstoff geschüttelt. Innert 5½ Std. wurden bei 24° 901 cm³ Wasserstoff — entsprechend 2 Mol. — aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung ergab 15 g harziges Rohprodukt, welches aus Benzol-Petroläther kristallisierte. Dieses Kristallisat schmolz bei 98—104°, wobei Kristall-Benzol entwich. Nach vorsichtigem Trocknen im Hochvakuum gewann man ein Kristallisat vom Smp. 146—148°, welches das gesuchte 17 α -Pyridyl-(2')-androstan-17-ol-3-on darstellte (XXVI). $[\alpha]_D^{26} = +41^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,177 in Alkohol).

$C_{24}H_{33}O_2N$ Ber. C 78,43 H 9,05 N 3,81%
Gef. „ 78,52 „ 8,91 „ 3,95%

3. 3 β -Acetoxy-20-hydroxy-20-piperidyl-(2')-allo-pregnan (XXVII) aus XVIb: Eine Lösung von 2,18 g XVIb in 40 cm³ Eisessig wurde in Gegenwart von 300 mg Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt. Innert 7 Std. wurden 426 cm³ Wasserstoff, entsprechend 4 Mol., aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung ergab 2,1 g Rohbase. Aus Aceton kristallisierte XXVII in kleinen Blättchen vom Smp. 189—192°.

$C_{28}H_{47}O_3N$ Ber. C 75,46 H 10,63 N 3,14%
Gef. „ 75,78 „ 10,78 „ 3,08%

4. 3 β , 21-Diacetoxy-20-hydroxy-20-piperidyl-(2')-allo-pregnan (XXVIII) aus XXIIb: 4,95 g XXIIb wurden in 80 cm³ Eisessig in Gegenwart von 300 mg Platinoxid hydriert. Nach der Aufnahme von 900 cm³ Wasserstoff filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und isolierte mittels wässrigem Ammoniak 5,0 g Rohbase als Harz. Letzteres wurde direkt in das Hydrochlorid von XXVIII übergeführt; Smp. über 260°.

$C_{30}H_{50}O_5NCl$ Ber. C 66,70 H 9,33%
Gef. „ 66,67 „ 9,33%

Zusammenfassung.

Es werden Umsetzungen von Pyridyl-lithium mit verschiedenen Ketonen der Steroid-Reihe beschrieben. Einige der neuen Pyridyl-Steroide wurden zu den entsprechenden Piperidin-Derivaten hydriert.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.