

## 80. Steroide und Sexualhormone.

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

### Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Geruch bei Steroiden

von V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister und P. Wieland.

(29. III. 45.)

Allgemeines. In zwei früheren Mitteilungen<sup>2)3)</sup> haben wir über die Isolierung von zwei epimeren  $\Delta^{16}$ -Androsten-olen-(3) aus Schweine-testes-Extrakten und über ihre partialsynthetische Herstellung berichtet. Beide Verbindungen zeichnen sich durch einen charakteristischen Geruch, den wir als „moschusähnlich“ beschrieben haben, aus. Einen ähnlichen Geruch besitzen auch die Dihydro-Derivate dieser ungesättigten Alkohole, die epimeren Androstan-ole-(3). Das entsprechende ungesättigte Keton, das  $\Delta^{16}$ -Androstenon-on-(3) zeigt dagegen einen anderen, ebenfalls charakteristischen Geruch, den wir weiterhin kurz als „Harngeruch“ bezeichnen wollen<sup>4)</sup>.

Die Tatsache, dass gewisse Steroide mit einer Sauerstoff-Funktion einen recht intensiven Geruch besitzen, war überraschend. Wir haben deshalb eine Reihe ähnlicher Verbindungen hergestellt, um festzustellen, durch welche konstitutiven Merkmale der Geruch in der Steroid-Reihe bedingt ist. Von vornherein war nicht zu erwarten, dass sehr viele Steroide Riechstoffeigenschaften besitzen, da bis vor kurzem keine von den bekannten Verbindungen aus dieser Gruppe durch ihren Geruch aufgefallen war.

Tatsächlich konnten wir den „moschusähnlichen“ Geruch bisher bei keiner der neu hergestellten Verbindungen wiederfinden. Schon eine Umkehrung der Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 führte von den beiden epimeren  $\Delta^{16}$ -Androsten-olen-(3) zu den praktisch geruchlosen epimeren  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-olen-(3) (V und VI). Die Dihydro-Derivate dieser Verbindungen, die Ätio-cholan-ole-(3) (VIII und IX) sind ebenfalls ohne Geruch.

Dagegen konnte der „Harngeruch“ des  $\Delta^{16}$ -Androsten-ons-(3) bei mehreren der neu untersuchten Steroide festgestellt werden. So zeigten das Androstan-on-(3) (X) und das  $\Delta^{4,16}$ -Androstadien-on-(3) (III) denselben Geruch wie das früher beschriebene  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3). Ein besonderer Einfluss der Doppelbindung in

<sup>1)</sup> 112. Mitt. Helv. **28**, 389 (1945).

<sup>2)</sup> V. Prelog und L. Ruzicka, Helv. **27**, 61 (1944).

<sup>3)</sup> V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland, Helv. **27**, 66 (1944).

<sup>4)</sup> Wegen der Schwierigkeit bei der Beschreibung von Geruchsempfindungen lässt sich die Eigenart dieser Gerüche nur unvollständig definieren, vgl. dazu Anm. 3.

$\Delta^{16}$ -Stellung oder in  $\alpha$ ,  $\beta$ -Stellung zur Keto-Gruppe auf den „Harngeruch“ konnte demnach nicht beobachtet werden. Der „Harngeruch“ des  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-ons-(3) (IV) und des Ätio-cholan-ons-(3) (VII) war dagegen bedeutend schwächer als derjenige der entsprechenden Androstan-Derivate.

Interessant ist die Beobachtung, dass das mit dem  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) isomere  $\Delta^2$ -Androsten-on-(17) (XII) ebenfalls einen schwachen, aber besonders in der Wärme sehr deutlichen „Harngeruch“ besitzt. Diese letztere Verbindung XII wurde in der letzten Zeit mehrmals aus Harn isoliert<sup>1)</sup> und dürfte für den charakteristischen Geruch gewisser Harne mitverantwortlich sein.

Einen in der Nuance etwas verschiedenen und erst in der Wärme deutlichen „Harngeruch“ zeigen weiter die Lactone XIV und XV, die sich von den intensiv riechenden  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) und Androstan-on-(3) ableiten. Es ist schon mehrmals beobachtet worden, dass beim Übergang von Ringketonen zu den entsprechenden Lactonen der typische Geruch der Ringketone erhalten bleibt<sup>2)</sup>.

Von den beiden 3-Amino- $\Delta^{16}$ -androstenen (XI), welche den moschusähnlich riechenden  $\Delta^{16}$ -Androstenolen-(3) entsprechen, konnten wir nur das eine Epimere, welches geruchlos war, herstellen. Auf die Geruchlosigkeit der Verbindungen, in welchen ein Ring aromatisch ist, wie z. B. das  $\Delta^{1,3,5}$ -Oestratrien-ol-(3) oder das  $\Delta^{1,3,5,16}$ -Oestra-tetraen-ol-(3), haben wir schon in einer früheren Mitteilung<sup>3)</sup> hingewiesen.

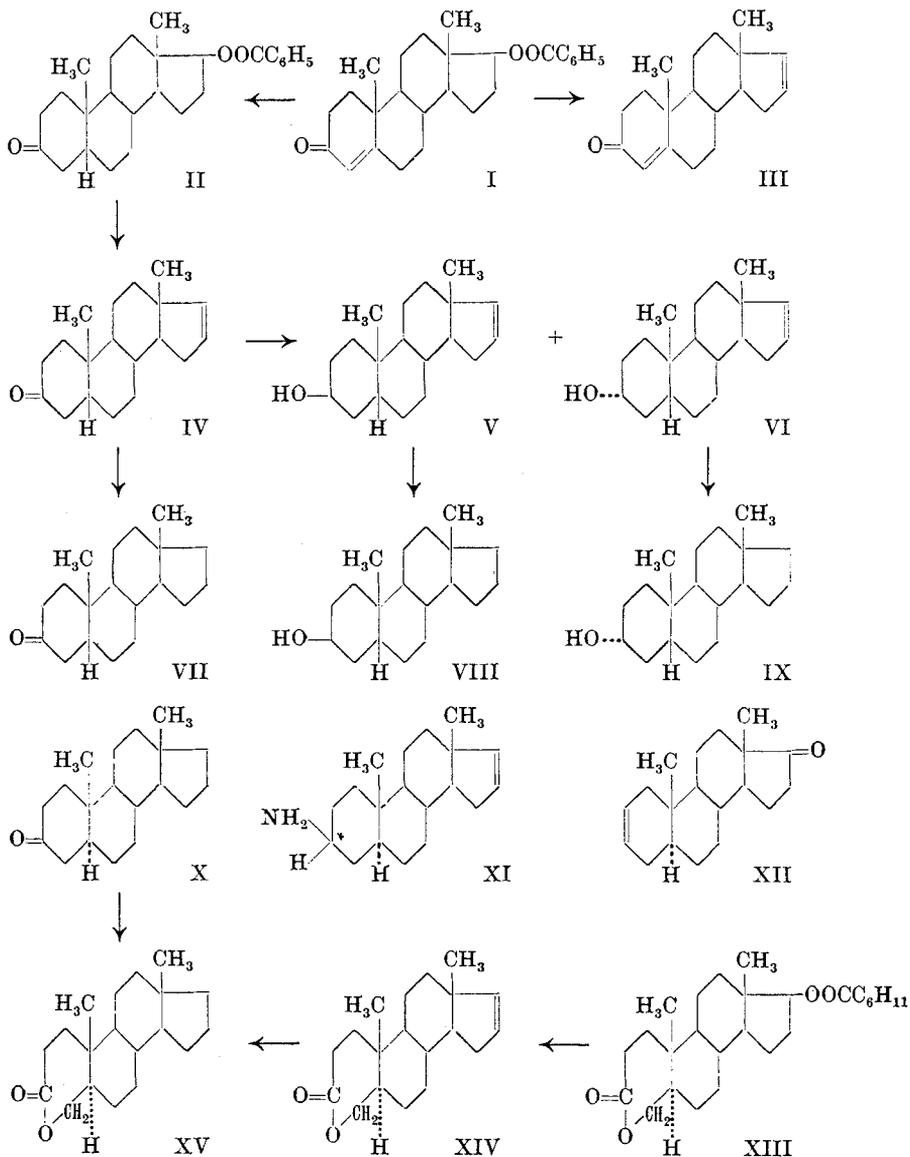
Die vorliegende Untersuchung bestätigte demnach die am Anfang ausgesprochene Vermutung, dass nur eine eng umgrenzte Gruppe von Steroiden Riechstoffeigenschaften besitzt. Der räumliche Bau der Molekel spielt dabei eine wichtige Rolle. Es ist bemerkenswert, dass der Geruch in gleichem Sinne von der Konfiguration beeinflusst wird wie die männliche Hormonwirkung. So zeigen riechende Steroide mit der Hydroxyl-Gruppe in  $3\alpha$ -Stellung einen viel intensiveren Geruch als die entsprechenden  $3\beta$ -Derivate und ebenso riechen die Androstan-Derivate viel stärker als die entsprechenden Ätio-cholan-Derivate, welche teilweise geruchlos sind. Ein analoger Einfluss der Konfiguration auf die androgene Wirkung ist schon seit langem beobachtet worden<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> H. Hirschmann, J. Biol. Chem. **136**, 483 (1940); K. Dobriner, E. Gordon, C. P. Rhoads, S. Liebermann und L. F. Fieser, Sci. **95**, 534 (1942); W. R. Fish und R. I. Dorfman, Endocrinology **35**, 23 (1944); L. L. Engel, G. W. Thorn und R. A. Lewis, Am. J. Physiol. **129**, 352 (1940).

<sup>2)</sup> Vgl. L. Ruzicka und M. Stoll, Helv. **11**, 1164 (1928) und L. Ruzicka, F. Lardon und P. Treadwell, Helv. **26**, 673 (1943).

<sup>3)</sup> V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland, Helv. **28**, 251 (1945).

<sup>4)</sup> Vgl. die zusammenfassende Darstellung von M. W. Goldberg in Ergebn. d. Vitamin- und Hormonf. **1**, 371 (1938).



Präparatives. Für die Herstellung eines Teils der erwähnten, bisher nicht beschriebenen Verbindungen diente das cis-Testosteronbenzoat I [ $\Delta^4$ -Androsten-ol-(17 $\beta$ )-on-(3)-benzoat]<sup>1)</sup> als Ausgangsmaterial. Durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat in Alkohol erhielten wir daraus im wesentlichen das Ätiocholan-ol-

<sup>1)</sup> Für die Überlassung von cis-Testosteron danken wir der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel.

(17 $\beta$ )-on-(3)-benzoat II, welches ebenfalls durch Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator und nachfolgende Oxydation mit Chromsäure gewonnen werden konnte. Durch thermische Spaltung entstand daraus das  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-on-(3) (IV). Die Reduktion der letztgenannten Verbindung mit Aluminium-isopropylat nach *Meerwein-Ponndorf* ergab ein Gemisch der beiden epimeren  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-ole-(3) (V und VI), welche mit Hilfe von Digitonin getrennt wurden. Die ungesättigten Alkohole gingen durch Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Alkohol in die entsprechenden Ätio-cholan-ole-(3) (VIII und IX) über, während das Ätio-cholan-on-(3) (VII) durch partielle Hydrierung des ungesättigten Ketons, des  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-ons-(3), mit Palladium-Bariumcarbonat in Alkohol erhalten wurde. Das  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Keton, das  $\Delta^{4,16}$ -Androstadien-on-(3) (III) wurde durch direkte thermische Spaltung des cis-Testosteron-benzoats hergestellt.

Als Ausgangsmaterial für die bisher nicht beschriebenen Verbindungen mit Androstan-Gerüst diente das Androstan-ol-(17 $\beta$ )-on-(3)-hexahydro-benzoat bzw. das aus ihm erhältliche  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3)<sup>1)</sup>. Diese letztgenannte Verbindung gab durch Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Alkohol und nachfolgende Oxydation mit Chromsäure das Androstan-on-(3) (X). Das Oxim des  $\Delta^{16}$ -Androsten-ons-(3) wurde mit Natrium und Alkohol zum 3-Amino- $\Delta^{16}$ -androsten (XI) reduziert.

Das Androstan-ol-(17 $\beta$ )-on-(3)-hexahydro-benzoat führten wir mit Benzopersäure nach *V. Burckhardt* und *T. Reichstein*<sup>2)</sup> in ein Lacton über, dem wir aus Analogiegründen die Formel XIII erteilen. Durch thermische Spaltung entsteht daraus das ungesättigte Lacton XIV, welches durch Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Alkohol das gesättigte Lacton XV gab. Diese letztere Verbindung konnte auch durch direkte Oxydation des Androstan-ons-(3) (X) mit Benzopersäure erhalten werden. Die Lactone, welche mit Benzopersäure hergestellt wurden, konnten nur sehr schwer bis zu einem konstanten Schmelzpunkt gereinigt werden. Trotzdem konnten weder durch fraktionierte Krystallisation, noch durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd, isomere Lactone aus dem Oxydationsprodukt abgetrennt werden.

Das früher mehrmals hergestellte<sup>3)</sup>  $\Delta^2$ -Androsten-on-(17) (XII) erhielten wir durch Destillation von Androsteron mit Borsäureanhydrid.

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

<sup>1)</sup> Helv. **27**, 68 (1944).

<sup>2)</sup> Helv. **25**, 1434 (1942).

<sup>3)</sup> *A. Butenandt* und *H. Dannenbaum*, Z. physiol. Ch. **229**, 206 (1934); *R. E. Marker*, *O. Kamm* und *D. M. Jones*, Am. Soc. **59**, 1365 (1937); *H. Hirschmann*, J. Biol. Chem. **136**, 492 (1940).

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

#### cis-Testosteron-benzoat (I).

10 g cis-Testosteron vom Smp. 218—220° wurden in 75 cm<sup>3</sup> Methylendichlorid mit 12,5 g Benzoylchlorid und 6 g absolutem Pyridin unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Stunde am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde zuerst auf dem Wasserbad und nachher am Vakuum vom Lösungsmittel befreit, mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt.

Die Ätherauszüge wurden mit verdünnter Salzsäure bis zum Verschwinden des Pyridingeruches und mit verdünnter Natronlauge zur Entfernung des überschüssigen Benzoylchlorids geschüttelt. Nachdem man bis zu neutraler Reaktion gewaschen hatte, trocknete man mit Natriumsulfat, dampfte den Äther ab und erhielt so 14 g eines gelben, öligen Rückstandes. Die durch Lösen in Benzol und Zusatz von Petroläther daraus erhaltenen Krystalle wurden abfiltriert, mit Petroläther nachgewaschen, mit 50 cm<sup>3</sup> Äther versetzt und zwei Stunden am Rückfluss erhitzt. Durch Umlösen des ungelösten Anteiles aus Äther erhielten wir 9,35 g farblose Nadeln vom Smp. 138,5—140°. Durch Waschen mit Natronlauge und Chromatographieren an Aluminiumoxyd konnten aus allen Mutterlaugen noch weitere 1,75 g eines Produktes vom Smp. 137—139° erhalten werden.

Zur Bestimmung der Drehung wurde noch zweimal aus Äther umgelöst und bei 0,01 mm und Zimmertemperatur 10 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{17} = +20,5^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,833 \text{ in Chloroform})$$

#### Ätio-cholan-ol-(17 $\beta$ )-on-(3)-benzoat (II).

a) Durch Hydrierung mit Platinoxid und Oxydation mit Chromsäure.

200 mg cis-Testosteron-benzoat wurden in 10 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 40 mg vorhydriertem Platinoxid hydriert. Die Lösung nahm innert zwei Stunden 22,7 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (0°, 760 mm; ber. für 2 Mol: 22,9 cm<sup>3</sup>) auf.

Das Hydrierungsprodukt, welches nach dem Abdampfen des Alkohols zurückblieb, wurde in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit einer Mischung von 50 mg Chromsäure in 0,1 cm<sup>3</sup> Wasser und 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Nach 15 Stunden zerstörte man den Überschuss an Chromsäure mit einigen Tropfen Alkohol, gab 20 cm<sup>3</sup> Wasser zu und schüttelte das Oxydationsprodukt mit Äther aus. Die Ätherauszüge wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielten wir 195 mg eines farblosen, krystallinen Rückstandes. Dieser wurde in 20 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol 1 : 3 gelöst und an 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) chromatographiert. Die Benzoleluate schmolzen bei 165—175°; sie wurden aus Hexan bis zum konstanten Schmelzpunkt von 181—182° umkrystallisiert; Ausbeute 130 mg.

b) Durch partielle Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat.

10,9 g cis-Testosteron-benzoat wurden mit der gleichen Menge des vorhydrierten Katalysators in alkoholischer Lösung hydriert. Nach zweimaliger Aktivierung durch Schütteln mit Luft verbrauchte die Lösung 604 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (0°, 760 mm; ber. 623 cm<sup>3</sup> für 1 Mol).

Die Lösung des Hydrierungsproduktes wurde vom Katalysator abfiltriert, zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Aus dem abfiltrierten Katalysator konnten durch Extraktion mit Äther weitere Mengen des Hydrierungsproduktes erhalten werden. Durch mehrmaliges Umlösen erhielten wir 8,5 g einer Verbindung vom Smp. 180—182°. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 1,8 g eines farblosen, krystallinen Präparates gewinnen, dessen Krystallform und Schmelzpunkt jedoch nicht einheitlich war.

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Zur Analyse wurde das in sechseckigen Platten krystallisierende Hauptprodukt noch zweimal aus Äther umgelöst und bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{17} = -21,3^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 1,295 \text{ in Chloroform})$$

3,622 mg Subst. gaben 10,474 mg CO<sub>2</sub> und 2,824 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 79,15	H 8,69%
	Gef. „ 78,92	„ 8,72%

Ätio-cholan-ol-(17β)-on-(3).

70 mg des Ätio-cholan-ol-(17β)-on-(3)-benzoats wurden mit 6 cm<sup>3</sup> 1-n. methanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Verseifungsprodukt wurde in 20 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Nach dem Eindampfen erhielt man 50 mg eines Rohproduktes, das bei 122—125° schmolz. Nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther zeigten die farblosen Platten einen Schmelzpunkt von 160—161°. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und bei 125—130° und 0,005 mm sublimiert. Das Präparat gab keine Färbung mit Tetranitromethan, jedoch eine intensive Blaufärbung nach *Kägi* und *Miescher*<sup>1)</sup>.

$$[\alpha]_D^{17} = +5,4^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,655 \text{ in Chloroform})$$

3,693 mg Subst. gaben 10,610 mg CO<sub>2</sub> und 3,397 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 78,57	H 10,41%
	Gef. „ 78,40	„ 10,29%

Δ<sup>16</sup>-Ätio-cholen-on-(3) (IV).

4 g Ätio-cholan-ol-(17β)-on-(3)-benzoat wurden nach der früher angegebenen Vorschrift<sup>2)</sup> thermisch zersetzt. Nach der Verseifung des Destillates wurde das Rohprodukt in 20 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst und an 75 g Aluminiumoxyd (Aktivität 2—3) chromatographiert. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen krystallisierten langsam und schmolzen bei 70—80°. Durch Umlösen dieser Produkte aus Petroläther erhielten wir 1,1 g der reinen Verbindung vom Smp. 85—86°. Die Benzoleluate im Gewicht von 0,7 g ergaben durch Umkrystallisieren weitere 0,20 g der reinen Substanz. Alle Mutterlaugen wurden darauf eingedampft und bei 0,01 mm und 80—100° sublimiert. Durch Umlösen des farblosen, krystallinen Sublimates erhielten wir noch 0,32 mg eines weniger reinen Präparates vom Smp. 82—84°. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Petroläther umgelöst und bei 0,01 mm und 80—90° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{16} = +31^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,652 \text{ in Chloroform})$$

3,634 mg Subst. gaben 11,171 mg CO<sub>2</sub> und 3,400 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O	Ber. C 83,76	H 10,36%
	Gef. „ 83,89	„ 10,47%

Die Verbindung gab mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung und eine violette Reaktion nach *Kägi* und *Miescher*; sie besitzt den typischen „Harngeruch“, riecht jedoch weniger intensiv als Δ<sup>16</sup>-Androsten-on-(3).

Ätio-cholan-on-(3) (VII).

Das ölige Produkt, welches durch Hydrierung von 160 mg Δ<sup>16</sup>-Ätio-cholen-on-(3) in 12 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 200 mg Palladium-Bariumcarbonat entstand, wurde in 5 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst und an 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) chromatographiert. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen, die bei 45—50° schmolzen, wurden aus wässrigem Aceton bei ~10° umkrystallisiert. Dadurch erhielten wir 60 mg eines Produktes vom Smp. 59—60°. Die farblosen Krystalle wurden zur Analyse bei 0,02 mm und 70—75° destilliert und das flüssige Destillat durch Animpfen zum Krystallisieren gebracht. Die

<sup>1)</sup> Helv. **22**, 683 (1939).

<sup>2)</sup> Helv. **27**, 68 (1944).

Verbindung riecht nur noch schwach und gibt weder mit Tetranitromethan noch nach *Kägi* und *Miescher* eine Farbenreaktion.

$$[\alpha]_D^{15} = +16,9^0 (\pm 3^0) \quad (c = 0,709 \text{ in Chloroform})$$

3,744 mg Subst. gaben 11,362 mg CO<sub>2</sub> und 3,604 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O	Ber. C 83,15	H 11,02%
	Gef. ,, 82,82	,, 10,77%

Reduktion von  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-on-(3) nach *Meerwein-Ponndorf*.

1,06 g  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-on-(3) wurden in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropylalkohol gelöst und durch Kochen mit 50 cm<sup>3</sup> Aluminium-isopropylat-Lösung reduziert. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhielten wir 1,2 g eines farblosen kristallinen Rohproduktes. Dieses wurde zur Trennung der beiden Epimeren in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 5,5 g Digitonin in 200 cm<sup>3</sup> Alkohol und 125 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, worauf eine feine, flockige Fällung entstand. Nach Stehen über Nacht wurde der Niederschlag abzentrifugiert und dreimal mit 20 cm<sup>3</sup> 80-proz. Alkohol gewaschen. Das schwerlösliche Digitonid gab nach der Zersetzung mit Pyridin und Äther das  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-ol-(3 $\beta$ ), während aus den alkoholischen Mutterlaugen das  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-ol-(3 $\alpha$ ) auf übliche Weise isoliert wurde.

$\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-ol-(3 $\alpha$ ) (VI).

Nach der Aufarbeitung der alkoholischen Mutterlaugen von dem unlöslichen Digitonid erhielten wir 0,67 g des rohen  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-ols-(3 $\alpha$ ). Durch viermaliges Umlösen aus Aceton liessen sich daraus 250 mg farbloser Nadeln vom Smp. 148,5—149,5<sup>o</sup> gewinnen, die zur Analyse bei 0,01 mm und 95—105<sup>o</sup> sublimiert wurden. Aus den Mutterlaugen konnten weitere Mengen eines weniger reinen Produktes erhalten werden. Die Verbindung gab mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung und nach *Kägi* und *Miescher* eine blaue Farbenreaktion; ein moschusartiger Geruch ist kaum feststellbar. Mit dem stereoisomeren  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\alpha$ ) wurde eine grosse Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

$$[\alpha]_D^{16} = +20,4^0 (\pm 3^0) \quad (c = 0,736 \text{ in Chloroform})$$

3,683 mg Subst. gaben 11,220 mg CO<sub>2</sub> und 3,613 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O	Ber. C 83,15	H 11,02%
	Gef. ,, 83,14	,, 10,93%

$\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-ol-(3 $\beta$ ) (V).

Aus dem abzentrifugierten, schwer löslichen Digitonid wurden nach der Zersetzung 0,38 g farblose Krystalle erhalten. Durch Umlösen aus Aceton liessen sich daraus 350 mg eines Produktes vom Smp. 123—124<sup>o</sup> gewinnen, welches mit dem stereoisomeren  $\Delta^{16}$ -Androsten-ol-(3 $\beta$ ) eine starke Schmelzpunktserniedrigung gab. Zur Analyse wurde bei 0,005 mm und 82—85<sup>o</sup> sublimiert. Die Verbindung reagierte mit Tetranitromethan positiv und gab nach *Kägi* und *Miescher* eine blaue Farbenreaktion.

$$[\alpha]_D^{16} = +15^0 (\pm 4^0) \quad (c = 0,512 \text{ in Chloroform})$$

3,730 mg Subst. gaben 11,376 mg CO<sub>2</sub> und 3,633 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O	Ber. C 83,15	H 11,02%
	Gef. ,, 83,23	,, 10,90%

Ätio-cholan-ol-(3 $\alpha$ ) (IX).

170 mg  $\Delta^{16}$ -Ätio-cholen-ol-(3 $\alpha$ ) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit 20 mg vorreduziertem Platinoxid katalytisch hydriert. In einer Viertelstunde wurden 13,9 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen (0<sup>o</sup>, 760 mm; ber. 13,9 cm<sup>3</sup>). Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lösungsmittel abgedampft und der farblose, kristallisierte Rückstand aus Aceton umgelöst. Dadurch erhielten wir 150 mg nadelförmige Krystalle vom Smp. 146—146,5<sup>o</sup>, die zur Analyse schliesslich im Hochvakuum bei 0,005 mm und 100<sup>o</sup>

sublimiert wurden. Wie erwartet, reagierte die Verbindung nicht mit Tetranitromethan und gab auch nach *Kügi* und *Miescher* keine Reaktion.

$$[\alpha]_D^{15} = +7^{\circ} (\pm 4^{\circ}) \quad (c = 0,565 \text{ in Chloroform})$$

3,770 mg Subst. gaben 11,383 mg CO<sub>2</sub> und 3,896 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O	Ber. C	82,54	H	11,67%
	Gef. „	82,40	„	11,56%

Ätio-cholan-ol-(3β) (VIII).

70 mg Δ<sup>16</sup>-Ätio-cholan-ol-(3β) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 10 mg vorreduziertem Platinoxid katalytisch hydriert. Das kristalline Hydrierungsprodukt wurde aus Aceton umgelöst und zur Analyse bei 0,01 mm und 98° sublimiert. Die in feinen Nadeln kristallisierende und bei 143—143,5° schmelzende Verbindung gab weder mit Tetranitromethan noch nach *Kügi* und *Miescher* eine Farbenreaktion.

$$[\alpha]_D^{15} = +2^{\circ} (\pm 4^{\circ}) \quad (c = 0,466 \text{ in Chloroform})$$

3,698 mg Subst. gaben 11,182 mg CO<sub>2</sub> und 3,859 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O	Ber. C	82,54	H	11,67%
	Gef. „	82,52	„	11,67%

Δ<sup>4,16</sup>-Androstadien-on-(3) (III).

Durch thermische Zersetzung von 1 g cis-Testosteron-benzoat erhielten wir, wie in anderen analogen Fällen, ein Rohprodukt, welches über Aluminiumoxyd (Aktivität 3) chromatographisch gereinigt wurde. Die aus den Petroläther-Benzoleluaten gewonnene Verbindung schmolz nach Umlösen aus Hexan bei 131,5—133,5°. Sie gab eine intensive Farbenreaktion nach *Kügi* und *Miescher* und zeigte im U.V. ein für α,β-ungesättigte Ketone charakteristisches Absorptionsmaximum bei 240 mμ, log ε = 4,25. Der „Harngeruch“ des Δ<sup>4,16</sup>-Androstadien-ons-(3) ist sehr stark. Zur Analyse wurde bei 0,005 mm und 100° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{16} = +123^{\circ} (\pm 3,5^{\circ}) \quad (c = 1,03 \text{ in Chloroform})$$

3,604 mg Subst. gaben 11,116 mg CO<sub>2</sub> und 3,083 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O	Ber. C	84,39	H	9,69%
	Gef. „	84,17	„	9,57%

Androstan-on-(3) (X).

310 mg Δ<sup>16</sup>-Androsten-on-(3)<sup>1)</sup> wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und unter Anwendung von 30 mg unter 5 cm<sup>3</sup> Eisessig vorreduziertem Platinoxid hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 4 Stunden, nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff, beendet. Das vom Katalysator abfiltrierte Hydrierungsprodukt wurde unter Rühren und Wasserkühlung tropfenweise mit einer Lösung von 110 mg Chromsäure in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Aus dem Oxydationsgemisch erhielten wir 290 mg eines neutralen kristallinen Produktes, welches zur Analyse dreimal aus Hexan umgelöst und bei 0,005 mm und 96° sublimiert wurde. Die farblosen Nadeln, welche bei 104,5—105,5° schmolzen, besitzen einen starken „Harngeruch“.

$$[\alpha]_D^{20} = +25,4^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,710 \text{ in Chloroform})$$

3,774 mg Subst. gaben 11,490 mg CO<sub>2</sub> und 3,707 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O	Ber. C	83,15	H	11,02%
	Gef. „	83,08	„	10,99%

Lacton XIII.

1 g Androstan-on-(3)-ol-(17β)-hexahydrobenzoat wurde während einer Woche mit 20 cm<sup>3</sup> einer Lösung von 567 mg Benzopersäure in Chloroform bei -10° stehen gelassen. Nach Zusatz von Äther wurde mit verdünnter Sodalösung und mit Wasser gewaschen.

<sup>1)</sup> Helv. 27, 68 (1944).

Die getrockneten Ätherlösungen hinterliessen nach dem Eindampfen 1,09 g eines farblosen, krystallisierten Rückstandes. Zur Entfernung des Ausgangsmaterials kochten wir das Rohprodukt 1 Stunde mit 1 g *Girard*-Reagens T, 2,02 g Eisessig und 20 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol. Nach der üblichen Aufarbeitung blieben 920 mg nicht umgesetzte Anteile zurück. Durch mehrfaches Umlösen aus Äther-Petroläther sowie aus Essigester-Petroläther und durch chromatographische Reinigung an Aluminiumoxyd erhielt man 335 mg feiner Nadeln vom Smp. 195,5—196°. Zur Analyse wurde während 2 Stunden bei 20° und 0,02 mm getrocknet.

$$[\alpha]_D^{16} = -36^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,788 \text{ in Chloroform})$$

3,688 mg Subst. gaben 10,144 mg CO<sub>2</sub> und 3,198 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 74,96	H 9,68%
	Gef. „ 75,07	„ 9,70%

Lacton XIV.

290 mg des Lactons XIII wurden einmal im Stickstoffstrom durch ein 10 cm langes auf 310° erhitztes Glasrohr destilliert. Die mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschene ätherische Lösung des Destillates gab nach dem Eindampfen 200 mg eines gelben, krystallisierten Rückstandes. Zur Analyse wurde aus Essigester-Petroläther und darauf aus Äther-Petroläther umgelöst. Wir erhielten so 30 mg farbloser Blättchen vom Smp. 170,5—171,5°. Durch Sublimation bei 145° und 0,01 mm stieg der Smp. auf 172,5—173°.

$$[\alpha]_D^{17} = -26,6^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,677 \text{ in Chloroform})$$

3,632 mg Subst. gaben 10,532 mg CO<sub>2</sub> und 3,187 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,12	H 9,79%
	Gef. „ 79,13	„ 9,82%

Die Verbindung gab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung und nach *Kägi* und *Miescher* eine violette Farbenreaktion. Der „Harngeruch“ war besonders in der Wärme deutlich feststellbar.

Lacton XV.

45 mg des Lactons XIV wurden in 3 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 10 mg vorreduziertem Platinoyd hydriert. Das Hydrierungsprodukt gab im Gegensatz zum Ausgangsmaterial mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Nach zweimaligem Umlösen aus Äther erhielten wir farblose Blättchen vom Smp. 184—185°, welche zur Analyse bei 0,01 mm und 124° sublimiert wurden. Der Schmelzpunkt stieg dabei auf 185,5—186°.

$$[\alpha]_D^{17} = -37,8^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,793 \text{ in Chloroform})$$

3,665 mg Subst. gaben 10,544 mg CO<sub>2</sub> und 3,418 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 78,57	H 10,41%
	Gef. „ 78,52	„ 10,44%

Dieselbe Verbindung konnte auch aus Androstan-on-(3) hergestellt werden. 140 mg Androstan-on-(3) wurden in 2 cm<sup>3</sup> Chloroform, welches 94 mg Benzopersäure enthielt, gelöst und während 48 Stunden bei -10° im Dunkeln stehen gelassen. Nach dreimaliger Umkrystallisation des Oxydationsproduktes aus Essigester und anschließender Sublimation bei 0,01 mm und 125° wurden 15 mg eines Produktes vom Smp. 180—181° erhalten, welches mit der durch Hydrierung erhaltenen Verbindung keine Schmelzpunktsniedrigung gab.

3-Amino- $\Delta^{16}$ -androsten (XI).

100 mg  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3) wurden mit einer alkoholischen Lösung von Hydroxylaminacetat (aus 200 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 600 mg Natriumacetat in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol) über Nacht stehen gelassen. Aus dem mit Wasser verdünnten Reaktionsgemisch wurde das  $\Delta^{16}$ -Androsten-on-(3)-oxim mit Äther ausgeschüttelt. Nach viermaligem

Umlösen aus Methanol schmolz die Verbindung bei 163—165°. Zur Analyse wurde bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

3,759 mg Subst. gaben 10,952 mg CO<sub>2</sub> und 3,409 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> ON	Ber. C 79,39	H 10,17%
	Gef. „ 79,51	„ 10,15%

110 mg des Oxims wurden in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol mit 1 g Natrium in der Siedehitze reduziert. Die durch Ausschütteln mit Äther erhaltene, ölige Base gab in absolut-ätherischer Lösung mit der äquivalenten Menge absolut-ätherischer Salzsäure ein festes Hydrochlorid, welches zur Analyse zweimal aus Alkohol-Äther umgelöst und dann im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet wurde. Die Verbindung gab eine blaue Farbenreaktion nach *Kügi* und *Miescher*.

$[\alpha]_D^{16} = +15^\circ (\pm 2^\circ)$  (c = 0,988 in Chloroform)

3,648 mg Subst. gaben 9,847 mg CO<sub>2</sub> und 3,481 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> NCl	Ber. C 73,63	H 10,41%
	Gef. „ 73,66	„ 10,68%

Zur Herstellung des freien Amins suspendierte man 40 mg des Hydrochlorids in 10 cm<sup>3</sup> 1-proz. Kalilauge und schüttelte die Base mit Äther aus. Der farblose, krystallisierte Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers wurde aus verdünntem Methanol umgelöst und bei 0,01 mm und 85° destilliert. Das Destillat erstarrte in der Kälte und schmolz wieder bei 64,5—66°.

3,808 mg Subst. gaben 11,636 mg CO<sub>2</sub> und 3,885 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> N	Ber. C 83,45	H 11,43%
	Gef. „ 83,39	„ 11,42%

Δ<sup>2</sup>-Androsten-on-(17) (XII).

100 mg Androsteron wurden mit 300 mg Borsäure-anhydrid innig zerrieben und das Gemisch in einem Sublimationsrohr auf 300° erhitzt. Das farblose Sublimat gab nach zweimaligem Umlösen aus Petroläther 45 mg eines in farblosen Blättchen krystallisierenden Produktes vom Smp. 104,5—105,5°. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkrystallisiert und dann bei 0,02 mm und 83° sublimiert.

$[\alpha]_D^{17} = +146^\circ (\pm 9^\circ)$  (c = 0,40 in Feinsprit)<sup>1)</sup>

3,808 mg Subst. gaben 11,675 mg CO<sub>2</sub> und 3,517 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O	Ber. C 83,76	H 10,36%
	Gef. „ 83,67	„ 10,33%

Die Verbindung besitzt einen deutlichen „Harngeruch“.

Die Analysen wurden in unserem Laboratorium von den HH. W. *Manser* und W. *Ingold* ausgeführt.

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

<sup>1)</sup> A. *Butenandt* und H. *Dannenbaum*, Z. physiol. Ch. **229**, 206 (1934): Smp. 104°; H. *Hirschmann*, J. Biol. Chem. **136**, 492 (1940): Smp. 107—109°,  $[\alpha]_D^{23} = +152^\circ$  (c = 0,5 in 95-proz. Alkohol); seine synthetischen Produkte schmolzen bei 110° und 111—114°.