

sich die anfangs nur in geringer Menge abgeschiedenen Nadeln stark vermehrt. Die Fällung wurde aufgearbeitet wie oben beim Stigmasterin-chlorhydrat beschrieben ist. Der Schmelzpunkt des trockenen Rohprodukts war 158-159° (Gef. Br. 15,1%). Umkrystallisieren aus Essigester führte zu einem bei 160,5—161° schmelzenden Produkt.

3,088 mg Subst. gaben 7,81 mg CO₂ und 2,65 mg H₂O

5,472 mg Subst. gaben 1,88 mg AgBr

10,92 mg Subst. verbrauchen beim Kochen mit 2,5 cm³ 0,3-n. alkoholischer Kalilauge 0,432 cm³ 0,1-n. Lauge.

C₃₁H₅₁O₂Br Ber. C 69,4 H 9,6 Br 14,9% Äquiv.-Gew. 268

Gef. „ 69,0 „ 9,6 „ 14,6% „ 253

Die Mikroanalysen sind in unserer Mikrochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Faurter) ausgeführt worden.

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

187. Sexualhormone X¹⁾.

Herstellung des 17-Methyl-testosterons und anderer Androsten- und Androsterivate. Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und männlicher Hormonwirkung

von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und H. R. Rosenberg.

(2. XI. 35.)

Die physiologische Untersuchung einer Reihe von Verbindungen der Androsteron- und der Testosteronreihe, die jetzt alle auf Grund unserer Sterinabbaumethode verhältnismässig leicht zugänglich geworden sind, ergab bemerkenswerte Zusammenhänge zwischen der Konstitution und der männlichen Hormonwirkung, wodurch ein weiterer Ausbau der Systematik der männlichen Hormongruppe angeregt wurde. Von besonderem Interesse waren natürlich diejenigen Verbindungen, die sich durch eine relativ starke Wirkung im Rattentest, bezogen auf gleiche Hahnenkammeinheiten, auszeichnen²⁾.

Den ersten Anstoss für die Entwicklung in letztere Richtung lieferte das von *Ruzicka* und *Wettstein*³⁾ hergestellte Androsten-3,17-dion (A I). Das wichtigste Ergebnis auf diesem Gebiete war die rasche Konstitutionsaufklärung und künstliche Herstellung des *Laqueur*'schen Testosterons²⁾. Einen weiteren Anstoss lieferte das von uns kürzlich⁴⁾ beschriebene 17-Methyl-cis-androstan-3,17-diol

¹⁾ Helv. **18**, 1483 (1935).

²⁾ Vgl. darüber Einzelheiten in Helv. **18**, 1264 und 1480 (1935).

³⁾ Helv. **18**, 986 (1935). ⁴⁾ Helv. **18**, 996 (1935).

(E III), das ein wesentlich günstigeres Verhältnis zwischen Wirkung im Ratten- und Hahnenkammtest aufwies als die entsprechende Verbindung (E II), die in der 17-Stellung keine Methylgruppe besitzt. Dadurch wurde die Herstellung des 17-Methyl-testosterons (A III) angeregt und ebenso einer Reihe anderer Verbindungen mit Alkylgruppen in der 17-Stellung, die alle zugänglich sind durch Umsetzung der 3-Oxy-17-ketoderivate (C I, D I, E I) mit *Grignard'schen* Verbindungen. Die so erhaltenen sekundär-tertiären Diole (vgl. C III und IV, D III und IV, sowie E III und IV) lassen sich dann in bekannter Weise zu den entsprechenden 3-Keto-Verbindungen vom Typus des 17-Alkyl-testosterons (A III und IV) bzw. 17-Alkyldihydro-testosterons (B III und IV) oxydieren. Im experimentellen Teil ist eine Reihe solcher Methyl- und Äthylverbindungen beschrieben.

Die bei diesen Verbindungen beobachteten physiologischen Eigenschaften machen jetzt schon ein vergleichsweises Behandeln der Zusammenhänge wünschenswert. Zur Erleichterung eines solchen Vergleiches teilen wir die zu berücksichtigenden 20 Verbindungen, die bis auf zwei Ausnahmen¹⁾ (A IV und B II) alle schon hergestellt sind, in 5 Gruppen (A—E) zu je 4 analog gebauten Vertretern ein (in jeder Gruppe mit I—IV bezeichnet). Die charakteristischen chemischen Merkmale der Einteilung sind folgende:

- Gruppe A, 4,5-ungesättigte 3-Ketoverbindungen
- Gruppe B, gesättigte 3-Ketoverbindungen
- Gruppe C, 5,6-ungesättigte 3-trans-Oxyverbindungen²⁾
- Gruppe D, gesättigte 3-trans-Oxyverbindungen²⁾
- Gruppe E, gesättigte 3-cis-Oxyverbindungen²⁾
- Verbindungen I, 17-Ketoderivate
- Verbindungen II, 17-Oxyderivate
- Verbindungen III, 17-Methyl-17-oxyderivate
- Verbindungen IV, 17-Äthyl-17-oxyderivate.

Alle von unserer Arbeitsgruppe in Zürich und Basel hergestellten Verbindungen werden zuerst von *E. Tschopp*³⁾ im Biolog. Institut der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel in orientierender, aber doch recht eingehender Weise geprüft. Die weiteren noch eingehenderen Untersuchungen haben die beiden Londoner Arbeitsgruppen im *National Institute for Medical Research* (*A. S. Parkes, R. K. Callow, A. W. Greenwood* u. A.)⁴⁾, sowie im *Lister*

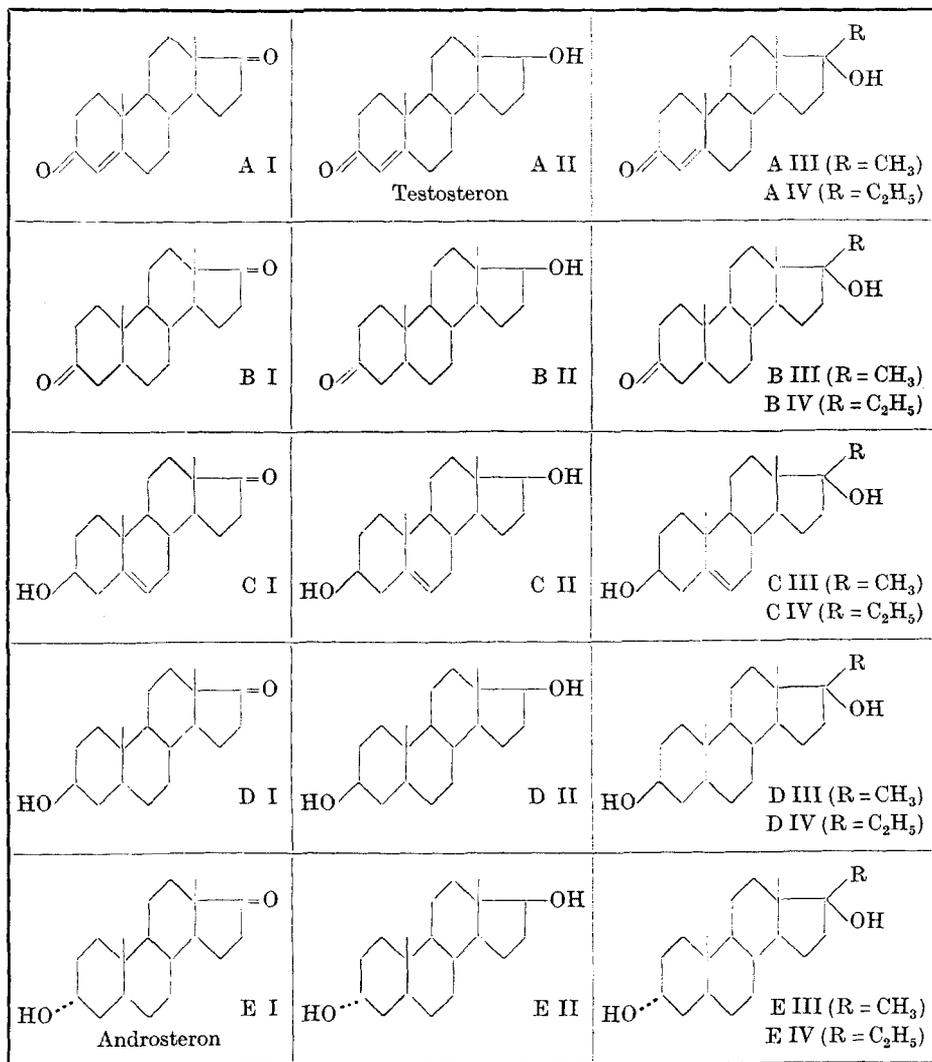
¹⁾ Über diese zwei Verbindungen wird demnächst berichtet werden.

²⁾ Mit „trans“ ist die normale Stellung des 3-Hydroxyls der natürlichen Sterine bezeichnet und mit „cis“ die epi-Stellung.

³⁾ *L. Ruzicka* und *E. Tschopp*, Schweiz. Med. Woch.-Schr. **64**, Nr. 49 (1934), *E. Tschopp*, Klin. Woch.-Schr. **14**, Nr. 30 (1935); *Nature* **136**, 258 (1935); ferner eine ausführliche im Druck sich befindende Abhandlung, Arch. internat. Pharmacodynamie et Thérapie.

⁴⁾ *A. W. Greenwood, J. S. S. Blyth, R. K. Callow*, Biochem. J. **29**, 1400 (1935); *R. K. Callow, A. S. Parkes*, Biochem. J. **29**, 1414 (1935); *R. K. Callow, R. Deanesly*, Biochem. J. **29**, 1424 (1935); *R. K. Callow, R. Deanesly*, The Lancet, **1935**, S. 77; *A. S. Parkes*, Chem. and Ind. **1935**, 928.

*Institute (V. Korenchevsky, M. Dennison)*¹⁾ übernommen. Erst lange und eingehende Untersuchungen, die an verschiedenen Arbeitsstellen ausgeführt werden, können ein klares und endgültiges Bild über die wirklichen Qualitäten der einzelnen Präparate liefern, die dann auch für die Art der klinischen Verwendung richtunggebend sein dürften: Unseren vergleichenden Betrachtungen liegen ausschliesslich die von *E. Tschopp* ermittelten Resultate zu Grunde²⁾.



¹⁾ V. Korenchevsky, Nature **135**, 434 (1935), V. Korenchevsky, M. Dennison, Proc. Roy. Soc. Med. **28**, 71 (1935); Biochem. J. **29**, 1720 (1935); J. Pathol. Bacteriol. **41**, 323 (1935), Biochem. J. **29**, 2122 (1935); V. Korenchevsky, M. Dennison, S. L. Simpson, Biochem. J. **29**, 2131 (1935).

²⁾ Vgl. die im Druck sich befindende Arbeit von Tschopp.

Tabelle 1.

Formelnummer	Hahnenkammtest (6 Tage)			Rattentest (10 Tage)				
	Hahnenkamm- heit nach <i>Tschopp</i>	Daraus berechnete internationale HKE	Reihenfolge der Wirksamkeit.	Während 10 Tagen täglich injizierte Dosis in γ	Erzieltes Gewicht der Samenblasen	Erzieltes Gewicht der Prostata	Erzieltes Gewicht des Penis	Reihenfolge der Wirksamkeit auf die Samenblasen
A I	90 γ	120 γ	8—9	50 γ	29 mg	55 mg	75 mg	
				200	90	130	98	4
A II	9	13	1	50	150	195	118	1
A III	> 9		2—3					
A IV								
B I	90	120	8—9	200	29	67	73	7
B II								
B III	11	15	2—3	50	80	184	114	
				200	255	273	117	2
B IV								
C I	140	200	10	200	14	39	56	11
				500	16	34	57	
C II	350	500	11—12	200	19	49	68	9
				500	30	50	77	
C III	450	650	15	200	35	75	80	6
C IV								
D I	600	850	16					
D II	370	520	11—12					10
D III	400	550	13—14					
D IV	400	550	13—14					
E I	70	100	7	200	20	55	61	8
				1000	136	262	109	
E II	15	23	4	200	74	140	106	5
				500	120	171	110	
E III	25	35	5—6	50	38	72	75	3
				200	125	190	113	
E IV	>15		5—6					

Gerade die Resultate der letzten Monate zeigten überaus deutlich, dass die beim Rattentest durch verschiedene Verbindungen hervorgerufenen Effekte nur unter Einhaltung ganz bestimmter Bedingungen untereinander vergleichbar sind. Es kommt dabei nicht nur auf das Alter an¹⁾, in dem die Ratten kastriert werden, und die Zeitdauer, die man nachher bis zum Beginn der Versuche vergehen lässt, sondern auch auf die Rasse der Tiere und andere Einzelheiten. Aber auch so noch können Schwankungen vorkommen, die über die normalen durchschnittlichen Abweichungen hinausgehen, so dass man die mitgeteilten Zahlen nur als vorläufige betrachten kann²⁾. Die wichtigsten Schlussfolgerungen, die man aus dem bisherigen *Tschopp*'schen Versuchsmaterial ziehen kann, gehen aber von so beträchtlichen Unterschieden in den quantitativen Wirkungen der einzelnen Präparate aus, dass spätere vielleicht nötige Korrekturen das Gesamtbild nicht wesentlich ändern dürften.

In der Tabelle 1 findet sich gruppenweise (A—E) angeordnet ein Auszug aus den von *Tschopp* bisher gefundenen Zahlenwerten, ebenso gewisse daraus berechnete oder durch Extrapolation ermittelte Zahlen³⁾.

Zur Erläuterung seien folgende Angaben gemacht. An der Konferenz zur Standardisierung der Sexualhormone im Juli 1935 in London wurde die Wirkung von 100 γ Androsteron einer Hahnenkammeinheit gleich gesetzt. Dieser Wert ist etwa 1,4 mal grösser als die bisher von uns benützte Hahnenkammeinheit nach *Tschopp*. Über die beim Rattentest eingehaltenen Bedingungen muss in der *Tschopp*'schen Arbeit nachgesehen werden. Die in der Tabelle angegebene Menge des Hormons wurde während 10 Tagen täglich injiziert.

Bei der Beurteilung des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution der Hormone und deren physiologischer Wirkung wird man folgende 3 Punkte des Baus der Molekel diskutieren müssen: 1) cis- oder trans-Konfiguration bzw. Doppelbindung am Kohlenstoffatom 5, 2) Art und Konfiguration der Substituenten am Kohlenstoffatom 3, und 3) Art der Substituenten am Kohlenstoffatom 17⁴⁾.

¹⁾ Es sei beispielsweise erwähnt, dass von einem bestimmten Zeitpunkt an bei jungen Ratten die Samenblase schneller wächst als die Prostata, so dass sie bei älteren Tieren diese an Gewicht übertrifft.

²⁾ Diese Überlegungen sind auch beim Vergleich der von uns in *Helv.* **18**, 1270—71 (1935) mitgeteilten Zahlen mit den obigen Werten nicht ausser Acht zu lassen. Gelegentliche Abweichungen lassen sich schon durch kleine Änderungen in den Versuchsbedingungen erklären.

³⁾ Für die durch Wägung ermittelten Zahlenwerte ist in den Tabellen Normaldruck gewählt, während durch Rechnung oder Extrapolation bestimmte Zahlen kursiv gedruckt sind. Die vorläufige Reihenfolge der einzelnen Hormone in ihrer Wirksamkeit bei den beiden Testmethoden ist durch fettgedruckte Zahlen angegeben.

⁴⁾ Von den Isomerenpaaren, die sich durch Stereoisomerie am Kohlenstoff 17 voneinander unterscheiden, sind bisher noch in keinem Fall beide Vertreter in reinem Zustande bekannt geworden.

Hahnenkammtest. 1) Da sich bei diesem Test die Verbindungen mit cis-Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 (Verbindungen der Koprostan-Reihe) als äusserst wenig wirksam herausgestellt hatten, wurden dieselben nicht in die Tabelle aufgenommen, ebensowenig wurden sie bisher im Rattentest untersucht¹⁾. Die trans-Konfiguration am Kohlenstoff 5 (Verbindungen der Cholestan-Reihe) oder die Anwesenheit einer Doppelbindung daselbst erwies sich dagegen als recht günstig beim Hahnenkammtest.

2) Eine cis-(epi-)ständige Hydroxylgruppe in 3 ist etwa 10—20mal günstiger als eine solche in trans-Stellung. Die Ketogruppe in 3 hat in der gesättigten Reihe einen ähnlichen Effekt wie das cis-Hydroxyl.

3) Eine sekundäre Hydroxylgruppe in 17 ist günstiger als eine tertiäre. Hydroxyl in 17 hat meistens höhere Wirksamkeit zur Folge als eine Ketogruppe. Eine Ausnahme bilden nach den vorläufigen Resultaten die ungesättigten 3-trans-Oxyverbindungen (C II und III).

Rattentest. 1) Eine Verstärkung der physiologischen Wirkung durch Anwesenheit einer Doppelbindung am Kohlenstoff 5, gegenüber analogen gesättigten Verbindungen mit trans-Konfiguration an der gleichen Stelle, ist hier im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Hahnenkammtest besonders dann stark ausgeprägt, wenn in 3 eine Ketogruppe anwesend ist. Noch deutlicher tritt die Bedeutung der Doppelbindung am Kohlenstoff 5 hervor, wenn man die Wirkung gleicher Mengen Hahnenkammheiten von ungesättigten Verbindungen im Rattentest vergleicht mit der Wirkung analog gebauter gesättigter Verbindungen (vergl. Tabelle 2).

2) Zum Unterschied vom Hahnenkammtest ist beim Rattentest die Ketogruppe in Stellung 3 günstiger als ein Hydroxyl. Gleich wie beim Hahnenkammtest ist dagegen der Vorzug des cis-ständigen Hydroxyls vor dem trans-ständigen.

3) Im Gegensatz zum Hahnenkammtest ist im Rattentest ein tertiäres Hydroxyl in Stellung 17 günstiger als ein sekundäres. Übereinstimmend ist für beide Teste die weniger günstige Wirkung einer 17-ständigen Ketogruppe.

Manche dieser Regelmässigkeiten werden noch durch weitere Versuche und die Untersuchung neuer Verbindungen genauer zu prüfen und vielleicht auch zu modifizieren sein. Der Wert solcher Ableitungen liegt vorläufig besonders in der Anregung zur Herstellung bestimmter Gruppen von neuen hormonartig wirkenden Stoffen. Als solche seien die 17-alkylierten Derivate des Testosterons erwähnt, worunter sich vielleicht eine physiologisch wirksamere Verbindung als Testosteron selbst befinden könnte. Die Regel 1 beim Rattentest könnte eine weitere Ausdehnung und Verfeinerung dadurch erlangen,

¹⁾ Diese Versuche sind inzwischen begonnen worden. Die Resultate werden später bekannt gegeben werden.

wenn man Verbindungen mit 3-Hydroxyl und dazu direkt benachbarter Doppelbindung untersuchen würde. Diese Überlegung führte vorläufig zur Herstellung des $\Delta^{4,5}$ -trans-Dehydro-androsterons¹⁾.

Die Zahlen, welche die Reihenfolge der Wirksamkeit der einzelnen Hormone angeben, weichen bei beiden Testen nicht stark voneinander ab. Der wichtigste Unterschied, der beim Körper C III vorkommt, wird noch durch weitere physiologische Versuche zu prüfen sein. Aus den Gewichten der Samenblasen, Prostata und Penis²⁾ in Tabelle 2 ergibt sich ja ohne weiteres eine gewisse Willkür der Vergleiche, da die quantitativen Wirkungsunterschiede sehr von der angewandten Hormonmenge abhängig sind. So wird z. B. bei kleinen Dosen im allgemeinen zuerst das Wachstum der Prostata beschleunigt, während von grösseren Hormonmengen Samenblasen und Prostata eher gleichmässig beeinflusst werden³⁾. Dabei ist noch festzustellen, dass ungesättigte und 17-Oxyderivate im allgemeinen gleichmässiger auf beide Drüsen wirken, während 17-Ketoverbindungen stärker auf die Prostata ansprechen⁴⁾.

Dem Testosteron kommt vorläufig bei beiden Testen die Stellung 1 zu⁵⁾. Von besonderem Interesse ist, dass die beiden nächsten Stellen u. a. von den Verbindungen B III und E III eingenommen werden, also gesättigten Verbindungen mit tertiärem Hydroxyl in 17.

Zur Vertiefung des Vergleiches dient weiter Tabelle 2⁶⁾, in welcher nur die 6 im Rattentest wirksamsten Verbindungen aufgenommen worden sind. Es wurde berechnet, auf das wievielfache des ursprünglichen Gewichtes die Samenblase durch die Injektion der angegebenen Substanzmengen vergrössert wurde. Man muss dabei von dem schwankenden und daher etwas willkürlichen „Normalgewicht“ der Samenblasen bei kastrierten Ratten bestimmten Alters und bestimmter Behandlungsweise ausgehen. Als solches diene uns das Gewicht von 14 mg⁷⁾. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Verbindungen werden

¹⁾ Vgl. Helv. **18**, 1483 (1935).

²⁾ Die nach der Kastration stark atrophierten Drüsen werden durch die Hormonwirkung relativ stärker beeinflusst, als der bei Kastraten im Gewicht weniger veränderte Penis.

³⁾ Diese Verhältnisse erinnern an das natürliche Wachstum dieser Drüsen bei jungen Ratten, vgl. Anm. 1 auf S. 1491.

⁴⁾ In der erwähnten im Druck sich befindenden Abhandlung *Tschopp's* ist ferner noch die Beeinflussung der *Cowper'schen* Drüse und der Präputialdrüse quantitativ untersucht worden, deren Gewichtsänderungen in ähnlichem Rahmen verlaufen wie bei Samenblase und Prostata.

⁵⁾ Die Prüfung des Methyl-testosterons (A III) ist noch nicht abgeschlossen.

⁶⁾ Auch die in dieser Tabelle enthaltenen experimentell ermittelten Zahlen wurden der im Druck sich befindenden Abhandlung von *Tschopp* entnommen. Vergl. auch Anm. 1, S. 1481.

⁷⁾ Da wir mit der Umrechnung nur einen Vergleich zwischen den einzelnen Hormonen verfolgen, spielt die Willkür der Wahl dieses „Normalgewichtes“ keine wesentliche Rolle.

besonders deutlich, wenn man berechnet, auf das Wievielfache die Samenblase bei den verschiedenen Dosierungen aber bezogen jeweils auf 10 HKE vergrößert wird. Man sieht so aus den Zahlen der vorletzten Kolonne der Tabelle 2, dass durchwegs mittlere Dosen eine relativ stärkere Wirkung haben als grosse¹⁾, mit denen man sich der Wirksamkeitsgrenze nähert. Diese Zahlen geben natürlich, da die Wachstumskurven nur in mehr oder weniger engen Intervallen lineare Funktionen darstellen, nicht die ganz genaue Gewichtsvergrößerung an, die nun tatsächlich bei Anwendung von 10 HKE erzielt werden könnte. Sie sind lediglich zu Vergleichszwecken ausgerechnet worden, dürften aber von der Wirklichkeit nicht wesentlich stärker abweichen, als den durch die Versuchsfehler bedingten Schwankungen entsprechen würde. Beim Vergleich gleicher HKE bilden die in die Tabelle aufgenommenen 6 Verbindungen eine Reihe mit kontinuierlich ab-

Tabelle 2²⁾.

Formelnummer	Internationale Hahnenkamm-einheit	Gesamtmenge des in 10 Tagen injizierten Hormons in γ	Gesamtmenge des in 10 Tagen injizierten Hormons in HKE	Erzieltes Gewicht der Samenblasen nach 10 Tagen	Auf das wievielfache die Samenblase vergrößert wurde	Auf das wievielfache die Samenblase vergrößert wird mit 10 HKE	Auf das wievielfache die Samenblase vergrößert wird mit 1 mg Hormon
A I	120 γ	1000 γ	8	50 mg	3,6 ×	4,5 ×	3,6 ×
		2000	17	90	6,5 ×	3,8 ×	3,2 ×
A II	13	250	20	80	5,7 ×	2,8 ×	23 ×
		500	40	150	11 ×	2,7 ×	22 ×
B III	15	250	17	50	3,6 ×	2,1 ×	14 ×
		500	33	80	5,7 ×	1,7 ×	11 ×
E III	35	500	14	38	2,7 ×	1,9 ×	5,4 ×
		2000	57	125	9 ×	1,5 ×	4,5 ×
E I	100	2000	20	20	1,4 ×	0,7 ×	
		5000	50	70	5 ×	1,0 ×	1 ×
		10000	100	140	10 ×	1,0 ×	
		20000	200	140	10 ×	0,5 ×	
E II	23	1000	40	43	3 ×	0,75 ×	3 ×
		5000	220	120	8,6 ×	0,4 ×	1,7 ×

¹⁾ Eine Ausnahme liegt nur bei der Wirkung von 2000 γ Androsteron (E I) vor.

²⁾ Auch die in dieser Tabelle enthaltenen experimentell ermittelten Zahlen wurden der im Druck sich befindenden Abhandlung von *Tschopp* entnommen. Vergl. auch Anm. 3, S. 1488.

steigender Wirksamkeit. Bezogen auf 10 HKE sind also Androstendion (A I) etwa 4 mal, Testosteron (A II) fast 3 mal, und die beiden tertiären Oxyverbindungen etwa $1\frac{1}{2}$ —2 mal wirksamer als Androsteron (E I). Stark verschoben wird dieses Bild, wenn die Wirkungen gleicher Gewichtsmengen (in der Tabelle von je 1 mg Substanz) untereinander verglichen werden. Die Sonderstellung des Testosterons wird so besonders deutlich (etwa 20 mal wirksamer als Androsteron); die hervorragende Wirkung von 17-Methyl-androstan-3-on-17-ol (B III), das so an zweite Stelle kommt, ist sicher sehr überraschend.

Der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel danken wir für Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

17-Methyl-testosteron ($\Delta^{4,5}$ -17-Methyl-androsten-3-on-17-ol) (A III).

422 mg des unten beschriebenen Umsetzungsproduktes von trans-Dehydro-androsteron und Methylmagnesiumjodid (C III) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 221 mg Brom in 4,5 cm³ Eisessig versetzt. Man fügte bei Zimmertemperatur eine Lösung von 138 mg Chromtrioxyd (etwa 1,5 Atome Sauerstoff) in 13,8 cm³ Eisessig hinzu und liess 20 Stunden stehen, goss dann in Wasser und nutschte das ausgefallene Dibromid ab. Man löste das Rohprodukt in einem Gemisch von je 15 cm³ Benzol und Alkohol und schüttelte bei Zimmertemperatur 24 Stunden mit 5 g Zinkstaub. Nach dem Abfiltrieren wurde die Lösung mit Äther verdünnt und mit Wasser und Natronlauge gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung dampfte man ein und krystallisierte den Rückstand aus wässrigem Methylalkohol und nachher aus einem Benzin-Benzolgemisch um. Zur weiteren Reinigung wurden die Krystalle bei 140° Badtemperatur und 0,01 mm Druck sublimiert und dann nochmals aus Hexan-Benzolgemisch umgelöst. Der Schmelzpunkt des erhaltenen Produkts lag bei 163—164°.

4,210 mg Subst. gaben 12,23 mg CO₂ und 3,76 mg H₂O

C ₂₀ H ₃₀ O ₂	Ber. C	79,42	H	9,98%
	Gef. „	79,23	„	9,99%

17-Methyl-androstan-3-on-17-ol (B III).

207 mg des früher²⁾ beschriebenen Kondensationsprodukts aus Androsteron und Methylmagnesiumjodid (E III) wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur mit 68 mg Chromtrioxyd (etwa 1,5 Atome Sauerstoff) in 2,8 cm³ Eisessig (mit einigen Tropfen Wasser verdünnt) in kleinen Anteilen versetzt. Nach 3-stündigem Stehen verdünnte man die Lösung mit Wasser und nahm das Reaktionsprodukt in Äther auf. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **18**, 996 (1935).

und Sodalösung gewaschen und nach dem Trocknen stark eingeengt, wobei das Oxyketon auskrystallisierte. Der Schmelzpunkt lag bei 190° und stieg nach dem Umkrystallisieren aus Essigester auf 192-193°.

4,110 mg Subst. gaben 11,86 mg CO₂ und 3,90 mg H₂O

C₂₀H₃₂O₂ Ber. C 78,87 H 10,61%
Gef. „ 78,70 „ 10,62%

Semicarbazon. Das in der üblichen Weise bereitete und mit heissem Wasser und Äther gut ausgewaschene Rohprodukt (Smp. etwa 233°) wurde zur Analyse aus Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt lag dann bei 235—236°.

3,234 mg Subst. gaben 8,24 mg CO₂ und 2,85 mg H₂O

C₂₁H₃₅O₂N₃ Ber. C 69,75 H 9,77%
Gef. „ 69,50 „ 9,86%

17-Äthyl-androstan-3-on-17-ol (B IV).

245 mg des unten beschriebenen Kondensationsprodukts aus trans-Androsteron und Äthylmagnesiumjodid (D IV) wurden nach der bei B III angegebenen Vorschrift mit Chromsäure oxydiert. Aus der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung scheidet sich beim Eindampfen ein Öl ab, das beim Stehen krystallisierte. Durch Umlösen aus Hexan erhielt man das reine Äthyl-androstanonol vom Smp. 137—138°.

3,723 mg Subst. gaben 10,76 mg CO₂ und 3,60 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₂ Ber. C 79,17 H 10,77%
Gef. „ 78,83 „ 10,82%

Δ^{5,6}-17-Methyl-trans-androsten-3,17-diol (C III).

2 g trans-Dehydro-androsteron wurden in 150 cm³ absolutem Äther gelöst und zu einer Grignard-Lösung aus 1,34 g Magnesium und 8 g Methyljodid in 30 cm³ Äther hinzugefügt. Man erhitzte 7 Stunden zum schwachen Sieden und arbeitete dann unter Zusatz von Eis und Salzsäure auf. Das Reaktionsprodukt ist so schwer löslich dass ein Teil ungelöst bleibt und abgenutscht wurde. Man wäscht mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Äther nach und erhält so 1,2 des schon fast reinen Kondensationsprodukts. Den Rest kann man durch Eindampfen der ätherischen Lösung gewinnen. Umkrystallisieren aus Essigester führt zu dem bei 204° schmelzenden Kondensationsprodukt. Zur Analyse wird 8 Stunden bei 110° (0,01 mm) getrocknet.

3,689 mg Subst. gaben 10,63 mg CO₂ und 3,47 mg H₂O

C₂₀H₃₂O₂ Ber. C 78,87 H 10,61%
Gef. „ 78,59 „ 10,53%

Δ^{5,6}-17-Äthyl-trans-androsten-3,17-diol (C IV).

288 mg trans-Dehydro-androsteron wurden in der oben bei C III beschriebenen Weise mit Äthylmagnesiumjodid umgesetzt.

Das Kondensationsprodukt schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 173°.

2,755 mg Subst. gaben 7,942 mg CO₂ und 2,59 mg H₂O
 $C_{21}H_{34}O_2$ Ber. C 79,17 H 10,77%
 Gef. „ 78,63 „ 10,52%

Man kann das in der Mutterlauge enthaltene unreine Produkt am besten so reinigen, dass man es in alkoholischer Lösung mit Semicarbazid-acetat umsetzt. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels wird das Reaktionsgemisch nach dem Filtrieren und Waschen mit Wasser mit Äther ausgekocht, worin das Kondensationsprodukt C IV löslich ist. Das in Äther unlösliche Produkt war das Semicarbazon des trans-Dehydro-androsterons, das nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol bei 267° schmolz.

3,012 mg Subst. gaben 0,323 cm³ N₂ (20°, 724 mm)
 $C_{20}H_{31}O_2N_3$ Ber. N 12,1 Gef. N 11,90%

trans-Androstan-3,17-diol (D II).

290 mg trans-Androsteron¹⁾ wurden in 6 cm³ Eisessig unter Zusatz von 0,16 cm³ konz. Salzsäure und 35 mg Platinoxid katalytisch hydriert. Die Wasserstoffaufnahme entsprach der Theorie. Man filtrierte, verdünnte mit Wasser und zog mit Äther aus. Die mit Sodalösung gewaschene ätherische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand zur Verseifung der durch die Einwirkung des Eisessigs entstandenen Acetate 5 Stunden mit 15 cm³ 0,2-n. methylalkoholischer Kalilauge gekocht. Das mit Wasser ausgefällte Produkt wurde aus Essigester umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt lag nach dem Trocknen bei 168°. Sublimieren bei 140° Badtemperatur und 0,01 mm Druck änderte den Schmelzpunkt nicht.

3,616 mg Subst. gaben 10,36 mg CO₂ und 3,57 mg H₂O
 $C_{19}H_{32}O_2$ Ber. C 78,00 H 11,05%
 Gef. „ 78,14 „ 11,05%

Diacetat. Das Diol wurde 2 Stunden mit Acetanhydrid am kochenden Wasserbade erwärmt. Man verdünnte dann mit Wasser und nutschte das ausgefallene Diacetat ab. Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol führte zu einem Schmelzpunkt von 127 bis 128°.

3,089 mg Subst. gaben 8,305 mg CO₂ und 2,70 mg H₂O
 $C_{23}H_{36}O_4$ Ber. C 73,35 H 9,65%
 Gef. „ 73,33 „ 9,78%

17-Methyl-trans-androstan-3,17-diol (D III).

290 mg trans-Androsteron wurden mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt unter Befolgung der bei C III oben angeführten Arbeitsvorschrift. Nach dem Verdampfen der ätherischen Lösung setzte man das Reaktionsgemisch in alkoholischer Lösung mit Semicar-

¹⁾ Helv. 17, 1394 (1934), dort als 3-Oxy-ätio-allocholanon-(17) bezeichnet.

bazid-acetat um. Das ausgefallene Semicarbazon des trans-Androsterons wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen. Es schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol bei 282—283°.

3,630 mg Subst. gaben 0,392 cm³ N₂ (23°, 726 mm)
C₂₀H₃₃O₂N₃ Ber. N 12,1 Gef. N 11,9%

Die Mutterlauge des Semicarbazons wurde verdunsten gelassen und mit Äther ausgezogen, worin das Semicarbazon fast unlöslich ist. Beim Konzentrieren der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung krystallisierte das Diol aus. Nach Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan wurde es in Form feiner Nadelchen vom Smp. 209—210° erhalten. Nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 135° Badtemperatur war der Schmelzpunkt auf 211—212° gestiegen.

4,508 mg Subst. gaben 12,92 mg CO₂ und 4,48 mg H₂O
C₂₀H₃₄O₂ Ber. C 78,35 H 11,19%
Gef. „ 78,17 „ 11,12%

17-Äthyl-trans-androstan-3,17-diol (D IV).

trans-Androsteron und Äthylmagnesiumjodid wurden nach der oben bei C III angeführten Vorschrift umgesetzt. Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan und nachheriges Sublimieren bei 135° (0,01 mm) führt zu dem bei 204—205° schmelzenden Kondensationsprodukt.

4,165 mg Subst. gaben 11,99 mg CO₂ und 4,15 mg H₂O
C₂₁H₃₆O₂ Ber. C 78,68 H 11,30%
Gef. „ 78,53 „ 11,16%

17-Äthyl-cis-androstan-3,17-diol (E IV).

290 mg Androsteron wurden nach der oben bei C III angegebenen Vorschrift mit Äthylmagnesiumjodid umgesetzt. Das aufgearbeitete Rohprodukt setzte man mit Semicarbazon-acetatlösung um und trennte das in Äther schwerlösliche Semicarbazon des nicht umgesetzten Anteils des Androsterons ab. Aus der stark eingengten ätherischen Lösung krystallisierte das Diol aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan und Sublimieren (bei 130° und 0,01 mm) wird ein bei 143—144° schmelzendes Präparat erhalten.

2,989 mg Subst. gaben 8,60 mg CO₂ und 3,06 mg H₂O
C₂₁H₃₆O₂ Ber. C 78,68 H 11,33%
Gef. „ 78,47 „ 11,45%

Die Mikroanalysen wurden in unserer Mikrochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Furter) ausgeführt.

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