

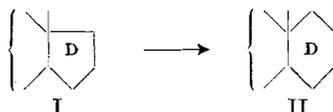
142. Über Steroide und Sexualhormone.

169. Mitteilung¹⁾.**D-Homo-dehydro-epi-androsteron und eine neue Synthese des D-Homo-testosterons**

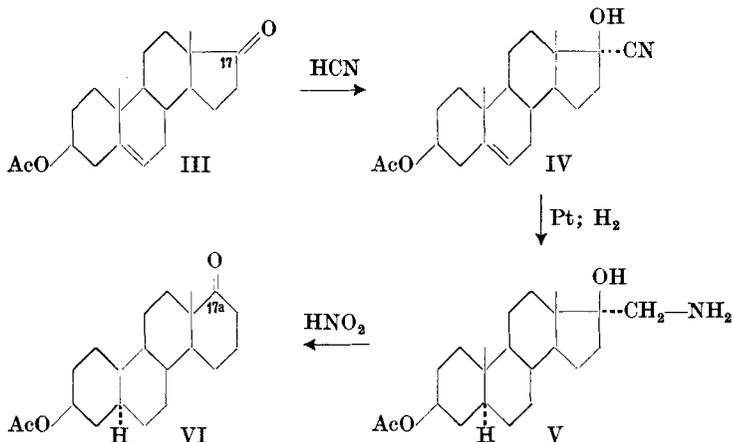
von H. Heusser, P. Th. Herzig, A. Fürst und Pl. A. Plattner.

(4. V. 50.)

In der Reihe der androgenen Substanzen beanspruchen die D-Homo-Verbindungen (II) ein besonderes Interesse, da sie trotz des von den natürlichen Hormonen (I) abweichenden Skeletts praktisch die gleiche und in einzelnen Fällen sogar eine etwas grössere biologische Wirksamkeit besitzen, als die entsprechenden normal gebauten Steroide²⁾.



Während im Kern gesättigte D-Homo-androgene auf dem in den Formeln III—VI skizzierten Wege²⁾ leicht zugänglich sind und auch gut untersucht wurden²⁾³⁾, stellten sich der Herstellung entsprechender ungesättigter Verbindungen beträchtliche Schwierigkeiten entgegen, da in der Stufe IV→V, einer energischen katalytischen Hydrierung, auch leicht hydrierbare Kerndoppelbindungen abgesättigt werden.



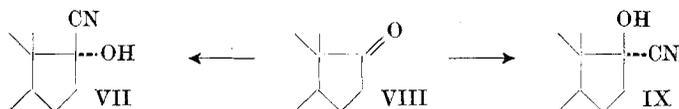
¹⁾ 168. Mitt. Helv. **33**, 1088 (1950).

²⁾ Vgl. z. B. die Zusammenstellung von M. W. Goldberg & E. Wylder, Helv. **26**, 1142 (1943).

³⁾ M. W. Goldberg & R. Monnier, Helv. **23**, 376 u. 840 (1940).

Zur Bereitung von ungesättigten D-Homo-androgenen erwies es sich deshalb als notwendig, nach erfolgter Ringerweiterung Doppelbindungen nachträglich wieder einzuführen¹⁾, oder aber sie im Ausgangsmaterial vorübergehend durch Herstellung der entsprechenden Oxyde zu schützen²⁾. Während die erste Methode unübersichtliche Resultate lieferte, war die zweite von Nebenreaktionen begleitet. Es war deshalb schwierig, auf diesem Wege die beiden biologisch interessanten D-Homo-androgene, D-Homo-testosteron (XXIII)²⁾ und D-Homo-androsten-dion²⁾ in grösseren Mengen zu bereiten.

Es ist uns nun gelungen, ausgehend von Dehydro-epi-androsteron-acetat (X), das noch unbekanntes D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX) in guter Ausbeute zu gewinnen und diese Verbindung für eine vereinfachte Synthese des D-Homo-testosterons (XXIII) und seiner Derivate (XXIIIa und XXIIIb) zu verwenden. Weiter diente uns D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX) als Ausgangsmaterial für Versuche zur Bereitung von D-Homo-progesteron und D-Homo-deso-corticosteron³⁾.



Es ist bekannt, dass die Anlagerung von Blausäure an 17-Keto-Steroide (VIII) sterisch nicht einheitlich verläuft⁴⁾⁵⁾, sondern ein Gemisch der beiden epimeren Cyanhydrine VII und IX liefert. Das Hydroxyl in der 17 β -Oxy-Verbindung IX ist sterisch wenig gehindert. Es lässt sich schon in der Kälte mit einem Gemisch von Pyridin-Acetanhydrid verestern. Unter den gleichen Bedingungen bleibt das 17 α -Oxy-nitril VII unverändert⁴⁾. Im Falle des Dehydro-epi-androsteron-acetats (X) gelang es leicht, das 17 β -Oxy-Isomere in Form des entsprechenden Diacetats XIIIa⁵⁾ in guter Ausbeute zu gewinnen. Durch sorgfältiges Aufarbeiten der Mutterlaugen liess sich auch das in Stellung 17 unveresterte 17 α -Oxy-nitril XI⁶⁾ isolieren. Die Zuteilung der Konfiguration an die beiden Oxy-nitrile XI und XIII stützt sich auf die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit des tertiären Hydroxyls in diesen beiden Verbindungen.

¹⁾ Vgl. z. B. die Zusammenstellung von *M. W. Goldberg & E. Wydler*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

²⁾ *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **30**, 1441 (1947).

³⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

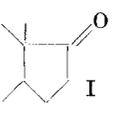
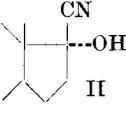
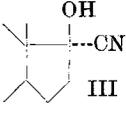
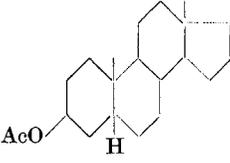
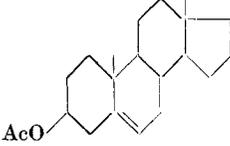
⁴⁾ *K. Meyer*, *Helv.* **29**, 1580 (1946).

⁵⁾ *S. Kuwada & M. Miyasaka*, *J. pharm. Soc. Japan*, **57**, 96 (1937); **58**, 115 (1938). *A. Butenandt & J. Schmidt-Thomé*, *B.* **71**, 1487 (1938). *K. Miescher & A. Wettstein*, *Helv.* **21**, 1317 (1938).

⁶⁾ Bereits *Butenandt*⁵⁾ hat die beiden isomeren Cyanhydrine XI und XIII isoliert, ohne jedoch diesen beiden Verbindungen eine bestimmte Konfiguration zuzuteilen.

Unsere Beobachtungen mit den Cyanhydrinen XI und XIII des Dehydro-epi-androsterons stehen in bester Übereinstimmung mit den Resultaten, welche von *K. Meyer*¹⁾ in der Ätiocholan-Reihe erzielt wurden. Wie aus der Tabelle A hervorgeht, verlaufen auch die Drehungsverschiebungen in beiden Reihen parallel und liefern einen zusätzlichen Hinweis zur Konfigurationszuteilung.

Tabelle A.

				$\Delta^I \rightarrow II$	$\Delta^I \rightarrow III$
	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$		
	+ 82° (An) ²⁾	+ 28° (C) ¹⁾	- 22° (C) ¹⁾	- 54°	-104°
	+ 4° (D) ³⁾	- 53° (D) ⁴⁾	- 126° (D) ⁴⁾	- 57°	-130°

A = Alkohol

D = Dioxan

An = Aceton

C = Chloroform

Für die präparative Herstellung der Verbindung XIIIa erwies es sich von Vorteil, das rohe Gemisch der beiden Oxy-nitrile XI und XIII zu acetylieren, das Diacetat XIIIa durch Kristallisation abzutrennen und die Mutterlaugen über Aluminiumoxyd zu filtrieren. Es gelang dadurch, das nicht acetylierbare 17 α -Oxy-nitril in einfacher Weise zu zersetzen und neben weiteren Mengen des Diacetats XIIIa eine der Verbindung XI entsprechende Menge von Dehydro-epi-androsteronacetat (X) zu regenerieren.

In allen bis heute durchgeführten Synthesen von D-Homo-androgenen wurde eine Trennung der beiden isomeren Cyanhydrine XI und XIII nicht vorgenommen, sondern deren Gemisch hydriert und die entstandenen epimeren Oxy-amine der Desaminierung unterworfen. *Goldberg* und Mitarbeiter⁵⁾ konnten unter diesen Bedingungen neben

¹⁾ *K. Meyer*, Helv. **29**, 1580 (1946).

²⁾ *T. Reichstein & A. Lardon*, Helv. **24**, 955 (1941).

³⁾ Eigene Messung ($c = 1,180$).

⁴⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ *M. W. Goldberg & E. Wydler*, Helv. **26**, 1142 (1943).

⁶⁾ *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, Helv. **30**, 1441 (1947).

17 α -D-Homo-ketonen (vgl. XX) auch die Bildung von 17-D-Homo-
ketonen (vgl. XXIV) beobachten. Wir haben nun mit einem sterisch
einheitlichen Cyanhydrin-diacetat XIIIa gearbeitet, das in der weiter
unten beschriebenen Weise mit Lithiumaluminiumhydrid zum Oxy-
amin XVI reduziert wurde. Die Desaminierung dieser Verbindung
XVI lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute das gesuchte D-Homo-
dehydro-epi-androsteron (XX), dessen Konstitution als 17 α -D-Homo-
keton durch Hydrierung² zum bekannten 3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-
homo-androstan (XIX)¹⁾²⁾ bewiesen wurde. Auch durch sorgfältiges
Aufarbeiten der Mutterlaugen von XX gelang es uns nicht, eine Ver-
bindung der Konstitution XXIV aufzufinden.

Die Desaminierung des Oxy-amins XVI verläuft also sterisch
einheitlich. Die von *Goldberg* beschriebenen 17-D-Homo-ketone (vgl.
XXIV) verdanken somit ihre Entstehung der Anwesenheit von 17 α -
Oxy-aminen im Ausgangsmaterial.

Wie bereits erwähnt, führten wir die Reduktion des Cyanhydrin-
diacetats XIIIa mit Lithiumaluminiumhydrid durch. Auf die Bedeu-
tung der Reduktion von Cyanhydrinen mit Lithiumaluminiumhydrid
haben bereits *Nystrom & Brown*³⁾ hingewiesen. Die gleichen Autoren
machten jedoch darauf aufmerksam, dass die Ausbeuten an Oxy-
aminen infolge von Nebenreaktionen zu wünschen übrig lassen.

Wir konnten nun zeigen, dass die von *Brown* erwähnten Neben-
reaktionen zurücktreten, wenn anstelle der freien Cyanhydrine deren
Acetate der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unterworfen
werden⁴⁾. Lediglich bei der Aufarbeitung ergaben sich Schwierig-
keiten, da das durch Reduktion des Cyanhydrin-diacetats XIIIa ent-
standene Oxy-amin XVI von dem bei der Reaktion gebildeten Alu-
miniumhydroxyd hartnäckig zurückgehalten wurde⁵⁾. Die übliche
Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte nur Spuren von ba-
sischen Anteilen. Das gesuchte Oxy-amin XVI liess sich jedoch durch
zweitägiges Extrahieren des getrockneten Aluminiumhydroxyd-Nie-
derschlages mit Chloroform-Alkohol in recht guter Ausbeute (75%)
gewinnen.

Schneller verlief die Extraktion mit Aceton. Sie lieferte aber
nicht das Oxy-amin XVI, sondern dessen Kondensationsprodukt mit
Aceton. Dieser Verbindung kommt auf Grund der weiteren Um-
setzungen die Konstitution eines Spiro-oxazolidins XIV zu.

1) *M. W. Goldberg & E. Wylder*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

2) *M. W. Goldberg & R. Monnier*, *Helv.* **23**, 376 (1940).

3) *R. F. Nystrom & W. G. Brown*, *Am. Soc.* **70**, 3738 (1948).

4) Über entsprechende Modellversuche mit den Cyanhydrinen des Cyclohexanons
und Menthons vgl. die demnächst erscheinende Dissertation von *H. C. Neumann* (ETH.
1950).

5) Schon *A. Uffer & E. Schlittler* (*Helv.* **31**, 1397 [1948]) beobachteten, dass die
bei der Reduktion von Säureamiden entstehenden Amine vom Aluminiumhydroxyd
stark adsorbiert werden.

Die Bildung von Oxazolidinen aus β -Amino-alkoholen und Ketonen, bzw. Aldehyden ist bekannt¹⁾2). Im Falle des Oxy-amins XVI erfolgt diese Kondensation mit Aceton besonders leicht; so genügte bereits kurzes Kochen mit Aceton, um aus dem Oxy-amin XVI die Spiro-Verbindung XIV quantitativ zu bereiten. Andererseits wird das Oxazolidin schon in der Kälte durch verdünnte Essigsäure wieder gespalten. Auf Grund dieser Eigenschaften und des ausserordentlich guten Kristallisationsvermögens bildet das Oxazolidin XIV eine leicht fassbare Zwischenstufe (Ausbeute über 90%) bei der Synthese von D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX).

Die Behandlung des Oxazolidins XIV mit Acetanhydrid-Pyridin führte zu einer Diacetyl-Verbindung XVa, die sich mit Alkali zum N-Monoacetyl-Derivat XV verseifen liess. Die Oxydation des letzteren mit Aluminium-tert.-butylat lieferte das entsprechende α, β -ungesättigte Keton XVII (λ_{\max} 242 m μ ; log ϵ = 4,38).

In gleicher Weise liess sich auch das Oxazolidin XIV zum entsprechenden α, β -ungesättigten Keton XII oxydieren.

Wie *Senkus* zeigen konnte²⁾, reagieren Oxazolidine mit *Grignard*-Verbindungen unter Öffnung des Ringes zwischen der Sauerstoff-Brücke und dem dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatom. Analog verlief die Reaktion des acetylierten Oxazolidins XVa mit Lithium-aluminiumhydrid wobei unter gleichzeitiger Reduktion der N-Acetyl-Gruppierung zum entsprechenden Äthyl-amin auch eine reduktive Öffnung des Hetero-Ringes eintrat. Das entstandene Äthyl-isopropylamin XVIII wies, entsprechend der zugeleiteten Konstitution, zwei aktive Wasserstoffatome (*Zerewitinoff*) auf. Durch diese Reaktionen ist die Konstitution des Oxazolidins XIV genügend gesichert.

Die Reduktion der Keto-Gruppe an C 17a der D-Homo-Verbindungen kann zu den beiden an C 17a epimeren Alkoholen führen, die sich stark in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden. Die wirksameren Isomeren sind seinerzeit³⁾ in Anlehnung an die damals für Testosteron übliche Bezeichnung als 17 α -Oxy-Verbindungen bezeichnet worden. Wir haben später⁴⁾ darauf hingewiesen, dass sowohl im Testosteron als auch in der wirksamen D-Homo-Verbindung die Hydroxyl-Gruppe die cis-Lage zum Methyl an C 13 einnehmen muss. Da entsprechend dieser Ansicht neuerdings für Testosteron die Bezeichnung als 17 β -Oxy-Verbindung üblich geworden ist⁵⁾, so scheint es heute angebracht, auch die Benennungen in der D-Homo-Reihe zu

¹⁾ Vgl. z. B. *M. Meltsner, E. Waldman & C. B. Kremer*, Am. Soc. **62**, 3494 (1940); *A. C. Cope & E. M. Hancock*, Am. Soc. **64**, 1503 (1942).

²⁾ *M. Senkus*, Am. Soc. **67**, 1515 (1945).

³⁾ *M. W. Goldberg & E. Wydler*, Helv. **26**, 1142 (1943).

⁴⁾ *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, Helv. **30**, 1441 (1947).

⁵⁾ Vgl. *L. F. Fieser & M. Fieser*, „Natural Products Related to Phenanthrene“, 3. Aufl., *Reinhold Publishing Corporation* 1949.

wechseln. Wir sind deshalb in der vorliegenden Abhandlung dazu übergegangen, die früher als „17 α -Oxy-“ bezeichneten D-Homo-Derivate „17 α β -Oxy“-Verbindungen zu nennen und umgekehrt.

Während bei der früher¹⁾ beschriebenen Synthese des D-Homotestosterons die wirksame und interessante 17 α β -Oxy-Verbindung nur in untergeordneter Menge entstand, führte jetzt die Reduktion der Keto-Gruppe des D-Homo-dehydro-epi-androsteron-acetats (XXa) mit einem besonders aktiven *Raney*-Nickel-Katalysator in einheitlicher Reaktion zum $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α β -D-homo-androsten (XXII). Mit einem Katalysator anderer Provenienz lieferte die Hydrierung ein Gemisch der in Stellung 17a isomeren Alkohole XXI und XXII, aus welchem die Verbindung XXI mit 17 α α -Oxy-Konfiguration über das Acetatbenzoat XXIa in ca. 30-proz. Ausbeute gewonnen werden konnte. Als präparativ besonders einfach erwies sich die Reduktion von XXa mit Natriumborhydrid²⁾. Unter Erhaltung der Acetat-Gruppierung in Stellung 3 konnte mit einer Ausbeute von 85% die 17 α β -Oxy-Verbindung XXII isoliert werden.

Für den weiteren Verlauf der Synthese des D-Homotestosterons (XXIII) liess sich die Methode von *Ruzicka, Wettstein & Kägi* verwenden³⁾. Aus der 3 β -Acetoxy-17 α β -oxy-D-homo-Verbindung XXII wurde das 3 β -Acetat-17 α β -benzoat XXIIa bereitet, dieses partiell zum 3 β -Oxy-17 α β -benzoat XXIIb verseift und anschliessend der Oxydation nach *Oppenauer* unterworfen. Aus dem gebildeten D-Homotestosteron-benzoat (XXIIIa) liessen sich das freie D-Homotestosteron (XXIII)⁴⁾ und dessen Propionat (XXIIIb) leicht bereiten⁵⁾.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁶⁾.

$\Delta^{5,6}$ -3 β , 17 β -Diacetoxy-17-iso- Δ -cholesterolsäure-nitril (XIIIa)⁷⁾⁸⁾⁹⁾.

5 g $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17-keto-androsten (X) in 125 cm³ Äthanol wurden zusammen mit 30 g fein pulverisiertem Kaliumcyanid auf 0° gekühlt und unter gutem Rühren tropfenweise mit 32 cm³ Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0° und 2 Stunden bei Zimmertemperatur weiter gerührt und anschliessend in Wasser eingetragen. Das ausgeschiedene Rohprodukt wurde abgenutscht, mit 2-proz. Essigsäure gewaschen, in Essigester aufgenommen, die Essigester-Lösung dreimal mit Wasser durchgeschüttelt, getrocknet und eingedampft.

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

2) *S. W. Chaikin & W. G. Brown*, *Am. Soc.* **71**, 122 (1949).

3) *L. Ruzicka, A. Wettstein & H. Kägi*, *Helv.* **18**, 1478 (1935).

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

5) Über die physiologische Wirksamkeit der hier beschriebenen D-Homo-androgene und ihrer Zwischenprodukte soll später in einem anderen Zusammenhang berichtet werden.

6) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

7) *S. Kuwada und M. Miyasaka*, *J. pharm. Soc. Japan*, **57**, 96 (1937); **58**, 115 (1938).

8) *A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé*, *B.* **71**, 1487 (1938).

9) *K. Miescher und A. Wettstein*, *Helv.* **21**, 1317 (1938).

Das rohe, kristallisierte Cyanhydrin wurde in 10 cm³ Acetanhydrid und 20 cm³ Pyridin über Nacht bei 20° stehengelassen, dann durch Einrühren in eisgekühlte verdünnte Schwefelsäure und Extraktion mit Äther aufgearbeitet. Die ätherische Lösung lieferte nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen 5,12 g Rohprodukt, das aus Aceton-Petroläther in derben Prismen (3,26 g) vom Zersetzungspunkt 203—206° kristallisierte.

Die Mutterlaugen (1,50 g) wurden an 40 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch zerlegt. Die Petroläther-Fractionen lieferten 911 mg Ausgangsmaterial (X), welches unter dem Einfluss von Aluminiumoxyd aus dem an C 17 isomeren $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -oxy-ätiocolensäure-nitril (XI) zurückgebildet wurde. Aus den Petroläther-Benzol-Fractionen 3:2 konnten schliesslich weitere 246 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -17 β -Diacetoxy-17-iso-ätiocolensäure-nitril (XIIIa) isoliert werden.

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -oxy-ätiocolensäure-nitril (XI) und
 $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 β -oxy-17-iso-ätiocolensäure-nitril (XIII)¹⁾.

In einem weiteren Ansatz wurden 5 g Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) in der oben beschriebenen Weise zum Cyanhydrin-diacetat XIIIa umgesetzt. Anstelle der chromatographischen Reinigung wurden die Mutterlaugen einer sorgfältigen fraktionierten Kristallisation aus Aceton-Methanol unterworfen, wobei es gelang, 400 mg des 17 α -Oxy-nitrils XI vom Smp. 210—211° zu isolieren.

$$[\alpha]_D^{19} = -44,9^{\circ} \quad (c = 1,360 \text{ in Chloroform})$$

$$[\alpha]_D^{18} = -53,0^{\circ} \quad (c = 1,040 \text{ in Dioxan})$$

100 mg der Verbindung XI wurden kurze Zeit an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) stehengelassen und dann eluiert. Die Eluate lieferten Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) zurück.

Zur Bereitung des 17 β -Oxy-nitrils XIII wurde das rohe Reaktionsprodukt von Dehydro-epi-androsteron-acetat (X) mit Blausäure zweimal aus Chloroform-Petroläther in der Kälte umgelöst und anschliessend mit Äther gut gewaschen. Die erhaltene Verbindung schmolz bei 195—205° unter Zersetzung und zeigte in der Mischprobe mit dem 17 α -Oxy-nitril XI vom Smp. 210—211° eine Schmelzpunkterniedrigung von 20°.

$$[\alpha]_D^{19} = -126^{\circ} \quad (c = 0,615 \text{ in Dioxan})$$

100 mg der Verbindung XIII wurden an 3 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) zerlegt. Die Eluate lieferten Dehydro-epi-androsteron-acetat.

Oxazolidin XIV.

Einer Lösung von 404 mg Cyanhydrin-diacetat XIIIa in 15 cm³ Benzol und 15 cm³ Äther wurden tropfenweise unter gutem Rühren 338 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm³ Äther zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur und anschliessend ½ Stunde bei 40° weitergerührt, dann vorsichtig mit Wasser zersetzt und durch Abdestillieren von den organischen Lösungsmitteln befreit. Die wässrige Aufschlammung wurde mit 10 cm³ 10-proz. Natronlauge versetzt, worauf die festen Anteile abgenutscht, gewaschen, getrocknet, pulverisiert und im Soxhlet mit Aceton extrahiert wurden. Die Aceton-Lösung lieferte beim Einengen 355 mg Oxazolidin XIV in Form von farblosen Nadeln, die bei 189—190° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -98^{\circ} \quad (c = 0,954 \text{ in Chloroform})$$

3,703 mg Subst. gaben 10,476 mg CO₂ und 3,437 mg H₂O

3,750 mg Subst. gaben 0,137 cm³ N₂ (19°, 729 mm)

C₂₃H₃₇O₂N Ber. C 76,83 H 10,36 N 3,89%

Gef. „ 77,20 „ 10,39 „ 4,10%

¹⁾ A. Butenandt & J. Schmidt-Thomé, B. 71, 1487 (1948).

N-Acetyl-oxazolidin-acetat XVa. 100 mg Oxazolidin XIV wurden in einem Gemisch von 5 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert und auf übliche Art aufgearbeitet. Das Rohprodukt kristallisierte aus Aceton in Nadeln, Smp. 162–163°. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{18} = -113^\circ \quad (c = 0,920 \text{ in Chloroform})$$

3,820 mg Subst. gaben 10,204 mg CO₂ und 3,205 mg H₂O

4,280 mg Subst. gaben 0,131 cm³ N₂ (20°, 732 mm)

C₂₇H₄₁O₄N Ber. C 73,10 H 9,32 N 3,16%

Gef. „ 72,90 „ 9,39 „ 3,43%

3β-Oxy-N-acetyl-oxazolidin XV. 250 mg N-Acetyl-oxazolidin-acetat XVa in 10 cm³ Methanol wurden mit 50 mg Kaliumhydroxyd in 5 cm³ Methanol über Nacht bei 20° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf aufgearbeitet. Der Rückstand, 205 mg, lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol 190 mg Nadeln vom Smp. 230–232°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{20} = -118^\circ \quad (c = 0,925 \text{ in Chloroform})$$

3,658 mg Subst. gaben 10,014 mg CO₂ und 3,210 mg H₂O

6,552 mg Subst. gaben 0,211 cm³ N₂ (18°, 727 mm)

C₂₅H₃₉O₃N Ber. C 74,77 H 9,79 N 3,61%

Gef. „ 74,71 „ 9,82 „ 3,49%

Tertiäres Amin XVIII.

Einer Lösung von 500 mg N-Acetyl-oxazolidin-acetat XVa in 10 cm³ Benzol und 20 cm³ Äther wurden unter gutem Rühren tropfenweise eine Aufschlammung von 450 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm³ absolutem Äther zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur weitergerührt, anschliessend ½ Stunde zum Sieden erhitzt und dann vorsichtig mit Wasser zersetzt. Die organischen Lösungsmittel wurden abdestilliert, dem Rückstand 10 cm³ 10-proz. Natronlauge zugefügt, die festen Anteile abgenutscht, gewaschen, getrocknet, fein pulverisiert und mit Aceton im Soxhlet extrahiert. Aus der Aceton-Lösung kristallisierten beim Einengen 425 mg (85%) farblose Nadeln vom Smp. 140–142°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 120° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -3,3^\circ \quad (c = 1,025 \text{ in Chloroform})$$

3,657 mg Subst. gaben 10,349 mg CO₂ und 3,432 mg H₂O

6,901 mg Subst. gaben 0,237 cm³ N₂ (21°, 720 mm)

5,996 mg Subst. gaben 0,732 cm³ CH₄ (20°, 715 mm)

C₂₅H₄₃O₂N Ber. C 77,07 H 11,13 N 3,60 „H“ 0,51%

Gef. „ 77,23 „ 10,50 „ 3,78 „ 0,48%

4⁵.3-Keto-oxazolidin XII.

413 mg 4⁵.3-Oxy-oxazolidin XIV wurden in absolutem Benzol gelöst und durch Abdestillieren des Lösungsmittels getrocknet. Die Lösung, deren Volumen 10 cm³ betrug, wurde anschliessend mit 438 mg Aluminium-tert.-butylat und 5 cm³ absolutem Aceton versetzt und 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt und anschliessend die basischen Anteile mit verdünnter Natronlauge ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, getrocknet, pulverisiert und im Soxhlet mit Aceton extrahiert. Aus der Aceton-Lösung schieden sich beim Einengen

farblose Blättchen aus, die nach viermaligem Umkristallisieren bei 179–180° schmolzen (115 mg). Zur Analyse wurde eine Probe bei 150° im Hochvakuum sublimiert¹⁾.

$$[\alpha]_D^{18} = +51^{\circ} \quad (c = 0,805 \text{ in Chloroform})$$

3,680 mg Subst. gaben 10,414 mg CO₂ und 3,216 mg H₂O

4,160 mg Subst. gaben 0,147 cm³ N₂ (19°, 735 mm)

C₂₃H₃₅O₂N Ber. C 77,26 H 9,87 N 3,92%
 Gef. „ 77,23 „ 9,78 „ 4,00%

Das UV.-Absorptionsmaximum in Feinsprit lag bei 242 mμ (log ε = 4,4).

$\Delta^{4,5}$ -Keto-N-acetyl-oxazolidin XVII. 500 mg $\Delta^{5,6}$ -3β-Oxy-N-acetyl-oxazolidin XV wurden, wie oben beschrieben, getrocknet und in 20 cm³ absolutem Benzol mit 500 mg Aluminium-tert.-butylat und 3 cm³ Cyclohexanon über Nacht am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde aufgearbeitet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton 242 mg Nadeln, die bei 212–214° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{18} = +46,8^{\circ} \quad (c = 0,958 \text{ in Chloroform})$$

3,760 mg Subst. gaben 10,345 mg CO₂ und 3,096 mg H₂O

C₂₅H₃₇O₃N Ber. C 75,15 H 9,33% Gef. C 75,08 H 9,21%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigte ein Maximum bei 242 mμ (log ε = 4,38).

$\Delta^{5,6}$ -3β, 17β-Dioxy-17α-aminomethyl-androsten (XVI).

100 mg Oxazolidin XIV wurden in 0,5 cm³ Eisessig mit 10 cm³ Wasser verdünnt und anschliessend die basischen Anteile mit Natronlauge gefällt. Nach 10 Minuten wurde das ausgeschiedene amorphe Produkt abgenutscht, getrocknet und aus Methanol-Chloroform 1:1 umkristallisiert. Das Oxy-amin XVI kristallisierte in feinen Nadeln (93 mg), Smp. 220–222°.

3,759 mg Subst. gaben 10,352 mg CO₂ und 3,507 mg H₂O

4,767; 5,441 mg Subst. gaben 0,187; 0,212 cm³ N₂ (17°, 737 mm; 18°, 739 mm)

C₂₀H₃₃O₂N Ber. C 75,19 H 10,41 N 4,38%
 Gef. „ 75,15 „ 10,44 „ 4,48; 4,44%

Für die Bereitung grösserer Mengen des Oxy-amins XVI ist der hier beschriebene Weg über das Oxazolidin XIV zu empfehlen. Es ist aber auch möglich, die Verbindung XVI direkt aus dem Cyanhydrin-diacetat XIIIa zu bereiten.

1,01 g Cyanhydrin-diacetat XIIIa wurden in der weiter oben beschriebenen Weise mit 1,003 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert und aufgearbeitet. Die Extraktion des Rohproduktes mit Methanol-Chloroform 1:1, anstelle von Aceton, benötigte 2 Tage. Nach dieser Zeit konnte aus der Lösung 955 mg rohes Oxy-amin XVI isoliert werden, das nach zweimaligem Umkristallisieren bei 220–222° schmolz (650 mg). Die Substanz erwies sich mit dem über das Oxazolidin XIV bereiteten Präparat als identisch.

$\Delta^{5,6}$ -3β-Oxy-17α-keto-D-homo-androsten (XX).

Eine Lösung von 900 mg Oxazolidin XIV in 5 cm³ Eisessig wurde mit 100 cm³ Wasser verdünnt, auf 0° gekühlt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 260 mg Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 0° und 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, worauf das ausgeschiedene Produkt abgenutscht und in Essigester aufgenommen wurde. Die Essigester-Lösung lieferte nach dem Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen ein festes Rohprodukt, das nach dreimaligem Umfällen aus Aceton in farblosen

¹⁾ Dieser Versuch konnte auch bei Abänderung der hier angegebenen Reaktionsbedingungen nicht reproduziert werden.

Nadeln (605 mg) vom Smp. 180—181° kristallisierte. Zur Analyse wurde eine Probe bei 170° im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -166,8^{\circ} \quad (c = 0,776 \text{ in Chloroform})$$

3,714 mg Subst. gaben 10,804 mg CO₂ und 3,313 mg H₂O
C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,39 H 9,98%

Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 290 mg acetyliertes D-Homo-Keton XXa abtrennen.

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XXa).

Das aus reinem $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XX) in üblicher Weise bereitete Acetat schmolz bei 120—122° (aus Benzin). Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Benzin umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 100° sublimiert.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -150^{\circ} \quad (c = 0,788 \text{ in Chloroform})$$

3,602 mg Subst. gaben 10,119 mg CO₂ und 3,030 mg H₂O
C₂₂H₃₂O₃ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,67 H 9,42%

3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androstan (XIX).

50 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden zusammen mit 5 mg Platinoxyd (Adams) in 15 cm³ Eisessig unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 Stunden waren 15,8 cm³ (1,97 Mol.) Wasserstoff verbraucht, worauf vom Katalysator abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde zur Oxydation mit 0,29 cm³ einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt, die 2,55 mg (1,1 Mol.) aktiven Sauerstoff enthielt. Nach dem Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde die überschüssige Chromsäure mit Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte aus Aceton-Hexan umkristallisiert 35 mg Nadeln vom Smp. 124—126°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan hatte sich der Schmelzpunkt nicht verändert. Die Substanz gab in der Mischprobe mit authentischem Material^{1) 2)} keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 $\alpha\beta$ -benzoxy-D-homo-androsten (XXIIa).

a) Durch katalytische Hydrierung von XXa. 400 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden in 15 cm³ Feinsprit gelöst und mit 100 mg sehr aktivem Raney-Nickel unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 25 Minuten war 1 Mol Wasserstoff verbraucht. Das durch Filtrieren der Lösung und Eindampfen im Vakuum erhaltene Rohprodukt schmolz bei 143—145°. Es wurde in 5 cm³ Pyridin gelöst und bei -10° tropfenweise mit 1 g Benzoylchlorid versetzt und anschliessend 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf übliche Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt lieferte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 416 mg feine Nadeln, Smp. 203—204°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 170° sublimiert.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -5,4^{\circ} \quad (c = 0,950 \text{ in Chloroform})$$

3,709 mg Subst. gaben 10,499 mg CO₂ und 2,777 mg H₂O
C₂₉H₃₈O₄ Ber. C 77,30 H 8,50% Gef. C 77,25 H 8,38%

b) Durch Reduktion von XXa mit Natriumborhydrid. 600 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden in 10 cm³ Dioxan gelöst und tropfenweise, unter gutem Rühren, mit einer Lösung von 60 mg Natriumborhydrid in 10 cm³ Wasser-Dioxan (1:1) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten auf 50° erwärmt, vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt, mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und

¹⁾ M. W. Goldberg & R. Monnier, Helv. **23**, 376 (1940).

²⁾ M. W. Goldberg & E. Wylder, Helv. **26**, 1142 (1943).

Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand schmolz roh bei 150—155° und wurde ohne weitere Reinigung der Benzoylierung unterworfen. Es wurden 667 mg (85%) Acetat-benzoat XXIIa vom Smp. 202—204° erhalten.

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -benzoxy-D-homo-androsten (XXIa).

600 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -keto-D-homo-androsten (XXa) wurden in der oben beschriebenen Weise mit einem weniger aktiven, gröberen Raney-Nickel-Katalysator (Korngrösse 0,11—0,24 mm) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 3 Stunden war die einem Mol entsprechende Wasserstoffmenge verbraucht. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein schlecht kristallisierendes Rohprodukt, das nach erfolgter Benzoylierung an 18 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert wurde. Die Petroläther-Benzol 9:1-Fractionen lieferten 160 mg des 17 α -Benzoates XXIa, das dreimal aus Methanol umkristallisiert wurde. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Smp. 151—152°.

$$[\alpha]_D^{19} = +27^{\circ} \quad (c = 0,976 \text{ in Chloroform})$$

3,680 mg Subst. gaben 10,450 mg CO₂ und 2,838 mg H₂O

C₂₈H₃₈O₄ Ber. C 77,30 H 8,50% Gef. C 77,49 H 8,63%

Die Petroläther-Benzol 3:2 Eluate des oben beschriebenen Chromatogramms lieferten 425 mg des 17 α -Benzoates XXIIa vom Smp. 203—204.

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-17 α -benzoxy-D-homo-androsten (XXIIb).

400 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-17 α -benzoxy-D-homo-androsten (XXIIa) wurden in 10 cm³ Dioxan gelöst und mit 55 mg Kaliumhydroxyd (1,1 Mol.) in 1,1 cm³ Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt, anschliessend in Wasser eingerührt, in Äther aufgenommen und weiter aufgearbeitet. Der Rückstand lieferte, aus Methanol umkristallisiert, 350 mg Nadeln, die bei 262—264° schmolzen.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = -13,4^{\circ} \quad (c = 0,691 \text{ in Chloroform})$$

3,624 mg Subst. gaben 10,534 mg CO₂ und 2,897 mg H₂O

C₂₇H₃₆O₃ Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,32 H 8,95%

D-Homo-testosteron-benzoat (XXIIIa).

300 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-17 α -benzoxy-D-homo-androsten (XXIIb) wurden in Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Nach Zugabe von weiteren 15 cm³ Benzol, 285 mg Aluminium-isopropylat und 2 cm³ Cyclohexanon wurde das Reaktionsgemisch 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde anschliessend in 10-proz. eisgekühlte Schwefelsäure eingerührt, das Oxydationsprodukt mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde an 10 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol 4:1-Fractionen lieferten nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzin 186 mg Nadeln, die bei 170—172° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = +72,5^{\circ} \quad (c = 0,928 \text{ in Chloroform})$$

3,684 mg Subst. gaben 10,752 mg CO₂ und 2,806 mg H₂O

C₂₇H₃₄O₃ Ber. C 79,76 H 8,43% Gef. C 79,65 H 8,52%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigt ein Maximum bei 238 μ (log ϵ = 4,50).

D-Homo-testosteron (XXIII).

150 mg D-Homo-testosteron-benzoat (XXIIIa) wurden in 20 cm³ Methanol gelöst, mit 23 mg Kaliumhydroxyd (1,1 Mol.) in 3 cm³ Methanol versetzt und 2 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 106 mg farblose Nadeln, Smp. 197–198°. Zur Analyse wurde das Produkt noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 155° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = +119^{\circ} \quad (c = 0,998 \text{ in Chloroform})$$

3,780 mg Subst. gaben 11,010 mg CO₂ und 3,408 mg H₂O
 C₂₀H₃₀O₂ Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,49 H 10,08%

Das Produkt zeigte in der Mischprobe mit authentischem Material¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung.

D-Homo-testosteron-propionat (XXIIIb).

150 mg D-Homo-testosteron (XXIII) wurden mit 3 cm³ Propionsäureanhydrid während 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand (200 mg) an 8 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol 3:2-Fractionen (160 mg) kristallisierten aus Petroläther in feinen Nadeln vom Smp. 128–130°. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Petroläther umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 115° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{19} = +88,9^{\circ} \quad (c = 1,100 \text{ in Chloroform})$$

3,758 mg Subst. gaben 10,606 mg CO₂ und 3,201 mg H₂O
 C₂₃H₃₄O₃ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,02 H 9,53%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Reduktion des Cyanhydrin-diacetats XIIIa von Dehydro-epi-androsteron-acetat mit Lithiumaluminiumhydrid liefert in ausgezeichneter Ausbeute das Oxy-amin XVI, das sich leicht durch Desaminierung in D-Homo-dehydro-epi-androsteron (XX) überführen lässt. Ausgehend von diesem bis jetzt nicht beschriebenen Keton konnten nach den in der normalen Steroid-Reihe verwendeten Methoden eine Anzahl Derivate der Ring-Homologen des Testosterons und der Androstendiole leicht erhalten werden.

Das Oxy-amin XVI bildet mit Aceton leicht ein Oxazolidin, das als Zwischenprodukt der Synthese isoliert wurde. Derivate und Umsetzungen desselben sind eingehend untersucht worden.

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

¹⁾ *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner, Helv. 30, 1441 (1947).*