

utilisé une méthode directe<sup>1)</sup>, qui nous a donné les résultats suivants:

Citraconate de méthyle (3 essais): 111,7 — 110,2 — 110,5 val. moyenne = 110,8 Cal.

Mésaconate de méthyle (3 essais): 127 — 133,9 — 133,2 val. moyenne = 131,3 Cal.

La chaleur d'ozonation du dérivé trans (mésaconate) est plus élevée que celle du dérivé cis (citraconate). Ceci est conforme aux résultats précédemment obtenus pour d'autres isomères cis-trans (le maléate et le fumarate d'éthyle). Comme on l'a fait dans la publication précédente<sup>1)</sup>, nous relevons ici à nouveau la valeur élevée de la chaleur d'ozonation; elle atteste que l'oxygène est solidement incorporé dans la molécule d'ozonide.

#### RÉSUMÉ.

On a déterminé la constante diélectrique et le moment dipolaire des citraconate et mésaconate de méthyle et de leur ozonide, ainsi que la chaleur d'ozonation de ces deux éthers. Les valeurs trouvées conduisent à des constatations semblables à celles qui ont été faites pour les maléate et fumarate d'éthyle.

Laboratoire de Chimie technique, théorique  
et d'Electrochimie de l'Université de Genève.

Juillet 1938.

### 148. Über Anbau von Seitenketten an *t*-Dehydro-androsteron

von K. Miescher und A. Wettstein.

(31. VIII. 38.)

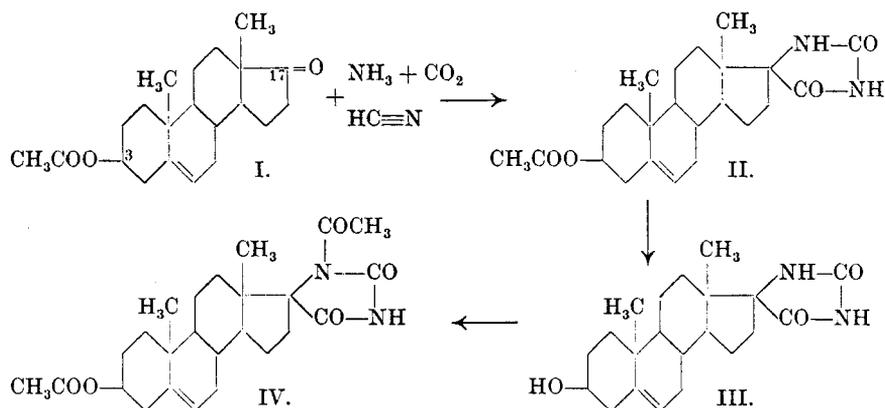
Eine Reihe interessanter Wirkstoffe des Tier- und Pflanzenreiches sind als Steroide erkannt worden, die in 17-Stellung ihres Cyclopentano-polyhydro-phenanthren-Gerüsts eine spezifische Seitenkettengruppierung tragen. Es musste nun von Interesse sein, zu versuchen, solche Verbindungen durch Angliederung einer Seitenkette an *t*-Dehydro-androsteron<sup>2)</sup> aufzubauen, nachdem letzteres durch gänzlichen oxydativen Abbau der Seitenkette von Sterinen verhältnismässig leicht zugänglich geworden ist. Über einen Versuch in dieser Richtung aus unserem Laboratorium berichteten kürzlich K. Miescher und H. Kägi<sup>3)</sup>. Im Hinblick auf jüngst erfolgte Publikationen seien nachfolgend einige Ergebnisse mitgeteilt, die von uns teilweise schon vor längerer Zeit unabhängig erhalten wurden.

<sup>1)</sup> Pour sa description, voir E. Briner, K. Ryffel et S. de Nemitz, Helv. 21, 357 (1938).

<sup>2)</sup> *t* = transoid, *c* = cisoid; zur Nomenklatur siehe K. Miescher und W. H. Fischer, Helv. 21, 346 (1938).

<sup>3)</sup> Chem. and Ind. 57, 276 (1938).

Die benachbarte Methylgruppe bewirkt bekanntlich eine gewisse Reaktionsträgheit der in 17-Stellung von Steroiden befindlichen Substituenten. Es erschien deshalb vorteilhaft, solche Aufbaureaktionen unter energischen Bedingungen durchzuführen, was wiederum bedingte, dass den zu gewinnenden Reaktionsprodukten eine gewisse Stabilität zukommt. Als recht stabil erwiesen sich die von 17-Ketonen abgeleiteten Hydantoinne<sup>1)</sup>. Sie wurden in sehr guter Ausbeute durch Modifikation einer zuerst von *Bergs*<sup>2)</sup> mitgeteilten eleganten Methode zur Herstellung von Hydantoinen erhalten. Liess man nämlich Ammoniumcarbonat und ein Alkalicyanid in verdünnt alkoholischer Lösung, unter Kohlendioxyddruck und bei Temperaturen, die über den bei dieser Reaktion sonst üblichen lagen, auf *t*-Dehydro-androsteron-acetat (I) einwirken, so erhielt man das  $\Delta^5$ -3,*t*-Acetoxy-ätiocholen-17-spiro-hydantoin (II), dessen Kohlenstoffatom 17 mit seinen 4 Valenzen einerseits am Cyclopentan-, anderseits am Hydantoinring beteiligt ist.



Wurde die Umsetzung aber unter energischeren Bedingungen durchgeführt, so gelangte man, unter gleichzeitiger Verseifung der Acetatgruppe in 3-Stellung, zum  $\Delta^5$ -3,*t*-Oxy-ätiocholen-17-spiro-hydantoin (III), das sich anderseits in analoger Weise auch direkt aus dem freien *t*-Dehydro-androsteron oder dann durch alkalische Verseifung von II erhalten liess. Es lieferte bei energischer Acetylierung ein offenbar auch im Hydantoinring acetyliertes Derivat, vermutlich das  $\Delta^5$ -3,*t*-Acetoxy-ätiocholen-17-spiro-(1'-acetyl-)hydantoin (IV). Alle diese Verbindungen sind in organischen Lösungsmitteln recht schwerlöslich und schmelzen unter Zersetzung erst oberhalb 300°.

Im weiteren haben wir die Anlagerung von Cyanwasserstoff an die 17-Keto-Gruppe untersucht. Da die entstehenden freien und

<sup>1)</sup> Schwz. Patentanmeldung vom 24. Dez. 1936.

<sup>2)</sup> *H. Bergs*, D.R.P. 566 094.

acylierten Cyanhydrine in der Zwischenzeit bereits von anderer Seite beschrieben wurden<sup>1) 2) 3)</sup>, so genüge die Angabe, dass wir das im folgenden als Ausgangsstoff dienende *t*-Dehydro-androsteron-cyanhydrin-diacetat (VI) im allgemeinen durch einfaches Schütteln von *t*-Dehydro-androsteron (V) mit wasserfreier Blausäure und Erhitzen des Reaktionsgemisches nach Zusatz von Acetanhydrid und wenig Pyridin dargestellt haben. Dieser Cyanhydrin-Ester lieferte, genau wie *t*-Dehydro-androsteron selbst, durch Einwirkung von Methyl-magnesium-jodid, wie auch *Butenandt*<sup>3)</sup> und *Kuwada*<sup>1)</sup> fanden, das bekannte  $\Delta^5$ -17-Methyl-androstendiol-(3,17) und mit Propyl-magnesium-jodid  $\Delta^5$ -Androsten-3,17-diol. Die Tatsache, dass bei letzterer Reaktion nicht  $\Delta^5$ -17-Propyl-androstendiol-(3,17) erhalten wird, weist darauf hin, dass diese Umsetzungen über das freie Keton<sup>4)</sup> führen.

Im Gegensatz zu dem Befund von *Kuwada*<sup>1)</sup> sowie von *Butenandt*<sup>3)</sup>, die beide die Cyanhydrin-Gruppe als säurebeständig ansprechen, gelang es uns, das *t*-Dehydro-androsteron-cyanhydrin-diacetat durch Einwirkung von Säure glatt ins entsprechende Säureamid überzuführen<sup>5)</sup>. Dies geschah vorteilhaft durch Behandlung einer Lösung des genannten Cyanhydrin-Esters in Chloroform mit hochkonzentrierter alkoholischer Salzsäure in geschlossenem Gefäss. Bei solcher Versuchsanordnung wirkt sich einerseits die grosse Löslichkeit des Ausgangsstoffes im chlorierten Kohlenwasserstoff, andererseits diejenige der Salzsäure in Alkohol günstig aus, so dass man bei relativ niederen Temperaturen arbeiten kann. Das rohe Reaktionsprodukt wurde im allgemeinen einer gelinden alkalischen Verseifung unterzogen, da sonst die Aufarbeitung durch kleine Mengen unveränderten schwerlöslichen Cyanhydrins und eines Halogenwasserstoff-Anlagerungsprodukts erschwert werden kann. Diese Behandlung spaltete natürlich auch die Acetatgruppen ab, so dass man schliesslich als Hauptprodukt das rein bei 294—296° unter Zersetzung schmelzende  $\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-ätiocolensäure-amid (VII) neben wenig entsprechender freier Säure und *t*-Dehydro-androsteron isolierte.

Das Säureamid ergab beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin infolge Wasserabspaltung und Acetylierung den Ausgangsstoff, den Cyanhydrin-Ester VI, zurück, liess sich aber bei Zimmertemperatur in seinen 3-Monoester vom Smp. 269—270° überführen. Dieser Ester konnte in Anisol gelöst und so mit Methyl-

<sup>1)</sup> *S. Kuwada und Miyasaka, J. pharm. Soc. Japan* **57**, 96 (1937); **58**, 116 (1938).

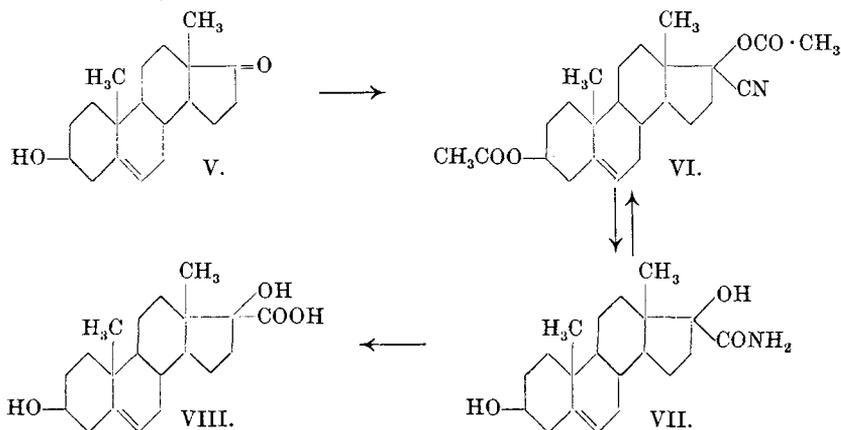
<sup>2)</sup> *W. Schoeller und Serini (Schering A.G.)*, Schweiz. P. 190 152; D.R.P. 657 017.

<sup>3)</sup> *A. Butenandt und Schmidt-Thomé, Naturwiss.* **26**, 253 (1938); *B.* **71**, 1487 (1938); *J. Schmidt-Thomé, Angew. Ch.* **51**, 494 (1938).

<sup>4)</sup> Zum Reaktionsmechanismus s. a. *J. Geurden, Bl. Soc. chim. Belg.* **35**, 256 (1926).

<sup>5)</sup> Schwz. Patentanmeldung vom 17. März 1938.

magnesium-jodidlösung zur Umsetzung gebracht werden, lieferte aber unter primärer Wasser- und Blausäureabspaltung  $\Delta^5$ -17-Methyl-androstendiol-(3,17) wie schon das Cyanhydrin.



Bei energischer alkalischer Verseifung erhielt man aus dem Säureamid VII die entsprechende Carbonsäure, die  $\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-äthiocholensäure (VIII), die rein bei 267—268° unter Zersetzung schmolz. Sie erwies sich als identisch mit der von *Ruzicka* und *Hofmann*<sup>1)</sup> kürzlich aus  $\Delta^5$ -17-Äthynyl-3,*t*-acetoxy-17-oxyandrosten durch Ozonisierung und anschließende Verseifung erhaltenen Dioxysäure vom Smp. 260—261°. Dies liess sich insbesondere beim Vergleich der bekannten Derivate, dem Methylester<sup>2)</sup> und seinem Monoacetat, sowie der diacetylierten Säure und ihrem Methylester feststellen. Die beiden ersten Derivate wurden vorteilhaft auch zur Reinigung von rohen Säurepräparaten hergestellt. Nach wie vor bleibt die Ursache der verschiedenen Eigenschaften der auf verschiedenen Wegen<sup>1)3)</sup> dargestellten Acetate der 3,17-Dioxy-äthiocholensäure bzw. ihres Esters ungeklärt.

Was die sterische Lage der Hydroxylgruppen in den obigen Verbindungen betrifft, so ist diejenige in 3-Stellung durch die Art des Ausgangsmaterials festgelegt. Die Konfiguration der Hydroxylgruppe in 17-Stellung entspricht, nach der jetzt bewiesenen Identität der einerseits aus dem Cyanhydrin, andererseits aus der Äthynylverbindung erhaltenen  $\alpha$ -Oxysäure, derjenigen im 17-Äthynyl-androstendiol-(3,17). Die letztere Verbindung ist kürzlich<sup>4)</sup> mit dem 17-Äthyl-androstendiol-(3,17) verknüpft worden. Falls bei den oben beschrie-

<sup>1)</sup> *L. Ruzicka* und *Hofmann*, *Helv.* **21**, 88 (1938). ✓

<sup>2)</sup> Unser  $\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-äthiocholensäure-methylester zeigte im Gemisch mit einer von Prof. *Ruzicka* freundlicherweise zur Verfügung gestellten Probe keine Schmelzpunktniedrigung.

<sup>3)</sup> *J. Kathol*, *Logemann* und *Serini*, *Naturw.* **25**, 682 (1937).

<sup>4)</sup> *L. Ruzicka*, *Hofmann* und *Meldahl*, *Helv.* **21**, 597 (1938).

benen Reaktionen keine Umlagerungen eingetreten sind, so ergibt sich nun die Tatsache, dass bei Anlagerung von Blausäure, Acetylen und Äthyl-magnesium-jodid an die 17-Ketogruppe als Hauptprodukte<sup>1)</sup> Verbindungen mit gleicher sterischer Lage der 17-Hydroxylgruppe entstehen. Nimmt man ferner an, dass die durch Einwirkung von *Grignard*-Reagens erhältlichen 17-Äthyl- und 17-Methylverbindungen konfiguratив übereinstimmen, so spricht die hohe biologische Wirksamkeit des 17-Methyl-testosterons (in Analogie zur Wirkung des *t*-Testosterons im Gegensatz zum *c*-Testosteron) für transoiden Charakter aller dieser 17-Hydroxylgruppen. Mit dieser Überlegung steht in Übereinstimmung, dass keine der in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen, weder Cyanhydrinester, Säureamid, Dioxysäure noch ihre Derivate, die nach *H. Kägi* und *Miescher*<sup>2)</sup> für cisoiden 17-Oxyverbindungen charakteristische Farbreaktionen ergeben. Auch 17-Äthynyl- und 17-Äthyl-androstendiol-(3,17) verhalten sich negativ.

Durch obige Reaktionsfolge ist ein neuer und rationellerer Weg zur Darstellung der 3,17-Dioxy-ätiocholensäure gegeben. Wir gedenken auf die hier beschriebenen, für weitere Umsetzungen interessanten Verbindungen noch zurückzukommen.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

#### $\Delta^5$ -3,*t*-Acetoxy-ätiocholen-17-spiro-hydantoin (II).

3,3 g *t*-Dehydro-androsteron-acetat wurden zusammen mit 3,4 g Ammoniumcarbonat, 2,0 g Kaliumcyanid und 100 cm<sup>3</sup> 60-proz. Alkohol im Autoklaven unter einen Druck von 25 Atmosphären Kohlendioxyd gesetzt und 15 Stunden unter Rotieren auf 120° erhitzt. Dabei stieg der Druck auf etwa 40 Atmosphären. Hierauf verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 600 cm<sup>3</sup> Wasser, säuerte es unter gutem Abzug vorsichtig mit Salzsäure an, saugte das flockige Produkt ab, wusch es mit Wasser nach und trocknete es im Vakuum. Zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial wurde es mit heissem Petroläther ausgezogen. Den unlöslichen Teil krystallisierte man aus Methylalkohol um und erhielt so reines  $\Delta^5$ -3,*t*-Acetoxy-ätiocholen-17-spiro-hydantoin in farblosen Krystallen, die bei 311° unter Zersetzung schmolzen.

3,846 mg Subst. gaben 9,74 mg CO<sub>2</sub> und 2,865 mg H<sub>2</sub>O

3,742 mg Subst. gaben 0,239 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 752 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 68,95 H 8,06 N 7,00%

Gef. „ 69,07 „ 8,34 „ 7,31%

<sup>1)</sup> Lediglich im Falle der Cyanhydrine sind bisher 17-epimere Formen bekannt geworden. Siehe Fussnote 3 auf S. 1319.

<sup>2)</sup> Chem. and Ind. 57, 276 (1938).

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Die Verbindung erwies sich nach Versuchen von *E. Tschopp* im Kapaunen- wie auch im Ratten-Test als unwirksam, indem 1 mg täglich, 6 Tage lang an Kapaune verabreicht, kein Kammwachstum und 0,5 mg täglich, während 10 Tagen Ratten injiziert, weder Samenblasen- noch Prostata-Wachstum bewirkten.

$\Delta^5$ -3,*t*-Oxy-ätiocholen-17-spiro-hydantoin (III)

8,7 g *t*-Dehydro-androsteron wurden zusammen mit 10,2 g Ammoniumcarbonat, 6,0 g Kaliumcyanid und 300 cm<sup>3</sup> 70-proz. Alkohol im Autoklaven unter einen Kohlendioxyddruck von 25 Atm. gesetzt und 18 Stunden bei 135° gehalten. Dabei stieg der Druck gegen 50 Atm. Das Reaktionsgemisch verdünnte man mit 2 Liter Wasser, säuerte vorsichtig mit konz. Salzsäure an, saugte die Lösung ab, wusch den Rückstand mit Wasser und trocknete ihn im Vakuum. Hierauf wurde er 3mal mit je 100 cm<sup>3</sup> Methanol ausgekocht. Der unlösliche Anteil stellte farbloses, schön krystallisiertes  $\Delta^5$ -3,*t*-Oxy-ätiocholen-17-spiro-hydantoin dar, das sich erst oberhalb 365° zersetzte. Ein Teil dieses Produktes wurde in viel Eisessig gelöst, nach Zugabe von Wasser wieder krystallisiert und so analysenrein erhalten. Auch die methylalkoholischen Auszüge lieferten beim Einengen noch geringe Mengen eines reinen Präparates. Je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens konnten Zersetzungspunkte bis über 400° beobachtet werden.

4,543 mg Subst. gaben 11,680 mg CO<sub>2</sub> und 3,470 mg H<sub>2</sub>O  
 3,299 mg Subst. gaben 0,224 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 744 mm)  
 $C_{21}H_{30}O_3N_2$  Ber. C 70,34 H 8,44 N 7,82%  
 Gef. „ 70,12 „ 8,55 „ 7,59%

Dasselbe Hydantoin erhielt man auch, wenn man auf 10,0 g *t*-Dehydro-androsteron-acetat, 10,3 g Ammoniumcarbonat, 6,0 g Kaliumcyanid und 300 cm<sup>3</sup> 70-proz. Alkohol 25 Atm. Kohlendioxyd aufpresste, das Gemisch 24 Stunden lang auf 150° erhitzte und dann wie oben beschrieben aufarbeitete.

4,713 mg Subst. gaben 12,130 mg CO<sub>2</sub> und 3,570 mg H<sub>2</sub>O  
 3,013 mg Subst. gaben 0,213 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 741 mm)  
 $C_{21}H_{30}O_3N_2$  Ber. C 70,34 H 8,44 N 7,82%  
 Gef. „ 70,19 „ 8,48 „ 7,87%

Schliesslich wurde  $\Delta^5$ -3,*t*-Oxy-ätiocholen-17-spiro-hydantoin auch erhalten, als man 0,5 g seines 3-Acetates 2 Stunden mit einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 15 cm<sup>3</sup> *n*-Propylalkohol erhitzte. Die Verseifungslösung wurde dann mit Wasser auf 200 cm<sup>3</sup> verdünnt und mit Eisessig schwach angesäuert. Das ausgeflockte Produkt krystallisierte man aus Essigsäure oder Pyridin unter Zusatz von Wasser um.

4,329 mg Subst. gaben 11,150 mg CO<sub>2</sub> und 3,310 mg H<sub>2</sub>O  
 3,232 mg Subst. gaben 0,222 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 757 mm)  
 $C_{21}H_{30}O_3N_2$  Ber. C 70,34 H 8,44 N 7,82%  
 Gef. „ 70,24 „ 8,56 „ 7,78%

Bei dieser Umsetzung ist die Beständigkeit des Hydantoinringes gegen Alkali auffallend.

Acetylierung: 200 mg  $\Delta^5$ -3,*t*-Oxy-ätiocholen-17-spiro-hydantoin wurden mit 5 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid und 100 mg Kaliumacetat 4 Stunden am Rückfluss im Ölbad von 125° erhitzt, wobei schliesslich fast völlige Lösung eintrat. Man goss in Wasser, saugte das Produkt nach Zersetzung des überschüssigen Anhydrids ab und trocknete es. Es zeigte nach Umkrystallisieren aus Essigsäure einen Zersetzungspunkt von etwa 330° und stellte vermutlich  $\Delta^5$ -3,*t*-Acetoxy-ätiocholen-17-spiro-(1'-acetyl-)hydantoin (IV) dar.

3,899 mg Subst. gaben 9,660 mg CO<sub>2</sub> und 2,830 mg H<sub>2</sub>O

3,192 mg Subst. gaben 0,183 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 758 mm)

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 67,83 H 7,74 N 6,33%

Gef. „ 67,57 „ 8,12 „ 6,55%

#### *t*-Dehydro-androsteron-cyanhydrin-diacetat (VI).

32 g *t*-Dehydro-androsteron wurden mit 100 g wasserfreier Blausäure 5 Tage im verschlossenen Gefäss bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann gab man 100 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid zu, dampfte den überschüssigen Cyanwasserstoff aus einem Bad von 80° ab, setzte 4 cm<sup>3</sup> Pyridin zu und erhitzte das Reaktionsgemisch noch einige Stunden zum Sieden. Die Reaktionslösung wurde in 1 Liter Wasser gegossen, bis zur völligen Zersetzung des Anhydrids umgerührt und das dunkle, grobkristalline Produkt abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es lieferte durch Umkrystallisation aus Aceton unter Zusatz von Kohle ein *t*-Dehydro-androsteron-cyanhydrin-diacetat in Form prächtiger, rechteckiger Prismen vom Smp. 215—217°. Aber auch schon tiefer schmelzende Präparate, wohl Gemische 17-epimerer Verbindungen, ergaben korrekte Analysenresultate.

4,506 mg Subst. gaben 11,90 mg CO<sub>2</sub> und 3,35 mg H<sub>2</sub>O

6,517 mg Subst. gaben 0,190 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 733 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 72,13 H 8,33 N 3,51%

Gef. „ 72,02 „ 8,32 „ 3,29%

Die Umsetzung mit der Blausäure kann in analoger Weise z. B. auch in Chloroformlösung (50 cm<sup>3</sup>) vorgenommen werden, wobei das entstehende Cyanhydrin auskrystallisiert.

#### $\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-ätiocholensäure-amid (VII).

10 g *t*-Dehydro-androsteron-cyanhydrin-diacetat wurden in 30 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst, diese Lösung in einer Ampulle kalt mit 30 cm<sup>3</sup> einer alkoholischen Salzsäure, enthaltend etwa 15 g Chlorwasserstoff und Spuren Wasser, überschichtet und eingeschmolzen. Nach Umschütteln hielt man die klare Lösung 8 Tage bei 2°. Aus der kaum gefärbten Lösung<sup>1)</sup> setzten sich bei manchen Ansätzen schöne Nadeln ab. Jetzt goss man in 300 cm<sup>3</sup> Wasser, stumpfte die Säure unter Kühlung mit 10-n. Natronlauge ab, entfernte das Chloroform bei tiefer Temperatur im Vakuum und nutschte das ausgefallene Rohprodukt ab. Es wurde mit Wasser gewaschen und anschliessend mit einer Lösung von 7 g Kaliumhydroxyd in 500 cm<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> Geht man vom Gemisch 17-isomerer Cyanhydrinester aus, so entsteht, durch Einwirkung der Mineralsäure auf die zur beschriebenen epimere Verbindung, eine rotviolette Färbung.

Methanol 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Danach neutralisierte man das überschüssige Alkali fast völlig mit Schwefelsäure, engte die schwach alkalische Lösung im Vakuum auf  $\frac{1}{3}$  ihres Volumens ein und goss sie in 1,5 Liter Wasser. Den ausgeflockten Anteil saugte man ab, wusch ihn mit Wasser, sehr verdünnter Säure und Wasser und trocknete ihn scharf im Vakuum.

Aus den alkalischen Filtraten gewann man beim Ansäuern und Ausäthern eine kleine krystallisierte Säurefraktion, die zwischen 230 und 250° schmolz. Da es sich offenbar um  $\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-ätiocholensäure bzw. ihr 17-Acetat handelte, wurde das Produkt bei der unten beschriebenen Verseifung des Säureamids zur Carbonsäure mitverarbeitet oder zur besseren Reinigung direkt in den Methylester übergeführt.

Die Neutralfraktion kochte man dreimal mit je 150 cm<sup>3</sup> Hexan aus und krystallisierte den Hexan-unlöslichen Teil aus Methanol. Die Hexanauszüge lieferten beim Einengen etwas *t*-Dehydro-androsteron, die methylalkoholische Lösung ein bei etwa 260—280° unter Zersetzung schmelzendes rohes Säureamid. Es lässt sich vorteilhaft direkt für die unten beschriebene Verseifung zur Carbonsäure verwenden, enthält wahrscheinlich noch geringe Mengen von  $\Delta^5$ -3,*t*-Oxy-17-acetoxy-ätiocholensäure-amid und liefert beim Umkrystallisieren aus Methanol oder Aceton, insbesondere auch nach nochmaliger Behandlung mit methylalkoholischer Lauge, reines  $\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-ätiocholensäure-amid vom maximalen Schmelzpunkt 294—296° unter Zersetzung. Das Säureamid wurde zur Analyse bei 240° unter 0,01 mm sublimiert. Es ist ausserordentlich hygroskopisch und nimmt schon in 2 Minuten wieder etwa 2% Wasser auf.

5,130 mg Subst. gaben 13,50 mg CO<sub>2</sub> und 4,38 mg H<sub>2</sub>O  
 3,800 mg Subst. gaben 0,145 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 730 mm)  
 C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 72,02 H 9,38 N 4,20%  
 Gef. „ 71,77 „ 9,55 „ 4,23%

Ähnliche Resultate erzielte man, als die Lösung des Ausgangsmaterials mit der Salzsäure 2 Tage bei Zimmertemperatur (20°) stehen gelassen wurde. Auch aus analogen Ansätzen, die 3 Stunden unter Verschluss bei 60° gehalten wurden, erhielt man dasselbe Säureamid, allerdings in etwas schlechterer Ausbeute. Das rohe Reaktionsprodukt wurde meist, wie beschrieben, nur gelinde alkalisch verseift, um den Anteil der Säurefraktion nicht zu steigern. Als man in einem Versuch auf eine solche alkalische Behandlung überhaupt verzichtete, wurde als Spitzenfraktion in kleiner Menge ein um 200° sich zersetzendes, stark halogenhaltiges Produkt erhalten, bei dem es sich nach der Analyse um ein 5-Chlor-3,17-diacetoxy-ätiocholensäure-amid zu handeln scheint.

4,196 mg Subst. gaben 9,82 mg CO<sub>2</sub> und 3,10 mg H<sub>2</sub>O  
 4,144 mg Subst. gaben 1,335 mg AgCl  
 C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>NCl Ber. C 63,47 H 8,00 Cl 7,81%  
 Gef. „ 63,83 „ 8,27 „ 7,97%

$\Delta^5$ -3,*t*-Acetoxy-17-oxy-ätiocholensäure-amid.

Man liess 1,0 g  $\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-ätiocholensäure-amid, in 12 cm<sup>3</sup> Pyridin und 4 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid gelöst, 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dann goss man in 100 cm<sup>3</sup> Wasser, saugte die Fällung ab, wusch sie mit Wasser nach und trocknete sie im Vakuum. Nach Umkrystallisation aus Aceton erhielt man schöne Blättchen vom Smp. 269—270°. Sie wurden zur Analyse im Vakuum (0,1 mm) bei 170° getrocknet.

4,200 mg Subst. gaben 10,80 mg CO<sub>2</sub> und 3,40 mg H<sub>2</sub>O  
 3,674 mg Subst. gaben 0,127 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 740 mm)  
 C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 70,35 H 8,86 N 3,73%  
 Gef. „ 70,19 „ 9,05 „ 3,88%

Als man 350 mg dieses Säureamids, gelöst in 30 cm<sup>3</sup> Anisol, zu einer siedenden Lösung von Methyl-magnesium-jodid in Äther zugab und danach noch 24 Stunden am Rückfluss kochte, wurde  $\Delta^5$ -17-Methyl-androstendiol-(3,17) erhalten.

$\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-ätiocholensäure (VIII).

Man löste 12 g Natrium in 200 cm<sup>3</sup> n-Propylalkohol, gab 5,0 g  $\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-ätiocholensäure-amid zu und erhitzte das Ganze 10 Stunden unter Rückfluss zum Sieden. Dann wurde in 2 Liter Wasser gegossen, die alkalische Lösung mit Äther ausgezogen und die Ätherlösung einmal mit Wasser gewaschen. Die beiden wässrigen Phasen vereinigte man und säuerte sie, nach Entfernen des gelösten Äthers durch schwaches Erwärmen im Vakuum, mit Mineralsäure an. Die ausflockende  $\Delta^5$ -3,*t*,17-Dioxy-ätiocholensäure wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, aus Aceton umkrystallisiert und so in schönen Nadelchen vom Smp. 267—268° (unter Zersetzung) erhalten. Zur Analyse trocknete man bei 135° im Vakuum (0,01 mm).

3,842 mg Subst. gaben 10,16 mg CO<sub>2</sub> und 3,18 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 71,80 H 9,05%  
 Gef. „ 72,11 „ 9,26%

Dieselbe Säure erhielt man auch durch Verseifung des unten beschriebenen verhältnismässig schwer verseifbaren Methylesters mit mindestens 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge.

Statt von reinem Dioxy-ätiocholensäure-amid kann auch von dem durch Salzsäure-Einwirkung auf das Cyanhydrin-diacetat erhaltenen Rohprodukt ausgegangen werden. Dieses wird also statt gelinde sofort energisch mit propylalkoholischer Lauge oder Alkoholat verseift.

Im Hinblick auf die von *Marker*<sup>1)</sup> beschriebene oestrogene Wirksamkeit der 3-Carboxy-androstan-17-one und ihrer Ester wurde die Dioxy-ätiocholensäure sowie ihr unten beschriebenes Diacetat von *E. Tschopp* an kastrierten weiblichen Ratten geprüft. 100  $\gamma$  der Dioxy-säure sowie 10 mg ihres Diacetates ergaben jedoch keinen Oestrus.

<sup>1)</sup> R. E. Marker, Kamm, Oakwood und Laucius, Am. Soc. 58, 1948 (1936).

Die folgenden Derivate der Dioxy-ätiocholensäure liessen sich nach den Angaben von *Ruzicka* und *Hojmann*<sup>1)</sup> darstellen (die von diesen Autoren gefundenen Schmelzpunkte sind unter der Bezeichnung RH jeweils beigefügt):

$\Delta^5$ -3, *t*, 17-Dioxy-ätiocholensäure-methylester.

Smp. 191—192° (RH 190—191°). Entfärbte eine Bromeisessiglösung momentan und zeigte mit Tetranitromethan in alkoholischer Lösung Gelbfärbung. War sehr stark hygroskopisch (Wasseraufnahme in den ersten Minuten je ca. 0,7%) und musste deshalb zur Analyse im Vakuum (0,02 mm) bei 175° sublimiert werden.

5,620 mg Subst. gaben 14,86 mg CO<sub>2</sub> und 4,79 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 72,36 H 9,26%

Gef. „ 72,11 „ 9,54%

Acetat: Smp. 200—201° (RH 201—202°).

4,621 mg Subst. gaben 12,03 mg CO<sub>2</sub> und 3,69 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 70,72 H 8,78%

Gef. „ 71,00 „ 8,94%

$\Delta^5$ -3, *t*, 17-Diacetoxy-ätiocholensäure.

Aus der Dioxy-ätiocholensäure mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur. Smp. 219—220° (RH 220—220,5°).

4,034 mg Subst. gaben 10,17 mg CO<sub>2</sub> und 2,85 mg H<sub>2</sub>O

4,950 mg Subst. verbrauchten 1,170 cm<sup>3</sup> 0,01-n. Kalilauge

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 68,85 H 8,19% Mol.-Gew. 418

Gef. „ 68,75 „ 7,91% Äquiv.-Gew. 423

Methylester: Smp. 144—145° (RH 145—145,5°).

5,046 mg Subst. gaben 12,85 mg CO<sub>2</sub> und 3,80 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 69,40 H 8,39%

Gef. „ 69,46 „ 8,42%

Die Analysen wurden in unserer analytischen Abteilung von *H. Gysel* ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

---

## 149. Recherches sur la biochimie des champignons inférieurs II.

### Sur la constitution et la synthèse de la phoenicine et sur quelques nouveaux dérivés de la 4,4'-ditoluquinone<sup>2)</sup>

par Théodore Posternak.

(I. IX. 38.)

Dans une communication suivante, *E. Friedheim* va décrire l'isolement du pigment de *Penicillium phoeniceum* auquel il a donné le nom de phoenicine, et il montrera ses propriétés de catalyseur

<sup>1)</sup> Helv. 21, 90 ff. (1938).

<sup>2)</sup> Communication préliminaire: C. R. Soc. phys. hist. nat. Genève 55, 63 (1938).