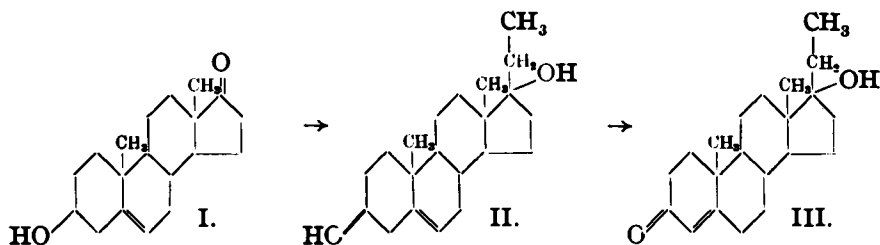


### 83. Adolf Butenandt, Heinz Cobler und Josef Schmidt: 17-Äthyl-androstendiol und 17-Äthyl-testosteron.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]  
(Eingegangen am 21. Januar 1936.)

Im Rahmen unserer Versuche über die chemischen und physiologischen Übergänge zwischen der Oestron-, Androsteron- und Progesteron-Gruppe haben wir uns seit längerer Zeit auch mit der Überführung von Dehydro-androsteron in Progesteron beschäftigt. Im Verlauf dieser Arbeiten stellten wir u. a. das 17-Äthyl-androstendiol (II) und das 17-Äthyl-testosteron (III) dar. Wir beschreiben in der vorliegenden Arbeit diese beiden Verbindungen, da wir aus einer kürzlich erschienenen Mitteilung von Ruzicka, Goldberg und Rosenberg<sup>1)</sup> entnehmen, daß diese Autoren im Zusammenhang mit Untersuchungen über chemische Konstitution und männliche Hormon-Wirkung die Darstellung des von uns bereiteten 17-Äthyl-testosterons (III) ebenfalls anstreben wollen.



17-Äthyl-androstendiol (II) [ $\Delta^{5,6}$ -17-Äthyl-androstendiol-(3.17)] läßt sich leicht gewinnen, wenn man Dehydro-androsteron (I) mit Äthylmagnesiumjodid umsetzt; auf diese Weise ist es auch von Ruzicka und Mitarbeitern<sup>1)</sup> gewonnen worden. Wir erhielten das Carbinol (II) durch Umkrystallisieren aus verd. Dioxan in langen Nadeln vom Schmp. 198° (unkorr.). Die Analyse ergab, daß das so gewonnene 17-Äthyl-androstendiol (II) 1 Mol. Krystallwasser enthält. Ruzicka und Mitarbeiter haben für ihr aus Essigester umkrystallisiertes Präparat den Schmp. 173° angegeben. Im Gegensatz zu ihrem Befund hat sich der Schmp. unseres Carbinols auch nach dem Umkrystallisieren aus Essigester nicht verändert; die Analyse zeigt, daß das so gewonnene Krystallisat wasser-frei ist. Zur Überführung des Carbinols in 17-Äthyl-testosteron (III) wurde es in der Kälte in Eisessig gelöst, mit 1 Mol. Brom versetzt und mit Chromsäure in Eisessig dehydriert. Nach der Entbromung mit Zinkstaub in Methanol resultierte das 17-Äthyl-testosteron (III) in gut ausgebildeten Nadeln vom Schmp. 149° (unkorr.); die optische Drehung in absol. Alkohol betrug  $[\alpha]_D^{20} = -35.3^\circ$ . Zur Charakterisierung wurde ein Semicarbazon vom Schmp. 210° (unkorr.) dargestellt.

Die physiologische Prüfung der beiden Verbindungen (II) und (III) auf ihre Wirksamkeit als Keimdrüsen-Hormone ist noch nicht abgeschlossen. Im Hahnenkamm-Test erreicht das Äthyl-testosteron nicht die Wirksam-

<sup>1)</sup> Ruzicka, Goldberg u. Rosenberg, *Helv. chim. Acta* **18**, 1487 [1935].

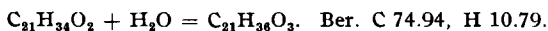
keit des Testosterons. Über weitere Abwandlungsprodukte beider Stoffe wird in anderem Zusammenhang berichtet.

### Beschreibung der Versuche.

Umsetzung des Dehydro-androsterons mit Äthyl-magnesiumjodid nach Grignard.

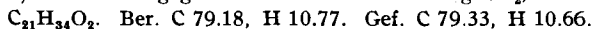
Zu einer Grignard-Lösung aus 1.34 g Mg und 8.7 g  $C_2H_5J$  in 30 ccm absol. Äther wurde eine Lösung von 2 g Dehydro-androsteron in 100 ccm Äther unter Sieden tropfenweise zugegeben. Das schwer lösliche Kondensationsprodukt fällt sofort aus. Nach Beendigung der Reaktion wurde 6 Stdn. zum schwachen Sieden und nach Abdampfen des Äthers nochmals 6 Stdn. trocken auf dem Wasserbade erwärmt. Darauf wurde das Grignard-Produkt mit Eis und verd. HCl zersetzt. Das erhaltene Carbinol ist in Äther schwer löslich, so daß ein Teil beim Ausäthern ungelöst blieb. Er wurde abfiltriert und nach Abdampfen des Äthers mit dem in Äther löslichen Teil vereinigt. Das Roh-produkt wurde zunächst aus Aceton und zuletzt aus viel verd. Dioxan umkrystallisiert. Man erhält so das 17-Äthyl-androstendiol (II) in langen Nadeln vom Schmp.  $198^{\circ}$  (unkorr.). Ausbeute 850 mg. Beim Erwärmen auf  $100^{\circ}$  trüben sich die vorher durchsichtigen Krystalle. Beim Trocknen tritt ein erheblicher Gewichtsverlust ein. Dies spricht für einen Krystallwasser-Gehalt, was durch die Analyse bestätigt wird.

1) 4.974 mg Sbst. (im Exsiccator über  $H_2SO_4$  6 Stdn. getrocknet): 13.675 mg  $CO_2$ , 4.770 mg  $H_2O$ .



Gef. „ 74.98, „ 10.73.

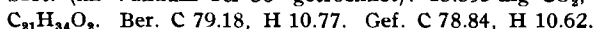
2) 4.605 mg Sbst., bei  $80^{\circ}$  im Hochvakuum getrocknet: 0.280 mg Gewichtsverlust (Spur sublimiert). — 4.325 mg getrocknet. Sbst.: 12.580 mg  $CO_2$ , 4.120 mg  $H_2O$ .



Gewichtsverlust für 1 Mol. Krystallwasser: Ber. 5.35, gef. 6.08.

Nach dem Umkrystallisieren aus Essigester erhält man das Carbinol in kleinen, verfilzten Nadeln vom Schmp.  $198^{\circ}$  (unkorr.), die nunmehr wasserfrei sind.

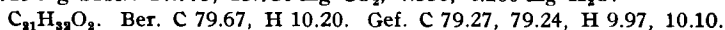
4.634 mg Sbst. (im Vakuum bei  $56^{\circ}$  getrocknet): 13.395 mg  $CO_2$ , 4.40 mg  $H_2O$ .



### Oxydation des 17-Äthyl-androstendiols.

402 mg Carbinol wurden kalt in 15 ccm Eisessig gelöst, darauf 0.775 ccm Eisessig/Brom (1 Mol.  $Br_2$ ) hinzugefügt und mit 7 ccm Eisessig/Chromsäure (3 Äquiv. Sauerstoff) versetzt. Nach 15 Stdn. wurde mit Wasser ausgefällt und abfiltriert. Zur Entbromung wurde das Oxydationsprodukt in 15 ccm Methanol mit 1 g Zinkstaub 20 Min. zum schwachen Sieden erwärmt; dann wurde mit Wasser gefällt und abfiltriert. Zur Reinigung wurde zunächst aus Aceton, verd. Aceton und zuletzt aus Essigester umkrystallisiert. Das 17-Äthyl-testosteron (III) krystallisiert in gut ausgebildeten Nadeln vom Schmp.  $149^{\circ}$  (unkorr.); beim langsamen Erwärmen sintern die Krystalle von  $144^{\circ}$  an. Ausbeute 200 mg. Die optische Drehung in absol. Alkohol beträgt  $[\alpha]_D^{20} = -35.3^{\circ}$ .

5.083, 4.719 mg Sbst.: 14.775, 13.710 mg  $CO_2$ , 4.530, 4.260 mg  $H_2O$ .



## Semicarbazon des 17-Äthyl-testosterons.

40 mg 17-Äthyl-testosteron wurden in Alkohol mit Semicarbazid-Acetat umgesetzt. Nach  $\frac{1}{2}$ -stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade wurde mit Wasser ausgefällt, abfiltriert und mit heißem Wasser gewaschen. Nach dem Umkrystallisieren aus Methanol erhält man das Semicarbazon des 17-Äthyl-testosterons. Schmp. 210° (unt. Zersetz.).

2.211 mg Sbst.: 0.214 ccm N (25.5°, 748 mm).

$C_{22}H_{35}O_2N_3$ . Ber. N 11.26. Gef. N 10.93.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, für die Unterstützung unserer Arbeiten.

**84. Yasuhiko Asahina und Tunaharu Kusaka:**  
**Untersuchungen über Flechtenstoffe, LXV. Mitteil.: Über ein neues**  
**Depsid „Ramalinolsäure“.**

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 6. Januar 1936.)

Bei der Darstellung der Sekikasäure aus japanischer Ramalina genicula Hook. f. et Tayl. und einer Varietät der Ramalina farinacea Ach. haben Asahina und Nonomura<sup>1)</sup> beobachtet, daß sich in der Mutterlauge jener Säure eine Substanz befindet, die auf Alkali-Zusatz eine schöne, ziemlich dauerhafte, blutrote Färbung gibt. Da diese Färbung von keiner Krystall-Bildung begleitet ist, so kann man sie mit der der Salazinsäure u. dergl.<sup>2)</sup> nicht verwechseln. Das Markgewebe der letztgenannten Flechte, die nach Hue<sup>3)</sup> als Ramalina farinacea Ach. var. nervulosa Müll. Arg. zu bezeichnen ist, färbt sich ja schon beim Betupfen mit Alkalilauge blutrot.

Beim Aufarbeiten in etwas größerem Maßstabe konnten wir aus der letzteren Flechte neben viel Sekikasäure eine kleine Menge der in Frage stehenden Substanz, die wir Ramalinolsäure nennen, isolieren. Sie ist ein Depsid von der Zusammensetzung  $C_{23}H_{28}O_8$  (einschließlich eines Methoxyls), dessen alkohol. Lösung sich mit Alkali intensiv blutrot, mit Eisenchlorid violettrot, dagegen mit Chlorkalk nicht färbt. Bei der alkalischen Verseifung wurde das Depsid in Divaricatinsäure und eine Säure  $C_{12}H_{16}O_5$  gespalten. Beim Permethylieren entsteht der Trimethyläther-methylester, der beim Spalten mit Alkali Methyläther-divaricatinsäure und eine phenolische Verbindung  $C_{15}H_{22}O_5$  liefert. In der Annahme, daß die letztere ein höheres Homologes des Methyläther-oxy-divaricatinsäure-methylesters, eines Spaltungs-Produktes der permethylierten Sekikasäure<sup>1)</sup>, ist, kommt für sie in erster Linie die Auffassung als 1-n-Amyl-3.5-dimethyläther-pyrogallol-2-carbonsäure-methylester(I) in Betracht. Um letzteren zu synthetisieren, haben wir zunächst das 3.4.5-Trimethoxy-valerophenon (II) dargestellt und es, unter genau denselben Bedingungen, unter welchen aus Trimethyläther-gallussäure Syringasäure<sup>4)</sup> entsteht, mit konz. Schwefel-

<sup>1)</sup> B. **66**, 393 [1933].

<sup>2)</sup> B. **67**, 1789 [1934].

<sup>3)</sup> Nouv. Archiv. Museum [4] **1**, 73 [1899].

<sup>4)</sup> Alimchandani u. Meldrum, Journ. chem. Soc. London **117**, 967 [1920]; Hahn u. Wassmuth, B. **67**, 700 [1934].