

Der in 64-proz. Ausbeute gebildete Farbstoff wurde teils aus Alkohol, teils aus Eisessig umkrystallisiert. Er bildet rote, glitzernde Krystallnadeln, die sich zwischen 233—235° zersetzen.

Analyse der bei 80° im Hochvakuum während 2 Stunden getrockneten Substanz:

$C_{17}H_{15}O_3Cl \cdot 1 H_2O$	Ber. C 63,7	H 5,3	Cl 11,0%
	Gef. „ 63,0	„ 5,0	„ 10,3%

4. 2-[4'-Oxyphenyl]-5,7-dimethyl-6-oxychroman (IV).

3 g des Pyryliumfarbstoffes III wurden in 150 cm³ reinem Eisessig in der Wärme gelöst und bei ca. 50—60° mit Wasserstoff und Platinoxid bis zur Entfärbung der Lösung hydriert. Damit hatte auch die Wasserstoffabsorption praktisch aufgehört. Nach der Entfernung des Platins und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum fällten wir das Reduktionsprodukt mit Wasser aus und krystallisierten es aus verdünntem Alkohol wiederholt um. Farblose, feine Nadeln vom Smp. 228°. Die Verbindung reduziert Silbernitratlösung in der Wärme und Gold(III)-chlorid bei Zimmertemperatur.

$C_{17}H_{18}O_3$	Ber. C 75,51	H 6,71%
	Gef. „ 75,51	„ 7,04%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

148. Über Steroide und Sexualhormone.

(71. Mitteilung)¹⁾

3,17a-Dioxy-17a-methyl-17-amino-D-homo-androstan und dessen Umwandlungsprodukte

von L. Ruzicka und H. F. Meldahl.

(24. X. 41.)

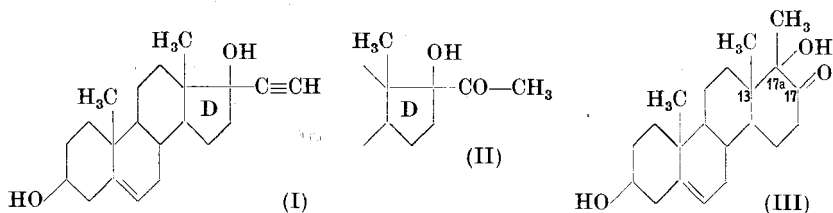
Bei der Einwirkung von Quecksilberoxyd und Borfluorid in Eisessig auf Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-3,17-diol (I) entsteht — unter gleichzeitiger Acetylierung des Hydroxyls in Stellung 3 — ein Essigsäure-Anlagerungsprodukt, das bei der alkalischen Verseifung ein Dioxy-ke-ton $C_{21}H_{32}O_3$ liefert²⁾. Für die Konstitution dieser Verbindung wurde anfänglich Formel II eines Dioxy-pregnenons in Erwägung gezogen, d. h. man nahm eine normal verlaufende Hydratisierung des Acetylen-Derivats I an. Später konnte gezeigt werden, dass diese Annahme nicht zutrifft, und dass im entstandenen Dioxy-ke-ton Ring D zu einem Sechsring erweitert ist³⁾. Dieser Schluss

¹⁾ 70. Mitt. Helv. **24**, 1151 (1941).

²⁾ L. Ruzicka und H. F. Meldahl, Helv. **21**, 1760 (1938).

³⁾ L. Ruzicka, K. Gützi und T. Reichstein, Helv. **22**, 626 (1939).

ergab sich u. a. zwingend aus der Beobachtung, dass sich das 3-Acetyl-Derivat des entsprechenden ringgesättigten Dioxy-ketons ohne Kohlenstoffverlust zu einer Acetoxy-ketosäure $C_{23}H_{34}O_5$ oxydieren lässt, der nach unseren heutigen Kenntnissen Formel X zukommen sollte. In den nach der Borfluorid-Methode erhältlichen Hydratisierungsprodukten von 17-Oxy-17-äthynyl-Derivaten der Androstan- und Androsten-Reihe mussten somit unter Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts entstandene Verbindungen der Chrysen-Reihe vorliegen, für deren Bau damals noch drei Möglichkeiten mit verschiedener Anordnung der Substituenten im erweiterten Ring D offen blieben. Eine endgültige Entscheidung zugunsten einer dieser möglichen Formulierungen liess sich schliesslich im Verlaufe der weiter ausgeführten Arbeiten durch Dehydrierung zum Grundkohlenwasserstoff der neuen Reihe erzielen, der sich als 1-Methyl-chrysen erwies¹⁾. Dem Dioxy-keton aus Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-3,17-diol konnte danach mit grosser Wahrscheinlichkeit Formel III zugesprochen werden; ferner wurde zur Erleichterung der Benennung solcher Verbindungen eine neue Nomenklatur vorgeschlagen, die den bestehenden Zusammenhang mit der Steroidreihe wahrte¹⁾. Dem ringerweiterten Dioxy-keton III kommt nach diesem Vorschlag die Bezeichnung Δ^5 -3,17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androstenon-(17) zu. Ungewiss bleibt allerdings noch, ob in den Verbindungen vom Typus III wirklich das D-Homo-androstangerüst vorliegt oder aber jenes des am Kohlenstoffatom 13 stereoisomeren 13-Allo-D-homo-androstans²⁾.



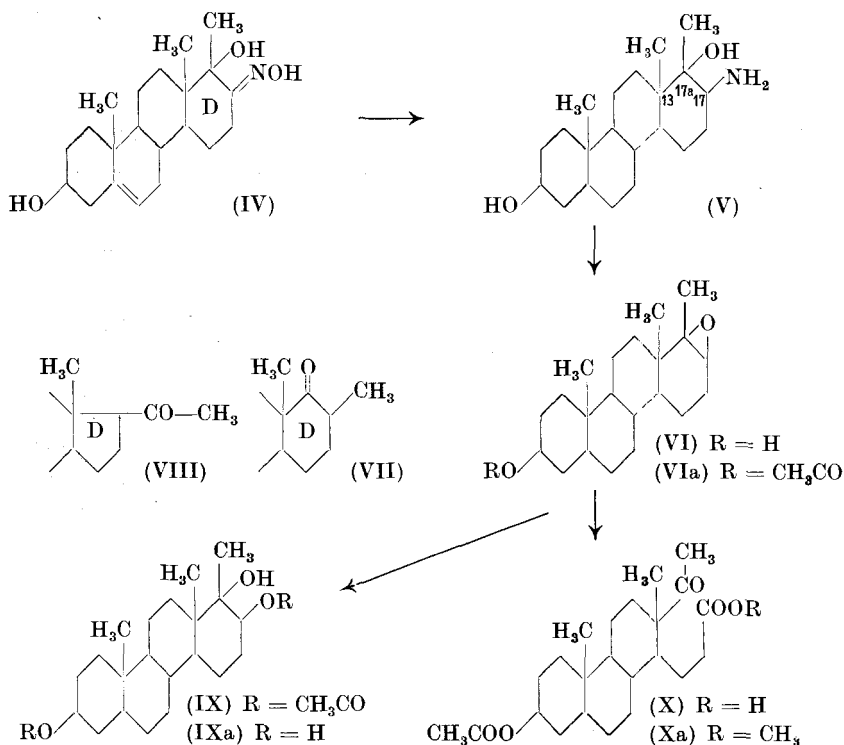
Es schien uns nun von Interesse, zu prüfen, ob nicht durch Verengerung des D-Homo-Ringes eine Rückumwandlung in die Pregnanreihe ausführbar wäre. Zur Gewinnung einer für solche Versuche geeigneten Ausgangssubstanz unterwarfen wir das Oxim (IV) des Δ^5 -3,17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androstenons-(17) der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig. Es entstand dabei in guter Ausbeute das entsprechende gesättigte Amin, das 3,17a-Dioxy-17a-methyl-17-amino-androstan (V) vom Smp. 263—266°. Dieses α -Oxy-amin gab bei der Desaminierung mit salpetriger Säure

¹⁾ L. Ruzicka und H. F. Meldahl, *Helv.* **23**, 364 (1940).

²⁾ Vgl. *Helv.* **23**, 366—67 (1940). Diese Einzelheit der Konstitution soll noch experimentell untersucht werden.

ein stickstofffreies, in schönen Blättchen krystallisierendes Produkt, das bei 163—165° schmolz. Die Analyse der erhaltenen Verbindung lieferte jedoch schwankende Werte, aus denen sich vorerst keine Schlüsse in bezug auf die Konstitution ziehen liessen. Bei der näheren Untersuchung ergab sich dann, dass die Substanz äusserst hartnäckig das verwendete Krystallisations-Lösungsmittel (Methanol) zurückhält und letzteres erst oberhalb 100° im Hochvakuum vollständig abgibt. Da bei dieser Temperatur schon eine teilweise Zersetzung eintritt, wobei aus der gut krystallisierten Verbindung ein klebriges Pulver entsteht, musste auf die Gewinnung eines analysenreinen Präparates schliesslich verzichtet werden.

Leicht in reinem Zustande zu erhalten war dagegen das Acetyl-Derivat des Desaminierungsproduktes (Smp. 158—160°), das sich aus letzterem durch Umsetzung mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur gewinnen liess und die Bruttozusammensetzung $C_{23}H_{36}O_3$ aufwies. Demnach musste es sich um ein Monoacetyl-Derivat einer Oxy-Verbindung $C_{21}H_{34}O_2$ handeln, in welcher die Funktion des zweiten Sauerstoffatoms noch aufzuklären blieb.



Bei der Desaminierung eines α -Oxy-amins der Konstitution V kann entweder die entsprechende Oxido-Verbindung (VI) entstehen,

oder es könnte auch unter Umlagerung die Bildung von Ketonen erfolgen, wobei man z. B. Verbindungen vom Typus VII oder VIII zu erwarten hätte¹⁾. Ein nach VII gebautes Keton käme unter Wanderung der Methylgruppe vom Kohlenstoffatom 17a an die benachbarte Stellung 17 zustande, ein Fünfring-Keton der Konstitution VIII hingegen unter Verlagerung der C—C-Bindung 13—17a nach 13—17. Da das von uns erhaltene Desaminierungsprodukt sowie auch dessen Acetyl-Derivat bei der Einwirkung von Semicarbazid, Hydroxylamin oder des Reagens T von *Girard* unverändert blieben, konnte angenommen werden, dass man es nicht mit einem Keton, sondern mit einer nach VI bzw. VIa konstituierten Oxido-Verbindung zu tun hatte. In der Tat gelang es leicht, im Desaminierungsprodukt die Anwesenheit einer Oxidogruppe nachzuweisen, indem man das Acetyl-Derivat VIa mit Eisessig erhitzte. Unter Aufspaltung des Oxydringes entstand dabei ein Triol-diacetat $C_{25}H_{40}O_5$ (IX) vom Smp. 256—258°, in welchem die beiden sekundären Hydroxyle verestert sein mussten, da es bei Zimmertemperatur in Eisessig gegen Chromsäure vollkommen beständig war.

Ein Triol-diacetat der Formel IX war schon bekannt. Seine Herstellung erfolgte durch katalytische Hydrierung von 3-Acetoxy-17a-oxy-17a-methyl-D-homo-androstanon-(17) mit Platinoxid in Eisessig und anschliessende Acetylierung des neu gebildeten sekundären Hydroxyls mit Acetanhydrid in Pyridin²⁾. In der Tat erwiesen sich die beiden Präparate nach Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch. Zur weiteren Sicherstellung der Identität verseiften wir das aus dem Oxyd VI erhaltene Diacetat IX zum entsprechenden Triol IXa, das im Gemisch mit einem früher erhaltenen Präparat²⁾ ebenfalls keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der für das Desaminierungsprodukt angenommenen Konstitutionsformel VI liess sich in folgender Weise erbringen. Das Acetyl-Derivat VIa wurde in Eisessig bei Zimmertemperatur mit Chromsäure oxydiert. Unter Sprengung des Ringes D entstand dabei ein saures Oxydationsprodukt, das nach der Veresterung mit Diazomethan einen krystallisierten Methylester vom Smp. 102—103° lieferte. Auf Grund der Analyse und der vorgenommenen Mischprobe, die keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte, konnte diese Verbindung mit dem schon

¹⁾ So haben z. B. *Mousseron* und *Souche*, Bl. [5] **2**, 1102 (1935), aus 2-Amino-1-methyl-cyclohexanol-(1) bei der Umsetzung mit salpetriger Säure als Hauptprodukt Acetyl-cyclopentan und daneben in geringerer Menge 1-Methyl-cyclohexanon-(2) erhalten.

²⁾ *L. Ruzicka*, *K. Gützi* und *T. Reichstein*, *Helv.* **22**, 626 (1939). Dort ist für das Triol-diacetat eine damals noch mögliche isomere Formel angegeben worden. [Vgl. Formel XIIIb, *Helv.* **22**, 629 (1939).] Auf Grund der schon eingangs geschilderten neueren Ergebnisse [vgl. *Helv.* **23**, 364 (1940)] muss sie durch Formel IX der vorliegenden Abhandlung ersetzt werden.

bekannten Methylester (Xa) der beim Abbau von 3-Acetoxy-17a-oxy-17a-methyl-D-homo-androstanon-(17) entstehenden und in der Einleitung schon erwähnten Ketosäure (X) identifiziert werden¹⁾.

Durch die beschriebenen Umsetzungen mit der bei der Desaminierung des Amins V entstandenen Verbindung erscheint ihre Konstitution als Oxyd der D-Homo-Reihe im Sinne der Formel VI als gesichert. Die Oxidogruppe ist erwartungsgemäss an die gleichen Kohlenstoffatome gebunden, wie die Aminogruppe und das tertiäre Hydroxyl im Amin V, bzw. wie das Carbonylsauerstoffatom und das Hydroxyl in den entsprechenden α -Oxy-ketonen der D-Homo-androstanreihe. Die Desaminierung des α -Oxy-amins V ist somit ohne Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts verlaufen.

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

Experimenteller Teil²⁾.

Δ^5 -3,17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androstenon-17-oxim (IV).

1 g Δ^5 -3,17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androstenon-(17) vom Smp. 275—277° wurde in 50 cm³ Dioxan heiss gelöst und mit einer klaren Lösung von 1 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 2 g kryst. Natriumacetat in 50 cm³ Methanol versetzt. Dann kochte man 4 Stunden am Rückfluss, fällte das gebildete Oxim mit Wasser, nutschte es ab, wusch mit Wasser und Methanol und trocknete im Vakuum. Smp. 255—260° (Zers.) Zur Analyse wurde noch zweimal aus Feinsprit umkrystallisiert. Smp. 263—265° (Zers.)³⁾. Ausbeute 710 mg.

4,59 mg Subst. gaben 0,178 cm³ N₂ (20°, 722 mm)

C₂₁H₃₃O₃N Ber. N 4,03 Gef. N 4,29%

3,17a-Dioxy-17a-methyl-17-amino-D-homo-androstan(V).

Zu einem vorhydrierten Platinkatalysator aus 100 mg Platinoxid, der in 15 cm³ Eisessig suspendiert war, fügte man 700 mg des oben beschriebenen Oxims hinzu, suspendiert in 10 cm³ Feinsprit,

¹⁾ Helv. **22**, 626 (1939). Für den fraglichen Methylester ist seinerzeit ein höherer Smp. (106—106,5°) angegeben worden. Wie bei der Mischschmelzpunkts-Bestimmung, die Prof. Reichstein in Basel ausführte, festgestellt wurde, schmelzen unter identischen Bedingungen sowohl das alte als auch das neue Präparat bei 102—103°. Die früher für die Ketosäure gebrauchte isomere Strukturformel ist durch die jetzt viel wahrscheinlichere Formel X zu ersetzen. Vgl. Anm. 2 auf S. 1324.

²⁾ Teilweise mitbearbeitet von F. Muhr. Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuum bestimmt.

³⁾ Der früher (Helv. **21**, 1766 (1938)) angegebene Smp. von 243—244° (Zers.) betrifft ein zwar analysenreines aber doch noch kleine Mengen von Verunreinigungen enthaltendes Produkt und ist durch den obigen zu ersetzen.

und schüttelte mit Wasserstoff bei Zimmertemperatur, bis 3 Mol aufgenommen waren. Die Substanz ging dabei klar in Lösung. Nach beendeter Hydrierung verdünnte man die Lösung mit 50 cm³ Wasser, engte im Vakuum auf ein kleines Volumen ein, fügte abermals Wasser hinzu und filtrierte vom Platinkatalysator ab. Die verdünnte essigsäure Lösung des Amins wurde daraufhin mit 2-n. Natronlauge schwach alkalisch gemacht, die ausgefallene Base abgenutscht, gewaschen und getrocknet.

Das pulvrige Rohamin wurde zur Reinigung in Chloroform gelöst, die Lösung filtrierte und nach Zusatz von Alkohol auf dem Wasserbad eingengt. Man erhielt schöne Krystalle vom Smp. 262°. Ausbeute 630 mg. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Smp. 263—266° (Zers.).

3,623 mg Subst. gaben 9,983 mg CO₂ und 3,621 mg H₂O

5,619 mg Subst. gaben 0,199 cm³ N₂ (18°, 732 mm)

C₂₁H₃₇O₂N Ber. C 75,17 H 11,12 N 4,18%

Gef. „ 75,20 „ 11,18 „ 4,00%

3-Oxy-17, 17a-oxido-17a-methyl-D-homo-androstan (VI).

500 mg 3,17a-Dioxy-17-amino-17a-methyl-D-homo-androstan wurden in 25 cm³ 10-proz. Essigsäure gelöst und mit einer Lösung von 1 g Natriumnitrit in 5 cm³ Wasser versetzt. Es bildet sich sofort unter Gasentwicklung ein weisser Niederschlag. Dieser wurde am nächsten Tage abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkrystallisiert. Man erhielt schöne Blättchen vom Smp. 163—165°. Ausbeute 300 mg.

Obwohl die Substanz sicher rein war, gelang es nie, bei der Verbrennungsanalyse richtige Werte zu erhalten. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass die Substanz das Lösungsmittel energisch zurückhält und sogar im Vakuum erst oberhalb 100° abgibt. Bei dieser Temperatur tritt aber schon deutlich Zersetzung ein unter Bildung eines klebrigen Pulvers.

Acetyl-Derivat (VIa). 300 mg der oben beschriebenen Substanz wurden in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,5 cm³ Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum krystallisierte der Rückstand auf Zusatz von etwas Methanol. Smp. 158—160°. Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert, wobei sich der Schmelzpunkt nicht änderte, und 24 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,360 mg Subst. gaben 9,411 mg CO₂ und 2,978 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₃ Ber. C 76,62 H 10,07%

Gef. „ 76,44 „ 9,92%

Es liegt somit ein Mono-acetylderivat (VIa) vor. Die Substanz gibt weder ein Oxim noch ein Semicarbazon und reagiert auch nicht mit dem Reagens T von Girard.

3,17,17a-Trioxo-17a-methyl-D-homo-androstan-3,17-diacetat (IX)¹⁾.

180 mg 3-Acetoxy-17,17a-oxido-17a-methyl-D-homo-androstan wurden 2 Stunden mit 1 cm³ reinem Eisessig gekocht. Nach dem Abdampfen des Eisessigs im Vakuum wurde der Rückstand mit Methanol versetzt, worauf er zum Teil krystallisierte. Die Krystalle wurden abgenutscht und aus Methanol umgelöst. Man erhielt schöne Stäbchen vom Smp. 256—258°. Das früher²⁾ auf anderem Wege hergestellte Präparat schmolz unter vergleichbaren Bedingungen bei 259—259,5°. Die Mischprobe zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,635 mg Subst. gaben 9,492 mg CO₂ und 3,115 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₀ O ₅	Ber. C 71,39	H 9,59%
	Gef. „ 71,26	„ 9,59%

Eine kleine Probe der analysenreinen Substanz wurde in Eisessig gelöst und mit einem Überschuss an Chromtrioxyd versetzt. Nach 40 Stunden wurde mit Äther und Wasser verdünnt, die Ätherlösung mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte mit einem Tropfen Methanol sofort und erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial. Es sind somit die beiden sekundären Hydroxylgruppen acetyliert.

Verseifung. Durch Kochen mit 3-proz. methanolischer Kalilauge wurde aus dem Diacetat das freie Triol (IXa) bereitet und wie früher³⁾ beschrieben gereinigt. Der Smp. lag bei 292—294°; das von früher stammende Präparat schmolz unter identischen Bedingungen bei 294—295° und der Mischschmelzpunkt beider lag bei 293—294°.

Einwirkung von Chromsäure auf 3-Acetoxy-17,17a-oxido-17a-methyl-D-homo-androstan (VIa).

180 mg 3-Acetoxy-17,17a-oxido-17a-methyl-D-homo-androstan (VIa) wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und mit 100 mg Chromtrioxyd in 2 cm³ Eisessig versetzt. Es trat sofort Reaktion ein. Nach 15-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde in Äther und Wasser gegossen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und dann mit Sodalösung erschöpfend extrahiert. Die Sodauszüge wurden mit Salzsäure angesäuert, die ausgeschiedene, durch Sprengung des Ringes D gebildete Keto-säure in Äther aufgenommen und sofort

¹⁾ Mitbearbeitet von F. Muhr.

²⁾ Helv. 22, 635 (1939), wo für das Diacetat (IX) der Smp. 263,5—264° angegeben wurde.

³⁾ Helv. 22, 636 (1939), wo für das Triol (IXa) der Smp. 303—305° angegeben wurde.

mit Diazomethan umgesetzt. Die erhaltene ätherische Lösung des entsprechenden Esters wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde bei 0° mit wenig Methanol stehen gelassen. Nach 14 Tagen hatten sich schöne, quadratische Tafeln gebildet. Diese wurden abgenutscht und aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 102—103°. Die Mischprobe mit einem früher¹⁾ erhaltenen Präparat des gleichen Keto-esters (Xa) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,898 mg Subst. gaben 10,120 mg CO₂ und 3,28 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₅ Ber. C 70,90 H 9,42%

Gef. „ 70,85 „ 9,42%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung H. Gubser) ausgeführt.

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

149. La production de l'ozone par électrolyse et la surtension anodique

par E. Briner et A. Yalda.

(25. X. 41.)

Depuis les premières constatations faites par *Schönbein*²⁾ sur la production de l'ozone par électrolyse, bien des séries de recherches³⁾ ont été consacrées à ce sujet. Citons, comme mémoires particulièrement importants sur la question, les publications de *F. Fischer* et de ses collaborateurs; ces expérimentateurs ont employé des anodes de platine poli de forme et de dimensions appropriées et sont parvenus à des concentrations en ozone de 28 % en poids (21 % en volume)⁴⁾ dans les gaz dégagés à l'anode. Mais les rendements énergétiques les meilleurs qu'ils ont obtenus ne dépassent pas 7,2 gr. d'ozone au kwh; ils sont donc bien inférieurs à ceux (50 gr. O₃ et plus au kwh) que l'on atteint en se servant, pour la préparation de l'ozone, des décharges électriques sous forme d'effluve.

Mais, si l'on s'est efforcé de trouver des conditions expérimentales favorables à la production de l'ozone par électrolyse, il ne paraît pas que l'on se soit beaucoup préoccupé d'approfondir le mécanisme du phénomène. Tout progrès dans cette direction serait cependant de nature à conduire à des améliorations de rendement.

¹⁾ Helv. **22**, 626 (1939).

²⁾ Verh. Naturf. Ges. Basel **4**, 58 et 66 (1840); Pogg. Ann. Physik **50**, 616 (1849).

³⁾ Voir la littérature sur la question dans les ouvrages sur l'ozone, notamment: *Fonrobert*, Das Ozon, 1916; *Rideal*, Ozone, 1920; *Moehler*, Das Ozon, 1921.

⁴⁾ *Fischer* et *Massenez*, Z. anorg. Ch. **52**, 229 (1907), *Fischer* et *Bendixsohn*, ibid. **61**, 152 (1909).