

## 59. Steroide und Sexualhormone.

(93. Mitteilung<sup>1)</sup>).

### Über die Hydrierung der beiden Oxyde von trans-Dehydro-androsteron-acetat

von L. Ruzicka und A. C. Muhr.

(12. II. 44.)

Beim Versuch, das Oxyd des trans-Dehydro-androsteron-acetats vom Smp. 222—223° durch Hydrierung mit Platin in Eisessig in das Mono-acetat des Androstendiol-oxyds überzuführen, machten wir die Beobachtung, dass die Hydrierung erst nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff zum Stillstand kam. An Stelle des gesuchten Oxydes entstand in guter Ausbeute ein um zwei Wasserstoffatome reicheres Produkt, dessen Konstitution als die eines 3 $\beta$ -Acetoxy-5,17-dioxy-androstans sichergestellt werden konnte<sup>2</sup>). Diese Beobachtung veranlasste uns, die Hydrierung der beiden isomeren Oxyde des trans-Dehydro-androsteron-acetats etwas eingehender zu untersuchen.

Oxyde des trans-Dehydro-androsterons bzw. seines Acetats sind schon von verschiedener Seite hergestellt worden. Aus dem bei der Oxydation mit Persäuren entstehenden Gemisch wurde von den meisten Autoren<sup>3)</sup><sup>4)</sup> ein Oxyd vom Smp. 228—230° sowie ein Oxido-acetat vom Smp. 222—223° isoliert. Das Oxyd lässt sich durch Behandlung mit Acetanhydrid in das Oxido-acetat überführen<sup>5)</sup>, so dass der Zusammenhang zwischen diesen beiden Verbindungen, die im allgemeinen als  $\alpha$ -Formen bezeichnet werden, geklärt ist. Nur *Ehrenstein*, der das Acetat vom Smp. 222—223° auch bei der Oxydation von trans-Dehydro-androsteron-acetat mit Kaliumpermanganat in Eisessig erhalten hatte, gab ihm ursprünglich die Bezeichnung  $\beta$ -Oxido-acetat, die jedoch später<sup>6)</sup> in  $\alpha$ -Oxido-acetat abgeändert wurde. Bei der gleichen Oxydation isolierte *Ehrenstein* ein zweites isomeres Oxido-acetat des trans-Dehydro-androsterons, das bei 188—190° schmolz. Anzeichen für die Entstehung eines isomeren Oxydes lagen auch bei der Oxydation mit Persäuren vor, doch war bei dieser Arbeitsweise das isomere Acetat vom Smp. 188—190° (von *Ehrenstein* ursprünglich  $\alpha$ -, später<sup>6)</sup>  $\beta$ -Oxido-acetat genannt) noch nicht erhalten worden.

<sup>1)</sup> 92. Mitt. Helv. 27, 390 (1944).

<sup>2)</sup> Über eine ähnliche Beobachtung vgl. *E. Fernholz*, A. 508, 215 (1934).

<sup>3)</sup> *N. D. Zelinsky* und *M. I. Uschakow*, C. 1937, II, 2534; *M. I. Uschakow* und *A. I. Lutenberg*, C. 1938, I, 4659; *K. Miescher* und *W. H. Fischer*, Helv. 21, 336 (1938); *L. Ruzicka*, *L. Grob* und *S. Raschka*, Helv. 23, 1518 (1940).

<sup>4)</sup> *M. Ehrenstein* und *M. T. Decker*, J. Org. Chem. 5, 544 (1940).

<sup>5)</sup> *M. Ehrenstein* und *M. T. Decker*, J. Org. Chem. 5, 555 (1940).

<sup>6)</sup> *M. Ehrenstein*, J. Org. Chem. 6, 629 (1941).

Die Verhältnisse scheinen hier ähnlich zu liegen wie bei den Oxyden des Cholesterins, wo bei der Oxydation mit Persäuren ebenfalls nur eines der beiden Stereoisomeren leicht in reiner Form zu isolieren ist<sup>1)</sup>.

Durch Anwendung der chromatographischen Trennungsmethode konnten wir nun das durch Oxydation von trans-Dehydro-androsteron-acetat mit Phthalmonopersäure entstehende Gemisch ziemlich vollständig in zwei isomere Oxido-acetate auftrennen<sup>2)</sup>. Die eine, bei 222—223° schmelzende Verbindung war identisch mit dem oben erwähnten  $\alpha$ -Oxido-acetat. Dieses zeigt in Aceton und Chloroform nach übereinstimmenden Angaben<sup>3)4)</sup> eine spez. Drehung  $[\alpha]_D$  von etwa  $-11^\circ$ . Für das zweite isolierte Isomere, das  $\beta$ -Oxido-acetat, fanden wir in annähernder Übereinstimmung mit den Angaben von *Ehrenstein* einen Schmelzpunkt von 186—187°. Während *Ehrenstein* für diese Verbindung in Aceton aber eine spez. Drehung von  $+58^\circ$  findet, zeigte unser Präparat in diesem Lösungsmittel ein  $[\alpha]_D$  von  $+47^\circ$ , in Chloroform den noch tieferen Wert von etwa  $+41^\circ$ . Es scheint jedoch möglich, dass unseren Präparaten noch gewisse Mengen des linksdrehenden  $\alpha$ -Oxido-acetates beigemischt waren.

Trotz dieser Unsicherheit über die genaue spez. Drehung der  $\beta$ -Verbindung kann auf Grund der Drehungen der Schluss gezogen werden, dass die als  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Oxyde des trans-Dehydro-androsteron-acetats bezeichneten Verbindungen sterisch mit den  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetaten übereinstimmen. Diese Schlussfolgerung ist auf Grund von Analogien im chemischen Verhalten bereits von *Ehrenstein*<sup>4)</sup> gezogen worden und wird auch durch die Resultate der Hydrierung bestätigt. Bildet man nämlich die Differenz der Drehungen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Verbindungen, so ergibt sich bei den Oxyden des Cholesterin-acetats ein Drehungsunterschied ( $\alpha - \beta$ ) von  $-45^\circ$ <sup>5)</sup>, der unter Berücksichtigung der Molekulargewichte mit der bei den beiden Oxyden des trans-Dehydro-androsterons<sup>6)</sup> beobachteten Differenz von etwa  $-58^\circ$  befriedigend übereinstimmt. Auf die Frage nach der Konfiguration dieser Oxyde soll im Zusammenhang mit einer Untersuchung über die Konfiguration von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat eingegangen werden. Hier möchten wir nur feststellen, dass die für diese Oxido-acetate verwendeten Bezeichnungen  $\alpha$  und  $\beta$ , wie bereits erwähnt, vorläufig keine sterische Zuordnung bedeuten sollen.

<sup>1)</sup> Vgl. dazu *Helv.* **27**, 513 (1944).

<sup>2)</sup> Wir bezeichnen diese in Anlehnung an die bereits von *Ehrenstein* verwendete und auch in der Cholesterin-Reihe übliche Benennung als  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Oxido-acetate, wobei jedoch über die Lage der Oxido-Gruppe inbezug auf das Sterin-Gerüst nichts ausgesagt werden soll.

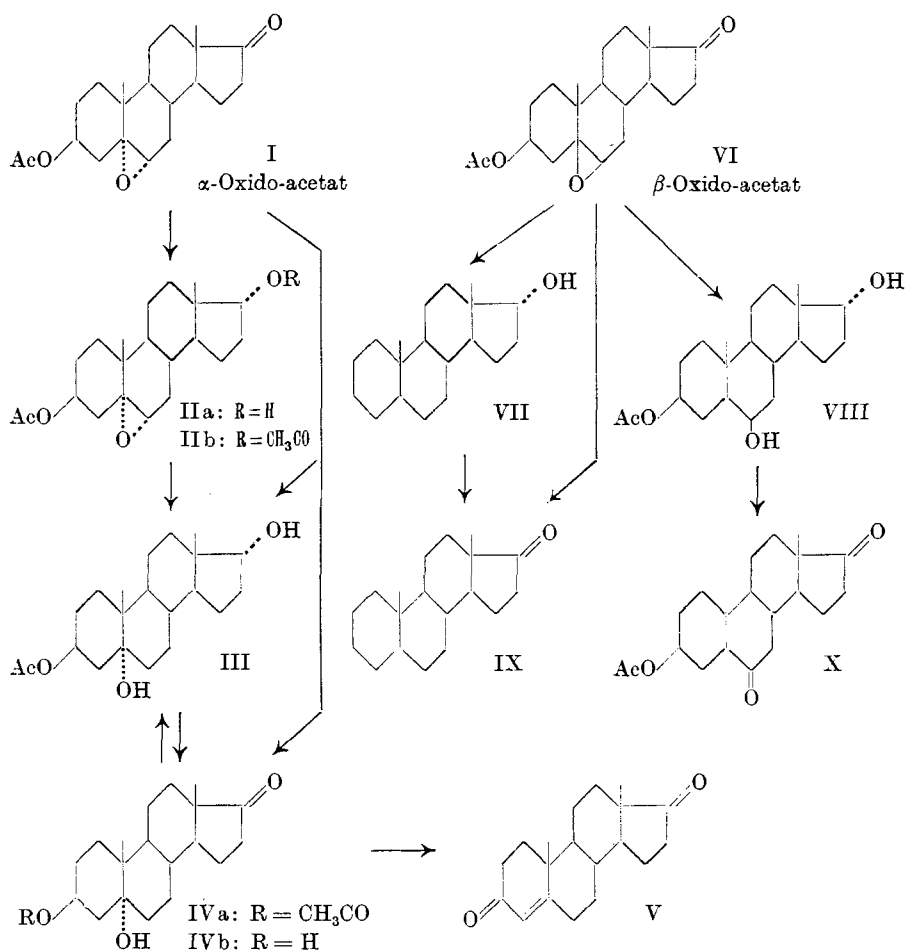
<sup>3)</sup> *L. Ruzicka, L. Grob und S. Raschka, Helv.* **23**, 1518 (1940).

<sup>4)</sup> *M. Ehrenstein, J. Org. Chem.* **6**, 629 (1941).

<sup>5)</sup> Vgl. dazu *Helv.* **27**, 513 (1944).

<sup>6)</sup> Wir haben dabei für das  $\beta$ -Oxido-acetat (VI) des trans-Dehydro-androsterons den mittleren Wert  $[\alpha]_D = +47^\circ$  in Rechnung gestellt.

Das gleiche gilt auch für die von uns gewählten Projektionsformeln (I) bzw. (VI), die allerdings aus praktischen Gründen so gewählt wurden, dass beispielsweise bei der  $\alpha$ -Verbindung die Bindungen zum Oxyd-Sauerstoff punktiert dargestellt wurden, wie es für in  $\alpha$ -Stellung, d. h. unterhalb der Projektionsebene liegende Substituenten heute üblich ist<sup>1)</sup>.



Bei der Hydrierung des  $\alpha$ -Oxido-acetats (I) mit Platin (*Adams*) in Eisessig entstand, wie bereits kurz erwähnt, in fast quantitativer Ausbeute das 3-Mono-acetat (III) des 3 $\beta$ ,5,17-Trioxo-androstans. Das Präparat schmolz etwas unscharf bei 192—197°. Möglicherweise lag ein Gemisch der in 17-Stellung epimeren Oxy-Verbindungen vor.

<sup>1)</sup> M. Ehrenstein [J. Org. Chem. **6**, 628 (1941)] hat die umgekehrte Schreibweise gewählt.

Bei der Oxydation mit Chromsäure wurde nur die eine Oxy-Gruppe, diejenige in Stellung 17, angegriffen, was als erster Beweis für die Stellung des zweiten Hydroxyls am C-Atom 5 angesehen werden kann. Dabei wurde das 3  $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (IVa) gebildet. Diese Verbindung liess sich unter milden Bedingungen nicht acetylieren und wurde auch bei der Behandlung mit Chromsäure bei 40° nicht weiter oxydiert. An Stelle eines Oxydationsproduktes entstand dabei ein goldgelber Chromsäure-ester, der sich mit konz. Lauge wieder spalten liess. Da anderseits die Anwesenheit eines aktiven Wasserstoffatoms nachweisbar war, so kann die angenommene Konstitution bis auf die sterische Lage der Hydroxylgruppe an C 5 als bewiesen gelten. Diese Einschränkung gilt auch für alle weiteren in dieser Arbeit als 5-Oxy-androstan-Verbindungen beschriebenen Produkte, die möglicherweise als 5-Oxy-ätiocholan-Derivate zu formulieren wären. Die Verbindung (IVa) liess sich zu 3  $\beta$ ,5-Dioxy-androstanon-(17) (IVb) verseifen, das durch Oxydation (an C 3) und Wasserabspaltung in  $\Delta^4$ -Androstendion-(3,17) (V) übergeführt wurde, womit die angenommenen Konstitutionsformeln wohl endgültig gesichert sind.

Wurde die Hydrierung des  $\alpha$ -Oxido-acetats (I) mit Platin in Eisessig nach Aufnahme von einer Molekel Wasserstoff abgebrochen, so liess sich neben unverändertem Ausgangsmaterial in der Hauptsache das 3  $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (IVa) isolieren. Unter diesen Bedingungen (Eisessig als Lösungsmittel) scheint demnach die hydrierende Aufspaltung des Oxyd-Ringes rascher zu erfolgen als die Reduktion der Keto-Gruppe in C 17. Im Gegensatz dazu wurde bei der Hydrierung mit Platin (*Adams*) in Alkohol zuerst die Keto-Gruppe angegriffen. Nach Aufnahme von einer Molekel Wasserstoff wurde hier das 3-Mono-acetat (IIa) des  $\Delta^5$ -Androstendiol-(3  $\beta$ ,17)-oxyds erhalten. Dieses liess sich erwartungsgemäss leicht in das bekannte Oxido-diacetat (IIb)<sup>1)</sup> überführen. Der Oxyd-Ring der Verbindung (IIa) konnte nachträglich durch Hydrierung in Eisessig ebenfalls aufgespalten werden, wobei wir zu dem bereits oben beschriebenen Mono-acetat des Triols (III) gelangten.

Die Hydrierung des  $\alpha$ -Oxyds (I) des trans-Dehydro-androsteron-acetats liess sich demnach in einfacher Weise derart leiten, dass entweder der Oxyd-Ring oder die Keto-Gruppe zuerst angegriffen wurde, wobei man die entsprechenden Hydrierungsprodukte in guten Ausbeuten erhielt.

Ganz abweichend davon verhielt sich das  $\beta$ -Oxyd (VI) des trans-Dehydro-androsteron-acetats. Beim Hydrieren desselben mit Platin (*Adams*) in Eisessig wurde bei bedeutend rascherer Wasserstoff-Aufnahme ein Verbrauch von 3 Molekeln Wasserstoff beobachtet. In der Hauptsache war dann unter vollständiger Eliminierung der ur-

<sup>1)</sup> O. S. Madajewa, M. I. Uschakow und N. T. Koschelewa, C. 1940, II, 1298.

sprünglich an C 3 und C 5—C 6 stehenden zwei Sauerstoffatome das 17 $\alpha$ -Oxy-androstan (VII) entstanden. Im Gegensatz zum Verhalten des  $\alpha$ -Oxyds wurde der Oxyd-Ring der  $\beta$ -Verbindung bei der Hydrierung mit Platin in Alkohol, wenn auch langsam, angegriffen. Als Reaktionsprodukt liess sich auch dann das 17 $\alpha$ -Oxy-androstan (VII) erhalten. Wurde die Hydrierung des  $\beta$ -Oxido-acetats (VI) in Eisessig nach Aufnahme von 2 Molekeln Wasserstoff unterbrochen und das Reaktionsprodukt einer sorgfältigen chromatographischen Analyse unterworfen, so erhielten wir neben dem bereits erwähnten Alkohol (VII) noch Androstanon-(17) (IX) und das Mono-acetat C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> eines Triols. Zum Unterschied vom isomeren 3  $\beta$ -Acetoxy-5,17-dioxy-androstan (III) liessen sich bei dem neuen Monoacetat die beiden durch Hydrierung entstandenen Oxy-Gruppen zu Keto-Gruppen oxydieren. Im Hydrierungsprodukt C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> dürfte demnach das 3  $\beta$ -Acetoxy-6,17-dioxy-androstan (VIII) vorliegen, während das Oxydationsprodukt als 3  $\beta$ -Acetoxy-androstandion-(6,17) (X) formuliert wird. Die Zuordnung dieser Verbindungen zur Androstan-Reihe erfolgt im wesentlichen auf Grund analoger Beobachtungen, die bei der Hydrierung des Acetats des  $\beta$ -Cholesterin-oxyds gemacht wurden<sup>1)</sup>.

Die Hydrierung des  $\beta$ -Oxyds von trans-Dehydro-androsteron-acetat verlief also recht uneinheitlich, teilweise spaltete sich der Oxyd-Ring unter Bildung von 6-Oxy-Verbindungen auf, grösstenteils aber wurde das Oxyd-Sauerstoffatom und gleichzeitig auch die Acetoxy-Gruppe in 3-Stellung vollständig eliminiert.

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

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

Herstellung der beiden stereoisomeren Oxyde (I bzw. VI) aus trans-Dehydro-androsteron-acetat.

17,0 g trans-Dehydro-androsteron-acetat wurden in 100 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 500 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Lösung von Phtalmonopersäure (1 cm<sup>3</sup> = 4,2 mg Sauerstoff) versetzt. Nach 48 Stunden entzog man der Lösung die sauren Bestandteile durch Ausschütteln mit Soda-Lösung und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittelgemisch ab. Der Rückstand lieferte beim Umkrystallisieren aus Essigester als schwerlöslichen Anteil 3,0 g feine Nadeln vom Schmelzpunkt 220—222°. Es liegt das 3  $\beta$ -Acetoxy- $\alpha$ -5,6-oxido-androstanon-(17) (I) vor.

Der in den Mutterlaugen verbleibende Rest der Reaktionsprodukte (14 g) wurde in Hexan gelöst und an einer Säule aus 80 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*) chromatographiert. Mit Benzol konnten 10,1 g aus Essigester-Alkohol in Blättchen krystallisierende Substanz eluiert werden, die nach zweimaligem Umkrystallisieren konstant bei 186—187° schmolz. Es liegt das 3  $\beta$ -Acetoxy- $\beta$ -5,6-oxido-androstanon-(17) (VI) vor. Benzol-Äther-Gemische lösten unscharf schmelzende Zwischenfraktionen ab, die nicht weiter verarbeitet

<sup>1)</sup> Helv. **27**, 513 (1944).

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

wurden. Mit Äther liessen sich schliesslich noch weitere 1,1 g  $\alpha$ -Oxido-acetat eluieren, die nach Umkrystallisieren aus Essigester-Alkohol zu einer bei 222—224° schmelzenden Spitzenfraktion führten. Zur Analyse wurden die Substanzen im Hochvakuum 18 Stunden getrocknet.

$\alpha$ -Oxido-acetat: 3,710 mg Subst. gaben 9,897 mg CO<sub>2</sub> und 2,845 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 72,80	H 8,73%
	Gef. „ 72,80	„ 8,58%

$[\alpha]_D^{14} = -11,8^\circ; -12^\circ$  (c = 1,226; 1,130 in Chloroform)

$[\alpha]_D^{16} = -12,4^\circ$  (c = 1,163 in Aceton)

$\beta$ -Oxido-acetat: 3,714 mg Subst. gaben 9,920 mg CO<sub>2</sub> und 2,883 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 72,80	H 8,73%
	Gef. „ 72,89	„ 8,69%

$[\alpha]_D^{15} = +40,7^\circ; +40,3^\circ$  (c = 1,595; 1,320 in Chloroform)

$[\alpha]_D^{15} = +47^\circ$  (c = 1,128 in Aceton)

Hydrierung von 3 $\beta$ -Acetoxy- $\alpha$ -5,6-oxido-androstanon-(17) (I) zu  
3 $\beta$ -Acetoxy-5,17-dioxy-androstan (III).

300 mg  $\alpha$ -Oxido-acetat (I) wurden in 25 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig mit 72,7 mg Platin-oxyd hydriert. In 5 Stunden wurden 50,8 cm<sup>3</sup> (760 mm, 0°) Wasserstoff aufgenommen (Ber. 2 Mol für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> = 39,9; für PtO<sub>2</sub> = 14,3 cm<sup>3</sup>). Die Hydrierung stand darnach still. Nun wurde vom Platin abfiltriert und der Eisessig im Vakuum abgedampft. Der Rückstand ergab beim Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol feine Blättchen vom Smp. 192—197°. Zur Analyse wurde das 3 $\beta$ -Acetoxy-5,17-dioxy-androstan 14 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

4,008 mg Subst. gaben 10,570 mg CO<sub>2</sub> und 3,490 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 71,96	H 9,78%
	Gef. „ 71,97	„ 9,74%

Oxydation von 3 $\beta$ -Acetoxy-5,17-dioxy-androstan (III) zu 3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxo-androstanon-(17) (IVa).

90 mg Triol-monoacetat (III) wurden in 4 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 40 mg Chromtrioxyd in 3 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann in verdünnte Salzsäure gegossen und mit Äther extrahiert. Der beim Abdampfen des gewaschenen und getrockneten Äthers verbleibende Rückstand schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol bei 152,5—153,5°, erstarrte wieder und schmolz erneut bei 162,5 bis 163,5°. Zur Analyse wurde das 3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxo-androstanon-(17) 15 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,832 mg Subst. gaben 10,140 mg CO<sub>2</sub> und 3,210 mg H<sub>2</sub>O

12,716 mg Subst. gaben nach Zerewitinoff 0,829 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (0°, 760 mm)

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 72,38	H 9,26	akt. H 0,29%
	Gef. „ 72,21	„ 9,37	„ „ 0,29%

$[\alpha]_D^{13} = +59,3^\circ$  (c = 1,118 in Chloroform)

Bei der Behandlung mit Pyridin-Acetanhydrid und mit Pyridin-Benzoylchlorid in der Kälte bleibt die Verbindung unverändert.

3 $\beta$ ,5-Dioxy-androstanon-(17) (IVb). 240 mg des obigen Monoacetats (IVa) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol mit 170 mg Kaliumcarbonat (in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 3 cm<sup>3</sup>

Methanol gelöst) 3 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Der neutrale Äther-Auszug ergab beim Eindampfen 220 mg in Äther schwerlösliche Anteile, welche aus Essigester-Methanol in prächtigen, sechseckigen Platten krystallisierten. Der Schmelzpunkt blieb nach zweimaligem Umkrystallisieren konstant bei 278—288° (Zers.) Im evakuierten Schmelzpunkts-Röhrchen schmolz die Substanz bei 281—282°, wobei sie teilweise sublimierte. Sie ist schwerlöslich in Äther, Aceton, Essigester, Hexan, etwas leichter löslich in Methanol. Zur Analyse wurde das 3 $\beta$ ,5-Dioxy-androstanon-(17) 16 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,782 mg Subst. gaben 10,316 mg CO<sub>2</sub> und 3,340 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 74,47 H 9,87%

Gef. „ 74,44 „ 9,88%

$[\alpha]_D^{15} = +92,8^{\circ}$  (c = 0,426 in Methanol)

Oxydation und Wasserabspaltung zu  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion (V). 118 mg 3 $\beta$ ,5-Dioxy-androstanon-(17) (IVb) wurden in 8 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton und 5 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und eine Lösung von 430 mg Aluminium-tert.-butylat in 18 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol zugefügt. Nach 21-stündigem Kochen am Rückfluss wurde mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt und mit Äther ausgezogen. Der schwach gefärbte Rückstand (120 mg) wurde in Hexan-Lösung durch eine Säule aus 3 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*) filtriert. Aus dem Filtrat krystallisierten feine Nadeln, die bis zum Smp. 171—172,5° umkrystallisiert wurden. Mit einem Vergleichspräparat von  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion vom Smp. 173° trat keine Schmelzpunkterniedrigung ein. Das Produkt war jedoch nicht ganz analysenrein und musste zur Vervollständigung der Wasserabspaltung im Hochvakuum sublimiert werden (Blocktemperatur 165°).

3,722 mg Subst. gaben 10,866 mg CO<sub>2</sub> und 3,049 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,68 H 9,15%

Gef. „ 79,67 „ 9,17%

$[\alpha]_D^{16} = +190,5^{\circ}$  (c = 0,864 in Chloroform)

Partielle Hydrierung von  $\alpha$ -Oxido-acetat (I) zum 3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (IVa).

2,73 g  $\alpha$ -Oxido-acetat (Smp. 220—222°) wurden in 35 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig mit 501 mg Platin(IV)-oxyd hydriert. Innerhalb von 20 Stunden wurden 306 cm<sup>3</sup> (760 mm, 0°) Wasserstoff aufgenommen (Ber. 1 Mol für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> = 173 cm<sup>3</sup>; für PtO<sub>2</sub> = 9,8 cm<sup>3</sup>). Die Hydrierung wurde abgebrochen und wie angegeben aufgearbeitet. Beim Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan wurden sehr unscharf schmelzende Gemische erhalten. Die Substanz wurde daher in 200 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und an 55 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*) chromatographiert.

Frakt. 1:	100 cm <sup>3</sup> Benzol . . . . .	770 mg farblose Krystalle
„ 2:	500 cm <sup>3</sup> Benzol-Äther 4:1 . . . . .	1120 mg farbloses Öl
„ 3:	300 cm <sup>3</sup> Benzol-Äther 1:1 . . . . .	380 mg farbloses Öl
„ 4:	200 cm <sup>3</sup> Äther . . . . .	220 mg farbloses Öl

Aus Fraktion 1 wurden nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan feine Nadeln erhalten, die bei 221—222,5° schmolzen und im Gemisch mit  $\alpha$ -Oxido-acetat (I) keine Schmelzpunkterniedrigung ergaben.

Die Fraktionen 2—4 erwiesen sich beim Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan als unter sich identisch und lieferten feine Nadelchen vom doppelten Smp. 152,5—153,5°, bzw. 162,5—163,5°. Mit dem 3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (IVa) trat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

$[\alpha]_D^{14} = +58,9^{\circ}$  (c = 1,098 in Chloroform)

Hydrierung von 3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (IVa) zu 3 $\beta$ -Acetoxy-5,17-dioxy-androstan (III). 150 mg des Monoacetats (IVa) wurden mit 25 mg Platinoxid in Eisessig hydriert. Nach einer Stunde war 1 Mol Wasserstoff verbraucht. Man erhielt aus wässerigem Methanol feine Blättchen vom Smp. 194—197°. Mit dem Triol-monoacetat (III) aus der Hydrierung von  $\alpha$ -Oxido-acetat trat keine Erniedrigung des Schmelzpunkts ein.

Bei der Oxydation des aus dieser Hydrierung gewonnenen Produktes mit Chromsäure gelangte man wieder zum Monoacetat (IVa) vom Smp. 152,5—153,5° bzw. 162,5 bis 163,5°.

Partielle Hydrierung von  $\alpha$ -Oxido-acetat (I) zu 3 $\beta$ -Acetoxy-17-oxy- $\alpha$ -5,6-oxido-androstan (IIa).

400 mg  $\alpha$ -Oxido-acetat (Smp. 220—222°) wurden in 35 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 91 mg Platin(IV)-oxyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die für Substanz und PtO<sub>2</sub> berechnete Menge Wasserstoff von 43,9 cm<sup>3</sup> (760 mm, 0°) wurde in 48 Stunden aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man aus Essigester feine, verfilzte Nadelchen, die bei ungefähr 140° schmolzen. Durch Sublimieren stieg der Schmelzpunkt auf 146—147°. Bei weiterem Erhitzen erstarrte die Substanz wieder, um bei 152,5—153,5° erneut zu schmelzen. Im Gemisch mit 3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-androstanon-(17) (IVa) trat eine starke Schmelzpunktserniedrigung ein. Zur Analyse gelangte ein Sublimat.

3,808 mg Subst. gaben 10,080 mg CO<sub>2</sub> und 3,112 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 72,38	H 9,26%
	Gef. „ 72,24	„ 9,15%

$[\alpha]_D^{14} = -66^\circ$  (c = 0,515 in Chloroform)

3 $\beta$ ,17-Diacetoxy- $\alpha$ -5,6-oxido-androstan (IIb). 150 mg des Monoacetats (IIa) wurden mit Pyridin und Acetanhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkrystallisiert. Man erhielt feine Blättchen vom konstanten Smp. 165—166°. Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,832 mg Subst. gaben 9,943 mg CO<sub>2</sub> und 3,041 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. „ 70,81	„ 8,88%

$[\alpha]_D^{14} = -69,3^\circ$  (c = 1,030 in Chloroform)

Hydrierung von 3 $\beta$ -Acetoxy-17-oxy- $\alpha$ -5,6-oxido-androstan (IIa) zu 3 $\beta$ -Acetoxy-5,17-dioxy-androstan (III). 120 mg des Monoacetats (IIa) wurden in 15 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig mit 26 mg Platinoxid hydriert. Nach 2 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff verbraucht. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man beim Umkrystallisieren aus wässerigem Alkohol feine Nadelchen vom Smp. 194—197,5°. Mit dem aus der direkten Hydrierung von  $\alpha$ -Oxido-acetat mit Platin in Eisessig erhaltenen 3 $\beta$ ,5,17-Triol-3 $\beta$ -monoacetat (III) trat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

Bei der Oxydation mit Chromsäure bildete sich die 17-Ketoverbindung (IVa) zurück. Identifizierung durch Mischprobe.

Hydrierung von 3 $\beta$ -Acetoxy- $\beta$ -5,6-oxido-androstanon-(17) (VI).

Totale Hydrierung in Eisessig. 500 mg  $\beta$ -Oxido-acetat (Smp. 186—187°) wurden in 30 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig mit 81 mg Platinoxid hydriert. In 2½ Stunden wurden insgesamt 119 cm<sup>3</sup> (760 mm, 0°) Wasserstoff aufgenommen (Ber. 3 Mol für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> = 96,5; für PtO<sub>2</sub> = 15,9 cm<sup>3</sup>). Die Hydrierung kam darnach zum Stillstand. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt in Hexan gelöst und an 15 g Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Mit Benzol wurden 90% der Gesamt-



menge eluiert. Beim Umkrystallisieren dieses Eluates aus Alkohol erhielt man verfilzte Nadeln vom Smp. ca. 160°. Mehrfaches Sublimieren im Hochvakuum erhöhte den Schmelzpunkt auf 164—166°. Es liegt das 17 $\alpha$ -Oxy-androstan vor. Zur Analyse gelangte ein Sublimat.

3,665 mg Subst. gaben 11,101 mg CO<sub>2</sub> und 3,801 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O Ber. C 82,54 H 11,67%

Gef. „ 82,65 „ 11,62%

$[\alpha]_D^{20} = +13,1^\circ$  (c = 1,160 in Chloroform)

Totale Hydrierung in Feinsprit: 800 mg  $\beta$ -Oxido-acetat (Smp. 186—187°) wurden in 45 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 123 mg Platinoxid hydriert. In 48 Stunden wurden insgesamt 186 cm<sup>3</sup> (760 mm, 0°) Wasserstoff aufgenommen (Ber. 3 Mol für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> = 156 cm<sup>3</sup>; für PtO<sub>2</sub> = 24 cm<sup>3</sup>). Die Lösung roch deutlich nach Essigsäure und reagierte gegen Lakmus sauer. Als einziges Hydrierungsprodukt wurde 17 $\alpha$ -Oxy-androstan erhalten, das nach zweimaligem Sublimieren im Hochvakuum konstant bei 163,5—164,5° schmolz und durch Analyse, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung indentifiziert wurde.

$[\alpha]_D^{16} = +13,9^\circ$  (c = 0,750 in Chloroform)

Bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig wurde Androstanon-(17) vom Smp. 119,5—120,5° erhalten.

$[\alpha]_D^{16} = +87,8^\circ$  (c = 0,799 in Chloroform)

Partielle Hydrierung. 1,07 g  $\beta$ -Oxido-acetat (Smp. 187—188°) wurden mit 158 mg Platinoxid in 50 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig hydriert. In zwei Stunden wurden 180 cm<sup>3</sup> (760 mm, 0°) Wasserstoff aufgenommen (Ber. 2 Mol für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> = 139 cm<sup>3</sup>; für PtO<sub>2</sub> = 31 cm<sup>3</sup>). Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt in Benzol-Hexan 1 : 1 gelöst und an einer Säule aus 30 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	cm <sup>3</sup>	mg	Roh-Smp.
1	Benzol-Hexan 1 : 1	75	—	—
2	Benzol-Hexan 1 : 1	75	130	118—120°
3	Benzol-Hexan 1 : 1	75	25	118—121°
4	Benzol-Hexan 4 : 1	150	140	178—183°
5	Benzol . . . . .	75	80	136—140°
6	Benzol . . . . .	75	100	166—168°
7	Benzol . . . . .	75	50	164—167°
8	Benzol . . . . .	150	60	ölig
9	Benzol-Äther 4 : 1	120	120	136—141°
10	Benzol-Äther 4 : 1	90	90	175—182°
11	Benzol-Äther 4 : 1	80	80	ölig
12	Benzol-Äther 4 : 1	75	80	192—199°
13	Benzol-Äther 4 : 1	75	70	196—204°
14	Benzol-Äther 1 : 1	75	140	194—201°
15	Benzol-Äther 1 : 1	75	20	201—204°
16	Äther . . . . .	75	—	—

Aus den vereinigten Fraktionen 2 und 3 wurden durch Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan würfelige Krystalle vom konstanten Smp. 119,5—120,5° erhalten. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,706 mg Subst. gaben 11,289 mg CO<sub>2</sub> und 3,513 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O	Ber. C 83,15	H 11,02%
	Gef. „ 83,13	„ 10,61%

$[\alpha]_D^{14} = +94,8^\circ$  ( $c = 0,681$  in Chloroform)

Es liegt Androstanon-(17) vor (IX).

Beim Umkrystallisieren von Fraktion 4 aus Essigester-Hexan gelangte man zu feinen Nadeln vom Smp. 183,5—186°, die sich nicht weiter reinigen liessen. Mit  $\beta$ -Oxidoacetat trat bei der Mischprobe keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

Aus Fraktion 5 liess sich keine einheitliche Substanz isolieren.

Die vereinigten Fraktionen 6 und 7 krystallisierten aus Alkohol in verfilzten Nadelchen, welche nach zweimaligem Sublimieren im Hochvakuum konstant bei 164,5—166,5° schmolzen. Mit 17 $\alpha$ -Oxy-androstan trat im Gemisch keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

$[\alpha]_D^{16} = +11,3^\circ$  ( $c = 0,958$  in Chloroform)

Aus den Fraktionen 8—12 konnten keine einheitlichen Verbindungen gewonnen werden.

Die Fraktionen 13—16 lieferten beim Umkrystallisieren aus dem Gemisch von Essigester mit viel Hexan oder aus wässrigem Methanol derbe, prismatische Krystalle von 3 $\beta$ -Acetoxy-6,17-dioxy-androstan (VIII) (Smp. 204—207°). Zur Analyse wurde 15 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,738 mg Subst. gaben 9,835 mg CO<sub>2</sub> und 3,287 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 71,96	H 9,78%
	Gef. „ 71,80	„ 9,84%

3 $\beta$ -Acetoxy-6,17-diketo-androstan (X)<sup>1)</sup>. 50 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-5,17-dioxy-androstan (VIII) wurden in 3 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst und dann eine Lösung von 25 mg Chromtrioxyd in 3 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure zugefügt. Nach Stehen über Nacht bei 15° wurde wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt aus Hexan-Essigester feine, seidige Nadelchen vom konstanten Smp. 203—205°. Bei Behandlung mit Pyridin-Acetanhydrid blieb die Substanz unverändert. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,815; 3,394 mg Subst. gaben 10,146; 9,036 mg CO<sub>2</sub> und 2,942; 2,652 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 72,80	H 8,73%
	Gef. „ 72,58; 72,65	„ 8,63; 8,74%

$[\alpha]_D^{15} = +39,2^\circ$  ( $c = 0,665$  in Chloroform)

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

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

<sup>1)</sup> A. Butenandt und L. A. Surányi, B. 75, 591 (1942).