

des Sublimates aus wenig Aceton erhielt man 39,5 mg weisse Nadeln mit unscharfem Smp. von 123°, $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ (\pm 2^\circ)$. Zur weiteren Reinigung wurde in Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd (Aktivität IV) chromatographiert. Aus den Benzoleluaten wurden 15 mg der farblosen, scharf bei 122,5—123° schmelzenden Verbindung G erhalten. Mit dem künstlich hergestellten Δ^{16} -Androsten-ol-(3 β) gab die Verbindung G keine Schmelzpunktserniedrigung, während durch die Verbindung F der Schmelzpunkt um etwa 20° erniedrigt wurde.

Für die Analyse wurde bei 0,03 mm und 100° sublimiert.

3,092 mg Subst. gaben 9,443 mg CO₂ und 3,059 mg H₂O

C₁₉H₃₀O Ber. C 83,15 H 11,02%

Gef. „ 83,34 „ 11,07%

Die Verbindung G gab eine stark positive Farbenreaktion nach K \ddot{a} gi und Miescher und eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. In Alkohol gelöst, zeigte sie keine Absorption im U. V. Der moschusartige Geruch der Verbindung G ist viel schwächer als derjenige der Verbindung F. 1 mg Substanz in 0,2 cm³ Alkohol gaben mit 5 mg Digitonin in 0,2 cm³ Alkohol und 0,1 cm³ Wasser sofort eine reichliche weisse Fällung.

Mikrohydrierung. 5,856 mg Subst. in 3 cm³ Eisessig mit Katalysator aus 10 mg Platinoxid hydriert verbrauchten 0,530 cm³ H₂ (24,1°, 724 mm) = 97,0% der Theorie für eine Doppelbindung.

Das Hydrierungsprodukt gab keine Farbenreaktion nach K \ddot{a} gi und Miescher und keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan.

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

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

8. Steroide und Sexualhormone.

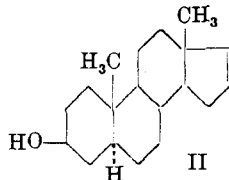
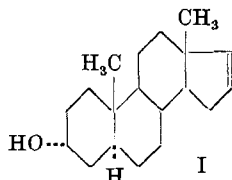
(90. Mitteilung¹⁾).

Über die Herstellung der beiden moschusartig riechenden Δ^{16} -Androstenole-(3) und verwandter Verbindungen

von V. Prelog, L. Ruzicka und P. Wieland.

(16. XII. 43.)

Aus Schweinetestes-Extrakten gelang es, in kleinen Mengen zwei moschusartig riechende Verbindungen zu isolieren²⁾, deren Untersuchung zur arbeitshypothetischen Annahme führte, dass es sich um Verbindungen von der Konstitution I und II handeln könnte.



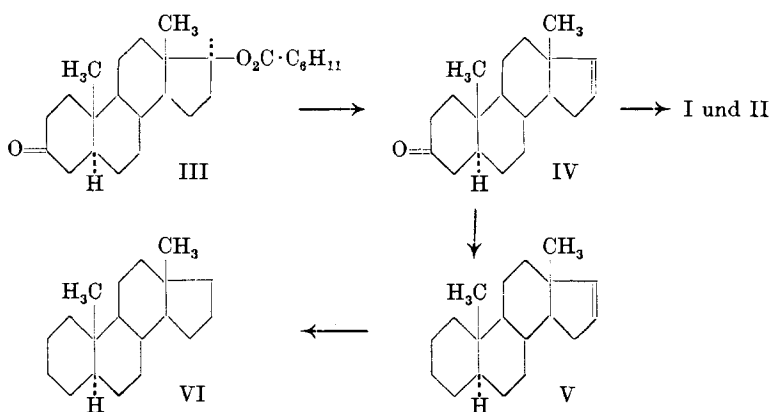
¹⁾ 89. Mitt. Helv. **26**, 2274 (1943).

²⁾ V. Prelog und L. Ruzicka, Helv. **27**, 61 (1944).

Die scheinbar einfache Aufgabe, die Richtigkeit dieser Vermutung durch die partialsynthetische Herstellung der beiden epimeren Δ^{16} -Androsten-ole-(3) (I und II) zu beweisen, war durch die Tatsache erschwert, dass die Abspaltung von negativen Substituenten aus der Stellung 17 der Steroide meistens mit einer Retropinakolin-Umlagerung verbunden ist. Das Androstan-Gerüst geht dabei unter Wanderung der Doppelbindung und einer Methylgruppe in das Pseudo- (oder Retro-)androstan-Gerüst über, dessen Konstitution noch nicht aufgeklärt ist¹⁾²⁾.

Nach einigen erfolglosen Versuchen zur Herstellung der beiden Δ^{16} -Androsten-ole-(3) führte schliesslich folgender Weg zum Ziele³⁾. Das bekannte Androstan-ol-(17 β)-on-(3)-hexahydrobenzoat (III)⁴⁾ wurde im Stickstoffstrom bei 300° thermisch zersetzt, wobei es Hexahydrobenzoesäure abspaltete und in das Δ^{16} -Androsten-on-(3) (IV) überging. Es liess sich unschwer beweisen, dass die letztgenannte Verbindung das unveränderte Androstan-Gerüst besitzt, da daraus durch die Reduktion des Carbonyls nach *Wolff-Kishner* das Δ^{16} -Androsten (V) entstand, welches schon früher von *Kägi* und *Miescher*¹⁾ aus Androstanol-(17 β) nach der Methode von *Tschugajew* erhalten worden war. Durch katalytische Hydrierung konnte Δ^{16} -Androsten leicht in das bekannte Androstan (VI) übergeführt werden.

Die Reduktion des Δ^{16} -Androsten-ons-(3) mit Aluminiumisopropylat nach *Meerwein-Ponndorf* führte zu zwei epimeren ungesättigten Alkoholen, welche durch Fällung mit Digitonin getrennt wurden. Das mit Digitonin nicht fällbare Δ^{16} -Androsten-ol-(3 α) (I)



¹⁾ H. Kägi und K. Miescher, *Helv.* **22**, 683 (1939).

²⁾ U. Westphal, Y. Wang und H. Hellmann, *B.* **72**, 1233 (1939).

³⁾ Die Besprechung der Substitutions- und Abspaltungs-Reaktionen am Kohlenstoffatom 17 der Steroide wird im Zusammenhang mit dem von uns über diese Frage gesammelten Versuchsmaterial in einer späteren Mitteilung erfolgen.

⁴⁾ L. Ruzicka und H. Kägi, *Helv.* **20**, 1563, (1937).

war identisch mit der aus Schweinetestes-Extrakten isolierten Verbindung F, während das fällbare Δ^{16} -Androsten-ol-(3 β) (II) mit der Verbindung G übereinstimmte¹⁾.

Die aus Schweinetestes-Extrakten isolierten, sowie die partial-synthetisch hergestellten Präparate der Δ^{16} -Androsten-ole-(3) (I und II), sowie die daraus durch katalytische Hydrierung erhaltenen beiden epimeren Androstan-ole-(3), ferner das Δ^{16} -Androsten-on-(3) (IV) zeichnen sich durch eigenartige Gerüche aus. Der Geruch des Ketons ist wesentlich intensiver als derjenige der Alkohole und erinnert an den Geruch von Gefässen, die längere Zeit für die Aufbewahrung von Harn benützt worden waren²⁾. Der Geruch der Alkohole wird am besten als moschusartig bezeichnet, weist jedoch eine deutlich „tierische“ und dem natürlichen Moschus ähnlichere Nuance auf, als sie bei den reinen vielgliedrigen Moschus-Ketonen Zibeton und Muscon angetroffen wird, die (nach der Entfernung der den tierischen Nebengeruch des Zibet und Moschus verursachenden Begleitstoffe) mehr süsslich-blumig riechen. Das Vorkommen eines wesentlich intensiveren Geruches bei Ketonen im Vergleich zu den entsprechenden Alkoholen wird regelmässig beobachtet, so auch in der Reihe der vielgliedrigen Moschus-riechstoffe, wo die Alkohole, wie Muscol³⁾ oder Zibetol⁴⁾, im Gegensatz zu den Ketonen, als fast geruchlos zu bezeichnen sind.

Interessant ist auch der starke Einfluss, den die verschiedene sterische Lage des Hydroxyls am Kohlenstoffatom 3 auf den Geruch ausübt; die 3 α -Derivate riechen wesentlich stärker als die Verbindungen mit der Hydroxylgruppe in 3 β -Stellung, die von verschiedenen Versuchspersonen sogar als geruchlos bezeichnet werden.

Das Gebiet der polycyclischen moschusartig riechenden Verbindungen wird von uns von verschiedenen Standpunkten aus weiter bearbeitet.

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

Experimenteller Teil ⁵⁾.

Δ^{16} -Androsten-on-(3) (IV).

2,6 g Androstan-ol-(17 β)-on-(3)-hexahydrobenzoat (III) ⁶⁾ destillierte man in drei Ansätzen je fünfmal im Stickstoffstrom durch ein 10 cm langes, auf 300° erhitztes Glasrohr. Das Destillat wurde mit 80 cm³ einer 5-proz. methylalkoholischen Kalilauge 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die mit Wasser verdünnte alkalische Lösung schüttelte

¹⁾ Vgl. die vorhergehende Abhandlung, Helv. 27, 61 (1944).

²⁾ Es ist in Betracht zu ziehen, dass auch in diesem Falle das Δ^{16} -Androsten-on-(3) die Ursache des Geruches sein könnte.

³⁾ L. Ruzicka, Helv. 9, 722 (1926).

⁴⁾ L. Ruzicka, H. Schinz und C. F. Seidel, Helv. 10, 696 (1927).

⁵⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁶⁾ L. Ruzicka und H. Kägi, Helv. 20, 1563 (1937).

man mit Äther aus. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 1,7 g eines festen Rückstandes zurück, welcher an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Petroläther 1:3 erhaltenen krystallinen Eluate wurden bei 0,05 mm und 115° sublimiert. Man erhielt so 1,1 g weisses Δ^{16} -Androsten-on-(3) vom Smp. 138–140°.

Zur Analyse wurde zweimal aus Pentan umkrystallisiert und die erhaltenen sechseckigen Tafeln nochmals im Hochvakuum sublimiert. Die Verbindung schmolz darnach konstant bei 140–141° und gab eine intensiv blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher*¹⁾. Der intensive und aufdringliche Geruch des Ketons (vgl. Theor. Teil) ist auch in sehr grossen Verdünnungen wahrnehmbar.

$$[\alpha]_D^{17} = +38^\circ (\pm 1^\circ) \quad (c = 2,079 \text{ in Chloroform})$$

$$21,3 \text{ mg Subst. zu } 1,025 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}, \alpha_D^{17} = +0,79^\circ (\pm 0,02^\circ)$$

$$3,795 \text{ mg Subst. gaben } 11,646 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,535 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O} \quad \text{Ber. C } 83,76 \quad \text{H } 10,36\%$$

$$\text{Gef. „ } 83,74 \quad \text{„ } 10,42\%$$

Δ^{16} -Androsten (V).

100 mg Δ^{16} -Androsten-on-(3) wurden in 2 cm³ Methanol mit 1,2 g Hydrazin-hydrat und 5 cm³ einer 10-proz. Natriummethylat-Lösung im Einschlussrohr 3 ½ Stunden auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten und Verdünnen mit Wasser schüttelte man das Reaktionsprodukt mit Äther aus. Die ätherischen Auszüge wurden mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den allmählich krystallisierenden öligen Rückstand löste man zweimal aus Alkohol um. Es wurden so 50 mg weisse Blättchen vom Smp. 74,5–75,5° erhalten.

Zur Analyse wurde bei 0,03 mm und 65–70° sublimiert, aus Alkohol umgelöst und nochmals unter den gleichen Bedingungen sublimiert, wobei sich der Schmelzpunkt nicht mehr änderte. Das Produkt gab eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan und eine blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher*.

$$[\alpha]_D^{16} = +17,4^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,979 \text{ in Feinsprit})^2)$$

$$14,15 \text{ mg Subst. zu } 1,446 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}, \alpha_D^{16} = +0,17^\circ (\pm 0,02^\circ)$$

$$3,680 \text{ mg Subst. gaben } 11,904 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,837 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{19}\text{H}_{30} \quad \text{Ber. C } 88,30 \quad \text{H } 11,70\%$$

$$\text{Gef. „ } 88,28 \quad \text{„ } 11,67\%$$

Androstan (VI).

30 mg Δ^{16} -Androsten wurden in 12 cm³ Eisessig mit 10 mg vorreduziertem Platin-oxyd katalytisch hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde nach der üblichen Aufarbeitung in Petroläther gelöst und über 0,8 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Die Petroläther-Eluate krystallisierte man aus Aceton um. Das erhaltene Androstan schmolz bei 50–50,5° und gab mit einem einwandfreien Vergleichspräparat³⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Methanol und einmal aus Aceton-Methanol umkrystallisiert und darauf bei 0,003 mm und 60° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{16} = +2^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 1,22 \text{ in Chloroform})$$

$$11,0 \text{ mg zu } 0,9017 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}, \alpha_D^{16} = +0,025^\circ (\pm 0,02^\circ)$$

$$2,356 \text{ mg Subst. gaben } 7,541 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 2,559 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{19}\text{H}_{32} \quad \text{Ber. C } 87,62 \quad \text{H } 12,38\%$$

$$\text{Gef. „ } 87,35 \quad \text{„ } 12,15\%$$

¹⁾ Helv. **22**, 683 (1939).

²⁾ H. Kägi und K. Miescher, Helv. **22**, 696 (1939) geben für ihr Produkt, das den bedeutend niedrigeren Smp. von 44,5–45° aufwies, $[\alpha]_D = +18,5^\circ$ ($c = 1,19$ in Alkohol) an.

³⁾ Für die Überlassung eines Androstan-Präparates, welches durch Reduktion von Androstan-dion-(3,17) nach *Wolff-Kishner* erhalten worden war, danken wir den Herren Dr. K. Miescher und Dr. A. Wettstein.

Δ^{16} -Androsten-ol-(3 α) (I) und Δ^{16} -Androsten-ol-(3 β) (II).

In einem Kolben mit *Vigreux*-Aufsatz wurden 530 mg Δ^{16} -Androsten-on-(3) in 10 cm³ absolutem Isopropylalkohol mit 20 cm³ einer Aluminium-isopropylat-Lösung erhitzt, die durch Auflösen von 10 g Aluminiumspänen in 120 cm³ absolutem Isopropylalkohol hergestellt worden war. Das Aceton-Isopropylalkohol-Gemisch wurde während der Reaktion fortlaufend abdestilliert, so dass ungefähr 1 Tropfen in der Minute überging. Nach 1 Stunde liess sich im Destillat kein Aceton mehr nachweisen. Es wurde trotzdem noch weitere 3 Stunden erhitzt, worauf man den Isopropylalkohol im Vakuum vollständig abdestillierte, und den Rückstand mit Eis und Salzsäure versetzte. Das Produkt wurde in Äther aufgenommen und die Lösung mit Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 520 mg eines Öls zurück, welches zur Trennung der beiden epimeren Δ^{16} -Androsten-ole-(3) in 100 cm³ Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 2,5 g Digitonin in 100 cm³ Alkohol und 50 cm³ Wasser versetzt wurde. Das schwerlösliche Digitonid des Δ^{16} -Androsten-ols-(3 β) zentri-fugierte man nach 12-stündigem Stehen ab (vgl. darüber weiter unten).

Die beim Zentrifugieren abgetrennte wässerig-alkoholische Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Den Rückstand (720 mg) löste man in 12 cm³ trockenem Pyridin und fällte das Digitonin durch Eintropfen der Pyridinlösung in 210 cm³ absoluten Äther aus. Das Digitonin wurde durch Zentrifugieren abgetrennt; die ätherische Lösung befreite man von Pyridin durch Waschen mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser. Nach Abdampfen des Äthers blieben 135 mg des farblosen krystallinen Δ^{16} -An-drosten-ols-(3 α) zurück, welches zur Analyse zweimal aus Aceton umgelöst und dann bei 0,008 mm und 104° sublimiert wurde. Es schmolz dann bei 143,5—144° und gab eine blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher*. Die Verbindung zeigte einen starken moschusartigen Geruch.

$$[\alpha]_D^{16} = +13,9^\circ (\pm 2^\circ) \quad (c = 0,936 \text{ in Chloroform})$$

$$9,6 \text{ g Subst. zu } 1,025 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}, \alpha_D^{16} = +0,13^\circ (\pm 0,02^\circ)$$

$$3,675 \text{ mg Subst. gaben } 11,200 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,611 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O} \quad \text{Ber. C } 83,15 \quad \text{H } 11,02\%$$

$$\text{Gef. „ } 83,17 \quad \text{„ } 11,00\%$$

Das schwerlösliche Digitonid des Δ^{16} -Androsten-ols-(3 β), welches nach Trocknen im Vakuumexsikkator 2,1 g wog, wurde durch Lösen in 40 cm³ absolutem Pyridin und Eintropfen in 600 cm³ absolutem Äther zerlegt. Nach dem Abtrennen des ausgefällten Digitonins durch Zentrifugieren ergab die übliche Aufarbeitung ein gelblich gefärbtes allmählich krystallisierendes Öl. Nach zweimaligem Umlösen aus Aceton wurden 70 mg eines in Nadeln krystallisierenden Produktes erhalten, welches durch Sublimation bei 0,01 mm und 103° gereinigt wurde und bei 125—127° schmolz. Durch Aufarbeitung der Mutterlaugen konnten weitere 310 mg eines weniger reinen Präparats vom Smp. 112—119° gewonnen werden. Die Verbindung gab eine blaue Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher* und roch viel schwächer als das Δ^{16} -Androsten-ol-(3 α).

$$[\alpha]_D^{17} = +11,2^\circ (\pm 2,5^\circ) \quad (c = 0,761 \text{ in Chloroform})$$

$$7,8 \text{ mg zu } 1,025 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}, \alpha_D^{17} = +0,085^\circ (\pm 0,02^\circ)$$

$$3,718 \text{ mg Subst. gaben } 11,308 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,713 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O} \quad \text{Ber. C } 83,15 \quad \text{H } 11,02\%$$

$$\text{Gef. „ } 83,00 \quad \text{„ } 11,17\%$$

Androstan-ol-(3 α).

40 mg Δ^{16} -Androsten-ol-(3 α) wurden in 10 cm³ Eisessig mit 10 mg vorreduziertem Platinosyd katalytisch hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde in Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Die Ätherauszüge wurden mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und eingedampft. Durch dreimaliges Umlösen des Rückstandes aus Aceton und Sublimation bei 0,005 mm und 95° erhielt man ein Produkt vom Smp. 145—

146°, welches keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan und keine Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher* gab.

$[\alpha]_D^{17} = +2^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c = 1,276$ in Chloroform)
 11,5 mg zu 0,9017 cm³; $l = 1$ dm, $\alpha_D^{17} = +0,025^\circ (\pm 0,02^\circ)$
 3,646 mg Subst. gaben 11,010 mg CO₂ und 3,779 mg H₂O
 $C_{19}H_{32}O$ Ber. C 82,54 H 11,67%
 Gef. „ 82,40 „ 11,60%

Androstan-ol-(3 β).

60 mg Δ^{16} -Androsten-ol-(3 β) wurden in 10 cm³ Eisessig mit 10 mg Platinoxid katalytisch hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde dreimal aus Aceton umgelöst und bei 0,003 mm und 95° sublimiert. Es bildete farblose Nadeln vom Smp. 147,5—148°, welche keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan und keine Farbenreaktion nach *Kägi* und *Miescher* gaben.

$[\alpha]_D^{17} = +0,9^\circ (\pm 0,9^\circ)$ ($c = 2,22$ in Chloroform)
 20 mg Subst. zu 0,9017 cm³; $l = 1$ dm, $\alpha_D^{17} = +0,02^\circ (\pm 0,02^\circ)$
 3,628 mg Subst. gaben 10,964 mg CO₂ und 3,797 mg H₂O
 $C_{19}H_{32}O$ Ber. C 82,54 H 11,67%
 Gef. „ 82,47 „ 11,71%

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

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

9. Über neue, sulfogruppenhaltige Mottenschutzmittel¹⁾

von P. Läger.
 (17. XII. 43.)

Das Problem der Schaffung eines modernen Mottenbekämpfungsmittels verlangt die gleichzeitige Lösung mehrerer Aufgaben, denn die Wolle muss dauernd vor Insektenfrass geschützt werden. Mit dem Begriff Dauerschutz ist die Aufgabe für den Synthetiker gekennzeichnet. Höchste Mottengiftigkeit ist Voraussetzung, daneben aber werden verlangt eine vorzügliche Lichtechtheit, sehr gute Waschechtheit, gute Walkechtheit, gute Bügelechtheit, Chrombeständigkeit, kurz alle in der heutigen Wollechtfärberei bekannten guten Nassechtheiten. Auch in der Trockenwäsche darf ein solches Produkt nicht herausgelöst werden. Geruchfreiheit ist ebenfalls Voraussetzung.

Damit scheiden die Atemgifte aus, denn ihre Wirkung ist kurzfristig, inkonstant und für den Warmblüter-Organismus nicht ohne Gefahr. Übrig bleiben nur die Kontakt- und Frassgifte. Wohl kennen

¹⁾ Vortrag gehalten an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft am 1. März 1942.