

Der Ester ist in Methanol, Aceton und Äther schwer löslich, leichter in Chloroform und in Dioxan. Mit 2-proz. Digitoninlösung in 66-proz. Methanol gab er keine Fällung.

3β,5,14-Trioxo-14-iso-17-iso-äthiocholansäure-methylester (XVI)¹⁾.

60 mg *3β*-Acetoxy-*5,14*-dioxy-*14-iso**17-iso*-äthiocholansäure (XVII)⁴⁾ vom Smp. 142°/207° wurden wie oben alkalisch verseift und die rohe amorphe Säure XV (49 mg) mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Aus wenig Äther farblose Blättchen, Smp. 217—220°. Umkristallisiert aus Methanol-Äther, dann aus wenig reinem Aceton gab farblose, dünne, rhombische oder sechseckige Blättchen mit Doppel-Smp. 220—222°/235—237°, $[\alpha]_D^{18} = -12,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9155$ in Chloroform).

9,171 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,115^\circ \pm 0,02^\circ$

3,583 mg Subst. (Trockn. 100°, Schweinchen) gaben 8,924 mg CO₂ und 2,894 mg H₂O (E.T.H.)

$C_{21}H_{34}O_5$ (366,48) Ber. C 68,82 H 9,35%
Gef. „, 69,24 „, 9,21% „

Die Mischprobe mit VII schmolz bei 208—218°. Der Ester ist in Methanol und Aceton viel leichter löslich als VII. Mit 2-proz. Digitoninlösung in 66-proz. Methanol gab er ebenfalls keine Fällung.

Die Mikroanalysen wurden teils im Mikroanalyt.-Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) (E.T.H.), teils bei Herrn *F. Weiser*, Basel (F. W.) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

93. Über Steroide.

78. Mitteilung²⁾.

**Abbauprodukte der Sterinoxydation IV³⁾.
Isolierung von *Δ*^{3,5}-Androstadien-dion-(7,17)**

von **J. R. Billeter** und **K. Miescher**.

(7. II. 48.)

Aus den neutralen Produkten der Oxydation des Cholesterin-acetat-dibromids mit Chromsäure nach *Ruzicka* sind bereits mehrere Körper isoliert worden, vor allem Ketone, die in der Form ihrer Semicarbazone abgetrennt wurden. Hier berichten wir über die Isolierung eines neuen Körpers aus den Mutterlaugenfraktionen dieser Verbindungen.

Die nach Abtrennung der vorhandenen Oxydationsprodukte anfallenden Rückstände, in der Hauptsache Semicarbazone, wurden einer sauren Hydrolyse unterworfen. Durch Überführung in wasserlösliche Salze der Succinate wurden die leicht veresterbaren hydroxyl-

¹⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn *J. v. Euw* ausgeführt.

²⁾ 77. Mitteilung siehe *Helv.* **31**, 405 (1948).

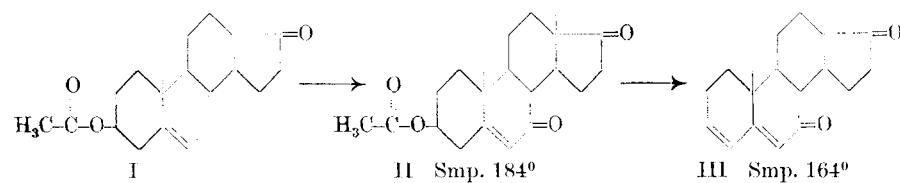
³⁾ III. siehe *P. Wieland* und *K. Miescher*, *Helv.* **31**, 211 (1948).

haltigen Anteile des Hydrolysats entfernt und die zurückbleibende Fraktion nach *Girard* behandelt. Aus dem ketonischen Anteil konnten wir durch Hochvakuumdestillation eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{19}H_{24}O_2$ isolieren.

Mit Tetranitromethan gab sie nur eine schwache, gelbe Färbung und zeigte mit Trichloressigsäure die Reaktion von *Rosenheim* nicht. Mit Semicarbazid gab sie ein bei $285-290^\circ$ schmelzendes Monosemicarbazon, das in den üblichen Lösungsmitteln unlöslich war. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol oder nach Hochvakuumsublimation bei 130° unter 0,05 mm schmolz sie bei 164° und besaß die auffallend hohe Drehung von -327° (in Alkohol).

Bekanntlich weisen in 3- und 5-Stellung zweifach ungesättigte $\Delta^{3,5}$ -Ketone der Steroidreihe, wie das $\Delta^{3,5}$ -Cholestadienon-(7)¹) und das $\Delta^{3,5}$ -Androstadienol-(17)-on-(7)²) ähnliche starke Linksdrehwerte auf, so dass es naheliegend war, auch für das neue Diketon eine solche Gruppierung in Betracht zu ziehen und ihm die Konstitution eines $\Delta^{3,5}$ -Androstadien-dion-(7,17) zuzuschreiben (III).

Die Richtigkeit dieser Annahme konnte durch Teilsynthese bewiesen werden. Wir oxydierten t-Dehydro-androsteron-acetat (I) mit Chromsäure in Eisessiglösung bei 55° ³⁾ und erhielten das Δ^5 -3 β -Acetoxy-androsten-dion-(7,17) (II), welches mit Semicarbazid-acetat bei Raumtemperatur ein Monosemicarbazon vom Smp. 251° und in der Wärme ein Disemicarbazon vom Zersetzungspunkt 320° lieferte.



Durch Verseifung mit Salzsäure in Methanol ging II unter gleichzeitiger Wasserabspaltung in das $\Delta^{3,5}$ -Androstadien-dion-(7,17) (III) über. Dieses erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung sowie im Ausfall der Farbreaktionen mit dem neuen Abbauprodukt des Cholesterins als identisch. Auch die beiden Monosemi-

¹⁾ *L. Ruzicka und V. Prelog*, *Helv.* **26**, 993 (1943); *V. Prelog, L. Ruzicka und P. Stein*, *ibid.* S. 2236, $[\alpha]_D^{15} = -306^\circ \pm 4^\circ$; *E. Hardegger, L. Ruzicka und E. Tagmann*, *Helv.* **26**, 2215 (1943), $[\alpha]_D = -299^\circ \pm 5^\circ$; *E. Lederer, L. Velluz*, *Ind. de la parfumerie* **2**, 8 (1947), $[\alpha]_D = -305^\circ \pm 5^\circ$. *S. Bergström und O. Wintersteiner* dagegen nur $[\alpha]_D = -195^\circ$ bis 210° [*J. biol. Chem.* **171**, 605 (1941)].

²⁾ *A. Butenandt, E. Hausmann und J. Paland*, *B.* **71**, 1316 (1938), $[\alpha]_D^{20} = -375^\circ$.

³⁾ *J. Mauthner und W. Suida*, *M.* **17**, 593 (1896); *A. Windaus und C. Resau*, *B.* **48**, 851 (1915); *A. Windaus, H. Lettré und Fr. Schenck*, *A.* **520**, 102 (1935); *A. Butenandt, E. Hausmann und J. Paland*, *B.* **71**, 1320 (1936).

carbazone¹⁾ stimmten in ihrem Schmelzpunkt überein. Ob III als solches in den rohen Oxydationsprodukten vorliegt, oder sich erst im Laufe der Aufarbeitung (saure Hydrolyse) aus seiner Vorstufe, dem Acetoxydiketon II, nach dem oben stehenden Formelschema bildet, sei offen gelassen²⁾.

Interessanterweise entwickeln die beiden neuen Verbindungen, das $\Delta^{5,3\beta}$ -Acetoxy-androstendion-(7,17) und das $\Delta^{3,5}$ -Androstadiendion-(7,17), beim Erwärmen einen starken Zederngeruch. Auf diese Erscheinung, die auch bei analogen 3,5-Dienen ohne 7-Ketogruppe auftritt, werden wir in einer späteren Mitteilung zurückkommen.

Mit dem aus den Abbauprodukten des Cholesterin-acetats isolierten Diketon ist auch zum ersten Male ein im Ring B oxydiertes Derivat aufgefunden worden.

Experimenteller Teil³⁾.

Isolierung von $\Delta^{3,5}$ -Androstadien-dion-(7,17) (III) aus dem Oxydationsgemisch.

Die bei der Isolierung der bekannten Semicarbazone verbleibenden semicabazonhaltigen Endfraktionen lösten wir in Alkohol und kochten sie 2 Stunden mit konz. Salzsäure. Der Alkohol wurde dann abdestilliert und der Rückstand mit Benzol zum Sieden erhitzt. Nach Abfiltrieren von ausgeschiedenem Semicarbazid-hydrochlorid wurde die benzolische Lösung eingedampft. Man löste den Rückstand in Pyridin auf, versetzte mit Bernsteinsäureanhydrid, erwärme 2 Stunden auf dem Wasserbad, konzentrierte im Vakuum und nahm in Äther auf. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, erschöpfend mit eiskalter Natriumcarbonatlösung ausgezogen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl trennten wir in üblicher Weise mit *Girard*-Reagens T in ketonische und nicht-ketonische Anteile. Die ketonische Fraktion wurde im Hochvakuum destilliert. Zwischen 190 und 210° ging unter 0,08 mm ein gelbes Öl über, das beim Verrühren mit Petroläther teilweise erstarrte. Wir dekantierten und krystallisierten die ungelöste Fraktion dreimal aus Methanol um. So wurde die Verbindung III in langen, prismatischen Nadeln vom Smp. 164° erhalten.

$C_{19}H_{24}O_2$ Ber. C 80,24 H 8,51%
Gef. „, 80,07 „, 8,59%

$[\alpha]_D^{25} = -327^0 \pm 5^0$ (c = 0,56 in Alkohol)

Hochvakuumsublimation bei 130°/0,05 mm liess Schmelzpunkt und Drehung unverändert.

Das in üblicher Weise hergestellte Semicarbazone schmolz bei 285—290° unter Zersetzung.

$C_{20}H_{27}O_2N_3$ Ber. C 70,35 H 7,97 N 12,31%
Gef. „, 69,5 „, 7,72 „, 11,92%

¹⁾ Die schwere Reaktionsfähigkeit der $\Delta^{3,5}$ -7-Ketone mit Ketonreagentien haben bereits *S. Bergström* und *O. Wintersteiner* (J. biol. Chem. **141**, 597 [1941]), *L. Ruzicka* und *V. Prelog* (Helv. **26**, 975 [1943]) sowie *V. Prelog*, *L. Ruzicka* und *P. Stein* (ibid. S. 2237) gezeigt.

²⁾ Vgl. auch die Ausführungen von *E. Hardeger*, *L. Ruzicka* und *E. Tagmann*, Helv. **26**, 2208 Fussnote (1943), über $\Delta^{3,5}$ -Cholestadienon-(7).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

$\Delta^{5,3\beta}$ -Acetoxy-androsten-dion-(7,17) (II) aus *t*-Dehydro-androsteron-acetat (I).

Zu 2 g *t*-Dehydro-androsteron-acetat in 80 cm³ Eisessig gelöst, tropften wir bei 55° innerhalb 45 Minuten eine Lösung von 1,6 g Chromsäure in 1,6 cm³ Wasser und 16 cm³ Eisessig. Dann wurde 1 Stunde bei der gleichen Temperatur weitergerührt, nach dem Abkühlen die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfit zersetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Wir nahmen den Rückstand in Wasser und Äther auf, zogen mehrmals die wässerige Lösung mit Äther aus, wuschen die vereinigten ätherischen Auszüge mit Wasser und verdünnter Natriumcarbonatlösung neutral und dampften sie nach Trocknen ein. Der ölige Rückstand erstarrte nach kurzem Stehen zu einer harten Masse, die nach Umlösen aus wässrigem Methanol in dünnen Nadeln krystallisierte. Wir erhielten 960 mg $\Delta^{5,3\beta}$ -Acetoxy-androsten-dion-(7,17) (II) vom Smp. 184°.

$C_{21}H_{28}O_4$ Ber. C 73,22 H 8,19%
Gef. „ 73,41 „ 8,14%
[α]_D²⁴ = -74° ± 4° (c = 1,00 in Alkohol).

Das bei Raumtemperatur aus einer methanolischen Lösung des Acetoxy-diketons mit Semicarbazid-acetat nach kurzer Zeit auskrystallisierende Monosemicarbazon schmolz bei 251°.

$C_{22}H_{31}O_4N_3$ Ber. C 65,81 H 7,78 N 10,47%
Gef. „ 65,63 „ 7,67 „ 10,20%

Durch zweistündiges Kochen einer gleichen Lösung erhielten wir das sich bei 320° zersetzende Disemicarbazon.

$C_{23}H_{34}O_4N_6$ Ber. C 60,24 H 7,47 N 18,33%
Gef. „ 60,66 „ 7,34 „ 18,29%

$\Delta^{3,5}$ -Androstadien-dion-(7,17) (III) aus II.

Eine Lösung von 300 mg $\Delta^{5,3\beta}$ -Acetoxy-androsten-dion-(7,17) (II) in 10 cm³ Methanol wurde mit 0,5 cm³ konz. Salzsäure versetzt und eine Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Dann wurde abgekühlt, tropfenweise mit Wasser bis zur Krystallisation versetzt und abgenutscht. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol schmolz das $\Delta^{3,5}$ -Androstadien-dion-(7,17) bei 164°. Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Diketon gab keine Depression.

$C_{19}H_{24}O_2$ Ber. C 80,24 H 8,51%
Gef. „ 80,34 „ 8,36%
[α]_D²² = -337° ± 5° (c = 1,02 in Alkohol)

Semicarbazon. Das Monosemicarbazon schmolz wie dasjenige des aus dem Oxydationsgemisch isolierten Ketons bei 285—290° unter Zersetzung.

Die Analysen und Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Aus der Neutral-Fraktion der Oxydation von Cholesterin-acetat-dibromid mit Chromsäure ist eine neue Verbindung, das $\Delta^{3,5}$ -Androstadien-dion-(7,17), isoliert worden. Dasselbe Produkt wurde aus *t*-Dehydro-androsteron teilsynthetisch dargestellt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.