

Die Tabelle zeigt, dass beide Methoden gut übereinstimmende Werte ergeben. Dass die Asparaginsäure die Bestimmung nicht stört, geht daraus hervor, dass Asparaginsäure-haltige Eiweisskörper (Leber, Pankreas, Casein, Edestin) eine gleich gute Übereinstimmung zeigen wie die Asparaginsäure-freien (Scombrin, Clupein Sturin).

### Zusammenfassung.

1. Es wird der Einfluss hoher Konzentrationen Asparaginsäure auf die chemische Alaninbestimmung untersucht und festgestellt, dass in einfacher Mischung von Alanin und Asparaginsäure letztere eine Erhöhung der Alaninwerte zur Folge hat. Der Fehler lässt sich aber leicht bei gleichzeitiger Bestimmung der Asparaginsäure rechnerisch ausschalten. Die Asparaginsäure in Eiweisshydrolysaten in üblicher Konzentration (bis zu ca. der doppelten Menge des Alanin gehaltes) stört die Bestimmung nicht.

2. Verschiedene Hydrolysate von Eiweisskörpern werden chemisch und mikrobiologisch auf den Alaningehalt geprüft, und es wird eine gute Übereinstimmung der Methoden festgestellt.

Herrn Professor Dr. A. Werthemann danken wir für die freundliche Überlassung einiger Organpräparate.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

## 265. Über Steroide.

94. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Weitere Steroidhormone mit zusätzlicher Doppelbindung in 11-Stellung<sup>2)</sup>

von Ch. Meystre und A. Wettstein.

(19. VIII. 49).

Unlängst konnten wir mitteilen<sup>3)</sup>, dass 11-Dehydro-progesteron das am Kaninchen stärkst wirksame der bekannten Gestagene darstellt. Diese in Arbeiten von *Reichstein*<sup>4)</sup> beschriebene Verbindung, die wir nach einem modifizierten Verfahren gewonnen hatten, übertraf nämlich das genuine Hormon Progesteron um das Dreifache an Wirkung. Auch das erstmals hergestellte  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-

<sup>1)</sup> 93. Mitt., siehe *Helv.* **32**, 1957 (1949).

<sup>2)</sup> Vorgetragen von A. W. anlässlich des 1. Internat. Kongresses für Biochemie, Cambridge, 19. Aug. 1949.

<sup>3)</sup> Ch. Meystre, E. Tschopp und A. Wettstein, *Helv. physiol. acta* **6**, C 60 (1948); *Helv.* **31**, 1463 (1948).

<sup>4)</sup> P. Hegner und T. Reichstein, *Helv.* **26**, 715 (1943); J. von Euw und T. Reichstein, *Helv.* **29**, 669 (1946).

acetat<sup>1)</sup> erwies sich im Überlebenstest an Hunden oder Ratten als eines der wirksamsten Nebennierenrinden-Hormone.

Die genannten Befunde führten uns dazu, weitere wichtige Steroidhormone mit zusätzlicher Doppelbindung in 11-Stellung zu untersuchen, nämlich im Ring C ungesättigte Derivate des  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dions<sup>2)</sup>, des Testosterons bzw. seines Acetates<sup>3)</sup>, des 17-Methyl-testosterons<sup>4)</sup> und des Anhydro-oxy-progesterons (17-Äthinyl-testosterons)<sup>5)</sup>.

Zur Darstellung der neuen Verbindungen wurde in jedem Fall von Ätiocholan-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol (I) ausgegangen<sup>6)</sup>. I bzw. sein Triacetat II sind durch Abbau von Desoxycholsäure nach dem N-Bromsuccinimid-Verfahren<sup>7)</sup> zum 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxy-pregnan-20-on und durch Oxydation des letzteren mit Benzopersäure<sup>8)</sup> verhältnismässig leicht zugänglich. 11-Dehydro-androstendion (IX) konnte hieraus auf drei verschiedenen Wegen gewonnen werden. Die ersten beiden Wege (A und B) benutzen eine partielle Verseifung des Ätiocholan-triacetates (II) und unterscheiden sich voneinander dadurch, dass die zwei Kerndoppelbindungen getrennt bzw. gleichzeitig eingeführt werden. Die dritte Synthese (C) beruht auf dem Prinzip der partiellen Acetylierung des Triols I und führt über 11-Dehydro-testosteron (XXII).

Die partielle Hydrolyse des Triacetats II in 3- und 17-Stellung liess sich durch Einwirkung methanolischer Salzsäure bei Zimmer-temperatur durchführen. Daneben anfallendes, vollständig verseiftes Triol I wurde zum Ausgangsstoff, dem Triacetat reacetyliert. Das unter Erhaltung der 12-Acetoxygruppe entstandene, amorphe Hauptprodukt III führten wir hingegen direkt mit Chromsäure in Ätiocholan-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol-acetat (IV)<sup>9)</sup> über. Beim ersten Weg wurde nun IV in das gallertartige 4-Bromid V und dieses mit Pyridin in das entsprechende krystallisierte  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigte Keton VI umgewandelt. Letzteres ergab bei der Verseifung mit Kaliumcarbonat  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol (VII). Durch übliche Tosylierung stellten wir daraus das 12-Tosylat VIII her, welches bei der Behandlung mit Kollidin 11-Dehydro-androstendion ( $\Delta^4$ ;<sup>11</sup>-Androstadien-3,17-dion) (IX) lieferte.

<sup>1)</sup> Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. **31**, 1890 (1948); A. Wettstein und Ch. Meystre, Helv. **32**, 880 (1949); vgl. J. von Euw und T. Reichstein, Helv. **31**, 2076 (1948).

<sup>2)</sup> L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 986 (1935).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 1264 (1935); A. Butenandt und G. Hanisch, B. **68**, 1859 (1935).

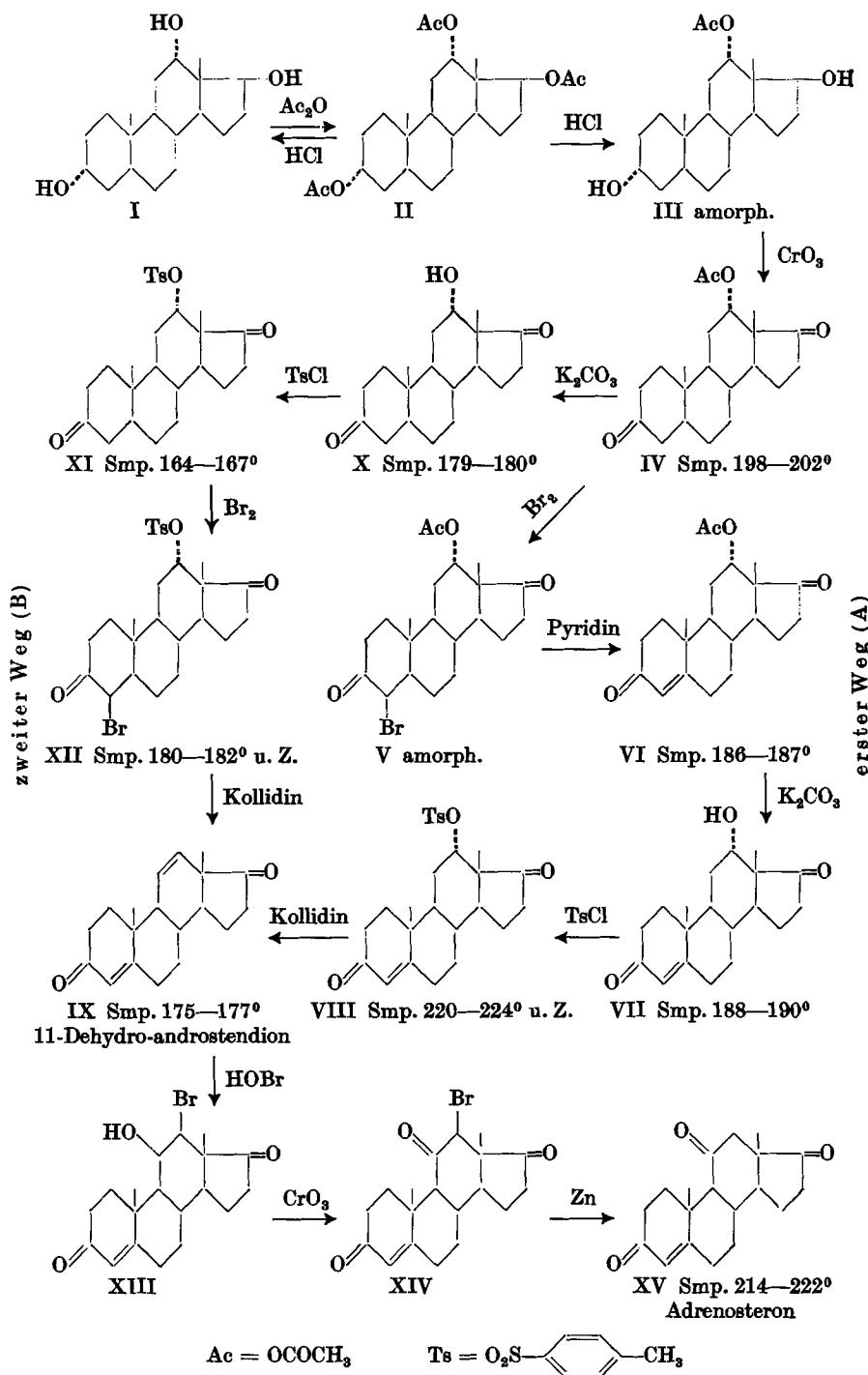
<sup>4)</sup> L. Ruzicka, M. W. Goldberg und H. R. Rosenberg, Helv. **18**, 1487 (1935).

<sup>5)</sup> H. H. Inhoffen und W. Hohlweg, Naturwiss. **26**, 96 (1938); L. Ruzicka, K. Hofmann und H. F. Meldahl, Helv. **21**, 371 (1938).

<sup>6)</sup> Hergestellt von Herrn Dr. P. Wieland in unseren Laboratorien.

<sup>7)</sup> Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. **27**, 1815 (1944); Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. **28**, 1252 (1945).

<sup>8)</sup> L. H. Sarett, Am. Soc. **69**, 2899 (1947); P. Wieland und K. Miescher, Helv. **32**, 1768 (1949). <sup>9)</sup> Vgl. H. Reich, Helv. **28**, 863 (1945).

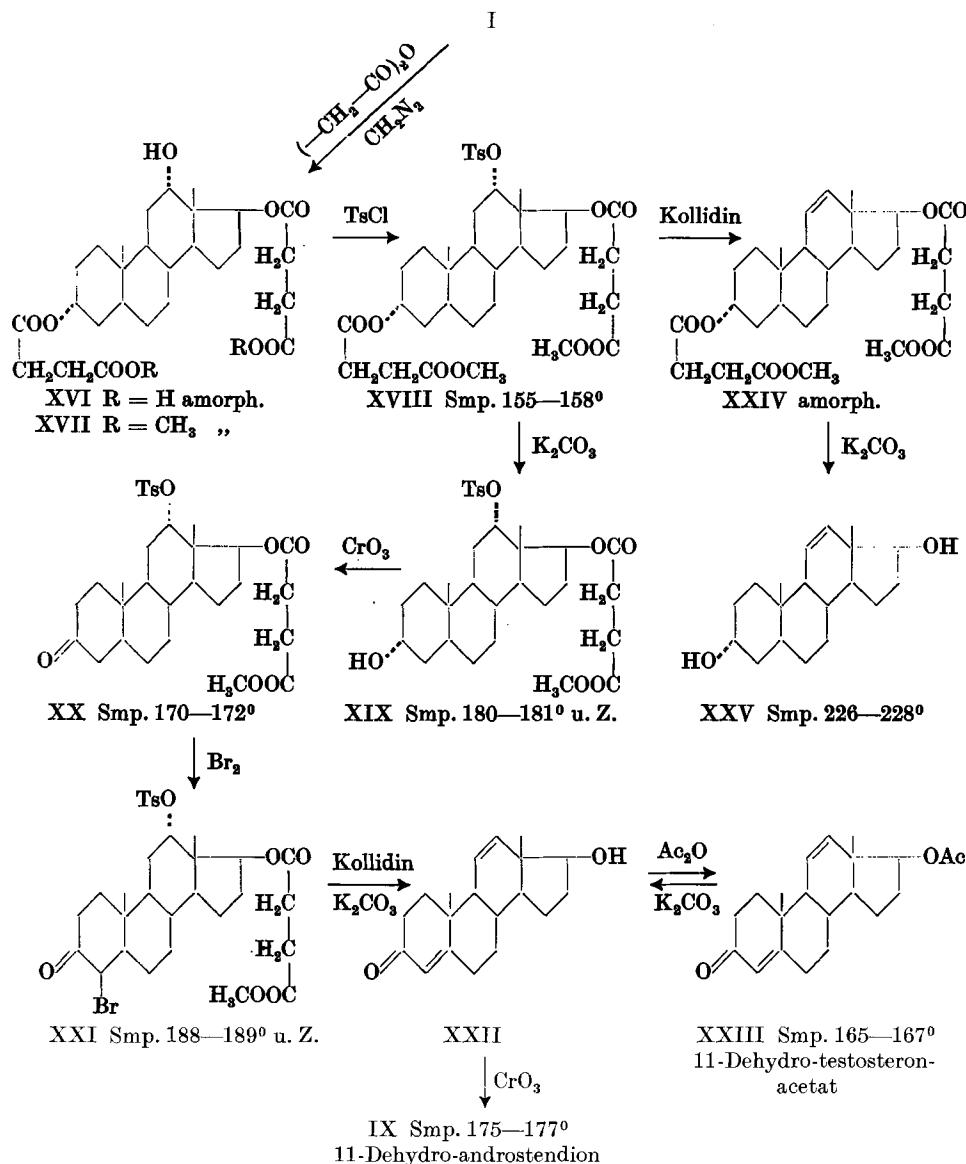


Beim zweiten Weg verseifte man IV mit Pottasche zum Ätiocholan-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol (X)<sup>1)</sup>, tosylierte dieses, bromierte das erhaltene Tosylat XI und spaltete aus dem krystallisierenden Bromtosylat XII mit Kollidin zugleich Toluolsulfon- und Bromwasserstoff-säure ab. Diese Synthese hat den Vorteil gut krystallisierter Zwischenprodukte und der Einsparung einer Reaktionsstufe. Das Auftreten der zwei bekannten Verbindungen IV und X stellt ihren Verlauf weitgehend sicher. Das auf die eine oder andere Weise erhaltene, identische 11-Dehydro-androstendion (IX) zeigte erwartungsgemäss mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung und im Ultravioletten die für  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigte Ketone charakteristische, starke Absorption bei 238 m $\mu$  ( $\log \epsilon_{\text{max.}} = 4,22$  in Äthanol). Seine Konstitution ergab sich ferner aus der Tatsache, dass es von Chromsäure kaum angegriffen wurde<sup>2)</sup>, insbesondere aber aus der Überführung mittels Bromacetamid ins Bromhydrin XIII, welches mit Chromsäure ins Brom-triketon XIV überging, das schliesslich mit Zink und Essigsäure das bekannte Adrenosteron (XV)<sup>3)</sup> lieferte. Damit ist das Vorliegen eines  $\Delta^4$ -3,17-Dions in IX absolut und die Anwesenheit einer 11,12-Doppelbindung praktisch gesichert.

Eine partielle Veresterung des Ätiocholan-triols I nur in 3- und 17-Stellung konnte mit Bernsteinsäureanhydrid durchgeführt werden. Anschliessend wurde das saure Disuccinat XVI mit Diazomethan verestert (XVII) und mit Tosylchlorid in den krystallisierten Dimethyl-ester des Ätiocholan-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol-3,17-disuccinat-12-tosylats (XVIII) übergeführt. Letzterer liess sich mit Kaliumcarbonat glatt partiell in 3-Stellung verseifen und die erhaltene 3-Oxyverbindung XIX mit Chromsäure zum 3-Keton, dem Ätiocholan-3-on-12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol-12-tosylat-17-methylsuccinat (XX), oxydieren. Nun wurde in üblicher Weise in 4-Stellung bromiert, aus dem Bromid XXI mit Kollidin gleichzeitig Bromwasserstoff und Toluolsulfonsäure abgespalten und mit Pottasche hydrolysiert. Das erhaltene amorphe Oxyketon XXII acetylierten wir schliesslich und gelangten so zum 11-Dehydro-testosteron-acetat (XXIII). Der Konstitutionsbeweis dieser Verbindung liegt u. a. in ihrer Verseifung zum freien, krystallisierten 11-Dehydro-testosteron (XXII), welches sich mit Chromsäure zum vorne beschriebenen 11-Dehydro-androstendion (IX) oxydieren liess. Damit ist für letztere Verbindung gleichzeitig ein dritter Zugangsweg erschlossen. Nebenbei führten wir XVIII durch Behandlung mit Kollidin in XXIV und dieses durch Hydrolyse in  $\Delta^{11}$ -Ätiocholen-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol (XXV) über.

<sup>1)</sup> Vgl. H. Reich, Helv. **28**, 863 (1928).

<sup>2)</sup> 9,11-Ungesättigte Verbindungen lassen sich bekanntlich mit Chromsäure zum Teil in  $\Delta^9,11$ -Ketone überführen. Siehe H. B. Alther und T. Reichstein, Helv. **26**, 508 (1943); E. Seebeck und T. Reichstein, Helv. **26**, 536 (1943); H. Reich und A. Lardon, Helv. **30**, 329 (1947). <sup>3)</sup> T. Reichstein, Helv. **19**, 29, 223 (1936).

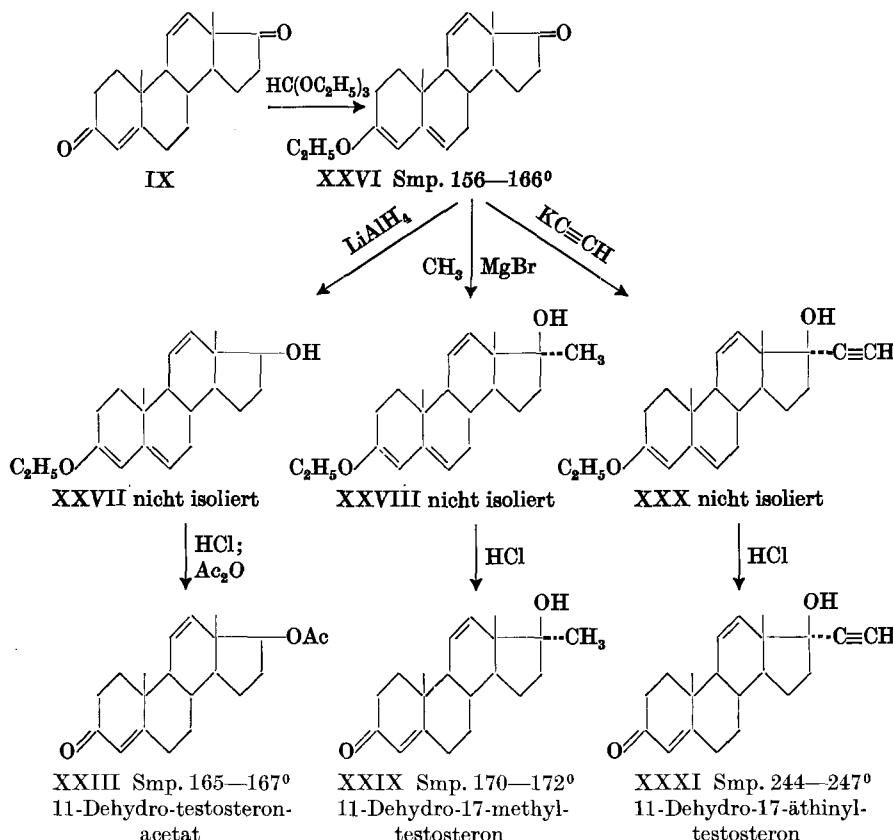


Statt 11-Dehydro-testosteron in 11-Dehydro-androstendion umzuwandeln, lässt sich auch ersteres aus letzterem gewinnen. Dazu wurde 11-Dehydro-androstendion (IX) mit Orthoameisensäure-äthylester behandelt. Den erhaltenen 3-Enoläthyläther (XXVI) reduzierten wir mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>1)</sup>, hydrolysierten die Enol-

<sup>1)</sup> Betr. Resistenz einer doppelt ungesättigten Enoläther-Gruppierung gegen  $\text{LiAlH}_4$  vgl. Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. **32**, 1758 (1949).

gruppe des Rohproduktes XXVII mit Salzsäure und acetylierten zum 11-Dehydro-testosteron-acetat (XXIII). Dieses erwies sich als identisch mit dem früher hergestellten Präparat.

Aus dem 3-Enoläthyläther (XXVI) des 11-Dehydro-androstendions konnte ferner durch Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid und saure Hydrolyse des Reaktionsproduktes XXVIII das interessante 11-Dehydro-17-methyl-testosteron (XXIX) gewonnen werden. Schliesslich führten wir den genannten Enoläthyläther XXVI mit Kaliumacetylenid in Amylalkohol in die rohe  $17\alpha$ -Äthinyl- $17\beta$ -oxy-Verbindung XXX über, die mit Salzsäure das 11-Dehydro-17-äthinyl-testosteron (XXXI) lieferte.



Die beschriebenen, neuen Steroidhormone mit Doppelbindung in 11-Stellung wurden von Herrn Dr. E. Tschopp in unseren biologischen Laboratorien<sup>1)</sup> auf androgene bzw. gestagene Wirkung geprüft. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

<sup>1)</sup> Leitung Herr Prof. *R. Meier*.

Wachstum der Sexualorgane kastrierter, männlicher Ratten.

Je 5 Tiere von 60—80 g Gewicht erhielten während 10 Tagen täglich je 100 γ des betreffenden Präparates, gelöst in je 0,5 cm<sup>3</sup> Sesamöl, subcutan injiziert. Am 11. Tage wurden die Tiere getötet und die leeren Samenblasen, die Prostata und der Penis gewogen.

	Formel	Mittlere Organgewichte in mg		
		Samen- blasen	Prostata	Penis
Kontrollen . . . . .		14	37	50
Androstendion . . . . .	IX	30	50	76
11-Dehydro-Verbindung .		24	50	62
Testosteron-acetat . . .	XXIII	173	286	124
11-Dehydro-Verbindung .		168	244	140
17-Methyl-testosteron . .	XXIX	200	242	163
11-Dehydro-Verbindung .		200	300	167

Wachstum des Kapaunenkamms.

Es wurde die mittlere Flächenzunahme bei 2 Tieren nach 6tägiger subcutaner Injektion der angegebenen täglichen Dosis in 1 cm<sup>3</sup> Sesamöl bestimmt.

	Formel	Dosis			
		20 γ	40 γ	100 γ	1 mg
Androstendion . . . . .	IX			20%	
11-Dehydro-Verbindung .				17%	
Testosteron-acetat . . .	XXIII	32%	78%		
11-Dehydro-Verbindung .		13%	45%		
17-Methyl-testosteron . .	XXIX			66%	
11-Dehydro-Verbindung .				69%	
$\Delta^{11}$ -Ätiocholen-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol	XXV				0%

Deciduale Umwandlung der Uterusschleimhaut beim Kaninchen.

Je 2 ca. 1,5 kg schwere, kastrierte, mit täglich 10 γ Oestron vorbehandelte Tiere erhielten während 5 Tagen täglich jeweils die gleiche Dosis des Präparates in je 1 cm<sup>3</sup> Sesamöl subcutan injiziert. Die für volle Umwandlung (am 6. Tag) benötigte Gesamtdosis betrug:

	Formel
Anhydrooxy-progesteron . . . . .	3 mg
11-Dehydro-Verbindung . . . . .	XXXI 5 mg

Im Vergleich mit den bekannten, im Ring C gesättigten Hormonen zeigten also die neuen 11-Dehydro-Verbindungen IX, XXIII und XXIX gleiche oder etwas geringere androgene

Wirkung. Letztere Feststellung trifft insbesondere auf 11-Dehydrotestosteron-acetat im Kapaunentest zu. In diesem Test erwies sich die in 4-Stellung gesättigte Verbindung XXV mit Ätiocholan-Konfiguration erwartungsgemäss als unwirksam.

Durch die Einführung einer Doppelbindung in 11-Stellung (Verbindung XXXI) verminderte sich die gestagene Wirkung des Anhydrooxy-progesterons um ca. 40 %.

Die zusätzliche 11,12-Doppelbindung im Ring C der neuen androgenen und gestagenen Steroidhormone hat also nur einen verhältnismässig geringen Einfluss auf ihre spezifische hormonale Wirkung. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass durch die Einführung dieser Doppelbindung kein Asymmetriezentrum betroffen wird. Aus dem gleichen Grunde sind die Unterschiede in den optischen Drehwerten der normalen und 11-Dehydro-Verbindungen im Allgemeinen<sup>1)</sup> gering. Auch zeigen die jeweiligen Verbindungspaare im Gemisch meist nur minimale Schmelzpunkts-Erniedrigungen.

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

#### A. Erster Weg zur Herstellung von $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dion (IX).

Ätiocholan-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol-acetat (IV)  
aus Ätiocholan-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol-triacetat (II).

27,6 g Ätiocholan-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol-triacetat (II<sup>3)</sup>) wurden in 200 cm<sup>3</sup> 0,5-proz. methanolischer Salzsäure bei 20° gelöst. Diese Lösung liess man 20 Stunden bei der gleichen Temperatur stehen und dampfte sie ebenfalls bei 20° ein. Der Rückstand wurde in wenig Aceton und Äther aufgenommen, das durch völlige Hydrolyse entstandene Ätiocholan-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol (I)<sup>3,4)</sup> auskristallisiert gelassen, abgenutscht und mit Äther nachgewaschen. Die so erhaltenen 4,12 g I reacetylierten wir durch einständiges Erhitzen auf dem Wasserbad mit Pyridin-Acetanhydrid-Gemisch (1 : 2) zum Triacetat II das bei späteren Ansätzen Verwendung fand.

Die nicht mehr kristallisierenden Aceton-Äther-Mutterlaugen von I wurden im Vakuum eingedampft. Der amorphe Rückstand (21 g) enthielt zur Hauptsache das Ätiocholan-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol-12-monoacetat (III), das ohne weitere Reinigung oxydiert wurde.

21 g des amorphen III lösten wir in je 75 cm<sup>3</sup> Äthylenchlorid und 80-proz. Essigsäure. Die Lösung kühlte man auf 0° ab, versetzte sie mit 12 g Chromtrioxyd in 75 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure und liess sie 20 Stunden bei 0° stehen. Dann wurde der Chromsäure-Überschuss durch Zugabe von 50 cm<sup>3</sup> Methanol zerstört, das Gemisch 5 Stunden stehen gelassen und unter häufiger Zugabe von Wasser im Vakuum eingeengt. Die erhaltene wässrige Suspension schüttelte man mit Chloroform aus, wusch die Extrakte mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand von 17,4 g wurde aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen umkristallisiert. Wir erhielten so 13,8 g des Ätiocholan-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol-acetats (IV) vom Smp. 186—200°. Für die Analyse

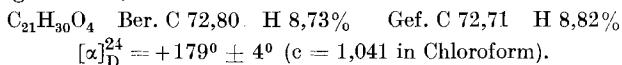
<sup>1)</sup> Lediglich beim Übergang von Anhydro-oxy-progesteron zu XXXI tritt eine stärkere Verschiebung des Drehwertes nach der positiven Seite ein.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* thermoelektrisch unter dem Mikroskop bestimmt und sind somit korrigiert.

<sup>3)</sup> L. H. Sarett, Am. Soc. **69**, 2899 (1947).

<sup>4)</sup> P. Wieland und K. Miescher, Helv. **32**, 1768 (1949).

wurde eine kleine Substanz-Probe nochmals umkristallisiert und 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet; sie schmolz dann bei 198—202°.

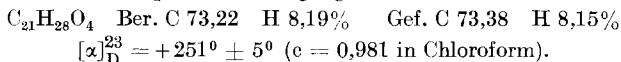


IV ist offenbar identisch mit der von H. Reich<sup>1)</sup> durch Oxydation von Ätiocholan-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diol-17-on-12-monoacetat erhaltenen Verbindung.

#### $\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Acetoxy-androsten-3,17-dion (VI) über das Bromid V.

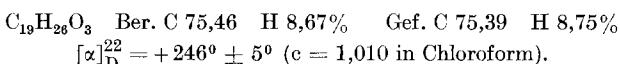
7 g Ätiocholan-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol-acetat (IV) vom Smp. 188—202° lösten wir in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig und versetzten mit einem Tropfen einer konz. Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung. Unter gutem Rühren wurde dann langsam eine Lösung von 1,05 cm<sup>3</sup> Brom in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig zugetropft. Dann dampften wir bei 35° im Vakuum ein.

Das erhaltene rohe, gallertartige Bromid V erhitzten wir 5 Stunden in 70 cm<sup>3</sup> Pyridin unter Rückfluss zum Sieden. Die abgekühlte Suspension wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4 : 1) verdünnt, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die 5,7 g Rückstand krystallisierte man aus Aceton-Iso-propyläther-Gemischen um und erhielt 3,1 g  $\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Acetoxy-androsten-3,17-dion (VI) vom Smp. 182—186°. Für die Analyse wurde eine kleine Probe an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die eingedampften Benzol-Eluate krystallisierte man, wie oben angegeben, um und gewann so reines VI vom Smp. 186—187°. Es ergab bei der Mischprobe mit IV eine starke Schmelzpunktserniedrigung.



#### $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol (VII).

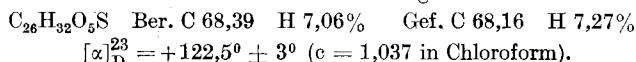
3,1 g des Acetates VI wurden mit 2 g Kaliumcarbonat in 50 cm<sup>3</sup> Methanol und 10 cm<sup>3</sup> Wasser 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Das Methanol dampften wir im Vakuum ab und schüttelten die erhaltene wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4 : 1) aus. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (2,8 g) krystallisierte man aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen um und erhielt 2,4 g  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol (VII) in Form von Blättchen vom Smp. 188—190°. Vor der Analyse wurde 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



#### $\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Tosyloxy-androsten-3,17-dion (VIII).

6,32 g  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol (VII) sowie 10 g p-Toluolsulfonsäure-chlorid wurden in 60 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst. Die Lösung erwärmt man 6 Tage auf 40°, goss sie dann in Eiswasser, säuerte mit verdünnter Salzsäure an und schüttelte mit Chloroform aus. Die Chloroform-Lösungen wuschen wir mit Wasser, trockneten sie und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in wenig Aceton gelöst und mit Äther versetzt. Es krystallisierten so 3,03 g Tosylat VIII vom Smp. 215—220° (unter Zersetzung) aus.

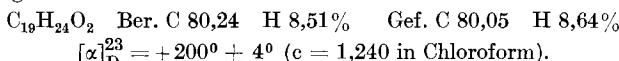
Die Mutterlaugen chromatographierten wir an Aluminiumoxyd, wobei aus den Benzol- und Äther-Eluaten noch weitere 1,18 g des gleichen Tosylats erhalten wurden. Nach nochmaliger Umkristallisation schmolz es bei 220—224° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 110° im Hochvakuum getrocknet.



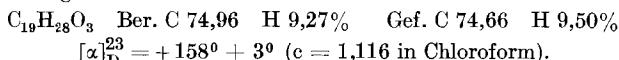
<sup>1)</sup> Helv. **28**, 863 (1945).

**$\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dion (IX) aus dem Tosylat VIII.**

1,3 g des Tosylats VIII erhitzte man 18 Stunden mit 10 cm<sup>3</sup> Kollidin auf 155°. Die abgekühlte Suspension versetzten wir mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4 : 1), wuschen die organische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Die erhaltenen 810 mg gelben Öles wurden an 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die letzten Benzol-Pentan (1 : 1)-, die Benzol- sowie die ersten Äther-Eluate gab nach dem Eindampfen und Umkrystallisieren aus Aceton 480 mg Rohprodukt vom Smp. 170—176°. Diese wurden in Aceton mit wenig Kohle behandelt, im Hochvakuum bei 150° sublimiert und schliesslich aus wenig Essigester-Isopropyläther-Gemisch umkrystallisiert. Das reine  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dion (11-Dehydro-androstendion) (IX) schmolz bei 175—177°. In Chloroform gelöst gab IX auf Zusatz von Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung, im Gemisch mit  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion eine geringe Schmelzpunktserniedrigung. Für die Analyse wurde 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

**B. Zweiter Weg zur Herstellung von  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dion (IX).****Ätiocholan-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol (X).**

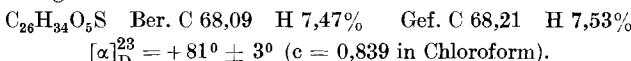
28,3 g rohes Ätiocholan-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol-acetat (IV) vom Smp. 187—195° wurden 1 Stunde mit 20 g Kaliumcarbonat in 500 cm<sup>3</sup> Methanol und 100 cm<sup>3</sup> Wasser am Rückfluss erhitzt. Das Methanol dampfte man dann im Vakuum ab und schüttelte die erhaltene wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4 : 1) aus. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen gab der Rückstand 20 g Nadeln vom Smp. 178—180° und noch ca. 2,6 g Krystalle mit etwas tieferem Schmelzpunkt. Das reine, nochmals umkrystallisierte Ätiocholan-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol (X) schmolz bei 179—180°. Zur Analyse wurde es 1 Stunde bei 110° getrocknet.



X wurde bereits von H. Reich<sup>1)</sup> auf analoge Weise durch Verseifung mit methanolischem Kaliumhydroxyd hergestellt.

**12 $\alpha$ -Tosyloxy-ätiocholan-3,17-dion (XI).**

22 g Ätiocholan-3,17-dion-12 $\alpha$ -ol (X) wurden 7 Tage mit 30 g Tosylchlorid in 200 cm<sup>3</sup> Pyridin auf 50° erwärmt. Die auf 0° abgekühlte Lösung versetzten wir dann vorsichtig mit Wasser, verdünnten mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4 : 1), schüttelten die organische Phase mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser aus, trockneten sie und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in wenig Aceton gelöst, die Lösung mit Isopropyläther bis zur Trübung und dann noch mit wenig Äther versetzt. Aus dieser Lösung krystallisierten 19,3 g Tosylat vom Smp. 160—165° aus. Aus den Mutterlaugen liessen sich 8,5 g des nicht umgesetzten X isolieren. Das reine, durch weitere Umkrystallisation erhaltene Tosylat XI schmolz bei 164—167° und wurde für die Analyse 2 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

**4-Brom-12 $\alpha$ -tosyloxy-ätiocholan-3,17-dion (XII).**

5 g des Tosylats XI lösten wir in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig. Diese Lösung wurde mit 1 Tropfen einer konzentrierten Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung versetzt. Nun gab man langsam

<sup>1)</sup> Helv. 28, 863 (1945).

unter Röhren eine Lösung von 555 mm<sup>3</sup> Brom in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig zu. Die Lösung wurde im Vakuum bei 30—40° eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Äther-Gemischen umkristallisiert. Erhalten wurden 4 g des 4-Brom-12α-tosyloxy-ätiocholan-3,17-dions (XII) vom Smp. 180—182° unter Zersetzung. Die Mutterlaugen gaben noch weitere 1,4 g Krystalle mit einem etwas tieferen Schmelzpunkt. Für die Analyse wurde die reine Substanz 1 Stunde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> O <sub>5</sub> BrS	Ber. C 58,09	H 6,19	Br 14,87%
Gef. ,,	57,86	,, 6,16	,, 14,90%

#### *Δ<sup>4;11</sup>-Androstadien-3,17-dion (IX) aus XII.*

5 g des reinen Bromid-tosylats XII erhitzte man 15 Stunden mit 20 cm<sup>3</sup> Kollidin auf 155°. Die abgekühlte Lösung wurde mit Äther versetzt, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen 2,82 g Öl sublimierten wir im Hochvakuum bei 150—160°. Das Sublimat wurde an 65 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die eingedampften Benzol-Pentan-(1:1)-Eluate krystallisierte man aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen um. Es wurden so 910 mg reines *Δ<sup>4;11</sup>-Androstadien-3,17-dion (IX)* vom Smp. 175—177° gewonnen. Im Gemisch mit dem früher erhaltenen Präparat zeigte es keine Schmelzpunktserniedrigung.

#### *Adrenosteron (XV) aus IX.*

50 mg 11-Dehydro-androstendion (IX), 100 mg Bromacetamid und 75 mg kry stallisiertes Natriumacetat wurden in 2,5 cm<sup>3</sup> Aceton, 75 mm<sup>3</sup> Eisessig und 800 mm<sup>3</sup> Wasser 2 Stunden bei 20° stehen gelassen. Das mit ca. 100 cm<sup>3</sup> Äther verdünnte Gemisch schüttelte man mit Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser aus, trocknete die neutrale ätherische Lösung und engte sie ein. Es bildeten sich Krystalle des rohen Bromhydrins XIII vom Smp. 171—181° unter Zersetzung, welche im Gemisch mit IX eine kleine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Den ganzen Rückstand der eingedampften ätherischen Lösung oxydierte man 15 Stunden mit 18 mg Chromtrioxyd in 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 3 Tropfen Wasser bei 20°. Den Chromsäure-Überschuss zersetzen wir mit einigen Tropfen Natriumhydrogensulfit-Lösung und engten die Lösung auf Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die wässerige Suspension wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das so erhaltene rohe *Δ<sup>4</sup>-12-Brom-androsten-3,11,17-trion (XIV)* wurde anschließend in 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und die Lösung 20 Minuten mit 150 mg Zinkstaub zuerst bei 20°, dann bei 80° geschüttelt. Hierauf wurde abgenutscht, mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand extrahierten wir mit Äther, wuschen die ätherische Lösung mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Das rohe Adrenosteron (60 mg Öl) wurde im Hochvakuum bei 170° sublimiert und dann an 2 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die eingedampften Äther-Eluate krystallisierte man aus Äther-Pentan-Gemischen um bis zum konstanten Smp. 214—222°. Diese Blättchen zeigten im Gemisch mit einer authentischen Probe von Adrenosteron<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung.

### **C. 11-Dehydro-testosteron-acetat und 11-Dehydro-androstendion durch partielle Veresterung.**

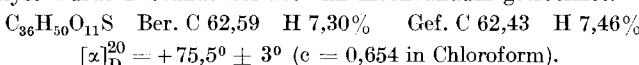
#### *Dimethylester des Ätiocholan-3α, 12α, 17β-triol-3,17-disuccinat-12-tosylats (XVIII) über XVI und XVII.*

10 g des Ätiocholan-3α, 12α, 17β-triols (I) und 20 g Bernsteinsäureanhydrid erwärmt man in 100 cm<sup>3</sup> Pyridin 1 Stunde auf 60°. Die abgekühlte Lösung versetzen wir mit Wasser und verdünnten sie mit Äther. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salz-

<sup>1)</sup> *T. Reichstein*, Helv. 19, 29, 223 (1936). Wir danken Herrn Prof. *Reichstein* bestens für die Überlassung dieser Schmelzpunktsprobe.

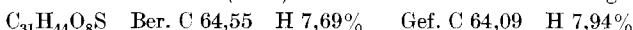
säure und Wasser gewaschen und getrocknet. Sie enthielt das Ätiocholan- $3\alpha, 12\alpha, 17\beta$ -triol-3,17-disuccinat (XVI), das nur als Öl gewonnen werden konnte. Seine Lösung wurde deshalb direkt mit einem Überschuss ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt, das Ganze 20 Minuten stehengelassen und vorsichtig mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen. Beim Abdampfen des Äthers gewannen wir 15,7 g eines amorphen Rückstandes, bestehend aus dem Dimethylester des Ätiocholan- $3\alpha, 12\alpha, 17\beta$ -triol-3,17-disuccinats (XVII), der ohne besondere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

15,7 g des amorphen Dimethylesters XVII und 30 g p-Toluolsulfonsäure-chlorid erwärme man 7 Tage in 100 cm<sup>3</sup> Pyridin auf 45°. Die abgekühlte Lösung wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4 : 1) verdünnt. Die organische Phase schüttelten wir mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trockneten sie und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand setzte aus Äther 12,5 g Krystalle vom Smp. 148—156° ab. Beim Umkrystallisieren aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen wurde reiner Dimethylester des Ätiocholan- $3\alpha, 12\alpha, 17\beta$ -triol-3,17-disuccinat-12-tosylats (XVIII) vom Smp. 155—158° erhalten. Er zersetzt sich beim Erhitzen über ca. 210°. Für die Analyse wurde 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



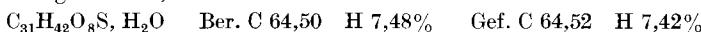
#### Methylester des Ätiocholan- $3\alpha, 12\alpha, 17\beta$ -triol-12-tosylat-17-mono-succinats (XIX).

1 g Dimethylester des Ätiocholan- $3\alpha, 12\alpha, 17\beta$ -triol-3,17-disuccinat-12-tosylats (XVIII) lösten wir in 25 cm<sup>3</sup> Benzol, versetzten mit einer Lösung von 1 g Kaliumcarbonat in 15 cm<sup>3</sup> Wasser und 60 cm<sup>3</sup> Methanol und liessen das Ganze 15 Stunden bei 20° stehen. Dann wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand in einem Äther-Chloroform-Gemisch aufgenommen. Diese Lösung wuschen wir mit Wasser, trockneten sie und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand ergab aus Benzol-Lösung 520 mg Krystalle vom Smp. 169—177°. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen stieg der Schmelzpunkt des Methylesters des Ätiocholan- $3\alpha, 12\alpha, 17\beta$ -triol-12-tosylat-17-monosuccinats (XIX) auf 180—181° unter Zersetzung.



#### Methylester des Ätiocholan-3-on- $12\alpha, 17\beta$ -diol-12-tosylat-17-succinats (XX).

3 g der Oxy-Verbindung XIX versetzten wir mit 25 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure und 10 cm<sup>3</sup> Äthylchlorid und kühlten die Lösung auf 0° ab. Dann wurde eine Lösung von 1 g Chromtrioxyd in 25 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure zugegeben und 24 Stunden bei 0° stehen gelassen. Den Chromsäure-Überschuss zerstörten wir mit etwas Natriumhydrogensulfit-Lösung und verdünnten weiter mit Wasser. Die wässrige Suspension wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4 : 1) ausgeschüttelt und der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (2,27 g) lösten wir in Aceton und filtrierten die Lösung durch 10 g Aluminiumoxyd und dampften sie im Vakuum ein. Aus Äther erhielten wir den krystallisierten Methylester des Ätiocholan-3-on- $12\alpha, 17\beta$ -diol-12-tosylat-17-succinats (XX) vom Smp. 170—172°. Für die Analyse wurde er 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet, enthielt aber noch ca. 1 Mol. Wasser.



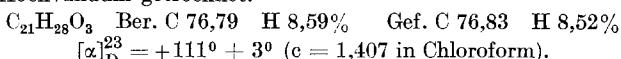
#### $4^{\alpha}, 11$ -Androstadien-3-on- $17\beta$ -ol-acetat (XXIII) über das Bromid XXI und das Oxyketon XXII.

1 g des Ketons XX lösten wir in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig und versetzten die Lösung mit 1 Tropfen einer konzentrierten Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung. Nun wurden weiter langsam 95 mm<sup>3</sup> Brom in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig zugegeben. Die entfärbte Lösung dampften wir sofort im Vakuum bei 30° vollständig ein und krystallisierten den Rückstand aus Aceton-Äther-Gemischen um. Es wurde so rund 1 g des rohen Ätiocholan-3-on-4-brom- $12\alpha, 17\beta$ -

diol-12-tosylat-17-succinats (XXI) vom Smp. 188—189° (unter Zersetzung) erhalten. Die Analysen dieses Präparates zeigten noch einen um weniges zu hohen Brom- und entsprechend zu tiefen Kohlenstoff-Gehalt. Es wurde aber ohne besondere Reinigung weiter verarbeitet.

880 mg des rohen Bromids XXI wurden in 5 cm<sup>3</sup> Kollidin 20 Stunden auf 155° erwärmt. Das abgekühlte Reaktions-Gemisch versetzte man mit Äther, wusch die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Die erhaltenen 500 mg amorpher Substanz wurden durch 1-stündiges Erhitzen am Rückfluss mit 400 mg Kaliumcarbonat in einem Methanol-Wasser-Gemisch verseift. Die Reaktionslösung dampften wir im Vakuum ein, zogen den Rückstand mit Äther aus, wuschen die ätherische Lösung mit Wasser, trockneten sie und dampften auch sie ein.

Die 290 mg des amorphen  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3-on-17 $\beta$ -ols (XXII) acetylierte man durch 1-stündiges Erwärmen auf dem Wasserbad mit einem Pyridin-Acetanhydrid-Gemisch. Nach üblicher Aufarbeitung krystallisierte das  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3-on-17 $\beta$ -ol-acetat (XXIII) (11-Dehydro-testosteron-acetat) aus wenig Äther und schmolz aus Äther-Pentan-Gemischen umkrystallisiert bei 165—167°. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



#### $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dion (IX) aus XXIII über XXII.

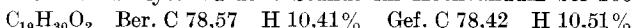
50 mg des  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3-on-17 $\beta$ -ol-acetats (XXIII) wurden, zusammen mit 50 mg Kaliumcarbonat, in 20 cm<sup>3</sup> Methanol und wenig Wasser gelöst. Die Lösung kochte man eine Stunde am Rückfluss und engte sie dann im Vakuum ein. Die zurückbleibende wässrige Suspension wurde mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. An dieser Stelle krystallisierte der Rückstand, der das freie  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3-on-17 $\beta$ -ol (11-Dehydro-testosteron) (XXII) darstellt. Eine Reinigung wurde aber wegen der geringen Menge unterlassen.

Das gesamte Präparat von XXII oxydierte man mit 12 mg Chromtrioxyd in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig und 2 Tropfen Wasser 15 Stunden bei 20°. Die Lösung wurde anschliessend mit 1 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt, 5 Stunden stehen gelassen und hierauf unter Zusatz von Wasser im Vakuum eingeengt. Die erhaltene wässrige Suspension schüttelten wir mit Äther aus, wuschen die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Die 30 mg amorphen Rückstandes wurden an 900 mg Aluminiumoxyd chromatographiert. Die eingedampften Benzol-Pentan (1 : 1)-Eluate lieferten, aus Isopropyläther, krystallisiertes  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dion (IX). Es erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit den früher beschriebenen Präparaten (s. Abschnitte A und B).

#### $\Delta^{11}$ -Ätiocholen-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol (XXV) aus XVIII über XXIV.

5 g Dimethylester des Ätiocholan-3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol-3,17-disuccinat-12-tosylats (XVIII) erhielt man 20 Stunden mit 20 cm<sup>3</sup> Kollidin auf 155°. Das abgekühlte Reaktionsgemisch versetzten wir mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4 : 1). Die organische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand krystallisierten 500 mg des unveränderten Tosylats XVIII. Die Mutterlauge lieferte den amorphen Dimethylester des  $\Delta^{11}$ -Ätiocholen-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol-disuccinats (XXIV), der nicht krystallin erhalten werden konnte.

3 g des amorphen Präparates von XXIV wurden eine Stunde mit 4 g Kaliumcarbonat in einem Methanol-Wasser-Gemisch am Rückfluss gekocht. Die Lösung engte man im Vakuum ein und schüttelte die erhaltene wässrige Suspension mit Äther-Chloroform-Gemisch aus. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand wusch man zuerst mit etwas Äther und krystallisierte ihn dann wiederholte aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen um. Das reine  $\Delta^{11}$ -Ätiocholen-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol (XXV) schmolz bei 226—228° und erwies sich als wenig löslich in Chloroform oder Aceton. Für die Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.



### D. Derivate von 11-Dehydro-testosteron aus 11-Dehydro-androstendion.

3-Enoläthyläther des  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dions (XXVI).

500 mg des  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dions (IX), darstellbar nach A, B oder C, wurden mit 320 mm<sup>3</sup> Orthoameisensäure-äthylester, 5 cm<sup>3</sup> Äthanol und einem Tropfen 1-proz. Schwefelsäure-Lösung in Äthanol versetzt. Das Gemisch erhitzten wir 30 Minuten auf dem Wasserbad am Rückfluss, wonach beim Abkühlen der Enoläther auskristallisierte. Die Krüppelsuspension verdünnte man mit etwas Pentan und nutzte sie ab. Die so erhaltenen Nadeln des Enoläthers XXVI schmolzen bei 155—160°. Aus den Mutterlaugen konnte durch Chromatographie über Aluminiumoxyd noch eine weitere Menge derselben Substanz mit etwas tieferem Schmelzpunkt gewonnen werden. Die letzten Mutterlaugen schliesslich wurden durch 15-stündiges Stehen in Methanol mit 10% 2-n. Salzsäure wieder in 11-Dehydro-androstendion (IX) übergeführt. Zur Analyse krystallisierten wir den 3-Enoläthyläther des  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dions (XXVI) aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen um, wobei der Smp. auf 156—166° stieg, und trockneten 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum.

$C_{21}H_{28}O_2$  Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 80,56 H 9,18%  
 $[\alpha]_D^{22} = -19,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,890 in Chloroform).

### 11-Dehydro-testosteron-acetat (XXIII) aus XXVI über XXVII.

130 mg des Enoläthers XXVI lösten wir in 100 cm<sup>3</sup> Äther und versetzten die Lösung mit 100 mg Lithiumaluminiumhydrid. Nach 15 Minuten wurde zuerst vorsichtig mit etwas Essigester und dann mit Wasser versetzt und hierauf die organische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Methanol umgelöst ergab der Rückstand wollige Nadeln des rohen Enoläthyläthers des 11-Dehydro-testosterons (XXVII) mit einem unscharfen Schmelzpunkt von ca. 100—120°.

Den gesamten Rückstand hydrolysierten wir 15 Stunden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure, engten die Reaktionslösung im Vakuum unter Wasserrausatz ein, ätherierten aus, wuschen die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Soda-Lösung und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein.

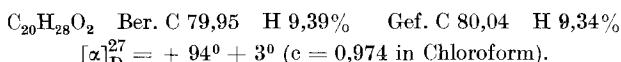
Das gewonnene rohe  $\Delta^{11}$ -Dehydro-testosteron (XXII) acetylierte man durch 15-stündiges Stehenlassen in 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und dampfte die Lösung dann unter Zugabe von Wasser im Vakuum ein. Der Rückstand wurde wiederum in Äther aufgenommen, und die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser, Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das rohe Acetat chromatographierten wir an Aluminiumoxyd und sublimierten die eingedampften Pentan-Benzol- und Benzol-Eluate bei 150° im Hochvakuum. Nach Wiederholung dieser Reinigungsoperation wurde aus Isopropyläther-Pentan-Gemischen umkristallisiert. Es resultierten so schliesslich 40 mg 11-Dehydro-testosteron-acetat ( $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3-on-17 $\beta$ -ol-acetat) (XXIII) vom Smp. 165—167°. Im Gemisch mit dem früher auf anderem Wege erhaltenen Präparat gab es keine Schmelzpunktserniedrigung.

### 11-Dehydro-17-methyl-testosteron (XXIX) über XXVIII.

Eine Lösung von 100 mg 3-Enoläthyläther des  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dions (XXVI) in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther tropften wir zu einer Grignard-Lösung aus 100 mg Magnesium, 260 mm<sup>3</sup> Methyljodid und 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Salzsäure und Eis versetzt, die ätherische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Den gewonnenen rohen Enoläthyläther des 11-Dehydro-17-methyl-testosterons (XXVIII) hydrolysierten wir in 10 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure. Nach 15-stündigem Stehen bei 20° wurde die Lösung mit etwas Soda-Lösung neutralisiert und im Vakuum eingeengt. Die erhaltene wässrige Suspension schüttelte man mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Die 110 mg öliges Rückstandes wurden an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die eingedampften

Benzol-Pentan (1:1)- sowie Benzol-Eluate sublimierten wir im Hochvakuum bei 150° und krystallisierten das Sublimat aus Äther-Pentan-Gemischen oder aus Isopropyläther um. Die so erhaltenen Nadeln von 11-Dehydro-17-methyl-testosteron ( $\Delta^{4;11}$ -17 $\alpha$ -Methyl-17 $\beta$ -oxy-androstadien-3-on) (XXIX) schmolzen bei 170—172° und wurden für die Analyse bei 150° im Hochvakuum sublimiert.

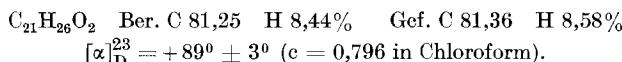


Im Gemisch mit 17-Methyl-testosteron<sup>1)</sup> vom Smp. 164—165° gab XXIX nur eine minimale Schmelzpunktserniedrigung.

### 11-Dehydro-17-äthinylen-testosteron (XXXI) über XXX.

Wir setzten 500 mg Kalium mit 8,5 cm<sup>3</sup> Amylalkohol in 1 cm<sup>3</sup> Toluol bei 90° unter Stickstoff um. Bei 20° wurde dann eine Lösung von 100 mg 3-Enoläthyläther des  $\Delta^{4;11}$ -Androstadien-3,17-dions (XXVI) in 2 cm<sup>3</sup> Toluol zugegeben und während 15 Stunden ein langsamer Acetylen-Strom eingeleitet. Nun versetzte man mit Wasser, säuerte mit verdünnter Salzsäure an und zog die wässrige Suspension mit Äther aus. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Den rohen Enoläthyläther des 11-Dehydro-17-äthinylen-testosterons (XXX) hydrolysierten wir durch 15-stündiges Stehenlassen in 10 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und im Vakuum eingeengt, die ausgefallenen Krystalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und in Essigester gelöst. Diese Lösung filtrierte man durch Aluminiumoxyd, dampfte sie ein und krystallisierte den Rückstand aus Aceton-Isopropyläther-Gemischen um. Die mit Äther nachgewaschenen 80 mg 11-Dehydro-17-äthinylen-testosteron ( $\Delta^{4;11}$ -17 $\alpha$ -Äthinylen-17 $\beta$ -oxy-androstadien-3-on) (XXXI) schmolzen bei 244—247°, wobei die Substanz teilweise vor dem Schmelzen sublimierte. Für die Analyse wurde 1 Stunde bei 110° im Hochvakuum getrocknet.



Die Analysen und die Drehungs-Bestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel, die Aufnahme des UV.-Spektrums von Herrn Dr. R. Rometsch durchgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wurden die dem Androsten-3,17-dion, dem Testosteron-acetat, dem 17-Methyl-testosteron und dem Anhydro-oxy-progesteron entsprechenden Verbindungen mit zusätzlicher Doppelbindung in 11-Stellung aus Äthiocholan-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol teils nach verschiedenen Methoden hergestellt. Die androgene bzw. gestagene Wirkung der neuen Verbindungen unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen der genannten, wichtigen Steroidhormone. Damit gehören die 11-Dehydro-Hormone zu den wirksamsten dieser Körperklasse.

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

<sup>1)</sup> L. Ruzicka, M. W. Goldberg und H. R. Rosenberg, Helv. **18**, 1487 (1935).