

Zusammenfassung.

Ausgehend von Lanostandion (XIII) wird die Bereitung einer tricyclischen Keto-dicarbonsäure XXV beschrieben. Diese Verbindung stellt ein geeignetes Ausgangsmaterial zur selektiven Abtrennung der Ringe A und B von den übrigen Bestandteilen des Gerüstes dar. Die Versuche wurden mit dem Zwecke unternommen, die tetracyclischen Naturstoffe vom Typus des Lanostadienols in bezug auf die ersten beiden Ringe sowohl konstitutionell als auch konfigurativ mit Diterpenen wie z. B. dem Manool (VI) und somit auch den pentacyclischen Triterpenen zu verknüpfen.

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

261. Über Steroide und Sexualhormone

184. Mitteilung¹⁾.

Über weitere Derivate des 3-Keto-5-oxy-androstans

von S. A. Julia und H. Heusser.

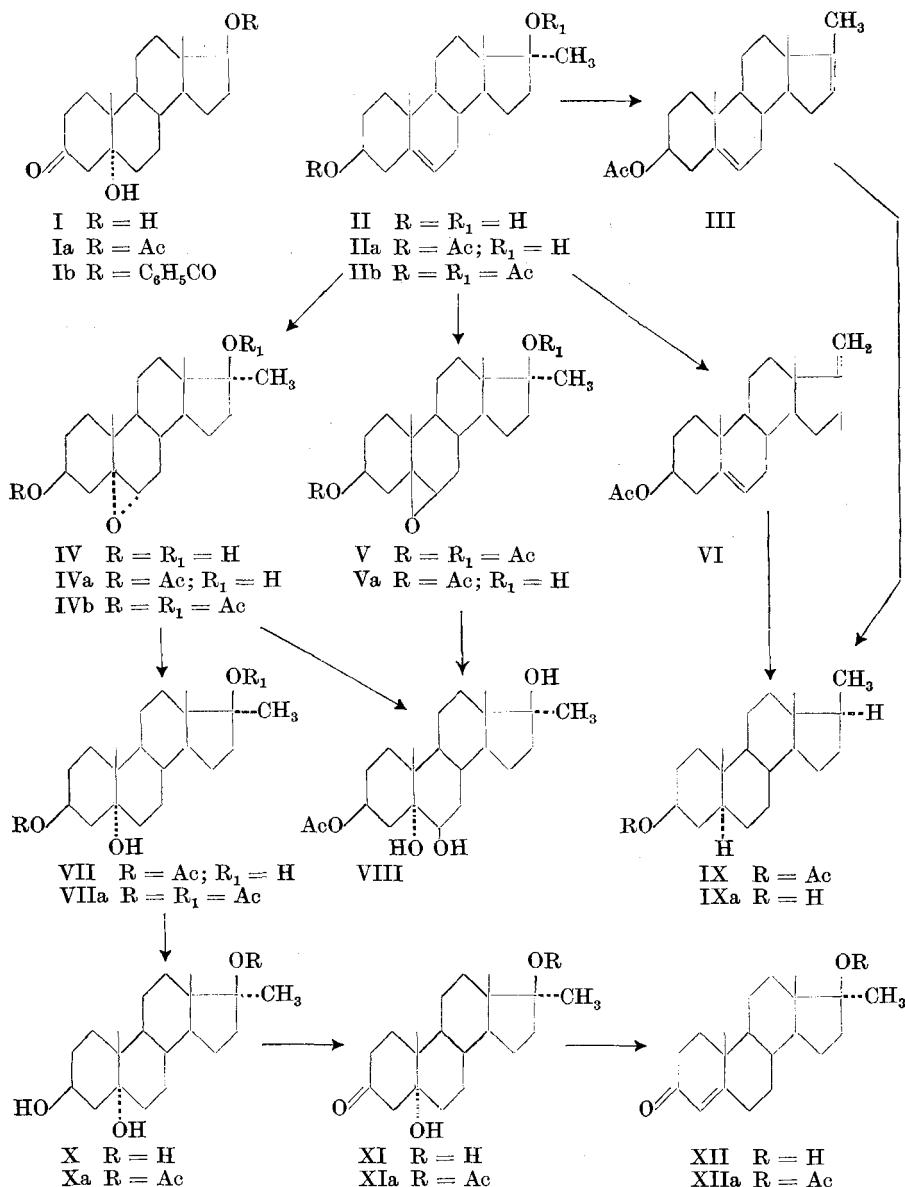
(26. VIII. 52.)

Vor kurzem²⁾ haben wir die Vermutung ausgesprochen, dass das 3-Keto-5,17 β -dioxy-androstan(I) als „Vorgänger“ des Testosterons in Extrakten aus den Testes von Säugetieren enthalten sein könnte. In der Folge zeigte es sich aber, dass weder die chemischen noch die pharmakologischen Eigenschaften der Ester Ia und Ib des 3-Keto-5,17 β -dioxy-androstans (I) eine solche Annahme rechtfertigen²⁾. Zur Bestätigung der erhaltenen Resultate und um unsere Versuche, die im Zusammenhang mit der systematischen Isolierung von Steroiden aus Organ-Extrakten durchgeführt wurden, auf eine breitere Basis zu stellen, haben wir nun auch die in 17-Stellung methylierten Derivate XI und XIa des 3-Keto-5,17 β -dioxyandrostans (I) bereitet und auf ihre androgene Wirksamkeit geprüft.

Als Ausgangsmaterial für diese Versuche verwendeten wir das $\Delta^{5,6}$ -17 α -Methyl-3 β ,17-dioxy-androsten (II)³⁾, sein 3-Monoacetat IIa⁴⁾ und das entsprechende 3,17-Diacetat IIb⁴⁾. Diese Verbindungen II, IIa und IIb, lieferten bei der Oxydation mit Phtalmonopersäure,

¹⁾ 183. Mitt., Helv. **35**, 1537 (1952).²⁾ S. A. Julia, Pl. A. Plattner & H. Heusser, Helv. **35**, 665 (1952).³⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg & H. R. Rosenberg, Helv. **18**, 1487 (1935). K. Fujii & T. Matsukawa, J. Pharm. Soc. Japan **55**, 1333 (1935); C. A. **30**, 5998 (1936).⁴⁾ K. Miescher & W. Klarer, Helv. **22**, 962 (1939). S. Kuwada & M. Miyasaka, J. Pharm. Soc. Japan **58**, 319 (1938). Vgl. auch Engl. Pat. Nr. 452716; C. A. **32**, 5849 (1938).

wie alle übrigen $\Delta^{5,6}$ -ungesättigten 3β -Oxy-Steroide und ihre Ester, in der Hauptreaktion 5,6 α -Epoxyde (IV, IVa und IVb)¹⁾. Im Falle des Diacetats IIb gelang es auch, aus den Mutterlaugen von IVb das isomere 5,6 β -Epoxyd V durch fraktionierte Kristallisation relativ leicht in reiner Form zu isolieren.



¹⁾ Vgl. z. B. L. Ruzicka & A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944); Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka & W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

Es ist bekannt, dass sowohl $5,6\alpha$ - (vgl. Formel IV) als auch $5,6\beta$ -Epoxyde (vgl. Formel V) der Steroid-Reihe bei der hydrolytischen Aufspaltung dieselben $5\alpha,6\beta$ -Dioxy-Verbindungen liefern¹⁾. So konnte aus den Mutterlaugen des $5,6\alpha$ -Epoxyds IVa, in denen das Isomere Va enthalten sein muss, das 17α -Methyl- 3β -acetoxy- $5,6\beta,17$ -trioxy-androstan (VIII) durch Hydrolyse mit Schwefelsäure²⁾ in Aceton-Lösung oder durch längeres Stehen an Aluminiumoxyd bereitet werden.

Die reduktive Öffnung des Epoxyd-Ringes in den Verbindungen IV, IVa und IVb wurde in Anlehnung an bekannte Vorschriften³⁾ durch Hydrierung mit Platin als Katalysator in Eisessig-Lösung durchgeführt. Es entstanden dabei das 17α -Methyl- $3\beta,5,17$ -trioxy-androstan (X), das 3-Monoacetat VII und das 3,17-Diacetat VIIa. Die Verseifung der Acetat-Gruppierungen an C3 in den Verbindungen (VII und VIIa) gelang leicht mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol-Wasser bei Siedehitze. Unter diesen Bedingungen wird die Ester-Gruppierung an C17 des Diacetats VIIa nicht hydrolysiert. Die nachfolgende Oxydation der 17α -Methyl- $3\beta,5$ -dioxy-androstan-Derivate X und Xa führte zu den gesuchten Endprodukten unserer Versuche, dem 17α -Methyl- 3 -Keto- $5,17$ -dioxy-androstan (XI) und dem entsprechenden 17 -Monoacetat XIa.

Wie bei den früher⁴⁾ beschriebenen Derivaten Ia und Ib des 3-Keto- $5,17\beta$ -dioxy-androstans (I) erfolgt auch bei den Verbindungen XI und XIa die Dehydratisierung besonders leicht in alkalischem Milieu, so z. B. schon in einer Lösung von Pottasche in Methanol-Wasser bei 20°. Dabei entstanden erwartungsgemäss das 17α -Methyl-testosteron (XII) aus dem β -Oxy-keton XI und 17α -Methyl-testeron-acetat (XIIa) aus dem entsprechenden 17 -Monoacetat XIa.

Bei der Prüfung der neuen 17α -Methyl- 3 -keto- 5 -oxy-androstan-Derivate XI und XIa am Kapaun zeigte es sich, dass auch diese Verbindungen bei subkutaner Applikation nur eine geringe androgene Aktivität aufweisen, die im Falle des Acetats XIa ca. 1000 γ pro Kammeinheit beträgt⁵⁾. Das Ergebnis dieser Prüfung steht in bestem Einklang mit unseren früheren Befunden⁴⁾, dass solche β -Oxy-ketone vom Typus XI, obwohl sie sich in vitro mit Leichtigkeit zu den entsprechenden, biologisch aktiven α, β -ungesättigten Ketonen (vgl. XII) dehydratisieren lassen, in vivo nur wenig wirksam sind.

Das für die eine Versuchsreihe als Ausgangsmaterial verwendete $\Delta^{5,6}$ - 17α -Methyl-androsten-diol-($3\beta,17$)-diacetat haben wir in be-

¹⁾ Pl. A. Plattner & W. Lang, Helv. **27**, 1872 (1944).

²⁾ Vgl. z. B. A. Fürst & F. Koller, Helv. **30**, 1454 (1947).

³⁾ L. Ruzicka & A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944); Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka & W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

⁴⁾ S. A. Julia, Pl. A. Plattner & H. Heusser, Helv. **35**, 665 (1952).

⁵⁾ Die Prüfungen wurden in der biologischen Abteilung der CIBA Aktiengesellschaft in Basel durchgeführt, wofür wir an dieser Stelle danken möchten.

kannter Weise¹⁾ durch kurzes Kochen von $\Delta^{5,6}\text{-}17\alpha\text{-Methyl-androsten-diol-(3}\beta,17)$ (II) in Acetanhydrid hergestellt. Es zeigte sich, dass unter diesen Bedingungen eine teilweise Dehydratisierung stattfindet. Durch sorgfältige chromatographische Auf trennung des Reaktionsproduktes gelang es, neben dem Diacetat II b 3 verschiedene Verbindungen derselben Bruttozusammensetzung $C_{22}H_{32}O_2$ (Smp. 56°,

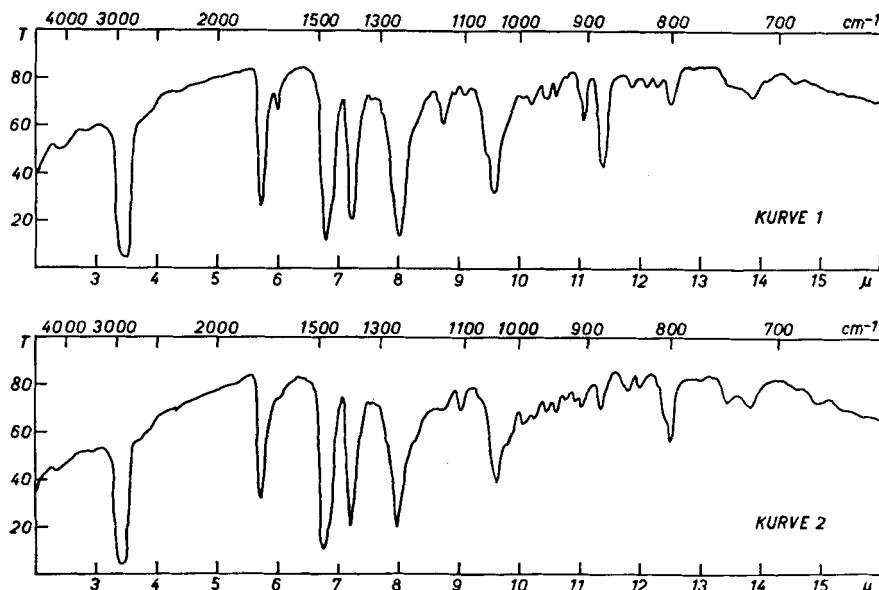


Fig. A.

Kurve 1: $\Delta^{5,6}\text{-}17\text{-Methylen-3}\beta\text{-acetoxy-androsten (VI).}$

Kurve 2: $\Delta^{5,6}\text{; }16,17\text{-Methyl-3}\beta\text{-acetoxy-androstadien (III).}$

96° und 135°) zu isolieren. Die beiden höher schmelzenden Substanzen (Smp. 96° und 135°) konnten auch durch Behandlung des 3-Mono-acetats IIa mit Phosphoroxychlorid in Pyridin bereitet werden. Es handelt sich bei diesen beiden Isomeren um Dehydratisierungsprodukte, in welchen noch das unveränderte Androstan-Gerüst enthalten ist, denn sie lieferten bei der katalytischen Hydrierung, unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff, dasselbe $17\beta\text{-Methyl-3}\beta\text{-acetoxy-androstan}$ (IX). Durch Verseifung wurde der bereits bekannte, freie Alkohol IXa²⁾ erhalten.

Das Dehydratisierungsprodukt vom Smp. 96° weist im IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. A, Kurve 1) gut ausgebildete Banden bei 880 cm^{-1} und 1658 cm^{-1} auf, die auf das Vorliegen einer $>\text{C}=\text{CH}_2$ -

¹⁾ K. Miescher & W. Klarer, Helv. **22**, 962 (1939).

²⁾ L. Ruzicka, P. Meister & V. Prelog, Helv. **30**, 867 (1947); Diss. P. Meister, ETH., Zürich 1951.

Gruppierung schliessen lassen¹⁾). Dieser Verbindung dürfte deshalb die Konstitution VI eines $\Delta^{5,6}$ -17-Methylen-3 β -acetoxy-androstens zukommen. Solche 17-Methylen-Derivate sind bekanntlich auch aus 17 α -Methyl-17-oxy-androstanen vom Typus II durch Destillation mit wasserfreiem Kupfersulfat im Vakuum zugänglich²⁾. Das IR.-Absorptionsspektrum der isomeren Verbindung vom Smp. 135° weist bei 880 cm^{-1} nur eine schwache Bande und bei 1658 cm^{-1} eine kaum feststellbare Schulter auf (vgl. Fig. A, Kurve 2). Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass die Verbindung noch eine geringe Menge des Methylen-Derivates VI enthält. Im wesentlichen dürfte jedoch das Isomere III mit einer Doppelbindung in 16,17-Stellung vorliegen. Bei der Abspaltung von Wasser aus der Verbindung IIa findet man somit ähnliche Verhältnisse wie bei der Dehydratisierung von 17-Oxy-17 α -pregnan-Derivaten. Auch hier entstehen neben Verbindungen mit exocyclischer Doppelbindung (vgl. Formel VI) 16,17-ungesättigte Isomere (vgl. Formel III)³⁾. Die Konstitution des dritten Dehydratisierungsproduktes (Smp. 56°) möchten wir vorläufig noch offen lassen. Mit Sicherheit kann entschieden werden, dass in ihm nicht mehr das unveränderte Steroid-Gerüst enthalten ist, da seine vollständige Hydrierung zu einer Verbindung führte, die mit IX nicht identisch ist. Offenbar liegt hier ein Retropinakolin-Umlagerungsprodukt vor. Dass bei der Abspaltung eines Hydroxyls an C17 des Steroid-Gerüstes Umlagerungen eintreten können, ist seit langem bekannt⁴⁾.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Ferner dankt der eine von uns (*S.A.J.*) dem *Centre National de la Recherche Scientifique* in Paris für ein Austauschstipendium, das die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Experimenteller Teil⁵⁾.

17 α -Methyl-3 β ,17-dioxy-5,6 α -oxido-androstan (IV). 608 mg $\Delta^{5,6}$ -17 α -Methyl-3 β ,17-dioxy-androsten (II) wurden in einem Gemisch von 25 cm^3 Chloroform und 50 cm^3 absolutem Äther gelöst und bei -10° mit 6 cm^3 einer ätherischen Lösung von Phtalmonopersäure versetzt, die 7,1 mg akt. Sauerstoff pro cm^3 enthielt. Das Reaktionsgemisch liess man 12 Std. bei -10° , 24 Std. bei 0° und schliesslich 2 Tage bei 20° stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht, mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-

¹⁾ Die IR.-Absorptionsspektren wurden von *A. Hübscher* in Nujol-Paste auf einem *Baird-„double-beam“-Spektrographen* aufgenommen. Herrn P.-D. Dr. *Hs. H. Günthard* danken wir für die Diskussion dieser Spektren.

²⁾ *K. Miescher & W. Klarer*, *Helv.* **22**, 962 (1939); *L. Ruzicka, P. Meister & V. Prelog*, *Helv.* **30**, 867 (1947); vgl. auch *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul*, *B.* **71**, 1313 (1938).

³⁾ Vgl. z. B. *I. Salamon*, *Helv.* **32**, 1306 (1949).

⁴⁾ Vgl. z. B. *H. Kägi & K. Miescher*, *Helv.* **22**, 683 (1939); *U. Westphal, Yin-Lin Wang & H. Hellmann*, *B.* **72**, 1233 (1939); *K. Miescher & H. Kägi*, *Helv.* **32**, 761 (1949); *D. Magrath, D. S. Morris, V. Petrow & R. Royer*, *Soc.* **1950**, 2393.

⁵⁾ Die Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt.

Lösung und Wasser gewaschen und durch Abdampfen mit Benzol getrocknet. Das Rohprodukt (450 mg) lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester 250 mg gut ausgebildete Prismen, die bei 241–242° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend 5 Tage im Hochvakuum bei 80° über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 245–247°.

$$[\alpha]_D^{20} = -64,4^\circ \text{ (c} = 1,351 \text{ in Pyridin)}$$

3,832 mg Subst. gaben 10,474 mg CO₂ und 3,385 mg H₂O
 $C_{20}H_{32}O_3$ Ber. C 74,95 H 10,07% Gef. C 74,59 H 9,88%

Bei der Verseifung von 160 mg des weiter unten beschriebenen 3-Monoacetats IVa vom Smp. 164–165° ($[\alpha]_D = -86,2^\circ$) in 15 cm³ Methanol mit 180 mg Pottasche und 3 cm³ Wasser während 16 Std. bei 20° wurden nach üblicher Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und Kristallisation des erhaltenen Rohproduktes aus Methanol-Essigester 105 mg desselben 17 α -Methyl-3 β ,17-dioxy-5,6 α -oxido-androstans (IV) vom Smp. 245–246° erhalten; $[\alpha]_D^{20} = -63,3^\circ$ (c = 1,051 in Pyridin).

3-Monoacetat IVa. 940 mg $\Delta^{5,6}$ -17 α -Methyl-3 β -acetoxy-17-oxy-androsten (IIa) wurden in 40 cm³ Äther gelöst und in analoger Weise wie die Verbindung IV (vgl. oben) der Oxydation mit Phtalmonopersäure unterworfen. Das erhaltene Rohprodukt (920 mg) wurde sechsmal aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Die Verbindung IVa kristallisierte in derben Nadeln vom Smp. 164–166° (450 mg). Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal umkristallisiert und anschliessend 2 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 167–168°.

$[\alpha]_D^{20} = -86,2^\circ$ (c = 1,704 in Chloroform)
 3,760 mg Subst. gaben 10,031 mg CO₂ und 3,202 mg H₂O
 $C_{22}H_{34}O_4$ Ber. C 72,89 H 9,46% Gef. C 72,80 H 9,53%

Dieselbe Verbindung IVa konnte auch durch Acetylierung von 90 mg Oidoxydiol IV in einem Gemisch von 3 cm³ Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid bei 20° bereitet werden. Das so erhaltene, rohe Acetat IVa lieferte nach Filtration durch Aluminiumoxyd und Kristallisation aus Aceton-Hexan 45 mg Nadeln vom Smp. 164–165°; $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ$ (c = 1,098 in Chloroform).

17 α -Methyl-3 β ,17-diacetoxy-5,6 α -oxido-androstan (IVb). 900 mg $\Delta^{5,6}$ -17 α -Methyl-3 β ,17-diacetoxy-androsten (IIb) wurden in 40 cm³ abs. Äther aufgenommen und bei –10° mit 25 cm³ einer ätherischen Phtalmonopersäurelösung versetzt, die 45,5 mg akt. Sauerstoff enthielt. Das Reaktionsgemisch liess man 24 Std. bei –10°, dann 24 Std. bei 0° und schliesslich 12 Std. bei 20° stehen. Die übliche Aufarbeitung des Ansatzes lieferte ein Rohprodukt (910 mg), aus dem durch dreimaliges Umkristallisieren aus Hexan 450 mg Nadeln vom Smp. 149–152° gewonnen werden konnten. Zur Analyse wurde eine Probe noch einmal umkristallisiert (Smp. 153–154°) und anschliessend 48 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$[\alpha]_D^{20} = -70,4^\circ$ (c = 0,855 in Chloroform)
 3,764 mg Subst. gaben 9,796 mg CO₂ und 3,001 mg H₂O
 $C_{24}H_{36}O_5$ Ber. C 71,25 H 8,97% Gef. C 71,02 H 8,92%

17 α -Methyl-3 β ,17-diacetoxy-5,6 β -oxido-androstan (V). 400 mg Mutterlaugen aus der oben beschriebenen Bereitung von 17 α -Methyl-3 β ,17-diacetoxy-5,6 α -oxido-androstan (IVb) wurden einer fraktionierten Kristallisation aus Hexan und dann aus Methanol unterworfen, wobei eine Spitzenfraktion von 125 mg Prismen vom Smp. 155–157° anfiel. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 48 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 159–160°. Die Mischprobe mit dem α -Oxyd IVb zeigte eine deutliche Erniedrigung des Smp.

$[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ (c = 1,125 in Chloroform)
 3,666 mg Subst. gaben 9,534 mg CO₂ und 3,010 mg H₂O
 $C_{24}H_{36}O_5$ Ber. C 71,25 H 8,97% Gef. C 70,97 H 9,19%

17 α -Methyl-3 β -acetoxy-5,6 β ,17-trioxy-androstan (VIII). 375 mg Mutterlaugen aus der weiter vorne beschriebenen Kristallisation des Epoxyds IVa wurden in 25 cm³ Aceton aufgenommen, mit 10 cm³ Wasser und 0,6 cm³ 10-proz. Schwefelsäure versetzt und 40 Std. bei 20° aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung des Ansatzes lieferte ein Rohprodukt, das nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan in Nadeln (110 mg) vom Smp. 225—226° kristallisierte. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal umkristallisiert und anschliessend 5 Tage im Hochvakuum über Phosphorpentoxid bei 80° getrocknet. Smp. 227—229°.

$$[\alpha]_D^{19} = -55,3^\circ \text{ (c = 1,069 in Chloroform)}$$

3,692 mg Subst. gaben 9,383 mg CO₂ und 3,152 mg H₂O

C₂₂H₃₆O₅ Ber. C 69,44 H 9,54% Gef. C 69,36 H 9,55%

Dieselbe Verbindung konnte auch bereitet werden, indem man die Mutterlaugen von IVa längere Zeit mit Aluminiumoxyd (Akt. IV) in Kontakt liess. Die Verbindung VIII liess sich mit Benzol-Äther aus der Säule eluieren und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan bei 225—227°.

17 α -Methyl-3 β ,5,17-trioxy-androstan (X). a) Durch Hydrierung von 17 α -Methyl-3 β ,17-dioxy-5,6 α -oxido-androstan (IV). 106 mg 17 α -Methyl-3 β ,17-dioxy-5,6 α -oxido-androstan (IV) wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst und zusammen mit 25 mg Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Die einem Mol entsprechende Menge Wasserstoff wurde innerhalb von 45 Min. aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, das aus Aceton-Hexan in Prismen (80 mg) vom Smp. 221—227° kristallisierte. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal umkristallisiert und anschliessend 48 Std. im Hochvakuum bei 75° getrocknet. Smp. 236—237°.

$$[\alpha]_D^{19} = +11,1^\circ \text{ (c = 1,205 in Pyridin)}$$

3,778 mg Subst. gaben 10,308 mg CO₂ und 3,578 mg H₂O

C₂₀H₃₄O₃ Ber. C 74,49 H 10,63% Gef. C 74,46 H 10,60%

b) Durch Verseifung von 17 α -Methyl-3 β -acetoxy-5,17-dioxy-androstan (VII). 465 mg rohes 17 α -Methyl-3 β -acetoxy-5,17-dioxy-androstan (VII) (vgl. weiter unten) wurden in 30 cm³ Methanol aufgenommen, mit einer Lösung von 160 mg Kaliumhydrogen-carbonat in 3 cm³ Wasser versetzt und 1 Std. zum Sieden erhitzt. Die übliche Aufarbeitung des Ansatzes lieferte 455 mg rohes Triol (X), welches nach Umkristallisieren aus Aceton-Hexan bei 229—231° (310 mg) schmolz. Durch weiteres Umlösen stieg der Smp. auf 236—237°. Die Mischprobe mit dem unter a) beschriebenen Präparat zeigte keine Erniedrigung des Smp.

3-Monoacetat VII. 365 mg Oxido-monoacetat IVa wurden in 25 cm³ Eisessig aufgenommen, mit 100 mg vorhydriertem Platin-Katalysator versetzt und unter Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb 1 Std. wurde die einem Mol entsprechende Wasserstoffmenge verbraucht. Nach Filtration der Lösung lieferte deren Aufarbeitung 360 mg eines kristallisierten Rohproduktes, das nach dem Umlösen aus Aceton-Hexan in derben Nadeln (240 mg) vom Smp. 174—177° kristallisierte. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal umkristallisiert und anschliessend 12 Std. im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Smp. 178—180°.

$$[\alpha]_D^{19} = -25,1^\circ \text{ (c = 0,913 in Chloroform)}$$

3,590 mg Subst. gaben 9,524 mg CO₂ und 3,198 mg H₂O

C₂₂H₃₆O₄ Ber. C 72,49 H 9,96% Gef. C 72,41 H 9,97%

3,17-Diacetat VIIa. 300 mg Oxido-diacetat IVb wurden wie beim Monoacetat VII beschrieben, in Eisessiglösung hydriert. Das erhaltene Rohprodukt lieferte aus Aceton-Hexan 200 mg Nadeln vom Smp. 177—178°. Zur Analyse wurde eine Probe in Benzol gelöst, durch eine kleine Säule von Aluminiumoxyd filtriert, anschliessend dreimal aus

Aceton-Hexan umkristallisiert und schliesslich 4 Tage im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Smp. 179—180°.

$$[\alpha]_D^{19} = -16,2^\circ \text{ (c = 0,925 in Chloroform)}$$

3,820 mg Subst. gaben 9,937 mg CO₂ und 3,239 mg H₂O
 $C_{24}H_{38}O_5$ Ber. C 70,90 H 9,42% Gef. C 70,99 H 9,49%

17-Monoacetat Xa. 190 mg Diacetat VIIa wurden in 25 cm³ Methanol gelöst und zusammen mit 110 mg Kaliumhydrogencarbonat und 2 cm³ Wasser 1 Std. am Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung des Ansatzes lieferte 185 mg eines kristallisierten Rohproduktes, das nach dem Umlösen aus Aceton-Hexan (120 mg Nadeln) bei 210—211° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und anschliessend 6 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 211—212°.

$$[\alpha]_D^{19} = -7,1^\circ \text{ (c = 1,494 in Chloroform)}$$

3,730 mg Subst. gaben 9,877 mg CO₂ und 3,304 mg H₂O
 $C_{22}H_{36}O_4$ Ber. C 72,49 H 9,96% Gef. C 72,26 H 9,91%

17α-Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (XI). 215 mg 17α-Methyl-3β,5,17-trioxy-androstan X wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,2 cm³ einer Lösung von Chromtrioxyd in Eisessig (Gehalt 11,2 mg akt. „O“ pro cm³) versetzt. Das Reaktionsgemisch liess man 16 Std. bei 20° stehen und arbeitete es anschliessend in üblicher Weise auf. Das Rohprodukt (190 mg) lieferte nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan 90 mg Nadeln, die bei 203—205° schmolzen.

$$[\alpha]_D^{20} = +5,1^\circ \text{ (c = 0,579 in Chloroform)}$$

17-Monoacetat XIa. 230 mg 17α-Methyl-3β,5-dioxy-17-acetoxy-androstan (Xa) wurden auf die gleiche Weise wie die Verbindung X in Eisessig-Lösung mit Chromtrioxyd oxydiert. Das erhaltene Rohprodukt lieferte aus Aceton 190 mg Nadeln vom Smp. 225—228°. Zur Analyse wurde eine Probe viermal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 3 Tage im Hochvakuum bei 80° über Phosphorpentooxyd getrocknet. Smp. 229—231°.

$$[\alpha]_D^{19} = +21^\circ \text{ (c = 0,761 in Chloroform)}$$

3,561 mg Subst. gaben 9,504 mg CO₂ und 3,043 mg H₂O
 $C_{22}H_{34}O_4$ Ber. C 72,89 H 9,46% Gef. C 72,83 H 9,57%

17α-Methyl-testosteron (XII) aus 17α-Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (XI). 60 mg 17α-Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (XI) wurden in 4 cm³ einer 0,7-proz. methanolischen Kaliumhydroxyd-Lösung 12 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung der leicht gelb gefärbten Reaktionslösung lieferte ein Rohprodukt, das zur Reinigung in Benzol durch eine kleine Säule von 2 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) filtriert wurde. Die vereinigten Benzol-Eluate lieferten nach dem Umlösen aus Hexan 30 mg Nadeln, die bei 159—161° schmolzen und in der Mischprobe mit 17α-Methyl-testosteron keine Erniedrigung des Smp. zeigten. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal umkristallisiert und anschliessend 50 Std. im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. 162—163°.

$$[\alpha]_D^{20} = +83^\circ \text{ (c = 0,532 in Chloroform)}$$

3,763 mg Subst. gaben 10,918 mg CO₂ und 3,338 mg H₂O
 $C_{20}H_{30}O_2$ Ber. C 79,43 H 10,00% Gef. C 79,17 H 9,93%

17α-Methyl-testosteron-acetat (XIIa). 72 mg 17α-Methyl-3-keto-5-oxy-17-acetoxy-androstan (XIa) wurden in 25 cm³ Methanol zusammen mit 70 mg Pottasche und 3 cm³ Wasser 2 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte ein Rohprodukt (70 mg), das aus Aceton-Hexan in Prismen (36 mg) kristallisierte. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal umkristallisiert und an-

schliessend 2 Tage im Hochvakuum bei 75° getrocknet. Smp. 172—174°. Mit 17α-Methyl-testosteron-acetat gemischt zeigte die Verbindung keine Erniedrigung des Smp.

$$[\alpha]_D^{20} = +89^\circ \text{ (c} = 0,880 \text{ in Chloroform)}$$

3,630 mg Subst. gaben 10,207 mg CO₂ und 3,020 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₃ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,74 H 9,31%

Δ^{5,6; 16,17}-Methyl-3β-acetoxy-androstadien (III). a) Durch Behandlung des 3-Monoacetats IIa mit Phosphoroxychlorid-Pyridin. Eine Lösung von 550 mg *Δ^{5,6; 17}*-Methyl-3β-acetoxy-17-oxy-androsten (IIa) in 5 cm³ Pyridin wurde bei —10° tropfenweise mit 0,7 cm³ Phosphoroxychlorid versetzt und anschliessend über Nacht bei 20° aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte 540 mg Rohprodukt aus welchem sich durch achtmaliges Umkristallisieren aus Methanol-Wasser 130 mg Nadeln vom Smp. 133—134° gewinnen liessen. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 100° sublimiert; Smp. 134—135°.

$$[\alpha]_D^{20} = -66^\circ \text{ (c} = 1,576 \text{ in Chloroform)}$$

3,718 mg Subst. gaben 10,970 mg CO₂ und 3,257 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₂ Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 80,52 H 9,80%

b) Durch Behandlung von *Δ^{5,6}-17α-Methyl-3β,17-dioxy-androsten* (II) mit Pyridin-Acetanhydrid.

Zur Bereitung von *Δ^{5,6}-17α-Methyl-3β,17-diacetoxy-androsten* (IIb) wurden 3,5 g *Δ^{5,6}-17α-Methyl-androstendiol-(3β,17)* (II) in üblicher Weise¹⁾ in einem Gemisch von 30 cm³ Acetanhydrid und 5 cm³ Pyridin 30 Min. zum Sieden erhitzt und anschliessend aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde einer sorgfältigen Chromatographie an 90 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) unterworfen. Die ersten Petroläther-Fraktionen (500 mg) lieferten nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser 300 mg Prismen, die bei 55—56° schmolzen. Eine Probe dieser Verbindung wurde zur Analyse noch zweimal umkristallisiert und anschliessend 3 Tage im Hochvakuum bei 30° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = -185^\circ \text{ (c} = 1,791 \text{ in Chloroform)}$$

3,618 mg Subst. gaben 10,717 mg CO₂ und 3,255 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₂ Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 80,84 H 10,07%

Die Verbindung wurde nicht näher untersucht.

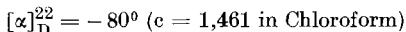
Die späteren Petroläther-Fraktionen (190 mg) des oben beschriebenen Chromatogramms lieferten aus Methanol-Wasser Blättchen vom Smp. 93—94°, welche in der Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen 17-Methylen-Derivat VI keine Erniedrigung des Smp. zeigten. Mit Petroläther-Benzol (9:1) wurden schliesslich 420 mg *Δ^{5,6; 16,17}*-Methyl-3β-acetoxy-androstadien (III) eluiert, welches nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 134—135° schmolz. Die Verbindung erwies sich mit dem unter a) beschriebenen Präparat als identisch.

Das Diacetat IIb wurde mit Petroläther-Benzol-4:1- und 1:1-Gemischen aus der Säule eluiert. Nach dem Umkristallisieren aus Hexan wurden insgesamt 985 mg dieser Verbindung erhalten.

Δ^{5,6}-17-Methylen-3β-acetoxy-androsten (VI). Bei der Behandlung von *Δ^{5,6}-17α-Methyl-3β-acetoxy-17-oxy-androsten* (IIa) mit Phosphoroxychlorid-Pyridin wurde als Hauptprodukt der Reaktion die Verbindung III erhalten (vgl. weiter vorne). Die Mutterlaugen der Kristallisation dieses Diens III wurden einer weiteren fraktionierten Kristallisation unterworfen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol-Wasser konnten 80 mg des Methylen-Derivates VI isoliert werden. Die Verbindung kristallisierte in Blätt-

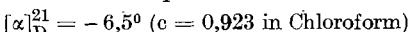
¹⁾ K. Miescher & W. Klarer, Helv. **22**, 962 (1939).

chen vom Smp. 93—96°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal umkristallisiert und anschliessend 2 Tage im Hochvakuum bei 50° getrocknet; Smp. 95—96°.



3,754 mg Subst. gaben 11,098 mg CO₂ und 3,380 mg H₂O
 $C_{22}H_{32}O_2$ Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 80,68 H 10,07%

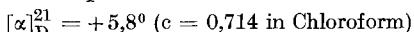
17β-Methyl-3β-acetoxy-androstan (IX). 200 mg des Methylen-Derivates VI wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst und unter Zusatz von 30 mg Platinoxydkatalysator bis zum Stillstand der Aufnahme unter Wasserstoff geschüttelt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Petroläther-Benzol durch eine kleine Säule von Aluminiumoxyd (Akt. I—II) filtriert und anschliessend aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Es wurden 150 mg Blättchen erhalten, die zur Analyse noch zweimal umgelöst und anschliessend im Hochvakuum bei 70° sublimiert wurden. Smp. 94—95°.



3,659 mg Subst. gaben 10,601 mg CO₂ und 3,533 mg H₂O
 $C_{22}H_{36}O_2$ Ber. C 79,46 H 10,91% Gef. C 79,07 H 10,80%

Dieselbe Verbindung wurde auch bei einer analog durchgeföhrten Hydrierung von $\Delta^{5,6},16,17\text{-Methyl-3}\beta\text{-acetoxy-androstadien}$ (III) vom Smp. 134—135° erhalten. Das erhaltene Produkt schmolz bei 94—95° und zeigte in der Mischprobe mit dem oben beschriebenen Präparat von IX keine Erniedrigung des Smp.

17β-Methyl-3β-oxy-androstan (IXa). 90 mg 17β-Methyl-3β-acetoxy-androstan IX wurden in einer Lösung von 15 cm³ Methanol 3 cm³ Wasser und 90 mg Natriumhydrogen-carbonat 1 Std. zum Sieden erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, das aus Methanol-Wasser in Blättchen vom Smp. 135—136° kristallisierte. Die Mischprobe mit einem authentischen¹) Präparat von IXa zeigte keine Erniedrigung des Smp. Zur Analyse wurde eine Probe noch einmal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 90° sublimiert. Smp. 138—139°.



3,772 mg Subst. gaben 11,370 mg CO₂ und 3,955 mg H₂O
 $C_{20}H_{34}O$ Ber. C 82,69 H 11,80% Gef. C 82,26 H 11,72%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die chemischen und biologischen Eigenschaften von Derivaten des 3-Keto-5-oxy-androstans wurden das 17α-Methyl-3-keto-5,17-dioxy-androstan (XI) und sein 17-Monoacetat XIa bereitet. In Übereinstimmung mit früheren Befunden (l. c.) besitzen auch diese neuen β-Oxy-ketone der Androstan-Reihe *in vivo* nur eine geringe androgene Aktivität, obwohl sie sich auf chemischem Wege mit Leichtigkeit zu den entsprechenden, biologisch aktiven α,β-ungesättigten Ketonen dehydratisieren lassen.

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

¹) *L. Ruzicka, P. Meister & V. Prelog, Helv.* **30**, 867 (1947).