

~~Dubbt~~ u. Kod.

120

# Ueber einige Umwandlungen des Androstandions und Testosterons.

---

---

Von der  
Technischen Hochschule der Freien Stadt Danzig  
zur  
Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs  
genehmigte

## Dissertation

Vorgelegt von  
Dipl.-Ing. Heinz Dannenberg  
aus Danzig.

Referent: Prof. Dr. H. Albers  
Korreferent: Prof. Dr. E. Glimm

Tag der Promotion: 12. Oktober 1937.

1938

---

Herm. Prinz, Bückeburg

π

ε

δ

γ



Über einige Umwandlungen  
des Androstandions  
und Testosterons.

Von der  
Technischen Hochschule der Freien Stadt Danzig  
zur  
Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs  
genehmigte Dissertation

Vorgelegt von  
Dipl.-Ing. Heinz Dannenberg  
aus Danzig.

Referent: Prof. Dr. H. Albers.

Korreferent: Prof. Dr. E. Glimm.

Tag der Promotion: 12. Oktober 1937.

1938

---

Herm. Prinz, Bückeburg.

II 38840



B-ka GPG  
D/G-296/57



Meiner lieben Mutter.





Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Professor Dr. A. Butenandt ausgeführt von Juni bis Oktober 1936 im Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule zu Danzig und von November 1936 bis Juni 1937 im Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie in Berlin-Dahlem.

Herrn Professor Butenandt danke ich herzlich für das mir während meines Studiums bewiesene Wohlwollen sowie für die stete Förderung meiner Arbeit.

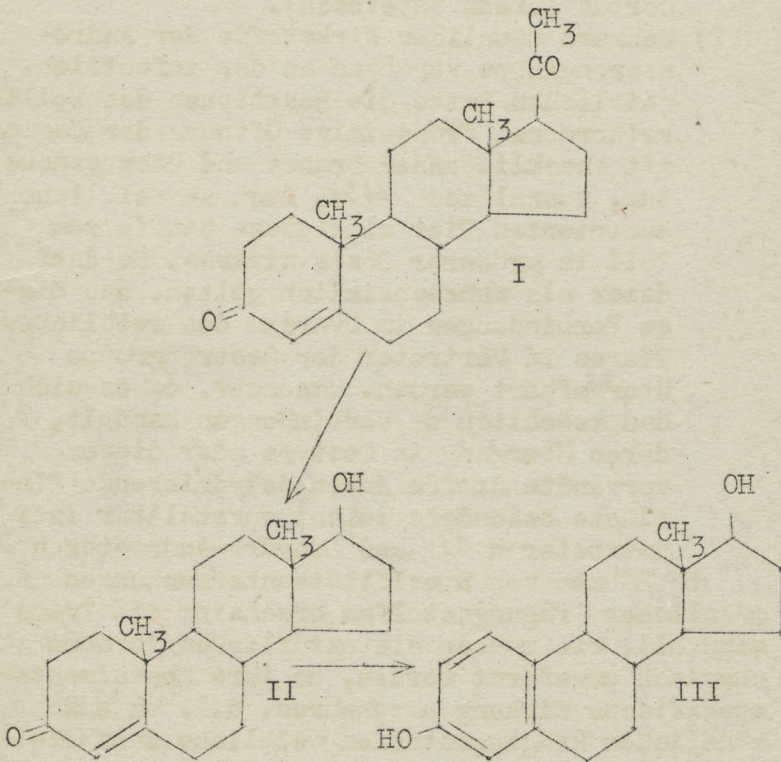
Fräulein D. v. Dresler und Fräulein U. Meinerts danke ich für die Ausführung der physiologischen Untersuchungen.

Der Schering-Kahlbaum A.-G. Berlin spreche ich für die Überlassung der Ausgangsmaterialien verbindlichen Dank aus.





Die Isolierung und Konstitutionsaufklärung der männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormone haben gezeigt, daß diese physiologisch so verschiedenartig wirkenden Stoffe chemisch auf das engste miteinander verwandt sind. Eine Gegenüberstellung der drei Hauptvertreter der verschiedenen Wirkstofftypen verdeutlicht, daß lediglich geringfügige Unterschiede im Molekülbau der drei Verbindungen eine vollkommene Änderung der physiologischen Wirksamkeit verursachen.



Beim Ersatz der Seitenkette - CO.CH<sub>3</sub> des Progesterons (I), dem Hormon des Corpus luteum, durch eine OH-Gruppe entsteht der männliche Prägungsstoff: Testosteron (II). Die Abspaltung von Methan aus diesem führt zum weiblichen Prägungsstoff: Oestradiol (III).

Es ist wohl nicht zweifelhaft, daß diese Übergänge wirklich im Organismus stattfinden. Diese Annahme wird durch zwei Befunde befestigt:

- 1) Männliche und weibliche Prägungsstoffe werden fast stets nebeneinander im Organismus angetroffen: das Follikelhormon im Hengsturin 1) und das Testikelhormon im Corpus luteum (Steinach).
- 2) Mehrere männliche Wirkstoffe der Androsterongruppe vermögen an der infantilen, weiblichen Ratte die Reaktionen des Follikelhormons, frühzeitige Öffnung der Vagina mit anschließender Brunst und Uteruswachstum, auszulösen 2)3). Auch am weiblichen, kastrierten Tier sind diese Stoffe zum Teil in größerer Dosis wirksam. Es darf daher als wahrscheinlich gelten, daß diese Verbindungen im Ovarium des weiblichen Tieres in Vertreter der Oestrongruppe übergeführt werden. Umsomehr, da es sich hauptsächlich um Verbindungen handelt, deren Übergang in Oestron oder diesem verwandte Stoffe durch dehydrierende Einflüsse besonders leicht vorstellbar ist: Testosteron 4) und Dehydro-Androsteron 5).

Im Rahmen von Spezifitätsuntersuchungen an männlichen Prägungsstoffen erscheint die Frage sinnvoll, wie müssen die natürlichen Hormone chemisch umgeformt werden, um ihre geschlechtsspezifische Wirkung umzukehren, d.h. um aus männlichen Prägungsstoffen weibliche darzustellen.

Welche geringfügigen Veränderungen nötig sind, um die physiologische Wirkungsart umzukehren, hat die Darstellung des 6-Oxo-Testo-



sterons <sup>6)</sup>, 6-Oxo- $\Delta^4$  Androstendions-(3,17) <sup>6)</sup> und des  $\Delta^1$  Androstendions-(3,17) <sup>7)</sup> bereits gezeigt. Durch Einführung einer Ketogruppe in Konjugation zur Doppelbindung (6-Oxo-Derivate) bzw. durch Verlegung einer Doppelbindung von der 4,5- in die 1,2- Stellung ( $\Delta^1$  Androstendion) entstehen aus den höchstwirksamen männlichen Prägungstoffen Testosteron bzw.

$\Delta^4$  Androstendion -(3,17) Stoffe mit der qualitativen Wirksamkeit des Follikelhormons.

Im weiteren Verlauf dieser Untersuchungen interessierten Verbindungen, bei denen der Ring A des Sterinskelettes der männlichen Prägungstoffe umgewandelt wird.

Im folgenden sollen nun Verbindungen beschrieben werden, die diese Bedingung erfüllen oder geeignete Ausgangsstoffe für solche Umwandlungen sind.

### $\Delta^1$ Androstenol (17)-on (3). (28)

Der Weg für die Darstellung des  $\Delta^1$  Androstenol(17)-ons(3) war bereits gegeben durch die Bereitung des  $\Delta^1$  Androstendions-(3,17) <sup>7)</sup> sowie anderer  $\Delta^1$  Verbindungen der Sterine (8,9). Durch Abspaltung von Bromwasserstoff aus Bromprodukten, die ein Brom-Atom am C<sub>2</sub> des Sterinskelettes tragen, kann eine Doppelbindung in Konjugation zur Ketogruppe in das Molekül gelegt werden.

Die Herstellung von 2-Brom-Verbindungen gelingt in glatter Reaktion, wenn man auf gesättigte 3-Oxo-Derivate der Sterine, deren Ringe A und B in trans untereinander verknüpft sind, 1 Mol Brom einwirken läßt. Die Verknüpfungart der Ringe A und B übt dabei einen entscheidenden Einfluß aus auf die Stellung, in der die



Substitution durch Brom stattfindet, da sowohl C<sub>2</sub> als auch C<sub>4</sub> als benachbarte C-Atome neben einer Ketogruppe besonders begünstigt sind. Nur eine trans-Verknüpfung der Ringe A und B des Sterinskelettes führt zum Eintritt des Brom-Atoms in die 2-Stellung <sup>8)9)</sup>, sind die Ringe A und B dagegen in cis-Stellung untereinander verknüpft, so findet die Substitution durch Brom an C<sub>4</sub> statt <sup>8)9)10)</sup>

Während sich nun das Brom-Atom an C<sub>4</sub> sehr leicht schon durch Kochen mit Pyridin als Bromwasserstoff abspalten läßt, gelingt dieses bei den an C<sub>2</sub> substituierten Verbindungen erst durch mehrstündiges Erhitzen mit einer Kaliumacetat-Eisessig-Lösung auf 200° C.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des  $\Delta^1$  Androstenol(17)-ons(3) (VIII) diente das bereits früher bereitete 2-Brom-Androstanol(17)-on(3) <sup>7)</sup> (V) vom Schmelzpunkt: 181° (unter Zersetzung). +) Seine Herstellung gelingt in glatter Reaktion, wenn man auf Androstranol(17)-on(3) (IV) <sup>11)12)</sup> 1 Mol Brom in Eisessig-Lösung einwirken läßt. Die Stellung des Brom-Atoms im 2-Brom-Androstanol(17)-on(3) geht aus folgenden Befunden hervor:

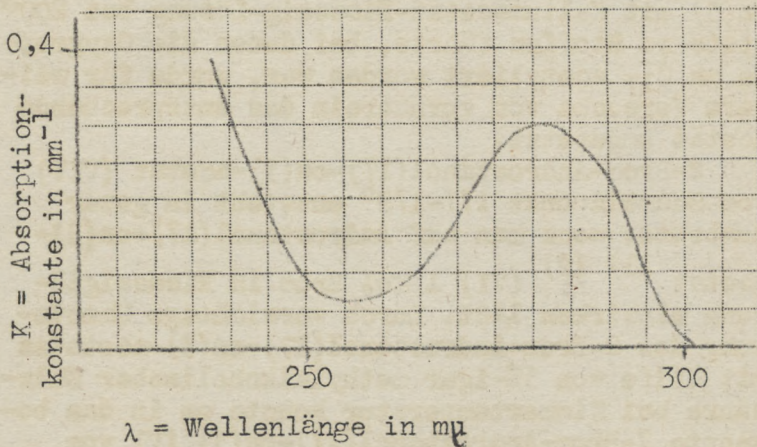
- 1) Die Substitution durch Brom kann nur im Ring A neben der Ketogruppe stattfinden und nach dem oben Erwähnten bevorzugt an C<sub>2</sub>, da Androstanol(17)-on(3) zur trans- oder Allo-Reihe der Sterinderivate gehört.
- 2) Die Oxydation des 2-Brom-Androstanol(17)-ons(3) (IV) führt zum 2-Brom-Androstandion(3,17) <sup>7)</sup> (IX) vom Schmelzpunkt 213-214° (u.Zs.), aus dem durch Abspaltung von

Bromwasserstoff  $\Delta^1$  Androstendion(3,17) (X) F = 139-140° erhalten worden war.

Die Abspaltung von Bromwasserstoff aus 2-Brom-Androstanol(17)-on(3) durch 5. stündiges Erhitzen mit 21%-iger Kaliumacetat-Eisessig-Lösung auf 200° führte zu Ölen, aus denen das +) Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.



erwartete  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3) zunächst nicht isoliert werden konnte. In geringer Menge (3 %) wurde dabei ein bei  $208^\circ$  schmelzender Neutralstoff erhalten, dessen Absorptionsspektrum zwei Maxima bei 238 und 280  $\mu$  mit einem Minimum bei 254  $\mu$  aufweist (Fig. 1), also gänzlich verschieden ist, vom Absorptionsspektrum eines  $\alpha, \beta$  ungesättigten Ketones, das nur ein Maximum bei 238  $\mu$  besitzt.



Figur 1.  
0,02%-ige Lösung in Chloroform.

Ein ähnliches Absorptionsspektrum besitzt das Oestradiol,<sup>13)</sup> nur hat das Maximum bei 238  $\mu$  bei diesem eine geringere Intensität.

Die Analyse des Stoffes vom Schmelzpunkt  $208^\circ$  läßt sich am besten vereinbaren mit dem Acetat eines doppelt ungesättigten Androstadienol(17)-ons(3), dessen Entstehung aus einer schwer entfernbaren Verunreinigung des Ausgangsmaterials mit 2,4-Dibrom-Androstanol(17)-on(3) gedeutet werden könnte.

Die Prüfung dieses Stoffes im Allen-Doisy-Test an der kastrierten weiblichen Maus auf

Follikel-Hormon-Wirkung ergab noch mit 60  $\gamma$  eine vollkommene Unwirksamkeit.

Nach Umsatz mit Hydroxylaminacetat konnte außerdem aus dem bei der Aufarbeitung erhaltenen Öl ein Oxim vom Schmelzpunkt 213-215° u.Zs. erhalten werden. Dieses Oxim ist identisch mit dem Oxim des  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3)-acetates, das später auf anderem Wege dargestellt wurde.

Da die Behandlung von 2-Brom-Androstanol(17)-on(3) mit Kaliumacetat-Eisessig-Lösung bei 200° stets zu Stoffen führte, bei denen die Oxygruppe an C<sub>17</sub> acetyliert worden war, wurde für weitere Versuche von vornherein das entsprechende Acetat umgesetzt.

2-Brom-Androstanol(17)-on(3)-acetat (VII) vom Schmelzpunkt 177-178° entsteht in guter Ausbeute, wenn man auf Androstanol(17)-on(3)-acetat<sup>11) 12)</sup> (VI) 1 Mol Brom in Eisessiglösung einwirken läßt. Durch vorsichtige Umesterung des 2-Brom-Androstanol(17)-on(3)-acetates mit Hilfe von 3%-iger methylalkoholischer Salzsäure bei Zimmertemperatur konnte es in das bekannte 2-Brom-Androstanol(17)-on(3) (V) vom Schmelzpunkt 180-181° (u.Zs.) übergeführt werden.

Der Umsatz des 2-Brom-Androstanol(17)-on(3)-acetates mit 21%-iger Kaliumacetat-Eisessig-Lösung bei 200° führte zu einem Gemisch von zwei Stoffen, von denen einer mit dem Schmelzpunkt 200-202° isoliert werden konnte. Sowohl das Gemisch als auch der reine Stoff zeigen keine Absorption im Ultravioletten. Infolge zu niedriger Reaktionstemperatur hat wahrscheinlich nur ein Austausch des Brom-Atoms gegen die Acetoxygruppe stattgefunden. Entsprechende Verbindungen konnten auch in einem Falle beim Umsatz von 2-Brom-Androstandion(3,17) erhalten werden (s.u.). Die Mutterlaugen des Reaktionsproduktes aus 2-Brom-Androstanol(17)-on(3)-

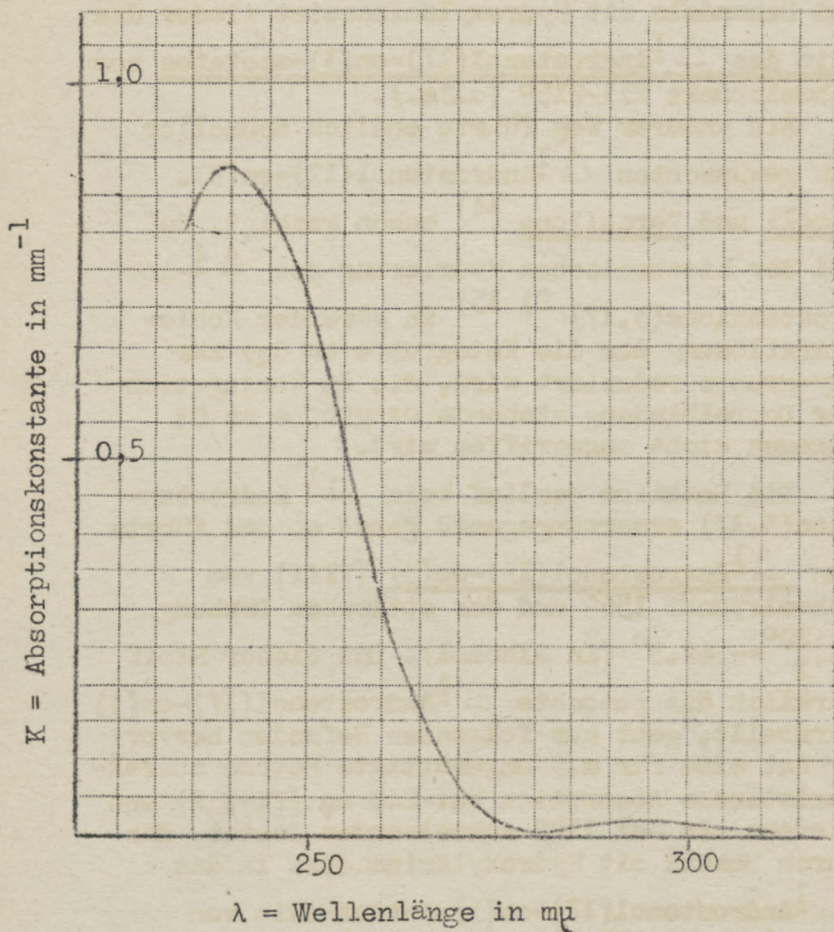


acetat ergaben nach Destillation im Hochvakuum und Behandeln mit Hydroxylaminacetat wieder das Oxim des  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3)-acetates vom Schmelzpunkt 213-215° (u.Zs.).

Ein anderer Weg führte endlich schneller zum gewünschten  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3).

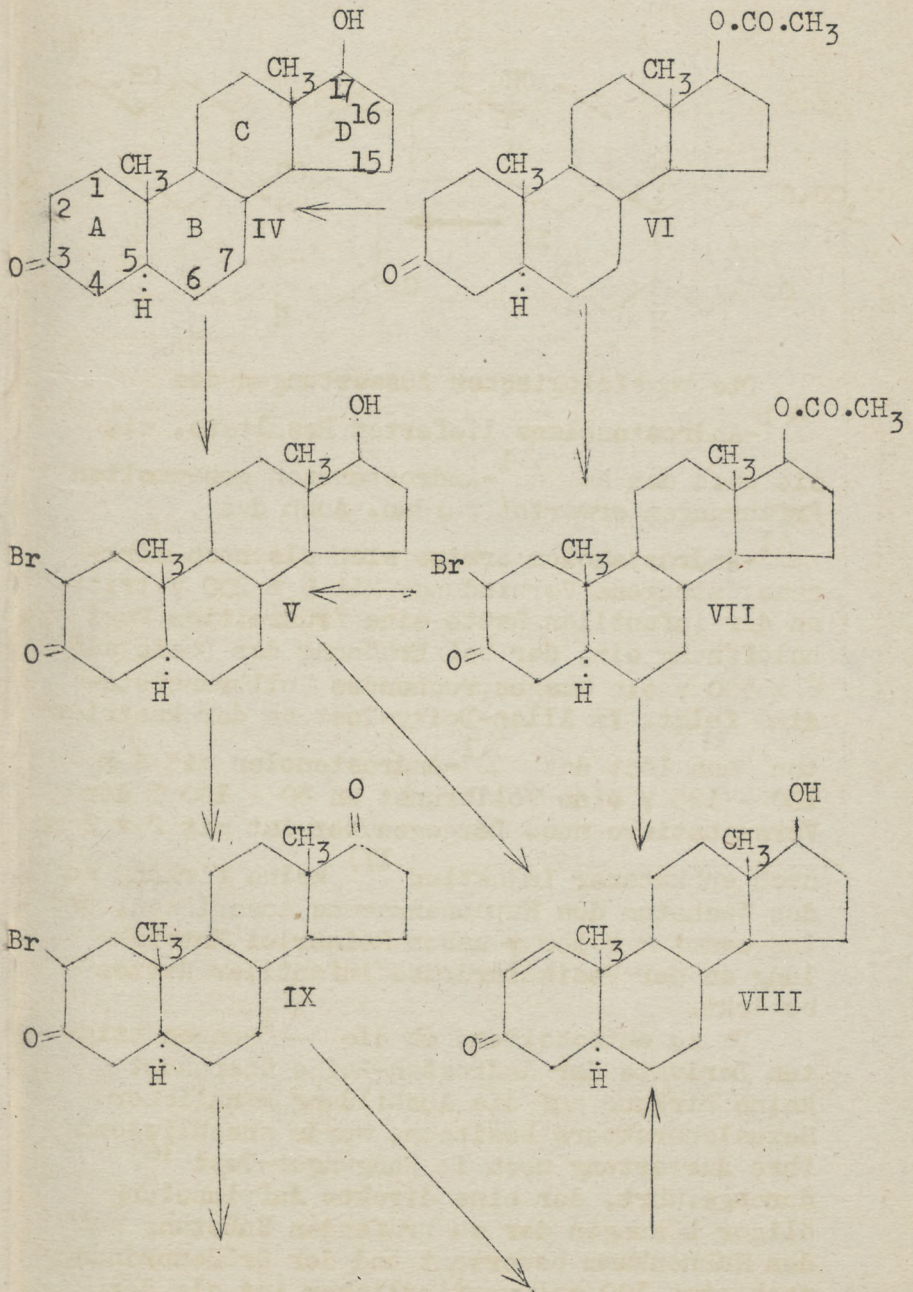
Mamoli und Vercellone<sup>14)</sup> haben gezeigt, daß bei der biochemischen Hydrierung des  $\Delta^4$ -Androstendions(3,17)<sup>2) 15)</sup> in gärender Kohlehydratlösung nur die Ketogruppe an C<sub>17</sub> zur Oxy-gruppe reduziert wird, die in Konjugation zur Doppelbindung stehende Oxogruppe an C<sub>3</sub> dagegen nicht angegriffen wird.

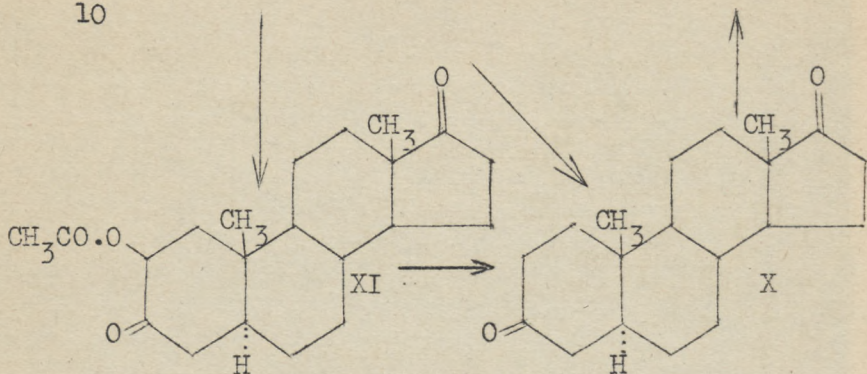
Die Reaktion verlief beim  $\Delta^1$ -Androstendion(3,17) erwartungsgemäß genau so und führte zum  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3) (VIII) vom Schmelzpunkt 156° und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -42,3^\circ$  (in Alkohol). Daß dieser Stoff wirklich das gesuchte  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3) darstellt, geht aus folgenden Befunden hervor: er hat eine für  $\alpha, \beta$  ungesättigte Ketone charakteristische Absorption bei 240 m $\mu$  (Fig. 2) und liefert ein bei 118° schmelzendes Acetat, das durch Umsatz mit Hydroxylaminacetat in das  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3)-acetat-oxim vom Schmelzpunkt 213-215° (u.Zs.) übergeführt werden kann. Dieses Oxim ist identisch mit den oben bereiteten Oximen.



Figur 2:  
Absorptionsspektrum des  $\Delta^{1,2}$  Androstenol(17)-  
ons(3) 0,02%-ige Lösung in Chloroform.







Die physiologischen Auswertungen des  $\Delta^1$ -Androstenolons lieferten Resultate, wie sie nach den am  $\Delta^1$ -Androstendion gesammelten Erfahrungen erwartet wurden. Auch das

$\Delta^1$ -Androstenolon erwies sich als hoch wirksame östrogene Verbindung: Mit 6 x 250  $\gamma$  tritt an der infantilen Ratte eine frühzeitige Vaginalöffnung ein, der bei Erhöhung der Dosis auf 6 x 500  $\gamma$  ein ausgesprochenes Vollbrunststadium folgt. Im Allen-Doisy-Test an der kastrierten Maus löst das  $\Delta^1$ -Androstenolen mit 4 x 100 - 125  $\gamma$  eine Vollbrunst an 80 - 100 % der Versuchstiere aus. Demgegenüber ist mit 2 x 2 mg nach subkutaner Injektion <sup>17)</sup> keine Wirkung auf das Wachstum des Kapaunenkamms auszulösen, und insgesamt 8 x 500  $\gamma$  haben keinerlei Entwicklung an der Vesikulardrüse infantiler Ratten bewirkt.

Um zu entscheiden, ob die  $\Delta^1$ -ungesättigten Derivate der Androstan-Reihe überhaupt keine Wirkung auf die Ausbildung männlicher Sexualcharaktere besitzen, wurde anschließend ihre Auswertung noch im Fußgänger-Test <sup>16)</sup> durchgeführt, der eine direkte Aufpinselung öligter Lösungen der zu prüfenden Substanz auf den Hahnenkamm bevorzugt und der Größenordnung nach etwa 100 mal empfindlicher ist als der mit subkutaner Injektion arbeitende Hahnen-



kamtest.<sup>17)</sup> Bei der Verwendung dieser Methodik läßt sich erkennen, daß  $\Delta^1$ -Androstendion(3,17) (X) und  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3) (VIII) noch eine sehr geringe männliche Prägungseigenschaft besitzen: Beide Stoffe bewirken im Fußgänger-Test nach Verabfolgung von  $5 \times 100 \gamma$  ein Flächenwachstum des Kapaunenkammes um etwa 25 - 30 %.

### 2-Acetoxy-Androstandion (3,17).

Die Bromwasserabspaltung aus 2-Brom-Androstandion(3,17) (IX) mit 21%-iger Kaliumacetat-Eisessig-Lösung geht bei zu niedriger Reaktions-temperatur nicht bis zum  $\Delta^1$ -Androstendion(3,17) (X), sondern führt nur zu einem Austausch des Brom-Atoms an C<sub>2</sub> gegen die Acetoxygruppe. Es entstehen zwei Acetoxy-Androstandione (XI), die sich unter der Voraussetzung, daß keine Wanderung des Bromatoms während der Umsetzung erfolgte, durch die räumliche Stellung an C<sub>2</sub> unterscheiden werden. Beide Verbindungen konnten isoliert werden: 1.) Prismen vom Schmelzpunkt 241° und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 80^\circ$  (in Chloroform), 2.) Spieße mit dem Schmelzpunkt 187° und der Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 142,6^\circ$  (in Alkohol). Die Entstehung von epimeren Verbindungen ist nicht verwunderlich, da die Reaktion mit einem Brom-Atom an einem assymetrischen Kohlenstoff-Atom stattfindet, also die Möglichkeit der Walden'schen Umkehr besteht.

Die Isolierung der Acetoxy-Verbindungen gibt einen Einblick in den Reaktionsmechanismus der Bromwasserstoffabspaltung mit Kaliumacetat-Eisessig-Lösung. Bei niedrigerer Temperatur findet ein Umsatz des Bromkörpers mit Kaliumacetat statt unter Bildung von Kaliumbromid, in der zweiten Phase der Reaktion bei



höherer Temperatur ungefähr  $200^{\circ}$  werden die gebildeten Acetoxyverbindungen dann thermisch zersetzt unter Abspaltung von Essigsäure und Bildung einer C,C Doppelbindung. Die zweite Phase der Reaktion, die thermische Zersetzung, ist wohl der Hauptgrund für die schlechten Ausbeuten (10 - 17 %) des Umsatzes mit Kaliumacetat-Eisessig-Lösung. Bessere Ausbeuten können vielleicht erzielt werden, wenn beide Phasen der Reaktion getrennt unter milderer Bedingungen ausgeführt werden. Dieses bietet zugleich die Möglichkeit, Abwandlungsprodukte der 2-Acetoxy-Androstandione näher zu untersuchen, die auch im Hinblick auf die physiologische Wirksamkeit von Interesse sind.

#### Dibromverbindungen des Androstandions (3,17).

Die Isolierung des Stoffes vom Schmelzpunkt  $208^{\circ}$  (s.S.5) bei der Bromwasserstoffabspaltung mit Kaliumacetat-Eisessig-Lösung aus 2-Brom-Androstanol(17)-on(3) mit der wahrscheinlichen Konstitution eines doppelt ungesättigten Androstadienol-(17)-on(3)-acetates gab die Anregung dazu, Verbindungen dieser Art näher zu untersuchen. Da dieser Stoff vielleicht aus einem Dibrom-Androstanol(17)-on(3) entstanden sein konnte, mußten zuerst einheitliche, bekannte Dibromverbindungen dargestellt werden, um diese später zu weiteren Umsätzen zu verwenden.

Da das Androstanol(17)-on(3)<sup>11),12)</sup> noch immer verhältnismäßig schwer darstellbar ist, wurden die Versuche zuerst an dem leichter zugänglichen Androstandion(3,17)<sup>18)</sup> (XIII) durchgeführt. Bei der Bromierung von Androstandion(3,17) entsteht aber nicht, wie erwartet, ein einheitliches Produkt, da der Einfluß der zweiten Ketogruppe an C17 sich hierbei bereits störend auswirkt. Als Lösungsmittel wurden bei



dieser Reaktion Eisessig, Chloroform und Äther benutzt. Außer der 2-Stellung, die sich für Verbindungen der trans-Reihe der Sterine bei Bromierungen als besonders reaktionsfähig erwiesen hat (s.o.), sind beim Androstandion-(3,17) sowohl C<sub>4</sub> als auch C<sub>16</sub> für die weitere Aufnahme von Brom-Atomen begünstigt. Ein großer Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit der beiden Kohlenstoffatome C<sub>4</sub> und C<sub>16</sub> ist beim Umsatz mit Brom nicht vorhanden, so daß die Reaktion nicht zu einem einheitlichen Dibrom-Androstandion-(3,17) führt, sondern zu mindestens zwei verschiedenen Dibrom-Verbindungen. Außerdem bleibt die Bromierung nicht auf dieser Stufe stehen, sondern es entstehen dementsprechend aus den Dibrom-Verbindungen sofort teilweise noch Tribromprodukte. Als Endprodukt erhält man so unabhängig vom Lösungsmittel stets ein schwer trennbares Gemisch von Mono-, Di- und Tribrom-Verbindungen. Die Aufarbeitung wird erschwert durch die Zersetzlichkeit der Tribromprodukte, aber auch die Dibromstoffe zersetzen sich bereits langsam besonders bei längerem Lagern an der Luft.

Bei der Bromierung in Eisessig konnte ein Dibrom-Androstandion-(3,17) vom Schmelzpunkt 223-225° (u.Zs.) isoliert werden, das als Verunreinigung aber noch etwas Monobromprodukt enthält; außerdem wurden stets noch Fraktionen vom Schmelzpunkt 156-157° (u.Zs.) erhalten, die ein durch Kristallisation nicht trennbares Gemisch von Dibrom- und 25 % Tribrom-Androstandion-(3,17) darstellen. Dasselbe Dibrom-Androstandion-(3,17) vom Schmelzpunkt 223-225° (u.Zs.) und der Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +41,0^\circ$  (in Chloroform) entsteht auch bei der Bromierung in Äther. Daneben führt hier die Reaktion zu einem weiteren Dibrom-Androstandion-(3,17), das man auch erhält, wenn man als Lösungsmittel Chloroform wählt, und das den Schmelzpunkt 219-220° (u.Zs.) und die optische Drehung

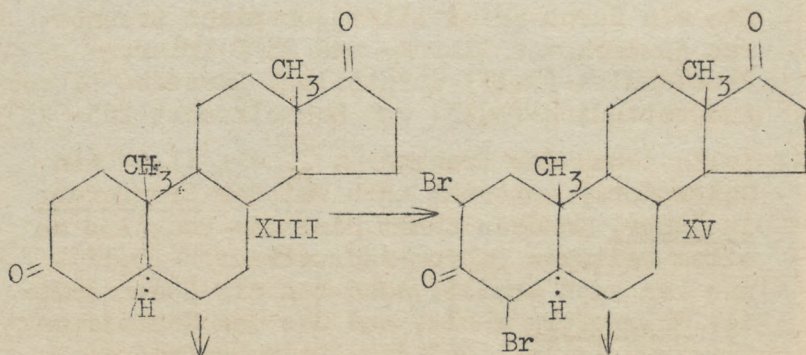


$[\alpha]_D^{20} = + 42,4^\circ$  (in Chloroform) hat.

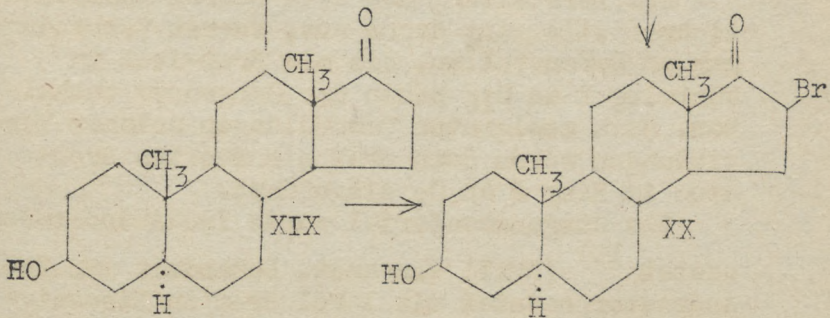
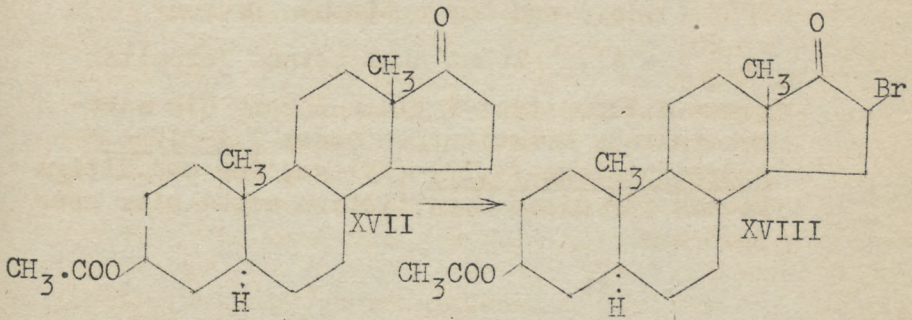
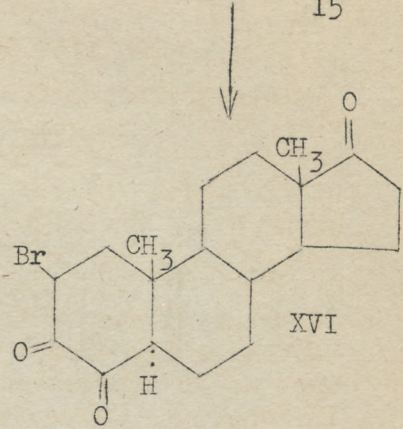
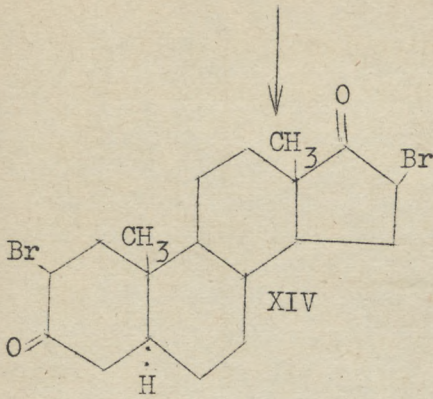
Als Kriterium für den Reinheitsgrad der Dibrom-Verbindungen wurde neben dem Schmelzpunkt die optische Drehung benutzt, da beide Stoffe stets Beimengungen von 2-Brom-Androstandion-(3,17) enthalten, dessen optische Drehung in Chloroform zu  $[\alpha]_D^{20} = + 110,6^\circ$  bestimmt wurde, während die Werte der Dibromverbindungen nur bei  $+ 41,0$  bzw.  $+ 42,4^\circ$  liegen. Im Vorversuch wurde Androstandion-(3,17) mit 1 Mol Brom in Äther und Chloroform umgesetzt. In beiden Fällen entstand 2-Brom-Androstandion-(3,17) vom Schmelzpunkt  $213-214^\circ$  (u.Zs.), das auch bei der Bromierung in Eisessig erhalten wurde.<sup>7)</sup>

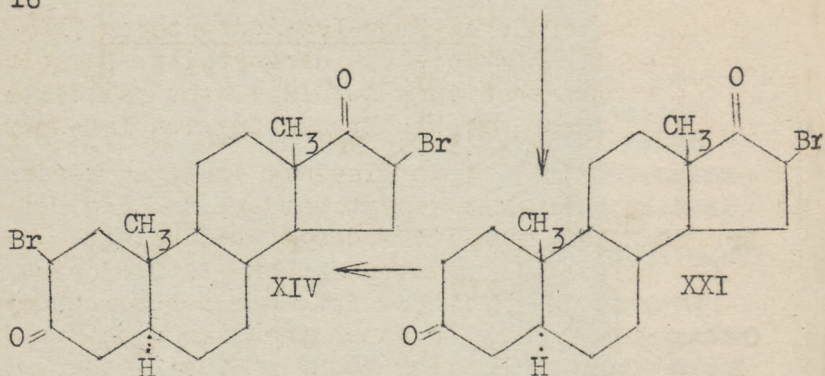
Daß es sich bei den oben erwähnten Stoffen wirklich um zwei verschiedene Dibrom-Androstandione handelt, obwohl Schmelzpunkt und optische Drehung beinahe gleich sind, beweist die Depression im Mischschmelzpunktversuch, außerdem unterscheiden sich beide Stoffe durch ihre Löslichkeit in Aceton, Essigester und Chloroform.

Das Dibrom-Androstandion-(3,17) vom Schmelzpunkt  $219-220^\circ$  (u.Zs.) und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 42,4^\circ$  ist identisch mit 2,16-Dibrom-Androstandion-(3,17). Seine Darstellung wird weiter unten beschrieben (s.S. 16).









Der Dibrom-Verbindung vom Schmelzpunkt 223-225° (u.Zs.) und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +41,0^\circ$  kommt nach seinem Verhalten gegen Silbernitrat-Pyridin-Lösung die wahrscheinliche Konstitution eines 2,4-Dibrom-Androstandions-(3,17) (XV) zu; der endgültige Beweis für diese Konstitution steht hier aber noch aus.

### 2,16-Dibrom-Androstandion-(3,17).

Die Darstellung des 2,16-Dibrom-Androstandions-(3,17) ging davon aus, zuerst Verbindungen herzustellen, die ein Brom-Atom im Fünfring D an C<sub>16</sub> neben der Oxogruppe enthalten. Nach geeigneten Umwandlungen solcher Verbindungen wurde dann erst ein zweites Brom-Atom im Ring A an C<sub>2</sub> eingeführt.

Als Ausgangsmaterial wurde Iso-Androsteronacetat<sup>19)</sup> (XVII) verwandt. Behandelt man Iso-Androsteronacetat mit 1 Mol Brom in Eisessig-Lösung, so entsteht das in Prismen oder Nadeln kristallisierende 16-Brom-Iso-Androsteronacetat (XVIII) vom Schmelzpunkt 177-178°. Durch vorsichtige Verseifung mit 3%-iger methylnalkoholischer Salzsäure bei Zimmertemperatur wurde



daraus das freie 16-Brom-Iso-Androsteron (XX) vom Schmelzpunkt  $164-165^{\circ}$  dargestellt. Derselbe Stoff konnte auch in allerdings sehr schlechter Ausbeute durch direkte Bromierung von Iso-Androsteron (XIX) <sup>5)19)</sup> in Eisessig erhalten werden.

Allgemein kann gesagt werden, daß die Bromierungen im Fünfring D des Sterinskelettes nicht so glatt vonstatten gehen wie diejenigen im Ring A. Die Zeit zur Aufnahme der berechneten Brommengen betrug in allen Ansätzen eine Stunde oft noch mehr; Bromierungen im Ring A gehen dagegen in den weitaus meisten Fällen momentan vor sich. Auch sind die Ausbeuten beim Umsatz von 17-Oxo-Verbindungen bedeutend schlechter.

Durch Oxydation der sekundären Hydroxylgruppe an C<sub>3</sub> des 16-Brom-Iso-Androsterons (XX) mit Chromsäure in der Kälte gelangt man zum 16-Brom-Androstandion-(3,17) (XXI) vom Schmelzpunkt  $194-195^{\circ}$ . Führt man in diese Verbindung durch Bromierung in Eisessig ein zweites Bromatom ein, so muß dieses jetzt in Ring A an C<sub>2</sub> in  $\alpha$ -Stellung zur Oxogruppe in das Molekül eintreten. Als Endprodukt entsteht das 2,16-Dibrom-Androstandion-(3,17) (XIV) vom Schmelzpunkt  $219-220^{\circ}$  (u.Zs.). Seine optische Drehung wurde bestimmt zu  $[\alpha]_D^{20^{\circ}} = +41,5^{\circ}$  (in Chloroform). Dieser Stoff ist identisch mit dem durch Bromierung von Androstandion-(3,17) in Chloroform und Äther bereiteten Dibrom-Androstandion-(3,17) vom Schmelzpunkt  $219-220^{\circ}$  (u.Zs.) und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20^{\circ}} = +42,4^{\circ}$  (s.S.14).

#### Umsatz von Bromderivaten mit Silbernitrat-Pyridin-Lösung.

Während 2-Brom-Androstandion-(3,17) (IX) und 2,16-Dibrom-Androstandion-(3,17) (XIV) beim Behandeln mit 6%-iger Silbernitrat-Pyridin-



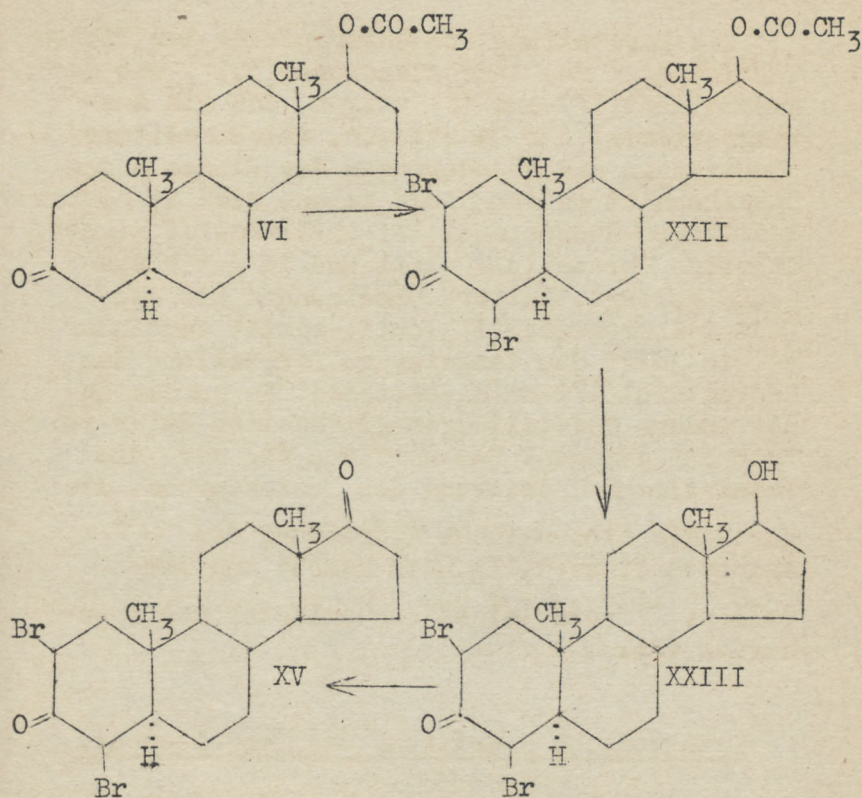
Lösung <sup>20)</sup> in der Kälte unverändertes Ausgangsmaterial gaben, konnte aus Dibrom-Androstandion-(3,17) vom Schmelzpunkt 223-225° und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20^\circ} = + 41,0^\circ$ , das durch Bromierung von Androstandion-(3,17) (XIII) in Äther hergestellt worden war, ein Stoff erhalten werden, dessen Analysenwerte gute Übereinstimmung mit einem Brom-Androstantrion zeigen. Dieser Stoff vom Schmelzpunkt 156-157° (u.Zs.) gibt eine Färbung mit Ferrichloridlösung. Dieses macht wahrscheinlich, daß hier ein 2-Brom-Androstantrion-(3,4,17) (XVI) vorliegt. Gestützt wird diese Auffassung durch analoge Versuche am Cholestanon. <sup>29)</sup>

Dieser Befund läßt vermuten, daß das Dibrom-Androstandion-(3,17) vom Schmelzpunkt 223-225° (u.Zs.) und der Drehung  $[\alpha]_D^{20^\circ} = + 41,0^\circ$  ein 2,4-Dibrom-Androstandion-(3,17) (XV) darstellt.

### Dibrom-Androstanol(17)-on(3).

Der endgültige Beweis für die Richtigkeit obiger Anschauung wäre zu erbringen durch Oxydation des 2,4-Dibrom-Androstanol(17)-ons(3) zum entsprechenden Dibrom-Androstandion-(3,17). Führt man 2 Atome Brom in das Molekül des Androstanol(17)-ons(3) ein, so können sie nur in Ring A des Sterinskelettes eintreten, und es wird sich entweder ein 2,2-Dibrom- oder ein 2,4-Dibrom-Androstanol(17)-on(3) bilden. Da Androstanol(17)-on(3) dieselbe Konfiguration wie Cholestanon besitzt, nur daß die Seitenkette  $-C_8 H_{17}$  durch eine Hydroxylgruppe ersetzt ist, scheint die Bildung eines 2,4-Dibrom-Androstanol(17)-ons(3) nach Versuchen am Cholestanon wahrscheinlicher. <sup>21)</sup>





Die Bromierung von Androstanol(17)-on(3) mit 2 Mol Brom in Eisessig-Lösung führte zu keinem reinen kristallisierten Produkt, dagegen lässt sich das Androstanol(17)-on(3)-acetat (VI) in glatter Reaktion umsetzen. Behandelt man das Acetat mit 2 Mol Brom in Eisessig-Lösung, so entsteht ein Dibrom-Androstanol(17)-on(3)-acetat (XXII) vom Schmelzpunkt 148°. Durch vorsichtige Umesterung mit 3%-iger methylalkoholischer Salzsäure in der Kälte wurde das Dibrom-Androstanol(17)-on(3) (XXIII) vom Schmelzpunkt 151-152° (u.Zs.) dargestellt. Die Oxydation zum Dibrom-Androstandion-(3,17) (XV) konnte noch nicht durchgeführt werden, da zu wenig Ausgangsmaterial vorhanden war.

Die Darstellung und Untersuchung der Dibromverbindungen des Androstandions-(3,17) und des Androstanol(17)-on(3) zeigen, daß als Ausgangsmaterial für Reaktionen, welche weitere Umsetzungen und Abänderungen des Ringes A des Sterinskelettes zum Ziele haben, sich am besten das Dibrom-Androstanol(17)-on(3)-acetat eignet, da seine Herstellung glatt und in guter Ausbeute gelingt. Weitere Umsetzungen mit dem Dibrom-Androstanol(17)-on(3)-acetat verhinderte bis jetzt die langwierige Darstellung des Androstanol(17)-on(3)-acetates. Es wurden daher andere Herstellungsmöglichkeiten dafür in Betracht gezogen. Der kürzeste Weg wäre die katalytische Hydrierung des Testosterons, das durch die biochemische Hydrierung des  $\Delta^4$ -Androstendions(3,17) nach Mamoli und Verzellone<sup>14)</sup> ein leicht zugänglicher Stoff geworden ist.

#### Katalytische Hydrierung des Testosterons.

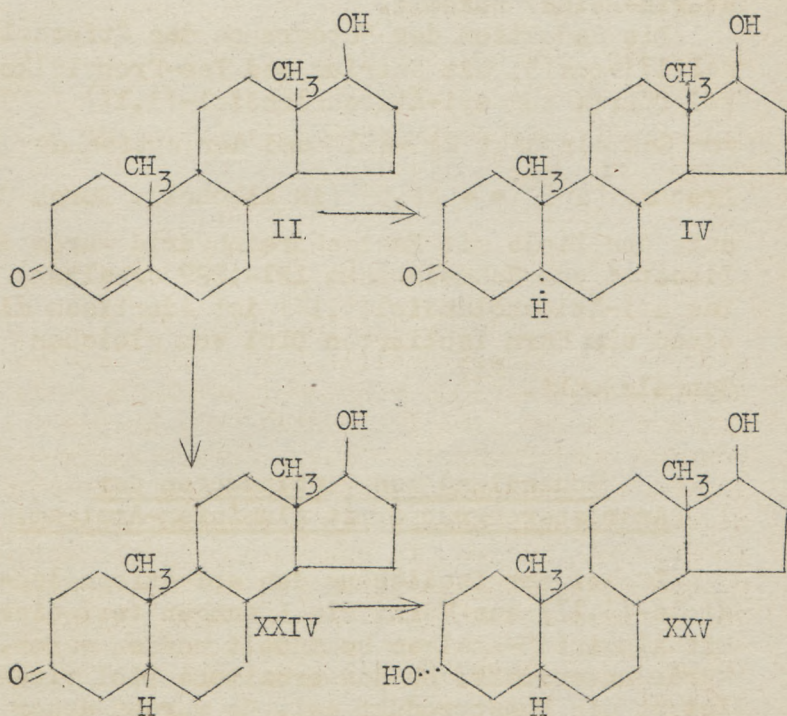
Die katalytische Hydrierung des Testosterons zum Androstanol(17)-on(3) ist bereits durchgeführt worden, wobei Palladium-Mohr als Katalysator und absoluter Äther als Medium benutzt worden war.<sup>11)</sup> Unter diesen Bedingungen war das Androstanol(17)-on(3) nach Reinigung über das Semicarbazon in guter Ausbeute erhalten worden. In Abänderung dieses Versuches wurde die Hydrierung unter Verwendung von 2%-igem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator<sup>22)</sup> in Methanol als Lösungsmittel durchgeführt.

Die Absättigung der Doppelbindung im Testosteron (II) geschah sehr leicht, und die Wasserstoffaufnahme kam genau nach einem Mole zum Stillstand. Es entstand hierbei ein Gemisch



von zwei isomeren Oxyketonen, die sich durch die Verknüpfung der Ringe A und B des Sterinskelettes voneinander unterscheiden. Durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester-Petroläther konnten beide Stoffe isoliert werden. Die erste Fraktion lieferte nach weiterer Reinigung die trans-Verbindung: Androstanol(17)-on(3) (IV) [Allo-Ätiocholanol-(17)-on(3)] vom Schmelzpunkt 178°.

Aus der Mutterlauge wurde nach weiterem Einengen als zweite Fraktion die entsprechende cis-Verbindung: das bisher unbekannte Ätiocholanol(17)-on(3) (XXIV) erhalten. Es be-



sitzt einen Schmelzpunkt von 139-140° und eine optische Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 32,7^\circ$  (in Alkohol).

Ätiocholanol(17)-on(3) wurde charakterisiert durch ein Acetat vom Schmelzpunkt 143-144<sup>o</sup> und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 27,1^o$  (in Alkohol, sowie durch ein bei 211-212<sup>o</sup> schmelzendes Oxim.

Im Gegensatz zum physiologisch hochwirksamen Androstanol(17)-on(3) [allo-Ätiocholanol(17)-on(3)] ist das Ätiocholanol(17)-on(3) im Hahnenkammtest nach Butenandt und Tscherning<sup>17)</sup> noch mit einer Gesamtdosis von 2 mgr ohne Wirksamkeit, ein Verhalten, das sämtlichen bisher dargestellten Verbindungen der cis-Reihe (Koprosterein-Reihe) zukommt.

Die Reduktion der Ketogruppe des Ätiocholanol(17)-ons(3) mit Natrium und Iso-Propylalkohol führte zum epi-Ätiocholandioldi-(3,17) (XXV)<sup>23)</sup> vom Schmelzpunkt 230-231<sup>o</sup> und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 26,5^o$  (in Alkohol). Durch Umsatz des Diols mit Essigsäureanhydrid wurde das Diacetat vom Schmelzpunkt 121-122<sup>o</sup> erhalten. Das epi-Ätiocholandioldi(3,17) ist identisch mit einem aus Harn isolierten Diol vom gleichen Schmelzpunkt.<sup>24)</sup>

#### Behandlung von Verbindungen der Androsterongruppe mit Aluminium-Amalgam.

Da bei der Isolierung des epi-Ätiocholandioldi-(3,17) aus Harn, die Lösungen teilweise mit Aluminium-Amalgam behandelt worden waren, wurde untersucht, ob das erhaltene Diol vielleicht ein Kunstprodukt sei. Es wurden daher verschiedene reine Stoffe der Androsterongruppe mit Aluminium-Amalgam<sup>25)</sup> unter denselben Bedingungen behandelt, um das Verhalten der Verbindungen festzustellen.



Isolierte Doppelbindungen werden durch den von Aluminium-Amalgam entwickelten Wasserstoff nicht angegriffen. Ketogruppen werden dagegen teilweise zu Hydroxylgruppen reduziert. Die Reaktion verläuft nicht quantitativ, sondern führt nur zur Entstehung von Gemischen aus Ausgangsmaterial und Reduktionsprodukt. Aus Delydro-Androsteron <sup>5)</sup> entstand zu 39 %

$\Delta^5$  Androstendiol(3,17) <sup>26)</sup> vom Schmelzpunkt 177-178°. Aus Androstanol(17)-on(3) [allo-Ätiocholanol(17)-on(3)] und Ätiocholanol(17)-on(3), die in Ermangelung reiner Stoffe als Gemisch, wie es bei der Hydrierung von Testosteron mit 2%-Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Methanol anfällt, der Reduktion mit Aluminium-Amalgam unterworfen wurden, lieferten in geringer Menge nur das epi-Ätiocholandioldiol(3,17) vom Schmelzpunkt 230-231°. Androsteron <sup>17)</sup> wurde nicht verändert.

Aus  $\alpha$ - $\beta$  ungesättigten Ketonen entstehen unter diesen Bedingungen pinakolinartige Produkte.  $\Delta^4$ Cholestenon ergab zu 47 % eine in filzigen Nadeln kristallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 219-220° nach vorhergehendem Sintern. Dieser Stoff ist identisch mit einem pinakolinartigen Produkt, das Windaus bei der Behandlung von  $\Delta^4$  Cholestenon mit Natrium-Amalgam erhalten hatte. <sup>27)</sup> Schmelzpunkt und Löslichkeit stimmen überein. Aus Testosteron <sup>4)</sup> und aus  $\Delta^4$ Androstendion(3,17) <sup>2)</sup> <sup>15)</sup> entstanden sehr hochschmelzende Verbindungen, die noch nicht rein dargestellt werden konnten, da die Umsetzung nicht quantitativ erfolgte, sondern nur teilweise und daher zu Gemischen führte. Die Schmelzpunkte liegen bei über 280° bzw. 300°, es besteht auch die Möglichkeit, daß beide Stoffe miteinander identisch sind.

Die hohen Schmelzpunkte der Reduktionsprodukte sprechen dafür, daß auch in diesen beiden Fällen entsprechend dem Umsatz des  $\Delta^4$  Cholestenons bimolekulare Verbindungen vorliegen. Zur Reindarstellung und weiteren Charakterisierung dürfte sich auch hier die Reduktion mit Natrium-Amalgam (s.o.) als besser erweisen, da der Umsatz hiermit quantitativ verläuft.



B e s c h r e i b u n g d e r  
=====

V e r s u c h e .  
=====

$\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3).

Abspaltung von Bromwasserstoff aus  
2-Brom-Androstanol(17)-on(3).

400 mgr 2-Brom-Androstanol(17)-on(3) wurden in 14 ccm 21%-iger Kaliumacetat-Eisessig-Lösung 5 Stunden im Bombenrohr auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt und in Äther aufgenommen. Die neutralen Anteile wurden bei 0,001 mm destilliert. Es wurden zwei ölige Fraktionen erhalten: 1. Fraktion 130-140°, 2. Fraktion 140-150°.

Die 1. Fraktion wurde mit Hydroxylaminacetat in Alkohol 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Beim Anspritzen der Lösung mit Wasser entstand ein mit Kristallen durchsetztes Öl, das mit wenig Äther gewaschen wurde. Die zurückbleibenden Kristalle wurden aus verd. Alkohol umgelöst:

8 mgr  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3)-acetat-oxim vom Schmelzpunkt 213-215° (u.Zs.).

3,390 mgr Sbst.: 9,030 mgr CO<sub>2</sub>, 2,730 mgr  
H<sub>2</sub>O, 0,006 mgr Rest.

2,510 mgr Sbst.: 0,092 ccm N<sub>2</sub> (24,5°, 757 mm)

C<sub>21</sub> H<sub>31</sub> O<sub>3</sub> N. Ber. C 72,99, H 9,05, N 4,06  
Gef. C 72,78, H 9,03 N 4,19

Die 2. Fraktion wurde aus Aceton-Petroläther kristallin erhalten und aus verd. Aceton umkristallisiert. 10 mgr eines Stoffes vom Schmp. 208° in feinen Nadeln.

2,512 mgr Sbst.: 7,075 mgr CO<sub>2</sub>, 1,950 mgr H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> Ber.: C 76,31 H 9,09

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> Ber.: C 76,78 H 8,60

Gef.: C 76,81 H 8,69.

Absorptionsspektrum: Fig. 1.

2-Brom-Androstanol(17)-on(3)-acetat (VII).

493 mgr Androstanol(17)-on(3)-acetat (F = 156°) wurden in 50 ccm Eisessig mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig- und 5,10 ccm einer Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung entfärbte sich bei 20° sofort. Das Produkt wurde mit Wasser gefällt und aus Methanol umgelöst. Es verblieben 282 mgr 2-Brom-Androstanol(17)-on(3)-acetat in Nadeln vom Schmp. 177-178°. (46 % d. Th.)

4,901 mgr Sbst.: 2,250 mgr AgBr

C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub> Br. Ber.: Br 19,44.

Gef.: Br 19,54.

2-Brom-Androstanol(17)-on(3) (V) aus  
2-Brom-Androstanol(17)-on(3)-acetat (VII).

31,0 mgr 2-Brom-Androstanol(17)-on(3)-acetat (F = 178°) blieben in 20 ccm 3%-iger methylalkoholischer Salzsäure 24 Stunden bei Zimmertemperatur zur Verseifung stehen. Die Lösung wurde dann mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der kristalline Ätherrückstand wurde aus verd. Aceton und verd. Alkohol umgelöst. Es resultierten 19 mgr 2-Brom-Androstanol(17)-on(3) vom Schmp. 181° (u.Zs.). Mischschmelzpunkt mit 2-Brom-Androstanol(17)-on(3), das durch Bromierung von Androstanol(17)-on(3) in Eisessig dargestellt worden war, gab keine Depression. (68 % d.Th.)



Abspaltung von Bromwasserstoff aus 2-Brom-  
Androstanol(17)-on(3)-acetat.

680 mgr 2-Brom-Androstanol(17)-on(3)-acetat (F = 177-178°) wurden in 22 ccm 21%-iger Kaliumacetat-Eisessig-Lösung 5 Stunden im Bombenrohr bei einer Badtemperatur von 200° erhitzt. Die gelbe Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die Neutralbestandteile wurden aus Aceton-Petroläther oder aus wenig Alkohol kristallisiert erhalten. Das Kristallisat war ein Gemisch von zwei Stoffen, durch Umlösen aus Aceton-Petroläther konnten 4 mgr eines Stoffes vom Schmelzpunkt 200-202° isoliert werden. Sowohl dieser Stoff als auch das Gemisch haben keine Absorption im Ultravioletten.

Die Mutterlaugen wurden im Hochvakuum destilliert. Bei 160° destillierte ein gelbes Öl. Dieses wurde mit Hydroxylaminacetat durch 3-stündiges Kochen in Alkohol umgesetzt. Die Lösung wurde mit Wasser angespritzt. Es kristallisierten daraus 6 mgr  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3)-acetat-oxim vom Schmp. 213-215° (u.Zs.) (Mischschmelzpunkt!).

$\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3) (VIII).

Zu einer Lösung von 50 g Fructose in 500 ccm Wasser, die mit 25 g Bäckerhefe vermischt waren, wurden 132 mg  $\Delta^1$ -Androstendion-(3,17) in 25 ccm Alkohol unter ständigem Rühren zugetropft. Nachdem die Lösung 3 Tage lang gegoren hatte, wurde der Ansatz mehrfach ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden vereinigt, auf etwa 50 ccm eingengt und mit 5-proz. Sodalösung gewaschen. Dann wurde die Ätherlösung mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der krystalline Rückstand wurde aus Aceton-Petroläther, Hexan und verd. Alkohol um-

umgelöst. Es resultierten 110 mg  $\Delta^1$ -Androsten-ol-(17)-on-(3) vom Schmp. 158-159° (Ausb. 83 % d.Th.).  $[\alpha]_D^{20} = -42,3^\circ$  (in Alkohol).

Absorptionsmaximum bei 240 m $\mu$  (Fig. 2).

3,223; 2,154 mg Sbst.: 9,295; 6,210 mg CO<sub>2</sub>,  
2,870; 1,910 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>. Ber.: C 79,11, H 9,79

Gef.: C 78,66; 78,64 H 9,96, 9,92

Acetat: 15 mg  $\Delta^1$ -Androstenolon wurden in 2 ccm Pyridin + 1/2 ccm Essigsäureanhydrid 24 Stdn. bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Nach der Aufarbeitung wurden durch Umlösen aus verd. Aceton und verd. Alkohol 9 mg  $\Delta^1$ -Androsten-ol-(17)-on-(3)-acetat vom Schmp. 118-119° erhalten.

3,031 mg Sbst.: 8,490 mg CO<sub>2</sub>, 2,440 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>. Ber.: C 76,31; H 9,16

Gef.: C 76,39; H 9,01

Acetat-Oxim: 6 mgr  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3)-acetat wurden mit Hydroxylaminacetat (32 mgr Hydroxylaminchlorhydrat + 52 mgr Natriumacetat) 3 Stunden in Alkohol zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde dann mit Wasser verdünnt, und das kristallisierte Oxim aus verd. Alkohol umgelöst. Schmelzpt. 213-215° (u.Zs.).

Dieses Oxim des  $\Delta^1$ -Androstenol(17)-on(3)-acetates ist identisch mit dem Oxim vom Schmp. 213-215° (u.Zs.), das beim Umsatz von 2-Brom-Androstanol(17)-on(3) bzw. des Acetates mit Kaliumacetat-Eisessig-Lösung erhalten wurde. (Mischschmelzpunkt!).



2-Acetoxy-Androstandion-(3,17) (XI).

1,07 gr 2-Brom-Androstandion-(3,17) (F = 213-214° u.Zs.) wurden mit 30 ccm 21%-iger Kaliumacetat-Eisessig-Lösung 5 Stunden im Bombenrohr bei einer Badtemperatur von 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert und die Neutralanteile bei 0,001 mm destilliert. Bei 125° destillierte ein helles Öl, das aus verd. Aceton kristallin erhalten wurde. Rohprodukt: 230 mgr F = 120-130°. Dieser Stoff war nicht das erwartete  $\Delta^1$ -Androstendion(3,17), mit dem er eine starke Schmelzpunktsdepression gab, sondern ein Gemisch von zwei Substanzen, die durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton-Hexan rein erhalten werden konnten.

Das Rohprodukt wurde in wenig Aceton gelöst und die Lösung mit Hexan verdünnt. Nach mehrmaligem Umlösen der 1. Fraktion aus Aceton-Hexan und verd. Aceton wurden 17 mgr 2-Acetoxy-Androstandion-(3,17) vom Schmp. 241° gewonnen.  $[\alpha]_D^{20} = + 80^\circ$  (in Chloroform.)

2,767 mgr Sbst.: 7,375 mgr CO<sub>2</sub>, 2,170 mgr H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub> H<sub>30</sub> O<sub>4</sub>. Ber.: C 72,78 H 8,73  
 Gef.: C 72,69 H 8,77.

Die zweite Fraktion der Aceton-Hexan-Mutterlauge lieferte nach Umlösen aus reinem Hexan und verd. Aceton das epimere 2-Acetoxy-Androstandion-(3,17) vom Schmp. 187°, das in Spießen kristallisiert. 55 mgr.

$[\alpha]_D^{20} = + 142,6^\circ$  (in Alkohol).

2,099 mgr Sbst.: 5,575 mgr CO<sub>2</sub>, 1,650 mgr H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub> H<sub>30</sub> O<sub>4</sub>. Ber.: C 72,78 H 8,73  
 Gef.: C 72,44 H 8,79.

Dibromverbindungen des Androstandions-(3,17).

2-Brom-Androstandion-(3,17) durch  
Bromierung in Chloroform.

107 mgr Androstandion-(3,17) ( $F = 132-133^{\circ}$ ) wurden in 6 ccm Chloroform gelöst mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 1,3 ccm einer eingestellten Brom-Chloroform-Lösung entsprechend 1 Mol Brom versetzt. Die Lösung, die sich bei  $20^{\circ}$  sofort entfärbte, wurde zur Entfernung des gebildeten Bromwasserstoffs mehrere Male mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum verblieb ein kristalliner Rückstand, der aus Alkohol umgelöst wurde. Das in Nadeln kristallisierende Produkt hatte einen Schmp. von  $213-214^{\circ}$  (u.Zs.) und gab mit 2-Brom-Androstandion-(3,17), das durch Bromierung in Eisessig erhalten worden war, keine Schmelzpunktsdepression.

2-Brom-Androstandion-(3,17) (IX) durch  
Bromierung in Äther.

56 mgr Androstandion-(3,17) wurden in 5 ccm Äther gelöst mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 7,1 ccm einer eingestellten Brom-Ätherlösung entsprechend 1 Mol Brom versetzt. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus dem kristallinen Rückstand wurde nach Umlösen aus Alkohol 2-Brom-Androstandion-(3,17) in Nadeln vom Schmp.  $213-214^{\circ}$  (u.Zs.) gewonnen. (Mischschmelzpunkt!).

Dibromverbindungen:

I. Bromierung in Eisessig.

1,07 gr Androstandion-(3,17) wurden in 110 ccm Eisessig gelöst, mit 4 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig- und 24,7 ccm einer 2 Mol



Brom (bezogen auf Androstandion) enthaltenden Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung war nach 8 Minuten bei 20° vollkommen entfärbt. Die Reaktionsprodukt wurde fraktioniert mit Wasser gefällt.

1. Fraktion: Die Reaktionslösung wurde bis zur kräftig milchigen Trübung mit Wasser versetzt. Der ausfallende Niederschlag wurde abfiltriert und aus Alkohol und Essigester-Petroläther umkristallisiert. Es wurde ein Kristallinat vom Schmp. 156-157° (u.Zs.) erhalten, das noch 25 % Tribrom-Androstandion(3,17) enthielt, von diesem durch Kristallisation aber nicht getrennt werden konnte.

2. Fraktion: Die wäßrige Mutterlauge der 1. Fraktion wurde mit sehr viel Wasser verdünnt, und der Niederschlag abfiltriert. Er wurde aus Alkohol, Essigester und Aceton Nadelchen erhalten. Dibrom-Androstandion(3,17) vom Schmp. 223-225° (u.Zs.).

4,864 mgr Sbst.: 9,280 mgr CO<sub>2</sub>, 2,600 mgr H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub> H<sub>26</sub> O<sub>2</sub> Br<sub>2</sub>. Ber.: C 51,12 H 5,88

Gef.: C 52,05 H 5,98.

## II. Bromierung in Chloroform.

660 mgr Androstandion(3,17) wurden in 20 ccm Chloroform gelöst mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 21,2 ccm einer eingestellten Brom-Chloroform-Lösung entsprechend 2 Mol Brom versetzt. Die Reaktionslösung, die sich bei 20° sofort entfärbte, wurde zur Entfernung des gebildeten Bromwasserstoffs mehrere Male mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde dann im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand bildete ein gelbes Öl, das nach einiger Zeit zu kristallisieren begann. Nach Verreiben mit wenig Alkohol wurde abfiltriert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther und verd. Aceton wurde

ein Dibrom-Androstandion(3,17) vom Schmelzpunkt 216-217° (u.Zs.) erhalten. Die reinsten Kristallisate hatten einen Schmp. von 219-220° (u.Zs.). Ausbeute: 187 mgr (13,4 % d.Th.).

$[\alpha]_D^{20} = + 42,4^\circ$  (in Chloroform).

4,389 mgr Sbst.: 8,225 mgr CO<sub>2</sub>; 2,330 mgr H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub> H<sub>26</sub> O<sub>2</sub> Br<sub>2</sub> Ber.: C 51,12 H 5,88

Gef.: C 51,11 H 5,94.

Dieser Stoff ist identisch mit 2,16-Dibrom-Androstandion(3,17) (s.u.).

### III. Bromierung in Äther.

1,03 gr Androstandion(3,17) wurden in 60 ccm Äther gelöst, mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 27,8 ccm einer eingestellten Brom-Äther-Lösung entsprechend 2 Mol Brom versetzt. In der Lösung, die nach 4 Minuten bei Zimmertemperatur vollkommen entfärbt war, bildeten sich nach einiger Zeit Kristalle, die nach 12 Stunden abfiltriert wurden.

Das Rohkristallisat, das eine optische Drehung:  $[\alpha]_D^{20} = + 46,6^\circ$  (in Chloroform) hatte, wurde zuerst mit Aceton dann mit Essigester ausgekocht. Es verblieben 233 mgr als Rückstand, die einen Schmelzpunkt von 214 - 216° (u.Zs.) und eine Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 43,5^\circ$  hatten. Durch Kristallisation aus Aceton oder Essigester konnte daraus eine Fraktion vom Schmp. 223-225° (u.Zs.) und der Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 41,0^\circ$  erhalten werden. Dieser Stoff ist identisch mit dem durch Bromierung in Eisessig erhaltenen Dibrom-Androstandion(3,17) vom gleichen Schmelzpunkt, gibt dagegen mit dem aus Chloroform erhaltenen Dibrom-Produkt vom Schmp. 219-220° (u.Zs.) eine Depression.



Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde aus Alkohol umgelöst. Es resultierte ein Gemisch mit der Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$  (in Chloroform) und dem Schmp.  $204-205^\circ$  (u.Zs.). Nach Analyse und Drehung liegt ein Gemisch von 2-Brom-Androstandion(3,17) und Dibrom-Androstandion(3,17) vor. Hieraus konnte in geringer Menge Dibrom-Androstandion(3,17) vom Schmp.  $219-220^\circ$  (u.Zs.) und der Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +42,7^\circ$  isoliert werden, identisch mit der aus Chloroform erhaltenen Verbindung. Durch seine leichte Löslichkeit in Aceton, Essigester und Chloroform unterscheidet es sich vom Dibrom-Androstandion(3,17) vom Schmp.  $223-225^\circ$  (u.Zs.), mit dem es beim Mischschmelzpunktversuch auch eine Depression gibt.

### 2,16 Dibrom-Androstandion-(3,17).

16-Brom-Iso-Androsteronacetat (XVIII).

420 mgr Iso-Androsteronacetat (F =  $96-97^\circ$ ) (dargestellt durch Acetylierung von Iso-Androsteron) wurden in 40 ccm Eisessig gelöst mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 4,1 ccm Brom-Eisessig-Lösung entsprechend 1 Mol Brom versetzt. Entfärbung trat erst nach 2 Stunden ein. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser ausgefällt gewaschen und getrocknet. Durch Umlösen aus Aceton-Petroläther, Methanol und verd. Aceton wurden 132 mgr 16-Brom-Iso-Androsteron vom Schmp.  $177-178^\circ$  erhalten. Aus Aceton-Petroläther und Methanol kristallisiert es in schönen Prismen, aus verd. Aceton in Nadeln. Ausbeute 132 mgr. (26,6 % d.Th.).

4,426 mgr Sbst.: 9,985 mgr  $\text{CO}_2$ ; 3,070 mgr  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{21} \text{H}_{31} \text{O}_3 \text{Br}$ . Ber.: C 61,29 H 7,60

Gef.: C 61,53 H 7,76.

## 16-Brom-Iso-Androsteron (XX)

76 mgr 16-Brom-Iso-Androsteron-acetat (F = 178°) wurden in 50 ccm 3%-iger methylalkoholischer Salzsäure 24 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dann wurde das Reaktionsprodukt mit Wasser gefällt, abfiltriert, gewaschen und aus verd. Aceton umgelöst. Es resultierten 57 mgr 16-Brom-Iso-Androsteron in Nadeln vom Schmp. 164-165°. (84 % d Th.).

3,497 mgr Sbst.: 7,870 mgr CO<sub>2</sub>; 2,490 mgr H<sub>2</sub>O;  
0,009 mgr Rest.

C<sub>19</sub> H<sub>29</sub> O<sub>2</sub> Br. Ber.: C 61,76 H 7,92  
Gef.: C 61,53 H 7,99.

## 16-Brom-Iso-Androsteron (XX) durch Bromierung von Iso-Androsteron.

148 mgr Iso-Androsteron (F = 173°) wurden in 15 ccm Eisessig mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 1,65 ccm Brom-Eisessig-Lösung entsprechend 1 Mol Brom versetzt. Entfärbung nach 1 Stunde. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt, abfiltriert, gewaschen, getrocknet und aus Aceton-Petroläther kristallisiert. Nach mehrmaligem Umlösen aus verd. Aceton wurden 15 mgr 16-Brom-Iso-Androsteron in Nadeln vom Schmp. 163-164° erhalten, das im Mischschmelzpunktversuch keine Depression mit dem oben bereiteten Produkt gab.

## 16-Brom-Androstandion-(3,17) (XXI).

55 mgr 16-Brom-Iso-Androsteron (F = 164°) wurden in 8,5 ccm Eisessig mit 16,4 mgr Chromsäure 13 Stunden bei Zimmertemperatur oxydiert. Die Lösung wurde dann mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde aus Aceton-Petroläther und verd. Aceton umgelöst. 40 mgr 16-Brom-Androstandion-(3,17) in Nadeln



vom Schmp. 194-195°. (74 % d.Th.).

3,127 mgr Sbst.: 7,105 mgr CO<sub>2</sub>, 2,090 mgr H<sub>2</sub>O,  
0,013 mgr Rest.

C<sub>19</sub> H<sub>27</sub> O<sub>2</sub> Br. Ber.: C 62,10 H 7,41  
Gef.: C 62,23 H 7,51.

### 2,16-Dibrom-Androstandion(3,17) (XIV).

36 mgr 16-Brom-Androstandion(3,17) (F = 195°) wurden in 4 ccm Eisessig mit 0,34 ccm Brom-Eisessig-Lösung entsprechend 1 Mol Brom versetzt. Die Lösung, die sich bei 20° sofort entfärbte, wurde stark mit Wasser verdünnt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen, getrocknet und aus Aceton-Petroläther und verd. Aceton umgelöst. Es wurden 15 mgr reines 2,16-Dibrom-Androstandion(3,17) vom Schmp. 219-220° (u.Zs.) erhalten.  $[\alpha]_D^{20} = +41,5^\circ$  (in Chloroform). Dieser Stoff gibt mit dem durch Bromierung von Androstandion(3,17) in Chloroform und Äther bereiteten Dibrom-Androstandion(3,17) vom Schmp. 219-220° und der Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +42,4^\circ$  keine Schmelzpunktsdepression.

### Umsatz von Bromderivaten mit Silbernitrat-Pyridin-Lösung.

I. Umsatz von (2,4)-Dibrom-Androstandion(3,17) (F = 223-225°).

120 mgr Dibrom-Androstandion(3,17) vom Schmp. 223-225° (u.Zs.) (dargestellt durch Bromierung von Androstandion(3,17) in Äther) wurden in 4,5 ccm 6%-iger Silbernitrat-Pyridin-Lösung 96 Stunden sich selbst überlassen. Die dunkelbraune Lösung wurde dann unter Äther mit 2 n Schwefelsäure zersetzt und ausgeäthert. Der Ätherrückstand bildete 43 mgr eines dunkelbraun-

nen Öles. Durch Lösen in Aceton-Petroläther und durch langsames Eindunsten lassen konnte ein großer Teil der Verunreinigungen entfernt werden. Die Mutterlauge hinterließ einen weißen, kristallinen Rückstand, der aus verd. Alkohol umgelöst wurde. Es wurden 9 mgr 2-Brom-Androstantrion(3,4,17) vom Schmp. 156-157° (u.Zs.) erhalten.

2,969 mgr Subst.: 6,485 mgr CO<sub>2</sub>, 1,780 mgr H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub> H<sub>25</sub> O<sub>3</sub> Br. Ber.: C 59,82 H 6,61

Gef.: C 59,57 H 6,71.

II. Umsatz von 2,16-Dibrom-Androstandion(3,17).

187 mgr 2,16-Dibrom-Androstandion(3,17) (dargestellt durch Bromierung von Androstandion(3,17) in Chloroform) wurden in 4,5 ccm 6%-iger Silbernitrat-Pyridin-Lösung 48 Stunden sich selbst überlassen. Die Aufarbeitung der gelben Reaktionslösung erfolgte wie oben. Aus dem kristallinen Ätherrückstand wurden nach Umlösen aus verd. Aceton 87 mgr Ausgangsmaterial (48 %) zurückgewonnen.

III. Umsatz von 2-Brom-Androstandion(3,17).

100 mgr 2-Brom-Androstandion(3,17) (F = 213-214° u.Zs.) wurden in 4 ccm 6%-iger Silbernitrat-Pyridin-Lösung 48 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Die gelbe Lösung wurde unter Äther mit 2 n-Schwefelsäure zersetzt und ausgeäthert. Der kristalline Ätherrückstand ergab nach Umlösen aus Äthanol 85 mgr reines Ausgangsmaterial.

Eine Wiederholung des Versuches mit 12%-iger Silbernitrat-Pyridin-Lösung ergab auch zu über 80 % Ausgangsmaterial.



2,4-Dibrom-Androstanol(17)-on(3)-acetat (XXII).

196 mgr Androstanol(17)-on(3)-acetat (F= 157°) wurden in 20 ccm Eisessig mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 3,92 ccm Brom-Eisessig-Lösung entsprechend 2 Mol Brom versetzt. Die Lösung war bei Zimmertemperatur in 8 Minuten entfärbt. Das Produkt wurde mit Wasser gefällt und aus Alkohol umkristallisiert. 152 mgr 2,4-Dibrom-Androstanol(17)-on(3)-acetat vom Schmp. 148°. (52,5% d. Th.).

3,190 mgr Sbst.: 6,085 mgr CO<sub>2</sub>, 1,850 mgr H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub> H<sub>30</sub> O<sub>3</sub> Br<sub>2</sub>. Ber.: C 51,42 H 6,17

Gef.: C 52,02 H 6,49.

2,4-Dibrom-Androstanol(17)-on(3) (XXIII)

102 mgr 2,4-Dibrom-Androstanol(17)-on(3)-acetat (F = 148°) wurden in 65 ccm 3%-iger methylalkoholischer Salzsäure 18 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt, aus Aceton-Petroläther und verd. Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 29 mgr 2,4-Dibrom-Androstanol(17)-on(3) vom Schmp. 151-152° (u.Zs.).

3,924 mgr Sbst.: 7,325 mgr CO<sub>2</sub>; 2,200 mgr H<sub>2</sub>O;

0,005 mgr Rest.

C<sub>19</sub> H<sub>28</sub> O<sub>2</sub> Br<sub>2</sub>. Ber.: C 50,89 H 6,30

Gef.: C 50,98 H 6,28.

Katalytische Hydrierung des Teststerons.

1 gr Testosteron (F = 152°) wurde in Gegenwart eines 2%-igen Palladium-Calciumcarbonat-Katalysators in methylalkoholischer Lösung mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme, die nach 7 Minuten beendet war, ent-

sprach genau 1 Mol. Das Hydrierungsprodukt wurde aus der eingeengten Lösung mit Wasser gefällt; es resultierten 955 mgr eines Gemisches vom Schmp. 80-85°. Durch Kristallisation aus Essigester-Petroläther (70-80°) wurde eine Fraktion vom Schmp. 167-170° erhalten, die nach Umlösen aus Aceton-Petroläther sich als Androstanol(17)-on(3) [allo-Ätiocholanol(17)-on(3)] erwies vom Schmp. 177-178°. Ausbeute an Androstanol(17)-on(3): 70 mgr.

Die Essigester-Petroläther-Mutterlauge lieferte nach dem Einengen eine weitere Fraktion vom Schmp. 139-140°. Durch Umlösen aus Aceton-Petroläther und verd. Aceton wurde daraus ein weiterer Stoff erhalten, der bei 139-140° schmolz und das bisher unbekannte Ätiocholanol(17)-on(3) darstellt. Es kristallisiert aus Aceton-Petroläther in Blättchen, aus verd. Aceton in Nadeln und zeigt eine optische Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 32,7^\circ$  (in Alkohol).

Ausbeute an Ätiocholanol(17)-on(3):  
241 mgr.

3,928 mgr Sbst.: 11,295 mgr CO<sub>2</sub>; 3,700 mgr H<sub>2</sub>O;  
0,007 mgr Rest.

C<sub>19</sub> H<sub>30</sub> O<sub>2</sub>. Ber.: C 78,55 H 10,42  
Gef.: C 78,56 H 10,56.

Acetat des Ätiocholanol(17)-ons(3).

17 mgr Ätiocholanol(17)-on(3) (F = 139-140°) wurden durch 1/4stündiges Erhitzen mit 1 ccm Essigsäureanhydrid acetyliert. 11 mgr Acetat vom Schmp. 143-144° und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 27,1^\circ$  (in Alkohol). Das Acetat kristallisiert aus verd. Aceton in Blättchen, aus reinem Petroläther oder Hexan in Prismen.



3,953 mgr Sbst.: 10,990 mgr CO<sub>2</sub>; 3,430 mgr H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub> H<sub>32</sub> O<sub>3</sub>.

Ber.: C 75,84 H 9,71

Gef.: C 75,82 H 9,71.

Oxim des Ätio-cholanol(17)-on(3).

27,8 mgr des Oxyketons wurden 3 Stunden mit Hydroxylaminacetat (58 mgr Hydroxylaminchlorhydrat + 81 mgr Natriumacetat) in Alkohol auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Das Oxim wurde mit Wasser gefällt und aus verd. Alkohol umgelöst. 18,6 mgr Oxim vom Schmp. 211-212°.

3,848 mgr Sbst.: 0,156 ccm N<sub>2</sub> (26°, 752 mm)

C<sub>19</sub> H<sub>31</sub> O<sub>2</sub> N. Ber.: N 4,58; Gef.: N 4,58.

epi-Ätio-cholandioli-(3,17) (XXV)

84 mgr Ätio-cholanol(17)-on(3) (F = 139-140°) wurden in 20 ccm Iso-Propylalkohol gelöst und unter Sieden mit kleinen Stückchen Natrium versetzt, bis sich das Metall nicht mehr löste. Die Reaktionslösung wurde dann in Wasser gegossen, mit verd. Salzsäure neutralisiert und ausgeäthert. Der kristalline Ätherrückstand wurde aus verd. Aceton und verd. Alkohol umgelöst. Ausbeute: 52,4 mgr epi-Ätio-cholandioli(3,17) vom Schmelzpunkt 230-231° und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = + 26,5^{\circ}$  (in Alkohol). (62,5 % d.Th.).

3,682 mgr Sbst.: 10,470 mgr CO<sub>2</sub>, 3,620 mgr H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub> H<sub>32</sub> O<sub>2</sub>.

Ber.: C 78,01 H 11,04

Gef.: C 77,56 H 11,00.

Diacetat: 15 mgr epi-Ätiocholandioli(3,17) (F = 230-231°) wurden in 1,5 ccm Essigsäureanhydrid 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Umlösen aus verd. Aceton und verd. Alkohol resultierten 9,1 mgr epi-Ätiocholandioli(3,17)-

diacetat vom Schmp. 121-122°.

3,302 mgr Subst.: 8,875 mgr CO<sub>2</sub>, 2,830 mgr H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub> H<sub>36</sub> O<sub>4</sub>. Ber.: C 73,35 H 9,58

Gef.: C 73,30 H 9,59.

Behandlung von Verbindungen der Androsteron-  
gruppe mit Aluminium-Amalgam.

I. Dehydro-Androsteron.

100 mgr Dehydro-Androsteron (F = 148°) wurden in 25 ccm Äther und 1,5 gr Aluminium-Amalgam versetzt. Dann wurden einige Tropfen Wasser hinzugegeben, so daß eine stetige Wasserstoffentwicklung eintrat. Nach 24 Stunden wurde die Reaktionslösung, die viel Aluminiumhydroxyd und noch etwas unumgesetztes Amalgam enthielt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde aus verd. Aceton und Aceton-Hexan umkristallisiert. Es resultierten 39 mgr  $\Delta^5$ -Androstendiol(3,17) vom Schmp. 177-178° (Mischschmelzpunkt!). Die Mutterlaugen stellten ein Gemisch von  $\Delta^5$ -Androstendiol(3,17) und Ausgangsmaterial dar.

II. Androstanol(17)-on(3) und  
Ätiocholanol(17)-on(3).

100 mgr eines Gemisches (F = 120-130°) von Androstanol(17)-on(3) [allo-Ätiocholanol(17)-on(3)] und Ätiocholanol(17)-on(3), das bei der Hydrierung von Testosteron mit 2%-igem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Methanol erhalten worden war, wurden unter denselben Bedingungen mit Aluminium-Amalgam behandelt. Aus Essigester konnten 3 mgr epi-Ätiocholandioldiol(3,17) vom Schmp. 230-231° erhalten werden. (Mischschmelzpunkt!). Der Rest stellte unverändertes Gemisch dar.



## III. Androsteron.

100 mgr Androsteron ( $F = 178-179^{\circ}$ ) wurden in der oben beschriebenen Weise mit Aluminium-Amalgam behandelt. Nach Umlösen aus verd. Aceton und verd. Alkohol resultierten 94 mgr Ausgangsmaterial.

IV.  $\Delta^4$ -Cholestenon.

100 mgr  $\Delta^4$ -Cholestenon ( $F = 80^{\circ}$ ) ergaben 47 mgr einer in Nadeln kristallisierenden Substanz, die aus Benzol-Alkohol den Schmp.  $220-221^{\circ}$  nach vorherigem Sintern zeigte. Der Stoff ist identisch mit einem pinakolinartigen Produkt, das auch bei der Behandlung von  $\Delta^4$ -Cholestenon mit Natrium-Amalgam entsteht. Schmelzpunkt und Löslichkeit stimmen überein.

## V. Testosteron.

Testosteron ( $F = 151-152^{\circ}$ ) lieferte unter denselben Bedingungen beim Behandeln mit Aluminium-Amalgam eine Verbindung, die über  $280^{\circ}$  schmolz.

VI.  $\Delta^4$ -Androstendion(3,17).

Aus  $\Delta^4$ -Androstendion(3,17) ( $F = 169^{\circ}$ ) entsteht entsprechend dem Testosteron eine bei ungefähr  $300^{\circ}$  schmelzende Substanz.





## L i t e r a t u r :

- 1) E.P. Häussler, *Helv.chim. Acta* 17, 531 (1934);  
B. Zondek, *Nature* 133, 209 (1934).
- 2) Butenandt u. Kudzus, *Ztschr.physiol.Chem.*  
237, 75 (1935).
- 3) Parkes, *Chem.Ind.* 54, 928 (1935).
- 4) Dard, Dingemans, Freud u. Laqueur, *Ztschr.*  
*physiol.Chem.* 223, 281 (1935), *Acta Brevia*  
*Neerl* 5 Heft 5/6 (1935); Butenandt u. Hanisch  
*B* 68, 1859 (1935) *Ztschr. physiol.Chem.* 237,  
89 (1935); Ruzicka u. Wettstein, *Helv.chim.*  
*Acta* 18, 1264 (1935).
- 5) Butenandt, Dannenbaum, Hanisch u. Kudzus,  
*Ztschr. physiol.Chem.* 237, 57 (1935).
- 6) Butenandt u. Riegel, *B* 69, 1163 (1936).
- 7) Butenandt u. Dannenberg, *B* 69, 1158 (1936).
- 8) Butenandt u. Mamoli, *B* 68, 1850, 1854 (1935).
- 9) Butenandt u. Wolff, *B* 68, 2091 (1935).
- 10) Butenandt u. Schmidt, *B* 67, 1901 (1934).
- 11) Butenandt, Tscherning u. Hanisch *B* 68, 2097  
(1935).
- 12) Ruzicka u. Goldberg, *Helv.chim. Acta* 19,  
99 (1936).
- 13) Butenandt, Störmer u. Westphal, *Ztschr.*  
*physiol.Chem.* 208, 163 (1932).
- 14) Mamoli u. Vercellone, *Ztschr. physiol.Chem.*  
245, 93 (1937) *B* 70, 470 (1937)
- 15) Ruzicka u. Wettstein, *Helv.chim. Acta* 18,  
987 (1935).
- 16) Fußgänger und Voß, *Klinische Wochenschrift*  
16 Heft Nr. 22 (1937).
- 17) Butenandt u. Tscherning, *Ztschr.physiol.*  
*Chem.* 229, 167 (1934).
- 18) Butenandt u. Tscherning, *Ztschr. physiol.*  
*Chem.* 229, 189 (1934),
- 19) Butenandt u. Cobler, *Ztschr.physiol.Chem.*  
234, 218 (1935).
- 20) E. Dane, Yu-Wang u. Schult, *Ztschr.physiol.*  
*Chem.* 245, 80 (1936).

- 21) Butenandt, Schramm, Kudzusz u. Wolff. B 69, 2779 (1936).
- 22) Busch, Z. angew. Chem. 47, 536 (1934).
- 23) Ruzicka, Goldberg u. Bosshard, Helv. chim. Acta 20, 541 (1937).
- 24) Butenandt, Zeitschr. angew. Chem. 45, 656 (1932), Tscherning, Ergebnisse der Physiologie 35, 316 (1933), Butenandt, Tscherning u. Dannenberg, Ztschr. physiol. Chem. 248, 205 (1937).
- 25) Wislicenus u. Kaufmann B 28, 1325 (1895).
- 26) Butenandt u. Hanisch, Ztschr. physiol. Chem. 237, 89 (1935).
- 27) Windaus, B 39, 518 (1906).
- 28) Butenandt u. Dannenberg, B. 71, 1681 (1938)
- 29) Dissertation A. Wolff, Danzig 1937.





## L e b e n s l a u f .

---

Ich, Heinz Dannenberg, wurde am 24. Oktober 1912 als Sohn des Kaufmanns Eugen Dannenberg und seiner Ehefrau Paula geb. Grund in Danzig geboren. Ich besuchte 1 Jahr die Rechtstädtische Mittelschule in Danzig, dann bis zur Reifeprüfung am 25. Februar 1931 die Oberrealschule Conradinum in Danzig-Langfuhr. Am 5. März 1934 bestand ich das Vorexamen in Chemie an der Technischen Hochschule Danzig und am 23. Mai 1936 die Diplomprüfung. Seit dieser Zeit beschäftigte ich mich mit der Ausführung vorliegender Dissertation von November 1936 ab am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie in Berlin-Dahlem.

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Oktober 1937.







BIBLIOTEKA GŁÓWNA



38840

Politechniki Gdańskiej