

kulargewichts-Bestimmung in ihnen anwendbar. Man darf auch nicht etwa den Reibungskoeffizienten dieser Lösungen und des reinen Lösungsmittels verwenden, um das Gebiet idealer Verdünnung zu interpolieren. Denn da die Konzentrations-Abhängigkeit von γ in diesem Bereich noch ihre Richtung umkehrt, besteht die Möglichkeit, daß die η_0 - c -Kurve einen Wendepunkt durchläuft und dann gegen den Nullpunkt zwar geradlinig, aber unter einem anderen Winkel, als dem interpolierten einmündet.

Es soll noch darauf hingewiesen werden, daß man aus dem Kurvenbild der Figuren unsere Schlüsse über die verdünnten Lösungen direkt ablesen kann. Die Kurve des reinen Lösungsmittels ist eine unter 45° geneigte Gerade, die der Lösungen ist bei niedrigen Schubspannungen gleichfalls unter 45° geneigt, bei größeren Schubspannungen wird die Neigung größer. Man sieht, daß bei gleicher Schubspannung die Kurven der verdünnteren Lösungen steiler verlaufen, als die der konzentrierteren. Würden die Lösungen gegen das reine Lösungsmittel konvergieren, so müßten die verdünnteren weniger steil verlaufen. Es ergibt sich also, daß man aus dem Reibungsgesetz für die laminare Strömung und seiner Abhängigkeit von der Konzentration erkennen kann, ob die untersuchten kolloiden Lösungen als ideal verdünnt angesehen werden dürfen.

Es sei uns gestattet, an dieser Stelle Hrn. Prof. K. Hess, sowie Hrn. Priv.-Doz. K. Weissenberg für die Unterstützung dieser Arbeit und wertvolle Anregungen unseren verbindlichsten Dank auszusprechen.

410. Adolf Butenandt: Über das Pregnandiol, einen neuen Sterin-Abkömmling aus Schwangeren-Harn (2. Mitteil.¹⁾; experimentell bearbeitet von F. Hildebrandt und H. Brücher).

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 25. August 1931.)

Bei der systematischen Aufarbeitung der äther-löslichen Anteile des Schwangeren-Harns konnten neben dem krystallisierten Follikel-Hormon (Progynon), einem ungesättigten Oxy-keton der Formel $C_{18}H_{22}O_2$ ²⁾, und dessen Hydrat, einem ungesättigten Triol der Formel $C_{18}H_{24}O_3$ ³⁾, eine Reihe weiterer Krystallisate dargestellt werden, unter denen das Pregnandiol, als anscheinend typisches Stoffwechselprodukt der schwangeren Frau, ein besonderes Interesse beansprucht.

Über die Darstellung des Pregnandiols und über die ersten Ergebnisse seiner Konstitutions-Ermittlung wurde vor einiger Zeit ausführlich berichtet¹⁾. Pregnandiol erwies sich als ein gesättigter, di-sekundärer Alkohol der sehr wahrscheinlichen Formel $C_{21}H_{34}(OH)_2$; es enthält 4 hydrierte Ringe im Molekül.

Das aus dem Pregnandiol leicht darstellbare Diketon $C_{21}H_{32}O_2$ geht bei energischer Behandlung mit Chromsäure in eine Keto-dicarbon-

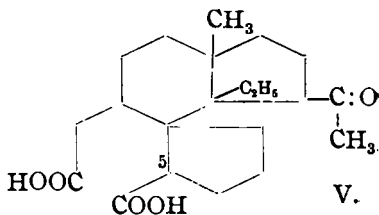
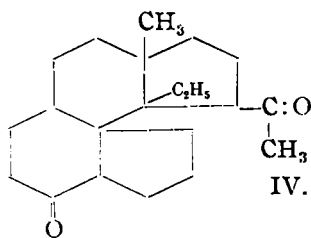
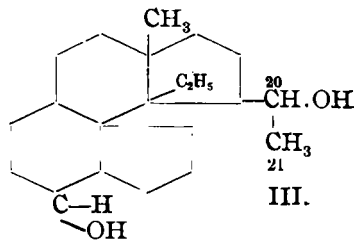
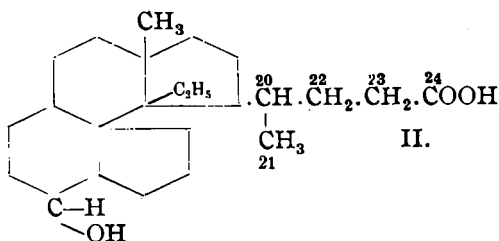
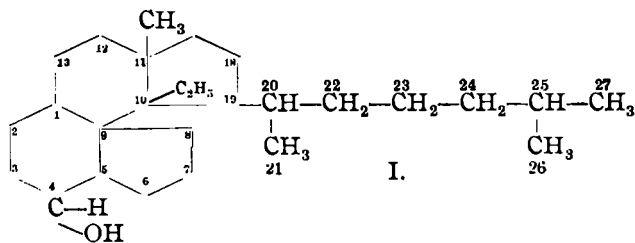
¹⁾ 1. Mitteil.: B. 63, 659—663 [1930].

²⁾ Ztschr. physiol. Chem. 191, 140 [1930]; A. Butenandt, „Untersuchungen über das weibliche Sexual-Hormon“. Berlin 1931, Weidmannsche Buchhandlung.

³⁾ G. F. Marrian, Biochem. Journ. 24, 435, 1021 [1930]; A. Butenandt u. F. Hildebrandt, Ztschr. physiol. Chem. 199, 243 [1931].

säure $C_{21}H_{32}O_5$ über, welche — ebenso wie das Pregnandiol und dessen Diketon — eine positive Jodoform-Reaktion liefert. Aus diesen Befunden wurde geschlossen, daß im Pregnandiol eine der beiden sekundären Alkoholgruppen in einem der 4 hydrierten Ringe, die zweite in einer Seitenkette —CH(OH).CH₃ vorliegt.

Diese Ergebnisse ließen es, gemeinsam mit formelmäßigen Überlegungen, möglich erscheinen, daß das Pregnandiol in nahem chemischen Zusammenhang mit den Sterinen (I) und Gallensäuren (II) steht, aus denen es als neutrales Oxydationsprodukt (III) durch Abbau an der Seitenketten-Verzweigung an C₂₀ hervorgehen könnte. Auf Grund dieser Arbeitshypothese wurde dem Pregnandiol die Konstitutionsformel (III) zuerteilt; das Pregnandion würde entsprechend durch die Formel (IV) und die Ketocarbonsäure $C_{21}H_{32}O_5$ durch (V) wiederzugeben sein⁴⁾.



Es erschien lohnend, die Konstitutionsformel (III) für das Pregnandiol durch die Darstellung weiterer Derivate zu stützen und einen experimentellen Beweis für die Verwandtschaft mit den Sterinen und Gallensäuren zu führen.

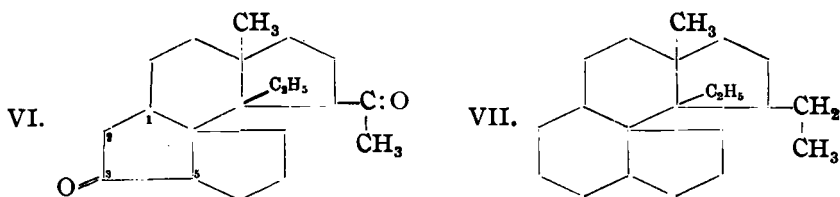
⁴⁾ Die in den Formelbildern wiedergegebene Haftstelle der C_2H_5 -Gruppe an C₁₀ ist nach neueren Arbeiten von H. Wieland und Mitarbeitern (Ztschr. physiol. Chem. 191, 73 [1930]) nicht wahrscheinlich. In der vorliegenden Arbeit ist von den älteren Formelbildern weiterhin Gebrauch gemacht, zumal eine gesicherte neue Formulierung noch nicht vorliegt.

Die Sicherung der Pregnandiöl-Formel.

Die Molekularformel $C_{21}H_{36}O_2$ für das Pregnandiöl war auf Grund der früher mitgeteilten Ergebnisse außerordentlich wahrscheinlich, doch war die homologe Formel $C_{20}H_{34}O_2$ nicht absolut sicher ausgeschlossen. Wir haben uns bemüht, durch wiederholte Darstellung der schon beschriebenen Derivate, insbesondere durch eine eingehende analytische Prüfung des Pregnandion-dioxims (Schmp. 260°) und der Keto-dicarbonsäure $C_{21}H_{32}O_5$ (Schmp. 270°), die Formel $C_{21}H_{36}O_2$ für das Pregnandiöl einwandfrei zu sichern; an ihrer Richtigkeit kann kein Zweifel mehr sein.

Als wir die energische Oxydation des Pregnandiöls in größeren Anteilen (0.5–1 g) durchführten, fanden wir in den Mutterlaugen der wichtigen Keto-dicarbonsäure $C_{21}H_{32}O_5$ (Schmp. 270°) in geringer Menge eine Säure gleicher Zusammensetzung, die sich durch den Schmelzpunkt (259°) und den Krystall-Habitus deutlich von dem Hauptprodukt der Reaktion unterscheidet; es ist wahrscheinlich, daß es sich um eine stereoisomere Säure (V) handelt, die sich nur in der Anordnung der Substituenten am C_5 , welches sowohl eine COOH-Gruppe, als auch ein H-Atom trägt, von der zunächst isolierten Keto-dicarbonsäure unterscheidet.

Um experimentelle Anhaltspunkte für die Stellung der einen Hydroxylgruppe des Pregnandiöls in einem 6-Ring (entsprechend der Stellung der Hydroxylgruppe im Cholesterin und Koprosterin) zu erhalten, untersuchten wir das Verhalten der Keto-dicarbonsäure $C_{21}H_{32}O_5$ (V) (Schmp. 270°) bei der Destillation im Vakuum. Erwartungsgemäß spaltet sie bei dieser Reaktion Kohlendioxid und Wasser ab und geht über in ein cyclisches Brenzketon (VI) der Formel $C_{20}H_{30}O_2$ (Schmp. 147°), das auch durch ein ausgezeichnet krystallisierendes Dioxim (Schmp. 263°) eindeutig in seiner Zusammensetzung charakterisiert werden konnte. Entsprechend der Stellung seiner Ketogruppen in einem 5-Ring und einer Seitenkette ist das erhaltene Brenzketon äußerst stabil gegen siedende Eisessig-Chromsäure-Lösung⁵⁾. Nach orientierenden Versuchen ist es wahrscheinlich, daß die isomere Säure $C_{21}H_{32}O_5$ (Schmp. 259°) bei der Destillation das gleiche Brenzketon liefert.



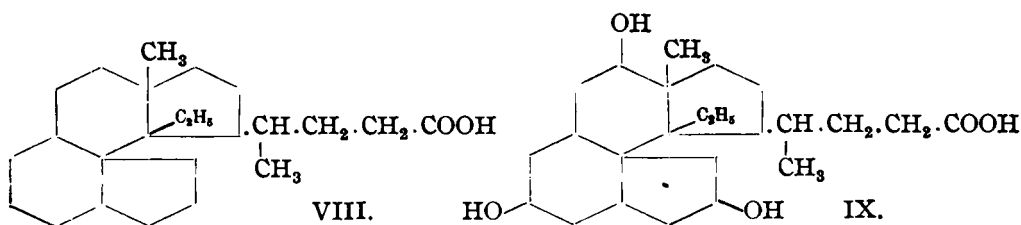
Als letztes, für die weitere Konstitutions-Ermittlung des Pregnandiöls besonders wichtig gewordenes Derivat, vermochten wir durch Reduktion des Pregnandions nach Clemmensen den Grund-Kohlenwasserstoff des Pregnandiöls, das Pregnan, $C_{21}H_{36}$ (VII), zu bereiten, das in einheitlichen Krystallblättchen vom Schmp. 83.5° erhalten wurde.

⁵⁾ In der Reihe der Sterine und Gallensäuren haben sich Ketogruppen in der Seitenkette und in einem Fünfring als besonders stabil gegen Chromsäure erwiesen. — Den weiteren Abbau des Brenzketons durch Oxydation mit Salpetersäure oder Natriumhypobromit haben wir mit dem verfügbaren Material ohne Erfolg versucht.

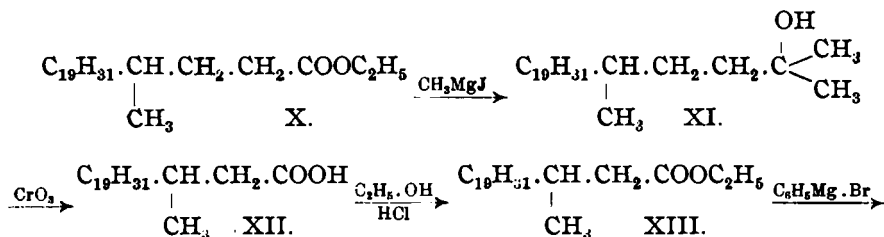
Die experimentelle Verknüpfung des Pregnandiols mit der Cholansäure.

Um die Pregnandiöl-Formel (III) völlig zu sichern, haben wir eine experimentelle Verknüpfung des Pregnandiols mit den Sterinen und Gallensäuren durch die Darstellung identischer Derivate angestrebt. Naturgemäß war kein Anhaltspunkt dafür vorhanden, ob — die Richtigkeit der Konstitutionsformel (III) vorausgesetzt — das Pregnandiöl in seiner Konfiguration der Cholesterin-(Allo-cholansäure)- oder der Koprosterin-(Cholansäure)-Reihe zuzuordnen sei. Experimentelle Gründe waren ausschlaggebend, zunächst eine Verknüpfung mit der Cholansäure (VIII) zu versuchen, da wir bei ihrem Abbau an der Seitenkette uns der ausführlichen Arbeiten von Wieland, Schlichting und Jacobi⁶⁾ bedienen konnten.

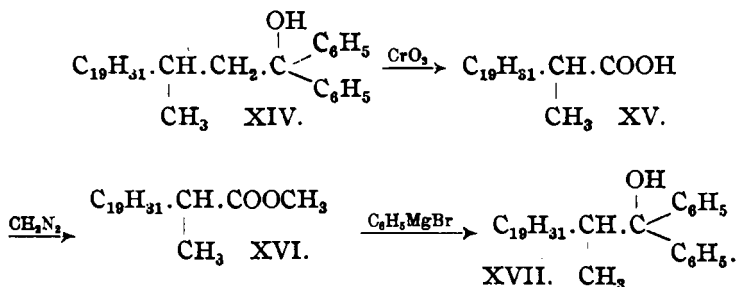
Cholansäure, $C_{24}H_{40}O_2$ (VIII), die durch Clemmensen-Reduktion der Dehydro-cholsäure aus Cholsäure, $C_{24}H_{40}O_5$ (IX), leicht zugänglich ist, unterscheidet sich — unter der Voraussetzung eines gleichen sterischen Baus — vom Pregnan (VII) lediglich durch die um $-CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ längere Seitenkette, deren Abbau das Ziel der Konstitutions-Ermittlung sein mußte.



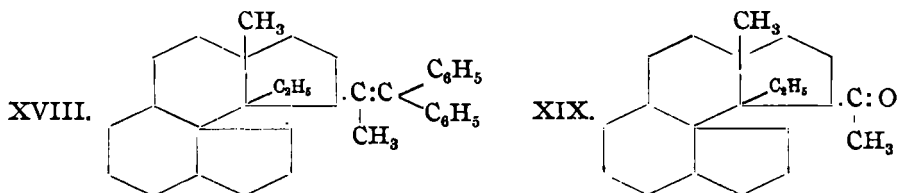
Nach Wieland, Schlichting und Jacobi⁶⁾ wurde die Verkürzung der Kette um zwei Kohlenstoffatome auf dem in den Formeln (X—XV) wiedergegebenen Wege erzielt: Das durch Umsatz des Cholansäure-äthylesters (X) mit Methyl-magnesiumjodid darstellbare Dimethyl-norcholylcarbinol (XI) liefert bei energischer Oxydation mit Chromsäure die um ein C-Atom ärmere Nor-cholansäure $C_{22}H_{36}O_2$ (XII), deren Äthylester (XIII) mit Hilfe von Phenyl-magnesiumbromid in das Bishorcholyl-diphenyl-carbinol (XIV) verwandelt wird. Durch Oxydation dieses Carbinols findet die Verkürzung der Kette um ein weiteres C-Atom zur Bishorcholansäure $C_{22}H_{36}O_2$ (XV) statt:



⁶⁾ Ztschr. physiol. Chem. 161, 80ff. [1926].



Die Überführung der Bisnor-cholansäure (XV) in das aromatische Carbinol $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{.C(OH)(C}_6\text{H}_5)_2$ (XVII) gelang uns nur schwer und lediglich unter Verwendung des Bisnor-cholansäure-methylesters (XVI), den wir durch Behandlung der Säure mit Diazo-methan erhalten konnten; er läßt sich bei längerer Reaktionsdauer durch Umsatz mit Phenyl-magnesiumbromid in das entsprechende Carbinol (XVII) überführen, dessen Abbau zum gewünschten Ätiocholyl-methyl-keton (XIX) auf folgendem Wege durchgeführt wurde: Das aromatische Carbinol (XVII) läßt sich durch Behandlung mit siedendem Eisessig und anschließender Destillation im Hochvakuum leicht unter Wasser-Abspaltung in den entsprechenden ungesättigten Kohlenwasserstoff $\text{C}_{34}\text{H}_{44}$ (XVIII) überführen, der zwar völlig resistent ist gegen Kaliumpermanganat, sich aber mit Hilfe von Ozon leicht in Benzophenon und das Ätiocholyl-methyl-keton (XIX) spalten läßt, das durch sein gut krystallisierendes Semicarbazon charakterisiert wurde.



Das durch den systematischen Abbau aus Cholansäure in seiner Konstitution gesicherte Ätiocholyl-methyl-keton, $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ (XIX), geht bei energischer Reduktion mit amalgamiertem Zink und Salzsäure in den Kohlenwasserstoff $\text{C}_{21}\text{H}_{36}$ über, der nach eingehender Untersuchung identisch ist mit dem aus Pregnandiol dargestellten Grundkohlenwasserstoff Pregnan (VII).

Wie aus dem experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit ersichtlich ist, war die Identität beider Stoffe völlig sicherzustellen; sie zeigen einen gleichen Schmelz- (und Mischschmelz-)punkt von 83.5° , dieselbe optische Drehung ($[\alpha]_D = +20^\circ$) und eine gleiche Dichte von $1.0319(6)$.

Hr. Prof. Dr. V. M. Goldschmidt, Göttingen, hatte die große Liebenswürdigkeit, auf unsere Bitte hin die beiden Stoffe im Mineralogischen Institut kristallographisch auf ihre Identität zu prüfen. Wir möchten auch an dieser Stelle für diese uns unentbehrliche Hilfe unseren herzlichsten Dank sagen. Die optischen Bestimmungen, die Hr. cand. Th. Ernst ausführte, zeigten

bei beiden Krystallisaten keine Unterschiede, der mittlere Brechungsexponent β ($n_D^{20} = 1.556$) ist für beide Stoffe derselbe, und Aufnahmen von Laue-Diagrammen lieferten identische Bilder.

Die Untersuchungen lassen keinen Zweifel, daß die Konstitution des Pregnans durch Formel (VII) wiederzugeben ist: damit ist die Konstitution des Pregnandiols nach Formel (III) bewiesen⁷⁾.

Die frühzeitig vermuteten, nahen chemischen Beziehungen des Pregnandiols zu den Sterinen und Gallensäuren sind somit erwiesen; Pregnandiol ist ein neutrales Oxydationsprodukt der Sterine und Gallensäuren, in sterischer Hinsicht gehört es zur Reihe des Koprosterins und der Cholansäure.

Wie weit dieser chemischen Beziehung eine stoffwechsel-physiologische Bedeutung zukommt, wissen wir nicht. Es ist von Interesse, daß sich bisher die zuerst von G. F. Marrian⁸⁾ erhobenen Befunde bestätigen, nach denen sich das Pregnandiol lediglich im Harn der schwangeren Frau findet. Seine Darstellung aus Männer-Harn war uns selbst bei der Aufarbeitung der Extrakte von vielen 1000 l bisher nicht möglich, bemerkenswerterweise fanden wir es auch nicht im Harn trächtiger Stuten, was gegen die Annahme sprechen könnte, in dem Pregnandiol ein typisches Stoffwechselprodukt jedes schwangeren Organismus zu sehen. Ob ein Zusammenhang des Pregnandiols mit den Sexual-Hormonen des weiblichen Organismus vorliegt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft und der Schering-Kahlbaum, A.-G., Berlin, für ihre Unterstützungen.

Beschreibung der Versuche.

I. Derivate des Pregnandiols⁹⁾.

Pregnandiol (III).

Die Darstellung des Pregnandiols erfolgte aus Schwangeren-Harn zumeist nach dem für das krystallisierte Follikel-Hormon (Progynon) ausgearbeiteten Verfahren¹⁰⁾; einfacher gestaltet sich seine Darstellung nach der von Marrian angegebenen Methodik¹¹⁾. Das Roh-Pregnandiol ist stets von wechselnden Anteilen eines paraffin-artigen Stoffes (Schmp. um 60°) begleitet, von dem es durch Umkrystallisieren aus Alkohol getrennt wird.

Eine gleichartige Aufarbeitung von Extrakten aus Männer-Harn und aus Harn trächtiger Stuten führte bisher — auch bei Verwendung von vielen 1000 l als Ausgangsmaterial — in keinem Falle zu einem nachweisbaren Krystallinat von Pregnandiol.

Pregnandiol wird von Digitonin nicht gefällt; gegenüber einer Behandlung mit Natrium-äthylat bei 200° ist es völlig stabil.

Zu einem entsprechenden Versuch wurden 200 mg Pregnandiol mit 10 ccm absol. Alkohol und 0.75 g Natrium 8 Stdn. auf 200° erhitzt; das quantitativ zu isolierende

⁷⁾ Eine gewisse Unsicherheit liegt allein noch in der Stellung der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 4, doch ist aus Analogie-Gründen zum Cholesterin und Koprosterin diese Stellung äußerst wahrscheinlich.

⁸⁾ Biochem. Journ. **23**, 1090—1098 [1929].

⁹⁾ Bearbeitet von F. Hildebrandt.

¹⁰⁾ B. **63**, 661 [1930]; Ztschr. physiol. Chem. **191**, 136 [1930].

¹¹⁾ Biochem. Journ. **23**, 1090—1098 [1929].

Ausgangsmaterial wurde durch den Schmp. und Misch-Schmp., sowie durch seine Unfällbarkeit mit Digitonin charakterisiert.

Pregnandion-dioxim¹²⁾: Zur Sicherung der Molekularformel des Pregnandiols wurde nach früher angegebener Methodik nochmals das Dioxim des Pregnandiols bereitet. Zers.-Pkt. um 260° unter allmählicher Verfärbung.

3.978 mg Subst.: 10.630 mg CO₂, 3.42 mg H₂O. — 2.419 mg Subst.: 0.168 ccm N (23°, 757 mm). — 4.802 mg Subst.: 0.344 ccm N (16°, 740 mm).

C₂₁H₃₄O₂N₂. Ber. C 72.77, H 9.90, N 8.09. Gef. C 72.88, H 9.62, N 7.98, 8.24.

Oxydation des Pregnandiols zur Keto-dicarbonsäure C₂₁H₃₂O₅(V)¹³⁾.

Die früher gegebene Vorschrift wird dahingehend verbessert, daß das Pregnandiol in Eisessig-Lösung kalt mit einer wäßrigen Lösung von Chromsäure-anhydrid versetzt wird (entsprechend einer Menge von 10 O), anschließend erfolgt allmähliches Erwärmen auf Wasserbad-Temperatur. Reaktionsdauer 60 Min. 0.5 g Pregnandiol liefern 120 mg Säure vom Schmp. 270° (aus Äthanol-Essigester).

$[\alpha]_D^{21} = +125.2^{\circ}$ (20.6 mg in 2 ccm Pyridin, l = 1 dm, $\alpha = +1.29^{\circ}$).

Aus der Mutterlauge der Keto-dicarbonsäure vom Schmp. 270° kristallisiert nach weitgehendem Einengen der Lösung eine isomere Säure in feinen, weichen Nadelchen, die sich aus verd. Alkohol bis zur Reinheit umkristallisieren läßt. Schmp. 250° unt. Zers.

$[\alpha]_D^{19} = +115.3^{\circ}$ (19.6 mg Subst. in 2 ccm Pyridin, l = 1 dm, $\alpha = +1.13^{\circ}$).

3.220 mg Subst.: 8.160 mg CO₂, 2.54 mg H₂O.

C₂₁H₃₂O₅. Ber. C 69.18, H 8.86. Gef. C 69.11, H 8.83.

Darstellung des Brenzketons C₂₀H₃₀O₂ (VI).

150 mg Keto-dicarbonsäure C₂₁H₃₂O₅ (Schmp. 270°) wurden bei einem Vakuum von 15 mm Hg und einer Temperatur von 270—285° trocken destilliert; das Destillat stellte ein wasserklares, konsistentes Öl dar, das in Methylalkohol gelöst und 1 Stde. mit 5-proz. methylalkohol. Kalilauge zum Sieden erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde das Brenzketon aus der alkalischen Lösung mit Wasser in Form eines filtrierbaren Niederschlages gefällt. Aus verd. Äthylalkohol kristallisiert es in kleinen, glänzenden Blättchen oder langen, gut ausgebildeten Spießen. Schmp. 147°. Ausbeute 50 mg.

2.580 mg Subst.: 7.520 mg CO₂, 2.32 mg H₂O.

C₂₀H₃₀O₂. Ber. C 79.42, H 10.00. Gef. C 79.49, H 10.06.

Das Brenzketon C₂₀H₃₀O₂ ist weitgehend stabil gegen heiße Chromsäure-Lösung; Oxydations-Versuche mit Natriumhypobromit und mit Salpetersäure führten mit den zur Verfügung stehenden Substanzmengen nicht zu kristallisierbaren Abbauprodukten.

Dioxim des Brenzketons: 20 mg Brenzketon (Schmp. 144—146°) wurden in alkohol. Lösung 2 Stdn. mit überschüssigem Hydroxylamin-Acetat gekocht; das durch Verdünnen der Reaktionslösung fällbare Dioxim kristallisiert aus Alkohol in derben Prismen. Zers.-Pkt. 263°.

2.678 mg Subst.: 7.080 mg CO₂, 2.26 mg H₂O. — 2.918 mg Subst.: 0.211 ccm N (22.5°, 749 mm).

C₂₀H₃₂O₂N₂. Ber. C 72.22, H 9.71, N 8.43. Gef. C 72.10, H 9.44, N 8.23.

¹²⁾ B. 63, 663 [1930].

¹³⁾ B. 63, 663 [1930].

Darstellung des Grundkohlenwasserstoffs Pregnan (VII) aus Pregnandion.

180 mg Pregnandion¹⁴⁾ wurden in 10 ccm Eisessig gelöst, mit dem gleichen Volumen an reiner konz. Salzsäure versetzt und 7 Stdn. über amalgamiertem Zinkblech zum Sieden erhitzt; hin und wieder wurde ein Eisessig-Salzsäure-Gemisch (1:1) in kleinen Anteilen nachgegeben. Beim Erkalten der Reaktionslösung schied sich der Kohlenwasserstoff krystallisiert an der Oberfläche ab, er wurde wiederholt aus reinem Methylalkohol bis zum konstanten Schmp. 83,5⁰ umgelöst.

11.25, 14.30 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = +0.226^{\circ}$, $+0.140^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = +20.1^{\circ}$, $+19.6^{\circ}$.

3.524 mg Sbst.: 11.280 mg CO₂, 3.96 mg H₂O.

C₂₁H₃₈. Ber. C 87.41, H 12.59. Gef. C 87.31, H 12.58.

II. Die Darstellung des Pregnans aus Cholsäure, C₂₄H₄₀O₆ (IX)¹⁵⁾.

Dehydro-cholsäure, C₂₄H₃₄O₆, Schmp. 223⁰, dargestellt durch vorsichtige Oxydation von Cholsäure mit Chromsäure-anhydrid in Eisessig-Lösung nach Hammarsten¹⁶⁾. 45.9 g Cholsäure liefern 32 g Dehydro-cholsäure.

Cholansäure C₂₄H₄₀O₂ (VIII), Schmp. 160⁰, wurde bereitet durch Reduktion der Dehydro-cholsäure nach Clemmensen, in Ansätzen zu je 3 g nach den Angaben von W. Borsche¹⁷⁾. Die Cholansäure wurde aus Aceton-Wasser bis zur Reinheit umkrystallisiert; 32 g Dehydro-cholsäure liefern 15 g Cholansäure. Äthylester: Schmp. 89⁰ 18).

Dimethyl-norcholyl-carbinol, C₂₈H₄₄O (XI), wurde dargestellt durch Umsatz von Cholansäure-äthylester mit Methyl-magnesiumjodid in absol. Äther nach den Angaben von Wieland, Schlichting und Jacobi¹⁹⁾. Bei der Destillation im Hochvakuum (0.5 mm/185—200⁰) spaltet das Carbinol quantitativ Wasser ab und liefert den ungesättigten Kohlenwasserstoff C₂₆H₄₄²⁰⁾; Schmp. 106.5⁰.

4.910 mg Sbst.: 15.765 mg CO₂, 5.40 mg H₂O.

C₂₈H₄₄. Ber. C 87.55, H 12.44. Gef. C 87.57, H 13.31.

Nor-cholansäure, C₂₃H₃₈O₂ (XII), durch Oxydation des Dimethyl-norcholyl-carbinols mit Chromsäure in siedendem Eisessig nach Wieland und Mitarbeitern²¹⁾. Aus 12 g Carbinol wurden 3.5 g Nor-cholansäure erhalten, die aus Aceton-Wasser umkrystallisiert wurden. Schmp. 174⁰.

4.705 mg Sbst. (getrocknet im Hochvak. über P₂O₅): 13.760 mg CO₂, 4.69 mg H₂O.
C₂₃H₃₈O₂. Ber. C 79.70, H 11.06. Gef. C 79.76, H 11.15.

Äthylester: Schmp. 63⁰; glänzende, flache Prismen.

Bisnorcholyl-diphenyl-carbinol, C₃₈H₄₈O (XIV), wurde dargestellt durch Umsatz von Nor-cholansäure-äthylester mit Phenyl-magnesiumbromid in ätherischer Lösung²²⁾. Nach dem Abblasen des entstandenen Biphenyls mit Wasserdampf wurde das rohe Carbinol direkt weiter oxydiert.

¹⁴⁾ B. 63, 662—663 [1930].

¹⁵⁾ Bearbeitet von H. Brücher. Bei der Durchführung des Wielandschen Abbaus der Cholansäure leisteten uns die HHrn. cand. chem. Fernholz, Horn u. Busse wertvolle Hilfe.

¹⁶⁾ B. 14, 71 [1881].

¹⁷⁾ B. 52, 1364 [1919].

¹⁸⁾ Ztschr. physiol. Chem. 106, 196 [1919]. ¹⁹⁾ Ztschr. physiol. Chem. 161, 93 [1926].

²⁰⁾ Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Angaben von Wieland u. Mitarb., Ztschr. physiol. Chem. 161, 93 [1926], aber in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von G. Böhner, Dissertat. München, Techn. Hochschule, 1923.

²¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. 161, 93/94 [1926].

²²⁾ Wieland u. Mitarb., Ztschr. physiol. Chem. 161, 96 [1926].

α -Bisnor-cholansäure, $C_{22}H_{36}O_2$ (XV), durch Oxydation des Bisnorcholyldiphenyl-carbinols mit Chromsäure in siedendem Eisessig²³⁾. Ausbeute: 1.2 g aus 3.5 g Nor-cholansäure. Schmp. 209°.

Bisnor-cholansäure-methylester: Der Umsatz der Bisnor-cholansäure zum Carbinol $C_{21}H_{35}.C(OH)(C_6H_5)_2$ gelang uns lediglich über den Methylester der Bisnor-cholansäure, der in guter Ausbeute nur durch Umsatz der Säure mit ätherischer Diazo-methan-Lösung gewonnen werden konnte. Die Reinigung des Esters erfolgte durch Umkrystallisieren aus Äther-Methanol. Schmp. 126°. Ausbeute 1.2 g.

3.012, 2.915 mg Stbst.: 8.800, 8.511 mg CO_2 , 2.976, 2.942 mg H_2O .

$C_{23}H_{38}O_2$. Ber. C 79.70, H 11.06. Gef. C 79.68, 79.63, H 11.06, 11.29.

Carbinol $C_{21}H_{35}.C(OH)(C_6H_5)_2$ (XVII) durch Umsatz des Bisnor-cholansäure-methylesters mit Phenyl-magnesiumbromid in ätherischer Lösung²⁴⁾. Zur Vervollständigung der Reaktion ist ein 8-stdg. Erhitzen des vom Äther befreiten Reaktionsgutes auf dem Wasserbade notwendig. Nach dem Abblasen des Diphenyls werden die äther-löslichen Reaktionsprodukte 8 Stdn. mit 5-proz. methylalkohol. Kali gekocht, um unveränderten Ester zu verseifen. Nach dem Abtrennen der sauren Anteile erhält man das aromatische Carbinol als farbloses Harz. Ausbeute 0.95 g.

Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{31}.C(CH_3):C(C_6H_5)_2$ (XVIII)²⁵⁾.

Das Carbinol $C_{24}H_{46}O$ wurde 4 Stdn. in Eisessig-Lösung zum Sieden erhitzt und nach dem Entfernen des Lösungsmittels in Anteilen von 0.2—0.3 g bei 0.3 mm Hg und 200—240° langsam destilliert. Durch diese Reaktionsfolge erzielt man eine quantitative Wasser-Abspaltung zum ungesättigten Kohlenwasserstoff $C_{34}H_{44}$, der durch Umlösen aus Äther-Methanol rein erhalten wird. Schmp. 178°. Ausbeute 0.75 g.

3.130, 3.470 mg Stbst.: 10.361, 11.495 mg CO_2 , 2.700, 3.030 mg H_2O .

$C_{34}H_{44}$. Ber. C 90.19, H 9.81. Gef. C 90.27, 90.35, H 9.65, 9.77.

Ätiocholyl-methyl-ke-ton, $C_{19}H_{31}.CO.CH_3$ (XIX)²⁶⁾.

Der Kohlenwasserstoff $C_{34}H_{44}$ wurde in Anteilen von 0.1 g Substanz in Chloroform-Lösung unter Kühlung mit Eis-Kochsalz 4—5 Min. mit Ozon behandelt. Die Chloroform-Lösung wurde mit Wasser versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb, neben Benzophenon, das Ätiocholyl-methyl-ke-ton, welches beim Anreiben mit Methanol krystallisierte. Es zeigte nach mehrfachem Umlösen aus Methanol den Schmp. 115°. Ausbeute 0.175 g.

3.372 mg Stbst.: 10.307 mg CO_2 , 3.450 mg H_2O .

$C_{21}H_{34}O$. Ber. C 83.37, H 11.34. Gef. C 83.36, H 11.45.

²³⁾ Wieland u. Mitarb., Ztschr. physiol. Chem. 161, 97 [1926].

²⁴⁾ vergl. H. Wieland u. Mitarb., Ztschr. physiol. Chem. 161, 102 [1926].

²⁵⁾ Als Nebenprodukt bei der Carbinol-Darstellung erhalten von Wieland u. Mitarb., Ztschr. physiol. Chem. 161, 102 [1926].

²⁶⁾ Das von uns dargestellte Keton ist nach seinem Verhalten identisch mit dem von Wieland u. Mitarb., Ztschr. physiol. Chem. 161, 112—113 [1926], aus den neutralen Nebenprodukten ihres Abbaus isolierten Keton, dem sie eine gleiche Konstitution zusprechen. Bei den von uns verwendeten Mengen an Cholansäure haben wir das Ätiocholyl-methyl-ke-ton als Nebenprodukt der vorstehenden Oxydationsreihen nicht fassen können.

Semicarbazon des Ätiocholylyl-methyl-ketons, aus Methanol, Schmp. 236°. 3.303 mg Sbst.: 8.900 mg CO₂, 3.060 mg H₂O. — 2.920 mg Sbst.: 0.31 ccm N (22°, 737 mm).

C₂₂H₃₇ON₃. Ber. C 73.54, H 10.30, N 11.70. Gef. C 73.49, H 10.37, N 11.91.

Pregnan (VII) aus Ätiocholylyl-methyl-keton (XIX).

0.120 g Keton wurden mit 2 g amalgamiertem Zink, 5 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Salzsäure 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Eisessig-Salzsäure-Gemisch (1 : 1) wurde im Verlauf der Reaktion häufiger ergänzt. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung hatte sich der größte Teil des Kohlenwasserstoffs an der Oberfläche abgeschieden; er wurde wiederholt aus Methylalkohol umkrystallisiert. Ausbeute 30 mg. Schmp. 83.5°.

14.1, 10.0 mg Sbst. in je 2 ccm Chloroform, l = 1 dm, $\alpha = +0.15^{\circ}$, $+0.094^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +21.2^{\circ}$, $+18.8^{\circ}$.

3.163 mg Sbst.: 10.155 mg CO₂, 3.600 mg H₂O.

C₂₁H₃₈. Ber. C 87.41, H 12.59. Gef. C 87.56, H 12.73.

III. Die Identitäts-Prüfung des natürlichen und des synthetischen Pregnans.

1. Wie aus dem mitgeteilten experimentellen Material hervorgeht, zeigen beide Stoffe gleicher analytischer Zusammensetzung den gleichen Schmelzpunkt (83.5°) und die gleiche optische Drehung ($[\alpha]_D = 19.9^{\circ}$ und 20.0° im Mittel). 2. Die Misch-Schmelzprobe ergab keine Depression. 3. Dichte-Bestimmung²⁷⁾ nach der Schwebemethode in Kochsalz-Lösung: Raumtemperatur 14°, Temperatur der Schwebelösungen 15°, Temperatur der Titrations-Flüssigkeiten 15°.

a) Pregnan aus Pregnandion: Einige Kryställchen wurden in Kochsalz-Lösung zum Schweben gebracht; es wurden in 4 Bestimmungen jeweils 1 ccm der Schwebeflüssigkeit mit Wasser auf 50 ccm verdünnt und mit n/10-Silbernitrat und Kaliumchromat als Indicator titriert. Gef. 7.80, 7.65, 7.80, 7.60 ccm n/10-AgNO₃, im Mittel 7.713 ccm n/10-AgNO₃, entspr. 45.09 mg Kochsalz. $d_4^{15} = 1.0319(6)^{28)}$.

b) Pregnan aus Ätiocholylyl-methyl-keton: Nach gleicher Methodik wie unter a). Gef. 7.75, 7.68, 7.75, 7.68 ccm n/10-AgNO₃, im Mittel 7.715 ccm n/10-AgNO₃, entspr. 45.09 mg Kochsalz. $d_4^{15} = 1.0319(6)^{28)}$.

Die gleiche Dichte der Stoffe trat qualitativ auch darin in Erscheinung, daß beide im Gemisch ihrer Schwebelösungen schwebten.

IV. Vergleichende krystallographische Untersuchung der beiden Krystallisate.

Die Untersuchung wurde durchgeführt im mineralogischen Institut, Göttingen von Hrn. Prof. Dr. V. M. Goldschmidt und Hrn. cand. Th. Ernst, der die Ergebnisse dieser Untersuchungen in folgendem zusammenfaßt:

„Die zur Identifizierung der beiden Stoffe herangezogenen krystallographischen Methoden mußten sich hauptsächlich auf die optischen Bestimmungen beschränken, da wegen des Habitus der Krystalle eine goniometrische Messung nicht in Frage kam. Es handelt sich bei dem synthetischen Produkt, wie bei dem Pregnan um linealförmige Krystalle. Die Endbegrenzung war schief zur Längsrichtung; es scheint

²⁷⁾ Ausgeführt von Hrn. cand. chem. Tscherning.

²⁸⁾ Landolt-Börnstein, 3. Aufl., S. 322.

auch eine Spaltbarkeit schief zur Längsrichtung zu verlaufen. Bei Licht-Durchgang senkrecht zur Tafelfläche entspricht die Längsrichtung der Auslöschungsrichtung γ' , merkbare Abweichung von paralleler Auslöschung ließ sich nicht nachweisen, die Doppelbrechung ist schwach.

Die Achsen-Ebene verläuft senkrecht zur Blättchen-Ebene und senkrecht zu der Krystall-Kante, die die Hauptzone der lineal-artigen Krystalle bildet, und zwar so, daß eine optische Achse durch diese Fläche sichtbar ist; die Flächen-Normale liegt zwischen der Achse und der Bisectrix γ , näher der Achse. Die Bisectrix γ ist erste Mittellinie, demnach zeigen die Krystalle positive Doppelbrechung.

Der Achsenwinkel beträgt für 2 V etwa 40° (geschätzt nach der Krümmung der Hyperbeln; eine genaue Messung war wegen der geringen Dicke der Blättchen nicht möglich, mikroskopisch ergab sich mit dem Kleinschen Drehapparat annähernd der gleiche Wert). Achsen-Dispersion war nicht erkennbar.

Die Untersuchung des mittleren Brechungsquotienten β ließ einen Unterschied zwischen dem synthetischen Produkt und dem Pregnan nicht erkennen. Die Messung ergab für Natriumlicht bei 20° :

$$\begin{array}{l} \text{Synthetisches Produkt} \dots n_D^{20} = 1.556 \pm 0.001, \\ \text{Pregnan} \dots n_D^{20} = 1.556 \pm 0.001. \end{array}$$

Die Messung geschah mittels der Einbettungs-Methode; Einbettungs-Flüssigkeit war Kalium-quecksilber-jodid; der Brechungsquotient der Flüssigkeit wurde mit dem Zeißschen „Refraktometer mit veränderlichem brechenden Winkel“ gemessen.

Nach diesen optischen Daten wären die Krystalle entweder monoklin oder triklin. Die zur Hauptzone schiefe Endbegrenzung der Krystalle und die entsprechende Richtung einer Spaltbarkeit scheinen das monokline System auszuschließen. Da beide Präparate optisch aktiv sind, kommen nur die triklin-pediale und die monoklin-sphenoidische Klasse in Betracht; sehr wahrscheinlich gehört die Substanz der triklin-pedialen Krystallklasse an.

Aufnahmen von Laue-Diagrammen beider Stoffe ergaben, soweit sich dies mit den sehr kleinen und unvollkommenen Krystallen feststellen ließ, identische Bilder beider Präparate. Die Diagramme deuten auf das triklin Krystallsystem.“

411. Hermann Leuchs, Fritz Kröhnke und Helmut Schulte Overberg: Über den Zusammenhang der C_{19} -Säuren aus Brucidin und Dihydro-brucidin. (Über Strychnos-Alkaloide, LXII. Mitteil.)

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 19. September 1931.)

Die Oxydation der genannten Basen mit Chromsäure hat als Hauptprodukt das basische 2.3-Dioxo-nucidin, $C_{17}H_{20}O_3N_2$ ¹⁾, bzw. dessen Dihydro-Derivat²⁾ geliefert. Daneben sind beim Brucidin zwei neutrale isomere Amino-säuren $C_{19}H_{22}O_4N_2$ isoliert worden, die Zwischenstufen des Abbaus zur Base sein können, so wie die Hanssen-Säure $C_{19}H_{22}O_6N_2$ aus Brucin in das 2.3-Dioxo-nucin-Dihydrat verwandelt wird.

Auch beim Dihydro-brucidin wurden nun zwei solche Stoffe gewonnen. Der eine, in Nadeln krystallisierte, entstand in einer Menge von 7% und hatte luft-trocken die Formel $C_{19}H_{24}O_4N_2 + 2H_2O$. Davon wurde 1 Mol. leicht bei 100° , 15 mm abgegeben, das andere schwer bei 140° unter intensiver Gelbfärbung, die mit Wasser wieder verschwand. Die Drehung war $+185.4^\circ/d$, die des Perchlorats $+141.1^\circ/d$.

¹⁾ B. 64, 1007 [1931].

²⁾ B. 64, 1311 [1931].