

ungeschmolzen. — d) Der bei c) erhaltene Schmelzfluß wurde im Thermostaten bei  $+24^{\circ}$  aufbewahrt. Es setzte eine sehr langsame Krystallisation ein. Diese war nach etwa 5 Tagen beendet. Die Schmelzkurve zeigte einen guten Haltepunkt bei  $30-31^{\circ}$ . — e) Der Schmelzfluß aus Versuch d) wurde bei etwa  $5^{\circ}$  eine Nacht aufbewahrt. Es trat dabei zunächst rasche Krystallisation (Modifikat.  $+18^{\circ}$ ) ein, die Schmelzkurve zeigte einen sehr unscharfen Haltepunkt bei  $27-31^{\circ}$ . — f) Das Dekalol wurde nun zunächst 2 Tage bei etwa  $0^{\circ}$  aufbewahrt und dann 9 Tage im Thermostaten bei  $+29^{\circ}$ . Die Schmelzkurve zeigte wieder einen scharfen Haltepunkt bei  $30-31^{\circ}$ . — g) Das Dekalol wurde 3 Tage bei  $+36^{\circ}$  im Thermostaten aufbewahrt. Es trat keine Krystallisation ein. — h) Dekalol, das über 1 Jahr sich selbst überlassen worden war, ergab eine Auftau-Kurve mit einem deutlichen Haltepunkt bei  $33^{\circ}$ . Nach dem völligen Auftauen wieder zur Krystallisation gebracht, ergab das Dekalol beim Erstarren einen Haltepunkt bei  $17.2^{\circ}$ .

### 371. Adolf Butenandt und Josef Schmidt: Über Pregnanol-(20)-on-(3).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]  
(Eingegangen am 23. Oktober 1934.)

Im Rahmen unserer Versuche<sup>1)</sup> über die Verknüpfung der Keimdrüsen-Hormone mit den Sterinen und ihren Abkömmlingen haben wir uns bemüht, die dem Pregnandiol (I)<sup>2)</sup> entsprechenden Oxy-ketone  $C_{21}H_{34}O_2$ , das Pregnanolon-(3) (VIII) und das Pregnanolon-(20) (IX), darzustellen. Diese beiden Stoffe interessieren uns als Zwischenprodukte für eine Reihe von bestimmt gerichteten Abbau-Versuchen; außerdem beanspruchen sie ein gewisses Interesse durch die Feststellung, daß die Inhaltsstoffe des Corpus luteum<sup>3)</sup> ihrem Formel-Typus nahestehen.

In zahlreichen Serien-Versuchen haben wir die Darstellung der beiden Oxy-ketone unter Verwendung folgender Methoden angestrebt: 1) Partielle Oxydation von Pregnandiol (I), 2) Partielle Reduktion von Pregnandion<sup>2)</sup>, 3) Partielle Veresterung von Pregnandiol, 4) Partielle Verseifung von Pregnandiol-diacetat (II)<sup>2)</sup>. Von unseren Versuchs-Ergebnissen beschreiben wir in der vorliegenden Mitteilung die Darstellung des Pregnanolons-(3) (VIII) auf dem Weg über die partielle Verseifung des Pregnandiol-diacetates (II).

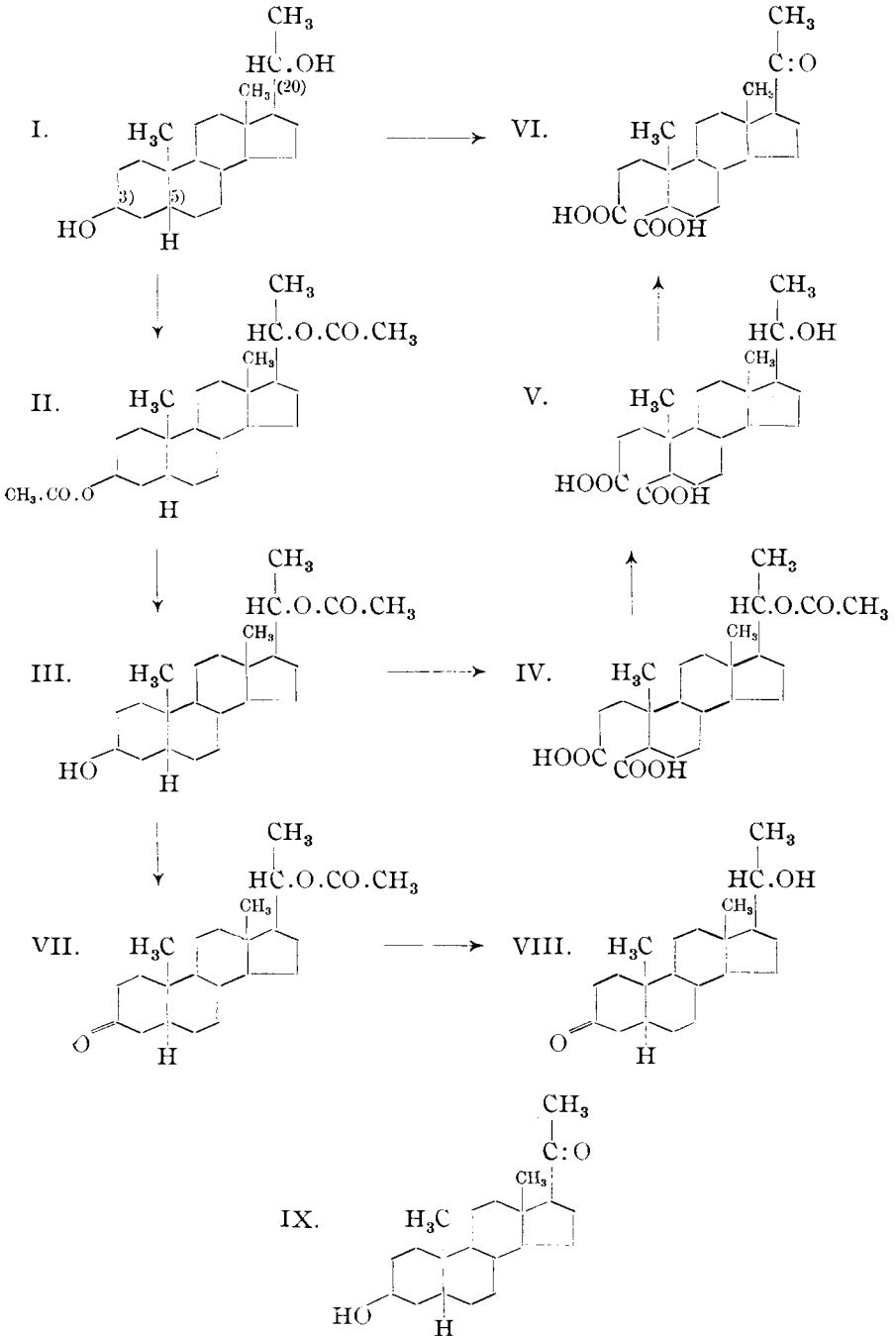
Versetzt man eine verdünnte methylalkoholische Lösung von Pregnandiol-diacetat mit Alkali, so tritt bei  $15-20^{\circ}$  eine allmähliche Verseifung des Acetates ein. In einer Reihe von Ansätzen mit verschiedener Alkali-Konzentration untersuchten wir die nach bestimmten Zeiträumen entstandenen Reaktionsprodukte und stellten fest, daß das Pregnandiol-diacetat unter den gewählten Bedingungen über ein Mono-acetat zum Pregnandiol verseift wird. Die Reaktion verläuft stufenweise und kann praktisch nach der Abspaltung einer Acetylgruppe unterbrochen werden. Nach unseren Erfahrungen erzielt man die größte Ausbeute (bis zu 70%) an Pregnandiol-monoacetat,

<sup>1)</sup> B. **67**, 1612 [1934].

<sup>2)</sup> B. **63**, 659 [1930], **64**, 2529 [1931].

<sup>3)</sup> Butenandt, Westphal, Cobler, Hohlweg, B. **67**, 1440, 1611 [1934]; Ztschr. physiol. Chem. **227**, 84 [1934]; K. H. Slotta, H. Ruschig, E. Fels, B. **67**, 1270, 1624 [1934]; Hartmann u. Wettstein, Helv. chim. Acta **17**, 878, 1365 [1934]; W. M. Allen u. O. Wintersteiner, Science **80**, 190 [1934].

wenn man eine 0.3-proz. Lösung des Di-esters 30 Stdn. der Einwirkung von 0.8 Mol Alkali aussetzt.



Der auf diesem Wege zugängliche Mono-ester des Pregnandiols trägt zweifelsfrei die Acetatgruppe am Kohlenstoffatom 20 und wird daher als Pregnandiol-monoacetat-(20) zu bezeichnen sein. Diesem bei 170.5° schmelzenden Stoff kommt die Formel (III) zu; seine Konstitution ist durch folgende Umwandlungen sichergestellt: Das vorliegende Mono-acetat (III) geht bei energischer Oxydation mit Chromsäure in eine bei 272° schmelzende Acetoxy-dicarbonssäure  $C_{21}H_{33}O_4(O.CO.CH_3)$  (IV) über, die durch Verseifung in die freie Oxy-dicarbonssäure  $C_{21}H_{34}O_5$  (V) vom Schmp. 346° zu verwandeln ist. Erwartungsgemäß liefert diese Säure bei gelinder Oxydation dieselbe Keto-dicarbonssäure  $C_{21}H_{32}O_5$  (VI), die bereits früher<sup>2)</sup> aus Pregnandiol dargestellt wurde.

Das durch diese Abbau-Reihe in seiner Konstitution gesicherte Pregnandiol-monoacetat-(20) (III) liefert bei vorsichtiger Dehydrierung das Acetoxy-keton  $C_{21}H_{33}O(O.CO.CH_3)$  (VII), das in langen Nadeln vom Schmp. 142.5° kristallisiert und durch Verseifung in das Pregnanolon-(3),  $C_{21}H_{34}O_2$  (VIII), übergeht. Dieses neue Oxy-keton kristallisiert in großen Prismen, die bei 152° schmelzen. Erwartungsgemäß ist es nicht identisch mit dem aus Corpus-luteum-Extrakten isolierten Stoff<sup>3)</sup> gleicher Zusammensetzung; im Test<sup>4)</sup> auf Corpus-luteum-Hormon ist es ohne Wirksamkeit. Über einige interessante Umwandlungen des Pregnanolons-(3) berichten wir später.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, danken wir für die weitgehende Unterstützung unserer Arbeiten.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1) Partielle Verseifung von Pregnandiol-(3.20)-diacetat.

Man stellt sich eine in der Kälte gesättigte Lösung von Pregnandiol-diacetat<sup>2)</sup> in Methylalkohol dar (etwa 3 g Acetat in 1 l Alkohol), versetzt diese mit 0.8 Mol methylalkohol. Kalilauge, läßt die Reaktionslösung etwa 30 Stdn. bei 15–20° stehen, neutralisiert mit verd. Salzsäure und befreit sie im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel. Das Reaktionsprodukt wird durch Zusatz von Wasser gefällt, abfiltriert oder mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in der Wärme mit Petroläther (Sdp. 70–80°) ausgezogen, der das gebildete Pregnandiol größtenteils ungelöst zurückläßt. Die heiß filtrierte Petroläther-Lösung scheidet beim Erkalten eine weitere geringe Menge an Pregnandiol in Flocken aus, die ebenfalls abfiltriert werden; anschließend dampft man zur Trockne; der Rückstand wird zunächst aus Alkohol, sodann aus verd. Aceton bis zum konstanten Schmp. 170.5° (unkorr.) umkristallisiert. Es liegt das Pregnandiol-monoacetat-(20) (III) vor, das in gut ausgebildeten, kleinen Nadeln kristallisiert. Ausbeute 60–70 %.

4.112 mg Sbst.: 11.44 mg  $CO_2$ , 3.84 mg  $H_2O$ .

$C_{23}H_{38}O_3$ . Ber. C 76.18, H 10.57.

Gef. „ 75.88, „ 10.45.

4) Ztschr. physiol. Chem. **227**, 84 [1934].

## 2) Oxydation von Pregnanolmonoacetat-(20) mit Chromsäure in der Hitze.

150 mg Mono-acetat wurden in 15 ccm Eisessig gelöst und mit einer 10 Äquiv. Sauerstoff entsprechenden Menge Chromtrioxyd 1 Stde. auf siedendem Wasserbade erhitzt. Die überschüssige Chromsäure wurde mit schwefliger Säure zerstört und das Reaktionsprodukt aus mineralaurer Lösung mit Äther extrahiert. Die in Natriumbicarbonat löslichen Anteile des Äther-Extraktes krystallisierten aus Eisessig-Essigester in derben Prismen vom Schmp. 272° (unkorr.). Es liegt das Acetat der Oxy-dicarbonssäure  $C_{21}H_{34}O_5$  (IV) vor. Ausbeute 35 mg.

4.391 mg Sbst.: 10.79 mg  $CO_2$ , 3.45 mg  $H_2O$ , 0.019 mg Rückstand.  
 $C_{23}H_{36}O_6$ . Ber. C 67.60, H 8.88.  
 Gef. ,, 67.30, ,, 8.83.

Zur Verseifung wurde das Acetat mit 2-proz. wäßriger Kalilauge  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Durch Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde die Oxy-dicarbonssäure  $C_{21}H_{34}O_5$  (V) in filtrierbarer Form gefällt und aus Aceton umkrystallisiert: Feine Nadelbüschel vom Schmp. 346° (unt. Zers.). Ausbeute 30 mg.

5.285 mg Sbst.: 13.295 mg  $CO_2$ , 4.370 mg  $H_2O$ , 0.004 mg Rückstand.  
 $C_{21}H_{34}O_5$ . Ber. C 68.68, H 9.35.  
 Gef. ,, 68.65, ,, 9.26.

Die Oxy-dicarbonssäure  $C_{21}H_{34}O_5$  (V) geht bei der Behandlung mit der 1.2 Äquiv. Sauerstoff entsprechenden Menge Chromtrioxyd in Eisessig-Lösung in der Kälte in die Keto-dicarbonssäure  $C_{21}H_{32}O_5$  (VI)<sup>2)</sup> über. Schmp. und Misch-Schmp. 271°.

## 3) Oxydation des Pregnanolmonoacetats-(20) mit Chromsäure in der Kälte.

4.2 g Mono-acetat wurden in 240 ccm Eisessig mit einer 1.1 Äquiv. Sauerstoff entsprechenden Menge Chromtrioxyd 1 Tag bei 15–20° aufbewahrt. Die Lösung wurde im Vakuum stark eingeengt und das Reaktionsprodukt durch Zusatz von Wasser gefällt. Es liegt das Acetat des Pregnanolons-(3) (VII) vor, das aus Alkohol in langen Nadeln vom Schmp. 142–142.5° (unkorr.) erhalten wurde. Ausbeute 60–70 %.

4.622 mg Sbst.: 12.985 mg  $CO_2$ , 4.15 mg  $H_2O$ .  
 $C_{23}H_{36}O_3$ . Ber. C 76.61, H 10.07.  
 Gef. ,, 76.61, ,, 10.05.

## 4) Pregnanolon-(3) (VIII).

130 mg Pregnanolon-acetat (VII) wurden mit 10 ccm 2.8-proz. alkohol. Kalilauge 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit verd. Salzsäure wurde die Reaktionslösung im Vakuum konzentriert, vom abgeschiedenen Kaliumchlorid befreit und mit Wasser versetzt. Das sich ausscheidende Pregnanolon-(3) (VIII) wurde aus Alkohol und aus Aceton umkrystallisiert. Große Prismen vom Schmp. 152° (unkorr.). Ausbeute 80 %.

4.882 mg Sbst.: 14.145 mg  $CO_2$ , 4.61 mg  $H_2O$ .  
 $C_{21}H_{34}O_2$ . Ber. C 79.18, H 10.76.  
 Gef. ,, 79.02, ,, 10.56.

Das Semicarbazon des Pregnanolons-(3) schmilzt bei 203–204° (unkorr.).