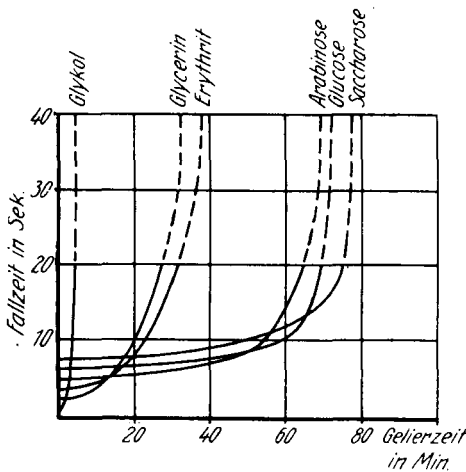


Für diese Vorstellungen spricht die Tatsache, daß auf diese Weise die röntgenographischen und mikroskopischen Befunde an gestreckten Pektin-gallerten sehr leicht gedeutet werden können. Bei der Orientierung werden die Micellen gleichgerichtet, die dann die orientierten Krystallite in einer nichtorientierten Grundmasse ausmachen. Diese bei den Pektin-gallen wie bei der Gelatine vorliegende amorphe „Kittsubstanz“ wird durch die Fransen-theorie zwanglos erklärt, denn die langen Molekülketten sind am Ende der Micellen nur mangelhaft, am Schluß aber überhaupt nicht mehr quer verbunden, sondern ragen fransenartig ungeordnet über Kopf- und Fußende des festgefügtten Krystallits hinaus. Diese amorph erscheinenden Bereiche

bilden durch Betätigung von Partialvalenzen und polaren Gruppen die Verbindung von Micell zu Micell.

Die Rolle des Zuckers, der durch andere Stoffe mit OH-Gruppen ersetzt werden kann, ist vorwiegend dehydratisierend; er begünstigt so durch Konzentrationserhöhung, Destabilisation des Pektinkolloids und Viscositätserhöhung den Vorgang der Assoziation. Die Geleebildungsgeschwindigkeit steigt bei sonst gleichbleibenden Bedingungen in der Richtung Rohrzucker, Glucose, Arabinose, Erythrit, Glycerin, Glykol, Alkohol. Bei Alkohol und Glykol überwiegt die wasserentziehende und damit rein flockende Wirkung alle anderen Vorgänge.



Abbild. 11.

Hrn. Prof. F. A. Henglein danken wir für die fördernde Unterstützung der Arbeit.

223. Arthur Serini und Willy Logemann: Darstellung von Polyoxy-pregnan-Verbindungen.

[Aus d. Hauptlaborat. d. Schering A.-G., Berlin.]
(Eingegangen am 23. Mai 1938.)

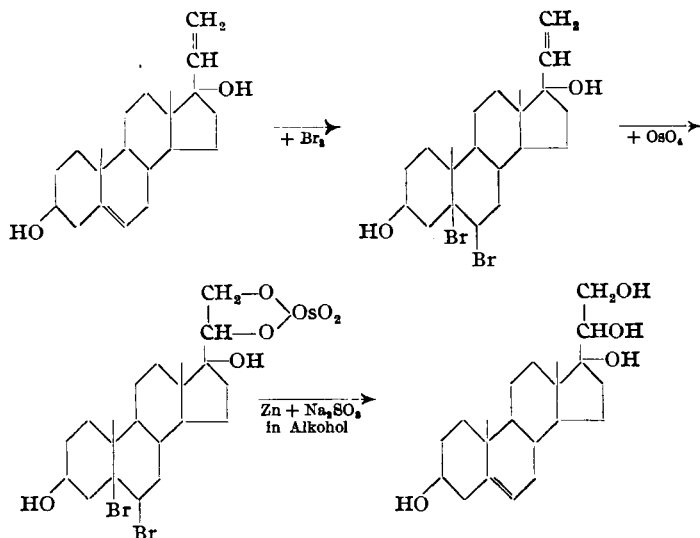
Die Chemie der Nebennierenrinden-Hormone ist in den letzten Jahren durch die Arbeiten von Reichstein, Kendall, Wintersteiner und Pfiffner weitgehend geklärt worden; durch die von Reichstein ausgeführte Synthese des Desoxy-corticosterons aus Oxy-ätiocolensäure ist auch bereits ein Stoff mit der vollen Wirkung des Nebennierenrindenhormons auf künstlichem Wege zugänglich geworden.

Wir haben unlängst in einer kurzen Mitteilung¹⁾ einen Übergang aus der Androstan-Reihe in die Pregnanreihe beschrieben, der die Darstellung sauerstoffreicher Pregnanderivate, die den Inhaltsstoffen der Nebennierenrinde nahestehen, ermöglicht. Im folgenden berichten wir

¹⁾ J. Kathol, W. Logemann u. A. Serini, Naturwiss. **25**, 682 [1937].

eingehender über unsere Versuche, die zur Darstellung von Allo-pregnan-tetrol (a. a. O. als Tetraoxy-allopregnan bezeichnet) und Pregnantetrol sowie einigen Umwandlungsprodukten geführt haben.

Als Ausgangsmaterial diente uns das Dehydro-androsteron; dieser Stoff, dessen Gewinnung durch Abbau von Sterinen zuerst von uns gefunden worden ist²⁾, hat inzwischen eine Schlüsselstellung in der Chemie der Keimdrüsenhormone erlangt. Wir haben Dehydro-androsteron und Iso-androsteron nach J. V. Nef³⁾ mit Acetylen kondensiert und die Äthynylgruppe zur Äthenylgruppe partiell hydriert. Derartige Reaktionen sind inzwischen von mehreren Seiten beschrieben worden⁴⁾. Die Addition von Hydroxylgruppen an die Äthylengruppe haben wir zunächst über das Oxyd auszuführen versucht. Aus dem 17-Äthenyl-iso-androstandiol entsteht mit Phthalmonopersäure⁵⁾ das entsprechende Oxyd vom Schmp. 182⁰. Da aber die Versuche zur Hydratation des Oxyds wenig einheitlich verliefen, haben wir diesen Weg verlassen und die Anlagerung der Hydroxyle an die Äthenylgruppe nach



der Methode von R. Criegee⁶⁾ ausgeführt. Da das für die Reaktion angewandte Osmiumtetroxyd quantitativ zurückgewonnen werden kann, eignet sich diese Methode auch für präparative Zwecke sehr gut.

Nach diesem Verfahren haben wir das Äthenyl-isoandrostandiol und das Äthenylandrostandiol oxydiert. Im ersten Falle erhielten wir das Allopregnan-tetrol-(3.17.20.21) vom Schmp. 230—232⁰, im zweiten Falle das Pregnen-tetrol-(3.17.20.21) vom Schmp. 229—231⁰ ⁷⁾.

²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. Anmeldung Schering 105269, IVc/12o, 4, v. 29. 9. 1934; Schering 105272, IVc/12o, 4, v. 29. 9. 1934; Brit. Pat. Nr. 449379 v. 22. 6. 1936; Naturwiss. **23**, 337 [1935]. ³⁾ A. **308**, 264 [1899].

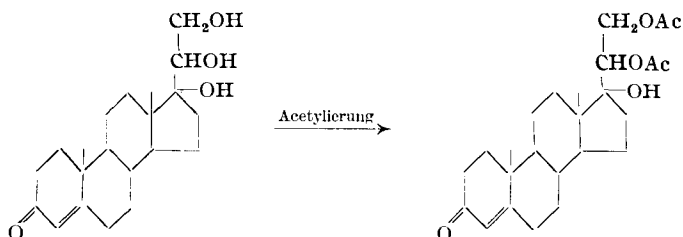
⁴⁾ Naturwiss. **25**, 682 [1937]; H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg u. A. Serini, B. **71**, 1024 [1938]; L. Ruzicka u. K. Hofmann, Helv. chim. Acta **20**, 1280 [1937]. ⁵⁾ H. Böhme, B. **70**, 379 [1937].

⁶⁾ A. **522**, 75 [1936].

⁷⁾ Dtsch. Reichs-Pat. Anmeldung Schering 110419, IVc/12o, v. 14.7. 1936; Schering 113066, IVc/12o, v. 14. 6. 1937.

Bei der Herstellung der letzteren Verbindung muß die Ringdoppelbindung intermediär durch partielle Bromaddition geschützt werden. Die Entbromierung erfolgte gleichzeitig mit der Spaltung des Osmiumesters mit Zinkstaub in alkoholisch-wäßriger Natriumsulfittlösung.

An α,β -ungesättigte Ringketone der Sterinreihe addiert sich Osmiumtetroxyd nur langsam. Auf diese Weise ist es möglich gewesen, das $\Delta^{4,5}$ -Pregnen-triol-(17.20.21)-on-(3) aus $\Delta^{4,5,20,21}$ -Pregnadien-ol-(17)-on-(3) mit 1 Mol. Osmiumtetroxyd ohne Schutz der Ringdoppelbindung zu erhalten. Die Stellung der OH-Gruppen an den Kohlenstoffatomen 20 und 21 ergibt sich aus der Bildung eines Di-acetates in der Kälte mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin. Würden die Hydroxylgruppen in 4.5-Stellung stehen, so würde ein tertiär-sekundäres Glykol entstehen, das in der Kälte unter den angegebenen Bedingungen nur ein Monoacetat geben würde.



Das $\Delta^{4,5}$ -Pregnen-triol-(17.20.21)-on(3) unterscheidet sich von der Substanz E, die T. Reichstein⁸⁾ aus Nebennierenrinde isoliert hat, formelmäßig nur durch das Fehlen der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 11. Die Substanz E ist im Cortin-Test unwirksam; auch unser Pregnentriol zeigt selbst in Dosen von 15 mg an der nebennierenlosen Katze keine Cortin-Wirkung. Erst durch Einwirkung wasserabspaltender Mittel wurde eine Substanz mit Cortinwirkung erhalten. Näheres soll in einer folgenden Mitteilung berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

17-Äthenyl-iso-androstandiol.

2 g Nickel-Katalysator nach Rupe wurden in Methanol mit Wasserstoff gesättigt. Hierzu wurden 4 g 17-Äthenyl-iso-androstandiol, in Methanol gelöst, gegeben. Nach Aufnahme von 1.05 Mol. Wasserstoff wurde die Hydrierung unterbrochen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Nach Umkrystallisieren aus Methanol schmolz das 17-Äthenyl-isoandrostandiol bei 207°.

5.259 mg Sbst.: 15.275 mg CO₂, 5.010 mg H₂O.

C₂₁H₃₄O₂. Ber. C 79.18, H 10.77. Gef. C 79.22, H 10.66.

Oxyd des 17-Äthenyl-isoandrostandiols.

3.69 g 17-Äthenyl-isoandrostandiol wurden in Chloroform gelöst und nach Zugabe von 6.96 g Phthalmonopersäure in 90 ccm Chloroform 24 Stdn. stehengelassen. Dann wurde in Äther aufgenommen und der Äther mit 2-n. Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der

⁸⁾ Helv. chim. Acta **19**, 402, 1107 [1936] u. folg.

Äther-Chloroformlösung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde aus wäbr. Methanol umkrystallisiert. Ausb. 2.54 g. Schmp. 180—182°.

4.315 mg Sbst.: 11.960 mg CO₂, 4.00 mg H₂O.

C₂₁H₃₄O₃. Ber. C 75.39, H 10.25. Gef. C 75.59, H 10.37.

Allopregnan-tetrol-(3.17.20.21) (Tetraoxy-allopregnan).

3.2 g 17-Äthenyl-isoandrostandiol wurden in 60 ccm reinstem Dioxan gelöst und mit 2.9 g Osmiumtetroxyd versetzt. Man ließ 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen, saugte den entstandenen Osmiumester ab und wusch mit Äther nach.

Der Ester wurde dann mit einer wäbr. alkohol. Natriumsulfitlösung (20 g Na₂SO₃·7H₂O in 120 ccm Wasser und 35 ccm Äthylalkohol) 2½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Natriumosmiumsulfit abgesaugt und das Filtrat im Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mehrfach mit Äther und Chloroform extrahiert; die vereinigten Äther-Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen und verdampft. Nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Essigester schmolz das Allopregnan-tetrol bei 230 bis 232°.

5.153 mg Sbst.: 13.545 mg CO₂, 4.740 mg H₂O.

C₂₁H₃₆O₄. Ber. C 71.53, H 10.3. Gef. C 71.69, H 10.29.

Δ^{5,6}-Pregnen-tetrol-(3.17.20.21).

2 g 17-Äthenyl-androstendiol⁹⁾ wurden in 400 ccm Äther gelöst und mit 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff und einem Tropfen Pyridin versetzt. Innerhalb 1 Stde. wurden dann unter stetem Rühren bei 0°—5° 1.1 g Brom (2.2 Atome), gelöst in 60.0 ccm Tetrachlorkohlenstoff, zugetropft. Nach weiteren 2 Stdn. wurde im Vak. bei etwa 25° zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit Methanol verrieben und abfiltriert. Ausb. 2.40 g, Schmp. des 5.6-Dibrom-17-äthenyl-androstendiols 116—118° unt. Zersetzung.

4.375 mg Sbst.: 3.440 mg AgBr.

Ber. Br₂ 33.57. Gef. Br₂ 33.46.

1.7 g 5.6-Dibrom-17-äthenyl-androstandiol wurden in 120 ccm Äther gelöst und mit 1 g Osmiumtetroxyd (1.1 Mol.) versetzt. Nach 90 Stdn. wurde der gelbbraune Osmiumester abgesaugt. Ausb. 2.5 g.

2.5 g Ester wurden in 360 ccm Äthanol gelöst und mit 16 g kryst. Natriumsulfit, in 360 ccm Wasser gelöst, versetzt.

Nach Zugabe von 4 g Zinkstaub wurde 2 Stdn. unter kräftigem Rühren am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde vom Natriumosmiumsulfit und Zinkstaub abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vak. bei Zimmertemperatur eingengt. Der Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mit Wasser gewaschen und eingedampft.

Ausb. 860 mg. Das Rohprodukt schmolz unscharf bei 200—206° ([α]_D²⁰: —72.4° (in Dioxan)). Es wurde mehrfach aus Essigester umkrystallisiert, bis ein Schmp. von 229—231° erreicht wurde. [α]_D²⁰: —73.3° (in Dioxan).

4.784 mg Sbst.: 12.530 mg CO₂, 4.110 mg H₂O.

C₂₁H₃₄O₄. Ber. C 71.94, H 9.77. Gef. C 71.43, H 9.61.

⁹⁾ B. 71, 1032 [1938].

$\Delta^{5,6}$ -Pregnen-tetrol-(3.17.20.21)-triacetat-(3.20.21).

500 mg rohes Pregnentetrol wurden, in 5 ccm Essigsäure-anhydrid und 15 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst, 36 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vak. bei etwa 30° zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und chromatographiert. Als Absorptionsmittel diente Aluminiumoxyd nach Brockmann. Zum Eluieren wurde ein Gemisch aus Benzol und Aceton (20:1) verwandt. Es wurden mehrere Fraktionen abgetrennt. Aus dem Eindampfrückstand der ersten Fraktionen, die die Hauptmenge der Substanz enthielten, schieden sich beim Stehenlassen Krystalle ab. Sie wurden abgesaugt und aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 166—167°. $[\alpha]_D^{20}$: —88.5° (in Dioxan).

5.274 mg Sbst.: 13.175 mg CO₂, 3.980 mg H₂O.

C₂₇H₄₀O₇. Ber. C 68.02, H 8.47. Gef. C 68.13, H 8.44.

 $\Delta^{4,5}$ -Pregnen-triol-(17.20.21)-on-(3).

2 g Pregnendien-ol-(17)-on-(3)⁹ wurden in 300 ccm Äther gelöst und mit 1.63 g Osmiumtetroxyd versetzt. Man ließ 4 Tage stehen und filtrierte dann den Osmiumester ab. Ausb. 3.5 g.

Die Osmiumverbindung wurde, wie in den anderen Versuchen beschrieben, mit einer wäßr.-alkohol. Natriumsulfitlösung 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde vom Natriumosmiumsulfit abfiltriert und das Filtrat im Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methanol versetzt und ausgeäthert. Die methanolhaltige ätherische Lösung wurde mit verd. Sodalösung und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen des Äthers mit Magnesiumsulfat wurde verdampft. Schon nach 1-maligem Umkrystallisieren aus Methanol war das Produkt einheitlich. Schmp. 233—235°. Ausb. 60%.

4.267 mg Sbst.: 11.285 mg CO₂, 3.510 mg H₂O.

C₂₁H₃₂O₄. Ber. C 72.36, H 9.26. Gef. C 72.13, H 9.20.

$[\alpha]_D^{20}$: 65.6° (in Dioxan).

Semicarbazon vom $\Delta^{4,5}$ -Pregnen-triol-(17.20.21)-on-(3).

50 mg Pregnentriolon wurden mit überschüss. Semicarbazidacetat in Methanol 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Dann wurde das entstandene Semicarbazon mit Wasser ausgefällt und aus verd. Methanol umkrystallisiert. Schmp. 216—218° unt. Zersetzung.

3.10 mg Sbst.: 0.277 ccm N₂ (24°, 763 mm).

C₂₂H₃₅O₄N₃. Ber. N₂ 10.37. Gef. N₂ 10.31.

 $\Delta^{4,5}$ -Pregnen-triol-(17.20.21)-on-(3)-diacetat-(20.21).

200 mg Pregnen-triol-(17.20.21)-on-(3) wurden nach Lösen in 10 ccm Pyridin mit 3 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt und 27 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dieser Zeit wurde bei 30°/4 mm zur Trockne eingedampft. Der glasige Rückstand wurde mit 10 ccm Petroläther und einigen Tropfen Aceton versetzt und dadurch zur Krystallisation gebracht. Das Krystallisat wurde aus Petroläther-Aceton umkrystallisiert. Schmp. 178—179°. $[\alpha]_D^{20}$: 43.6° (in Dioxan).

5.423 mg Sbst.: 13.830 mg CO₂, 4.010 mg H₂O.

C₂₅H₃₆O₆ (Diacetat). Ber. C 69.4, H 8.39. Gef. C 69.55, H 8.27.

C₂₃H₃₄O₅ (Monoacetat). Ber. C 70.72, H 8.78.