

wurden. Hier sind es insbesondere die Werte, welche mit der *Hildebrand'schen* Funktion, einer modifizierten *Trouton'schen* Regel, gefunden wurden, die mit den experimentell ermittelten gute Übereinstimmung zeigen.

Zusammenfassung.

1. Es wurde die Dampfdruckkurve von Vinylbromid in dem Temperaturbereich von -80° bis $+50^{\circ}$ bestimmt.
2. Zwischen -40° und $+30^{\circ}$ wurde das spez. Gewicht des flüssigen Vinylbromids ermittelt.
3. Für das dampfförmige Vinylbromid wurden zwischen 20° und 50° aus den gegenseitigen Beziehungen von Druck, Volumen und Temperatur die Abweichungen von den Gasgesetzen festgestellt.
4. Aus den obigen Ergebnissen wurde für einen Temperaturbereich von -40° bis $+50^{\circ}$ die Verdampfungswärme des Vinylbromids berechnet.

Techn. Chem. Laboratorium der Eidg. Techn.
Hochschule, Zürich.

121. Abbau der Lithocholsäure zu Ätio-lithocholsäure

von J. Sawlewicz¹⁾ und T. Reichstein.

(21. VII. 37.)

Kürzlich beschrieben *Dalmer*, *Werder*, *Honigmann* und *Heyns*²⁾ den Abbau von Allo-lithocholsäure (Epi-cholestanol-typus) zur Ätio-allo-lithocholsäure. Hier wird die analoge Reaktionsfolge mit der Lithocholsäure selbst (Epi-koprostanol-typus) beschrieben. Der Abbau erfolgte wiederum nach der bekannten Methode von *Barbier* und *Loquin*³⁾, die von *Wieland*, *Schlichting* und *Jacobi*⁴⁾ für den Abbau von Cholansäure besonders ausgearbeitet wurde.

Die ersten zwei Stufen bis zur Bis-nor-lithocholsäure (I) wurden bereits von *Reindel* und *Niederländer*⁵⁾ durchgeführt, und zwar über die Dimethyl-carbinole.

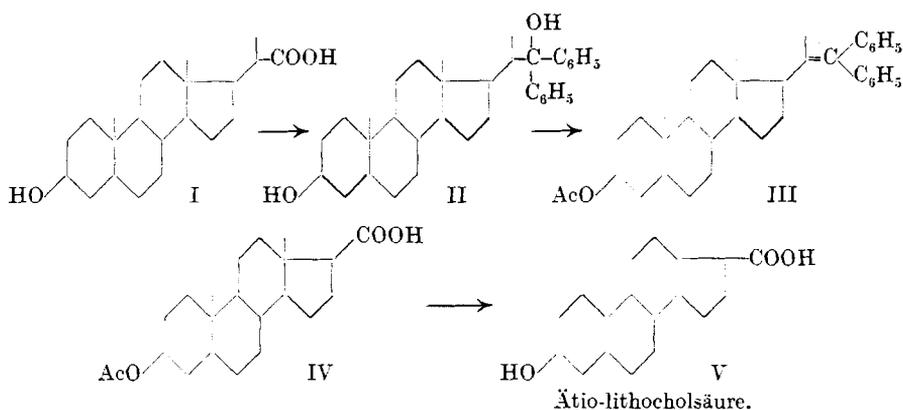
¹⁾ Ich verdanke dem *Fundusz Kultury Narodowej* ein Stipendium, das mir die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte.

²⁾ B. **68**, 1814 (1935).

³⁾ C. r. **156**, 1443 (1913); vgl. *Bouvet*, Bl. [4] **17**, 202 (1915).

⁴⁾ Z. physiol. Ch. **161**, 80 (1926).

⁵⁾ B. **68**, 1969 (1935).



Für den weiteren Abbau wurde der Methylester der Säure (I) in üblicher Weise mit Phenyl-magnesium-bromid umgesetzt. Das Diphenyl-carbinol (II) konnte nicht in reinem Zustand isoliert werden. Nach Acetylierung und Wasserabspaltung gelang aber die Gewinnung des acetylierten Diphenyl-äthylens (III) in reiner Form. Dieses Produkt krystallisiert im Gegensatz zu dem von *Butenandt*, *Westphal* und *Cobler*¹⁾ bereiteten ungesättigten Analogon sehr langsam und konnte erst nach chromatographischer Reinigung krystallisiert erhalten werden. Die Oxydation dieses Stoffes mit Chromsäure²⁾ gab in ca. 12% Reinausbeute die acetylierte Ätio-lithocholsäure (IV). Alkalische Verseifung gab die freie Ätio-lithocholsäure (V).

Experimenteller Teil.

Für die Versuche stellte uns Herr Prof. *Ruzicka* 30 g rohe Lithocholsäure zur Verfügung, für die auch hier bestens gedankt werden soll. Sie wurde über das Natriumsalz, dann durch Umkrystallisieren aus verdünntem Aceton gereinigt. Da die letzte Reinigung mit recht grossem Materialverlust verbunden ist, wurde sie nicht zu weit fortgesetzt und auch Material verwendet, das einen um ca. 10° zu tiefen Smp. zeigte. Es wurde mit Diazomethan in den Methylester übergeführt, von dem ein Teil in Krystallen vom Smp. ca. 90°, ein Teil ölig erhalten wurde. Beide wurden mit Methyl-magnesium-bromid³⁾ (aus 6 g Magnesium für 9 g Ester) ins Nor-epi-koprostan-diol übergeführt und in dieser Stufe gereinigt. Sowohl aus dem krystallisierten, wie aus dem öligen Ester wurde dasselbe Produkt erhalten. Insgesamt wurden 9 g reines Nor-epi-koprostan-diol (dreimal aus Methanol umkrystallisiert) erhalten. Das Produkt schmolz bei 144—146° korr., erstarrte bei weiterem Erwärmen bald wieder und schmolz erneut bei 155—156° korr. (*Reindel* und *Niederländer* geben nur einen Smp. 141—142° an). Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet und dann kurz im Hochvakuum geschmolzen.

4,093 mg Subst. gaben 12,02 mg CO₂ und 4,38 mg H₂O
 C₂₈H₄₆O₂ Ber. C 79,92 H 11,88%
 Gef. „ 80,09 „ 11,97%

¹⁾ B. **67**, 1611 (1934); vgl. *Butenandt*, *Fleischer*, B. **70**, 96 (1937).

²⁾ *Wieland*, *Schlichting* und *Jacobi*, Z. physiol. Ch. **161**, 80 (1926); *Tschesche*, B. **68**, 1815 (1935).

³⁾ Herstellung vgl. *Helv.* **20**, 3 (1937). Eine Verseifung zur Entfernung von unveränderter Lithocholsäure erwies sich als unnötig, da keine vorhanden war.

Die 9 g Diol gaben nach *Reindel* und *Niederländer* ungefähr 10 g Acetat und hieraus 4 g reine Acetyl-nor-lithocholsäure vom Smp. 179—180° korr. Die daraus durch kurze Verseifung erhältliche freie Nor-lithocholsäure zeigte, nach Umkrystallisieren aus Aceton, wie angegeben, einen doppelten Smp. 172—174° korr. unter Wiedererstarrung zu langen Nadeln, die erneut bei 186—187° korr. schmolzen. Durch Einwirkung von Diazomethan wurde der Nor-lithocholsäure-methylester (3,5 g) erhalten, der aus Methanol mit einer Spur Wasser in glänzenden Nadeln vom Smp. 117—118° korr. krystallisierte. Die 3,5 g dieses Esters gaben mit Methyl-magnesium-bromid (15 Stunden in Ätherlösung gekocht) 3,2 g reines, aus Methanol umkrystallisiertes Bis-nor-epi-koprostandiol vom Smp. 206—208° korr.; in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Reindel* und *Niederländer* (Smp. 196—197 unkor.). Nach Acetylierung und Oxydation mit Chromsäure wurden 1,3 g aus Essigsäure umkrystallisierte Acetyl-bis-nor-lithocholsäure vom Smp. 213—219° korr. erhalten und daraus die freie Oxsäure (I) (Smp. 219—226° korr.) und deren Methylester (1,1 g aus Methanol vom Smp. 163—164° korr. nach *Sintern* bei 152°).

1,1-Diphenyl-methyl-(3-acetoxy-ätiocolyl)-äthylen (III).

Aus 1 g Magnesium, 4 g reinem Brombenzol und 20—30 cm³ abs. Äther wurde Phenyl-magnesium-bromid hergestellt und in die ständig siedende Lösung die trockene Lösung von 0,7 g Bis-nor-lithocholsäure-methylester in 30 cm³ Toluol zufließen gelassen. Darauf wurde das Kühlwasser abgestellt, so dass der Äther allmählich verdampfen konnte und die Mischung zum Schluss noch eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Eis und gesättigter Ammoniumchloridlösung zerlegt, mit Äther aufgenommen und die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Natronlauge neutralgewaschen. Nach dem Trocknen mit Sulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende Diphenyl-carbinol zeigte keine Neigung zu krystallisieren; es stellte ein gelbliches dickes Öl dar. Es wurde daher mit 3 Teilen Pyridin und 2 Teilen Essigsäure-anhydrid über Nacht stehen gelassen. Nach Entfernung aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum bei 70° wurde in Äther gelöst und nochmals neutral gewaschen. Der Ätherrückstand konnte nicht krystallisiert erhalten werden. Er wog 1 g und wurde mit 5 cm³ reinstem Eisessig 3 Stunden unter Rückfluss (Schliffkqlden) gekocht. Nach Entfernung der Hauptmenge des Eisessigs im Vakuum wurde in Äther gelöst und neutral gewaschen. Das Produkt konnte direkt nicht krystallisiert erhalten werden; es wurde daher chromatographisch gereinigt. Nach Entfernung aller Ätherreste im Vakuum wurde der Rückstand in 200 cm³ Pentan gelöst und über eine aus 20 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) mit Pentan hergestellte Säule filtriert und mit Portionen von je 150 cm³ Pentan nachgewaschen, die zunächst jede für sich abgedampft und geprüft wurden. Das erste Filtrat und die erste Waschlösung enthielten nur etwas Diphenyl. Die folgenden 7 Lösungen gaben einen farblosen harzigen Rückstand (insgesamt ca. 0,5 g, die später vereinigt wurden, da überall dasselbe Produkt enthalten war). Weiter

war mit Pentan nichts mehr zu eluieren. Es wurde zur Sicherheit noch mit Pentan-Benzol-Gemischen steigender Benzol-Konzentration, schliesslich noch mit Benzol allein sowie mit Aceton eluiert; diese Auszüge gaben aber kein brauchbares Produkt mehr. Das oben erwähnte, aus Pentan erhaltene farblose Harz krystallisierte nach Zusatz weniger Tropfen Eisessig allmählich. Die abgenutzten und mit wenig Eisessig gewaschenen Krystalle schmolzen bei 161—163° korr. nach vorherigem Sintern bei ca. 157°. Ausbeute 0,32 g.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum zuerst bei 110° getrocknet und hierauf noch kurz geschmolzen.

4,495 mg Subst. gaben 13,81 mg CO₂ und 3,64 mg H₂O

C ₃₆ H ₄₆ O ₂	Ber. C 84,65	H 9,08%
	Gef. „ 84,47	„ 9,14%

Das Produkt ist sehr hygroskopisch und musste daher im Schweinchen gewogen werden, nach Schmelzen im Hochvakuum.

Acetyl-ätio-lithocholsäure (IV).

314 mg obigen Diphenyl-äthylens wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und mit der Lösung von 314 mg Chromtrioxyd in einer Spur Wasser und 10 cm³ Eisessig (in beiden Fällen gegen Chromsäure beständiger Eisessig) versetzt und 5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde die Hauptmenge des Eisessigs im Vakuum verdampft (Badtemp. 40°). Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Schwefelsäure und Wasser gewaschen und hierauf mit wässriger Sodalösung erschöpfend ausgezogen. Die trüben Sodalösungen pasierten noch einen Scheidetrichter mit frischem Äther und wurden mit Salzsäure angesäuert. Die als Trübung abgeschiedene Säure wurde mit Äther gesammelt. Das bei 90—150° schmelzende Rohprodukt wurde zuerst im Hochvakuum bei 0,01 mm und bis 200° Badtemperatur sublimiert und aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Erhalten wurden ca. 20 mg reinstes Produkt und noch ca. 10 mg, die um wenige Grade zu tief schmolzen, aber noch reine Oxysäure lieferten. Die reinste Probe schmolz bei 225—226° korr. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert.

3,537 mg Subst. gaben 9,45 mg CO₂ und 3,00 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₄ O ₄	Ber. C 72,87	H 9,46%
	Gef. „ 72,87	„ 9,49%

Der mit Diazomethan bereitete Methylester krystallisierte aus sehr wenig Methanol in rechteckigen Säulen vom Smp. 113—118°, für ein nochmaliges Umkrystallisieren war die Menge zu gering.

Ätio-lithocholsäure (V).

Durch Kochen der acetylierten Säure mit überschüssiger methyloalkoholischer Kalilauge während 30 Minuten, Zusatz von Wasser, Entfernen des Methanols im Vakuum und Ansäuern mit Salzsäure

wurde die freie Oxysäure abgeschieden, mit viel Äther ausgeschüttelt und nach dem Trocknen durch starkes Einengen krystallisiert. Zur Reinigung wurde aus Methanol oder aus viel Aceton durch Einengen umkrystallisiert. Zugespitzte flache Nadeln vom Smp. 273—275⁰ korr. unter Opakwerden bei ca. 120⁰. Die Säure ist in Methanol und Aceton ziemlich schwer löslich, noch schwerer in Äther und fast unlöslich in Petroläther. Die optische Drehung wurde in Dioxan bestimmt: $[\alpha]_D^{18} = +50^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1$ in Dioxan). Der mit Diazomethan bereitete Methylester krystallisierte aus Äther-Pentan in feinen Nadeln vom Smp. 141—142⁰ korr.

Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalyt. Laboratorium des Instituts (Leitung Privatdoz. Dr. M. Furter) von Hrn. Dr. H. Gysel ausgeführt.

Laboratorium f. organ. Chemie, Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

122. Über Bestandteile der Nebennieren-Rinde (X)¹⁾. Zur Kenntnis des Cortico-sterons²⁾

von T. Reichstein.

(27. VII. 37.)

In der VI. Mitteilung dieser Reihe wurde über die Isolierung der Substanzen H, J, K und L aus Extrakten von Rinder-Nebennieren berichtet. Biologisch geprüft wurden inzwischen vorläufig Substanz H und J. Hierbei zeigte es sich, dass Substanz H an epinephrectomierten Ratten eindeutige „Cortinwirkung“ aufwies. Beim *Everse-de Fremery*-Test war in der Dosierung von 1 mg pro Tag und Ratte volle Wirksamkeit festzustellen, mit 0,5 mg reagierten ungefähr die Hälfte der Tiere positiv, die Hälfte negativ. Substanz J war in dieser Beziehung wirkungslos³⁾. Substanz H wurde daher in grösserer Menge bereitet und genauer untersucht. — Zunächst zeigte es sich, dass die als Substanz H bezeichneten Krystalle noch nicht ganz rein waren. Sie stellten zur Hauptsache das Alkoholat einer einheitlichen Verbindung dar, enthielten jedoch noch eine geringe Beimengung einer hochschmelzenden Substanz, die für sich abgetrennt und in etwas grösserer Menge auch noch weiter aus den öligen Teilen der Fraktion C. 17. A. 3. isoliert werden konnte, und die als Substanz M bezeichnet wird.

¹⁾ Ich verdanke die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, sowie Materiallieferung und Tierversuche der *N. V. Organon*, Oss; weitere Tierversuche Herrn Prof. E. Laqueur, Amsterdam, und seinen Mitarbeitern.

²⁾ Einige Resultate dieser Untersuchungen wurden bereits in der 7. Mitteilung publiziert: *De Fremery, Laqueur, Reichstein, Spanhoff, Uyldeert*, *Nature* **139**, 26 (1937).

³⁾ Die Prüfung wurde von den Herren *P. de Fremery* und *R. W. Spanhoff* in Oss durchgeführt.