

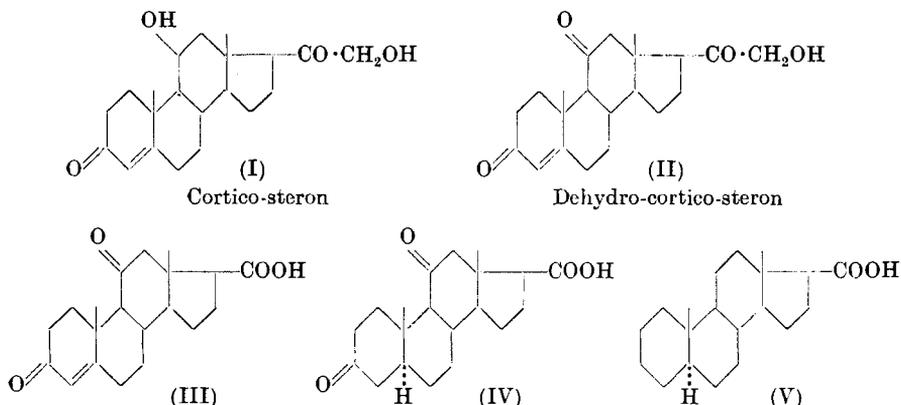
24. Über Bestandteile der Nebennieren-Rinde XV¹⁾

Überführung von Cortico-steron in Allo-pregnan

von Marguerite Steiger und T. Reichstein.

(21. I. 38.)

Von allen aus der Nebennieren-Rinde in reiner Form isolierten Verbindungen besitzen Cortico-steron und Dehydro-cortico-steron die stärkste Cortin-Aktivität. Für diese Stoffe sind die Formeln (I) und (II) vorgeschlagen worden²⁾³⁾. Diese Formeln sind jedoch nur zum kleinsten Teil wirklich bewiesen. Sie stützen sich zur Hauptsache auf die Annahme, dass dem Cortico-steron wahrscheinlich ein ähnlicher Bau und vor allem dasselbe Kohlenstoffgerüst zukommt wie den anderen aus Nebennieren isolierten Verbindungen, die 1 Atom Sauerstoff mehr enthalten als Cortico-steron. Für die Stoffe der C₂₁-O₅-Reihe ist durch Überführung in den Kohlenwasserstoff Androstan gezeigt worden⁴⁾, dass sie wirklich alle das sterioide Vierringsystem enthalten. Tatsächlich bewiesen war beim Cortico-steron bisher lediglich das Vorhandensein der Ketol-Seitenkette, der α, β -ungesättigten Ketongruppierung und einer sekundären Alkoholgruppe. Einen wichtigen Hinweis, dass die hypothetische Formel (I) wirklich richtig ist, gab zwar die Tatsache, dass auf künstlichem Wege berei-



¹⁾ Ein kurzer Auszug dieser Arbeit ist als 14. Mitteilung an die „Nature“ eingesandt worden. Die 13. Mitteilung findet sich in den Sitzungsberichten der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft 1937.

²⁾ E. C. Kendall, H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic **12**, 270 (1937) (Sitzung vom 28. April 1937); J. biol. Chem. **120**, 719 (1937).

³⁾ T. Reichstein, Helv. **20**, 953 (1937).

⁴⁾ T. Reichstein, Helv. **19**, 979 (1936); **20**, 978 (1937); Marguerite Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 817 (1937).

tetes Desoxy-cortico-steron¹⁾ eine ganz ähnliche biologische Wirksamkeit zeigt wie (I). Trotzdem war es natürlich erwünscht, die genannten Annahmen vor allem durch einen strengen Beweis für das Vorliegen des vermuteten Kohlenstoffgerüsts sicherzustellen.

Cortico-steron lässt sich mit verschiedenen Oxydationsmitteln leicht zu Säuren abbauen, mit Chromsäure wird beispielsweise eine Säure erhalten, der unter Zugrundelegung der Formel (I) für Cortico-steron die Formel (III) zukäme²⁾³⁾. Diese lässt sich an der Doppelbindung hydrieren; der Dihydrosäure kommt demnach unter der genannten Voraussetzung die Formel einer Diketo-ätio-cholansäure oder Diketo-ätio-allo-cholansäure (IV) zu⁴⁾. Man sollte erwarten, dass sich aus dieser Säure durch Reduktion nach *Clemmensen* leicht Ätio-cholansäure resp. Allo-ätio-cholansäure (V) erhalten lässt. Wir haben diesen Versuch schon vor längerer Zeit durchgeführt. Mit den angewandten Mengen liess sich jedoch überhaupt kein krystallisiertes Reduktionsprodukt erhalten. Dies war nach dem relativ glatten Verlauf der *Clemmensen*-Reduktion bei der Überführung eines entsprechenden Triketons dieser Reihe in Androstan⁵⁾ auffallend.

Hingegen konnte auf folgendem kleinen Umweg der Nachweis des angenommenen Ringsystems doch erbracht werden: Cortico-steron (I) wurde zunächst vollständig mit Platin hydriert, wobei ein Tetrol (VI) erhalten wurde, das schon von *Kendall* und Mitarbeitern^{2b)} in derselben Weise bereitet worden war. Ob es sterisch ganz einheitlich ist, wurde nicht geprüft. Nach den folgenden Umsetzungen zu schliessen, gehört die Hauptmenge jedoch mit Sicherheit der Allo-Reihe (Cholestanreihe) an. Durch Oxydation mit Perjodsäure wurde ein Aldehyd erhalten, dem die Formel (VII) zukommen muss und der auch nicht völlig gereinigt, sondern gleich mit Methylmagnesium-bromid umgesetzt wurde. Das entstehende Triol (VIII) wurde mit Chromtrioxyd oxydiert, wobei ein Triketon (IX) vom Smp. 212—216° korr. erhalten wurde, das einen durchaus einheitlichen Eindruck macht. Dieses Triketon wurde endlich einer *Clemmensen*-Reduktion unterworfen, wobei in guter Ausbeute ein Kohlenwasserstoff entstand, der zunächst flüssig blieb und mit Tetranitromethan noch starke Gelbfärbung zeigte. Nach einer Vorreinigung durch Destillation im Vakuum wurde dieses Rohprodukt mit Platin in Eisessig hydriert und über Aluminiumoxyd filtriert, worauf ein

¹⁾ *Marguerite Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1164 (1937).*

²⁾ a) *H. L. Mason, C. S. Myers, E. C. Kendall, J. biol. Chem. 114, 613 (1936).*

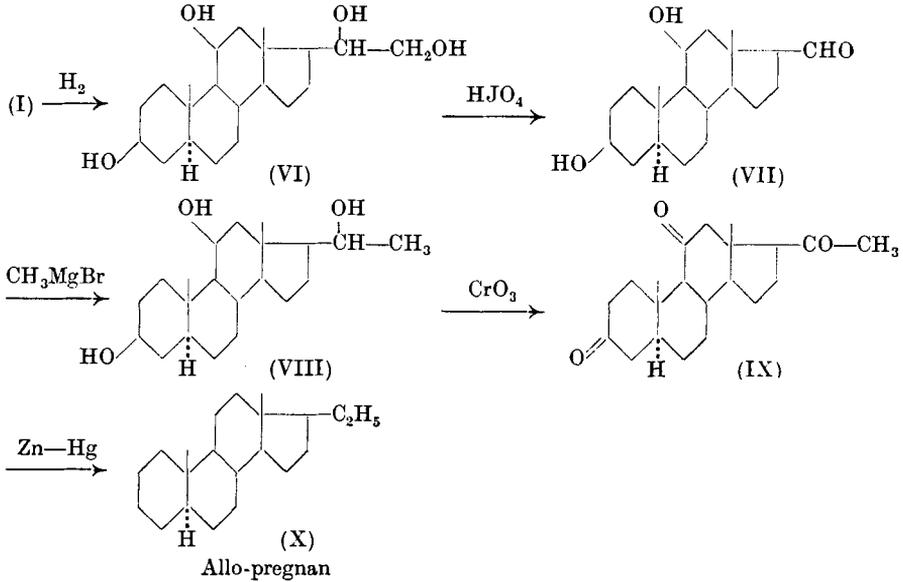
b) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. biol. Chem. 120, 719 (1937).*

³⁾ *T. Reichstein, Helv. 20, 953 (1937).*

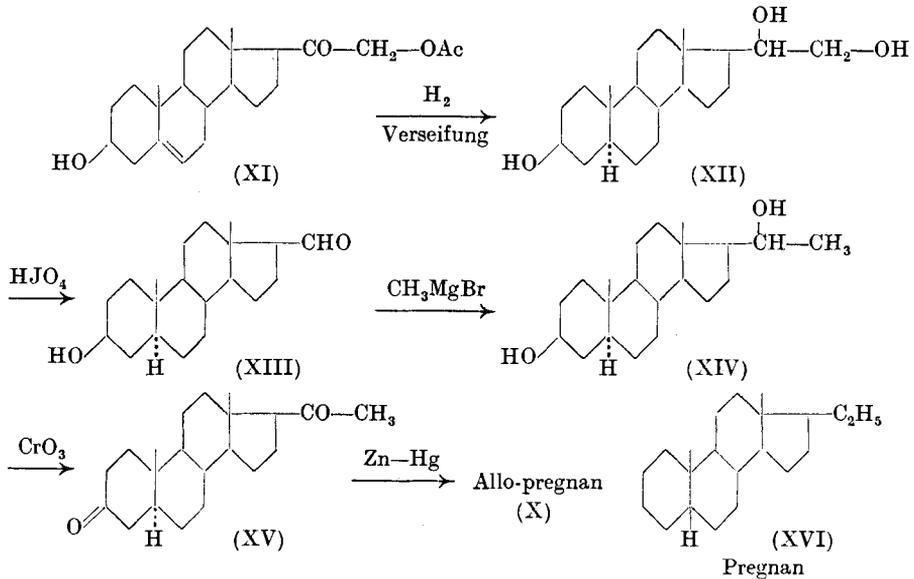
⁴⁾ Nachdem nunmehr bewiesenen Hydrierungsverlauf beim Cortico-steron (vgl. weiter unten) dürfte diese Säure wirklich der allo-Reihe angehören, wie dies auch *Kendall* und Mitarbeiter, *J. biol. Chem. 120, 719 (1937)*, schon vermuten.

⁵⁾ *T. Reichstein, Helv. 19, 979 (1936).*

Teil in Krystallen vom Smp. 84—85° erhalten wurde. Nach der Mischprobe handelt es sich um Allo-pregnan (X).



Denselben Kohlenwasserstoff konnten wir ausgehend von Δ^5 -3-Oxy-21-acetoxy-pregnenon-20 (XI)¹⁾ auf einem ganz analogen Weg gewinnen, der aus der folgenden Formelreihe genügend ersichtlich ist:



¹⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1164 (1937).

Das auf diesem Wege erhaltene Allo-pregnan-dion-3,20 war erwartungsgemäss nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit einem nach *Butenandt* und *Westphal*¹⁾ erhaltenen Präparat.

Das auf diesem Wege erhaltene Allo-pregnan (X) schmolz bei 84,5—85° und gab bei der Mischprobe mit dem aus Cortico-steron erhaltenen Material keine Depression. Es zeigte eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{21} = +12,7^\circ$ ($c = 1,264$ in Chloroform). Diese Werte liegen sehr nahe an denjenigen, die *Butenandt*²⁾ für den isomeren Kohlenwasserstoff Pregnan (XVI) fand. Er gibt einen Smp. von 83,5° und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +19,6^\circ$ (in Chloroform) an. Eine entsprechend seinen Angaben hergestellte Probe zeigte den Smp. 82—83° und die angegebene Drehung, doch geben Pregnan und Allo-pregnan bei der Mischprobe eine starke Depression, sodass sie sich dadurch leicht voneinander unterscheiden lassen.

Das Kohlenstoffgerüst des Cortico-sterons ist somit bewiesen. Die Tatsache, dass im Laufe der genannten Umsetzungen ein Kohlenstoffatom zuerst abgesprengt und nachträglich wieder ersetzt wurde, ist ohne Belang; denn gerade das Vorhandensein der Ketolseitenkette $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ ist gut bewiesen und diese kann sonst nirgends so plaziert werden, dass bei der benützten Umsetzungsreihe nachträglich Allo-pregnan entsteht.

Nicht völlig gesichert sind in der Formel (I) jetzt nur noch die Keto-gruppe in 3-Stellung, die Doppelbindung in 4-Stellung und die sekundäre Hydroxylgruppe in 11-Stellung. Ferner ist die Konfiguration am Kohlenstoffatom 9 unsicher. Sie könnte umgekehrt sein, wie beim entstehenden Allo-pregnan für den Fall, dass die sekundäre Hydroxylgruppe sich wirklich in 11-Stellung befindet, da nach der Oxydation der letzteren eine Umlagerung am benachbarten Kohlenstoffatom Nr. 9, beispielsweise während der *Clemmensen*-Reduktion stattfinden könnte, analog wie dies für das Kohlenstoffatom 5 bei Derivaten der Hyo-desoxy-cholsäure von *Wieland* und Mitarbeitern³⁾ beobachtet wurde. Eine solche Konfiguration am neunten Kohlenstoffatom, die also von derjenigen an Cholestan- und Koprostan-derivaten abweicht, ist kürzlich von *Tschesche* und *Bohle*⁴⁾ für das Sarmentogenin angenommen worden. Es soll versucht werden, diese Einzelheiten noch genauer festzulegen. Immerhin ist es sehr wenig wahrscheinlich, dass Formel (I) korrigiert werden muss.

Nimmt man die cholestenon-artige Formel (I) als richtig an, so fällt besonders auf, dass bei der Hydrierung des Cortico-sterons

¹⁾ *A. Butenandt, U. Westphal, B. 67, 1440 (1934). Dieselben und W. Hohlweg, Z. physiol. Ch. 227, 84 (1934).*

²⁾ *A. Butenandt, B. 64, 2529 (1931).*

³⁾ *H. Wieland, E. Dane, C. Martius, Z. physiol. Ch. 215, 18 (1933). vgl. A. Windaus, A. 447, 233 (1926).*

⁴⁾ *R. Tschesche, K. Bohle, B. 69, 2497 (1936).*

ausschliesslich oder fast ausschliesslich Derivate der trans-(= Cholestan-)Reihe und keine oder nur Spuren solcher der cis-(= Koprostan-)Reihe gebildet werden. Etwas Analoges ist schon bei der Hydrierung des Adreno-sterons beobachtet worden¹⁾ und scheint auch bei der Hydrierung der Säure (III) zuzutreffen, wobei ein einheitliches Produkt entsteht, das offenbar ebenfalls der allo-Reihe angehört und dem daher Formel (IV) zukommt²⁾. Bisher wurde bei Verbindungen vom Cholestenon-typus gefunden, dass sie bei der Hydrierung fast ausschliesslich³⁾ oder wenigstens vorwiegend⁴⁾ Koprostan-Derivate liefern. Ein einheitlicher oder fast einheitlicher Hydrierungsverlauf zur Cholestan-Reihe ist bisher nur bei den aus Nebennieren isolierten Stoffen beobachtet worden. Entweder beeinflusst das in 11-Stellung angenommene Sauerstoffatom also den Gang der Hydrierung stark, oder es ist mindestens eine der oben genannten und als unsicher bezeichneten Einzelheiten der Corticosteron-Formel wirklich falsch.

Wir danken der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, und der *N. V. Organon*, Oss, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Die Säure (III)⁵⁾, die mit *Kendall's* „acid 1“⁶⁾ übereinstimmen dürfte, wurde zunächst bis zur Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen mit *Raney-Nickel* hydriert und hierauf mit 1,5 Mol Chromtrioxyd in Eisessig bei Zimmertemperatur oxydiert. Das Oxydationsprodukt wurde aus Aceton unter Zusatz von Äther umkrystallisiert und schmolz bei 279—282° korr. unter Zersetzung. Es dürfte die Formel (IV) besitzen, also zur allo-Reihe gehören und mit „acid 1A“ von *Kendall* und Mitarbeitern⁶⁾ identisch sein, die einen Smp. von 272—273° unkor. angeben und ebenfalls vermuten, dass die Säure der allo-Reihe angehört.

2 g Zinkwolle wurden mit 2 g Quecksilber(II)chlorid amalgamiert und das Wasser gut abgeschwenkt. Dann wurden 40 mg der Säure (IV), 7 cm³ konzentrierte, reine Salzsäure und 5 cm³ Eisessig zugesetzt. Unter schwachem Einleiten von Salzsäuregas wurde zwei Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt (Schliffkolben), worauf das Zink gelöst war. Es wurde hierauf nochmals

¹⁾ *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 817 (1937).*

²⁾ *E. C. Kendall, H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, J. biol. Chem. 120, 719 (1937).*

³⁾ *H. Grasshof, Z. physiol. Ch. 223, 250 (1934); L. Ruzicka, H. Brüngger, E. Eichenberger, J. Meyer, Helv. 17, 1414 (1934).*

⁴⁾ *A. Butenandt, L. Mamoli, B. 68, 1855 (1935); A. Butenandt, G. Fleischer, B. 68, 2095 (1935).*

⁵⁾ *T. Reichstein, Helv. 20, 1164 (1937).*

⁶⁾ *H. L. Mason, C. S. Myers, E. C. Kendall, J. biol. Chem. 114, 613 (1936); vgl. besonders ²⁾.*

2 g amalgamiertes Zink zugefügt und noch drei Stunden ebenso, aber im Ölbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde im Vakuum zur Hälfte eingengt, mit etwas Wasser verdünnt und mit frisch destilliertem Äther ausgeschüttelt. Nach dem Waschen mit Wasser wurde die Lösung getrocknet, der Äther abdestilliert, Reste von Essigsäure im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum überdestilliert. Das Destillat wurde in Äther gelöst und mit wässriger Natronlauge mehrmals ausgeschüttelt. Es wurden nur Spuren unlöslicher Natriumsalze erhalten. Auch aus der alkalischen Lösung konnte nur eine sehr geringe Menge saurer Bestandteile isoliert werden, die nicht krystallisierten. Auch die neutralen Anteile krystallisierten nicht.

Allo-pregnan-tetrol-3, 11, 20, 21 (VI).

100 mg Platinoxid wurden in einer Mischung von 10 cm³ reinem Alkohol und 0,5 cm³ Eisessig vorhydriert. Dann wurden 200 mg Cortico-steron (I) zugegeben und bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme geschüttelt. Diese betrug 31,5 cm³, während sich 38,9 cm³ für drei Mol Wasserstoff berechnen. Nach der Filtration wurde im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt krystallisierte bald und zeigte einen Smp. von 205—217°, reduzierte aber alkalische Silberdiammin-Lösung nicht mehr. Zur Sicherheit wurde es im Autoklaven in Methylalkohol mit dem aus 0,4 g Nickel-Aluminium-Legierung bereiteten *Raney-Nickel* zwei Stunden bei 80° und 70 Atm. Wasserstoffdruck nachhydriert. Die vom Nickel durch Filtration befreite Lösung wurde mit der Lösung von 200 mg Kaliumhydroxyd 20 Minuten gekocht, mit der Lösung von 400 mg Kaliumbicarbonat in Wasser versetzt und im Vakuum nach Zugabe von etwas mehr Wasser bis zur reichlichen Krystallisation eingengt. Die abgenutzten, wolligen Nadeln wurden mit Wasser gewaschen und schmolzen bei 215—218° korr. Aus der Mutterlauge wurde noch eine weitere Menge derselben Reinheit erhalten. Ausbeute insgesamt 170 mg. Das Produkt dürfte identisch sein mit *Kendall's* „hexahydro-compound B“¹⁾, für welches er einen Smp. von 220—222,5° angibt.

Allo-pregnan-trion-3, 11, 20 (IX).

170 mg Tetrol (VI) wurden in 100 cm³ Methanol (reinst, frisch destilliert) gelöst, mit 200 cm³ Wasser und der Lösung von 165 mg Perjodsäure in wenig Wasser versetzt und 4 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf 150 cm³ eingengt und die ausfallenden Flocken mit frisch destilliertem Äther dreimal ausgeschüttelt. Die ätherischen Lösungen wurden mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Sulfat getrocknet und eingedampft. Der hinterbleibende rohe Aldehyd (VI) zeigte

¹⁾ Vgl. Anm. ²⁾ Seite 165.

einen Smp. von 159—178° korr. Er wurde nicht weiter gereinigt, sondern gleich in wenig warmem Toluol gelöst und in eine ätherische Lösung von Methyl-magnesium-bromid eingetragen, die wie folgt bereitet worden war:

1 g Magnesiumspäne wurden mit etwas Jod aktiviert und in einem Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflusskühler mit 50 cm³ trockenem Äther bedeckt. Nach Zugabe eines Jodkrystalls wurde durch ein Glasrohr, das durch den Kühler bis fast auf den Boden des Kolbens reichte, Methylbromid eingeleitet, das eine Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure passierte. Die Reaktion setzte bald ein. Nachdem alles Magnesium in Lösung war, wurde das Einleitungsrohr entfernt, die Mischung 5 Minuten lang gekocht, und hierauf wurde in der Wärme langsam die mit Äther verdünnte Toluollösung des Aldehyds zulaufen gelassen, wobei sofort eine Fällung entstand. Die Mischung wurde 20 Minuten unter Rückfluss gekocht, hierauf abgekühlt und auf eine Mischung von gesättigter Ammoniumchloridlösung und Eis gegossen. Es wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit Ammoniumchloridlösung, dann mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeeengt. Der Rückstand krystallisierte bei längerem Stehen, insbesondere bei Zugabe von etwas Wasser (Hydratbildung?). Das Rohprodukt stellte farblose Körner dar, die bei 172—179° korr. schmolzen; es handelt sich möglicherweise um ein Gemisch von Stereoisomeren. Eine Probe wurde aus Aceton unter Zusatz von Wasser umkrystallisiert und schmolz dann bei 177—188° korr. Insgesamt wurden 150 mg erhalten.

Die 150 mg Triol wurden in 10 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit der Lösung von 200 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ Eisessig 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die violette Lösung wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur von der Hauptmenge des Eisessigs befreit, der Rückstand mit 20 cm³ Wasser und etwas verdünnter Schwefelsäure versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Aus den Soda-Auszügen wurden nur 5 mg Säure erhalten, die bald krystallisierte. Die ätherische Lösung der neutralen Anteile wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus wenig Essigester umkrystallisiert. Es wurden 70 mg glänzende Körner vom Smp. 212—216° korr. erhalten. Das Material machte einen durchaus einheitlichen Eindruck; wegen der grossen Verluste wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet. Eine Probe wurde zur Analyse bei 0,005 mm und 190° Badtemperatur sublimiert.

2,981 mg Subst. gaben 8,389 mg CO₂ und 2,421 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₃ (330,25) Ber. C 76,32 H 9,15%
Gef. „ 76,38 „ 9,09%

Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +133^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,421$ in abs. Alkohol).

Allo-pregnan (X) aus (IX).

In einem Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflusskühler wurden 10 g Zinkwolle mit der wässrigen Lösung von 10 g Quecksilber(II)chlorid übergossen und 20 Minuten stehen gelassen. Das Wasser wurde hierauf abgegossen und die Reste möglichst abgeschleudert. Zum amalgamierten Zink wurden 60 mg des Triketons (IX) sowie 8 cm³ konzentrierte, reine Salzsäure gegeben und 5 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Dabei wurde durch ein Glasrohr, das durch den Kühler bis knapp über die Oberfläche der Flüssigkeit reichte, langsam Salzsäuregas eingeleitet. Nach der angegebenen Zeit war das Zink in Lösung gegangen. Die Lösung wurde im Vakuum zur Entfernung der Hauptmenge der Salzsäure leicht eingengt und hierauf mit Pentan ausgeschüttelt, das die auf der wässrigen Schicht schwimmenden Öltröpfchen leicht löste. Die Pentanlösung wurde mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im „Molekularkolben“ bei 0,05 mm und 120° Badtemperatur destilliert. Es wurden 45 mg farbloses Destillat erhalten, das Tetranitromethan in Pentanlösung stark gelb färbte. Es konnte nicht krystallisiert erhalten werden, auch nicht nach Filtration über Aluminiumoxyd in Pentanlösung. Die ganze Menge wurde daher in reinstem Eisessig gelöst und mit 30 mg hochaktivem Platinoxyd unter mehrmaliger Aktivierung mit Luft so lange hydriert, bis keine Spur Wasserstoff mehr aufgenommen wurde, was nach 16 Stunden der Fall war. Es wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt, mit Wasser versetzt und mit Pentan ausgeschüttelt. Die Pentanlösung wurde zuerst mit Wasser, dann mehrmals mit konz. Schwefelsäure gewaschen, bis diese sich nicht mehr gelblich anfärbte. Hierauf wurde noch mit Wasser und Soda gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog noch 37 mg. Er wurde in einem kleinen Gläschen, mit einem Tropfen Aceton bedeckt, zunächst über Nacht gut verschlossen bei 0° stehen gelassen, worauf reichliche Krystallabscheidung eingetreten war. Das Gläschen wurde hierauf in einen auf -15° abgekühlten Exsikkator gestellt, in dem sich auch ein kleiner Tonscherben zur Vorkühlung befand. Es wurde noch einen Tag bei dieser Temperatur stehen gelassen und hierauf im Kälteraum bei -15° auf den vorgekühlten Tonscherben gestrichen. Dieser blieb im Exsikkator zuerst über Nacht bei -15° stehen. Dann wurde der Exsikkator zunächst für einige Stunden bei 0° und zuletzt noch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die hierauf vom Tonscherben abgeschabten Krystalle schmolzen roh bei 72—79°. Durch Umkrystallisieren aus Aceton wurden 11 mg farbloser langgestreckter Blättchen erhalten, die teilweise schief abgeschnitten waren (wie langgestreckte Rhomboide). Sie schmolzen bei 84—85°.

Allo-pregnan (vgl. weiter unten) schmolz bei 84,5—85°, die Mischprobe bei 84—85°. Eine nach *Butenandt*¹⁾ hergestellte Probe des isomeren Pregnan schmolz nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton bei 82—83° und zeigte die spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{21} = +19,6^\circ$ ($c = 1,986$ in Chloroform), also denselben Wert wie der genannte Autor angibt. Die Mischprobe des aus Cortico-steron erhaltenen Allo-pregnans mit Pregnan schmolz bei 49—71°.

Allo-pregnan-dion-3, 20 (XV) aus Desoxy-cortico-steron-acetat (XI).

400 mg Desoxy-cortico-steron-acetat (XI)²⁾ wurden, wie beim Cortico-steron beschrieben, zuerst mit Platinoxid in 15 cm³ Alkohol unter Zusatz von 2 cm³ Eisessig hydriert. Es wurde hierauf wieder in Methanolösung mit *Raney*-Nickel aus 0,4 g Nickel-Aluminium-Legierung im Autoklaven fertig hydriert und durch 20 Minuten langes Kochen mit 250 mg Kaliumhydroxyd in Methanol fertig verseift. Das wie dort isolierte Produkt schmolz bei 216—218° korr. Es wurden 300 mg erhalten, die nicht weiter gereinigt wurden. Eine Probe wurde im Hochvakuum sublimiert, wobei sie knapp unter dem Schmelzpunkt übergang und hierauf bei 219° korr. schmolz. Ob eine einheitliche Verbindung oder ein Gemisch stereoisomerer Alkohole der Formel (XII) mit verschiedener Konfiguration in 20-Stellung vorliegt, wurde nicht weiter untersucht.

220 mg dieses krystallisierten Triols wurden in 160 cm³ reinstem Methanol gelöst, mit 220 cm³ Wasser und mit der Lösung von 185 mg Perjodsäure (= 1,2 Mol) versetzt und 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die klare Lösung wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und die abgeschiedene, flockige Fällung mit Äther gesammelt. Die Ätherlösung wurde mit Soda und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verblieben 180 mg Aldehyd (XIII) als farbloser Syrup, der aus wenig Methanol in glänzenden Körnchen krystallisierte, die bei ca. 92° schmolzen und bald darauf wieder zu linsenförmigen Krystallen erstarrten, die bei 143—145° schmolzen. Für die weitere Umsetzung wurde die ganze Menge inkl. der Mutterlauge verwendet.

Die 180 mg Aldehyd (XIII) wurden zur Trocknung in wenig Toluol gelöst und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und in die siedende Lösung von Methyl-magnesiumbromid eingetragen, die wie oben aus 1 g Magnesium bereitet worden war. Die Mischung wurde ½ Stunde leicht auf dem Wasserbad gekocht und wie bei der analogen Verbindung (VIII) aus Cortico-steron aufgearbeitet. Das durch Einengen der Ätherlösung krystallisiert erhal-

¹⁾ *A. Butenandt, B. 64, 2529 (1931).*

²⁾ *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1164 (1937).*

tene Produkt schmolz unscharf bei 178—190° korr. Es dürfte ein Gemisch der in 20-Stellung stereoisomeren Alkohole (XIV), nämlich Allo-pregnandiol-3 (β), 20 (β) vom Smp. 196° und Allo-pregnandiol-3 (β), 20 (α) vom Smp. 218° sein¹). Erhalten wurden 180 mg.

Die 180 mg Allo-pregnandiol-Gemisch wurden in 18 cm³ Eisessig gelöst, mit der Lösung von 180 mg Chromtrioxyd in 18 cm³ Eisessig vermischt und 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung ergab hier als Neutralteil 100 mg Krystalle (aus Äther) vom Smp. 200—202° korr. Eine nach *Butenandt* und Mitarbeitern²) bereitete Probe von Allo-pregnandion-3,20, die ebenfalls einmal aus Äther umkrystallisiert war, zeigte denselben Schmelzpunkt und gab bei der Mischprobe keine Depression. Daneben wurde eine geringe Menge einer Säure erhalten, die bei 258—261° schmolz und sich mit 3-Keto-ätio-allo-cholansäure identisch erwies. Der Methylester schmolz bei 176—180°.

Allo-pregnan (X).

140 mg Allo-pregnandion-3,20 (XV) wurden mit 5 g amalgamierter Zinkwolle und 20 cm³ konzentrierter, reiner Salzsäure unter ständigem Überleiten von Salzsäuregas, wie beim analogen Triketon (IX), 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das mit Pentan gesammelte Produkt wurde nach analoger Vorreinigung im Hochvakuum bei 0,005 mm und 120—135° Badtemperatur destilliert. Es gab eine starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Trotzdem liess es sich aus Aceton unter Zusatz von Methanol direkt krystallisieren. Die ölig verbleibenden Mutterlaugen ergaben jedoch nach der Hydrierung mit Platinoxid und Eisessig noch eine weitere, erhebliche Menge. Im ganzen wurden 43 mg (= 34%) erhalten. Das zweimal aus Aceton umkrystallisierte Produkt zeigte einen Smp. von 84,5—85° sowie eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{21} = +12,7^{\circ}$ ($c = 1,264$ in Chloroform). Es gab in Pentanlösung mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Die aus Aceton erhaltenen Krystalle stellen meist sehr dünne, langgestreckte, rhomboidal begrenzte Blättchen dar. Zur Analyse wurde eine Probe in Pentanlösung mit konz. Schwefelsäure gereinigt, mit Wasser und Soda gewaschen, eingedampft, nochmals umkrystallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Der Schmelzpunkt war unverändert.

3,020 mg Subst. gaben	9,70 mg CO ₂	und	3,40 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₃₆ (288,3)	Ber. C 87,42	H 12,58%	
	Gef. „ 87,59	„ 12,60%	

¹) Vgl. die Tabelle von *R. E. Marker, O. Kamm, E. L. Wittle, T. S. Oakwood, E. J. Lawson, J. F. Laucius*, *Am. Soc.* **59**, 2291 (1937), auch bezüglich früherer Literatur und Nomenklatur.

²) *A. Butenandt, U. Westphal, W. Holthweg*, *Z. physiol. Ch.* **227**, 84 (1934).

Zum Vergleich wurde Pregnan aus Pregnan-dion-3,20¹⁾ bereitet. 220 mg Pregnan-dion vom Smp. 123⁰ wurden mit 15 g amalgamierter Zinkwolle und 10 cm³ konz. Salzsäure wie oben 5 Stunden unter Überleiten von Salzsäuregas erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 120 mg aus Aceton umkrystallisiertes Pregnan, das bei 82—83⁰ schmolz. Die Mischprobe mit obigem Allo-pregnan schmolz bei 50—71⁰, gab also eine sehr deutliche Depression. Die aus Aceton erhaltenen Pregnankrystalle sind mehr nadelig ausgebildet mit beidseitig zugespitzten Enden.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung Priv. Doz. Dr. M. Furter) ausgeführt.

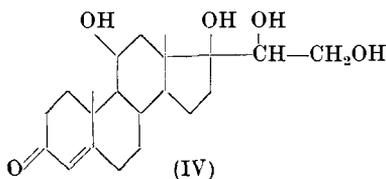
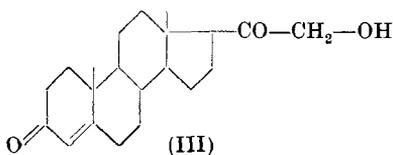
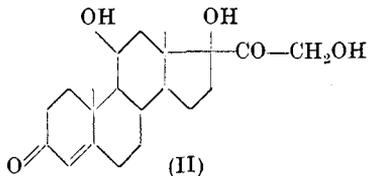
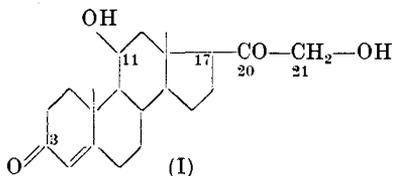
Laboratorium für Organische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

25. Über Bestandteile der Nebennieren-Rinde XVI²⁾ und Synthese des Δ^4 -Pregnen-diol-20,21-ons-3

von Marguerite Steiger und T. Relehslein.

(21. I. 38.)

Aus Rinder-Nebennieren wurden bisher verschiedene Substanzen isoliert, die das Kohlenstoffgerüst des Pregnans enthalten. Einige derselben besitzen im Tierversuch „Cortin-Aktivität“. Der bisher wirksamste Vertreter ist das Cortico-steron, dem mit hoher Wahrscheinlichkeit die Formel (I) zukommt³⁾. Es enthält die Ratteneinheit⁴⁾ ungefähr in 0,8 mg.



¹⁾ A. Butenandt, B. **64**, 2529 (1931).

²⁾ 15. Mitteilung siehe Helv. **21**, 161 (1938).

³⁾ Vgl. ²⁾, sowie „Nature“, **141**, 202 (1938).

⁴⁾ Für die Ratteneinheit gilt hier immer der Test nach J. W. R. Everse, P. de Fremery, Acta Brev. Neerl. Physiol. **2**, 152 (1932). Die biologischen Auswertungen wurden von den Herren P. de Fremery und R. W. Spanhoff im Laboratorium der N. V. Organon, Oss, ausgeführt.