

On remarquera la parfaite concordance des valeurs extrêmes vers 3800 Å des mesures faites par *V. Henri* et par nous-mêmes.

La solution dans l'hexane étudiée par *Almasy* a une absorption plus forte pour 3750 Å que la solution alcoolique, mais la courbe est fortement descendante vers les grandes longueurs d'onde. En l'absence de valeurs pour la région que nous avons étudiée, il est impossible de faire une comparaison pour ce dernier dissolvant.

Au delà de 3800 Å, l'absorption diminue rapidement et régulièrement avec l'accroissement de la longueur d'onde, sauf dans la région 3870 à 3920 Å, où apparaît un palier peu marqué.

Ainsi, dans l'ultra-violet proche et dans le violet, l'absorption est très faible; mais elle possède cependant encore une valeur appréciable, ce qui explique les actions photochimiques observées. Pour la longueur d'onde 4080 Å, appartenant à la partie violette du spectre, l'absorption, représentée par le coefficient d'extinction, est de plus de 1000 fois inférieure à celle correspondant (d'après la courbe de *V. Henri* relative aux solutions dans l'alcool) à 3660 Å, la longueur d'onde la plus grande utilisée par *Baeckström* dans ses essais photochimiques sur l'aldéhyde benzoïque.

Les résultats de nos mesures nous seront utiles dans l'étude que nous avons entreprise sur l'oxydation photochimique, en lumière violette, de l'aldéhyde benzoïque.

Laboratoire de Chimie technique, théorique et d'Electrochimie
de l'Université de Genève. Décembre 1938.

14. Steroidalkohole mit semicyclischer Doppelbindung

von *K. Miescher* und *C. Scholz*.

(23. XII. 38.)

Im Jahre 1937 wurde fast gleichzeitig von zwei Arbeitskreisen¹⁾ die interessante Mitteilung gemacht, dass es ihnen gelungen sei, an Ketone der Cyclopentano-phenanthrenreihe nach der bekannten Reaktion von *Nef*²⁾ Acetylen oder Acetylderivate anzulagern. Der erste so dargestellte Körper war das Äthynyl-androsten-diol, welches zufolge seiner dreifachen Bindung in der Seitenkette an C₁₇ zu mannigfacher Umwandlung befähigt ist. So wurden partielle und vollständige Hydrierung zur Vinyl- bzw. Äthyl-Gruppe mit Erfolg durchgeführt³⁾⁴⁾. Ebenso wurden Hydroxyl- und Oxido-Gruppen an die ungesättigte Seitenkette angelagert⁴⁾.

¹⁾ *L. Ruzicka* und *K. Hofmann*, *Helv.* **20**, 1280 (1937); *J. Kathol, H. Logemann* und *A. Serini*, *Naturwiss.* **25**, 682 (1937). ²⁾ *A.* **308**, 264 (1899).

³⁾ *L. Ruzicka, K. Hofmann* und *H. F. Meldahl*, *Helv.* **21**, 371, 597 (1938).

⁴⁾ *J. Kathol, H. Logemann* und *A. Serini*, *Naturwiss.* **25**, 682 (1937); *H. H. Inhoffen*, *Z. angew. Ch.* **51**, 173 (1938).

Auch unser Laboratorium befasst sich schon seit einiger Zeit, ausgehend vom 3*t*-Dehydro-androsteron, mit dem Aufbau von Steroidhormonen, die Seitenketten in 17-Stellung besitzen¹⁾. In diesem Zusammenhange wurde neuerdings die Herstellung von 21-Aldehyden der Pregnan- bzw. Pregnenreihe in Angriff genommen zur Prüfung ihrer Wirkung im Vergleich zu Desoxy-corticosteron und anderen Rindenhormonen mit Oxyketongruppen. Aus naheliegenden Gründen gewinnen in dieser Hinsicht auch solche 21-Aldehyde besonderes Interesse, welche α,β -ungesättigt sind oder benachbart zum Aldehydestauerstoffhaltige Gruppen, z. B. Hydroxyl-, Keto- oder Oxidogruppen aufweisen. Soeben berichten *Butenandt* und *Peters*²⁾ über die Gewinnung eines 17-Oxy-21-aldehydes, den sie aus 17-Allyl-testosteron durch Anlagerung von Hydroxylgruppen an die Allyldoppelbindung und nachfolgende Aufspaltung nach *Criegee* erhalten, einem Wege, der auch von unserem Laboratorium beschritten wurde³⁾. Unter diesen Umständen teilen wir nachfolgend schon jetzt unsere Ergebnisse über die Bildung α,β -ungesättigter 21-Alkohole der Pregnenreihe mit, welche als Zwischenprodukte zur Herstellung entsprechender Aldehyde dienen.

Zur Erreichung unseres Zieles schien uns die schon seit langem bekannte Reaktion von *Barbier*⁴⁾ 5) aussichtsreich. Dieser Autor liess auf tertiäre Vinylalkohole Acetanhydrid oder andere schwach saure Mittel einwirken, wobei Isomerisierung zu den entsprechenden α,β -ungesättigten primären Alkoholen eintrat. Über solche Umlagerungen ist seither schon öfters⁶⁾, in neuester Zeit von *Dimroth*⁷⁾, berichtet worden.

Wir versuchten nun das bekannte Δ^5 -17-Vinyl-androsten-3*t*,17-diol ($\Delta^{5,20}$ -Pregnadien-3*t*,17-diol) (I)⁸⁾ in $\Delta^{5,6;17,20}$ -Pregnadien-3*t*,21-diol (II) überzuführen⁹⁾. Günstig erwies sich hierbei nach der Arbeitsweise von *Dimroth* die aufeinanderfolgende Einwirkung von Acetanhydrid und Trichloressigsäure. Aus dem Reaktionsgemisch liessen

¹⁾ *K. Miescher* und *H. Kägi*, Chem. and Indust. **57**, 276 (1938); Helv. **22**, 184 (1939); *K. Miescher* und *A. Wettstein*, Helv. **21**, 1317 (1938).

²⁾ *A. Butenandt* und *D. Peters*, B. **71**, 2688 (1938).

³⁾ Schweiz. Patentanmeldungen vom 1. VII. 1938, 14. XI. 1938 und 15. XI. 1938.

⁴⁾ C. r. **116**, 1200 (1893).

⁵⁾ *J. Bertram* und *E. Gildemeister*, J. pr. [2] **49**, 192 (1894).

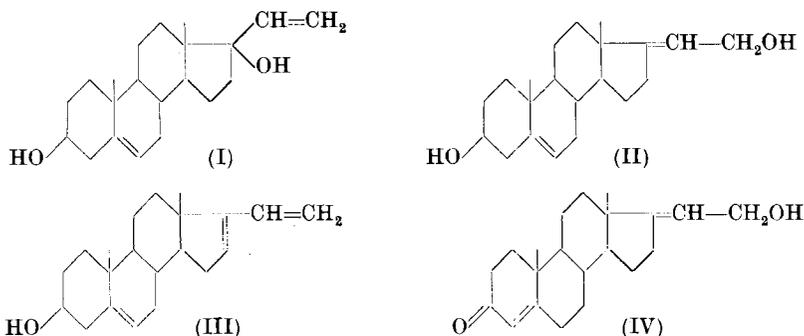
⁶⁾ *F. G. Fischer* und *K. Löwenberg*, A. **475**, 183 (1929); *R. G. Gould* und *A. F. Thompson*, Am. Soc. **57**, 340 (1935); *K. Stephan*, J. pr. [2] **58**, 109 (1898); *L. Ruzicka*, Helv. **6**, 492 (1923).

⁷⁾ B. **71**, 1333 (1938).

⁸⁾ *J. Kathol*, *W. Logemann* und *A. Serini*, Naturwiss. **25**, 682 (1937); *L. Ruzicka*, *K. Hofmann* und *H. F. Meldahl*, Helv. **21**, 371, 599 (1938); *H. H. Inhoffen*, *W. Logemann*, *W. Hohlweg* und *A. Serini*, B. **71**, 1032 (1938).

⁹⁾ Derartige Umlagerungen bilden den Gegenstand einer Schweizerischen Patentanmeldung vom 30. IX. 1938. Anmerkung bei der Korrektur: Über analoge Versuche beim entsprechenden kerngesättigten Derivat berichten soeben *A. Serini* und *W. Logemann*, Naturwiss. **26**, 840 (1938).

sich 2 verschiedene Verbindungen in reiner kristallisierter Form gewinnen.



Die eine, verhältnismässig schwerlösliche Verbindung wurde durch Behandeln des Umlagerungsgemisches mit Methanol erhalten. Sie wies den Smp. 198—199° und die Summenformel $C_{21}H_{32}O_2$ auf. Beide Sauerstoffatome liessen sich schon bei Raumtemperatur in Pyridin mit Acetanhydrid verestern. Das Vorhandensein einer tertiären Hydroxylgruppe ist somit auszuschalten. Summenformel sowie allgemeines Verhalten sprechen dafür, dass in der Tat das gewünschte $\Delta^{5,6;17,20}$ -Pregnadien-3*t*,21-diol (II) vorliegt. Die andere Verbindung wurde aus den Mutterlaugen durch Chromatographie isoliert. Sie schmolz bei 125,5—126°. Sowohl die Analyse ($C_{21}H_{30}O$) als auch die Bildung eines Mono-acetates zeigen, dass es sich hier um das $\Delta^{5;16;20}$ -Pregnatrien-3*t*-ol (III) handelt, das offenbar durch einfache Wasserabspaltung aus dem Pregnadien-3*t*,17-diol (I) entstanden sein muss.

In ähnlicher Weise erhielten wir aus dem von *Ruzicka*¹⁾ beschriebenen 17-Vinyl-testosteron den isomeren primären Keto-Alkohol, das $\Delta^{4,5;17,20}$ -Pregnadien-21-ol-3-on (IV), von dem auch das Acetat hergestellt wurde. Ein Wasserabspaltungsprodukt wie in der Diol-Reihe konnte bis jetzt noch nicht kristallisiert erhalten werden.

Die Bildung einer semicyclischen Doppelbindung in 17,20-Stellung würde die Entstehung von *cis*,*trans*-Isomeren erwarten lassen, sofern sich wie bei Pregnadien-diol und Pregnadien-ol-on in 21-Stellung eine Hydroxylgruppe befindet. Bisher konnte jedoch jeweils lediglich nur eine der beiden möglichen Formen gewonnen werden.

Einen einfachen Beweis der Konstitution des $\Delta^{5,6;17,20}$ -Pregnadien-diols (II) glaubten wir auf folgendem Wege durch Überführung ins 3*t*-Dehydro-androsteron erbringen zu können: Acetylierung des Diols zum Diacetat, hierauf Bromierung der Kerndoppelbindung und Aufspaltung der semicyclischen Doppelbindung mit Ozon in Eisessig.

¹⁾ *Helv.* **21**, 597 (1938).

Nach erfolgter Entbromierung der Eisessiglösung mit Zink und Reacetylierung wurde ein Semicarbazon erhalten, das nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt demjenigen des 3*t*-Dehydro-androsteron-acetates entsprach. Jedoch liess die geringe entstandene Menge einen eindeutigen Entscheid nicht zu. Wir hoffen ihn aber durch Abbau des Pregnadien-21-ol-3-on (IV), sei es direkt oder indirekt, leichter erbringen zu können.

Experimenteller Teil.

Herstellung des $\Delta^{5,6;17,20}$ -Pregnadien-3*t*, 21-diol und des $\Delta^{5,16;20}$ -Pregnatrien-3*t*-ol aus Δ^5 -17-Vinyl-androsten-3*t*,17-diol (I).

a) $\Delta^{5,6;17,20}$ -Pregnadien-3*t*, 21-diol (II): In einem Schliffkölbchen mit Aufsatz und Calciumchloridrohr wurden 1 g Vinylandrosten-diol mit 6 cm³ Acetanhydrid 1 Stunde auf 100° im Ölbad erwärmt. Es trat nach einigen Minuten vollständige Lösung ein. Nach Ablauf der erwähnten Zeit liess man abkühlen, fügte eine Lösung von 1,4 g Trichloressigsäure in 2,8 cm³ Eisessig zu und hielt die Mischung 1½ Stunden bei 60°. Nunmehr wurde nach dem Abkühlen mit viel Wasser verdünnt und verschiedene Male mit Äther ausgeschüttelt. Die gesammelten ätherischen Auszüge wurden mit verdünnter Natronlauge — welche braun gefärbte Anteile entfernte — und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen das Lösungsmittel vertrieben. Es hinterblieb ein gelbliches Öl, das sich langsam verfestigte. Um eventuell gebildete Ester zu verseifen, wurde der Rückstand mit 20 cm³ einer 5-proz. Kaliumcarbonatlösung in 80-proz. Methanol 1 Stunde unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Hierauf neutralisierte man mit 2-n. Salzsäure und destillierte das Methanol unter zeitweiliger Zugabe von Wasser im Vakuum ab. Dabei bildete sich ein krystalliner Niederschlag. Es wurde filtriert und mit wenig Äther und Wasser auf der Nutsche nachgewaschen. Der Niederschlag bestand fast nur aus $\Delta^{5,6;17,20}$ -Pregnadien-3*t*,21-diol, welches durch mehrmalige Krystallisation aus Aceton, Methanol und Alkohol rein erhalten werden konnte. Smp. 198—199°.

4,947 mg Subst. gaben 14,44 mg CO₂ und 4,50 mg H₂O
 $C_{21}H_{32}O_2$ Ber. C 79,70 H 10,19%
 Gef. „ 79,61 „ 10,18%

Di-acetat: Eine Lösung von 130 mg Pregnadien-3*t*,21-diol in 1,5 cm³ Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden stehen gelassen. Durch Zufügen von Wasser krystallisierte das $\Delta^{5,6;17,20}$ -Pregnadien-3*t*,21-diol-diacetat aus, das in Methanol umgelöst wurde. Smp. 136,5—137°.

4,482 mg Subst. gaben 12,34 mg CO₂ und 3,64 mg H₂O
 $C_{25}H_{36}O_4$ Ber. C 74,94 H 9,07%
 Gef. „ 75,09 „ 9,09%

b) $\Delta^{5,16;20}$ -Pregnatrien-3*t*-ol (III): Das wässrige wie ätherische Filtrat des oben erhaltenen krystallinen Niederschlages von $\Delta^{5,6;17,20}$ -Pregnadien-3*t*, 21-diol (II) wurden vereinigt. Man trennte ab und zog die wässrige Schicht mit weiteren Mengen Äther aus. Nach Waschen, Trocknen und Entfernen des Äthers hinterblieb ein gelbliches Öl, das mit den eingeeengten Krystallisationsmutterlaugen des Pregnadien-3*t*, 21-diols zusammen chromatographiert wurde. Zu diesem Zwecke wurden die so anfallenden 640 mg in 60 cm³ Benzol gelöst, durch eine mit Benzol bereitete Säule von 20 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert und nach dem Durchlaufverfahren getrennt. Zur Elution wurden nachstehende Lösungsmittel in der angegebenen Reihenfolge verwendet: Benzol, Äther und Aceton, bzw. beim Übergang von einem Lösungsmittel zum anderen Gemische der beiden in wechselndem Verhältnis. Es wurde jeweils mit 25 cm³ Lösungsmittel eluiert, getrennt aufgefangen und eingedampft. Diejenigen Fraktionen, welche den gleichen Schmelzpunkt aufwiesen oder der Krystallform nach als gleich anzusprechen waren, wurden vereinigt. Auf diese Art wurden 2 Hauptfraktionen erhalten, und zwar mit Benzol-Äther eine solche vom ungefähren Smp. 120° (*Pregnatrien-3t-ol*) und mit Aceton weitere Mengen (Smp. 184—190°) des bereits vorher krystallisiert gewonnenen *Pregnadien-3t, 21-diols*.

Die vereinigten Krystallisate vom ungefähren Smp. 120° (250 mg) wurden mit Petroläther (60—70°) unter Rückfluss gelöst, von wenig flockigem Material (in Alkohol löslich) abfiltriert und stark eingengt. Die erhaltenen Krystalle wurden noch aus wässrigem Alkohol umgelöst. Das $\Delta^{5,16;20}$ -Pregnatrien-3*t*-ol (III) zeigte hierauf den scharfen und konstanten Smp. von 125,5—126°.

4,758 mg Subst. gaben 14,67 mg CO₂ und 4,28 mg H₂O
 $C_{21}H_{30}O$ Ber. C 84,49 H 10,14%
 Gef. „ 84,09 „ 10,06%

3-Acetat: Es wurde mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur hergestellt. Zur Reinigung krystallisierte man aus Methanol-Wasser um. Smp. 86,5—87°.

4,490 mg Subst. gaben 13,34 mg CO₂ und 3,80 mg H₂O
 $C_{23}H_{32}O_2$ Ber. C 81,12 H 9,48%
 Gef. „ 81,02 „ 9,47%

Umlagerung des 17-Vinyl-testosterons zu $\Delta^{4,5;17,20}$ -Pregnadien-21-ol-3-on (IV).

In ganz analoger Weise wie beim $\Delta^{5,17}$ -Vinyl-androsten-diol wurden 500 mg 17-Vinyl-testosteron zuerst mit Acetanhydrid und nachfolgend mit Trichloressigsäure behandelt. Daran schloss sich ebenfalls eine Verseifung der eventuell gebildeten Ester mit methanolischer Kaliumcarbonatlösung an. Nach erfolgter Aufarbei-

tung unter Verwendung von Äther als Extraktionsmittel, verblieb ein gelbes, mit Krystallen durchsetztes Harz. Es wurde über 10 g Aluminiumoxyd in benzolischer Lösung filtriert und nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Art und Reihenfolge der zum Eluieren verwandten Lösungsmittel waren gleich, wie sie beim Δ^5 -17-Vinyl-androsten-diol oben beschrieben wurden. Aus den mit Äther und Äther-Aceton eluierten Anteilen konnte durch Umlösen aus Petroläther oder wässrigem Methanol das $\Delta^{4,5:17,20}$ -Pregnadien-21-ol-3-on in reiner Form gewonnen werden. Es bildete Nadeln vom Smp. 138—139°. Ein Misch-Schmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial (141 bis 142°) zeigte starke Depression.

4,153 mg Subst. gaben 12,25 mg CO₂ und 3,57 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₂ Ber. C 80,21 H 9,62%

Gef. „ 80,47 „ 9,61%

21-Acetat: Die Darstellung erfolgte in der üblichen Weise mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur. Durch Umlösen aus Aceton-Wasser und Methanol-Wasser wurde es gereinigt. Smp. 107°.

5,360 mg Subst. gaben 15,24 mg CO₂ und 4,36 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₃ Ber. C 77,47 H 9,06%

Gef. „ 77,54 „ 9,11%

Die nicht veresterten Verbindungen haben die Eigenschaft, ausserordentlich hartnäckig Krystalllösungsmittel zurückzuhalten und müssen deshalb vor der Analyse besonders lange im Hochvakuum getrocknet bzw. sublimiert werden.

Die Analysen wurden in unserem analytischen Laboratorium von Herrn Dr. Gysel ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.