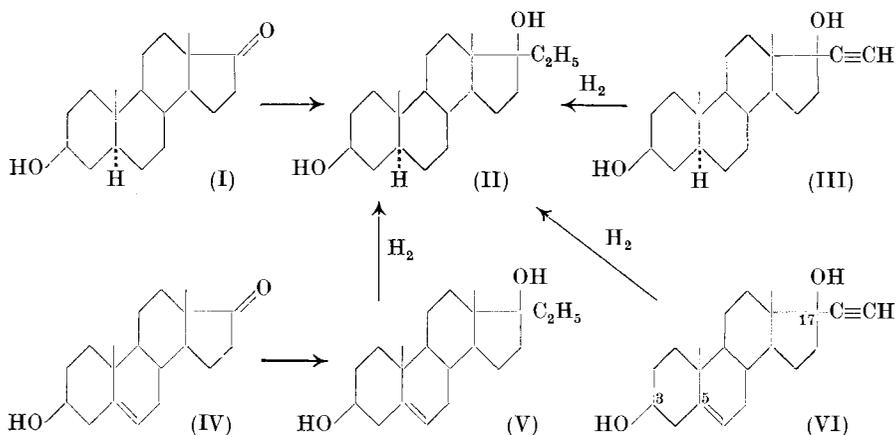


88. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe
(25. Mitteilung¹⁾)

Allo-pregnan-diol-(3,17)-Derivate der 17(β)-Reihe. Weiterer Beweis für die Zugehörigkeit der Substanzen P und K zur 17(β)-Reihe
von T. Reichstein und C. Meystre.

(1. IV. 39.)

Durch Einwirkung von Äthyl-magnesium-bromid auf trans-Androsteron (I) wird Allo-pregnan-diol-(3,17) (II) erhalten^{2a}), während dasselbe Keton (I) mit Acetylen in Gegenwart von metallischem Kalium oder Kalium-alkoholaten das Allo-pregnin-(20)-diol-(3,17) (III) liefert³). Aus dem entsprechenden ungesättigten Keton (IV), dem trans-Dehydro-androsteron, werden analog Pregnen-(5)-diol-(3,17) (V)^{2b}) und Pregnen-(5)-in-(20)-diol-(3,17) (VI)³) gewonnen. Besonders der letztgenannte Stoff (VI) hat erhebliches praktisches Interesse, da er sich in progesteronartig⁴) und cortinartig⁵) wirksame Substanzen umwandeln lässt.



¹) 24. Mittg. vgl. L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, *B. 66*, 626 (1939).

²) a) L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. R. Rosenberg, *Helv.* **18**, 1487 (1935).

b) L. Ruzicka, H. R. Rosenberg, *Helv.* **19**, 357 (1936).

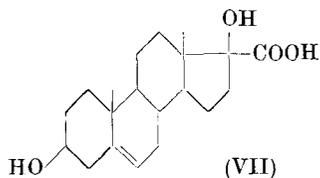
³) L. Ruzicka, K. Hofmann, *Helv.* **20**, 1280 (1937); J. Kathol, W. Logemann, A. Serini, *Naturwiss.* **25**, 682 (1937).

⁴) H. H. Inhoffen, W. Goldberg, *Naturwiss.* **26**, 96 (1938); L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl, *Helv.* **21**, 372 (1938); H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg, A. Serini, *B.* **71**, 1024 (1938).

⁵) A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand, *B.* **72**, 391 (1939).

Obwohl bei den genannten Reaktionen in 17-Stellung ein neues Asymmetriezentrum gebildet wird, mithin jedesmal die Möglichkeit zur Entstehung von zwei Isomeren gegeben ist, wurde bisher stets nur eine Form erhalten. Insbesondere wurde bei der im grösseren Masstab durchgeführten Bereitung von (VI) die Bildung einer einheitlichen Äthynylverbindung in ausgezeichneter Ausbeute beobachtet. Das Isomere kann sich bei dieser Reaktion daher bestenfalls in sehr kleiner Menge bilden.

Festgestellt ist ferner, dass alle genannten Verbindungen (II), (III), (V) und (VI) in 17-Stellung dieselbe Konfiguration besitzen, da (III), (V) und (VI) durch völlige Hydrierung in (II) übergeführt werden¹⁾. Es ist vorgeschlagen worden, diese zusammengehörige Serie als 17(α)-Reihe zu bezeichnen²⁾. Vor kurzem ist festgestellt worden³⁾, dass auch die in einheitlicher Form isolierte 3,17-Dioxy-ätio-cholen-(5)-säure (VII),



die als Hauptprodukt bei der Anlagerung von Blausäure an trans-Dehydro-androsteron-acetat und anschliessender Verseifung entsteht, ebenfalls der 17(α)-Reihe angehört.

Nun sind unter den aus Nebennieren isolierten Steroiden auch eine Anzahl solcher aufgefunden worden, die eine Oxygruppe in 17-Stellung tragen. Für einzelne derselben ist von *Reichstein* und *Gützi* (loc. cit.) bewiesen worden, dass sie in 17-Stellung die umgekehrte Konfiguration besitzen müssen wie die genannten, durch synthetische Methoden gewonnenen Vertreter. Es wurde die Vermutung ausgesprochen, dass möglicherweise alle bisher aus Nebennieren isolierten Steroide, soweit sie in 17-Stellung ein Hydroxyl tragen, der 17(β)-Reihe angehören⁴⁾.

Zur Prüfung dieser Frage, sowie zur Bereitung von Modell-Substanzen schien es erwünscht, die zwei entsprechenden Äthynyl-Verbindungen (VIII)⁵⁾ und (IX)⁵⁾ der 17(β)-Reihe kennenzulernen,

¹⁾ *L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl, Helv. 21, 597 (1938); T. Reichstein, K. Gützi, Helv. 21, 1188 (1938), Anm. 3.*

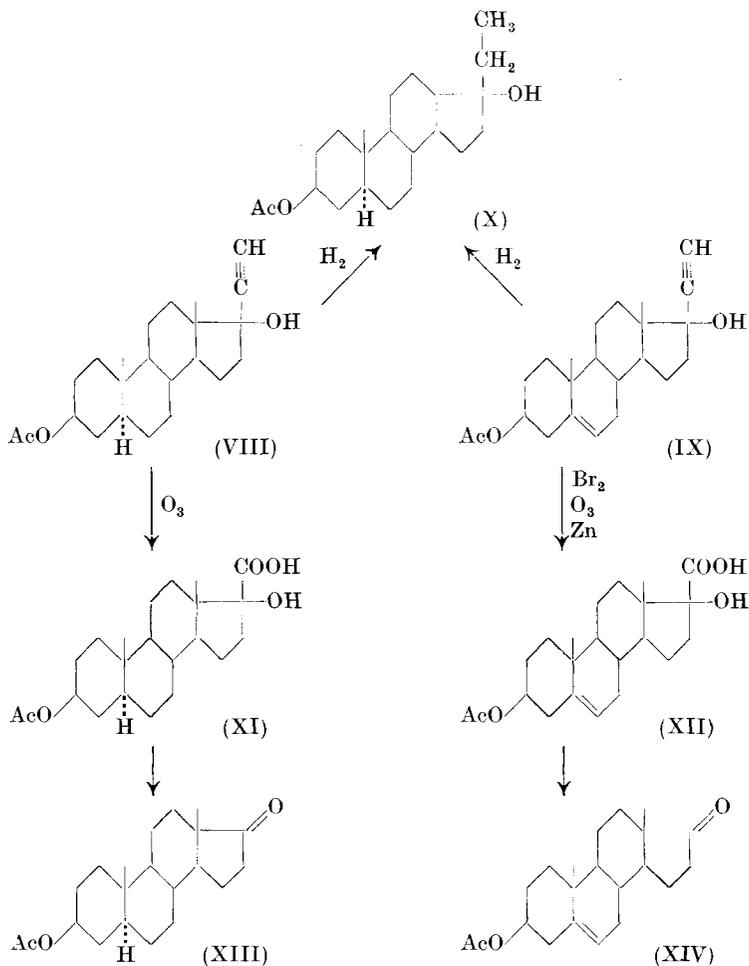
²⁾ *T. Reichstein, K. Gützi, Helv. 21, 1185 (1938).*

³⁾ *K. Miescher, A. Wettstein, Helv. 21, 1317 (1938), vgl. auch 22, 112 (1939).*

⁴⁾ Eine sichere Entscheidung ist allerdings heute nur für die Stoffe möglich, die in 11-Stellung keinen Sauerstoff enthalten.

⁵⁾ Es wurde früher diese Schreibweise für die 17(β)-Reihe vorgeschlagen, womit jedoch nichts über die wirkliche räumliche Anordnung ausgesagt werden soll. *Helv. 21, 1185 (1938).*

da sie sich besonders leicht umformen und mit bisher bekannt gewordenen Stoffen verknüpfen lassen.



Es wurde daher versucht, ob sich aus den Reaktionsprodukten, die bei der Anlagerung von Acetylen an (I) und (IV) entstehen, nicht kleine Mengen von (VIII) und (IX) gewinnen lassen.

Obwohl diese Versuche nach den erwähnten Literaturangaben wenig aussichtsreich erschienen, gelang die Isolierung der gesuchten Stoffe. Die Ausbeuten waren allerdings äusserst gering.

Die Trennung wurde in verschiedener Weise durchgeführt. Sie gelingt am besten, wenn man von einer Abscheidung der freien Oxy-Verbindungen (III) bzw. (IV) der α -Reihe, die jeweils die überwiegende Hauptmenge des Reaktionsproduktes darstellen, durch direkte Krystallisation absieht, da Steroide mit freien Hydroxylen in 3-Stel-

lung sehr häufig Mischkrystalle bilden. Das ganze rohe Reaktionsprodukt von (I) mit Acetylen wurde daher acetyliert und die Hauptmenge von (III) in Form des Mono-acetats durch direkte Krystallisation entfernt. Die unreinen Mutterlaugen wurden mit *Girard's* Reagens behandelt, um das jetzt angereicherte, nicht umgesetzte Ausgangsketon (I) zu entfernen. Nach nochmaliger Acetylierung und eventueller Entfernung weiterer Mengen des Acetats von (III) wurde das verbleibende Gemisch mit Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt, wobei das Acetat der β -Reihe stärker haftet und so weit angereichert werden kann, dass die völlige Reinigung durch Krystallisation gelingt. Ganz analog wurde das aus trans-Dehydroandrosteron (IV) mit Acetylen gewonnene Reaktionsprodukt verarbeitet. Hier gelang die Isolierung einer kleinen Menge der gesuchten Verbindung (IX) sogar bedeutend leichter¹⁾.

Wir geben nachstehend die Schmelzpunkte und Drehungen für die drei Stoffe (VIII), (IX) und (X) sowie die Schmelzpunkte der freien Dirole. Als Vergleich werden die Werte der Isomeren der 17(α)-Reihe angeführt. Die Verbindung (X) wird durch Hydrierung sowohl von (VIII) als von (IX) erhalten, wodurch die Zusammengehörigkeit bewiesen ist.

	17 α		17 β	
	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
Allo-pregnan-diol-(3-trans, 17x)	221—222 ^{0 2)}	—	174 ⁰ , erstarrt und schmilzt definitiv bis 187 ⁰	—
Allo-pregnan-diol-(3-trans, 17x)-3-mono-acetat	164—166 ^{0 3)}	$-8,9^0 \pm 2^0$	174—178 ⁰	$-20^0 \pm 2^0$
Allo-pregnin-(20)-diol-(3-trans, 17x)	255—257 ^{0 4)}	—	228—229 ⁰	—
Allo-pregnin-(20)-diol-(3-trans, 17x)-3-mono-acetat	205—207 ^{0 4)}	$-42,4^0 \pm 2^0$	174—175 ⁰	$+27^0 \pm 6^0$
Pregnen-(5)-in-(20)-diol-(3-trans, 17x)	240—242 ^{0 4)}	—	243—245 ⁰	—
Pregnen-(5)-in-(20)-diol-(3-trans, 17x)-3-mono-acetat	175—176 ^{0 4)}	$-100,3^0 \pm 2^0$	185—188 ⁰	$-26,3^0 \pm 2^0$

¹⁾ Die Chromatographie gibt noch andere krystallisierte Nebenprodukte, die aber nicht weiter untersucht wurden.

²⁾ Dieser Schmelzpunkt wurde bei Präparaten gefunden, die durch Hydrierung von Pregnen-(5)-in-(20)-diol-(3-trans, 17 α)-mono-acetat und Allo-pregnin-(20)-diol-(3-trans, 17 α)-mono-acetat gewonnen waren. Vgl. *T. Reichstein, K. Gützi, Helv. 21, 1188, Anm. 3 (1938)*; *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. R. Rosenberg, Helv. 18, 1487 (1935)* hatten 205⁰ gefunden. Vgl. auch *L. Ruzicka, H. R. Rosenberg, Helv. 19, 357 (1936)*.

³⁾ *T. Reichstein, H. Müller, C. Meystre, M. Sutter, Helv. 22, 741 (1939)*.

⁴⁾ *L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. 20, 1280 (1937)*.

Die Isolierung von (VIII) ist schwierig, da der Schmelzpunkt der β -Verbindung niedriger liegt als der des (α)-Isomeren, wie es ja immer mit Schwierigkeiten verbunden ist, einen in kleiner Menge vorhandenen Begleiter rein abzuscheiden, wenn sein Schmelzpunkt tiefer liegt als der des Hauptstoffes. Viel leichter gelingt die Isolierung von (IX), wo die Verhältnisse umgekehrt liegen. Dies dürfte auch einen Einfluss auf die erhaltenen Ausbeuten haben. Aus 32 g rohem Reaktionsprodukt von (I) mit Acetylen wurden insgesamt 24,8 g (III) und ca. 100 mg (VIII) erhalten; 3 g (I) wurden zurückgewonnen. 50 g (IV) lieferten 40 g (VI) und nach Zurückgewinnung von 4 g (IV) noch 160 mg (IX).

Sowohl die Acetate (VIII) und (IX) als die dazugehörigen freien Dirole geben mit ammoniakalischer Silbernitratlösung in wässrigem Methanol sofort die für Acetylene charakteristische Fällung. Der Beweis, dass die angegebene Konstitution richtig ist, dass es sich also wirklich um Stereoisomere von (III) und (VI) handelt, folgt aus folgendem Abbau, der gleichzeitig einen weiteren direkten Beweis für die Konfiguration der aus Nebennieren isolierten Substanzen P und K liefert:

Das Mono-acetat (VIII) liefert durch Spaltung mit Ozon und anschliessende alkalische Verseifung die 3-trans,17(β)-Dioxy-allo-aetiocholansäure (entsprechend XI), die sich als vollständig identisch mit der Säure erwies, die aus Substanz P mit Perjodsäure erhalten wurde¹⁾. Ausserdem entsteht bei der Ozonisierung noch trans-Androsteronacetat (XIII), womit die Konstitution gesichert ist. Überdies wurde die aus Substanz P erhaltene freie 3-trans,17(β)-Dioxy-allo-aetiocholansäure früher schon durch Oxydation mit Chromsäure in das bekannte Androstan-dion-(3,17) übergeführt (loc. cit.).

Ein analoger Abbau ist mit (IX) durchgeführt worden. *Ruzicka* und *Hofmann*²⁾ haben gezeigt, dass es beim entsprechenden Vertreter der 17(α)-Reihe (3-Mono-acetat von (VI)) gelingt, durch partielle Bromaddition die Doppelbindung in 5,6-Stellung zu schützen und durch anschliessende Ozonisierung und Entbromung zur 3-trans,17(α)-Dioxy-aetiocholen-(5)-säure zu gelangen. Diese Reaktionsfolge liess sich auch mit (IX) durchführen. Es wurde dabei einerseits das 3-Mono-acetat der 3-trans,17(β)-Dioxy-aetiocholen-(5)-säure (XII) und daneben durch weitergehende Oxydation entstandenes trans-Dehydro-androsteronacetat (XIV) erhalten. Die Bildung des letzteren stellt einen Konstitutionsbeweis dar.

Die den Verbindungen (VIII), (IX) und (X) entsprechenden freien Dirole der 17(β)-Reihe unterscheiden sich von den analogen Produkten (II), (III) und (VI) der 17(α)-Reihe dadurch, dass sie mit Digitonin

¹⁾ T. Reichstein, K. Gätzi, Helv. **21**, 1185 (1938).

²⁾ L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. **21**, 88 (1938).

unter den früher mitgeteilten Bedingungen¹⁾ sofort, schon in der Hitze, eine schwer lösliche Fällung geben. Auf diesen Umstand ist bereits früher hingewiesen worden. Auch von den Methyl-estern der 3-trans, 17-Dioxy-allo-aetio-cholan- und -cholen-(5)-säuren geben nur die zwei Vertreter der 17(β)-Reihe unter den genannten Bedingungen mit Digitonin eine Fällung. Es ist selbstverständlich, dass man solche Unterschiede nicht als Beweis für Konfigurationsermittlungen gelten lassen kann. Jedoch sind sie so deutlich ausgeprägt, dass sie als wertvolle Hinweise in solchen Fällen zu betrachten sind, in denen eine strenge Zuordnung noch nicht möglich ist.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, und der *N. V. Organon*, Oss, für Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Allo-pregnin-(20)-diol-(3-trans, 17(β))-3-mono-acetat (VIII).

Es lagen 32 g des rohen Anlagerungsproduktes von Acetylen an trans-Androsteron (I) vor, die zur Hauptsache aus Allo-pregnin-(20)-diol-(3-trans, 17(α)) (III) bestanden²⁾. Es wurde in vier Portionen weiterverarbeitet. Je 8 g wurden mit 24 cm³ abs. Pyridin und 16 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 40° eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen und eingedampft. Durch Lösen in Äther und Zusatz von Pentan wurden zunächst möglichst alle krystallisierbaren Anteile abgetrennt und diese nochmals aus Aceton umkrystallisiert. Total wurden 25 g reines Mono-acetat der 17(α)-Verbindung (III) erhalten, die bei 205—207° korr. schmolzen.

Die vereinigten Mutterlaugen (11 g) wurden im Vakuum völlig getrocknet, mit 8 g *Girard's* Reagens T³⁾, 80 cm³ Methanol und 8 cm³ Eisessig 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde auf -15° abgekühlt und mit 700 cm³ der auf -10° abgekühlten Mischung von Wasser und genau 95% der zur Neutralisation des benützten Eisessigs nötigen Menge Natronlauge in einem Guss versetzt. Es wurde bei tiefer Temperatur dreimal mit insgesamt 1,5 Liter Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden noch rasch mit Eiswasser gewaschen. Sie gaben nach dem Trocknen und Eindampfen 8 g ketonfreie Anteile. Die wässrigen Auszüge und Waschwässer wurden mit Salzsäure bis zu eben kongosäuren Reaktion und dann noch mit $\frac{1}{10}$ Volumen konz. Salzsäure versetzt, 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen gaben nach dem Neutralwaschen,

¹⁾ T. Reichstein, K. Gützi, *Helv.* **21**, 1185 (1938).

²⁾ Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel für Überlassung dieses Materials.

³⁾ A. Girard, G. Sandulesco, *Helv.* **19**, 1095 (1936).

Trocknen und Eindampfen 3 g rohes trans-Androsteron-acetat, das nach Reacetylierung und einmaligem Umkrystallisieren rein war.

Die 8 g ketonfreien Anteile wurden nochmals wie oben acetyliert, worauf sich noch 1,6 g reines α -Mono-acetat durch direkte Krystallisation abscheiden liess. Die verbleibenden Mutterlaugen (6,4 g) wurden in 3 Portionen chromatographisch getrennt. 2,2 g Substanz wurden in 50 cm³ Benzol gelöst und nach Verdünnen mit 50 cm³ Pentan durch eine mit Pentan bereitete Säule von 66 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde 12 mal mit je 250 cm³ eines Gemisches von Benzol und Pentan (1:1) nachgewaschen.

Einige dieser Fraktionen (1—13) gaben beim Eindampfen einen Rückstand, der beim Stehen krystallisierte. Die Krystalle waren leicht löslich in Pentan, schwer löslich in Methanol und schmolzen roh bei 115—128°. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Die Säule wurde hierauf noch 26 mal mit je 250 cm³ desselben Gemisches nachgewaschen. Jedes Filtrat wurde für sich eingedampft und geprüft. Die genannten Fraktionen gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan insgesamt 277 mg α -Acetat. Die Mutterlaugen waren ölig und wurden nicht weiter untersucht.

Die Säule wurde hierauf 11 mal mit je 250 cm³ abs. Benzol nachgewaschen. Die eingedampften Filtrate (Fraktionen 40—51) gaben beim Umkrystallisieren noch reines α -Acetat. Die Mutterlaugen desselben wurden aber behalten und nach Reinigung mit analogen Anteilen einer neuen Chromatographie unterzogen.

Die folgenden, mit je 250 cm³ abs. Benzol erhaltenen Eluate (Fraktion 52—54) gaben Krystalle, die bedeutend tiefer, bei ca. 155° bis 165° korr. schmolzen. Es handelt sich um rohes β -Acetat. Die Mutterlaugen derselben wurden einer neuen Chromatographie unterzogen.

Die Säule wurde dann noch einmal mit 200 cm³ abs. Äther nachgewaschen. Dieses Eluat (Nr. 55) gab noch eine ansehnliche Menge β -Acetat.

Alle folgenden, mit Äther erhaltenen Fraktionen gaben nur noch wenig Krystalle, die nach der Reinigung bei 232—234° korr. schmolzen und sich im Hochvakuum bei 180—190° Blocktemperatur und 0,0004 mm sublimieren liessen. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Alle bei ca. 155—165° schmelzenden Krystalle des rohen β -Acetats wurden vereinigt und zunächst mehrmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Die schlecht schmelzenden Anteile wurden jeweils zur Bildung möglichst grosser Krystalle langsam eindunsten gelassen, worauf beigemengte α -Form so gut wie möglich mechanisch ausgesucht wurde. Die β -Form wurde so in feinen Nadeln erhalten, die bei 172—184° schmolzen, und immer noch etwas α -Acetat enthielten.

Auch aus Aceton schied sich das Produkt in Nadeln ab. Die völlige Reinigung des Materials gelang schliesslich durch rasches Umkrystallisieren aus wenig Methanol und Nachwaschen mit Äther-Pentan. Es wurden Blättchen erhalten, die bei 174—175° korr. schmolzen. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ \pm 6^\circ$.

$c = 1,044$ in Aceton; 10,576 mg Substanz zu 1,0125 cm; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,28^\circ \pm 0,0\epsilon^\circ$.

Zur Analyse (E.T.H.) wurde im Hochvakuum bei 160° Blocktemperatur sublimiert.

3,733 mg Subst. gaben 10,557 mg CO₂ und 3,170 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₃ (358,5) Ber. C 77,05 H 9,56%

Gef. „ 77,12 „ 9,51%

Das Produkt gibt, in wenig Methanol gelöst, mit methylalkoholischer Silbernitratlösung sofort eine starke Fällung.

Die weiteren zwei Portionen gaben bei der Chromatographie ein analoges Resultat. Die unreinen Anteile des β -Acetats wurden nochmals einer Chromatographie unterzogen. Insgesamt konnten etwa 100 mg fast reines Material gewonnen werden, daneben noch etwa ebensoviel des nicht ganz fertig gereinigten Produktes vom Smp. 172° bis 184°.

Freies Diol. 2 mg des obigen Di-acetats vom Smp. 174—175° korr. wurden 45 Minuten mit der Lösung vom 50 mg Kaliumhydroxyd in 1 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit etwas Wasser versetzt, mit Kohlendioxyd neutralisiert, im Vakuum eingedampft und mit Äther ausgeschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung wurde eingeeengt und gab aus Äther Krystalle, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan feine Nadeln ergaben, die bei 228—229° korr. schmolzen.

Pregnen-(5)-in-(20)-diol-(3-trans,17 β)-3-mono-acetat (IX).

50 g trans-Dehydro-androsteron (IV) wurden in Portionen von je 5 g nach der Vorschrift von *Ruzicka* und *Hofmann*¹⁾ mit Acetylen umgesetzt. Das Rohprodukt wurde, wie bei (VIII) beschrieben, sofort acetyliert und hierauf wieder die Hauptmenge des α -Acetats durch direkte Krystallisation aus Aceton abgetrennt. Die Mutterlaugen wurden wie oben mit *Girard's* Reagens getrennt. Die ketonfreien Anteile derselben wurden nachacetyliert und gaben durch direkte Krystallisation aus Äther-Pentan und dann aus Aceton noch etwas α -Acetat. Die verbleibenden Mutterlaugen wurden im Vakuum gut getrocknet. Sie wogen 3,6 g. Eine weitere Menge eines analogen Produktes wurde aus Mutterlauge bereitet, die uns von der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel zur Verfügung gestellt war. Insgesamt lagen 8,7 g vor, die chromatographisch getrennt wurden. Die Trennung gelingt hier viel leichter als beim Androstanderivat.

¹⁾ *L. Ruzicka* und *K. Hofmann*, *Helv.* **20**, 1280 (1937).

Die genannten 8,7 g wurden in Benzol-Pentan gelöst, durch eine mit Pentan bereitete Säule von 260 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert und zuerst 4 mal mit je 400 cm³ Pentan nachgewaschen. Diese Filtrate lieferten 350 mg Öl, das nicht weiter untersucht wurde.

Einmaliges Nachwaschen mit Benzol gab Fraktion 5, aus der 180 mg Krystalle resultierten, die leicht in Pentan, schwer in Methanol löslich waren und bei 105—110° schmolzen.

Es wurde nun so oft mit je 350 cm³ abs. Benzol nachgewaschen, bis die Filtrate beim Eindampfen praktisch keinen Rückstand mehr hinterliessen. Die vereinigten Eindampfrückstände ergaben durch Umkrystallisieren noch 3,7 g reines α -Acetat.

Die Säule wurde hierauf mit 200 cm³ Äther nachgewaschen. Dieses Filtrat gab beim Eindampfen wieder sofort Krystalle, die das rohe β -Acetat darstellen. Auch die nachfolgende Ätherfraktion gab noch etwas derselben Krystalle, die mit den vorigen vereinigt wurden. Das Material der folgenden Filtrate gab nur noch wenig öliges oder ganz hoch schmelzendes Material, das vernachlässigt wurde.

Die β -Verbindung konnte durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan relativ leicht fertig gereinigt werden. Es wurden feine Nadeln erhalten. Die reinste Probe schmolz bei 186—188° korr. Aus Methanol krystallisiert die β -Verbindung in Blättchen. Insgesamt wurden 116 mg vom Smp. 184—188° sowie noch 216 mg vom Smp. 182—188° erhalten. Die Mischprobe mit dem bei 175° schmelzenden Derivat der α -Reihe gab eine starke Schmelzpunkt-Erniedrigung. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = -26,3 \pm 2^\circ$.

$c = 1,0864$ in Aceton; 11,0 mg Substanz zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,29^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse (E.T.H.) wurde bei 0,001 mm und 160° Blocktemperatur sublimiert.

1,689 mg Subst. gaben 4,80 mg CO₂ und 1,40 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₂ O ₃ (356,5)	Ber. C 77,49	H 9,05%
	Gef. „ 77,66	„ 9,28%

Auch dieses Produkt liefert mit methylalkoholischer Silbernitratlösung sofort eine starke Fällung.

Freies Diol. 32,2 mg (β)-Acetat (IX) wurden 20 Minuten mit der Lösung von 50 mg Kaliumhydroxyd in 2 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Es wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum von Methanol befreit und mit Äther ausgeschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung wurde stark eingengt und mit Pentan versetzt. Es schieden sich farblose Körner ab, die bei 243—245° korr. schmolzen. Die Mischprobe mit dem bei 240° korr. schmelzenden Diol der 17(α)-Reihe (VI) gab eine starke Schmelzpunkt-Erniedrigung. Die Substanz gibt in wenig Methanol gelöst mit einem Tropfen einer 2-proz. Digitoninlösung in 60-proz. Methanol sofort in der Hitze eine Fällung. Auch mit Silbernitrat in Methanol wird sofort eine Fällung erhalten.

Allo-pregnan-diol-(3-trans, 17 β)-3-mono-acetat (X).

a) Aus (IX). 20 mg Platinoxid wurden in 4 cm³ Feinsprit und 0,4 cm³ Eisessig vorhydriert. Nach Zugabe von 50 mg Mono-acetat (IX) vom Smp. 183—188° wurde in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die für 3 Mol Wasserstoff berechnete Menge (9,4 cm³) war nach einer halben Stunde aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Es wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus Äther-Pentan in Nadeln, die mehrmals aus Aceton umkrystallisiert wurden. Es wurden schief abgeschnittene Blättchen erhalten, die bei 174—178° korr. schmolzen. Die Mischprobe mit dem analogen Derivat der 17(α)-Reihe¹⁾, das bei 164—166° korr. schmolz, gab eine deutliche Schmelzpunkt-Erniedrigung. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = -20,05^\circ \pm 2^\circ$.

$c = 0,9975$ in Aceton; 10,1 mg zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,20^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse (*Schw.*) wurde eine Stunde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

2,876 mg Subst. gaben 8,01 mg CO₂ und 2,73 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₈ O ₃ (362,53)	Ber. C 76,19	H 10,57%
	Gef. „ 75,96	„ 10,62%

b) Aus (VIII). 4,5 mg Mono-acetat (VIII) vom Smp. 174—175° korr. wurden analog hydriert. Nach Umkrystallisieren aus Aceton und aus Äther-Pentan schmolz das Produkt ebenfalls bei 174—178° korr. und gab bei der Mischprobe mit dem nach a) bereiteten keine Depression.

Freies Diol. 10 mg Mono-acetat (X) wurden mit der Lösung von 50 mg Kaliumhydroxyd in 2 cm³ Methanol 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Das wie oben isolierte freie Diol wurde aus Äther-Pentan und dann nochmals aus Äther durch Einengen umkrystallisiert. Es wurden Nadeln erhalten, die bei 174° schmolzen, kurz darauf wieder erstarrten, um bei 187° korr. definitiv zu schmelzen. Die Mischprobe mit dem entsprechenden, bei 220° korr. schmelzenden α -Produkt gab keine merkbare Schmelzpunkt-Erniedrigung.

3-trans, 17(β)-Dioxy-aetio-allo-cholansäure (XI).

50 mg Allo-pregnin-(20)-diol-(3-trans, 17 β)-3-mono-acetat (VIII) (es musste eine nicht ganz reine Probe vom Smp. 163—175° verwendet werden) wurden in 20 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Bei -10° wurde die ungefähr für ein Mol berechnete Menge Ozon eingeleitet (ca. 3 Min.). Dann wurde sofort etwas Zinkstaub und 0,2 cm³ Eisessig zugefügt und unter öfterem Durchschütteln 1½ Stunden stehen gelassen. Die Lösung färbte dann Kaliumjodid-Stärkepapier nicht mehr.

Es wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit etwas wässriger Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die

¹⁾ Vgl. Anm. bei der Tabelle.

Ätherlösung wurde mit Salzsäure und Wasser gewaschen und hierauf mit kleinen Portionen wässriger Sodalösung erschöpfend ausgezogen. Die neutrale Ätherlösung gab nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen 28 mg neutrales Material (siehe später).

Die vereinigten Sodalösungen wurden jeweils sofort mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und dann mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Sie hinterliess 34 mg rohe Säure. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurde ein Teil in farblosen Körnchen vom Smp. 218—223° korr. erhalten. Auf eine völlige Reinigung wurde verzichtet.

Die Krystalle wurden zur Verseifung in 3 cm³ Methanol gelöst, mit 0,45 cm³ 5-proz. wässriger Pottaschelösung versetzt und eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand unter Kühlung mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Dann wurde 2mal mit frisch destilliertem Äther ausgeschüttelt, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingengt. Die Dioxysäure schied sich in farblosen Krystallen aus, die bei 263—268° korr. unter Zersetzung schmolzen. Die durch Abbau aus Substanz P gewonnene 3,17-Dioxy-*allo-aetio*-cholansäure¹⁾ sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Die Mutterlaugen der acetylierten Säure wurden genau gleich verseift und gaben noch eine weitere Menge derselben Dioxysäure. Zur völligen Reinigung und zur Charakterisierung diente der

Methylester. Die Dioxysäure vom Smp. 263—268° korr. (zers.) wurde während 3 Minuten mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung behandelt, wobei vollständige Lösung eintrat. Dann wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingengt. Beim Stehen krystallisierten 11,5 mg farbloser Blättchen vom Smp. 239—245° korr. Die Mischprobe mit dem aus Substanz P bereiteten, genau gleich hoch schmelzenden 3,17-Dioxy-*allo-aetio*-cholansäure-methylester gab keine Depression.

3-Mono-acetat des Methylesters. Der obige Methylester wurde mit 1 cm³ Pyridin und 0,6 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 40° eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden Krystalle erhalten, die noch unscharf bei 174—183° schmolzen. Zur völligen Reinigung wurde das Material zusammen mit der Mutterlauge in etwas Benzol gelöst und über 0,3 g Aluminiumoxyd filtriert. Es wurde mit Benzol so lange nachgewaschen, bis dieses beim Eindampfen keinen Rückstand mehr hinter-

¹⁾ T. Reichstein, K. Gützi, Helv. 21, 1185 (1938).

liess. Die Eindampfrückstände der vereinigten Filtrate krystallisierten aus Äther-Pentan in sechseckigen Blättchen vom Smp. 184⁰ bis 186⁰ korr. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{20} = +7,09^0 \pm 2^0$.

$c = 0,9876$ in Aceton; 10,0 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = \text{dm}$; $\alpha_D^{20} = +0,07^0 \pm 0,02^0$.

Der Methyl ester aus Substanz P wurde genau gleich acetyliert und gab ein Acetat, das ebenfalls bei 184—186⁰ korr. schmolz und dieselbe Krystallform besass. Die Mischprobe gab keine Schmelzpunkt-Erniedrigung.

Zur Analyse (*Schw.*) wurde eine Stunde bei 70⁰ im Hochvakuum getrocknet.

3,667 mg Subst. gaben 9,425 mg CO₂ und 3,085 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ (392,5) Ber. C 70,37 H 9,27%

Gef. „ 70,10 „ 9,41%

trans-Androsteron-acetat aus (VIII).

Die 28 mg Neutralprodukt, die bei der Ozonisierung von (VIII) anfielen, wurden in wenig Methanol gelöst und mit 0,5 cm³ einer 10-proz. methylalkoholischen Semicarbazid-acetat-Lösung versetzt. Nach 8-stündigem Stehen wurde im Vakuum eingeeengt, die ausgefallenen Krystalle abgenutscht und mit etwas Wasser und Äther gewaschen. Erhalten wurden 4,5 mg Semicarbazon vom Smp. 260⁰ bis 270⁰. Dieses wurde mit der Mischung von 0,6 cm³ Alkohol, 0,11 cm³ Wasser und 0,075 cm³ konz. Schwefelsäure eine Stunde unter Rückfluss gekocht¹). Dann wurde im Vakuum eingeeengt, mit Äther ausgeschüttelt, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum sublimiert und hierauf mit Pyridin und Acetanhydrid während 16 Stunden bei Zimmertemperatur acetyliert. Dann wurde wieder eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst, über 0,4 g Aluminiumoxyd filtriert und mit Benzol durchgewaschen. Der Eindampfrückstand krystallisierte aus Äther-Pentan in Stäbchen, die bei 102—106⁰ schmolzen. Ein Vergleichspräparat von trans-Androsteron-acetat schmolz bei 101⁰, erstarrte wieder, um definitiv bei 122⁰ zu schmelzen. Die Mischprobe verhielt sich wie das letztere Produkt.

3-trans, 17(β)-Dioxy-aetio-cholen-(5)-säure (XII).

121 mg Pregnen-(5)-in-(20)-diol-(3-trans, 17 β)-3-mono-acetat (IX) vom Smp. 183—188⁰ wurden in 3 cm³ Tetrachlor-kohlenstoff gelöst und bei -10⁰ mit 54 mg Brom in 0,3 cm³ Tetrachlorkohlenstoff versetzt, wobei sofort Entfärbung eintrat. Hierauf wurde nochmals die Lösung von 18 mg Brom zugegeben, eine Viertelstunde bei -10⁰ stehen gelassen und der Bromüberschuss hierauf im Vakuum entfernt. Schliesslich wurde mit Tetrachlorkohlenstoff auf 20 cm³ auf-

¹) L. Ruzicka, W. H. Fischer, Helv. 20, 1294 (1937).

gefüllt und bei -10° während $7\frac{1}{2}$ Minuten die ungefähr für ein Mol berechnete Menge Ozon eingeleitet. Dann wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft, der Rückstand mit 2 cm^3 Essigester, 3 cm^3 Eisessig und 400 mg Natriumacetat versetzt. Es wurden nun insgesamt 400 mg Zinkstaub in kleinen Portionen eingetragen und jedesmal 5 Minuten gut geschüttelt. Der Essigester wurde dann im Vakuum entfernt, der Rückstand mit etwas Eisessig verdünnt, nach Zugabe von 100 mg frischem Zinkstaub 10 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt und hierauf 10 Minuten auf 60° erwärmt. Nun wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit wässriger Schwefelsäure versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Salzsäure und Wasser gewaschen. Sie erwies sich bei der Prüfung als bromfrei. Darauf wurde mit Soda in neutrale und saure Anteile zerlegt. Es wurden 61 mg Neutralprodukte (siehe weiter unten) sowie 60 mg rohe Säure erhalten.

Die rohe Säure gab durch zweimaliges Umkrystallisieren aus wenig Methanol 9 mg farbloser Stäbchen vom Smp. $198-202^{\circ}$ korr. Die Krystalle und die Mutterlaugen wurden zur Verseifung separat mit je ca. 4 Mol. 2-proz. methylalkoholischer Kalilauge 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Aus beiden Anteilen wurde dieselbe Säure erhalten, die nach Umkrystallisieren aus Äther, Aceton und schliesslich aus Aceton-Benzol durch Einengen bei $247-249^{\circ}$ korr. unter Zersetzung schmolz. Die Ausbeute betrug $7,5\text{ mg}$. Die Säure ist in Benzol schwer löslich.

Methylester. $5,5\text{ mg}$ obiger Säure wurden wie oben beschrieben während 3 Minuten mit Diazomethan methyliert. Der Ester krystallisierte aus Äther in langgestreckten, doppelt zugespitzten Blättchen vom Smp. $230-236^{\circ}$ korr. Die vereinigten Mutterlaugen der Dioxyssäure wurden ebenfalls in den Methylester verwandelt und der rohe Ester über Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Beim Nachwaschen der Säule mit Benzol gelangte fast kein Ester ins Filtrat. Dieser wurde erst mit Äther eluiert. Aus der Ätherlösung liessen sich noch $9,5\text{ mg}$ von demselben Smp. $230-236^{\circ}$ korr. gewinnen. Dieses Material wurde mit obigem vereinigt, aus etwas Aceton umkrystallisiert und gab Krystalle vom Smp. $238-240^{\circ}$ korr. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -61,9^{\circ} \pm 10^{\circ}$.

$c = 0,8888$ in Aceton; $9,0\text{ mg}$ Subst. zu $1,0125\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{19} = -0,55^{\circ} \pm 0,08^{(1)}$.

Zur Analyse (*Schw.*) wurde eine Stunde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$2,705\text{ mg}$ Subst. gaben $7,15\text{ mg}$ CO_2 und $2,28\text{ mg}$ H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (348,46)	Ber. C 72,38	H 9,25%
	Gef. „ 72,09	„ 9,43%

¹⁾ Der angegebene Wert dürfte eher zu tief sein, da die Lösung übersättigt war und während der Ablesung ein kleiner Teil auszukrystallisieren begann.

trans-Dehydro-androsteron-acetat aus (IX).

Die 61 mg Neutralprodukt, die bei der Bereitung von (XII) erhalten worden waren, wurden mit 1 cm³ 10-proz. methylalkoholischer Semicarbazid-acetat-Lösung 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde mit etwas Wasser verdünnt, abgenutscht und mit Wasser und Äther gewaschen. Es resultierten 16 mg Semicarbazon vom Smp. 260—280° korr. Dieses Produkt wurde genau gleich weiterverarbeitet wie die analoge gesättigte Verbindung. Es resultierten 7 mg Krystalle vom Smp. 165° bis 172° korr. Eine Vergleichsprobe von trans-Dehydro-androsteron-acetat schmolz bei 170—172°, die Mischprobe bei 167—172°.

Die Mikroanalysen wurden teilweise im mikroanalytischen Laboratorium der E.T.H., Zürich (Leitung Priv.-Doz. Dr. M. Furter), teilweise von Herrn Dr. O. Schwarzkopf, Paris, ausgeführt. Sie sind entsprechend bezeichnet.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

89. Derivate der Androsten-(5)-diol-(3,17)-essigsäure-(17) und des Pregnen-(5)-triols-(3,17,21)

von T. Reichstein, H. Müller, C. Meystre und M. Sutter.

(1. IV. 39.)

Im Nachfolgenden wird eine Reihe von Reaktionen beschrieben, die teilweise schon vor längerer Zeit in Zusammenhang mit Untersuchungen über Bestandteile der Nebennieren durchgeführt wurden.

