

9. Im Gebiet hoher Spannungen, wenn die entstehenden Ströme relativ gross sind, entstehen im Silberchlorid blaue bis rote Verfärbungen, aus denen sich eine grosse Zahl Adern und Schläuche entwickeln. Nach einiger Zeit erfolgt ein typischer Wärmedurchschlag, d. h. ein Schmelzkanal von der Kathode zur Anode längs einer der beschriebenen Strombahnen.

10. Eine krystallographische Orientierung der Silberabscheidungen in Silberchlorid wird nicht beobachtet, was in Zusammenhang gebracht wird mit dem schwach heteropolaren Bau des Silberchloridgitters und damit mit der grösseren Beweglichkeit des Silberions.

11. Bei der Elektrolyse von Hochtemperatur-Silberjodid ( $\alpha$ ) entstehen immer körnige und ziemlich kompakte Silberabscheidungen, die nie krystallographisch orientiert sind. Das Silberion ist in diesem Fall so entartet, dass es keine festen Gitterplätze einnimmt und sich ähnlich wie in einer Flüssigkeit zwischen den Jodionen frei bewegen kann. Der Einfluss des Gitters auf die Metallabscheidungen ist demnach verschwindend klein geworden und diese kommen in ihrer Morphologie den Abscheidungsformen aus wässrigen Lösungen nahe.

Bern, Chemisches Institut der Universität.

## 106. Über Steroide

(21. Mitteilung)<sup>1)</sup>

### $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigte Aldehyde der Pregnenreihe

von K. Miescher, A. Wettstein und C. Scholz.

(16. V. 39.)

In Verfolgung unseres früher dargelegten Arbeitsprogramms<sup>2)</sup> zur Darstellung von Verbindungen, die mit den Nebennierenrinden-Hormonen in Beziehung stehen, beschreiben wir hier die Darstellung  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigter 21-Aldehyde der Pregnenreihe.

Ein solcher Aldehyd, das  $\Delta^{4,5;17,20}$ -Pregnadien-3-on-21-al (IV), liess sich durch Oxydation des aus 17-Vinyl-testosteron erhältlichen  $\Delta^{4,5;17,20}$ -Pregnadien-3-on-21-ols<sup>2)</sup> (I) mittels Chromsäure gewinnen<sup>4)</sup>. Um eine Weiteroxydation des entstandenen Aldehyds zu vermeiden, wurde der in Benzol gelöste primäre Alkohol unter Eiskühlung kurze

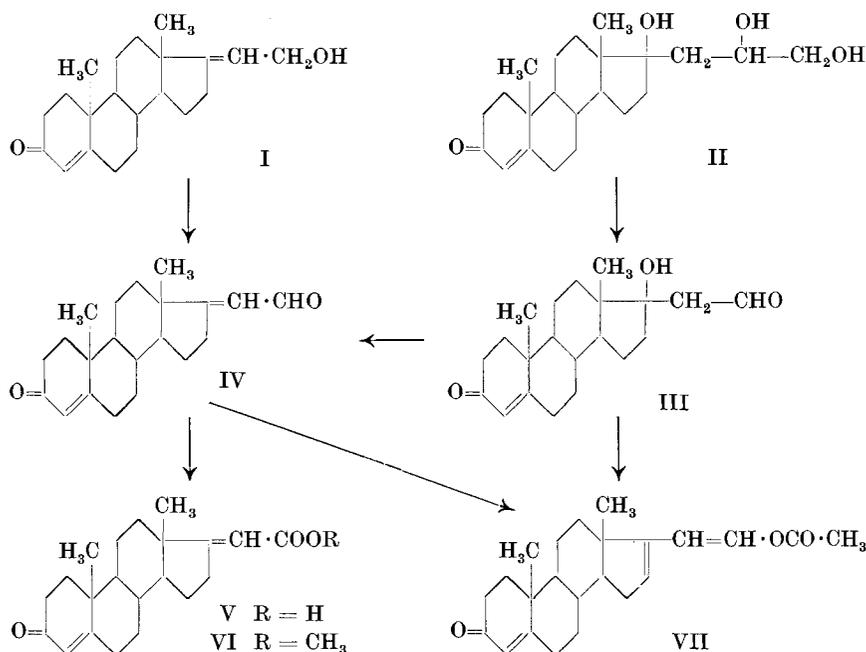
<sup>1)</sup> 20. Mitteilung s. Helv. **22**, 683 (1939).

<sup>2)</sup> K. Miescher und C. Scholz, Helv. **22**, 120 (1939).

<sup>3)</sup> Siehe auch L. Ruzicka und P. Müller, Helv. **22**, 416 (1939).

<sup>4)</sup> Schweiz. Pat. Anm. vom 1. VII. 1938.

Zeit mit einem grossen Überschuss wässriger Bichromat-Schwefelsäurelösung geschüttelt oder dann in Essigsäure mit einem höchstens geringfügigen Überschuss von Chromsäure bis zu dessen Verbrauch behandelt.



Geringe Mengen unveränderten Ausgangsmaterials liessen sich durch Behandlung mit Bernsteinsäure-anhydrid unter milden Bedingungen in Form des Bernsteinsäure-halbesters abtrennen.

Derselbe Aldehyd IV wurde ferner ausgehend vom  $\Delta^{5,6}$ -17-Allyl-androsten-3*t*,17-diol<sup>1)</sup> dargestellt, das selbst aus *t*-Dehydroandrosteron zugänglich ist. Das Diol führten wir durch Behandlung mit Cyclohexanon und Aluminiumisopropylat ins 17-Allyl-testosteron über und lagerten an die ungesättigte Seitenkette dieser Verbindung mittels Osmiumtetroxyd zwei Hydroxylgruppen an. Diese Reaktionsfolge wurde von uns in einer Patentanmeldung<sup>2)</sup> niedergelegt und unlängst auch von *A. Butenandt* und *D. Peters*<sup>3)</sup> beschrieben. Ihre Angaben decken sich mit unseren Erfahrungen. Zur Aufspaltung der Glykolgruppierung in den so dargestellten am Kohlenstoffatom 21 isomeren  $\Delta^{4,5}$ -21-Methylol-pregnen-3-on-17,21-diolen (II) verwendeten wir vorteilhaft Perjodsäure nach der Methode von *L. Malaprade*<sup>4)</sup>, wobei in homogener Lösung gearbeitet werden kann, während

<sup>1)</sup> *S. Kuwada* und *M. Yago*, *J. pharm. Soc. Japan* **56**, 109 (1936).

<sup>2)</sup> Schweiz. Pat. Anm. vom 14. XI. 1938.

<sup>3)</sup> *B. 71*, 2688 (1938).

<sup>4)</sup> *Bl. [5]* **1**, 833 (1934).

*Butenandt* und *Peters* dasselbe Ziel durch Einwirkung von Bleitetraacetat erreichten. Unser auf diese Weise erhaltener 17-Oxyaldehyd, das  $\Delta^{4,5}$ -Pregnen-3-on-17-ol-21-al (III), schmolz bei  $149^{\circ}$ — $151^{\circ}$  korr. und zeigte in alkoholischer Lösung eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +83^{\circ}$ . Wie infolge der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketongruppe zu erwarten war, wie seine in alkoholischer Lösung aufgenommene Absorptionskurve im Ultraviolett (s. Fig. 1, Kurve A)<sup>1)</sup> bei 2430 Å ein stark ausgeprägtes Maximum auf. Dieses dürfte nach der an entsprechenden Modellsubstanzen von *R. A. Morton*, *A. Hassan* und *T. C. Calloway*<sup>2)</sup> entwickelten Hypothese der Äthylenlücke, die schwache Bande bei 3150 Å aber der Ketogruppe zuzuschreiben sein, wenn die beiden Gruppen sich wie hier gegenseitig beeinflussen. Entsprechend den Angaben von *Butenandt* und *Peters*<sup>3)</sup> reduzierte der Aldehyd III ammoniakalische Silbersalzlösung. Diese Reaktion<sup>4)</sup> kann hier allerdings als nicht spezifisch für die Aldehydgruppe angesehen werden, da sie auch schon mit der Vorstufe II positiv verläuft. Wie durch umfangreiche Vergleichsversuche festgestellt wurde, geben nämlich in Analogie zum Methyl-cyclohexenon<sup>5)</sup> die 4,5-ungesättigten 3-Ketosteroide allgemein eine positive Silberspiegelreaktion, die zwar meist etwas langsamer eintritt als bei Aldehyden und wesentlich lang-

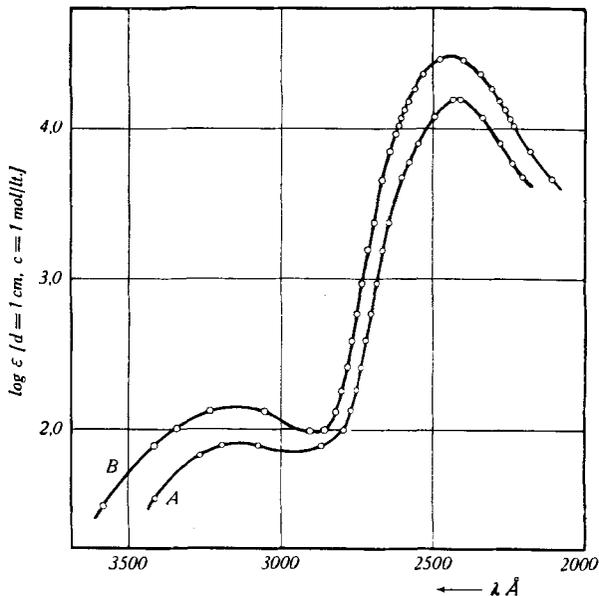


Fig. 1.

1) Die Absorptionskurven verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn P. D. Dr. *Amasy*, Zürich. 2) *Soc.* **1934**, 897. 3) *B.* **71**, 2688 (1938).

4) Ausführung nach *H. Meyer*, *Analyse und Konstitutionsermittlung*, V. Auflage, 447 f. 5) *A. Blumann* und *O. Zeitschel*, *B.* **46**, 1179 (1913).

samer als bei Ketolen, die aber trotzdem die Brauchbarkeit der Reaktion zum Aldehydnachweis neben einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketongruppierung in Frage stellt. 3- oder 17-ständige cisoiden und transoiden Hydroxylgruppen oder Acyloxygruppen, ferner in  $\alpha, \beta$ -Stellung gesättigte Ketongruppierungen zeigten hingegen keine reduzierende Eigenschaften. Nähere Angaben finden sich im experimentellen Teil.

Als geeigneter zum Nachweis der Aldehydgruppe erwies sich die Reaktion mit 1,4-Dioxy-naphthalin nach *H. Raudnitz* und *G. Puluj*<sup>1)</sup>, bei der der Aldehyd III eine schöne Rotfärbung, seine Vorstufe II aber nur eine schwache unspezifische gelbgrünliche Fluoreszenz ergibt. Allerdings ist auf die Verwendung eines reinen Reagenses zu achten, da mit 1,4-Naphthochinon viele andere Verbindungen ebenfalls Farbreaktionen liefern, die aber nicht mehr so charakteristisch ausfallen. Die Reaktion mit Naphthochinon kann aber dennoch zur Unterscheidung verschiedener Gruppen von Verbindungen der Steroidreihe mit herangezogen werden. So geben  $\alpha, \beta$ -ungesättigte 3-Ketone mit einer Doppelbindung in ihrer 17-Seitenkette eine rote bis rotviolette Färbung. Ist statt der Keto- eine  $\beta, \gamma$ -ungesättigte 3-Oxy- oder -Acyloxy-Gruppe vorhanden, so verschiebt sich der Farbton nach dem kurzwelligeren Licht, d. h. es entsteht eine Blaufärbung. Wenn als Seitenkette ein Alkylrest und gleichzeitig in 3-Stellung die ungesättigte Keto-Gruppierung vorhanden ist, ergibt sich eine grüne, bei den entsprechenden 3-Oxyverbindungen wiederum eine blaue Färbung. Die übrigen der geprüften Verbindungen zeigen höchstens eine schwache Färbung. Bezüglich Einzelheiten sei auf die im experimentellen Teil wiedergegebene Tabelle hingewiesen.

Aus dem 17-Oxy-aldehyd III wurde nun durch Wasserabspaltung in guter Ausbeute der  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Aldehyd IV<sup>2)</sup> erhalten. Diese Wasserabspaltung tritt z. B. beim Kochen mit Eisessig oder Propionsäure, beim Erwärmen mit wenig Jod als Katalysator, zweckmässig in einem hochsiedenden inerten Lösungsmittel wie Xylol, oder auch schon bei der Destillation im Vakuum ein. Bei letzterer verharzt allerdings der Grossteil der Substanz; bessere Ergebnisse liefert die Destillation über wasserfreiem Kupfersulfat. Das  $\Delta^{4,5; 17,20}$ -Pregnen-3-on-21-al (IV) schmilzt bei 150—152° korr., also nahezu gleich wie der entsprechende 17-Oxyaldehyd, ergibt mit diesem aber eine Schmelzpunktserniedrigung von rund 40°. Seine spezifische Drehung in alkoholischer Lösung  $[\alpha]_D^{18}$  beträgt +141,5°; sie ist bei der Wasserabspaltung also stark angestiegen. Der neue Aldehyd liefert eine intensive Reaktion mit 1,4-Dioxy-naphthalin und reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung in der Kälte. Gegen warme Mineral-säuren ist er, wie schon der 17-Oxyaldehyd, recht empfindlich: So

<sup>1)</sup> B. 64, 2212 (1931).

<sup>2)</sup> Schweiz. Pat. Anm. vom 14. XI. 1938.

tritt mit konz. Schwefelsäure in Eisessig<sup>1)</sup> eine intensive, fluoreszierende, violette bis grünbraune Färbung, mit Halogenwasserstoff in Alkohol rotbraune Halochromie und Bildung von schwerlöslichen gefärbten Produkten ein. Im Hochvakuum lässt sich der  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Aldehyd, im Gegensatz zum 17-Oxyaldehyd, leicht unzersetzt sublimieren. Die Adsorptionskurve (s. Fig. 1, Kurve B) weist ebenso wie schon der 17-Oxyaldehyd im Ultraviolett bei ca. 2440 Å eine starke Bande auf; der Logarithmus des Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$ , gemessen in Alkohol, beträgt hier aber im Maximum 4,5 gegenüber nur 4,2 beim Oxyaldehyd. Da die Differenz der Logarithmen 0,3 ausmacht, ist im ersten Falle die wahre Extinktion doppelt so gross als im zweiten. Dieser doppelt so hohe maximale Extinktionskoeffizient entspricht der Anwesenheit von zwei konjugierten Systemen gegenüber nur einem solchen beim Oxyaldehyd. Nach all diesen Eigenschaften erwies sich der durch Wasserabspaltung aus dem Oxyaldehyd gewonnene  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Aldehyd als identisch mit dem durch Oxydation des  $\alpha, \beta$ -ungesättigten 21-Alkohols (I) erhaltenen. Wie schon bei der Darstellung des letzteren<sup>2)</sup> durch Umlagerung von 17-Vinyltestosteron liess sich nun auch bei der Wasserabspaltung nur die eine der beiden möglichen cis-trans-isomeren Äthylenverbindungen auffinden. In sterischer Hinsicht stimmen offenbar der 21-Alkohol und 21-Aldehyd überein.

Der neue  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Aldehyd (IV) lieferte ein in den meisten organischen Lösungsmitteln ausser Eisessig und Pyridin recht schwerlösliches Di-semicarbazon, das sich erst oberhalb 370° rasch zersetzt. Gegen Oxydation erscheint er, wie zu erwarten, etwas stabiler als der entsprechende 17-Oxyaldehyd und lässt sich zum mindesten aus niedrig siedenden Lösungsmitteln ohne Vorsichtsmassnahmen umkrystallisieren. Als man ihn hingegen aus einem Gemisch von Heptan und wenig Aceton krystallisierte, wurde die durch Oxydation an der Luft entstandene entsprechende einbasische Carbonsäure, die  $\Delta^{4,5:17,20}$ -Pregnadien-3-on-21-säure (V) vom Smp. 265—267° korr. (unter Zersetzung) erhalten. Dieselbe Säure entstand beim Durchleiten von Luft durch eine auf 100° erwärmte Lösung des Aldehyds in Toluol. Mit Diazomethan behandelt erhielt man den Methylester VI vom Smp. 152—154°.

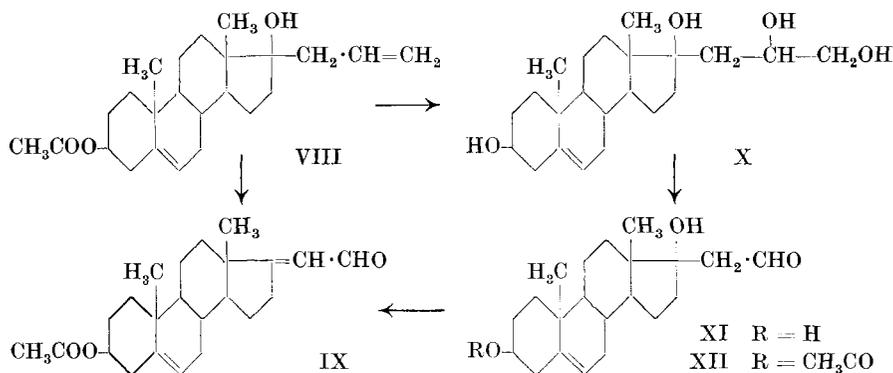
Liess man schliesslich auf den 17-Oxyaldehyd III zur Wasserabspaltung Acetanhydrid in Eisessig unter Bedingungen einwirken, bei denen die Ketogruppe in 3-Stellung normalerweise nicht angegriffen wird, so entstand eine Verbindung vom Smp. 192—194°

<sup>1)</sup> Ein recht charakteristisches intensives, fluoreszierendes Phenolphthaleinrot liefert bei dieser Reaktion das 17-Äthinyltestosteron, während Äthinylandrostendiol und -androstendiol nur ein ganz schwaches Violett, 17-Vinyltestosteron und der Alkohol I Grünfluoreszenz mit allmählicher Orangefärbung ergeben, Androstendion aber farblos bleibt.

<sup>2)</sup> K. Miescher und C. Scholz, *Helv.* **22**, 120 (1939).

korr., die nach der Analyse als Mono-eno-lester des wasserärmeren Aldehyds IV aufzufassen ist. In Übereinstimmung mit der angenommenen Konstitution eines  $\Delta^{4;16;20-21}$ -Acetoxy-pregnatrien-3-ons (VII) wurde dieser Körper auch durch analoge Behandlung des  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyds IV erhalten. Er lässt sich sublimieren und ergibt eine positive Reaktion mit 1,4-Dioxy-naphthalin, was wohl auf Hydrolyse der Enolestergruppe durch die Salzsäure zurückzuführen ist. Bei der Darstellung des Enolesters aus dem 17-Oxy-aldehyd wurde in der Mutterlauge übrigens ein wesentlich höher bei 262—264° korr. unter Zersetzung schmelzendes Produkt aufgefunden, das nicht völlig rein erhalten werden konnte, dem aber nach der Analyse doch dieselbe Bruttoformel wie dem Enolester zukommen dürfte. Vielleicht handelt es sich um die an der 20,21-Doppelbindung stereoisomere Verbindung.

Ein weiterer  $\alpha, \beta$ -ungesättigter Aldehyd der Pregnenreihe war ausgehend vom  $\Delta^{5,6-17}$ -Allyl-androsten-3*t*,17-diol-3-mono-acetat (VIII)<sup>1)</sup> zugänglich. Wurde diese Verbindung, bei intermediärem Schutz der Kerndoppelbindung durch Bromierung, ozonisiert, so erhielt man, unter gleichzeitiger Wasserabspaltung, wie sie schon bei der Ozonisierung von 1-Allyl-cyclohexanol beobachtet wurde<sup>2)</sup>, eine Verbindung vom Smp. 185—187° korr., offenbar ein  $\Delta^{5,6;17,20-3t}$ -Acetoxy-pregnadien-21-al (IX). Sie reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung, ergibt mit 1,4-Dioxy-naphthalin Rotfärbung und liefert ein Semicarbazon vom Smp. 245—246° korr. Die Ausbeute



auf diesem Wege ist mässig, da das Brom bei der Bromierung vermutlich teils in den Kern, teils in die Allyl-Seitenkette eintritt und so bei der Oxydation zum Teil die Doppelbindung der Seitenkette, zum Teil auch die des Kerns aufgespalten wird.

<sup>1)</sup> S. Kuwada und M. Yago, J. pharm. Soc. Japan **56**, 109 (1936); A. Butenandt und D. Peters, B. **71**, 2688 (1938).

<sup>2)</sup> J. B. Aldersley und G. N. Burkhardt, Soc. **1938**, 545.

Erheblich besser ist die Umwandlung auf dem in der Reihe der 3-Ketone geschilderten Wege möglich. Überraschenderweise gelang es nämlich, auch im Allyl-androstendiol-3-monoacetat (VIII) mittels Osmiumtetroxyd an die Seitenkettendoppelbindung Hydroxylgruppen anzulagern, ohne dass die Kerndoppelbindung angegriffen wurde<sup>1)</sup>. Unter Verseifung der 3-Acetatgruppe bei der Aufspaltung des Osmiumsäure-esters gelangte man so zu einem Gemisch am Kohlenstoffatom 21 isomerer  $\Delta^{5,6}$ -21-Methylol-pregnen-3*t*,17,21-triole (X), die sich mittels Perjodsäure zum  $\Delta^{5,6}$ -Pregnen-3*t*,17-diol-21-al (XI) abbauen liessen. Durch gelinde Acetylierung wurde daraus das 3-Mono-acetat (XII) erhalten, das bei der Wasserabspaltung durch Erhitzen mit Eisessig in das beschriebene  $\Delta^{5,6}$ ; 17,20-3*t*-Acetoxy-pregnadien-21-al (IX) überging. Die beiden auf den verschiedenen Wegen erhaltenen  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldehyde waren nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch.

### Experimenteller Teil <sup>2)</sup>.

#### $\Delta^{4,5}$ ; 17,20-Pregnadien-3-on-21-al (IV).

##### a) Durch Oxydation des $\Delta^{4,5}$ ; 17,20-Pregnadien-3-on-21-ols (I).

200 mg  $\Delta^{4,5}$ ; 17,20-Pregnadien-3-on-21-ol wurden in 5 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und in einen Scheidetrichter gegeben. Hierauf setzte man eine gekühlte, aus 3,2 g Kaliumbichromat, 3,2 g konz. Schwefelsäure und 30 cm<sup>3</sup> Wasser hergestellte Lösung auf einmal zu und schüttelte während einigen Minuten kräftig durch. Die Lösung färbte sich etwas dunkler. Nach Beendigung der Reaktion nahm man die benzolische Lösung in viel Äther auf und wusch dieselbe mit Wasser, verdünnter Sodalösung und wiederum mit Wasser. Nach dem Trocknen und Entfernen der Lösungsmittel hinterblieben 180 mg eines schwach gefärbten Öles, das zum Teil krystallisierte. Zur Entfernung von noch unverändertem Ausgangsmaterial wurde das Gemisch mit 300 mg Bernsteinsäure-anhydrid und 3 cm<sup>3</sup> Pyridin 3 Stunden lang bei 75<sup>0</sup> zur Reaktion gebracht. Man trieb hierauf das Pyridin im Vakuum ab, nahm den krystallisierten Rückstand in Äther und Wasser auf und zog den gebildeten Bernsteinsäure-ester sowie überschüssige Bernsteinsäure mit verdünnter Sodalösung aus. Nach dem Waschen des ätherischen Auszuges und Verdampfen zur Trockne wurde das entstandene Krystallisat in Benzol-Petroläther 60—70<sup>0</sup> (1:1) gelöst und dann über Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtriert. Die Eluate lieferten nach dem Umlösen aus wässrigem Aceton grosse

<sup>1)</sup> Ein weiteres Beispiel des durch die 3-Acetoxygruppe bewirkten Schutzes der 5,6-Doppelbindung gegen den oxydativen Angriff von Osmiumtetroxyd veröffentlichten soben *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé und H. Paul, B. 72, 1114 (1939)*.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

derbe Krystallnadeln des  $\Delta^{4,5;17,20}$ -Pregnen-3-on-21-als vom Smp. 149—152°.  $[\alpha]_D^{20} = +139^{\circ}$  (in absol. Alkohol).

Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 50° (0,002 mm) getrocknet.

4,982; 4,223 mg Subst. gaben 14,70; 12,47 mg CO<sub>2</sub> und 4,04; 3,43 mg H<sub>2</sub>O

$C_{21}H_{28}O_2$	Ber. C 80,71	H 9,04%
(M.-G. 312,22)	Gef. „ 80,47; 80,51	„ 9,07; 9,09%

Der Aldehyd wurde — wie weiter unten beschrieben — in die entsprechende Säure vom Smp. 265—267° unter Zersetzung übergeführt.

### b) Aus 17-Allyl-testosteron.

$\Delta^{4,5}$ -Pregnen-3-on-17-ol-21-al (III): Man löste 360 mg des durch Einwirkung von Osmiumtetroxyd auf 17-Allyl-testosteron erhaltenen Gemischs von am Kohlenstoffatom 21 isomeren  $\Delta^{4,5}$ -21-Methylol-pregnen-3-on-17,21-diolen in 100 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Methanol, gab eine Lösung von 300 mg Kaliumperjodat und 1 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure in 150 cm<sup>3</sup> Wasser zu und hielt das Ganze 6 Stunden in Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur (ca. 22°). Dann engte man die Lösung bei 40° Badtemperatur im Vakuum auf etwa das halbe Volumen ein, ätherte den Rückstand erschöpfend aus, wusch die Ätherlösung mit n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus verdünntem Aceton umkrystallisiert und schmolz dann bei 149—151°<sup>1)</sup>. Zur Analyse wurde 45 Stunden bei 50° (0,001 mm) getrocknet.

4,773; 4,855 mg Subst. gaben 13,335; 13,575 mg CO<sub>2</sub> und 3,910; 4,050 mg H<sub>2</sub>O

$C_{21}H_{30}O_3$	Ber. C 76,31	H 9,16%
(M. G. 330,24)	Gef. „ 76,20; 76,26	„ 9,17; 9,34%

18,46 mg Subst., gelöst in 2 cm<sup>3</sup> Alkohol ( $c = 0,923$ ;  $l = 1$  dm) drehten bei 18°:  $+0,765^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{18} = +83^{\circ}$ .

Durch Erhitzen mit einer alkoholischen Lösung von Hydroxylamin-acetat lieferte der Aldehyd das Dioxim, das bei 144°<sup>2)</sup> stark sinterte und dann endgültig bei 215° unter Zersetzung schmolz.

Wasserabspaltung: 6,21 g  $\Delta^{4,5}$ -Pregnen-3-on-17-ol-21-al wurden in 210 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und diese Lösung 4 Stunden unter Stickstoff gekocht. Nach je 1 Stunde Erhitzen gab man zur Zerstörung des abgespaltenen Wassers 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid zu. Schliesslich wurde in 1,3 Liter Wasser gegossen, umgerührt, das ausgeflockte Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet. Dann nahm man es in einem Gemisch von Hexan-Benzol 1:1 auf und liess die Lösung durch eine Säule von 120 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*) laufen. Die Eluate mit Hexan-Benzolgemisch 1:1 sowie 1:3 dampfte man im Vakuum ein und krystallisierte den fast farblosen Rückstand aus Hexan, unter Zugabe von wenig Aceton um. Es resultierten so schöne, farblose Krystalle vom Smp. 150—152°. Im Gemisch mit dem Ausgangsstoff schmelzen sie schon ab 110°, während das Gemisch mit der durch Oxydation des  $\Delta^{4,5;17,20}$ -Pregnen-3-on-21-ols erhaltenen Verbin-

<sup>1)</sup> Vergleiche *A. Butenandt* und *D. Peters*, B. **71**, 2688 (1938).

<sup>2)</sup> Analyse und Konstitutionsermittlung, V. Auflage, 447 ff.

dung keine Schmelzpunktserniedrigung ergibt. Zur Analyse wurde bei 60° (0,001 mm) getrocknet:

3,973; 4,557 mg Subst. gaben 11,725; 13,445 mg CO<sub>2</sub> und 3,200; 3,670 mg H<sub>2</sub>O

$C_{21}H_{28}O_2$	Ber. C 80,71	H 9,04%
(M. G. 312,22)	Gef. „ 80,49; 80,47	„ 9,01; 9,01%

19,09 mg Subst., gelöst in 2 cm<sup>3</sup> Alkohol ( $c = 0,955$ ;  $l = 1$  dm) drehen bei 18°: +1,350°;  $[\alpha]_D^{18} = +141,5^\circ$ .

Zum gleichen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyd gelangte man, als man den 17-Oxyaldehyd in Propionsäurelösung 1 Stunde unter Stickstoff am Rückfluss erhitzte, ihn in m-Xylol gelöst 1—3 Stunden unter Stickstoff mit 0,5—5 % Jod kochte, ihn bei 145° (0,0001 mm) sublimierte (wobei allerdings der Hauptteil verharzte) oder ihn über wasserfreiem Kupfersulfat bei 135° (0,001 mm) destillierte.

Di-semicarbazon: 100 mg  $\Delta^{4,5; 17,20}$ -Pregnadien-3-on-21-al wurden mit einer aus 223 mg Semicarbazid-hydrochlorid, 272 mg krystallisiertem Natriumacetat und 10 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol hergestellten Lösung von Semicarbazid-acetat 2 Stunden unter Stickstoff gekocht. Dabei schied sich bereits schwerlösliches Di-semicarbazon aus. Man goss schliesslich das Reaktionsgemisch in Wasser, saugte ab, kochte das Produkt mit Wasser und Methanol aus und krystallisierte es aus verdünnter Essigsäure um. Es zersetzt sich erst oberhalb 370° rasch.

1,675 mg Subst. gaben 0,290 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°; 739 mm)  
 $C_{23}H_{34}O_2N_6$  (M. G. 426,3) Ber. N 19,72 Gef. N 19,55%.

Reaktion mit ammoniakalischer Silbersalzlösung.

Das Reagens wurde nach den Angaben von *H. Meyer*<sup>1)</sup> bereitet. Eine Probe der zu untersuchenden Verbindung wurde jeweils in wenig absolutem Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur ein Tropfen des obigen Reagens zugegeben. Zur Untersuchung kamen Derivate des Androstans und Androstens, wobei der Reaktionsverlauf im Zeitraume von maximal 60 Sekunden berücksichtigt wurde. Die Konstitution der Verbindungen sowie der Ausfall der Reaktion geht aus folgender Tabelle Seite 903 hervor:

Aus diesen Versuchen lässt sich, wie im theoretischen Teil bemerkt, schliessen, dass schon die Anwesenheit einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketongruppierung für den positiven, allerdings relativ langsamen und nicht besonders intensiven Verlauf der Reaktion genügt. Eine Reihe anderer Substituenten, ausgenommen eine Aldehyd- oder Ketolgruppierung, besitzen hingegen kein Reduktionsvermögen.

Reaktion mit 1,4-Dioxy-naphthalin.

Eine Spur des zu untersuchenden Aldehydes wurde mit wenig 1,4-Dioxy-naphthalin versetzt und in etwa 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst,

<sup>1)</sup> Analyse und Konstitutionsermittlung, V. Auflage, 447 ff.

dann die gleiche Menge konz. Salzsäure zugefügt und kurze Zeit auf 60—70° erwärmt: Intensive Rotfärbung.

Untersuchte Verbindung			Reaktionsverlauf	
Kern- gesättigt oder-unge- sättigt	Substituenten in:		Stärke der Fällung	Eintritt der Fällung
	3-Stellung	17-Stellung		
$\Delta^4$ 1)	Keto	—CO—CH <sub>2</sub> OCO·CH <sub>3</sub>	sehr stark	sehr rasch
$\Delta^4$	Keto	{ —OH	} do.	rasch
		{ —CH <sub>2</sub> ·CHO		
$\Delta^4$	Keto	=CH·CHO	stark	mittel
$\Delta^4$	Keto	{ —OH	} stark	mittel
		{ —CH <sub>2</sub> ·CHOH·CH <sub>2</sub> OH		
$\Delta^5$	<i>t</i> -Acetoxy	=CH·CHO	mittel	langsam
$\Delta^4$	Keto	{ —OH	} mittel	langsam
		{ —CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>		
$\Delta^4$ 2)	Keto	—CO—CH <sub>3</sub>	mittel	langsam
$\Delta^4$	Keto	<i>t</i> -Acetoxy	mittel	langsam
$\Delta^4$ 2)	Keto	<i>t</i> -Oxy	mittel	langsam
$\Delta^4$	Keto	Keto	mittel	langsam
$\Delta^5$	<i>t</i> -Acetoxy	{ —OH	} keine Fällg.	—
		{ —CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>		
ges.	Keto	<i>t</i> -Acetoxy	do.	—
ges.	Keto	<i>t</i> -Oxy	do.	—
$\Delta^5$	<i>t</i> -Oxy	Keto	do.	—
$\Delta^5$	<i>t</i> -Oxy	<i>t</i> -Oxy	do.	—
$\Delta^5$	<i>t</i> -Oxy	<i>c</i> -Oxy	do.	—
ges.	<i>c</i> -Oxy	Keto	do.	—

### Reaktion mit 1,4-Naphthochinon.

Diese Farbreaktion wird in der gleichen Weise ausgeführt wie der Nachweis von Aldehyden mit 1,4-Dioxy-naphthalin. Die Resultate sind in der nachstehenden Tabelle S. 904 zusammengestellt:

### $\Delta^{4,5; 17,20}$ -Pregnadien-3-on-21-säure (V).

Eine Lösung von 200 mg  $\Delta^{4,5; 17,20}$ -Pregnadien-3-on-21-al in 5 cm<sup>3</sup> Toluol wurde auf 100° erhitzt und durch diese Lösung ein mässiger Luftstrom geschickt. Nach 1 Stunde goss man in n. Sodälösung, gab Äther zu, trennte die Schichten und zog die wässrige Schicht noch weiter mit Äther aus. Die alkalische Lösung wurde angesäuert, die auskrystallisierte Carbonsäure abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch wiederholte Behandlung des aus der Ätherlösung gewonnenen Neutralteils mit Luft bei 100° wurden weitere Mengen der Carbonsäure erhalten. Man krystallisierte sie

1) Siehe auch *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 1178 (1937).

2) Durch Sublimation und Umkrystallisation höchstmöglich gereinigt.

insgesamt aus Aceton um und erhielt so schöne Nadelchen, die bei 265—267° unter Zersetzung schmolzen.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei 70° (0,001 mm) getrocknet.

4,114 mg Subst. gaben 11,58 mg CO<sub>2</sub> und 3,10 mg H<sub>2</sub>O

4,760 mg Subst. verbrauchten 1,42 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KOH

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,78 H 8,60% Äquiv.-Gew. 328  
(M.-G. 328, 22) Gef. „ 76,77 „ 8,43% Äquiv.-Gew. 335

Untersuchte Verbindung			Farb-Reaktion
Kern- gesättigt oder un- gesättigt	Substituenten in:		
	3-Stellung	17-Stellung	
Δ <sup>4</sup>	Keto	—CH—CH <sub>2</sub> OH	stark rot-violett
Δ <sup>4</sup>	Keto	—CH—CH <sub>2</sub> OOCCH <sub>3</sub>	do.
Δ <sup>4</sup>	Keto	=CH—CH <sub>2</sub> Br	do.
Δ <sup>4</sup>	Keto	{ —OH —CH=CH <sub>2</sub> }	do.
Δ <sup>4</sup>	Keto	=CH·CHO	rot
Δ <sup>4</sup> , Δ <sup>16</sup>	Keto	—CH=CHOOCCH <sub>3</sub>	schwach rot-violett
Δ <sup>4</sup>	Keto	{ —OH —C≡CH }	do.
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Oxy	=CH—CH <sub>2</sub> OH	blau-violett
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Acetoxy	=CH—CH <sub>2</sub> OOCCH <sub>3</sub>	do.
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Acetoxy	=CH—CH <sub>2</sub> Br	do.
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Oxy	{ —OH —CH=CH <sub>2</sub> }	do.
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Oxy	{ —OH —CH <sub>2</sub> —CH—CH <sub>2</sub> }	do.
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Acetoxy	{ —OH —CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub> }	do.
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Oxy	{ —OH —C≡CH }	annähernd farblos
ges.	<i>t</i> -Oxy	{ —OH —C≡CH }	do.
Δ <sup>4</sup>	Keto	{ —OH —CH <sub>3</sub> }	grün
Δ <sup>4</sup>	Keto	{ —OH —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> }	grün
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Oxy	{ —OH —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> }	blau
Δ <sup>4</sup>	Keto	Keto	schwach rosa
Δ <sup>4</sup>	Keto	<i>t</i> -Oxy	do.
Δ <sup>4</sup>	Keto	—OOC·CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ( <i>t</i> )	do.
Δ <sup>4</sup>	Keto	—CO—CH <sub>3</sub>	do.
Δ <sup>4</sup>	Keto	—CO—CH <sub>2</sub> OH	do.
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Oxy	Keto	farblos
Δ <sup>5</sup>	<i>t</i> -Oxy	<i>t</i> -Oxy	do.

Dieselbe Verbindung wurde analog aus dem durch Oxydation des  $\Delta^{4,5;17,20}$ -Pregnadien-3-on-21-ols (I) erhaltenen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyd (IV) gewonnen. Die beiden auf verschiedenen Wegen dargestellten Carbonsäuren V gaben ebenso wie schon die beiden Aldehyde im Gemisch keine Schmelzpunktserniedrigung.

Methylester (VI): 20 mg der Carbonsäure V wurden in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther, enthaltend 4 mg Diazomethan, gelöst und diese Lösung 4 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Dann goss man in Wasser, trennte die Schichten, wusch die ätherische Schicht mit n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde aus Hexan umkrystallisiert und so der bei 152—154° schmelzende  $\Delta^{4,5;17,20}$ -Pregnadien-3-on-21-säure-methylester (VI) erhalten.

Zur Analyse trocknete man 15 Stunden bei 70° (0,01 mm).

5,514 mg Subst. gaben 15,61 mg CO<sub>2</sub> und 4,52 mg H<sub>2</sub>O

$C_{23}H_{30}O_3$  Ber. C 77,14 H 8,84%  
(M. G. 342,24) Gef. „ 77,21 „ 9,17%

$\Delta^{4;16;20}$ -21-Acetoxy-pregnatrien-3-on (VII).

Man erhitzte eine Lösung von 150 mg  $\Delta^{4,5}$ -Pregnen-3-on-17-ol-21-al in 8 cm<sup>3</sup> Eisessig und 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 2½ Stunden unter Stickstoff zum Sieden. Danach kühlte man ab, goss in 100 cm<sup>3</sup> Wasser, rührte das Gemisch kurze Zeit bis zur völligen Zersetzung des Anhydrids um und zog dann mit Äther aus. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser, n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den krystallinen Rückstand krystallisierte man aus verdünntem Aceton, dann Methanol um und erhielt so den Mono-enolester des wasserärmeren Aldehyds IV in Form prächtiger Blättchen vom Smp. 192—194°. Er liess sich bei 175° (0,001 mm) sublimieren. Zur Analyse trocknete man 16 Stunden bei 90° (0,001 mm).

4,480 mg Subst. gaben 12,76 mg CO<sub>2</sub> und 3,41 mg H<sub>2</sub>O

$C_{23}H_{30}O_3$  Ber. C 77,91 H 8,54%  
(M. G. 354,24) Gef. „ 77,68 „ 8,52%

Aus der ersten verdünnt acetonischen Mutterlauge konnten durch Umkrystallisation aus verdünntem Methanol, dann Methanol, schöne Nadeln vom Smp. 262—264° unter Zersetzung erhalten werden. Es handelt sich anscheinend um das zu erwartende Stereoisomere; die gefundenen Kohlenstoffwerte liegen für eine Verbindung der Formel  $C_{23}H_{30}O_3$  noch etwas zu tief.

Bei völlig analoger Behandlung des  $\Delta^{4,5;17,20}$ -Pregnadien-3-on-21-als mit Eisessig und Acetanhydrid wurde ebenfalls der beschriebene Enolester VII vom Smp. 192—194° erhalten. Das Gemisch der beiden auf verschiedenen Wegen erhaltenen Verbindungen zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

$\Delta^{5,6;17,20}$ -3*t*-Acetoxy-pregnadien-21-al (IX).

a) Durch Ozonisierung des 5,6-Dibrom-allyl-androstan-diol-3-mono-acetats.

Zu einer Lösung von 3,72 g  $\Delta^{5,6}$ -17-Allyl-androsten-3*t*,17-diol-3-mono-acetat (VIII) in 180 cm<sup>3</sup> Eisessig liess man unter sorgfältiger Kühlung langsam eine solche von 1,60 g Brom in 32 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Rühren zutropfen. Nun wurde ebenfalls in der Kälte ein Sauerstoff-Ozon-Strom (ca. 3 Gew. proz.), enthaltend etwa 1 g Ozon, durchgeleitet. Man gab hierauf 200 cm<sup>3</sup> Äther zu, rührte die Lösung kräftig unter Kühlung und versetzte sie allmählich mit 15 g Zinkstaub. Nach 6-stündigem Rühren bei 50° wurde abgesaugt, der Rückstand mit Äther nachgewaschen, das Filtrat fast völlig bei 70° im Vakuum eingedampft und dieser Rückstand in Wasser gegossen. Man ätherte aus, wusch die Ätherlösung mit n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Das so gewonnene farblose, leicht schmierige Präparat enthielt noch Brom; trotzdem wurde direkt nach dem Verfahren von Girard<sup>1)</sup> die Carbonyl-reaktion isoliert: Man kondensierte mit dem Chlorid des Trimethylamino-essigsäurehydrazids, trennte den wasserlöslichen Anteil ab und setzte daraus den Aldehyd durch Behandlung mit Schwefelsäure und Formaldehyd in der Wärme wieder in Freiheit. Schliesslich wurde noch aus Hexan-Benzolgemisch (1:1) nach der Durchlaufmethode an Aluminiumoxyd chromatographiert. Man erhielt so prächtige Nadeln, die nach Umkrystallisation aus verdünntem Aceton bei 185—187° schmolzen und denen offenbar die Konstitution eines  $\Delta^{5,6;17,20}$ -3*t*-Acetoxy-pregnadien-21-als (IX) zukommt. Sie lassen sich bei 165° (0,001 mm) sublimieren. Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 95° (0,001 mm) getrocknet.

4,861 mg Subst. gaben 13,80 mg CO<sub>2</sub> und 4,01 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,47 H 9,06%

(M. G. 356,26) Gef. „ 77,42 „ 9,23%

Semicarbazon: Eine Lösung von Semicarbazid-acetat, dargestellt aus 33 mg Semicarbazid-hydrochlorid, 41 mg krystallisiertem Natriumacetat und 5 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol, wurde mit 20 mg des Aldehyds IX 1½ Stunden gekocht. Danach dampfte man den Alkohol im Vakuum ab, kochte den Rückstand mehrmals mit Wasser aus und krystallisierte ihn dann aus Methanol um. Das Präparat schmolz schliesslich bei 245—246°. Nach 22-stündigem Trocknen bei 95° (0,001 mm) wurde analysiert:

4,752 mg Subst. gaben 12,21 mg CO<sub>2</sub> und 3,67 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 69,68 H 8,54%

(M. G. 413,3) Gef. „ 70,08 „ 8,64%

b) Über die 21-Methylol-pregnen-3,17,21-triole.

Man löste 3,85 g  $\Delta^{5,6}$ -17-Allyl-androsten-3*t*,17-diol-3-mono-acetat (VIII) in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Äther, gab eine Lösung von 3,6 g

<sup>1)</sup> Helv. 19, 1095 (1936); Org. Synth. 18, 10 (1938).

Osmiumtetroxyd in 360 cm<sup>3</sup> Äther zu und hielt das Ganze 48 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung färbte sich dabei sehr rasch dunkelbraun und schied den Osmiumsäure-ester aus. Danach dampfte man den Äther im Vakuum ab und behandelte den Rückstand 2 Stunden lang mit einer siedenden Lösung von 33 g Natriumsulfit in 330 cm<sup>3</sup> Wasser und 165 cm<sup>3</sup> Alkohol. Die schwarze krystalline Fällung wurde abgesaugt, der Rückstand sorgfältig mit Alkohol ausgekocht und die vereinigten Lösungen im Vakuum weitgehend vom Alkohol befreit. Das Reaktionsprodukt fiel dabei in krystalliner Form aus. Man saugte es ab und krystallisierte es einmal aus Methylalkohol um. Das so erhaltene rohe Gemisch vom Smp. 253—260° der am Kohlenstoffatom 21 stereoisomeren  $\Delta^{5,6}$ -21-Methylol-pregnen-3*t*, 17,21-triole (X) wurde ohne Trennung direkt weiter verarbeitet.

Man löste 1,345 g des Gemisches in 400 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Methylalkohol, gab eine Lösung von 1,1 g Kaliumperjodat und 0,4 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure in 450 cm<sup>3</sup> Wasser zu und hielt die klare Lösung 3 Stunden unter Stickstoff bei 30°. Dann wurde sie bei 40° Badtemperatur im Vakuum auf etwa das halbe Volumen eingengt, erschöpfend ausgeäthert, die Ätherlösung mit Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierte ein farbloses rohes  $\Delta^{5,6}$ -Pregnen-3*t*, 17-diol-21-al (XI) vom ungefähren Smp. 152 bis 157°.

Dieses Rohprodukt wurde wegen seiner Empfindlichkeit gegen Oxydation nicht weiter gereinigt, sondern direkt acetyliert. Dazu liess man es mit 10 Teilen absolutem Pyridin und 3 Teilen Acetanhydrid 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, goss die Reaktionslösung in Wasser, ätherte aus, wusch den Ätherextrakt mit Sodalösung, trocknete ihn und dampfte ihn im Vakuum ein. Aus dem Rückstand, dem rohen  $\Delta^{5,6}$ -Pregnen-3*t*, 17-diol-21-al-3-mono-acetat (XII), das bei etwa 121—125° schmilzt, wurde durch 4-stündiges Kochen mit 30 Teilen Eisessig unter Stickstoff Wasser abgespalten. Die Reaktionslösung goss man in Wasser, saugte das krystalline Produkt ab, wusch es mit Wasser und krystallisierte es aus verdünntem Aceton um. Es wurden so prächtige Nadeln des bei 185—187° schmelzenden  $\Delta^{5,6}$ ; 17, 20, 3*t*-Acetoxy-pregnadien-21-als (IX) erhalten. Sie zeigten im Gemisch mit dem bei der Ozonisierung von Allyl-androsten-diol-3-mono-acetat erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 95° (0,01 mm) getrocknet.

3,784 mg Subst. gaben 10,73 mg CO<sub>2</sub> und 3,07 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,47	H 9,06%
(M. G. 356,26)	Gef. „ 77,33	„ 9,08%

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

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