

Mitteln mit blauvioletter Fluoreszenz; auch in warmem Wasser ist die Substanz mässig löslich, scheidet aber beim Kühlen nur ein Öl ab. Die wässrige Lösung entfärbt verdünnte Kaliumpermanganatlösung, wie dies auch bei den andern Phenanthrolinen der Fall ist. Die Base löst sich gut in verdünnter Salzsäure und scheidet auf Zusatz von wenig konz. Salzsäure allmählich das schwach gelbgefärbte Chlorhydrat ab.

Die verdünnte salzsaure Lösung ergibt mit Kaliumdichromatlösung einen gelb-orangen mikrokristallinen Niederschlag des entsprechenden Chromats. Mit Platinchlorwasserstoffsäure entsteht eine gelbe kristalline Fällung des Chloroplatinats, die in Wasser nicht, in kochender konz. Salzsäure aber gut löslich ist. Wird eine verdünnte alkoholische Lösung des 2,7-Phenanthrolins mit gesättigter alkoholischer Pikrinsäure versetzt, so fällt das gelbe, bei 235° schmelzende und in Alkohol lösliche Pikrat aus.

Löst man 0,05 g Base in 15 cm<sup>3</sup> Alkohol und versetzt mit Methyljodid, so scheidet sich nach mehrstündigem Erwärmen auf 35—40° allmählich das Di-jodmethylat in prächtigen dunkelbraunen roten kleinen Spiessen ab. Es zersetzt sich bei 258° und ist in Wasser schwer, in Alkohol sehr schwer löslich. Es diente zur Analyse<sup>1)</sup>.

4,890 mg Subst. gaben 6,175 mg CO<sub>2</sub> und 1,370 mg H<sub>2</sub>O

2,749 mg Subst. gaben 0,135 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21,5°, 767 mm)

C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub> J <sub>2</sub> bzw. C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> , 2 CH <sub>3</sub> J, H <sub>2</sub> O	Ber. C 34,85	H 3,31	N 5,80%
	Gef. „ 34,44	„ 3,13	„ 5,74%

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

## 88. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe

38. Mitteilung<sup>2)</sup>

### Umwandlung von Substanz A in Substanz N

von C. W. Shoppee<sup>3)</sup> und T. Reichstein.

(14. V. 40.)

Von den zahlreichen in der Nebenniere aufgefundenen Steroiden besitzen weitaus die meisten 21 Kohlenstoffatome. Es konnte bewiesen werden<sup>4)5)6)</sup>, dass die Anordnung dieser 21 Kohlenstoffatome bei allen dieselbe ist, dass sie nämlich alle Abkömmlinge des Preg-

<sup>1)</sup> Auch das Mono-jodmethylat des m- und p-Phenanthrolins sowie das Di-jodmethylat des p-Phenanthrolins kristallisieren mit einer Molekel Krystallwasser. *Zd. H. Skraup* und *G. Vortmann*, *M.* **3**, 579 (1882); **4**, 575 (1883); *A. Kaufmann* und *R. Radosevic*, *B.* **42**, 2615 (1909). Auch die freien Basen o-, m- und p-Phenanthrolin kristallisieren mit Wasser.

<sup>2)</sup> 37. Mitteilung, vgl. *T. Reichstein*, *H. G. Fuchs*, *Helv.* **23**, 684 (1940).

<sup>3)</sup> Rockefeller Research Fellow at the University of Basle.

<sup>4)</sup> *T. Reichstein*, *Helv.* **19**, 979 (1936).

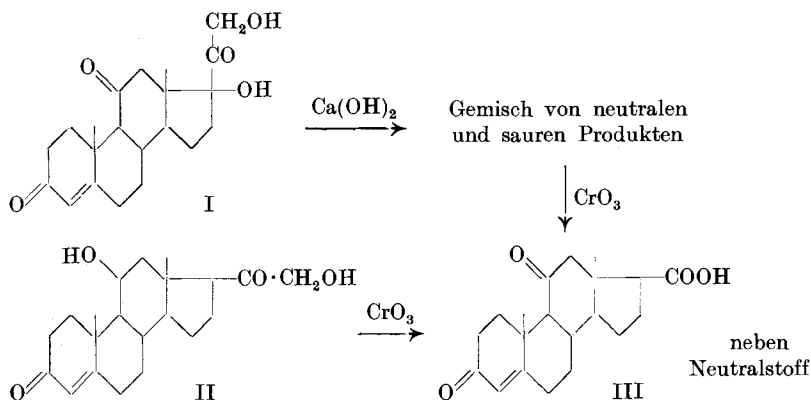
<sup>5)</sup> *M. Steiger*, *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 817 (1937).

<sup>6)</sup> *M. Steiger*, *T. Reichstein*, *Helv.* **21**, 161 (1938).

nens-(4) oder Allo-pregnans sind. Je nach dem Sauerstoffgehalt kann man verschiedene Gruppen unterscheiden: Die  $C_{21}O_5$ -, die  $C_{21}O_4$ - und die  $C_{21}O_3$ -Gruppe. Nur bei der  $C_{21}O_3$ -Gruppe ist die Lage der Sauerstoffatome bisher eindeutig bewiesen. Bei den stärker mit Sauerstoff beladenen Vertretern stand bisher folgendes fest:

Alle Vertreter der  $C_{21}O_4$ -Gruppe tragen ihre Sauerstoffatome an denselben Stellen, denn sie können alle in ein identisches Abbauprodukt übergeführt werden<sup>1)</sup>. Ausserdem liess sich auch in zwei Fällen eine direkte Überführung eines natürlichen Vertreters in einen anderen bewerkstelligen<sup>2)3)</sup>. Dasselbe gilt für die Beziehung der verschiedenen Vertreter der  $C_{21}O_5$ -Reihe untereinander, die sich ebenfalls in ein gemeinsames Derivat überführen lassen<sup>4)5)</sup>. Auch hier konnte wenigstens in einem Falle ein direkter Übergang eines natürlichen Vertreters in einen anderen erreicht werden<sup>6)</sup>.

Die naheliegende Vermutung, dass die Sauerstoffverteilung nicht nur innerhalb jeder dieser Reihen, sondern in beiden dieselbe ist (abgesehen von der einen Hydroxyl-Gruppe in 17-Stellung, die nur der  $C_{21}O_5$ -Reihe zukommt), hat bisher nur eine einzige, chemisch experimentelle Stütze gefunden. *H. L. Mason*<sup>7)</sup> gelang es, durch Behandlung eines typischen Vertreters der  $C_{21}O_5$ -Reihe, nämlich „Compound E“ von *Kendall* und Mitarbeitern (identisch mit unserer „Substanz Fa“ (I) mit alkoholhaltigem Kalkwasser zu einem Gemisch von neutralen und sauren Produkten zu gelangen.



<sup>1)</sup> *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem.* **120**, 719 (1937).

<sup>2)</sup> *T. Reichstein, Helv.* **20**, 953 (1937).

<sup>3)</sup> *T. Reichstein, Helv.* **21**, 1490 (1938).

<sup>4)</sup> *M. Steiger, T. Reichstein, Helv.* **20**, 817 (1937).

<sup>5)</sup> *H. L. Mason, W. M. Hoehn, E. C. Kendall, J. Biol. Chem.* **124**, 459 (1938).

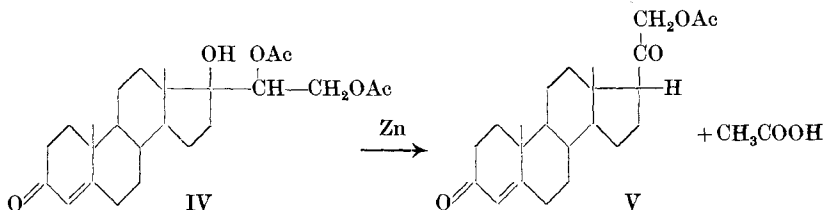
<sup>6)</sup> *T. Reichstein, Helv.* **20**, 978 (1937).

<sup>7)</sup> *H. L. Mason, J. Biol. Chem.* **124**, 475 (1938).

Die letzteren gaben bei der Oxydation mit Chromsäure neben neutralen Stoffen eine kleine Menge derselben Diketo-ätio-cholensäure (III), die auch aus Corticosteron (II) und anderen Vertretern der  $C_{21}O_4$ -Reihe mit Chromsäure leicht erhalten wird. So liessen sich beide Reihen miteinander verknüpfen. Dies ist wichtig, weil dadurch Resultate, die an einer Reihe aufgefunden wurden, auch für die andere gelten. Die Beweiskraft dieser einzigen experimentellen Stütze hat dagegen eine gewisse Schwäche. Die Ausbeute an der Säure (III), die aus (I) gewonnen wurde, betrug nur knapp 6%. Zudem verläuft die Reaktion undurchsichtig.

In der vorliegenden Mitteilung wird ein anderer Weg beschrieben, der einen sicheren Beweis dafür erbringt, dass die Verteilung der Sauerstoffatome in beiden Reihen dieselbe ist, und zwar durch direkte Überführung von Substanz A (VI), also eines Vertreters der  $C_{21}O_5$ -Reihe in Substanz N, einen Vertreter der  $C_{21}O_4$ -Reihe.

Von *Serini* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> ist gezeigt worden, dass



Pregnen-(4)-triol-(17- $\alpha$ ,20,21)-on-(3)-diacetat (IV) durch Destillation mit Zinkstaub im Vakuum nach einer von *Slotta* und *Neisser*<sup>2)</sup> angegebenen Methode unter Abspaltung von 1 Mol Essigsäure in Desoxy-corticosteron-acetat (V) übergeht. Nach einer Privatmitteilung von Herrn Dr. *K. Miescher*<sup>3)</sup> gelingt dasselbe erheblich glatter durch mehrstündiges Kochen der Toluollösung von (IV) mit Zinkstaub. Diese Modifikation erwies sich auch für den von uns beabsichtigten Zweck als recht günstig.

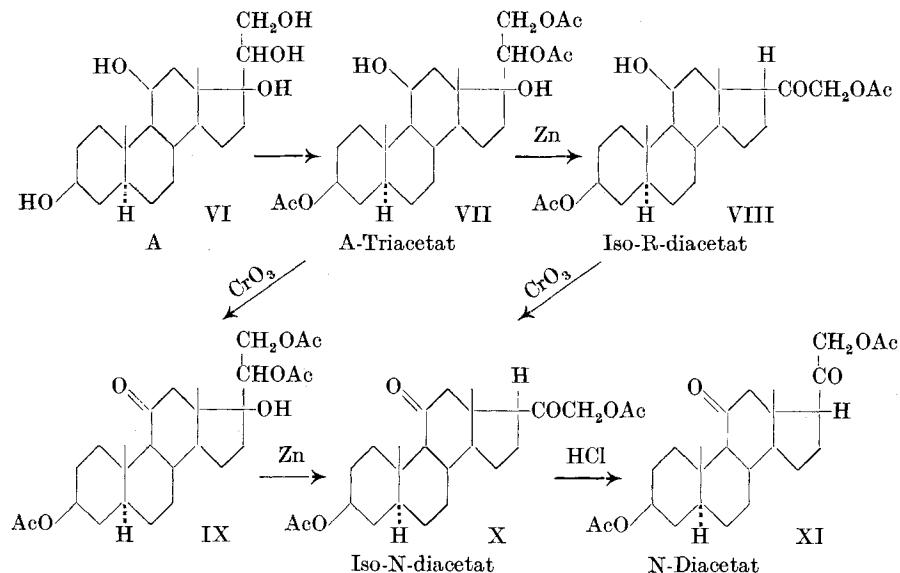
Wird Substanz A (VI) mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert, so entsteht das Triacetat (VII). Durch mehrstündiges Kochen mit Zinkstaub in Toluollösung verliert dieses 1 Mol Essigsäure und geht in ein stark reduzierendes Diacetat der Zusammensetzung  $C_{25}H_{38}O_6$  über, dem die Formel (VIII) zukommen sollte. Ein Stoff dieser Struktur ist von uns früher aus Nebennieren isoliert worden, es ist das Diacetat von Substanz R. Das aus Substanz A erhaltene Diacetat (VIII) war aber mit dem Diacetat von Substanz R nicht identisch. Wir vermuten, dass eine Isomerie am

<sup>1)</sup> *A. Serini, W. Logeman, W. Hildebrand, B. 72, 391 (1939).*

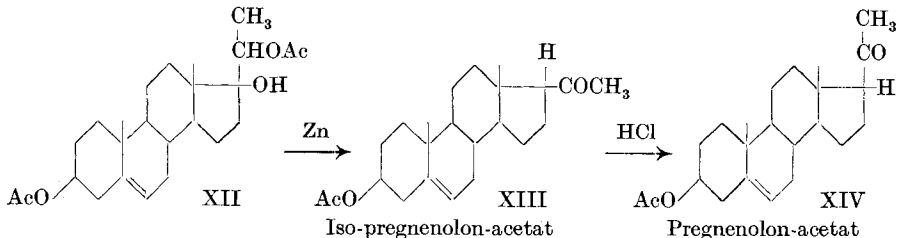
<sup>2)</sup> *K. H. Slotta, K. Neisser, B. 71, 2342 (1938).*

<sup>3)</sup> Herr Dr. *K. Miescher* stellte uns eine erprobte Vorschrift zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei.

C-Atom Nr. 17 vorliegen könnte. *Butenandt* und Mitarbeiter<sup>1)</sup> haben nämlich gezeigt, dass aus Pregnen-(5)-triol-(3,17,20)-diacetat (XII) nicht das stabile Pregnenolon-acetat (XIV) entsteht, sondern die labile 17-Iso-Verbindung (XIII). Letztere lässt sich durch Alkali oder Säure in die stabile Form umlagern. Diese Vermutung hat sich als richtig erwiesen. Zwar gelang es vorläufig nicht, das 17-Iso-R-diacetat (VIII) selbst in R-Diacetat umzulagern, da diese Verbindung sowohl



von Alkalien wie von Säuren in anderer Weise verändert wird. Durch Alkali wird die Ketol-Gruppierung angegriffen, während beim Erhitzen mit Salzsäure ausser der Isomerisierung in 17-Stellung noch Abspaltung von Wasser unter Entfernung der 11-ständigen Hydroxyl-Gruppe eintritt. Auf diese Reaktion wird in der nächsten Mitteilung eingegangen. Hingegen konnte der Beweis auf indirektem Wege erbracht werden.



Wird 17-Iso-R-diacetat (VIII) mit Chromsäure oxydiert, so entsteht eine Verbindung (X), die wir als 17-Iso-N-diacetat bezeichnen.

<sup>1)</sup> *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul, B. 72, 1112 (1939).*

Derselbe Stoff kann auch erhalten werden, wenn A-Triacetat (VII) zuerst mit Chromsäure oxydiert und das entstehende Allo-pregnan-tetrol-on-triacetat (IX) mit Zinkstaub in Toluol gekocht wird. Dieses Iso-N-diacetat (X) besitzt nun keine leicht abspaltbare Hydroxyl-Gruppe mehr und erleidet beim Kochen mit Salzsäure lediglich eine Isomerisierung. Das entstandene Diacetat (XI) erwies sich als identisch mit dem Diacetat der aus Nebennieren isolierten Substanz N. Es ist früher auch durch Oxydation von R-Diacetat erhalten worden<sup>1)</sup>. Damit dürften diese Umsetzungen entsprechend dem Formelschema gesichert sein, und es ist zum ersten Male die direkte Überführung einer Substanz der  $C_{21}O_5$ -Reihe in eine solche der  $C_{21}O_4$ -Reihe gelungen. (Aus dem Diacetat (XI) lässt sich freie Substanz N bequem durch Verseifung mit Bicarbonat in wässrigem Methanol gewinnen<sup>2)</sup>.)

In dem Formelschema ist der Unterschied in der Struktur zwischen den 17-Iso-Verbindungen und den stabilen Isomeren rein schematisch wiedergegeben und zwar entsprechend der Formulierung von *Butenandt*<sup>3)</sup>. Die Zuordnung ist also rein willkürlich, und es soll damit insbesondere nichts darüber ausgesagt werden, ob die 17-Iso-Reihe oder die normale Reihe den natürlichen 17- $\beta$ -Oxy-Verbindungen entspricht. Unsicher bleibt, warum aus (IV) direkt das stabile Isomere (V) erhalten wird, während sowohl *Butenandt* wie wir bei dieser Reaktion ausschliesslich die 17-Iso-Verbindungen auffinden konnten. Die Konfiguration des Endproduktes an  $C_{17}$  ist offenbar vom Ausgangsmaterial in einer noch unübersichtbaren Weise abhängig. Wir vermuteten zunächst, dass die 17- $\alpha$ -Oxy-Derivate zur stabilen, und die 17- $\beta$ -Oxy-Derivate zur Iso-Reihe führen. Dagegen spricht aber der Umstand, dass *Butenandt*<sup>3)</sup> aus zwei verschiedenen Pregnen-triolen dasselbe Iso-pregnenolon erhielt. Von den von ihm verwendeten Pregnentriolen gehört aber sehr wahrscheinlich das eine der 17- $\alpha$ -Oxy- und das andere der 17- $\beta$ -Oxy-Reihe an (vgl. *Reich, Sutter, Reichstein*<sup>4)</sup>).

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

#### Triacetat von Substanz A (VII).

0,5 g Substanz A (Hydrat)<sup>5)</sup> wurden mit 5 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid und 7,5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin 16 Stunden bei 20<sup>0</sup> stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in viel Äther gelöst. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf 10 cm<sup>3</sup> eingeengt. Es krystallisierten farblose Drusen, die nach einigem Stehen abgenutscht und mit Äther gewaschen wurden. Es wurden 450 mg vom Smp. 219—220<sup>0</sup> erhalten. Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen noch 65 mg derselben Reinheit gewonnen werden. Der Rest wurde chromatographisch ge-

<sup>1)</sup> *T. Reichstein, Helv. 21, 1490 (1938).*

<sup>2)</sup> *T. Reichstein, J. von Euw, Helv. 21, 1181 (1938).*

<sup>3)</sup> *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul, B. 72, 1112 (1939).*

<sup>4)</sup> *H. Reich, M. Sutter, T. Reichstein, Helv. 23, 170 (1940).*

<sup>5)</sup> *T. Reichstein, Helv. 19, 29 (1936).*

reinigt und gab nochmals 50 mg reine Krystalle. Eine Probe wurde aus Methanol rasch umkrystallisiert und gab kurze Stäbchen von demselben Smp. 219—220°. Zur Analyse wurde nochmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert, im Achatmörser fein verrieben und bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt war unverändert.

4,968 mg Subst. gaben 11,925 mg CO<sub>2</sub> und 3,87 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> (494,60) Ber. C 65,56 H 8,56%  
 Gef. „ 65,50 „ 8,72%

Zur Acetylbestimmung wurde eine Probe mit einer gewogenen Menge alkoholischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht und mit 0,02-n. Säure zurücktitriert.

7,8 mg ± 0,2 mg Subst. brauchten 2,23 cm<sup>3</sup> 0.02-n. KOH. Für 3 Äquiv. berechnet 2,36 cm<sup>3</sup>.

Die spezifische Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{18} = +74^\circ \pm 2^\circ$  (c = 2,340 in Aceton).

23,7 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{18} = +1,74^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Die Substanz lässt sich im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 190—200° Badtemperatur sublimieren. Sie lässt sich ferner über Aluminiumoxyd gut chromatographieren und wird aus der Säule langsam mit Äther, rascher mit Äther-Aceton eluiert. Durch Chromatographie der Acetate können unreine Fraktionen aufgearbeitet und Substanz A neben anderen Stoffen aus Gemischen, die nicht mehr krystallisieren, isoliert werden.

Zur Sicherheit wurde eine Probe durch Kochen mit methyl-alkoholischer Kalilauge verseift. Die erhaltene freie Substanz A schmolz bei 215° nach Umwandlung bei ca. 155°. Durch Oxydation dieser Probe mit Perjodsäure wurde sofort reines Androstan-diol-(3β,11)-on-(17)<sup>1</sup>) vom Smp. 235—237° gewonnen.

Allo-pregnan-tetrol-(3β,17,20,21)-on-(11)-triacetat-  
 (3,20,21) (IX).

50 mg A-Triacetat (VII) wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst, mit 0,5 cm<sup>3</sup> einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 10 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur fast zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit wässriger Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingengt. Beim Stehen trat Krystallisation ein. Die Krystalle wurden mit Äther gewaschen. Sie zeigten einen Smp. von 208—210°. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Pentan wurden zu Büscheln vereinigte Nadeln erhalten, die bei 183—184° schmolzen, kurz darauf wieder erstarrten und dann bei 211—212° wieder schmolzen. Beim Impfen der Aceton-Pentan-Lösung konnten immer wieder

<sup>1</sup>) T. Reichstein, Helv. 19, 402 (1936).

diese Formen erhalten werden, während bei spontaner Krystallisation aus Äther meist direkt die höher schmelzende Modifikation erhalten wurde. Das Produkt gab bei der Mischprobe mit A-Triacetat (VII) eine deutliche Schmelzpunkts-Erniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 1 Stunde bei 100° getrocknet.

3,591 mg Subst. gaben 8,635 mg CO<sub>2</sub> und 2,605 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> O <sub>8</sub> (492,59)	Ber. C 65,83	H 8,18%
	Gef. „ 65,62	„ 8,12%

Die spezifische Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{14} = +69^{\circ} \pm 3,5^{\circ}$  (c = 1,086 in Aceton).

11,0 mg  $\pm$  0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{14} = +0,75^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Allo-pregnan-tetrol-(3 $\beta$ ,17,20,21)-on-(11) (11-Dehydro-Derivat von Substanz A).

34 mg Triacetat (IX) wurden mit 0,2 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge und 1 cm<sup>3</sup> Methanol 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit etwas Wasser verdünnt, Kohlendioxyd bis zur Neutralisation des freien Alkalis eingeleitet und im Vakuum stark eingeengt. Die krystalline Fällung wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Es wurden 20 mg Rohprodukt erhalten, die bei 120—128° schmolzen. Zur Reinigung wurde in Methanol gelöst, die Filtratlösung fast zur Trockne gedampft, mit etwas Aceton versetzt, geimpft und bei 0° krystallisieren gelassen. Die Krystalle wurden mit Aceton-Äther gewaschen. Sie schmolzen unscharf bei 170° und wurden bei 0,002 mm Druck und 230—240° Blocktemperatur destilliert. Das glasige Destillat krystallisierte beim Anfeuchten mit einem Tropfen Methanol sofort. Die Krystalle wurden mit Aceton-Äther gewaschen. Sie schmolzen bei 160—170°, erstarrten dann zum grössten Teil wieder, um bei 212—216° erneut zu schmelzen. Die Ausbeute betrug 7 mg. Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 100° bis zur völligen Gewichtskonstanz getrocknet.

4,965 mg Subst. gaben 12,515 mg CO<sub>2</sub> und 4,14 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub> (366,48)	Ber. C 68,82	H 9,35%
	Gef. „ 68,79	„ 9,33%

Das Tetrol gibt in möglichst wenig heissem Methanol gelöst, mit einer heissen 2-proz. Digitoninlösung in 60-proz. Methanol sofort eine Fällung. Eine kleine Probe wurde mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert und gab wieder das Triacetat (IX) vom Smp. 212° (Mischprobe).

17-Iso-R-diacetat (VIII) aus A-Triacetat (VII).

200 mg A-Triacetat (VII) wurden mit 4 g Zinkstaub und 10 cm<sup>3</sup> absoluten Toluol 14 Stunden unter Rückfluss gekocht (Badtemperatur 140°). Dann wurde filtriert und der Niederschlag mit heissem Aceton nachgewaschen. Das gelbliche Filtrat wurde im Vakuum

eingedampft und der amorphe Rückstand in etwas Äther gelöst. Beim Stehen krystallisierten 117 mg unverändertes Ausgangsmaterial (VII) aus, die mit Äther gewaschen wurden. Die Mutterlaugen wurden eingedampft, der Rückstand wog 72 mg. Das zurückgewonnene Ausgangsmaterial wurde nochmals einer analogen Behandlung unterzogen und dies mit den entsprechend abnehmenden Mengen desselben noch zweimal wiederholt. Es wurden so insgesamt 175 mg des amorphen, leicht ätherlöslichen Produktes gewonnen. Dieses wurde in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, mit 10 cm<sup>3</sup> Pentan verdünnt und über eine mit Benzol-Pentan bereitete Säule von 5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Anschliessend wurde mit je 20 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft.

Fraktions-No.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand nach Zusatz von Äther-Pentan
1—3	Pentan	—
4	Pentan-Benzol (1:1)	wenig Öl
5	„ „ „	wenig Kryst. Smp. 130° u. 145°
6	„ „ „	„ „ „ 130° u. 145°
7	abs. Benzol	viel Kryst. „ 132° u. 149°
8	„ „	„ „ „ 132° u. 146°
9	„ „	Kryst. „ 130° u. 146°
10	„ „	„ „ „ 131° u. 145°
11	„ „	wenig Kryst. „ 130° u. 146°
12	„ „	Spur Harz
13	Äther-Benzol (1:1)	Kryst. „ 200°—205°
14—16	abs. Äther	„ „ 200°—206°
17	Aceton	viel Kryst. „ 206°—208°
18	Chloroform	wenig braunes Harz

Die Fraktionen 13—17 gaben nach Waschen mit Äther-Pentan 45 mg krystallisiertes A-Triacetat (VII).

Die aus den Fraktionen 5—11 erhaltenen Krystalle wurden mit Äther-Pentan gewaschen. Sie wogen 54 mg und wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 160—165° Badtemperatur destilliert. Das Destillat gab beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan farblose Prismen, die bei 133° schmolzen, wieder erstarrten und bei 147—148° wieder schmolzen. Die spezifische Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{18} = -60^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 2,105$  in Aceton).

21,3 mg  $\pm$  0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = -1,26^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,148 mg Subst. gaben 7,96 mg CO<sub>2</sub> und 2,43 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> (434,55) Ber. C 69,09 H 8,82%  
Gef. „ 69,00 „ 8,64%



In einem zweiten analogen Versuch wurden aus 200 mg A-Triacetat neben 40 mg unverändertem Ausgangsprodukt 42 mg analysenreines Iso-R-diacetat (VIII) erhalten. Das Iso-R-diacetat reduziert in wenig Methanol gelöst alkalische Silber-diammin-Lösung bei Zimmertemperatur rasch und stark. Mit konz. Schwefelsäure gibt es keine grüne Fluoreszenz-Reaktion<sup>1)</sup> und in wenig Chloroform gelöst keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Die Mischprobe mit dem ähnlich schmelzenden N-Diacetat (Smp. 148—149<sup>0</sup>)<sup>2)</sup> gab eine starke Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Umlagerungsversuche. 7 mg Iso-R-diacetat wurden mit 2 cm<sup>3</sup> Eisessig 5 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde nur unverändertes Material zurückerhalten. Dieselbe Probe wurde hierauf 5 Minuten mit der Lösung von 1% Chlorwasserstoffgas in Eisessig gekocht; die Aufarbeitung gab wiederum das Ausgangsmaterial zurück. Bei längerem Kochen mit stärkerer Salzsäure tritt Isomerisierung ein, gleichzeitig aber auch Wasserabspaltung in 11-Stellung (vgl. folgende Mitteilung).

#### 17-Iso-N-diacetat (X).

a) Aus 17-Iso-R-diacetat (VIII). 40 mg Iso-R-diacetat (VIII) wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst, mit 0,5 cm<sup>3</sup> einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 10 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25<sup>0</sup> Badtemperatur bis fast zur Trockne gedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach kurzem Stehen trat Krystallisation ein. Die Ätherreste wurden abgedampft. Der Rückstand wog 39 mg und schmolz roh bei 124—128<sup>0</sup>. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden langgestreckte, dünne Blättchen erhalten, die bei 131—132<sup>0</sup> schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80<sup>0</sup> getrocknet.

3,105 mg Subst. gaben 7,915 mg CO<sub>2</sub> und 2,34 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub> (432,54)	Ber. C 69,42	H 8,40%
	Gef. „ 69,52	„ 8,43%

Die spezifische Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{14} = -44^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 1,027$  in Aceton).

10,4 mg  $\pm$  0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = -0,45^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Der Stoff reduziert, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiammin-Lösung bei Zimmertemperatur stark. Mit konz. Schwefelsäure tritt keine grüne Fluoreszenz-Reaktion ein.

<sup>1)</sup> O. Wintersteiner, J. J. Piffner, J. Biol. Chem. **116**, 291 (1936).

<sup>2)</sup> T. Reichstein, K. Gützi, Helv. **21**, 1185 (1938).

b) Aus dem Triacetat (IX). 52 mg Triacetat (IX) wurden mit 1 g Zinkstaub und 3 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol 14 Stunden unter Rückfluss gekocht (Badtemperatur 140°). Dann wurde filtriert und mit heissem Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum ganz eingedampft, der Rückstand in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, mit 5 cm<sup>3</sup> Pentan verdünnt, über eine mit Benzol-Pentan bereitete Säule aus 1,5 g Aluminiumoxyd (*Merek*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert und mit je 10 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Fraktions-No.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand nach Zusatz von Äther-Pentan
1—2	Pentan	—
3	Pentan-Benzol (1:1)	—
4	abs. Benzol	viel Kryst. Smp. 131–132°
5	„ „	wenig „ „ 128–130°
6	„ „	„ „ „ 178–180° und 202–208°
7	„ „	Spur Kryst. „ 176–178° und 200–207°
8	Benzol-Äther (1:1)	Kryst. „ 208–212°
9	abs. Äther	„ „ 212–213°
10	Aceton	viel Kryst. „ 211–214°
11	„	

Aus den Fraktionen 6—10 (total 34 mg) wurde leicht reines Ausgangsmaterial (IX) zurückerhalten.

Die Fraktionen 4 und 5 (8 + 2 mg) lieferten aus Äther-Pentan farblose Blättchen vom Smp. 131—132°. Die Mischprobe mit obigem Analysenpräparat (X) gab keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Die Krystalle zeigten starkes Reduktionsvermögen gegenüber alkalischer Silber-diammin-Lösung.

N-Diacetat (XI) aus 17-Iso-N-diacetat (X).

20 mg Iso-N-diacetat (X) vom Smp. 131—132° wurden mit 0,5 cm<sup>3</sup> Alkohol und 0,05 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure (d = 1,16)<sup>1)</sup> ½ Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum ganz eingedampft und der Rückstand zur Acetylierung mit 0,3 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 0,25 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid versetzt 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden Drusen von kleinen Nadeln erhalten, die noch unscharf bei

<sup>1)</sup> A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul, B. 72, 1112 (1939).

143—147° schmolzen. Diese wurden aus wenig Methanol umkrystallisiert und gaben 1,5 mg farblose Nadelchen vom Smp. 148—149°. Die Mischprobe mit dem gleichschmelzenden N-Acetat, das direkt aus Nebennieren isoliert war<sup>1)</sup>, gab keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Alle Mutterlaugen wurden nun vereinigt, im Vakuum getrocknet (15 mg) und über 0,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den mit absolutem Benzol eluierten Fraktionen wurden durch Umkrystallisieren noch 3,5 mg reines N-Diacetat erhalten. Totalausbeute 5 mg. Die spezifische Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{18} = +71^{\circ} \pm 5^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{5461}^{18} = +94^{\circ} \pm 6^{\circ}$  ( $c = 0,873$  in Aceton).

2,472 mg Subst. zu 0,2833 cm<sup>3</sup>;  $l = 0,5$  dm;  $\alpha_D^{18} = +0,31^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$ ;  $\alpha_{5461}^{18} = +0,41^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$

Zur Analyse wurde das von der Drehung regenerierte Material im Hochvakuum bei 0,005 mm Druck und 210° Blocktemperatur sublimiert.

2,501 mg Subst. gaben 6,41 mg CO<sub>2</sub> und 1,95 mg H<sub>2</sub>O

<chem>C25H36O6</chem> (432,54)	Ber. C 69,42	H 8,40%
	Gef. „ 69,94	„ 8,72%

Zum Vergleich mit den obigen Werten wurde die spezifische Drehung des Diacetats der Substanz N aus Nebennieren gemessen. Das aus Äther-Pentan umkrystallisierte Präparat schmolz bei 148 bis 149°.  $[\alpha]_D^{18} = +77,5^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{5461}^{18} = +99,5^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  ( $c = 0,774$  in Aceton).

7,840 mg Subst. zu 1,0125 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +0,60 \pm 0,02^{\circ}$ ;  $\alpha_{5461}^{18} = +0,77 \pm 0,02^{\circ}$

Weitere Umlagerungsversuche. 5 mg 17-Iso-N-diacetat (Smp. 131—132°) wurden mit 0,5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin (Dielektrizitätskonstante: 12) 8 Stunden bei 115° gekocht. Es wurden 4 mg des unveränderten Produkts vom Smp. 129—131° zurückerhalten. Ohne Wirkung war auch 24-stündiges Kochen bei 100° mit derselben Menge Nitromethan (Dielektrizitätskonstante: 39); das zurückgewonnene Produkt wog 4 mg und schmolz bei 130—132°. Zusatz von einem Tropfen Piperidin bei 24-stündigem Kochen in Nitromethan hatte Zersetzung zur Folge, und es konnten keine Krystalle mehr isoliert werden.

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. A. Schoeller, Berlin, und teilweise von Hrn. Dr. O. Schwarzkopf, Paris, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

<sup>1)</sup> T. Reichstein, K. Gützi, Helv. 21, 1185 (1938).