

niedrigung. Auch die äussere Krystallform war genau gleich, und das Produkt gab mit konz. Schwefelsäure keine grüne Fluoreszenzreaktion¹⁾. Schliesslich wurden auch noch die spez. Drehungen beider Proben bestimmt und innerhalb der Fehlergrenze eine gute Übereinstimmung gefunden. Die aus (III) bereitete Probe zeigte: $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +215^{\circ} \pm 8^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{16} = +266^{\circ} \pm 8^{\circ}$ ($c = 0,2337$ in Aceton).

2,355 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{16} = +0,50^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{16} = +0,62^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die authentische Probe vom Smp. 178,5—181,5⁰ zeigte: $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +214,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{16} = +263^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,091$ in Aceton).

11,043 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{16} = +2,34^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$;

$\alpha_{5461}^{16} = +2,87^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. Ing. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

132. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

64. Mitteilung²⁾.

Konfigurative Verknüpfung einiger 17 β -Oxy-pregnanderivate mit Glycerin-gruppierung an der Seitenkette

von B. Koechlin und T. Reichstein.

(12. VI. 43.)

Allo-pregnan-tetrol-(3 β , 17 β , 20 β , 21)³⁾ (III) wurde zuerst aus Nebennieren isoliert⁴⁾ und als „Substanz K“ bezeichnet. Es liess sich auch durch Hydrierung von (II) („Substanz P“ gewinnen⁵⁾, wobei gleichzeitig ein in 20-Stellung raumisomeres Tetrol (IV) entstand. Von *Serini* und Mitarbeitern⁶⁾ wurde (III) ferner teilsynthetisch durch Hydroxylierung von Allopregnen-(17)-diol-(3 β , 21)-diacetat (I) mit Osmiumtetroxyd nach *Criegee*⁷⁾ bereitet. Obwohl bei dieser Reaktion theoretisch vier raumisomere Tetrole entstehen können, liess sich nur das erwähnte (III) fassen, das offenbar in überwiegender Menge gebildet wird. Dieser Weg, der in die sonst schwer zugängliche 17 β -Oxypregnanreihe führt, wurde inzwischen auch für die Bereitung

¹⁾ O. Wintersteiner, J. J. Pflücker, J. Biol. Chem. **116**, 291 (1936). Vgl. T. Reichstein, Helv. **20**, 960 (1937).

²⁾ 63. Mitteilung, vgl. C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. **26**, 1316 (1943).

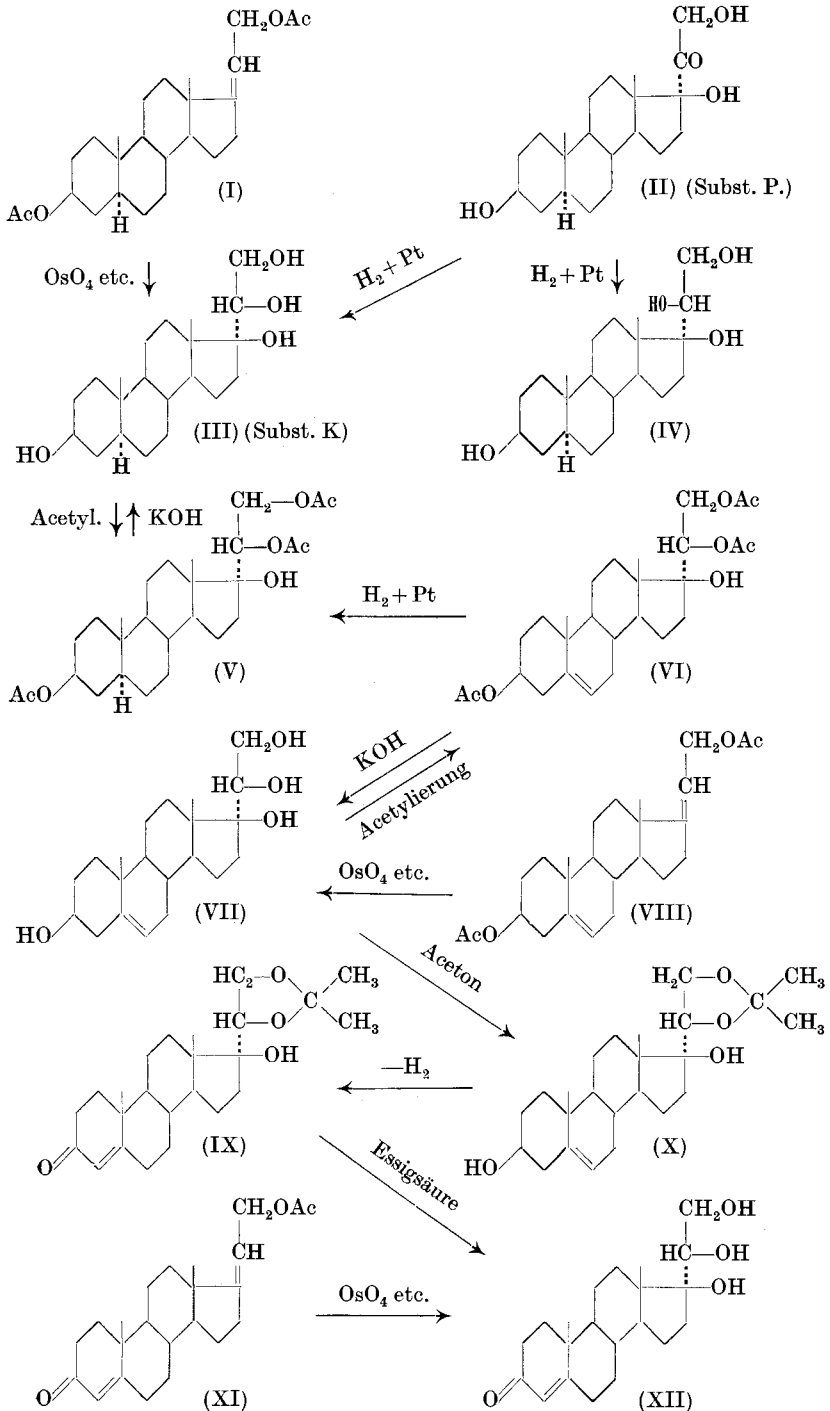
³⁾ Zur Nomenklatur vgl. D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **23**, 1490 (1940).

⁴⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **21**, 546 (1938).

⁵⁾ T. Reichstein, K. Gätzi, Helv. **21**, 1185 (1938).

⁶⁾ A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand, B. **72**, 392 (1939).

⁷⁾ R. Criegee, A. **522**, 75 (1936); Angew. Ch. **51**, 519 (1938).



ähnlich gebauter Stoffe beschriften. So haben *Ruzicka* und *Müller*¹⁾ sowie *Logemann*²⁾ durch Hydroxylierung von Pregnadien-(4,17)-ol-(21)-on-(3)-acetat (XI) ein Pregnen-(4)-triol-(17 β , 20, 21)-on-(3) (XII) gewonnen. Auch hier wurde nur die Bildung eines einzigen Isomeren beobachtet. Über ein ähnliches Resultat bei der Hydroxylierung des Pregnadien-(5,17)-diol-(3 β ,21)-diacetats (VIII) berichtete schliesslich *Prins*³⁾, der das Pregnen-(5)-tetrol (VII), ebenso ohne nachweisbare Mengen von Isomeren erhielt.

Die Konfiguration von (VII) ist von *Prins* bereits festgelegt worden³⁾, denn durch Hydrierung seines Triacetates (VI) wurde ein Acetat (V) erhalten, das mit dem durch Acetylierung von (III) bereiteten identisch war. (III) und (VII) sind somit auch räumlich gleich gebaut, und (VII) ist daher als Pregnen-(5)-tetrol-(3 β , 17 β , 20 β , 21) zu bezeichnen. In dieser Arbeit wird auch das Triol (XII) konfiguratив eindeutig mit (VII) und (III) verknüpft, wofür ein Weg benützt wird, der sich auch in der 17 α -Oxy-Reihe bewährt hat⁴⁾. Es wurde zu diesem Zwecke das Tetrol (VII) durch Schütteln mit Aceton und Kupfersulfat in die Acetonverbindung (X) übergeführt, diese nach *Oppenauer*⁵⁾ zu (IX) oxydiert und hierauf das Aceton wieder abgespalten. Das so bereitete (XII) erwies sich als völlig identisch mit dem nach *Ruzicka* und *Müller* aus (XI) bereiteten Vergleichspräparat, auch die Diacetate beider Proben waren identisch. Damit ist bewiesen, dass auch das Triol (XII) räumlich genau gleich gebaut ist wie (III) und (VII)⁶⁾.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert (Fehlergrenze $\pm 2^{\circ}$).

Pregn-(5)-tetrol-(3 β , 17 β , 20 β , 21)-triacetat-(3,20,21) (VI)⁷⁾.

800 mg chromatographisch gereinigtes, trockenes Pregnadien-(5,17)-diol-(3,21)-diacetat (VIII)⁸⁾ vom Smp. 135—136 $^{\circ}$ wurden in 30 cm³ absolutem Äther gelöst, mit 555 mg Osmiumtetroxyd versetzt,

¹⁾ *L. Ruzicka, P. Müller, Helv. 22, 755 (1939).*

²⁾ *W. Logemann, Naturwiss. 27, 196 (1939).*

³⁾ *D. A. Prins, Diss. Basel, 1942 (Manuskript), S. 36.*

⁴⁾ *H. Reich, C. Montigel, T. Reichstein, Helv. 24, 977 (1941).*

⁵⁾ *R. Oppenauer, R. 56, 137 (1937).*

⁶⁾ Von den gesättigten Tetrolen sind alle vier theoretisch möglichen Isomeren bekannt, von den ungesättigten Tetrolen des Typus (VII) und den Triolen des Typus (XII) nur je drei, da die entsprechenden Vertreter mit 17 β , 20 α -Gruppierung (entsprechend IV) noch nicht beschrieben sind.

⁷⁾ *D. A. Prins, Diss. Basel 1942.* Da die Bereitung dieses Stoffes bisher nur in den Manuskript-Exemplaren der Diss. von Hrn. *Prins* beschrieben ist, wird sie hier nochmals wiedergegeben.

⁸⁾ *L. Ruzicka, P. Müller, Helv. 22, 418 (1939).*

und die Mischung 64 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde der Äther abdestilliert (zuletzt im Vakuum), der Rückstand mit einer Lösung von 6 g kryst. Natriumsulfit in 60 cm³ Wasser und 30 cm³ Alkohol versetzt und 5 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Nun wurde heiss vom schwarzen Osmiumniederschlag durch ein Filter abdekantiert und der Rückstand je einmal mit je 80 cm³ 40-, 50-, 60-, 70-, 90-proz. Alkohol und dreimal mit absolutem Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf 50 cm³ eingeeengt und das Konzentrat dreimal mit insgesamt 2,5 Liter Äther und anschliessend noch mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit etwas Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Der im Vakuum getrocknete Rückstand wog 740 mg. Die Chloroformauszüge lieferten weitere 30 mg Rohprodukt.

Zur Acetylierung wurden die vereinigten 770 mg rohes Tetrool in 5 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 3 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt, 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann noch 1 Stunde auf 60° erwärmt und wie üblich aufgearbeitet. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte 690 mg farbloser, rhombischer Krystalle, die sich beim Erwärmen auf dem *Kofler*-Block bei 184–185° in Nadeln umwandelten und darauf bei 189–190° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +5,9^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 0,716$ in Aceton).

7,251 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0,04^\circ \pm 0,01^\circ$

Das Präparat von Hrn. Dr. *Prins* hatte seinerzeit nach Trocknen im Hochvakuum bei 80° die folgenden Analysenwerte gegeben:

5,162 mg Subst. gaben 12,850 mg CO₂ und 3,94 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₀ O ₇ (476,59)	Ber. C 67,96	H 8,46%
	Gef. „ 67,98	„ 8,55%

Die in der Mutterlauge verbliebenen 250 mg eines öligen Gemisches lieferten nach chromatographischer Trennung über eine Säule von 2,5 g Aluminiumoxyd (*Merek*, standardisiert nach *Brockmann*) noch 50 mg reine Krystalle desselben Triacetats. Aus den schwerer eluierbaren Anteilen wurden wenig Krystalle erhalten, die unscharf bei etwa 250° schmolzen und die nicht weiter untersucht wurden.

20, 21-Monoaceton-pregnen-(5)-tetrol-(3β, 17β, 20β, 21)(X).

262 mg Pregnen-(5)-tetrol-(3β, 17β, 20β, 21)-triacetat (VI) vom Smp. 189–190° wurden mit 35 cm³ 2-proz. Kaliumhydroxyd-Methanol-Lösung 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Hälfte des Methanols auf dem Wasserbad abdestilliert, die Lösung mit 15 cm³ Wasser versetzt und durch Einleiten von Kohlendioxyd neutralisiert. Hierauf wurde das Methanol im Vakuum vollständig entfernt, die ausgefallenen Krystalle abgenutscht, mehrmals mit

Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden 190 mg Pregnen-(5)-tetrol-(3 β , 17 β , 20 β , 21) (VII) vom Smp. 215—218°¹⁾. Sie wurden in einer gut schliessenden Flasche mit 100 cm³ trockenem Aceton und 2 g wasserfreiem Kupfersulfat 44 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde vom Kupfersulfat abfiltriert, das Filtrat mit wenig gepulverter Pottasche kräftig durchgeschüttelt und erneut filtriert. Das Filtrat wurde zunächst auf dem Wasserbad eingeeengt, dann im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung je zweimal mit wenig Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und bis zur eintretenden Krystallisation eingeeengt, die nach einiger Zeit durch Zusatz von etwas Petroläther möglichst vervollständigt wurde. Die Krystalle wurden abgenutscht und mit Äther-Petroläther (1:2) sowie mit reinem Petroläther gewaschen. Die eingeengte Mutterlauge lieferte noch weitere Krystalle, total 195 mg (92% der Theorie). Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther wurden längliche, flache Rhomben erhalten, die bei 100° opak wurden und bei 201—203° schmolzen. Zur Analyse wurde bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,782 mg Subst. gaben 10,230 mg CO₂ und 3,331 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₄ (374,3) Ber. C 73,79 H 9,81%

Gef. „ 73,77 „ 9,85%

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = -62,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,956$ in Aceton).

9,677 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = -0,60^\circ = \pm 0,02^\circ$

20, 21-Monoaceton-pregnen-(4)-triol-(17 β ,
20 β , 21)-on-(3) (IX).

200 mg trockenes 20,21-Monoaceton-pregnen-(5)-tetrol-(3 β , 17 β , 20 β , 21) (X) wurden mit 8 cm³ Aceton, 21 cm³ absolutem Benzol und 500 mg Aluminium-tert. Butylat unter Feuchtigkeitsausschluss 24 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht²⁾. Die gelbliche, etwas trübe Lösung wurde hierauf im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 100 cm³ Äther und ca. 50 cm³ gesättigter Seignettesalzlösung in einen Scheidetrichter gespült und kräftig durchgeschüttelt. Die ätherische Schicht wurde noch einmal mit 30 cm³ Seignettesalzlösung, dann noch zweimal mit je 15 cm³ Sodalösung und zweimal mit je 10 cm³ Wasser ausgeschüttelt. Die Waschflüssigkeiten passierten jeweils noch zwei weitere Scheidetrichter, wo sie mit je ca. 25 cm³ Äther nochmals ausgeschüttelt wurden. Die vereinigten Ätherlösungen wurden getrocknet und eingedampft. Der im Vakuum getrocknete Rückstand wog 240 mg und nahm mit der Zeit krystalline Form an.

¹⁾ D. A. Prins, Diss. Basel 1942 (Manuskript) fand für die aus Aceton-Äther umkrystallisierte Substanz Smp. 215—220°; $[\alpha]_D^{14} = -56,2^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,423$ in Aceton). Nach längerem Liegen schmolzen die Krystalle bei 220—223°.

²⁾ R. Oppenauer, R. 56, 137 (1937).

Das vorliegende Gemisch wurde chromatographisch über einer Säule von 6 g Aluminiumoxyd getrennt. Nach einem öligen Vorlauf liess sich das gewünschte Triolon-acetonat (IX) mit Benzol-Petroläther-Gemischen (3:1) eluieren, während anschliessend mit Benzol und Benzol-Äther-Gemischen noch 50 mg unverändertes Tretol-acetonat (X) abgelöst wurden. Erhalten wurden 90 mg reines Triolon-acetonat (= 45 % der Theorie). Es krystallisierte aus Äther-Petroläther in feinen Nadeln und schmolz meistens bei 146—147°, eine seltener erhaltene, gleich aussehende Modifikation erst bei 200—204°, ohne sich bei 147° umzuwandeln. Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,736 mg Subst. gaben 10,102 mg CO₂ und 3,096 mg H₂O

C₂₉H₃₆O₄ (388,53) Ber. C 74,19 H 9,34%
 Gef. „ 73,79 „ 9,27%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{22} = +74,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,566 in Aceton).

15,640 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{22} = +1,17^\circ \pm 0,02^\circ$.

Die alkoholische Lösung der Substanz zeigte im Ultraviolett-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 241 m μ und log $\epsilon = 4,10^4$.

Pregnen-(4)-triol-(17 β , 20 β , 21)-on-(3) (XII) aus (IX).

85 mg 20,21-Monoaceton-pregnen-(4)-triol-(17 β , 20 β , 21)-on-(3) (IX) wurden in 5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 2,5 cm³ Wasser versetzt, im Wasserbad offen auf 70° erwärmt und 2 Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Während der ersten Stunde wurden portionsweise weitere 2,5 cm³ Wasser zugegeben, aber ohne dass dabei Substanz ausfiel. Dann wurde im Vakuum bei 70° eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Die so erhaltenen, groben Nadeln schmolzen bei 190—194°, nachdem sie über 100° Krystallwasser verloren hatten. Eine Mischprobe mit einem nach *Ruzicka*²⁾ aus Pregnadien-(4,17)-ol-(21)-on-(3)-acetat (XI) gewonnenen Vergleichspräparat vom Smp. 196—197° ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Identifizierung diente das

Diacetat. Die Krystalle wurden mit der ebenfalls krystallisierenden Mutterlauge zusammen in 1 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt, unter Feuchtigkeitsausschluss 16 Stunden stehen gelassen und anschliessend eine weitere Stunde auf 60° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung und zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther schmolz das in farblosen Nadeln erhaltene Diacetat bei 196—197°. Eine durch Acetylierung des nach *Ruzicka* und *Müller*²⁾ aus (XI) gewonnenen Vergleichspräparates

1) Wir danken Hrn. P. D. Dr. H. Mohler, Zürich, für die Ausführung dieser Messung.

2) L. Ruzicka, P. Müller, Helv. **22**, 755 (1940).

bereitete Probe¹⁾ schmolz genau gleich, und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Durch Impfen der übersättigten Lösung liess sich auch die von *Shoppee* beobachtete, tiefer schmelzende Form erhalten. Als weiteres Vergleichskriterium wurden von beiden Diacetaten die spez. Drehungen bestimmt.

Das Diacetat von (XII) aus (IX) zeigte $[\alpha]_D^{18} = +135,9^0 \pm 2^0$ (c = 1,266 in Aceton).

12,817 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +1,72^0 \pm 0,02^0$

Das Diacetat von (XII) aus (XI) zeigte $[\alpha]_D^{21} = +136,8^0 \pm 2^0$ (c = 0,9211 in Aceton).

9,326 mg zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{29} = +1,26^0 \pm 2^0$).

Die beiden Präparate waren somit identisch.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

133. Contribution à la connaissance de la réaction d'extension de cycles selon *Demjanow*

par *Y. R. Naves* et *P. Bachmann*.

(16 VI 43)

En traitant les dihydro-cyclogéranylamines par l'acide nitreux, selon *Demjanow*³⁾, *Barbier* a isolé un hydrocarbure qu'il a considéré comme un triméthyl-cycloheptène⁴⁾, par analogie avec la formation de cycloheptène observée par *Ruzicka* et *Brügger* au cours de la diazotation de la cyclohexyl-méthylamine⁵⁾. L'alkène ainsi obtenu présentait des caractères différents de ceux que *Ruzicka* et *Seidel* ont reconnu à l'eucarvène⁶⁾, et les différences sont inconciliables avec l'hypothèse d'emplacements différents de l'insaturation.

Barbier nous ayant remis une préparation de « triméthyl-cycloheptène » obtenue à partir du chlorhydrate cristallisé de la dihydro-cyclogéranylamine, nous avons pu vérifier l'exactitude des mesures physiques effectuées par cet auteur. Nous avons hydrogéné le produit au contact du catalyseur Pt(O₂) *Adams* et constaté que l'hydrocarbure

¹⁾ *C. W. Shoppee*, *Helv.* **23**, 928 (1940).

²⁾ *W. Logemann*, *Naturwiss.* **27**, 196 (1939) fand für das Diacetat einen Smp. von 190⁰ und $[\alpha]_D^{20} = +125^0$ (in Dioxan).

³⁾ *Demjanow*, *Luschnikow*, *ж.* **35**, 26 (1903); *C.* **1903**, I, 828; *Demjanow*, *ж.* **36**, 166 (1904); *C.* **1904**, I, 124; *Wallach*, *A.*, **353**, 326 (1907).

⁴⁾ *Barbier*, *Helv.* **23**, 524 (1940).

⁵⁾ *Ruzicka*, *Brügger*, *Helv.* **9**, 399 (1926).

⁶⁾ *Ruzicka*, *Seidel*, *Helv.* **19**, 431 (1936).