

gekocht. Die klare Lösung wurde im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Der grösstenteils krystallisierte Rückstand war leicht löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform, Essigester und Wasser, unlöslich in Petroläther. Zum Umkrystallisieren eignete sich Benzol, woraus die Säure (IX) in rosettenartig angeordneten Nadeln (1,6 g) vom Smp. 115° krystallisierte. Aus der Mutterlauge krystallisierten nach einigem Stehen noch 0,3 g Säure von fast gleichem Schmelzpunkt. Die viermal umkrystallisierte Säure schmolz bei 118°. Sie wurde zur Analyse bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

4,408 mg Subst. gaben 9,35 mg CO₂ und 2,78 mg H₂O
 C₁₁H₁₈O₅ Ber. C 57,88 H 7,07%
 Gef. „ 57,88 „ 7,06%

Diäthylester. Der mit HCl und Alkohol hergestellte Ester siedete im Hochvakuum bei 120—125°.

3,763 mg Subst. gaben 8,752 mg CO₂ und 2,864 mg H₂O
 C₁₅H₂₄O₅ Ber. C 63,36 H 8,51%
 Ber. „ 63,47 „ 8,52%

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikrochemischen Abteilung unter der Leitung von Dr. M. Furter von H. Gubser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
 Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

23. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

(74. Mitteilung¹⁾).

Konfiguration der Cortico-Steroide²⁾

von J. von Euw und T. Reichstein.

(29. X. 46.)

Die nachfolgenden Ausführungen sind als zusammenfassender Nachtrag zur letzten Übersicht³⁾ über diesen Gegenstand, sowie zu den seither erschienenen Einzelpublikationen anzusehen. Sie betreffen den räumlichen Bau in 3-, 11- und 17-Stellung. Alles übrige ist bereits früher abgeklärt worden.

3-Stellung.

Alle Steroide der Nebenniere⁴⁾ enthalten Sauerstoff in 3-Stellung. Soweit er als HO-Gruppe vorliegt, ist diese in allen bisher isolierten

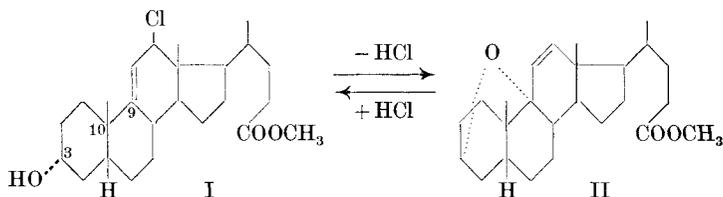
¹⁾ 73. Mitteilung, J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **29**, 1913 (1946).

²⁾ Formulierung der Lage der Substituenten an den Ringen C und D entspr. Helv. **29**, 1218 (1946).

³⁾ T. Reichstein, C. W. Shoppee, „Vitamins and Hormones“, Vol. I, p. 345 (New York 1943).

⁴⁾ Genau untersucht sind bisher nur Rinder-Nebennieren. M. H. Kuizenga, J. W. Nelson, S. C. Lyster, D. J. Ingle, J. Biol. Chem. **160**, 15 (1945), fanden in Schweine-Nebennieren teilweise dieselben Stoffe, aber in höherer Konzentration. Vgl. auch M. H. Kuizenga, A. N. Wick, D. J. Ingle, J. W. Nelson, G. F. Cartland, J. Biol. Chem. **147**, 561 (1943).

Stoffen bis auf einen β -ständig angeordnet. Die Ausnahme betrifft $3\alpha, 11\beta, 17\beta, 21$ -Tetraoxy-20-keto-allo-pregnan (unsere Substanz C, *Wintersteiner's Compound D*, *Kendall's Compound C*)¹⁾. Dass die bisher übliche Bezeichnung der räumlichen Lage der HO-Gruppe in 3-Stellung²⁾ richtig ist, haben erstmals *Kendall* und Mitarbeiter³⁾ eindeutig bewiesen, indem es ihnen zu zeigen gelang, dass der aus Desoxycholsäure bereitete 3α -Oxy-12-chlor-cholen-9-säure-methylester (I) mit chlorwasserstoffbindenden Mitteln fast quantitativ in $3\alpha, 9\alpha$ -Epoxy-cholen-(11)-säure-methylester (II) übergeht. Da bei dieser Reaktion nach den heute gültigen Anschauungen über Ätherbildung eine Epimerisierung in 3-Stellung nicht eintreten kann und da die Bildung eines 3,9-Oxyds bei definitionsmässig β -ständiger Methylgruppe in 10-Stellung aus räumlichen Gründen nur mit α -ständiger HO-Gruppe möglich ist, so folgt, dass die Oxy-Gruppe in (I) und somit auch die 3-ständige HO-Gruppe in Desoxycholsäure α -ständig angeordnet ist.



Die in der letzten Übersicht⁴⁾ benutzte Formulierung ist in Bezug auf die 3-Stellung somit durchwegs richtig.

11-Stellung.

Alle natürlichen Cortico-Steroide, die in 11-Stellung eine HO-Gruppe tragen, besitzen dort gleichen räumlichen Bau⁵⁾. In der genannten Übersicht wurde dieser C-11-Hydroxylgruppe 11β -Stellung zugeschrieben. Auch diese Formulierung ist richtig, doch hat dies seinen Grund nur darin, dass zwei falsche Annahmen sich gegenseitig aufgehoben haben. Die erste war die, dass die durch Hydrierung von 11-Keto-Steroiden entstehenden 11-Oxy-Derivate räumlich von den natürlichen verschieden sind, während die zweite sich darauf bezog, dass die 12-ständige HO-Gruppe in der Desoxycholsäure β -ständig angeordnet ist. Diese letztere Annahme ist vor kurzem richtiggestellt worden⁶⁾, nachdem schon vorher *Gallagher* und *Long*⁷⁾

¹⁾ Zur Bezeichnung 17β , vgl. „17-Stellung“ weiter unten.

²⁾ Vgl. *L. Ruzicka, H. Brüngger, E. Eichenberger, J. Meyer*, *Helv.* **17**, 1407 (1934).

³⁾ *V. R. Mattox, R. B. Turner, L. L. Engel, B. F. McKenzie, W. F. McGuckin, E. C. Kendall*, *J. Biol. Chem.* **164**, 569 (1946).

⁴⁾ *T. Reichstein, C. W. Shoppee*, „Vitamins and Hormones“, Vol. I, p. 345 (New York 1943).

⁵⁾ *J. v. Euw, T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 988 (1942), sowie vorliegende Arbeit.

⁶⁾ *M. Sorkin, T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 1218 (1946).

⁷⁾ *T. F. Gallagher, W. P. Long*, *J. Biol. Chem.* **162**, 495 (1946).

auf ganz anderem Wege gezeigt haben, dass sie falsch sein muss¹⁾. Obwohl es sich inzwischen verschiedentlich, so vor allem bei der Teilsynthese des Corticosterons²⁾, gezeigt hat, daß bei der Hydrierung von 11-Keto-Steroiden mit PtO₂ in Eisessig immer 11-Oxy-Derivate entstehen, die dieselbe räumliche Lage aufweisen wie die Naturprodukte, sind aus diesen Befunden bisher keine eindeutigen Konsequenzen für die Nomenklatur, sowie für die Beurteilung früherer Befunde gezogen worden. Es sei dies jetzt zusammenfassend nachgeholt.

Dass 11-Keto-Steroide zu 11-Oxy-Derivaten hydrierbar sind, ist zuerst von *Kendall* und Mitarbeitern³⁾ gezeigt worden. Diese Reaktion, sowie die umgekehrte überaus leichte Dehydrierbarkeit der 11-Oxy- zu 11-Keto-Derivaten haben die Abklärung der Funktion dieser sonst so reaktionsträgen sauerstoffhaltigen Gruppen zuerst ermöglicht. In der genannten ausführlichen Publikation³⁾ wird jedoch weiter abgeleitet, dass die Konfiguration einer durch Hydrierung erhaltenen 11-Oxy-Verbindung räumlich nicht mit den natürlichen übereinstimmt⁴⁾. Die Autoren stützen dies durch folgende Befunde:

Corticosteron („Compound B“) (IV) gab bei der Hydrierung mit Palladium in Alkohol Allo-pregnandiol-(11,21)-dion-(3,20) („Dihydro Compound B“) (III)³⁾. Aus diesem wurde durch Abbau mit Perjodsäure 3-Keto-11-oxy-ätio-allo-cholansäure („Dihydro Acid 2“) (VI) gewonnen. Andererseits erhält man aus Dehydro-corticosteron („Compound A“) (V) mit Perjodsäure oder aus (IV) und (V) mit CrO₃ 3,11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure („Acid 1“) (X)⁵⁾⁶⁾, die durch vollständige Hydrierung mit Platin in Eisessig in 3 β ,11-Dioxy-ätio-allo-cholansäure („Acid C“) (XIV)³⁾ überging, während durch partielle Hydrierung mit Palladium oder *Raney-Nickel* in Alkohol die

¹⁾ Die C-11 Hydroxylgruppe der Nebennieren-Steroide besitzt entgegengesetzte Konfiguration wie die C-12 Hydroxylgruppe der Desoxycholsäure. Das folgt aus dem Ergebnis der Hydrierung der beiden raumisomeren 11,12-Oxyde. Vgl. *H. Reich, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 562 (1943); *G. H. Ott, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 1799 (1943).

²⁾ *J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1287 (1944).

³⁾ *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, F. C. Kendall*, *J. Biol. Chem.* **120**, 719 (1937).

⁴⁾ Die Hydrierung von 11-Keto-Steroiden gelang bisher nur mit PtO₂ in Eisessig. Sie verläuft unter diesen Bedingungen immer einheitlich unter Bildung einer einzigen Form (des 11 β -Oxy-Derivates). Der von *Kendall* u. Mitarb. beschriebene Fall müsste, wenn das Resultat richtig wäre, somit auf alle anderen durch Hydrierung erhältlichen 11-Oxy-Derivate übertragen werden. Die isomeren 11 α -Oxy-Derivate sind erst vor kurzem von *W. P. Long* und *T. F. Gallagher*, *J. Biol. Chem.* **162**, 511 (1946), sowie *T. F. Gallagher* und *W. P. Long*, *J. Biol. Chem.* **162**, 521 (1946), bereitet worden und besitzen Eigenschaften, die stark von denjenigen der 11 β -Oxy-Derivate abweichen.

⁵⁾ *H. L. Mason, C. S. Myers, F. C. Kendall*, *J. Biol. Chem.* **114**, 613 (1936).

⁶⁾ *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 953 (1937).

3,11-Diketo-ätio-allo-cholansäure („Acid 1 A“) (VIII)¹⁾2) entsteht. Die Zugehörigkeit von (III), (VI), (VIII), (XIV) und der weiter unten erwähnten Säure (XV) zur *allo*-Reihe ist äusserst wahrscheinlich, da beim Corticosteron (IV) bewiesen wurde, dass bei der Hydrierung praktisch ausschliesslich Allo-pregnan-Derivate entstehen²⁾3). Aus der 3 β ,11-Dioxy-ätio-allo-cholansäure („Acid 1 C“) (XIV) erhielten nun *Kendall* und Mitarbeiter¹⁾ durch partielle Dehydrierung mit 0,3-n. CrO₃-Lösung in verdünntem Aceton eine Säure („Acid 1 D“), die sich als Oxy-keto-säure erwies. Da sie mit 3 β -Oxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure („Acid 1 B“) (XVI), die aus (X) durch Hydrierung mit Platin in Alkohol entsteht, nicht identisch war, nahmen die Verfasser an, daß es sich um eine 3-Keto-11-oxy-ätio-allo-cholansäure (XII) gehandelt hat. Aber auch mit der direkt aus Corticosteron (IV) erhaltenen Säure (VI) soll sie nicht identisch gewesen sein. Zwar schmolzen beide Säuren, (VI) und (XII), fast gleich, unterschieden sich aber in ihren spez. Drehungen um 7°. Die beiden Methylester (VII) und (XIII) schmolzen genau gleich, gaben aber bei der Mischprobe eine starke Erniedrigung. Nach *Kendall* und Mitarbeitern soll die Verschiedenheit dieser beiden Säuren daher auf Epimerie der HO-Gruppen in 11-Stellung beruhen. Das würde heissen, dass die Hydrierung der Ketogruppe in 11-Stellung mit PtO₂ in Eisessig, die sterisch einheitlich verläuft, zu 11-Oxy-Derivaten führt, die die umgekehrte Konfiguration besitzen wie die Naturprodukte. Da, wie erwähnt, inzwischen aber gefunden wurde, dass diese Annahme nicht zu Recht besteht, haben wir versucht, den Widerspruch aufzuklären. Obwohl wir aus Materialmangel die Versuche von *Kendall* und Mitarbeitern nicht unter genau gleichen Bedingungen nachprüfen konnten, glauben wir doch, dass den Verfassern ein Irrtum unterlaufen sein muss, da unsere Versuche zu ganz eindeutigen Resultaten führten.

Wir haben zunächst Corticosteron (IV) mit HJO₄ zu 3-Keto-11-oxy-ätio-cholen-(4)-säure („Acid 2“) (XVII) abgebaut und diese in den noch unbekanntem Methylester (XVIII) übergeführt. Die Hydrierung dieses Esters mit Platin in Eisessig lieferte in guter Ausbeute den ebenfalls noch unbekanntem 3 β ,11-Dioxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XIX)⁴⁾. Derselbe Stoff entstand auch durch Abbau von Substanz R (XX) mit Perjodsäure und anschliessende Methylierung mit Diazomethan. Auch die aus beiden Proben be-

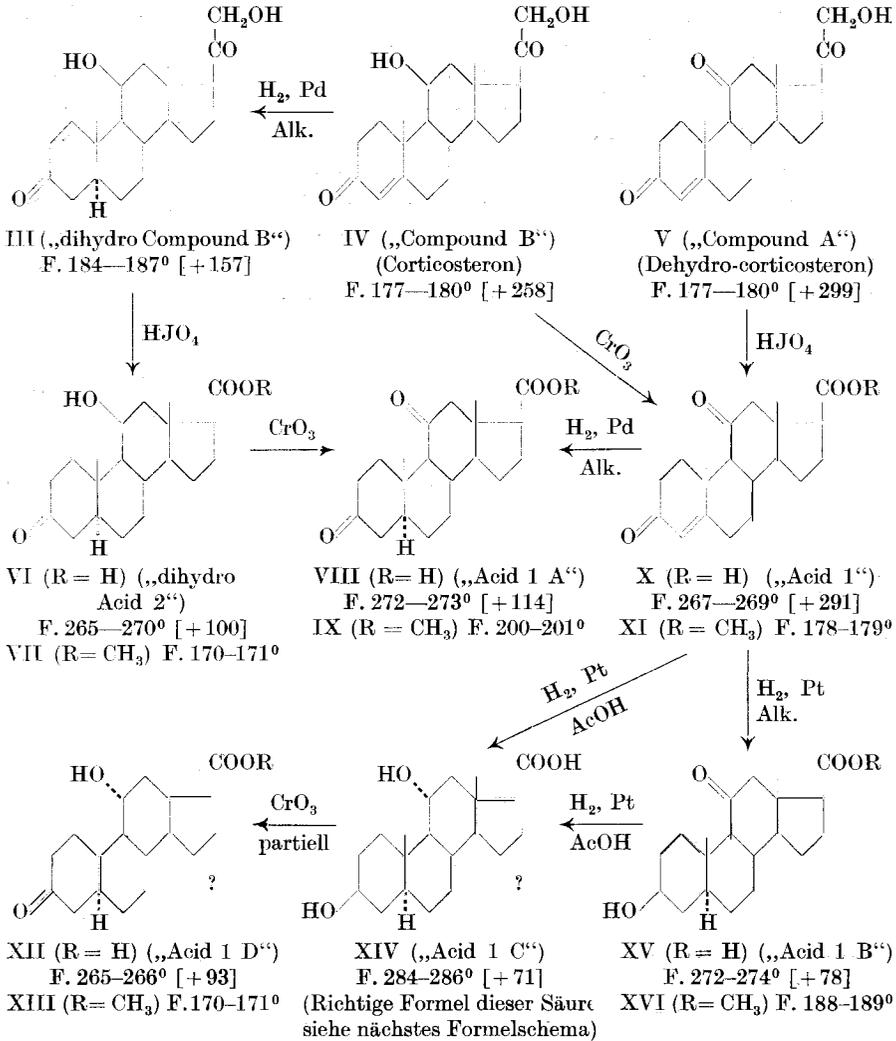
1) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, F. C. Kendall, J. Biol. Chem.* **120**, 719 (1937).

2) *M. Steiger, T. Reichstein, Helv.* **21**, 161 (1938).

3) Ausserdem sind die (IX), (XV) und (XVI) entsprechenden Verbindungen der Pregnan-, bzw. Ätiocholan-Reihe teilsynthetisch bereitet worden und sind von den oben genannten deutlich verschieden.

4) Die entsprechende freie Säure (XIV) dürfte, wie sich aus Folgendem ergibt, mit *Kendall's* „Acid 1 C“ identisch sein.

Abbau nach *Mason* et al.¹⁾.



Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für die grüne Quecksilberlinie ($\lambda = 5461 \text{ \AA}$) in Alkohol an.

reiteten 3-Monoacetate (XXI)²⁾ erwiesen sich als vollkommen identisch. Die 11-ständige HO-Gruppe in Substanz R (XX) ist somit räumlich gleich gelagert wie in Corticosteron (IV). Ferner wurde Sub-

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

²⁾ Die entsprechende freie Säure wurde von *Mason* und Mitarb. (l. c.) bereitet, aber nicht rein isoliert.

stanz N¹) (Compound H)²) (XXIII) mit Perjodsäure oxydiert, die entstandene Säure („Acid 1 B“⁴) (XV)²) mit Diazomethan in den Methylester (XVI)²) und dieser durch Acetylierung in 3 β -Acetoxy-11-keto- Δ^1 -allo-cholansäure-methylester (XXII)³) übergeführt. Derselbe Ester (XXII) entstand auch aus (XXI) mit CrO₃. Bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig lieferte (XXII) in fast quantitativer Ausbeute den Ester (XXI), der mit dem aus Corticosteron (IV) und Substanz R (XX) gewonnenen Präparat (XXI) vollkommen identisch war. Es zeigte sich somit, dass bei der katalytischen Hydrierung der 11-Keto-Gruppe immer 11-Oxy-Derivate entstehen, deren Konfiguration mit derjenigen der Naturprodukte übereinstimmt. Wir können uns die scheinbar gegenteiligen Befunde von *Mason* und Mitarbeitern²) nur so erklären, dass ihre Säure der vermutlichen Formel (XII) („Acid 1 D“⁴) ein Gemisch gewesen ist. Da die 11-ständige HO-Gruppe der natürlichen 11-Oxy-Steroide aus Nebennieren die umgekehrte Konfiguration besitzt wie die 12-Oxy-Gruppe der Desoxycholsäure, ist sie nach der kürzlich vorgeschlagenen Nomenklatur⁴) als 11 β -ständig zu bezeichnen. Dies steht in Übereinstimmung mit den auf ganz anderen Wegen abgeleiteten Befunden von *Long* und *Gallagher*⁵).

17-Stellung.

Die Seitenkette aller Cortico-Steroide, die in 17-Stellung keinen Sauerstoff enthalten, ist 17 β -ständig angeordnet⁶). Ferner wurde gezeigt, dass alle Vertreter, die in 17-Stellung eine HO-Gruppe tragen, dort identische Konfiguration besitzen⁷)⁸). Sie wurden bisher als 17 β -Oxy-Derivate bezeichnet. Ursprünglich war dies eine rein willkürliche Benennung, um sie von den auf teilsynthetischem Wege erhältlichen Isomeren zu unterscheiden⁹). Später⁸) wurde, besonders auf Grund des Vergleichs von optischen Drehungen, gezeigt, dass die natürlichen 17-Oxy-Steroide in 17-Stellung höchstwahrscheinlich räumlich gleich gebaut sind wie die anderen natürlichen Sterine und Steroide, die in 17-Stellung keinen Sauerstoff tragen. Da bis vor kurzem angenommen wurde, dass die Seitenkette in den natürlichen Sterinen und Steroiden α -ständig angeordnet ist, so ergab sich für

¹) *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 546 (1938).*

²) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem. 120, 719 (1937).*

³) Die freie Säure (Smp. 210–213°) ist von *Mason* u. Mitarbeitern²) bereits beschrieben worden.

⁴) *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 29, 1218 (1946).*

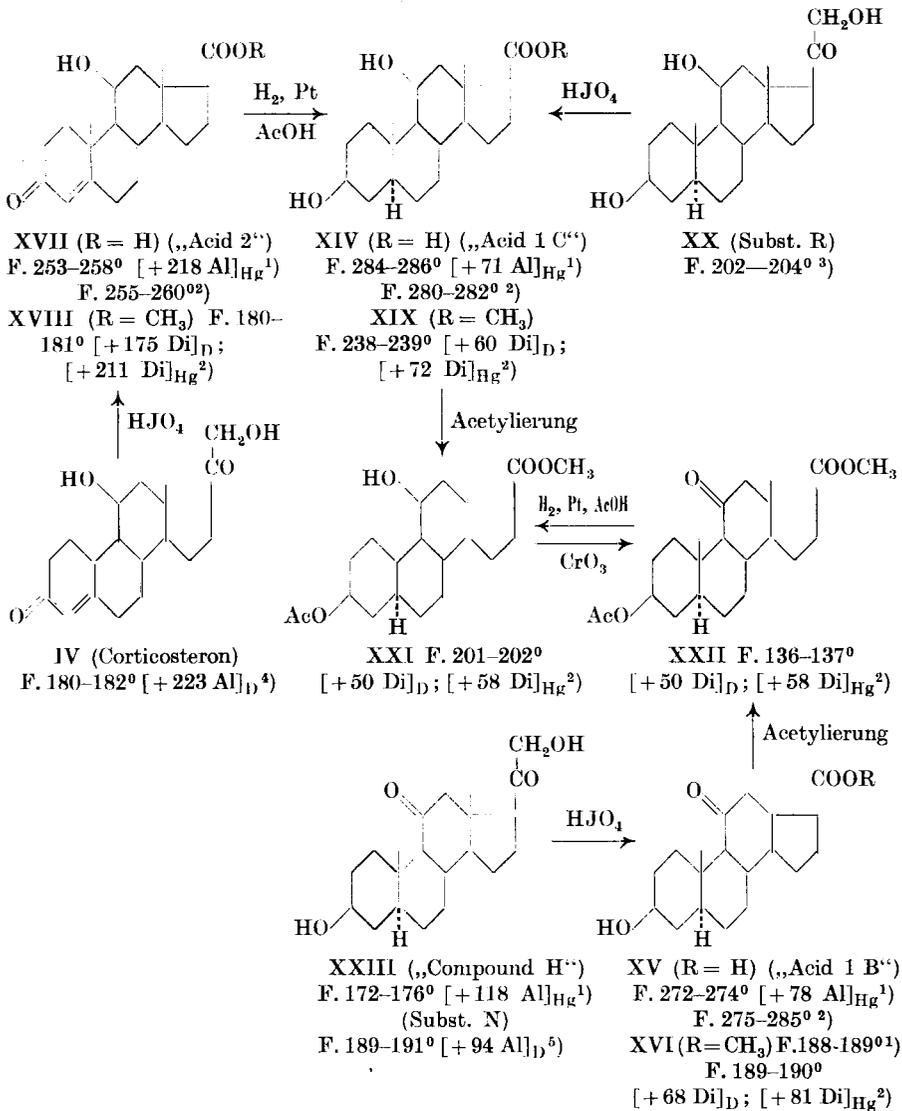
⁵) *W. P. Long, T. F. Gallagher, J. Biol. Chem. 162, 511 (1946).*

⁶) *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 29, 1218 (1946).*

⁷) *T. Reichstein, C. Meystre, Helv. 22, 728 (1939).*

⁸) *J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 25, 988 (1942).*

⁹) *T. Reichstein, K. Gätzi, Helv. 21, 1185 (1938).*



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht (Index D) oder für die grüne Quecksilberlinie (λ = 5461 Å) (Index Hg) in folgenden Lösungsmitteln an: Al = Alkohol; Di = Dioxan.

¹⁾ H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, F. C. Kendall, J. Biol. Chem. **120**, 719 (1937) (die entsprechenden Schmelzpunkte sind nicht korrigiert).

²⁾ Exp. Teil dieser Arbeit (die entsprechenden Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert).

³⁾ T. Reichstein, J. von Euw, Helv. **21**, 1197 (1938) (Smp. korrigiert).

⁴⁾ T. Reichstein, Helv. **20**, 953 (1937) (Smp. korrigiert).

⁵⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **21**, 546 (1938) (Smp. korrigiert).

die 17-ständige HO-Gruppe der Cortico-Steroide β -Stellung. Nachdem jetzt aber bewiesen ist, dass die Seitenkette der natürlichen Steroide β -Stellung einnimmt, machen es die oben erwähnten Gründe sehr wahrscheinlich, dass der 17-ständigen HO-Gruppe in den erwähnten Naturprodukten 17α -Stellung zukommt, dass also die Bezeichnungen aller bisher beschriebenen 17-Oxy-Verbindungen umzukehren sind. Ein wirklich strenger Beweis dafür ist allerdings noch nicht erbracht. Die folgenden Betrachtungen sprechen aber ebenfalls dafür, dass unsere Annahme zutrifft.

In den natürlichen 17-Oxy-20-keto-Derivaten (bisher als 17β -Oxy-ketone bezeichnet) ist die 17-Oxy-Gruppe äusserst reaktions-träge (nicht acetylierbar), jedoch können an der Ketogruppe Reaktionen durchgeführt werden. Umgekehrt verhalten sich die künstlich erhältlichen Isomeren (bisherige 17α -Oxy-ketone), bei denen sich die HO-Gruppe acetylieren lässt, während an der Keto-Gruppe kaum noch Reaktionen durchgeführt werden können. In den zwei Gruppierungen (XXIV) und (XXV) ist also je nach der Konfiguration in 17-Stellung eine der zwei funktionellen Gruppen erheblich stärker gehindert. Aus Raummodellen ist nicht mit absoluter Sicherheit abzuschätzen, ob der 17α - oder 17β -Stellung eine stärkere Hinderung zukommt, da die Ringe C und D beide nicht ganz starr sind und rein theoretisch verschiedene Winkel für die Anordnung der Substituenten an C-17 zulassen¹⁾. Wegen dieser Unsicherheit haben wir es vorgezogen, uns nicht auf Raummodelle zu stützen, sondern durch Vergleich der Verseifungsgeschwindigkeiten von 3β -Oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVI) und 3β -Oxy-17-*iso*-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVII)²⁾, deren räumlicher Bau bewiesen ist, rein experimentell festzustellen, in welcher Lage die Carbomethoxygruppe stärker gehindert ist³⁾. Es zeigte sich, dass nach 2-stündigem Kochen mit 0,5-n. methylalkoholischer Kalilauge (XXVI) zu 52% und (XXVII) nur zu 26,4% verseift wurde⁴⁾. Die α -ständige H_3COOC -Gruppe ist somit stärker gehindert. Da der Eintritt der HO-Gruppen

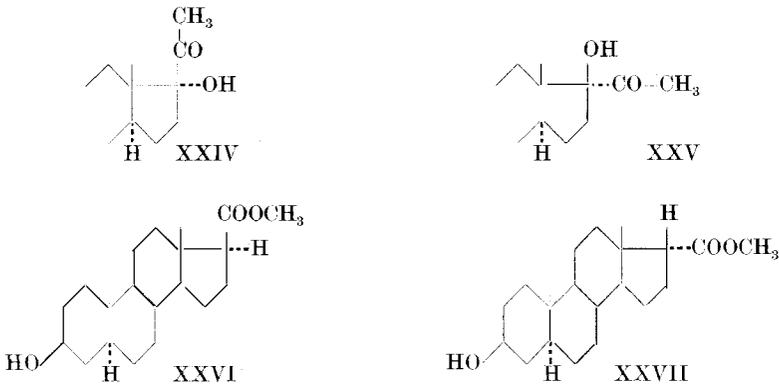
¹⁾ Nimmt man jedoch an, dass die CH_3CO -Gruppe in (XXIV) und die HO-Gruppe in (XXV) räumlich ungefähr gleich angeordnet sind wie die lange Seitenkette im kryst. Cholesteryljodid nach *C. H. Carlisle* und *D. Crowfoot*, Proc. Roy. Soc. [A] **184**, 64 (1945), so kann man erwarten, dass der abschirmende Einfluss des Ringes C, insbesondere der C-12-Methylengruppe, sich stärker auswirkt als derjenige der C-18-Methylgruppe. Dann müsste (XXIV) eine reaktionsträge HO-Gruppe und eine reaktive Ketogruppe enthalten, bei (XXV) wäre das Umgekehrte der Fall. Dies entspricht den obigen und den folgenden Schlussfolgerungen.

²⁾ *M. Sorkin, T. Reichstein*, Helv. **29**, 1209 (1946).

³⁾ Diese Versuche wurden im Frühjahr 1946 von Herrn Dr. *M. Sorkin* ausgeführt; wir danken ihm für die Resultate.

⁴⁾ Ganz analoge Resultate wurden kürzlich von *H. Heusser, Kd. Meier, L. Ruzicka*, Helv. **29**, 1250 (1946), beim Vergleich der Verseifungsgeschwindigkeiten des Ätio-allo-cholansäure-methylesters und des entsprechenden 17-*iso*-Esters gefunden; die Unterschiede waren sogar noch erheblich grösser (48,3:17,8%).

wohl eine quantitative, kaum jedoch eine prinzipielle Änderung dieser Verhältnisse erwarten lässt, ist anzunehmen, dass auch bei den 17-Oxy-Verbindungen (XXIV) und (XXV) jeweils die α -ständige Gruppe stärker gehindert ist. (XXIV) würde daher der wahren Konfiguration der natürlichen 17-Oxy-Cortico-Steroide entsprechen, was mit den eingangs erwähnten Resultaten des Vergleichs der spez. Drehungen übereinstimmt. Auch die Fällbarkeit mit Digitonin geht mit der Konfiguration in 17-Stellung parallel: (XXVI) ist fällbar, (XXVII) dagegen nicht. Analog verhalten sich die entsprechenden 17-Oxy-Derivate, wobei nur die mit „natürlicher“ Anordnung der 17-Oxy-Gruppe fällbar sind. Als Konfigurationsbeweis kann diese Tatsache natürlich nicht benützt werden.



Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die bisher aus Nebennieren isolierten Steroide besitzen, soweit sie in 3-Stellung eine HO-Gruppe tragen, bis auf eine Ausnahme 3β -Oxy-*allo*-pregnan-Konfiguration. Ein Vertreter ist ein 3α -Oxy-*allo*-pregnan-Derivat.

2. Die Cortico-Steroide, die in 11-Stellung eine Hydroxylgruppe tragen, besitzen 11β -Oxy-Konfiguration. Dieselbe Konfiguration entsteht bei der Hydrierung von 11-Keto-Derivaten mit Pt in Eisessig.

3. Bei den Cortico-Steroiden, die in 17-Stellung keine HO-Gruppe enthalten, ist die Seitenkette in 17-Stellung β -ständig angeordnet, wie bei anderen natürlichen Sterinen und Steroiden. Bei denjenigen Cortico-Steroiden, die in 17-Stellung eine HO-Gruppe tragen, ist die Seitenkette wahrscheinlich gleich angeordnet, d. h. sie besitzen höchstwahrscheinlich 17α -Oxy-Konfiguration.

Wir danken der Ciba AG., Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, sowie der N. V. *Organon*, Oss (Holland) für die Unterstützung dieser Arbeit, ferner Herrn Dr. H. Reich für wertvolle Hilfe bei Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil¹⁾.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Analyse wurden, wenn nichts anderes erwähnt, im Hochvakuum bei 100° , zur Drehung analog bei 60° getrocknet. „Schweinchen“ bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde.

3-Keto-11 β -oxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XVIII) aus Corticosteron (IV).

125 mg Corticosteron (IV) (aus reinstem Acetat, Smp. $146\text{--}147^\circ$, durch Verseifung mit KHCO_3 in wässrigem Methanol bei 18° bereitet) wurden in 14 cm^3 frisch über Natrium destilliertem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 130 mg Perjodsäure in 3 cm^3 Wasser versetzt und 7 Std. bei 22° stehen gelassen. Nach Zusatz von weiteren 3 cm^3 Wasser wurde im Vakuum auf 3 cm^3 eingengt und mehrmals mit viel frisch dest. Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen Ätherlösungen wurden hierauf mehrmals mit kleinen Portionen Sodalösung ausgezogen (sie enthielten hierauf praktisch keine organische Substanz mehr). Die vereinigten Sodauszüge wurden bei 0° mit HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und mehrmals mit viel frisch dest. Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 120 mg kryst. Säure (*Kendall's* „Acid 2“). Eine Probe der mit Aceton-Äther gewaschenen Körnchen schmolz bei $255\text{--}260^\circ$ (Zers.)²⁾. Die gesamte Säure wurde in wenig Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 15 Minuten bei 0° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde wieder in Äther gelöst, mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (120 mg) gab aus Aceton-Äther farblose gestreckte, sechseckige Plättchen, Smp. $180\text{--}181^\circ$. $[\alpha]_D^{19} = +175,1^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{19} = +211,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,4590$ in Dioxan).

14,582 mg Subst. zu $0,9994\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_D^{19} = +2,56^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{19} = +3,08^\circ \pm 0,02^\circ$

3,437 mg Subst. gaben 9,157 mg CO_2 und 2,694 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73%
Gef. „ 72,71 „ 8,77%

Der Ester ist in Äther relativ schwer löslich. In konz. H_2SO_4 löst er sich leicht gelb mit grüner Fluorescenz.

3 β ,11 β -Dioxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XIX).

a) Aus (XVIII) durch Hydrierung.

64 mg 3-Keto-11 β -oxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XVIII) aus Corticosteron wurden in 2 cm^3 Eisessig mit 23,5 mg $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 20 Minuten beendet (ber. $11,5\text{ cm}^3$, gef. $13,3\text{ cm}^3$). Es wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (66 mg) schmolz roh bei $220\text{--}231^\circ$. Zweimaliges Umkrystallisieren aus wenig Aceton gab 10 mg farblose, stumpf doppelt zugespitzte Prismen vom Smp. $237\text{--}238,5^\circ$. $[\alpha]_D^{19} = +57,8^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{19} = +74,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,8468$ in Dioxan).

8,463 mg Subst. zu $0,9994\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_D^{19} = +0,49^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{19} = +0,63^\circ \pm 0,02^\circ$

¹⁾ Die Versuche wurden im Sommer 1942 ausgeführt.

²⁾ *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem.* **120**, 719 (1937), fanden für reine „Acid 2“, Smp. $253\text{--}258^\circ$ (unkorr.) und $[\alpha]_{5461}^{25} = +218^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,34\%$ in Alkohol).

b) Aus Substanz R (XX).

22 mg R-Diacetat¹⁾ vom Smp. 173—174° wurden in 10 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 50 mg KHCO₃ in 1 cm³ Wasser versetzt und 20 Std. bei 20° stehen gelassen. Dann wurden 2 cm³ Wasser zugegeben, das Methanol im Vakuum bei 20° entfernt und der Rückstand 3-mal mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 20 mg farblosen Sirup (rohe Substanz R, in 3-Stellung noch teilweise acetyliert). Er wurde in 2 cm³ Dioxan gelöst, mit 22 mg Perjodsäure in 0,5 cm³ Wasser versetzt und 6 Std. bei 22° stehen gelassen. Nach der zunächst wie bei (XVIII) durchgeführten Aufarbeitung wurden die Sodalösungen der rohen Säure (XIV) zur Entfernung noch verbliebener Acetylgruppen in 3-Stellung mit etwas NaOH und 2 cm³ Methanol versetzt und 5 Minuten gekocht. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt, die Lösung auf 0° abgekühlt, mit HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 20 mg rohe Säure (XIV) (muss identisch sein mit Kendall's „Acid 1 C“, die aus (X) gewonnen wurde²⁾). Aus Aceton-Äther Nadeln, Smp. 280—282° unter teilweiser Umwandlung in grosse Platten, die erst bei 300° schmolzen. Die ganze Säuremenge wurde mit Diazomethan methyliert. Das Rohprodukt (21 mg) gab aus Aceton farblose, doppelt stumpf zugespitzte Prismen vom Smp. 238—239°. $[\alpha]_D^{19} = +59,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{19} = +71,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,9159 in Dioxan).

9,154 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{19} = +0,53^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{19} = +0,66^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die Mischprobe mit dem nach a) bereiteten Präparat gab keine Schmelzpunkts-erniedrigung, auch der Habitus der Krystalle und ihre Löslichkeit waren genau gleich.

3β-Acetoxy-11β-oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXI).

a) Aus dem aus Corticosteron (IV) bereiteten Ester (XIX).

Die Mutterlaugen des nach der Hydrierung erhaltenen (XIX) (56 mg) wurden mit 0,3 cm³ abs. Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (62 mg) gab nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther, dann aus Aceton-Äther farblose längliche, rhomboid oder sechseckig begrenzte Blättchen vom Smp. 202—203°. $[\alpha]_D^{21} = +48,0^{\circ} \pm 2^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +59,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,0306 in Dioxan).

10,300 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +0,50^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{21} = +0,61^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen, durch Hydrierung aus (XXII) bereiteten Analysenpräparat gab keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

b) Aus dem aus Substanz R (XX) bereiteten Ester (XIX).

18 mg roher, aus Substanz R bereiteter Dioxy-ester (XIX) wurden mit 240 mg abs. Pyridin und 160 mg Acetanhydrid analog acetyliert. Das Rohprodukt (19 mg) gab aus Aceton-Äther farblose längliche, rhomboid oder sechseckig begrenzte Blättchen vom Smp. 202—203°. Die Mischproben mit dem nach a), sowie mit dem aus (XXII) bereiteten Präparat schmolzen genau gleich.

¹⁾ T. Reichstein, J. von Euw, Helv. 21, 1197 (1938).

²⁾ H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem. 120, 719 (1937), fanden für reine, durch Hydrierung von (X) bereitete „Acid 1 C“ Smp. 284—286° (unkorr.) und $[\alpha]_{5461}^{25} = +71^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (0,19% in Alkohol).

3 β -Oxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (XVI) aus Substanz N (XXIII).

200 mg N-Diacetat¹⁾ wurden in 16 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 200 mg KHCO₃ in 4 cm³ Wasser versetzt und 20 Std. bei 20° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei Substanz R (XX) gab 170 mg rohe, in 3-Stellung noch teilweise acetylierte Substanz N als Sirup. Er wurde in 14 cm³ Dioxan gelöst, mit 170 mg Perjodsäure in 3 cm³ Wasser versetzt und 7 Std. bei 22° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei Substanz R (XX) und Kochen der rohen Säure mit 150 mg KOH in wässrigem Methanol während 10 Minuten gab 150 mg Säure (XV) (Drusen), die roh bei 275—285° schmolz³⁾. Der mit Diazomethan bereitete Methylester (XVI)²⁾ kristallisierte aus Aceton-Äther in farblosen langgestreckten, sechseckigen Blättchen vom Smp. 189—190°. $[\alpha]_D^{21} = +67,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +81,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,0356 in Dioxan).

10,350 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,70^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{21} = +0,84^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,792 mg Subst. gaben 10,042 mg CO₂ und 3,141 mg H₂O (Schweinchen)

C₂₁H₃₂O₄ (348,47) Ber. C 72,38 H 9,29%

Gef. ,, 72,27 ,, 9,27%

3 β -Acetoxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXII).

a) Aus (XVI).

110 mg 3 β -Oxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (XVI) vom Smp. 186—189° aus Substanz N wurden mit 1,2 cm³ abs. Pyridin und 0,8 cm³ Acetanhydrid 16 Std. bei 20° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (XXI) gab 117 mg Rohprodukt als farblosen Sirup. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan lieferte farblose, meist rechteckige Plättchen vom Smp. 136—137°. $[\alpha]_D^{20} = +49,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +57,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,4028 in Dioxan).

14,020 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,70^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{20} = +0,81^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,625 mg Subst. gaben 9,371 mg CO₂ und 2,852 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78%

Gef. ,, 70,55 ,, 8,80%

b) Aus (XXI).

50 mg 3 β -Acetoxy-11 β -oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXI) vom Smp. 195—200° wurden in 0,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 20 mg CrO₃ in 1,0 cm³ Eisessig versetzt und 14 Std. bei 18° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. H₂SO₄ Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 44 mg Rückstand. Aus Äther-Pentan farblose Plättchen, Smp. 136—137°. Die Mischprobe mit dem nach a) bereiteten Präparat schmolz bei 135—137°.

3 β -Acetoxy-11 β -oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXI) aus (XXII).

84 mg 3 β -Acetoxy-11-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXII) vom Smp. 134—136° (aus Substanz N) wurden in 2 cm³ Eisessig mit 47 mg PtO₂·H₂O hydriert. Sicherheitshalber wurde 16 Std. geschüttelt, worauf bereits ein grosser Teil des Hydrierungsproduktes in langgestreckten, sechseckigen Blättchen auskrystallisierte. Es wurde durch Zugabe von Eisessig und Wärmen gelöst, die Lösung filtriert und im Vakuum

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

²⁾ H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem. 120, 719 (1937), fanden für ihre analog bereitete, aber gereinigte „Acid 1 B“ Smp. 272—274° und $[\alpha]_{5461}^{25} = +78^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (0,39% in Alkohol). Für den Methylester fanden sie Smp. 188—189° (unkorr.).

eingedampft. Der Rückstand wurde in viel Äther gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wog 86 mg und schmolz bei 197—200°. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 50 mg langgestreckte, rhomboid oder sechseckig begrenzte Blättchen vom Smp. 201—202°, sowie 30 mg etwas tiefer schmelzendes Material. Die reinen Krystalle zeigten $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50,0^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +58,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,4306$ in Dioxan).

14,298 mg Subst. zu 0,9994 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{20} = +0,72^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{20} = +0,84^\circ \pm 0,02^\circ$

3,734 mg Subst. gaben 9,631 mg CO_2 und 3,114 mg H_2O (Schweinchén)

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,25%
	Gef. „ 70,39	„ 9,33%

Die Mischproben mit den aus Corticosteron, sowie aus Substanz R bereiteten Präparaten schmolzen ohne Erniedrigung bei 201—202°, auch waren die Löslichkeit und der äussere Habitus der Krystalle gleich. Da auch die spez. Drehung innerhalb der Fehlergrenze übereinstimmt, ist an der Identität der Präparate kaum zu zweifeln.

Partielle Verseifung von 3 β -Oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVI)¹⁾.

16,00 mg 3 β -Oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVI)²⁾ vom Smp. 173—175° wurden mit 2 cm^3 0,5-n. methanolischer Kalilauge⁴⁾ im Schliffkolben mit Rückflusskühler und Natronkalkrohr 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Die Rücktitration mit 0,01-n. Salzsäure ergab einen Verbrauch von 2,48 cm^3 0,01-n. KOH. Theor. Verbrauch bei völliger Verseifung 4,78 cm^3 . Gebildete Säure 52,0%.

Partielle Verseifung von 3 β -Oxy-17-iso-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVII)¹⁾.

16,62 mg 3 β -Oxy-17-iso-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVII)⁵⁾ vom Smp. 166—167° wurden genau wie oben behandelt. Die Rücktitration ergab einen Verbrauch von 1,31 cm^3 0,01-n. KOH. Theoret. Verbrauch bei vollständiger Verseifung 4,97 cm^3 . Gebildete Säure 26,4%.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*, dann *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ Von Hrn. Dr. *M. Sorkin* ausgeführt.

²⁾ *M. Steiger*, *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 1040 (1937).

³⁾ *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner*, *G. Balla*, *Helv.* **25**, 65 (1942).

⁴⁾ Genaue Menge durch Wägung bestimmt.

⁵⁾ *M. Sorkin*, *T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 1209 (1946).