

40. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

(75. Mitteilung¹⁾)Androsten-(9)-ol-(3 β)-on-(17)

von H. Reich und A. Lardon.

(19. XII. 46.)

Beim Erhitzen von Androstan-diol-(3 β ,11 β)-on-(17) (V) mit HCl in Eisessig entsteht unter Wasserabspaltung ein Androsten-ol-(3 β)-on-(17), das von *Shoppee*²⁾ in Form seines bei 102° schmelzenden Acetats isoliert und dem unter Vorbehalt die Formel (VIII) zugeschrieben wurde. Es zeigte sich, dass 11 β -Oxy-Steroide ganz allgemein leicht Wasser verlieren³⁾ 4). Beim 11 β -Oxy-progesteron konnte erstmals bewiesen werden, dass sich bei der Wasserabspaltung nicht eine 11-ständige, sondern wahrscheinlich eine 9-ständige Doppelbindung ausbildet⁵⁾. Demnach war anzunehmen, dass auch dem Stoff von *Shoppee* nicht die Formel (VIII), sondern die Formel (VII) zukommt. Ferner wurde gezeigt, dass Δ^9 -ungesättigte Steroide (I) bei der Oxydation mit CrO₃ bei 18° in Δ^9 -ungesättigte 12-Keto-Derivate (II) übergehen⁶⁾ 7), die im Ultraviolett-Absorptionsspektrum das für solche Stoffe charakteristische Maximum bei ca. 240 m μ aufweisen. Δ^{11} -ungesättigte Steroide (III) liefern bei Behandlung mit CrO₃ in Eisessig bei 18° keine derartigen Stoffe. In einem Falle wurde die Bildung von etwas Oxyd (IV) beobachtet⁸⁾.



Da Steroide mit einer Doppelbindung im Ring C in letzter Zeit aus Harn isoliert wurden⁹⁾ 10) und ihnen möglicherweise eine gewisse diagnostische Bedeutung zukommt, war es erwünscht, wenigstens in einem Falle einen möglichst sicheren Beweis für die Lage der Doppel-

¹⁾ 74. Mitteilung *J. von Euw, T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 205 (1947).

²⁾ *C. W. Shoppee*, *Helv.* **23**, 740 (1940).

³⁾ *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 729 (1940).

⁴⁾ *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 351 (1941).

⁵⁾ *P. Hegner, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 715 (1943).

⁶⁾ *H. B. Alther, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 508 (1943).

⁷⁾ *E. Seebeck, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 536 (1943).

⁸⁾ *H. Reich, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 562 (1943).

⁹⁾ *J. K. Wolfe, L. F. Fieser, H. B. Friedgood*, *Am. Soc.* **63**, 582 (1941).

¹⁰⁾ *R. J. Dorfman, S. Schiller, E. L. Sevringhaus*, *Endocrinology* **37**, 262 (1945).

bindung durchzuführen, um so in den Besitz von Vergleichsmaterial mit sicherer Konstitution zu gelangen. Mit Hilfe der erwähnten CrO_3 -Oxydation liess sich zeigen, dass dem Stoff von *Shoppee* in der Tat Formel (VII) zukommt.

Wir haben diesen Stoff in Ausnützung früherer Erfahrungen¹⁾²⁾ direkt durch Behandlung von Androstan-diol-(3 β ,11 β)-on-(17)-monoacetat-(3) (VI) mit POCl_3 in Pyridin bereitet, wobei er sofort rein erhalten wurde. Die Oxydation mit CrO_3 in Eisessig bei ca. 27° lieferte neben unverändertem Ausgangsmaterial ein Gemisch zweier Stoffe, die sich durch Chromatographie trennen liessen. Der etwas leichter eluierbare krystallisierte gut und erwies sich als das Oxyd (IX), denn dasselbe Produkt liess sich auch aus (VII) durch Behandlung mit Benzopersäure gewinnen. Der zweite Stoff konnte erst nach einiger Zeit in Krystallen erhalten werden. Er besass die Bruttoformel $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$, und seine alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. 238 $m\mu$ und $\log \epsilon =$ ca. 4,2. Es handelt sich somit um ein α,β -ungesättigtes Keton, sodass nur

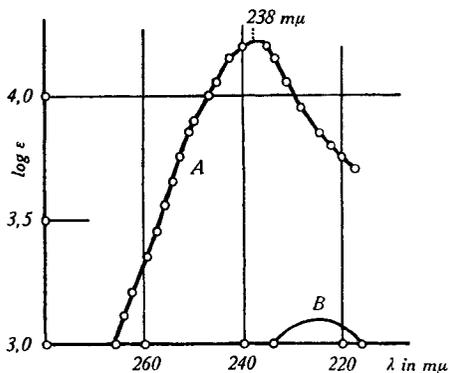


Fig. 1.

A Androsten-(9)-ol-(3 β)-dion-(12,17)-acetat (X) in Alkohol

B 9,11-Oxydo-androstan-ol-(3 β)-on-(17)-acetat (IX) in Alkohol

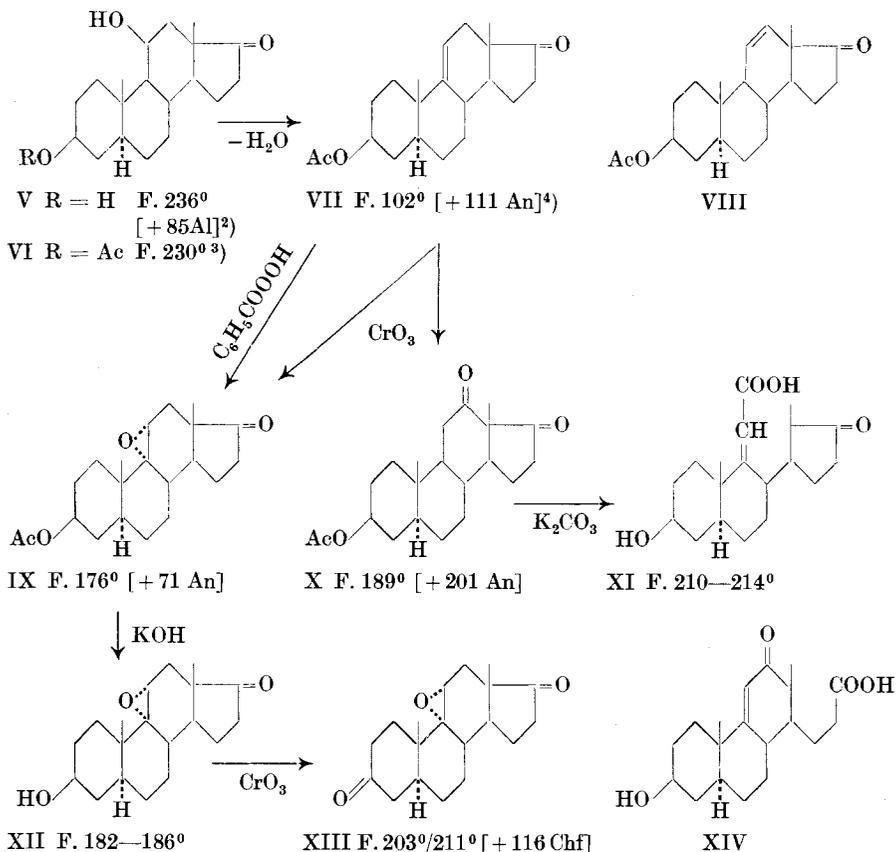
Formel (X) in Betracht kommt. Die Richtigkeit dieser Formel ergab sich auch aus seinem Verhalten gegenüber Alkali. Da in (X) eine β -Diketon-Gruppierung enthalten ist, war zu erwarten, dass dieser Stoff bei der Behandlung mit Alkali eine Säurespaltung erleiden würde unter Bildung von (XI) oder (XIV). Die Spaltung ging in der Tat sehr leicht vonstatten, so dass es bisher nicht einmal möglich war, das dem Acetat (X) zu Grunde liegende freie Oxy-diketon zu erhalten. Schon beim Stehen mit K_2CO_3 in wässrigem Methanol wurde aus (X)³⁾ eine kryst. Säure erhalten, die im Ultraviolett selektive Absorp-

¹⁾ E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. **26**, 536 (1943).

²⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943).

³⁾ Dieser Versuch musste leider noch mit einem amorphen Präparat ausgeführt werden. Wegen Materialmangel war eine Wiederholung nicht möglich.

tion mit einem Maximum unter $220\text{ m}\mu$ (die genaue Lage war nicht mehr feststellbar) zeigte. Daraus folgt, dass der Säure Formel (XI) zukommt¹⁾, da ein Stoff der Formel (XIV) ein Maximum bei ca. $238\text{ m}\mu$ aufweisen müsste.



Ac = $\text{CH}_3\text{-CO}$ —. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Al = Alkohol, An = Aceton, Chf = Chloroform. Die Konfiguration des Oxydringes in (IX), (XII) und (XIII) ist unsicher.

Wir glauben, dass die Bildung von (X) einen guten Beweis dafür darstellt, dass dem Stoff von *Shopee* tatsächlich die Formel (VII) und nicht (VIII) zukommt. Da Steroide, die im Ring C eine Doppel-

¹⁾ α, β -ungesättigte Steroid-carbonsäuren sind von *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. 71, 1487 (1938)* und von *H. H. Inhoffen, Huang-Minlon, B. 71, 1720 (1938)* beschrieben und zeigen ein ähnliches U. V.-Absorptionsspektrum. Vgl. auch *H. Dannenberg, Abh. Preuss. Akad. Wissensch., math.-naturw. Kl. (1939)*.

²⁾ *T. Reichstein, Helv. 19, 402 (1936)*.

³⁾ *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 817 (1937)*.

⁴⁾ *C. W. Shoppee, Helv. 23, 740 (1940)*.

bindung enthalten, oft schwer zu identifizieren sind, und da sich zur Charakterisierung und Unterscheidung in früheren Fällen die Oxyde gut bewährt haben, haben wir das Oxyd (IX) noch zum freien Oxyketon (XII) verseift und dieses ins Oxydo-diketon (XIII) übergeführt. Dieser Stoff stellt ein für Vergleichszwecke mit Naturprodukten sehr geeignetes Material dar.

Das aus (VII) mit CrO_3 erhaltene Präparat von (IX) zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei $225 \text{ m}\mu$ und $\log \epsilon = 3,1$. Ob diese relativ schwache Bande dem reinen Stoff (IX) oder einer geringen, stark absorbierenden Verunreinigung zukommt, konnte nicht mehr entschieden werden.

Wir danken Herrn Prof. T. Reichstein verbindlichst für viele wertvolle Anregungen, ferner der *Ciba A. G.*, Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gümliigen, und der *N. V. Organon*, Oss (Holland), für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Drehung und Analyse wurden 1–2 Stunden im Hochvakuum bei $70\text{--}80^\circ$ getrocknet. Zur Chromatographie wurde nur reines Aluminiumoxyd *Merck* (standardisiert nach *Brockmann*) verwendet.

Androsten-(9)-ol-(3 β)-on-(17)-acetat (VII).

104 mg Androstan-diol-(3 β , 11 β)-on-(17)-monoacetat-(3) (VI) vom Smp. 229° bis 233° ¹⁾²⁾ wurden in $0,6 \text{ cm}^3$ Pyridin gelöst und bei 0° mit $0,3 \text{ cm}^3$ POCl_3 versetzt. Nach 20-stündigem Stehen bei 18° wurde etwas Eis zugegeben, ausgeäthert und die Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde über 3 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (1:9) bis (1:2) eluierten Fraktionen lieferten nach Umkrystallisieren aus Pentan farblose Prismen vom Smp. $99\text{--}100^\circ$, die mit Androsten-(9)-ol-(3 β)-on-(17)-acetat (VII)³⁾ bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Aus den Mutterlaugen wurden noch wenig tiefer schmelzende Krystalle erhalten. Die Ausbeute betrug insgesamt $79 \text{ mg} = 80\%$. Die mit Benzol und Benzol-Äther eluierten Fraktionen lieferten noch wenig Öl, während mit reinem Äther noch etwas unreines Ausgangsmaterial vom Smp. $218\text{--}228^\circ$ eluiert wurde.

Oxydation von Androsten-(9)-ol-(3 β)-on-(17)-acetat (VII) mit CrO_3 .

79 mg (VII) wurden in $0,5 \text{ cm}^3$ Eisessig gelöst und mit $1,2 \text{ cm}^3$ 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (= $24 \text{ mg CrO}_3 = 1 \text{ Mol}$) versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei $27\text{--}28^\circ$ wurde bei 30° im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in Wasser und Äther aufgenommen und die Ätherlösungen mit n. H_2SO_4 , Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (80 mg) lieferte durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wenig Krystalle vom Smp. $185\text{--}190^\circ$. Diese wurden wieder mit der Mutterlauge vereinigt und über $2,4 \text{ g Al}_2\text{O}_3$ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen und reinem Benzol eluierten Fraktionen gaben aus Pentan 49 mg Ausgangsmaterial (VII). Mit Benzol-Äther (9:1) und (4:1) wurden nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 8 mg Blättchen vom Smp. $170\text{--}176^\circ$ erhalten, die das Oxyd (IX) darstellten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +78,5^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,490$ in Aceton).

4,933 mg Subst. zu $1,0052 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{16} = +0,385^\circ \pm 0,01^\circ$

¹⁾ M. Steiger, T. Reichstein, *Helv.* **20**, 817 (1937).

²⁾ T. Reichstein, J. von Euw, *Helv.* **21**, 1197 (1938).

³⁾ C. W. Shoppee, *Helv.* **23**, 740 (1940).

3,761 mg Subst. gaben 10,02 mg CO₂ und 2,89 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₄ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73%

Gef. „ 72,71 „ 8,60%

Im Ultraviolett-Absorptionsspektrum (in Alkohol) zeigte die Substanz selektive Absorption mit einem Maximum bei 225 m μ (log ϵ = 3,10) (Kurve B im theoret. Teil).

Die mit weiteren Benzol-Äther-Gemischen und Äther eluierten Fraktionen lieferten durch 2-maliges Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 11 mg Nadeln vom Smp. 188—191°, bei denen es sich um das ungesättigte Keton (X) handelte¹). Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +201,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,854 in Aceton).

8,585 mg Subst. zu 1,0052 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +1,72^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,692 mg Subst. gaben 9,90 mg CO₂ und 2,68 mg H₂O

C₂₁H₂₈O₄ (344,43) Ber. C 73,23 H 8,19%

Gef. „ 73,18 „ 8,12%

Die Substanz zeigte im Ultraviolett-Absorptionsspektrum (in Alkohol) selektive Absorption mit einem Maximum bei 238 m μ und log ϵ = ca. 4,2 (Kurve A im theoret. Teil).

Alkalische Spaltung von Androsten-(9)-ol-(3 β)-dion-(12,17)-acetat (X).

19,5 mg Diketon (X) (erstes Präparat, noch nicht krystallisiert) wurden in 2 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 10 mg K₂CO₃ in 0,1 cm³ Wasser versetzt und 23 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von etwas Wasser wurde im Vakuum stark eingengt, ausgeäthert und die Ätherlösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Neutralprodukt 4,5 mg, das nicht krystallisierte. Die wässrige Lösung wurde angesäuert, ausgeäthert und die Ätherlösungen gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 8,0 mg Säuren erhalten, die auf Zusatz von Äther krystallisierten. Smp. 210—214°. Im Ultraviolett-Absorptionsspektrum (in Alkohol) zeigte diese Substanz selektive Absorption mit einem Maximum, das unter 220 m μ lag (log ϵ bei 220 m μ = ca. 3,8). (Die genaue Lage des Maximums konnte nicht bestimmt werden.)

9, 11-Oxydo-androstan-ol-(3 β)-on-(17)-acetat (IX).

38 mg Androsten-(9)-ol-(3 β)-on-(17)-acetat (VII) vom Smp. 99—100° wurden in 1 cm³ Chloroform gelöst, mit 0,42 cm³ einer Lösung von Benzopersäure (enthaltend 45 mg = 2,83 Mol) in Chloroform versetzt und 20 Stunden im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde eine Lösung von 0,3 g KJ in 3 cm³ Wasser und 0,5 cm³ Eisessig zugegeben und mit 0,1-n. Thiosulfatlösung titriert. Die Titration ergab einen Verbrauch von 17 mg = 1,07 Mol Benzopersäure. Nach Zusatz von Äther wurde die wässrige Schicht abgetrennt und die Chloroform-Ätherlösung mit Thiosulfatlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch 2-maliges Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden 34 mg Blättchen vom Smp. 172—178° erhalten, die sich nach Mischprobe mit dem oben analysierten Präparat von (IX) als identisch erwiesen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +71,3^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,304 in Aceton).

13,113 mg Subst. zu 1,0052 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = +0,93^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

9, 11-Oxydo-androsten-ol-(3 β)-on-(17) (XII).

31 mg Acetat (IX) vom Smp. 172—178° wurden mit 1,5 cm³ 2-proz. methanolischer KOH-Lösung 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von Wasser wurde CO₂ eingeleitet, das Methanol im Vakuum entfernt und ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen hinterliessen nach dem Abdampfen 27 mg Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther umkrystallisiert 21 mg Blättchen vom Smp. 182—186° gab.

¹) Dieser Stoff konnte bei Vorversuchen zunächst nicht krystallisiert werden.

9, 11-Oxydo-androstan-dion-(3, 17) (XIII).

24 mg (XII) (Rohprodukt) wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,3 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 0,76 Mol CrO₃) versetzt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde noch 0,1 cm³ CrO₃-Lösung zugegeben und nochmals 2 Stunden stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der oben beschriebenen CrO₃-Oxydation. Das Rohprodukt wurde über 600 mg Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen, Benzol und Benzol-Äther (2:1) eluierten Fraktionen waren identisch und gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 12 mg Krystalle. Diese verwandelten sich bei 190—200° in Nadeln, die bei 207—212° schmolzen. Zuweilen wurden auch Krystalle erhalten, die sich bei 203—207° umwandelten und dann bei 211—212° schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +116,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,723$ in Chloroform).

7,270 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,84^\circ \pm 0,01^\circ$

3,800 mg Subst. gaben 10,50 mg CO₂ und 2,95 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₆ O ₃ (302,40)	Ber. C 75,46	H 8,67%
	Gef. „ 75,41	„ 8,69%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium von Hrn. *F. Weiser*, Basel, ausgeführt, die Ultraviolett-Absorptionsspektren im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*).

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

41. Eine Dialysierkolonne zur Zerlegung von Gemischen niedermolekularer Stoffe.

2. Mitteilung:

Die Berechnung von Dialysierkolonnen

von P. von Tavel.

(19. XII. 46.)

Die Entwicklung der Dialysierkolonnen, wie sie von *R. Signer*¹⁾ beschrieben worden sind, erforderte langwierige Experimente und kostspielige Apparaturen. Es wurde daher früh versucht, die Wirkungsweise solcher Kolonnen zu berechnen, um die experimentelle Arbeit zweckmässig zu disponieren und die Leistungsfähigkeit des Verfahrens kennen zu lernen.

Es wäre naheliegend, für die Berechnung von Dialysierkolonnen von den Arbeiten der *Hertz'schen* Isotopentrennung mittels Gasdiffusion auszugehen²⁾. Verschiedene grundsätzliche Unterschiede zwischen den beiden Verfahren³⁾ haben uns aber veranlasst, die Dialysierkolonnen unabhängig von der *Hertz'schen* Theorie zu berechnen.

¹⁾ Helv. **29**, 1984 (1946).

²⁾ Z. Physik **79**, 108 (1932); **90**, 703 (1934).

³⁾ Diss. *W. Koestler*, Bern 1941.