

sechsmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Chloroform bei 133 bis 134°.

3,598 mg Subst. gaben 11,32 mg CO₂ und 2,10 mg H₂O
C₂₆H₂₄N₂ Ber. C 85,68 H 6,64%
 Gef. „ 85,86 „ 6,53%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

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

**105. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.
52. Mitteilung¹⁾.**

**Teilsynthese des 17β-Oxy-progesterons und der Substanz L
von D. A. Prins und T. Reichstein.**

(2. VII. 41.)

Vor kurzem wurde berichtet, dass es gelingt, aus Pregnan-Derivaten mit Glycerin-Gruppierung in der Seitenkette (z. B. I, V und IX) durch vorsichtige Einwirkung von 1 Mol.-Äquiv. Perjodsäure 17-Oxy-aldehyde (z. B. II, VI und X) zu erhalten²⁾, die nun in krystallisierter Form in Ausbeuten von etwa 30—60 % gewonnen werden konnten. Sie geben beim Erwärmern mit Dioxy-naphthalin in Eisessig und Salzsäure nach *Raudnitz* und *Puluž*³⁾ eine starke Rotfärbung, während alkalische Silberdiammin-Lösung bei Zimmertemperatur kaum, wohl aber stark bei leichtem Erwärmern reduziert wird. Die Einwirkung von Perjodsäure muss vorsichtig durchgeführt werden, da die entstehenden Aldehyde selbst gegen Perjodsäure nicht beständig sind und leicht weiter abgebaut werden. So wird aus (VI) und (X) mit Perjodsäure Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) erhalten, was einen weiteren Beweis für ihre Konstitution darstellt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die krystallisierten Aldehyde polymer sind, da sie sich auch im Hochvakuum nicht unzersetzt sublimieren lassen. Entweder die Bildung verschiedener polymerer Formen oder die Tatsache, dass sie mit Wasser leicht Hydrate bilden, mag der Grund sein, warum manchmal Präparate von stark verschiedenem Schmelzpunkt erhalten werden. So konnten die schon früher⁴⁾ beschriebenen

¹⁾ 51. Mitteilung, *J. v. Euw, T. Reichstein*, Helv. **24**, 879 (1941).

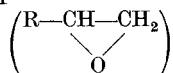
²⁾ *D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **24**, 396 (1941).

³⁾ *H. Raudnitz, G. Puluž*, B. **64**, 2212 (1931); vgl. *K. Miescher, A. Weltstein, C. Scholz*, Helv. **22**, 894 (1939). Diese ausgezeichnete Reaktion ist jedoch zur Verfolgung des Abbaus hier nicht brauchbar, denn bereits die Ausgangsstoffe (V) und (IX) geben ebenfalls eine starke Rotfärbung. Die Reaktion verläuft ebenfalls positiv bei 17-Vinyl-testosteron (XII), den Diacetaten von (V) und (IX) sowie Substanz J, etwas schwächer reagiert (I).

⁴⁾ *D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **24**, 396 (1941).

Aldehyde (II) und (VI) nun durch Krystallisation aus Benzol in erheblich höher schmelzenden, wahrscheinlich wasserfreien Formen gewonnen werden, hingegen stimmten die spez. Drehungen mit den früher gefundenen weitgehend überein. In Lösung dürften diese Aldehyde jedoch wenigstens teilweise monomolekular sein, da ihre Reaktionen, z. B. der oben genannte Abbau mit Perjodsäure, sich nur mit den monomolekularen Formeln leicht erklären lassen. Wir beschreiben in dieser Mitteilung die Resultate, die bei ihrer Umsetzung mit Diazomethan in Dioxan-Äther-Lösung erhalten wurden.

Es ist bekannt, dass Aldehyde ($\text{R}-\text{CHO}$) auf diesem Wege oft in Methylketone ($\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_3$) übergeführt werden können¹⁾, während in anderen Fällen hauptsächlich Äthylen-oxyde



gebildet werden²⁾. Die oben genannten 17-Oxy-aldehyde der Androstan-Reihe reagierten verschieden mit Diazomethan.

Interessanterweise lieferten die 17β -Oxy-aldehyde (II) und (VI) in Ausbeuten von etwa 20—30 % als einzige in reinem Zustand isolierbare Reaktionsprodukte die entsprechenden Methylketone (III) und (VII). (VII) erwies sich als identisch mit dem zuerst von *Pfiffner* und *North*³⁾ und nun auch in diesem Laboratorium⁴⁾ aus Nebennieren isolierten 17β -Oxy-progesteron, dessen Konfiguration in 17-Stellung bisher allerdings nicht bewiesen war (vgl. ⁴⁾). Durch obige sterisch eindeutig verlaufende Partialsynthese wird die Konfiguration dieses Stoffes sichergestellt. Der oxydative Abbau liefert, wie schon *Pfiffner* und *North* feststellten, Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII). Das Methylketon (III) wurde in Form seines Acetats (IV) charakterisiert und erwies sich erwartungsgemäß als identisch mit dem Acetat der Substanz L, die in letzter Zeit bereits auf zwei verschiedenen Wegen teilsynthetisch bereitet wurde⁵⁾⁶⁾. Da aber beide recht mühsam sind, ist die hier beschriebene Reaktion trotz der relativ schlechten Ausbeuten als der weitaus bequemste Weg zu ihrer Gewinnung zu betrachten.

Einen anderen Verlauf nahm die Reaktion beim 17α -Oxy-aldehyd (X), der mit Diazomethan schwerer reagierte als die zwei oben ge-

¹⁾ *H. Meyer*, *M.* **26**, 1295 (1905); *B.* **40**, 847 (1907); *F. Schlotterbeck*, *B.* **40**, 479 (1907); **42**, 2559 (1909). Vgl. auch die Sammelreferate *A. B. Grevengtuk*, *Chem. Weekblad* **37**, 632, 643 (1940), sowie *B. Eistert*, *Z. angew. Ch.* **54**, 99, 124 (1941).

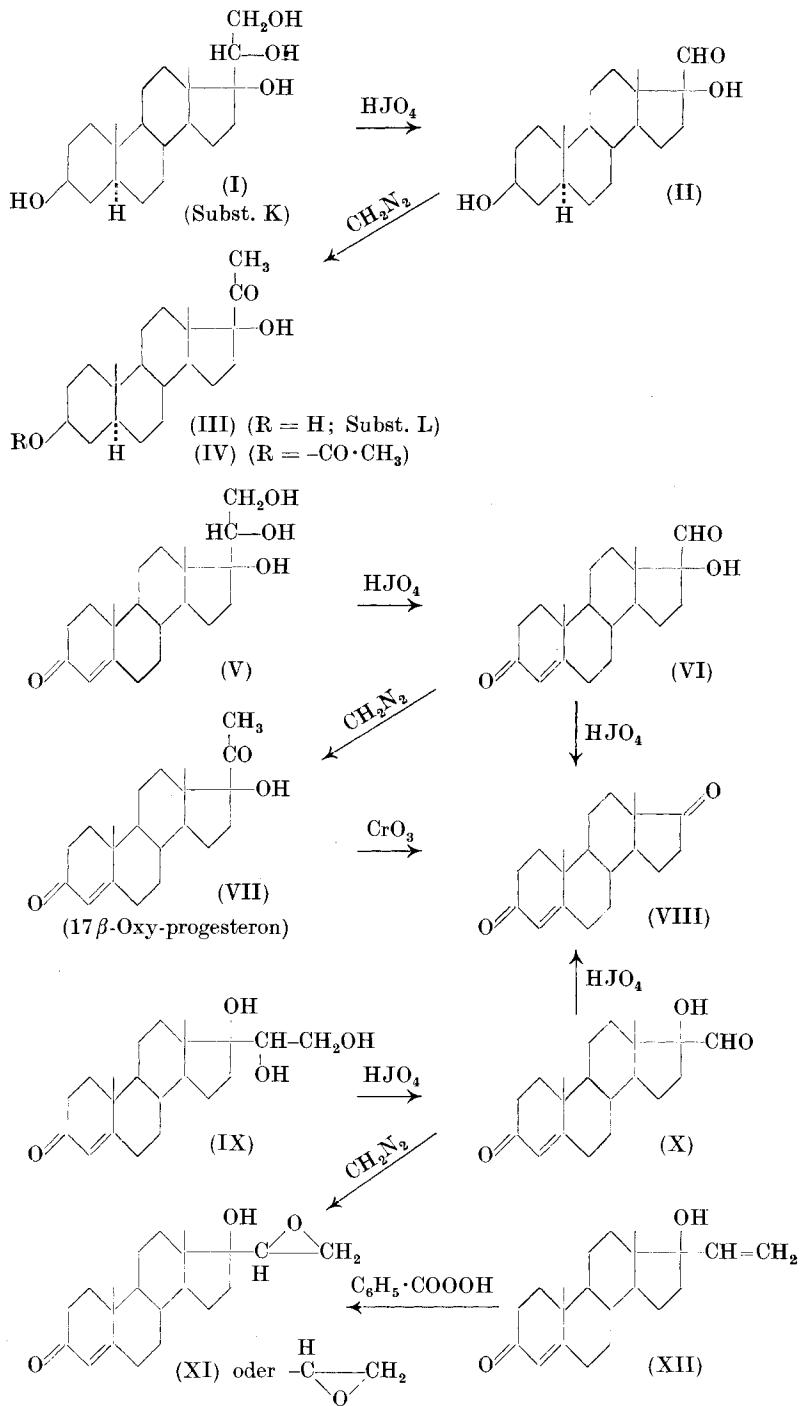
²⁾ *F. Arndt*, *Z. angew. Ch.*, **40**, 1099 (1927); *F. Arndt*, *B. Eistert*, *W. Partale*, *B.* **61**, 1107 (1928); *F. Arndt*, *B. Eistert*, *B.* **61**, 1118 (1928); *F. Arndt*, *B. Eistert*, *W. Ender*, *B.* **62**, 44 (1929); *E. Mosettig*, *B.* **61**, 1391 (1928); **62**, 1271 (1929); *H. Meerwein*, *W. Burnelet*, *B.* **61**, 1840 (1928). Vgl. ferner die unter 1) genannten Zusammenstellungen.

³⁾ *J. J. Pfiffner*, *H. B. North*, *J. Biol. Chem.* **132**, 459 (1940).

⁴⁾ *J. v. Euw*, *T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 879 (1941).

⁵⁾ *J. v. Euw*, *T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 418 (1941).

⁶⁾ *P. Hegner*, *T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 828 (1941).



nannten 17β -Oxy-aldehyde, sodass auch nach zweitägiger Einwirkung die Hauptmenge des Ausgangsmaterials nicht angegriffen war. Aus den in Reaktion getretenen Anteilen wurde, am besten nach Vorreinigung durch Oxydation mit Perjodsäure, ein einheitlicher Stoff vom Smp. 200^0 erhalten, der keine Aldehydreaktionen gab und gegen Chromsäure bei Zimmertemperatur recht stabil war, also kein Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) lieferte. Dies deutet darauf hin, dass kein Methylketon vorlag. Da derselbe Stoff auch aus 17α -Vinyltestosteron (XII) mit Perbenzoësäure gewonnen wurde, dürfte es wohl kaum einem Zweifel unterliegen, dass es sich bei ihm um eines der zwei theoretisch möglichen, in 20-Stellung stereoisomeren Äthylenoxyde (XI) handelt¹⁾. Es scheint somit, dass die Aldehyde der 17β -Oxy-Reihe mit Diazomethan vorzugsweise Methylketone, diejenigen der 17α -Oxy-Reihe hauptsächlich Äthylen-oxyde liefern, soweit sie mit diesem Reagens überhaupt in Reaktion treten.

Unterliess man nach Einwirkung des Diazomethans und Abtrennung der Hauptmenge des Ausgangsmaterials die Vorreinigung mit Perjodsäure, so liessen sich durch chromatographische Trennung ausser (XI) noch zwei andere Substanzen isolieren, deren Konstitution nicht aufgeklärt wurde.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, und der *N. V. Organon*, Oss (Holland) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

17 -Formyl-androstan-diol-($3\beta, 17\beta$) (II).

200 mg Substanz K (Allo-pregnane-tetrol-($3\beta, 17\beta, 20\beta, 21$)) (I) wurden, wie früher beschrieben²⁾, in 25 cm^3 Dioxan mit der Lösung von 130 mg Perjodsäure in 2 cm^3 Wasser oxydiert. Die Aufarbeitung gab 145 mg neutrales Rohprodukt, das durch Umkristallisieren aus Benzol 58 mg farbloser Prismen vom Smp. $187-190^0$ lieferte. Wie das früher beschriebene²⁾ bei $150-153^0$ schmelzende Präparat reduzierte es alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur fast nicht, stark und rasch jedoch beim Erwärmen auf $40-50^0$. Erhitzen mit 1,4-Dioxy-naphtalin in Eisessig-Salzsäure nach Raudnitz und Puluj (loc. cit.) gab starke Rotfärbung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80^0 getrocknet und eingeschmolzen versandt.

4,866 mg Subst. gaben 13,355 mg CO_2 und 4,250 mg H_2O (*Schoeller*)

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (320,45) Ber. C 74,95 H 10,07%

Gef. „ 74,92 „ 9,78%

Acetat der Substanz L (IV) aus (II).

58 mg krystallisierter Aldehyd (II) wurden in 35 cm^3 absolutem Ather gelöst, mit der trockenen ätherischen Diazomethanlösung aus

¹⁾ Die Analysenresultate lieferten allerdings in beiden Fällen etwas zu tiefe Kohlenstoffwerte, wofür wir keine einfache Erklärung haben.

²⁾ D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **24**, 397 (1941).

1 g Nitroso-methyl-harnstoff versetzt und zwei Tage unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die stark gelbe Lösung wurde zunächst auf dem Wasserbad eingeengt und hierauf im Vakuum völlig zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde zur Acetylierung in 0,5 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,3 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (87 mg) wurde über eine Säule von 2,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die mit Benzol sowie mit Benzol-Äther (4:1) erhaltenen Eluate krystallisierten beim Eindampfen weitgehend. Sie wurden vereinigt, im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 150° Badtemperatur sublimiert und anschliessend aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Erhalten wurden 12 mg farbloser Nadeln, die bei 187—189° schmolzen und bei der Mischprobe mit authentischem L-Aacetat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +15,9^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,568$ in Aceton).

5,746 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,09^\circ \pm 0,02^\circ$

Dies steht in guter Übereinstimmung mit früher gefundenen Werten.

Bei der Chromatographie wurde noch eine reichliche Menge relativ schwer eluierbares Material erhalten, das erst mit Aceton von der Säule abgelöst werden konnte. Umkrystallisieren aus Benzol-Pentan gab verschiedene unscharf bei etwa 220—280° schmelzende Fraktionen, die im Hochvakuum nicht unzersetzt sublimierbar waren und nicht weiter untersucht wurden.

Die ölichen Mutterlaugen des krystallisierten Aldehyds (II) (87 mg) gaben bei ganz analoger Verarbeitung nochmals 13 mg reines L-Aacetat, sodass die Ausbeute aus 200 mg Substanz K total 25 mg betrug.

17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17 β)-on-(3) (VI)¹⁾.

200 mg Pregnen-(4)-triol-(17 β ,20 β ,21)-on-(3) (V)²⁾³⁾ wurden in 11 cm³ Dioxan gelöst und mit der Lösung von 135 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser versetzt. Unter gelegentlichem Umschütteln wurde 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, worauf keine Perjodsäure mehr nachweisbar war. Die Mischung wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur weitgehend eingeengt, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natrium-

¹⁾ D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **24**, 397 (1941).

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

³⁾ L. Ruzicka, P. Müller, Helv. **22**, 755 (1939).

sulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wog 138 mg. Umkrystallisieren aus Dioxan-Äther gab 95 mg farblose derbe Prismen vom Smp. 162—164°, die alkalische Silberdiamminlösung bei 40° rasch und stark reduzierten und beim Erwärmen mit 1,4-Dioxy-naphtalin in Eisessig-Salzsäure eine starke Rotfärbung gaben. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +47,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,964$ in Aceton).

9,760 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0,46^\circ \pm 0,02^\circ$

Dieser Wert stimmt also weitgehend mit dem früher¹⁾ für das bei 142—146° schmelzende Präparat gefundenen überein. Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und eingeschmolzen versandt.

5,137 mg Subst. gaben 14,210 mg CO₂ und 4,080 mg H₂O (Schoeller)

C₂₀H₂₈O₃ (316,42) Ber. C 75,91 H 8,92%

Gef. „ 75,50 „ 8,89%

Abbau zu Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII). 20 mg krystallisierter Aldehyd (VI) wurden in 1,5 cm³ Dioxan gelöst, mit der Lösung von 25 mg Perjodsäure in 0,5 cm³ Wasser versetzt und 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum stark eingeengt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Es krystallisierten 12 mg farbloser Stäbchen, die im Hochvakuum bei 0,01 mm Druck und 140° Badtemperatur sublimiert wurden. Sie schmolzen hierauf bei 172—174° und gaben bei der Mischprobe mit authentischem Androsten-(4)-dion-(3,17) keine Schmelzpunktserniedrigung.

17 β -Oxy-progesteron (VII) aus (VI).

95 mg krystallisiertes 17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17 β)-on-(3) (VI) wurden in 2 cm³ Dioxan gelöst, mit der trockenen ätherischen Lösung von Diazomethan aus 1 g Nitroso-methyl-harnstoff versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 36 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde eingeengt, im Vakuum zur Trockne gedampft und nach der Durchlaufmethode über 2 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (4:1 und 2:1) erhaltenen Eluate krystallisierten aus Äther-Pentan und lieferten flache Nadeln, die bei etwa 210° schmolzen. Die amorphen Mutterlaugen des krystallisierten Aldehyds (VI) aus 200 mg (V) wurden ganz gleich mit Diazomethan behandelt und gaben bei der chromatographischen Reinigung noch weitere Mengen desselben krystallisierten Produkts. Das vereinigte Material wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 170—180° Badtemperatur sublimiert und aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Es wurden 33 mg farblose, rhombische oder sechseckige Plättchen erhalten, die bei langsamem Erhitzen bei 218—220°

¹⁾ D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **24**, 396 (1941).

schmolzen. Eine Probe des reinsten Naturprodukts¹⁾ schmolz unter denselben Bedingungen genau gleich, und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Bei stark verriebenen Proben wurde die früher beschriebene Umwandlung¹⁾ ebenfalls beobachtet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +98,8^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,496$ in Aceton).

5,032 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,49^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,122 mg Subst. gaben 11,485 mg CO₂ und 3,360 mg H₂O (Schoeller)
 $C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,31 H 9,15%
Gef. „ 76,04 „ 9,12%

Abbau zu Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII). 8 mg des synthetischen 17β-Oxy-progesterons (VII) wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,3 cm³ einer 2-proz. Lösung von Chromtrioxyd in Eisessig (= 6 mg CrO₃) versetzt und 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Darauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Saure Oxydationsprodukte wurden nicht erhalten. Die neutrale Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt, wobei die Hauptmenge in Form schiefwinkliger Blättchen auskristallisierte und sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwies. Die Mutterlaugen wurden chromatographiert, wobei sich neben weiterem unverändertem Ausgangsmaterial 0,5 mg reines Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) isolieren ließen. Diese kristallisierten aus Äther-Pentan in kleinen Nadeln vom Smp. 172—174°. Die Mischprobe mit authentischem Material gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17α)-on-(3) (X).

200 mg Pregnen-(4)-triol-(17α,20β,21)-on-(3) (IX)²⁾³⁾ wurden in 33 cm³ (!) Dioxan gelöst, mit der Lösung von 135 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser und 3 cm³ Dioxan versetzt und 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde wie bei (VI) beschrieben aufgearbeitet. Beim Umkristallisieren des rohen Neutralprodukts aus Aceton-Äther wurden zunächst 10 mg unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 225—235° erhalten. Die weiteren Fraktionen lieferten 120 mg des gesuchten Aldehyds in Form flacher, beidseitig zugespitzter Prismen vom Smp. 133—135°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +80,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,151$ in Aceton).

11,648 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0,93^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

5,095 mg Subst. gaben 14,150 mg CO₂ und 4,060 mg H₂O (Schoeller)
 $C_{20}H_{28}O_3$ (316,42) Ber. C 75,91 H 8,92%
Gef. „ 75,78 „ 8,92%

¹⁾ J. v. Euw, T. Reichstein, Helv. **24**, 879 (1941).

²⁾ A. Serini, W. Logemann, B. **71**, 1362 (1938).

³⁾ Zur Bezeichnung der Konfiguration in 20-Stellung vgl. eine demnächst erscheinende Publikation von Reich, Montigel und Reichstein.

Sublimationsversuch. Der folgende Versuch zeigt, dass der Aldehyd (X) im Hochvakuum nicht unzersetzt sublimierbar ist. Eine Probe wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 130—150° Badtemperatur während 20 Minuten erwärmt. Dabei sublimierten etwa $\frac{2}{3}$ des Materials. Das Sublimat gab beim Umkristallisieren aus Aceton-Äther farblose Prismen vom Smp. 200—202°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +64,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,002$ in Aceton).

10,142 mg Subst. zu $1,0125 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{13} = +0,65^\circ \pm 0,01^\circ$

Die Substanz reduzierte alkalische Silberdiamminlösung bei leichtem Erwärmen noch deutlich, die Reaktion mit 1,4-Dioxy-naphthalin fiel aber negativ aus.

Abbau zu Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII). 23 mg kry-stallisierter Aldehyd (X) wurden, wie bei (VI) beschrieben, mit Perjodsäure abgebaut und gaben 15 mg reines Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) vom Smp. 172—174°. Die Mischprobe mit authentischem Material gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Umsetzung von 17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17 α)-on-(3) (X) mit Diazomethan.

A. Aufarbeitung ohne Nachoxydation mit Perjodsäure. 80 mg 17-Formyl-androsten-(4)-ol-(17 α)-on-(3) (X) vom Smp. 133—135° wurden in 1 cm^3 Dioxan gelöst, mit der trockenen ätherischen Diazomethanolösung aus 1 g Nitroso-methyl-harnstoff vermischt und unter Feuchtigkeitsausschluss während 60 Stunden bei Zimmer-temperatur stehen gelassen. Hierauf wurde auf dem Wasserbad eingeengt und zuletzt im Vakuum zur Trockne gedampft. Der verbleibende Rückstand (85 mg) wurde über 2,7 g Aluminiumoxyd (Merck, standardisiert nach Brockmann) nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Es wurde mit je 10 cm^3 der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Frakt. Nr.	Elutionsmittel	Form und Smp. der Rohkristalle
1	Benzol-Pentan (1 : 1)	—
2	absolutes Benzol	Nadeln Smp. 190—201°
3	Benzol-Äther (4 : 1)	„ „ 185—196°
4	„ „ (2 : 1)	„ „ 168—173°
5	„ „ (2 : 1)	dreieckige Plättchen
6	„ „ (1 : 1)	wenig Plättchen
7	„ „ (1 : 1)	Spur Plättchen
8	Äther	—
9	„	—
10	Aceton	wenig, amorph
11	„	Spur, amorph

Die Fraktionen 2 und 3 wurden vereinigt und im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 170—190° Badtemperatur sublimiert.

Durch anschliessende Krystallisation aus Äther-Pentan wurden 25 mg Nadeln vom Smp. 192—196° erhalten. Auch wiederholtes Umkrystallisieren vermochte den Schmelzpunkt nicht zu verbessern. Die Substanz reagierte weder mit 1,4-Dioxy-naphtalin noch mit alkalischer Silberdiamminlösung und erwies sich in Eisessiglösung gegen Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur weitgehend beständig. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = + 73,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,028$ in Aceton).

10,408 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = + 0,75^\circ \pm 0,02^\circ$

Nach Mischprobe handelt es sich um das 20,21-Oxydo-pregnen-(4)-ol-(17 α)-on-(3) (XI) (Analyse vgl. unter B).

Die Fraktion 4 wurde für sich umkrystallisiert und lieferte 5 mg farblose Prismen, die bei 172—174° schmolzen. Die Mischprobe mit dem gleich hoch schmelzenden Androsten-(4)-dion-(3,17) (VIII) gab eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = + 60,6^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0,198$ in Aceton).

2,006 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = + 0,12^\circ \pm 0,02^\circ$

Auch diese Substanz reagierte weder mit Dioxy-naphtalin noch mit alkalischer Silberdiamminlösung und erwies sich auch gegen Chromtrioxyd in Eisessig bei Zimmertemperatur als weitgehend beständig. Sie wurde nicht weiter untersucht.

Die Fraktionen 5—7 lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 6 mg farblose dreieckige Plättchen vom Smp. 198—202°, die bei der Mischprobe mit (XI) eine starke Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Die Substanz liess sich im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 175—190° Badtemperatur untersetzt sublimieren und zeigte dann einen Smp. von 200—201°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = + 32,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,946$ in Aceton).

9,578 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = + 0,31^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 80° getrocknet und eingeschmolzen versandt.

4,726 mg Subst. gaben 13,160 mg CO₂ und 3,770 mg H₂O (Schoeller)
1,199 mg Subst. in 12,76 mg Campher gaben $\Delta = 10,5^\circ$ (E.T.H.)

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,31 H 9,15% Mol.-Gew. 330,5
Gef. „ 76,36 „ 8,93% „ „ 336,5

Die Substanz gab beim Erwärmen mit 1,4-Dioxy-naphtalin in Eisessig-Salzsäure keine Rotfärbung, reduzierte aber, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei leichtem Erwärmen kräftig. Ebenso wurde sie von Chromsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur rasch abgebaut, wobei aber keine definierten Oxydationsprodukte isoliert werden konnten. Sie wurde nicht weiter untersucht.

B. Aufarbeitung unter Nachoxydation mit Perjodsäure zur Entfernung des unveränderten Aldehyds.

100 mg krystallisierter Aldehyd (X) vom Smp. 135—137° wurden in der oben beschriebenen Weise während 65 Stunden bei Zimmertemperatur mit Diazomethan behandelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der 106 mg wiegende Rückstand in 3 cm³ Dioxan gelöst und zur Entfernung unangegriffenen Aldehyds (X) mit einer Lösung von 110 mg Perjodsäure in 4 cm³ wässrigem Dioxan (1:1) während 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengegt, mit etwas Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde nach der Durchlaufmethode über 3 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Bei der Elution mit Benzol-Äther (9 : 1) wurde eine reichliche Menge Androsten-dion (VIII) erhalten, das aus der Oxydation des unveränderten Ausgangsmaterials (X) stammte und bei 172—174° schmolz, ebenso wie die Mischprobe mit authentischem Material. Die mit Benzol-Äther (4 : 1 sowie 1 : 1) erhaltenen Eluate gaben beim Umkristallisieren aus Äther-Pentan 5 mg farbloser Nadeln vom Smp. 200—203°, die sich nach Mischprobe mit (XI) als identisch erwiesen.

100 mg amorphe Mutterlaugen des krystallisierten Aldehyds (X) wurden analog mit Diazomethan behandelt. Die chromatographische Trennung des mit Perjodssäure nachoxydierten Reaktionsprodukts lieferte wieder zur Hauptsache Androsten-dion, daneben weitere 10 mg derselben Nadeln vom Smp. 200—203°.

Die aus den beiden Umsetzungen erhaltenen 15 mg Nadeln wurden im Hochvakuum bei 0,01 mm Druck und 170—175° Badtemperatur sublimiert. Umkristallisieren aus Äther lieferte wiederum Nadeln vom Smp. 202—204°. Die spez. Drehung wurde nochmals bestimmt und betrug in Übereinstimmung mit obgenanntem Wert: $[\alpha]_D^{14} = +72,9^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,851$ in Aceton).

$$8,614 \text{ g Subst. zu } 1,0125 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{14} = +0,62^\circ \pm 0,02^\circ$$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$\begin{array}{ll} 3,268 \text{ mg Subst. gaben } 9,068 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 2,737 \text{ mg H}_2\text{O (E.T.H.)} \\ \text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3 (330,45) \quad \text{Ber. C } 76.31 \quad \text{H } 9.15\% \\ \text{Gef. } , 75.72 \quad \text{, } 9.37\% \end{array}$$

(Da die aus (XII) erhaltene Probe fast identische Analysenwerte ergab, muss angenommen werden, dass diese Substanz entweder schwer zu trocknen ist oder in beiden Fällen kleine Mengen stark sauerstoffhaltiger Nebenprodukte enthielt, oder dass sie aus unabgeklärten Gründen bei der Verbrennung zu tiefe C-Werte lieferte.)

20,21-Oxydo-pregn-en-(4)-ol-(17α)-on-(3) (XI) aus (XII).

170 mg Vinyl-testosteron (XII)¹⁾ wurden in 0,5 cm³ Chloroform gelöst, mit der Lösung von 80 mg Perbenzoësäure in 1 cm³ Chloroform versetzt und 24 Stunden im Dunkeln bei Zimmertemperatur

¹⁾ L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl, Helv. **21**, 597 (1938).

stehen gelassen. Nach Zusatz von etwas Eisessig und Kaliumjodidlösung wurde der Überschuss an Perbenzoësäure mit Thiosulfat zurücktitriert, wobei sich ein Verbrauch von genau 1 Mol.-Äquiv. ergab. Das Gemisch wurde sodann mit Äther ausgeschüttelt, die Äther-Chloroformlösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Äther (1 : 1) krystallisiert, wobei 20 mg feiner Nadeln erhalten wurden, die den Smp. 192—196° zeigten. Diese Krystalle wurden zur weiteren Reinigung über 1 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (9 : 1 und 4 : 1) erhaltenen Eluate krystallisierten aus Aceton-Äther in farblosen Nadeln vom Smp. 198—200°. Sie zeigten eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{18} = +71,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,742$ in Aceton).

7,516 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,53^\circ \pm 0,02^\circ$

Dieser Wert stimmt weitgehend mit demjenigen der aus (X) erhaltenen Nadeln überein.

Die 150 mg Mutterlaugen der oben genannten Krystalle wurden über 4,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt und gaben nochmals 19 mg der farblosen Nadeln vom Smp. 200—203°. Die reichlichen Mengen tiefer schmelzenden Materials enthielten möglicherweise das stereoisomere Oxyd, wurden aber nicht weiter untersucht. Die Krystalle wurden zur Analyse 4 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und eingeschmolzen versandt. Auch unter diesen Umständen gab dieser Stoff wiederum denselben, um etwa 0,6% zu tief befundenen C-Wert.

3,052 mg Subst. gaben 8,472 mg CO₂ und 2,455 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,31 H 9,15%
 Gef. „ 75,74 „ 9,00%

Die Mikroanalysen wurden teils von Hrn. Dr. Ing. A. Schoeller, Berlin, teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung H. Gubser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

106. Hydrierung des Androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17)-acetats.

Eindeutiger Beweis für die Gleichheit der räumlichen Lage der Hydroxylgruppe in Cholesterin und Koprosterin

von T. Reichstein und A. Lardon.

(2. VII. 41.)

Für synthetische Versuche wurde Androstanol-(3 β)-on-(17)-acetat (II)¹⁾ benötigt, das wir durch Hydrierung von Androsten-(5)-

¹⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brügger, E. Eichenberger, Helv. 17, 1395 (1934).