

128. Pregnen-(5)-diol-(3 β ,17 α)-carbonsäure-(20) und einige ihrer Umwandlungsprodukte

von A. Lardon und T. Reichstein.

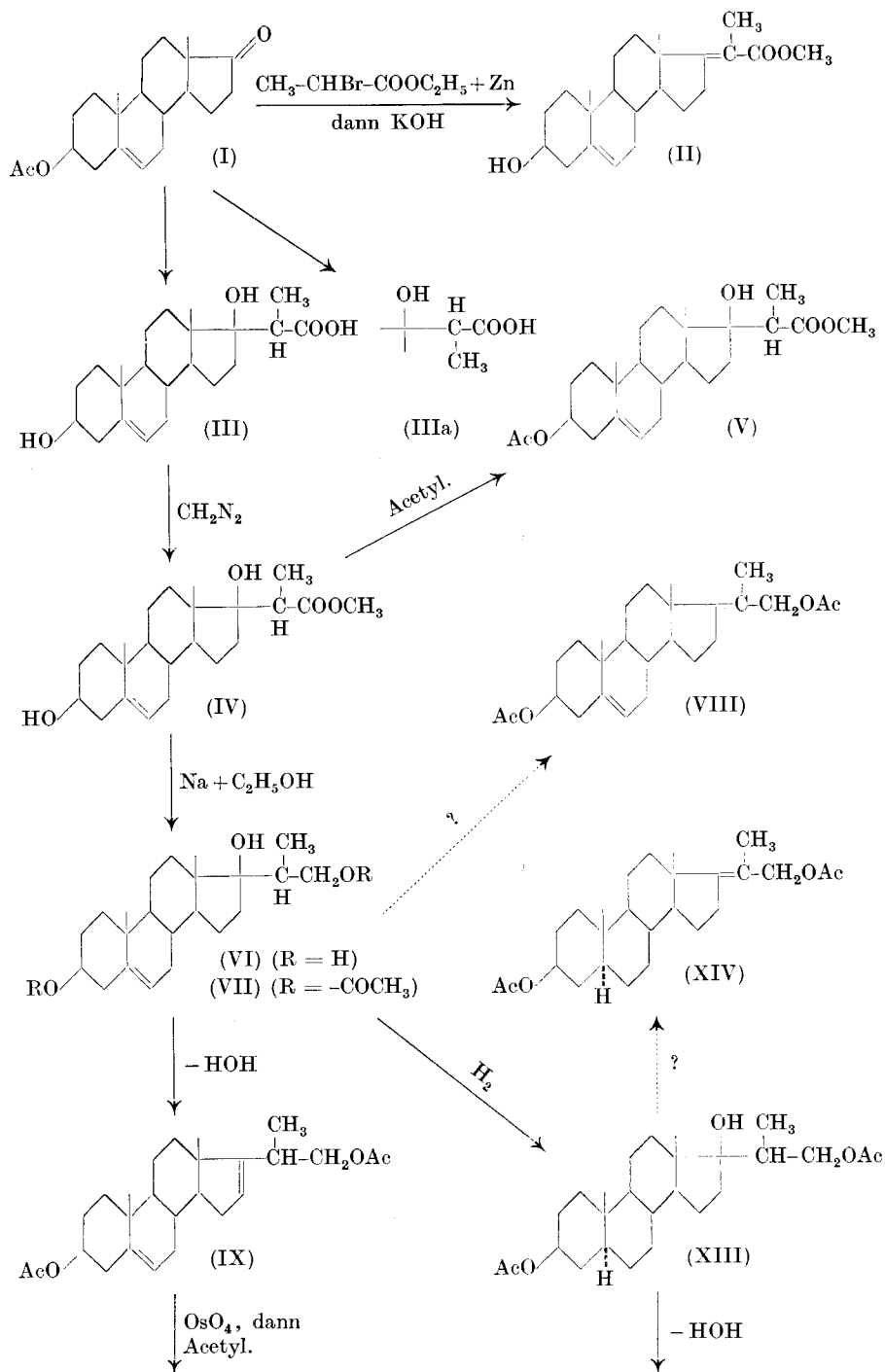
(11. IX. 41.)

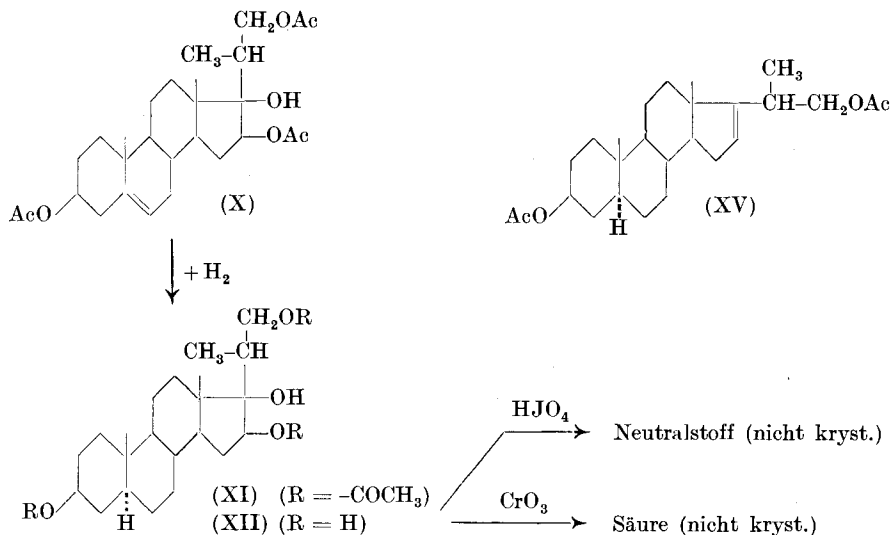
Vor einiger Zeit wurde die Umsetzung von Androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17)-acetat (I) mit Bromessigester und Zink beschrieben¹⁾, die zur Androsten-(5)-diol-(3 β ,17 α)-essigsäure-(17) führte. Die Ester dieser Säure konnten durch Reduktion nach *Bouveault* in Pregnen-(5)-triol-(3 β ,17 α ,21) übergeführt werden, das sich leicht in andere Pregnan-Derivate umwandeln lässt.

Wir beschreiben in dieser Arbeit zunächst die analoge Umsetzung des Ketons (I) nach *Reformatsky* mit α -Brompropionester und Zink. Die Aufarbeitung gab neben wenig sauren Produkten, aus denen sich leicht eine krystallisierte Säure gewinnen liess, deren Analysenwerte auf die Formel (II) passen, zur Hauptsache neutrale Stoffe. Diese lieferten nach alkalischer Verseifung neben reichlichen Mengen Androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17), das unumgesetztem Ausgangsmaterial (I) entstammt, ein Säuregemisch, aus dem teils direkt, teils in Form der acetylierten Methylester zwei isomere Säuren erhalten wurden, deren Verbrennungswerte gut auf die erwartete Formel (III) bzw. (IIIa) passen. Obgleich die Struktur dieser Substanzen nicht durch Abbau bewiesen wurde, glauben wir, dass bei der *Reformatsky*-Reaktion keine Umlagerungen eingetreten sind und es sich somit um die erwähnten zwei in 20-Stellung isomeren Pregnen-(5)-diol-(3 β ,17 α)-carbonsäuren-(20) (III) und (IIIa) handelt. Dabei wird lediglich aus Analogiegründen angenommen, dass sie der 17 α -Reihe angehören, dass also von den vier theoretisch möglichen Isomeren entsprechend der Verwendung von *d,l*-Brompropionester vorzugsweise nur die in 20-Stellung verschieden gebauten Raumisomeren gebildet werden. Weiter untersucht wurde nur das eine, in grösserer Menge erhaltene der beiden Isomeren, dem wir willkürlich die Formel (III) zuteilen.

Der gut krystallisierte Methylester (IV) dieser Säure wird durch Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmer-temperatur in ein ebenfalls gut krystallisiertes 3-Mono-acetat (V) übergeführt, das aber zum Unterschied von dem niedrigeren Homologen¹⁾ auch bei 100° nicht weiter acetyliert wird. Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol nach *Bouveault* lässt sich der Methylester (IV) in guter Ausbeute zu einem Triol (VI) reduzieren, das als Diacetat

¹⁾ T. Reichstein, H. Müller, C. Meystre, M. Sutter, *Helv.* **22**, 741 (1939).





(VII) isoliert wurde. Die angegebenen Strukturformeln sind auch nicht durch Abbau sichergestellt worden. Geplant war, vom Diacetat (VII) aus durch Wasserabspaltung das 20-Methyl-pregnadien-(5,17)-diol-(3 β ,21)-diacetat (VIII) zu bereiten, das nach Hydroxylierung mit Osmiumtetroxyd und Abbau des erwarteten 20-Methyl-pregnen-(5)-tetrols-(3 β ,17 β ,20,21) mit Perjodsäure zum Pregnen-(5)-diol-(3 β ,17 β)-on-(20) hätte führen sollen. Vor kurzem ist (VIII) auf anderem Wege bereitet und seine weitere Umformung in diesem Sinne beschrieben worden¹⁾.

Die Wasserabspaltung von (VII) durch Erwärmen mit Phosphoroxychlorid und Pyridin verlief relativ glatt und gab neben einem Isomeren und anderen Produkten zur Hauptsache ein bei 114–116° schmelzendes Diacetat, dessen Analysen zwar gut auf die Formel C₂₆H₃₈O₄ passten, dem, wie aus den weiteren Umsetzungen hervorgeht, aber trotzdem nicht die Konstitution (VIII) zukommen kann; möglicherweise besitzt es Formel (IX), die aber ebenso wie die folgenden nur hypothetischen Charakter hat. Bei der Hydroxylierung mit Osmiumtetroxyd nach *Criegee*²⁾ und anschliessender Verseifung gab das Diacetat vom Smp. 114–116° ein Tetrol, das durch Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei 60° in ein Triacetat übergeführt wurde, dem möglicherweise die Formel (X) zukommt. (Ein 20-Methyl-pregnen-tetrol-3 β ,17 β ,20,21) hätte unter diesen Bedingungen ein Diacetat liefern sollen³⁾. Dieses Triacetat (X) nahm bei der Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig 1 Mol-Äquiv. Wasserstoff auf und

¹⁾ P. Hegner, T. Reichstein, *Helv.* **24**, 828 (1941).

²⁾ R. Criegee, *A.* **522**, 75 (1936); *Z. angew. Ch.* **51**, 519 (1938).

³⁾ P. Hegner, T. Reichstein, *Helv.* **24**, 828 (1941).

gab das gesättigte Triacetat (XI) und durch alkalische Verseifung desselben ein gesättigtes Tetrol der möglichen Formel (XII). Die Oxydation dieses Tetrols (XII) mit Perjodsäure lieferte ein neutrales, öliges Reaktionsprodukt, das nicht weiter untersucht wurde. Oxydation mit Chromtrioxyd in Eisessig bei Zimmertemperatur lieferte neben wenig Neutralem zur Hauptsache saure Produkte, die aber ebenfalls nicht krystallisierten und daher auch nicht weiter untersucht wurden. Das Ergebnis beider Abbauprobversuche beweist aber, dass im Tetrol kein 20-Methyl-allopregnan-tetrol-(3 β , 17 β , 20, 21) vorliegt, da dieses mit Perjodsäure Allo-pregnan-diol-(3 β , 17 β)-on-(20)¹⁾ und auch mit Chromsäure ebenfalls neutrale Produkte liefern müsste, die bekannt sind und gut krystallisieren. Aus diesem Grunde kann dem Wasserabspaltungsprodukt vom Smp. 114—116° ebenfalls nicht die Formel (VII) zukommen. Die Abbauresultate sind mit den Formeln (IX)—(XIII) verträglich, ohne sie allerdings zu beweisen. Die Möglichkeit, dass besonders bei der Wasserabspaltung Umlagerungen stattgefunden haben, ist nicht ausgeschlossen. Eine weitere Bestätigung erfahren diese Resultate durch den folgenden Versuch: Das Diacetat (VII) wurde hydriert und das gut krystallisierende Allopregnan-Derivat der vermutlichen Formel (XIII) zur Wasserabspaltung mit Pyridin und Phosphoroxychlorid erwärmt, wobei offenbar ein Gemisch entstand, aus dem keine einheitlichen Krystalle erhalten werden konnten; die Hauptmenge des Wasserabspaltungsproduktes blieb ölig. Dass diesem nicht die Formel (XIV), sondern vielleicht (XV) zukommt, folgt aus dem Ergebnis der Ozonisierung, wobei nur ein Öl erhalten wurde, aus dem sich kein Androstanol-(3 β)-on-(17)-acetat gewinnen liess. Die Untersuchung der Produkte wurde nicht weiter fortgesetzt, da das gesteckte Ziel inzwischen auf etwas anderem Wege erreicht werden konnte¹⁾.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

Pregnen-(5)-diol-(3 β , 17 α)-carbonsäure-(20) (III) und Nebenprodukte.

In einem Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflusskühler wurden 6 g getrocknete und mit etwas Jod aktivierte Zinkspäne, 50 cm³ abs. Benzol, 5 g Androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17)-acetat (I) und 11 g α -Brompropionsäure-äthylester unter Feuchtigkeitsausschluss 5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Zur Einleitung der Reaktion war es meist nötig, etwa 3 Tropfen abs. Pyridin zuzusetzen. Beim Einsetzen der Reaktion begann die Mischung bald einen klebrigen Niederschlag abzuscheiden, der durch Umhüllung der Zinkspäne wahrscheinlich die Ausbeute verschlechtert. Das ziem-

¹⁾ P. Hegner, T. Reichstein, Helv. **24**, 828 (1941).

lich dickflüssige Reaktionsprodukt wurde anschliessend mit Eis und verdünnter Salzsäure zerlegt, mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und die mit Salzsäure und Wasser gewaschene Ätherlösung hierauf mehrmals mit kleinen Portionen verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt, wobei in den ersten Auszügen ein festes Salz ausfiel. (Isolierung der Säure aus diesen Auszügen vgl. unter (II)). Es wurde so oft ausgeschüttelt, bis die Sodalösung nichts mehr aufnahm, dann wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der neutrale Rückstand (5,6 g) wurde mit 100 cm³ Methanol und 15 cm³ einer 50-proz. Lösung von Kaliumhydroxyd in Wasser 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von etwas Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, wobei ein Teil des Materials in halbfester Form ausfiel. Die Suspension wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit etwas Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 3,2 g und stellte fast reines Androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17) dar. Die alkalische Lösung und die Waschwässer wurden mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mehrmals mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der teilweise krystallisierte Rückstand wog 2,3 g. Zur Reinigung wurde er in 400 cm³ heissem Aceton gelöst, die Lösung filtriert und auf ein kleines Volumen eingedampft. Die beim Stehen ausgeschiedenen Krystalle wurden abgenutscht, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie wogen 750 mg und schmolzen bei 230—234°. Die Mutterlauge gab nach Einengen noch 150 mg Krystalle, die aber unscharf bei 225—234° schmolzen, sowie einen amorphen Rest, der nach dem Trocknen 1,4 g wog. Zur Analyse wurde eine Probe der reinen Säure nochmals aus Aceton umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 120° getrocknet. Die Probe schmolz bei 230—234°.

5,342 mg Subst. gaben 14,290 mg CO₂ und 4,43 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₄ O ₄ (362,49)	Ber. C 72,89	H 9,45%
	Gef. „ 72,98	„ 9,27%

Ein Teil der Mutterlauge (340 mg) der reinen Säure (III) wurde in abs. Äther gelöst, mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bestehenden Gelbfärbung versetzt und nach einigen Minuten mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (350 mg) wurde mit 2,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 5 cm³ abs. Pyridin 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, die Lösung mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 390 mg hellgelbes Harz, das in 6 cm³ abs. Benzol gelöst, mit 34 cm³ Petroläther versetzt und durch eine mit

Petroläther bereitete Säule aus 12 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert wurde. Anschliessend wurde mit je 40 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Fraktions- No.	Lösungsmittel	Schmelzpunkt des Rückstandes nach einmaligem Umkristallisieren
1)	Benzol-Petroläther (1 : 5)	130 mg Acetat vom Smp. 164—166°
2)	„ „ (1 : 3)	
3)	„ „ (1 : 2)	
4)	„ „ (1 : 2)	
5)	„ „ (1 : 1)	
6)	„ „ (1 : 1)	
7)	Benzol	wenig Substanz, Gemisch
8)	„	
9)	„	
10)	„	
11)	Benzol-Äther (8 : 1)	170 mg Acetat vom Smp. 200—204°
12)	„ „ (5 : 1)	
13)	„ „ (1 : 1)	
14)	Äther	
15)	„	
16)	„	
17)	Aceton	wenig Öl
18)	„	

Die Eindampfrückstände der Fraktionen 1—5 wurden vereinigt und gaben durch Umkristallisieren aus Äther-Pentan 130 mg farbloser Körnchen vom Smp. 164—166°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{21} = -71,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,729$ in Aceton)

17,515 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -1,23^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,076 mg Subst. gaben 13,290 mg CO₂ und 4,11 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,45 „ 9,06%

Es handelt sich somit um ein Isomeres des acetylierten Methyl-esters (V).

Die Fraktionen 11—16 lieferten nach Umkristallisieren aus Äther-Pentan 170 mg farblose Platten vom Smp. 201—204°, die nach Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen Methylester (V) identisch waren.

Die Fraktionen 6—10 lieferten wenig eines Gemisches beider Acetate, das vernachlässigt wurde.

Pregnadien-(5, 17)-ol-(3 β)-carbonsäure-(20) (II) (?).

Die Sodaauzüge und Waschwässer, die beim Waschen der Ätherlösung des rohen Umsetzungsproduktes von (I) mit Brom-

propionester erhalten worden waren und die eine reichliche Menge unlösliches Natriumsalz suspendiert enthielten, wurden mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 640 mg und liess sich aus Methanol umkrystallisieren. Da aber die Krystalle unscharf bei 198—209° schmolzen, wurde zur Reinigung die ganze Menge (inkl. Mutterlaugen) mit ätherischer Diazomethanolösung in üblicher Weise in den Methylester übergeführt und dieser chromatographisch über 20 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode gereinigt. Die mit Benzol-Äther (3:1) und mit reinem Äther eluierbaren Anteile gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 410 mg farbloser Körnchen vom Smp. 124—126°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{21} = -176,5^0 \pm 2^0$ ($c = 1,439$ in Aceton).

14,387 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -2,54^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,836 mg Subst. gaben 13,650 mg CO₂ und 4,18 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₃ (358,50) Ber. C 77,05 H 9,55%

Gef. „ 77,02 „ 9,67%

Das mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin durch 16-stündiges Stehen bei Zimmertemperatur bereitete Acetat konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

Pregnen-(5)-diol-(3 β , 17 α)-carbonsäure-(20)-methylester (IV).

220 mg Pregnen-(5)-diol-(3 β , 17 α)-carbonsäure-(20) (III) vom Smp. 230—234° wurden in möglichst wenig Methanol gelöst und bei 0° mit ätherischer Diazomethanolösung bis zur bestehenden Gelbfärbung versetzt. Nach Zusatz von mehr Äther wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der im Vakuum getrocknete Rückstand gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 210 mg farbloser, durchsichtiger Tafeln vom Smp. 182—183°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{21} = -61,1^0 \pm 2^0$ ($c = 1,619$ in Aceton).

16,184 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,99^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,98 mg Subst. gaben 13,345 mg CO₂ und 4,33 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,13 „ 9,73%

Pregnen-(5)-diol-(3 β , 17 α)-carbonsäure-(20)-methylester-monoacetat-(3) (V).

200 mg Methylester (IV) vom Smp. 182—183° wurden in 4 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 1,5 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Ein-

dampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit Salzsäure, Soda-
lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
eingedampft. Krystallisation aus Äther-Pentan lieferte 160 mg farb-
loser grosser Platten vom Smp. 201—204°. Die spez. Drehung betrug:
[α]_D²¹ = -67,0° ± 2° (c = 1,313 in Aceton).

13,121 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; α_D^{21} = -0,88° ± 0,02°

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,508 mg Subst. gaben 11,865 mg CO₂ und 3,73 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₅ (418,55)	Ber. C 71,73	H 9,15%
	Gef. „ 71,82	„ 9,25%

Das Monoacetat wurde auch beim Erwärmen mit Pyridin und
Essigsäure-anhydrid auf 100° nicht verändert.

20-Methyl-pregnen-(5)-triol-(3 β , 17 α , 21)-diacetat-(3, 21) (VII).

420 mg Methylester (IV) vom Smp. 182—183° wurden zur
völligen Trocknung in abs. Toluol gelöst und die Lösung im Vakuum
eingedampft. Der Rückstand wurde in 4,2 cm³ abs. Alkohol gelöst,
mit 0,42 g Natrium (in einem Stück) versetzt und nach Abklingen
der ersten Reaktion unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasser-
bad bis zur vollständigen Lösung des Metalls erhitzt. Dann wurden
3 cm³ Wasser zugegeben und zur Verseifung von Esterresten erneut
½ Stunde erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 4 cm³ Wasser wurde
der Alkohol im Vakuum entfernt, wobei ein Teil des Materials ausfiel.
Der Rückstand wurde mehrmals mit reichlichen Mengen Äther aus-
geschüttelt, die Auszüge mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog
280 mg und gab nach Umkrystallisieren aus Alkohol insgesamt
110 mg Triol vom Smp. 200—208°. Aus den alkalischen Lösungen
liessen sich 95 mg Säure (III) regenerieren.

Zur Acetylierung wurden 275 mg Triol vom Smp. 200—208° in
2 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 1,5 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt
und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Ein-
dampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit Salzsäure, Soda-
lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
eingedampft. Der Rückstand wog 325 mg und lieferte durch Um-
krystallisieren aus Äther-Pentan 150 mg Diacetat (VII) als farblose
Blättchen vom Smp. 162—163°. Die Mutterlaugen wurden chromato-
graphisch getrennt und lieferten neben reichlichen Mengen tiefer und
unscharf schmelzender Gemische noch 50 mg des reinen Diacetats
vom Smp. 162—163°. Dieses fand sich in den Fraktionen, die erst
mit Aceton aus der Aluminiumoxydsäule eluiert wurden. Zur Ana-
lyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,053 mg Subst. gaben 13,375 mg CO₂ und 4,18 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₀ O ₅ (432,58)	Ber. C 72,18	H 9,32%
	Gef. „ 72,23	„ 9,25%

20-Methyl-pregnen-(5)-triol-(3 β , 17 α , 21) (VI).

20 mg Diacetat (VII) vom Smp. 162—163° wurden mit der Lösung von 40 mg Kaliumhydroxyd in wenig Wasser und 2 cm³ Methanol $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde mit Kohlendioxyd auf Resoreingelb neutralisiert, das Methanol im Vakuum entfernt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschene Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (16 mg) gab durch Umkrystallisieren aus Alkohol farblose Körnchen vom Smp. 206—209°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,572 mg Subst. gaben 12,660 mg CO₂ und 4,22 mg H₂O

C₂₂H₃₆O₃ (348,51) Ber. C 75,81 H 10,41%

Gef. „ 75,56 „ 10,32%

20-Methyl-pregnadien-(5, 16)-diol-(3 β , 21)-diacetat (IX) (?).

475 mg 20-Methylpregnen-(5)-triol-(3 β , 17 α , 21)-diacetat-(3, 21) (VII) vom Smp. 162—163° wurden mit 1,9 cm³ abs. Pyridin und 0,18 cm³ reinem Phosphoroxychlorid 45 Minuten unter Rückfluss gekocht, wobei sich die Lösung braun färbte. Dann wurde in eine Mischung von 8 cm³ konz. Salzsäure und Eis gegossen, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wog 450 mg und gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 180 mg farbloser Körner vom Smp. 114—116°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{21} = -40,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,085$ in Aceton).

10,846 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,44^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,733 mg Subst. gaben 13,100 mg CO₂ und 3,96 mg H₂O

C₂₆H₃₈O₄ (414,56) Ber. C 75,32 H 9,24%

Gef. „ 75,53 „ 9,36%

Die Mutterlaugen von zwei Versuchen (zusammen 900 mg) wurden in abs. Benzol gelöst, mit demselben Volumen Petroläther versetzt und über eine mit Benzol-Petroläther bereitete Säule aus 27 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Es wurde mit je 40 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Die Fraktionen 1—4 gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 310 mg farbloser Körnchen vom Smp. 114—116°, die sich nach Mischprobe mit obigem Diacetat (IX) als identisch erwiesen.

Die Fraktionen 5—10 lieferten nach Umkrystallisieren aus Methanol 21 mg farbloser Körner vom Smp. 99—102°. Sie gaben bei der Mischprobe mit dem Diacetat vom Smp. 114—116° eine starke

Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,768 mg Subst. gaben 10,360 mg CO₂ und 3,10 mg H₂O

C₂₆H₃₈O₄ (414,56) Ber. C 75,32 H 9,24%

Gef. „ 75,13 „ 9,21%

Fraktions- No.	Lösungsmittel	Schmelzpunkt des Rückstandes nach einmaligem Umkristallisieren
1)	Benzol-Petroläther (1 : 1)	100—114°
2)	„ „ (1 : 1)	
3)	„ „ (2 : 1)	
4)	„ „ (2 : 1)	
5)	„ „ (2 : 1)	
6)	„ „ (2 : 1)	92—99°
7)	Benzol	
8)	„	
9)	„	97—101°
10)	Benzol-Äther (9 : 1)	
11)	„ „ (8 : 1)	
12)	„ „ (4 : 1)	156—162°
13)	„ „ (2 : 1)	
14)	„ „ (1 : 1)	
15)	„ „ (1 : 2)	
16)	Äther	95—115°
17)	Äther-Aceton (1 : 1)	
18)	Aceton	
19)	„	Spuren Öl

Danach liegt offenbar ein Isomeres des Hauptproduktes vor.

Die Fraktion 11 gab wenige Milligramm von Krystallen, die bei 86—90° schmolzen und nicht weiter untersucht wurden.

Die Fraktionen 12—14 gaben aus Äther-Pentan 14 mg Krystalle vom Smp. 156—160°, die bei der Mischprobe mit dem ähnlich schmelzenden Ausgangsmaterial (VII) eine starke Erniedrigung ergaben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,080 mg Subst. gaben 13,635 mg CO₂ und 4,13 mg H₂O

C₂₆H₄₀O₅ (432,58) Ber. C 72,18 H 9,32%

Gef. „ 73,24 „ 9,09%

Hiernach handelt es sich vielleicht um ein Gemisch.

Die Fraktionen 16—18 lieferten ein dickes Öl, das nach mehrstündigem Stehen in Methanol bei —10° wenige Milligramm Krystalle absetzte, die aber sehr unscharf bei 95—115° schmolzen und daher nicht weiter untersucht wurden.

20-Methyl-allopregnan-triol-(3 β ,17 α ,21)-diacetat-(3,21).

200 mg 20-Methyl-pregnen-(5)-triol-(3 β ,17 α ,21)-diacetat-(3,21) (VII) vom Smp. 162—163° wurden zu einem Katalysator gegeben, der durch Hydrieren von 70 mg Platinoxid in 10 cm³ reinstem Eisessig hergestellt worden war. Beim Schütteln in Wasserstoffatmosphäre wurden innerhalb 45 Minuten 10,7 cm³ Gas aufgenommen und die Hydrierung stand still. Es wurde filtriert, mit Eisessig und Äther nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 200 mg und gab beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 190 mg farbloser Blättchen vom Smp. 184—186°.

20-Methyl-allopregnen-(16)-diol-(3 β ,21)-diacetat (XV)(?).

188 mg 20-Methyl-allopregnan-triol-(3 β ,17 α ,21)-diacetat-(3,21) (XIII) vom Smp. 184—186° wurden mit 0,8 cm³ abs. Pyridin und 0,07 cm³ Phosphoroxychlorid 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde in eine Mischung von 3 cm³ konz. Salzsäure und Eis eingetragen, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 160 mg und war ölig. Durch Umlösen aus Pentan konnten nur wenige Milligramm Krystalle erhalten werden, die sich als unverändertes Ausgangsmaterial (XIII) erwiesen. Die pentanolöslichen Anteile wurden daher über eine Säule von 4,5 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die ersten mit Petroläther eluierbaren Fraktionen waren sehr gering und ölig. Die folgenden, mit Benzol-Petroläther eluierbaren Fraktionen gaben durch Umkrystallisieren aus Methanol bei 0° zusammen etwa 25 mg Krystalle vom Smp. 70—87°. Auch die weiteren, mit abs. Benzol und Benzol-Äther eluierbaren Fraktionen gaben nur wenige Milligramm von Krystallen, die ebenfalls unscharf bei 70—87° schmolzen. Die erst mit Äther-Aceton eluierbaren Anteile gaben wenig Krystalle, die sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als Ausgangsmaterial (XIII) erwiesen.

Ozonisierung. Die Mutterlaugen der bei 70—87° schmelzenden Krystalle, also das relativ leicht eluierbare Material (zusammen 90 mg) wurden in 10 cm³ Chloroform gelöst und bei 0° während 10 Minuten etwa 800 cm³ eines 4-proz. Ozon-Sauerstoff-Gemisches durchgeleitet. Nach Zugabe von 1 cm³ Eisessig wurde das Chloroform im Vakuum entfernt, der Rückstand nochmals mit 1 cm³ Eisessig sowie mit 20 mg Zinkstaub versetzt und unter Schütteln kurze Zeit auf 60° erwärmt, bis die Reaktion auf Kaliumjodid-Stärke-Papier

negativ geworden war. Dann wurde filtriert, mit Äther gewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 80 mg Öl, das auch nach Impfen mit Androstanol-(3 β)-on-(17)-acetat nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

20-Methyl-pregnen-(5)-tetrol-(3 β , 16, 17, 21)-triacetat-(3, 16, 21) (X) (?).

525 mg 20-Methyl-pregnadien-(5,16)-diol-(3 β ,21)-diacetat (IX) (?) vom Smp. 114—116° wurden in 30 cm³ abs. Äther gelöst und mit der Lösung von 400 mg Osmiumtetroxyd in 10 cm³ abs. Äther versetzt. Die Mischung blieb drei Tage unter Feuchtigkeitsausschluss stehen, wobei sie sich zunächst dunkel färbte und dann einen schwarzen Niederschlag ausschied. Dann wurde der Äther abdestilliert, der Rückstand mit der Lösung von 3,5 g kryst. Natriumsulfit in 40 cm³ Wasser und 20 cm³ Alkohol versetzt und 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde filtriert und der Niederschlag noch mit je 50 cm³ 50-, 60-, 70-, 80-, 90- und 100-proz. Alkohol ausgekocht, worauf er frei von organischer Substanz war. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf 30 cm³ eingengt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen nach dem Eindampfen einen Rückstand von 480 mg, der sich aus Alkohol oder Aceton umkrystallisieren liess, aber sehr unscharf schmelzende Krystalle lieferte. Daher wurde die ganze Menge zur Acetylierung in 2,5 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 1,5 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt, zunächst 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend noch 1 Stunde auf 60° erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther gab 180 mg farbloser Nadeln vom Smp. 167—168°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = -119,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,020$ in Aceton).

10,333 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -1,22^\circ \pm 0,03^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,503 mg Subst. gaben 11,350 mg CO₂ und 3,46 mg H₂O

C₂₈H₄₂O₇ (490,62) Ber. C 68,60 H 8,65%

Gef. „ 68,78 „ 8,59%

Die Mutterlaugen wurden über 11 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Aus den mit Benzol-Äther (6:1 bis 1:4) gewonnenen Eluatn wurden nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther noch 100 mg des obigen Triacetates vom Smp.

167—168° erhalten, sodass die totale Ausbeute an diesem Produkt 280 mg betrug. Die erst mit Äther-Aceton eluierbaren Anteile gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 14 mg eines bei 228—232° schmelzenden Nebenprodukts in Form farbloser Körnchen, die nicht weiter untersucht wurden.

20-Methyl-allopregnan-tetrol-(3 β , 16, 17, 21)-triacetat-(3, 16, 21) (XI) (?).

170 mg 20-Methyl-pregnen-(5)-tetrol-(3 β , 16, 17, 21)-triacetat-(3, 16, 21) (X) (?) vom Smp. 167—168° wurden mit einem Katalysator, der durch Hydrierung von 80 mg Platinoxid in Eisessig gewonnen worden war, in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde waren 8,6 cm³ Gas aufgenommen (für eine Doppelbindung berechnet 8,3 cm³) und die Hydrierung stand still. Es wurde filtriert, mit Eisessig und Äther nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Umkrystallisieren aus Äther-Pentan gab 150 mg farbloser Nadeln vom Smp. 135—137°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{19} = -64,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,868$ in Aceton).

8,794 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,56^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,776 mg Subst. gaben 11,940 mg CO₂ und 3,79 mg H₂O
 $C_{28}H_{44}O_7$ (492,63) Ber. C 68,26 H 9,00%
 Gef. „ 68,22 „ 8,88%

20-Methyl-allopregnan-tetrol-(3 β , 16, 17, 21) (XII) (?).

120 mg 20-Methyl-allopregnan-tetrol-(3 β , 16, 17, 21)-triacetat-(3, 16, 21) (XI) (?) vom Smp. 135—137° wurden mit der Lösung von 150 mg Kaliumhydroxyd in wenig Wasser und 3 cm³ Methanol $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit etwas Wasser versetzt, mit Kohlendioxid auf Resoreingelb neutralisiert und das Methanol im Vakuum entfernt. Das ausgefällte Tetrol wurde scharf abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wog 82 mg. Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum getrocknet; die farblosen Körnchen schmolzen bei 232—237°.

5,066 mg Subst. gaben 13,345 mg CO₂ und 4,68 mg H₂O
 $C_{22}H_{38}O_4$ (366,52) Ber. C 72,08 H 10,45%
 Gef. „ 71,89 „ 10,34%

Abbau mit Perjodsäure. 28 mg Tetrol (XII) (?) vom Smp. 232—237° wurden in 1,5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 25 mg Perjodsäure in 0,5 cm³ Wasser und 1,5 cm³ Methanol versetzt und 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von 15 Tropfen 2-n. Sodalösung wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit

Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 26 mg, war leicht löslich in Pentan und konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

Abbau mit Chromsäure. 50 mg Tetrol (XII) (?) vom Smp. 232—237° wurden in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 2 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 40 mg CrO₃) versetzt, wobei sich ein leichter brauner Niederschlag bildete. Nach 16-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, mit kleinen Portionen verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt und zum Schluss wieder mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieb ein neutraler Rückstand, der 10 mg wog und nicht krystallisierte.

Die alkalischen Auszüge wurden mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 32 mg einer in Pentan löslichen Säure, die ebenfalls nicht krystallisierte.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

129. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

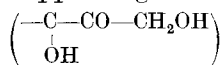
53. Mitteilung¹⁾.

Eine vereinfachte Methode zur Herstellung von 17 β -Oxy-pregnan-Derivaten mit Dioxy-aldehyd- und Dioxy-aceton-Gruppierung an der Seitenkette

von J. von Euw und T. Reichstein.

(11. IX. 41.)

Aus Nebennieren wurde früher eine Anzahl Pregnan-Derivate mit einer Dioxy-aceton-Gruppierung



isoliert, die, soweit dies bisher bestimmt werden konnte, der 17 β -Oxy-Reihe angehören. Von J. von Euw und T. Reichstein ist vor kurzem eine Methode zur Herstellung solcher Stoffe auf teilsynthetischem Wege beschrieben worden²⁾. Ausgangsmaterial zur Bereitung beispielsweise der Substanz S (III) war das Tetrol (I), das über vier

¹⁾ 52. Mitteilung vgl. D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **24**, 945 (1941).

²⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **23**, 1114, 1258 (1940), vgl. auch Helv. **24**, 401, 804 (1941).