

84. Allopregnan-tetrol-(3 β , 17, 20 α , 21)^{1) 2)}.

Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

84. Mitteilung³⁾

von A. Lardon und T. Reichstein.

(1. II. 51.)

Bei der Umsetzung von Allopregnen-(17:20)-diol-(3 β , 21)-diacetat (VI)^{b)} mit Benzopersäure erhielten wir 2 isomere Oxyde, wovon eines nur in kleiner Menge⁴⁾. Allopregnen-(17:20)-diol-(3 β , 21)-diacetat kann theoretisch in 2 raumisomeren Formen V und VI vorkommen, von denen bisher nur eine bekannt ist. Nach den Überlegungen von *Fieser & Fieser*⁵⁾ ist es sehr wahrscheinlich, dass dieser die Formel VI zukommt⁶⁾. Die zwei Oxyde sollten, falls sie ohne Umlagerungen aus VI entstanden sind, die Raumformeln III und VII besitzen. Da bei Pregnen-(17:20)-Derivaten in anderen Fällen der neue Substituent fast ausschliesslich von der „Unterseite“ der Molekel an diese herantritt⁷⁾, so erteilen wir dem in überwiegender Menge entstandenen Oxyd die Formel VII und dem nur in kleiner Menge erhaltenen Oxyd unter Vorbehalt die Formel III eines 17,20 α -Oxido-17-iso-allopregnan-diol-(3 β , 21)-diacetats. Letzterer Stoff erwies sich als identisch mit einem von *Salamon & Reichstein*^{a)} bereits früher beschriebenen Oxyd. Er liefert bei der alkalischen Hydrolyse mit KOH in

¹⁾ Nomenklatur an C-20 nach *L. F. Fieser & M. Fieser*, Exper. **4**, 285 (1948); an C-17 werden keine Indizes mehr verwendet, da die 17 α -Oxy-Verbindungen als Pregnanderivate und die 17 β -Oxy-Verbindung als 17-Isopregnanderivat genügend gekennzeichnet sind.

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 759.

³⁾ 83. Mitteilung: *A. Lardon*, Helv. **32**, 1517 (1949).

⁴⁾ Bei der analogen Umsetzung von 21-Acetoxy-pregnadien-(4, 17:20)-on-(3) mit Phtalmonopersäure erhielten *L. Ruzicka & P. Müller*, Helv. **22**, 755 (1939), sowie *L. Ruzicka, M. W. Goldberg & E. Hardegger*, Helv. **25**, 1297 (1942), nur ein Oxyd.

⁵⁾ *L. F. Fieser & M. Fieser*, loc. cit.¹⁾, sowie „Natural Products related to Phenanthrene“, p. 410–452 (*Reinhold Publ. Corp.*, 3. edit., New York 1949).

⁶⁾ Die Grundlage von *Fieser*'s Schlussfolgerung (siehe bes. S. 413, loc. cit) ist folgende Überlegung: Von den zwei theoretisch möglichen cis-trans-isomeren 3 β -Acetoxy-allopregnen-(17:20)-en ist nur eine Form bekannt. Da die cis-Form (entspr. V) sterisch so stark gehindert scheint, dass ihre Bildung für unwahrscheinlich angesehen wird, erteilen sie dem bekannten Isomeren die trans-Form (entspr. VI). Nun erhielt jedoch *L. H. Sarett*, Am. Soc. **70**, 1691 (1948), ein 3 α -Acetoxy-11-ketopregnen-(17:20), dem er nach späteren, eingehenden Untersuchungen, Am. Soc. **71**, 1169 (1949), die cis-Form (entspr. V) zuteilt. Das trans-Isomere scheint in kleiner Menge auch zu entstehen, doch konnte *Sarett* es nicht rein erhalten. Die Beweiskraft von *Fieser*'s Überlegungen wird dadurch stark entwertet.

⁷⁾ Vgl. die Literaturzusammenstellung bei *Fieser & Fieser*⁵⁾ sowie *L. H. Sarett*, Am. Soc. **71**, 1169, 1175 (1949), und *T. F. Gallagher & T. Kritchewsky*, Am. Soc. **72**, 882 (1950).

wässrigem Dioxan nach anschliessender Acetylierung das 17-Iso-allo-pregnan-tetrol-(3 β ,17,20 β ,21)-triacetat (IV). Die Bildung dieses Stoffes aus einem Oxyd der Formel III war theoretisch zu erwarten, wenn der Oxydring unter Konfigurationswechsel an C-20 direkt aufgespalten wird oder wenn sich aus III zunächst das Oxyd I bildet und dieses an C-21 aufgespalten wird. Bei Aufspaltung von I an C-20 sollte unter nochmaligem Konfigurationswechsel das zu IV an C-20 raumisomere Tetrol entstehen¹⁾. Die Raumformel des Tetrolacetats IV beruht hauptsächlich auf optischen Befunden²⁾ und ist nicht völlig gesichert. Aber auch wenn sie stimmt, kann der Übergang III \rightarrow IV nicht als Beweis für die Formulierung des Oxyds III angesehen werden, denn bei der alkalischen Hydrolyse kann als Zwischenprodukt zuerst das Oxyd I auftreten, das, wie erwähnt, 2 verschiedene Tetrole liefern könnte. Eine weitere Möglichkeit wäre die, dass das verwendete Pregnen-(17:20)-diol-(3 β ,21)-diacetat nicht ganz einheitlich war und ausser VI noch etwas des Isomeren V enthalten hatte. V sollte mit Benzopersäure das Oxyd II geben und dieses müsste bei direkter Spaltung das 20 α -Tetrol geben, könnte aber auch über ein 20 α :21-Oxyd in IV übergehen.

Besonders interessiert hat uns die alkalische Hydrolyse des Hauptproduktes VII. Nach Acetylierung des rohen Hydrolysen-gemisches erhielten wir neben unverändertem Ausgangsmaterial und wenig eines Nebenproduktes VIII, das besser aus VII mit Essigsäure erhalten wird³⁾, in mässiger Ausbeute ein krist. Tetrol-triacetat. Diesem muss sicher die Formel eines Allopregnan-tetrol-(3 β ,17,20,21)-triacetats oder 17-Iso-allopregnan-tetrol-(3 β ,17,20,21)-triacetats zukommen, denn das freie Tetrol gab mit HJO₄ in fast quantitativer Ausbeute das bekannte 3 β -Oxy-androstanon-(17) (XX). Zur Sicherheit wurde letzteres noch ins Benzoat XXI übergeführt, das sich mit authentischem Material als identisch erwies. Nun waren aber in der Literatur schon vier Allopregnan- bzw. 17-Iso-allopregnan-tetrole-(3 β ,17,20,21) beschrieben, denen die vier, bei Raumisomerie an C-17 und C-20 theoretisch möglichen Formeln zugeordnet wurden. Wie aus der Tabelle (siehe besonders die Triacetate) hervorgeht, war das neue Tetrol von allen diesen vier Isomeren verschieden.

Da das neue Acetat einen durchaus einheitlichen Eindruck machte und an seiner Konstitution nach dem erwähnten Abbau kein Zweifel möglich war, vermuteten wir, dass eines der in der Literatur beschriebenen Tetrole eine andere als die ihm zugeschriebene Formel besitzen musste.

¹⁾ Dieses isomere Tetrol wäre auch aus einem Oxyd der Formel II bei direkter Aufspaltung an C-20 zu erwarten. Oxyd II sollte sich aus dem Äthylen V bilden können.

²⁾ L. F. Fieser & M. Fieser, „Natural Products related to Phenanthrene“, p. 433.

³⁾ Die Konstitution des Stoffes VIII ist unsicher. Eine ähnliche Reaktion beschrieben L. Ruzicka, M. W. Goldberg & E. Hardegger, *Helv.* **25**, 1680 (1942).

Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$, Bz = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Chf = Chloroform, Py = Pyridin, Al = Alkohol, D = Dioxan.

Bei der Kontrolle fanden wir, dass der bisher als Allopregnan-tetrol-(3 β ,17,20 α ,21)-triacetat (Substanz Iso-K-triacetat)^{a)} beschriebene Stoff in Wirklichkeit eine konstant schmelzende Molekelverbindung aus je einem Mol X und XIX darstellt¹⁾. Durch Chromatographie lässt sich diese nur sehr unvollständig auftrennen²⁾. Leichter gelingt die Trennung der freien Tetrole IX und XVIII durch fraktionierte Kristallisation. Das neue Tetrol-triacetat besitzt die Formel X. Es war mit dem durch Trennung der Molekelverbindung erhaltenen Präparat von X identisch. Durch Umkristallisieren einer Mischung gleicher Teile X und XIX wurden auch wieder Kristalle erhalten, die mit dem früheren sogenannten „Iso-K-triacetat“ völlig identisch waren. Die damals für Iso-K-triacetat gefundene spez. Drehung entspricht ferner genau dem für ein Gemisch gleicher Teile von X und XIX berechneten Wert. Damit sind erst jetzt alle vier isomeren Allopregnan- und 17-Iso-allopregnan-tetrol-(3 β ,17,20,21)-triacetate in reiner Form bekannt; die früher für die Acetylierung berechneten Inkremente der spez. Drehung³⁾ sind zu korrigieren. In der Tabelle S. 760 sind die Schmelzpunkte und Drehungen aller vier isomeren Tetrole und ihrer Acetate zusammengestellt.

Zur Abklärung des Reaktionsverlaufs haben wir das Oxyd VII auch noch mit Natriummethylat gespalten. Bei direkter Aufspaltung des Oxydringes wäre dabei vor allem die Bildung des 20-Methyläthers XVa zu erwarten gewesen. Der Versuch gab ein Gemisch von Monomethyläthern, das nach Acetylierung durch Chromatographie getrennt wurde. Es wurde dabei als Hauptprodukt ein Monomethyläther-diacetat vom Smp. 181° erhalten und in sehr kleiner Menge ein Isomeres vom Smp. 172°. Alkalische Verseifung gab die zwei freien

a) J. Salamon & T. Reichstein, *Helv.* **30**, 1929 (1947).

b) A. Serini, W. Logemann & W. Hildebrand, *B.* **72**, 391 (1939).

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

d) T. Reichstein & K. Gätzli, *Helv.* **21**, 1185 (1938).

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

f) L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, A. Brügger & E. Eichenberger, *Helv.* **17**, 1395 (1934).

g) Vgl. experimenteller Teil dieser Arbeit.

h) L. Ruzicka & P. Müller, *Helv.* **22**, 416 (1939).

i) L. Ruzicka, M. W. Goldberg & J. Meyer, *Helv.* **18**, 210 (1935).

k) D. A. Prins & T. Reichstein, *Helv.* **23**, 1490 (1940).

1) Das freie Tetrol IX^{d)} dürfte dagegen relativ rein gewesen sein.

2) Beim Vorliegen von Impfkristallen gelingt auch eine teilweise Abtrennung von reinem X aus der übersättigten Lösung der Molekelverbindung durch blosses Animpfen mit X.

3) L. F. Fieser & M. Fieser, „Natural Products related to Phenanthrene“, p. 433 (3. edit.).

Tetrol-monomethyläther. Überraschenderweise enthielt das Hauptprodukt die Methoxylgruppe nicht an C-20, sondern an C-21, denn es liess sich mit HJO_4 glatt zu XX abbauen. Wir schreiben daher diesem Hauptprodukt mit Vorbehalt Formel XIII zu und seinem Diacetat Formel XIV und glauben, seine Entstehung wie folgt erklären zu können. VII wird durch Natriummethylat zunächst ins Ion XI übergeführt, das offenbar rascher intramolekular als mit $\text{CH}_3\text{-O-Ion}$ reagiert und zunächst das Oxyd XII liefert; dieses gibt mit NaOCH_3 dann XIII. Es ist daher sehr wohl möglich, dass auch IX gar nicht direkt aus VII entstanden ist, sondern auch über XI und XII.

	Freies Tetrol		Triacetat	
	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
Neues reines Präparat Allopgnantetrol- (3 β , 17, 20 α , 21) (IX) ¹⁾	274° (Zers.)	$-24^\circ \pm 4^\circ$ (Py)	189/197°	$-54^\circ \pm 2^\circ$ (An)
Allopgnantetrol- (3 β , 17, 20 β , 21) Subst. K°) (XVIII)	198°	$-1^\circ \pm 2^\circ$ (Al) ^{e)}	177°	$+53^\circ \pm 1^\circ$ (An) ^{e)}
17-Iso-allopgnantetrol- (3 β , 17, 20 β , 21) entspr. IV ^{b)} c) ^{a)}	210°	0° (Al) ^{b)}	148°	0° (An) ^{b)}
17-Iso-allopgnantetrol- (3 β , 17, 20 α , 21) ^{b)} c) ^{a)}	246°	0° (Al) ^{b)}	118/126°	-32° (An) ^{b)}
Altes Präparat von „Subst. Iso-K“(d) ¹⁾ 2)	286° (Zers.)	?	181°	$-1,3^\circ \pm 2^\circ$ (An) ^{d)}

Der zweite, bei der Umsetzung mit NaOCH_3 nur in kleiner Menge erhaltene Methyläther konnte nicht genau untersucht werden. Es ist wahrscheinlich, dass er die Formel XVa oder XVb besitzt, denn er wird von HJO_4 nicht angegriffen. Falls dieser Stoff aus VII durch direkte Aufspaltung des Oxydringes entstanden ist, so sollte ihm Formel XVa zukommen, falls er aber aus intermediär gebildetem XII entstand, so sollte er Formel XVb besitzen.

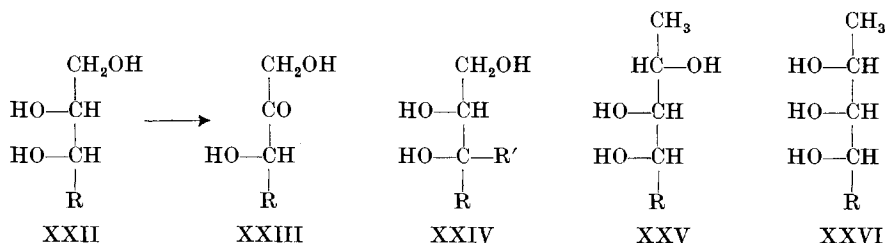
Versuche zur biologischen Oxydation mit *Acetobacter suboxydans*.

Nachdem wir jetzt reine Proben aller vier an C-17 und C-20 isomeren Allopgnan- und 17-Iso-allopgnan-tetrole-(3 β ,17,20,21) besaßen, versuchten wir, ob es gelingt, eines davon durch oxydative Vergärung mit *Acetobacter suboxydans* ins 20-Ketoderivat überzuführen.

¹⁾ Siehe die Angaben im Text.

²⁾ Das freie Tetrol^{d)} dürfte relativ rein gewesen sein, das Triacetat war eine Molekelverbindung.

Es ist bekannt, dass Glycerinderivate von *Acetobacter suboxydans* und anderen „Sorbobakterien“ durch Luftsauerstoff in Dioxyaceton-Derivate XXIII übergeführt werden können, vorausgesetzt, dass sie nach der in der Zuckerchemie üblichen *Fischer'schen* Projektionsweise die Konfiguration XXII besitzen (*Bertrand'sche* Regel).



Da aber bisher die konfigurative Verknüpfung der Steroide mit den Zuckern nicht restlos abgeklärt ist¹⁾, war es ungewiss, welches der vier Tetrole entsprechend XXII gebaut ist. Da nach der genannten Regel eine Oxydation nur bei einem der vier Isomeren zu erwarten war, musste der Versuch mit allen durchgeführt werden.

Wir benützten einen Stamm, der uns freundlicherweise von der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Cie.*, Basel, zur Verfügung gestellt wurde²⁾. Unter Verwendung von ruhenden Kulturen und einem grossen Sorbitüberschuss wurde in allen vier Fällen der Sorbit bei 20° nach 8 Tagen vollständig in Sorbose übergeführt. Wir liessen die Ansätze dann noch 2 Tage stehen. In allen 4 Fällen konnten die eingesetzten Tetrole aber fast vollständig unverändert wieder regeneriert werden.

Es scheint somit, dass keines der vier Isomeren oxydierbar ist.

Die mit „Sorbobakterien“ oxydierbaren Zuckeralkohole XXII enthalten an C-3 ein H-Atom. Es ist uns kein Fall bekannt, wo die Oxydation eines Stoffes der Formel XXIV (worin R und R' Alkyle bedeuten) erfolgreich versucht wurde. Da unsere Tetrole im Bau der schematischen Formel XXIV entsprechen, besteht die Möglichkeit, dass das fehlende H-Atom das negative Ergebnis bedingt hat. Kürzlich ist gezeigt worden, dass *Acetobacter suboxydans* auch Stoffe der Konfiguration XXV und XXVI an der mittleren CHOH-Gruppe zu oxydieren vermag³⁾. Auch beim meso-Inosit⁴⁾ und anderen Cycliten⁵⁾,

¹⁾ Vgl. diesbezügliche Versuche von *A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **32**, 2003 (1949); frühere Literatur daselbst.

²⁾ Wir möchten auch hier der genannten Firma unseren besten Dank dafür aussprechen, insbesondere auch Herrn Dr. *M. Walter* für seine wertvollen Angaben zur Bereitung geeigneter Nährmedien und für weitere Ratschläge.

³⁾ Vgl. *N. K. Richtmyer, L. C. Stewart & C. S. Hudson*, *Am. Soc.* **72**, 4934 (1950), und frühere Literatur daselbst. Die Oxydation scheint langsamer zu verlaufen als bei den Stoffen der Formel XXII.

⁴⁾ *A. J. Kluyver & A. G. J. Boezaardt*, *R.* **58**, 956 (1939); *Th. Posternak*, *Helv.* **24**, 1045 (1941).

⁵⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **25**, 746 (1942); **29**, 1991 (1946); **33**, 350 (1950); *Th. Posternak & F. Ravenna*, *Helv.* **30**, 441 (1947).

die eine den Formeln XXV und XXVI analoge Konfiguration enthalten, sind solche Oxydationen schon länger bekannt. Alle diese Stoffe enthalten aber an jedem C-Atom der betroffenen Glycerin-gruppe noch mindestens 1 H-Atom.

Wir danken Herrn Dr. H. Dahn für seine Hilfe bei der Korrektur des Manuskriptes.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes erwähnt, 5 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100°. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Zusatz von Wasser, Ausschütteln mit Äther (oder Chloroform-Äther), Waschen mit verdünntem HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

Umsetzung von Allopregnen-(17:20)-diol-(3 β ,21)-diacetat (VI) mit Benzopersäure. 1,43 g Allopregnen-(17:20)-diol-(3 β ,21)-diacetat (VI)^b vom Smp. 152—155° in 6 cm³ Chloroform gelöst mit 11 cm³ einer Benzopersäurelösung in Chloroform (entspr. 1,2 Mol.) versetzt und 3 Stunden bei 18° stehengelassen. Nach Zusatz von 1 g KJ in 10 cm³ Wasser zeigte die Titration mit $Na_2S_2O_3$, dass 1,05 Mol. Benzopersäure verbraucht waren. Dann wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Lösung mit verdünnter $Na_2S_2O_3$ -Lösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,59 g) gab aus Äther-Petroläther, dann aus Aceton-Petroläther 940 mg Oxyd VII vom Smp. 149—153°.

Die Mutterlauge (650 mg) wurde mit einem analogen Teil (300 mg) aus einem zweiten Ansatz vereinigt und das Ganze (950 mg) an 30 g Al_2O_3 nach dem Durchlaufverfahren chromatographiert.

Die mit Petroläther und Petroläther-Benzol bis zu 10% Benzolgehalt eluierten Anteile gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther 55 mg Oxyd der vermutlichen Formel III in Plättchen vom Smp. 136—138°.

Die weiteren mit Petroläther-Benzol und reinem Benzol eluierten Anteile gaben aus Äther-Petroläther noch 80 mg Oxyd VII, Smp. 149—153°. Die Mutterlauge (715 mg) gab Gemische, die nicht weiter getrennt wurden.

17,20 β -Oxydo-allopregnandiol-(3 β ,21)-diacetat (VII)¹. Farblose Nadeln, Smp. 149—153°, $[\alpha]_D^{17} = +18^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,174$ in Chloroform).

11,774 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,21^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 1½ Stunden.

3,870 mg Subst. gaben 10,183 mg CO₂ und 3,100 mg H₂O (OAB)

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,14% Gef. C 71,80 H 8,96%

17,20 α -Oxydo-17-iso-allopregnandiol-(3 β ,21)-diacetat (III) aus VI. Aus Petroläther Blättchen, Smp. 136—138°; $[\alpha]_D^{18} = -28,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,674$ in Chloroform).

6,806 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,19^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 1 Stunde bei 50°.

3,923 mg Subst. gaben 10,301 mg CO₂ und 3,126 mg H₂O (OAB)

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,65) Ber. C 71,73 H 9,14% Gef. C 71,65 H 8,92%

Die Mischprobe mit dem von *Salamon & Reichstein*^a) beschriebenen Präparat schmolz gleich.

¹) Die Formel dieses Stoffes ist nicht sicher bewiesen.

Substanz unbekannter Konstitution (VIII) aus VII mit Essigsäure. 90 mg 17,20- β -Oxydo-allopregnandiol-(3 β ,21)-diacetat (VII) vom Smp. 149–153° wurden mit der Mischung von 2 cm³ Eisessig und 4 cm³ Wasser 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform gab 72 mg Rohprodukt. Es wurde zur Acetylierung mit 2 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden auf 25° erwärmt. Übliche Aufarbeitung gab 80 mg Rohprodukt, das an 3 g Al₂O₃ nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde.

Die mit Petroläther-Benzol und reinem Benzol eluierten Anteile gaben aus Äther-Petroläther 55 mg farblose Nadeln, Smp. 134–136°; $[\alpha]_D^{16} = -9,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,327$ in Chloroform)¹⁾.

23,343 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,22^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse¹⁾ Trocknung 2 Stunden bei 80°.

4,573 mg Subst. gaben 11,706 mg CO₂ und 3,544 mg H₂O (OAB)

C₂₇H₄₀O₆ (460,69) Ber. C 70,39 H 8,75% Gef. C 69,88 H 8,67%

Die Substanz gab in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung.

Allopregnantetrol-(3 β ,17,20 α ,21)-triacetat (X) und Nebenprodukt VIII.

a) aus VII. 325 mg 17,20- β -Oxydo-allopregnandiol-(3 β ,21)-diacetat (VII) vom Smp. 146–148° wurden in 10 cm³ Dioxan und 600 mg KOH in 10 cm³ Wasser 16 Stunden im Rotierautoklaven auf 120° erhitzt²⁾. Nach Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, mit CO₂ neutralisiert, im Vakuum stark eingengt und mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Das Rohprodukt (270 mg) wurde mit 3 cm³ absolutem Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden bei 18° und anschliessend 2 Stunden bei 50° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 345 mg Rohprodukt, die an 10 g Al₂O₃ nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurden.

Die mit Petroläther-Benzol von 20–50% Benzolgehalt eluierten Anteile (ca. 200 mg) gaben aus Äther-Petroläther 140 mg unverändertes Oxyd VII.

Die mit Benzol und Benzol-Äther bis zu 50% Äthergehalt eluierten Anteile (ca. 110 mg) gaben aus Äther-Petroläther 48 mg lange, feine Nadeln mit Doppel-Smp. 189–192° und nach Wiedererstarren 196–198°; $[\alpha]_D^{18} = -54,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,037$ in Aceton).

10,474 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,56^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 2 Stunden.

3,926 mg Subst. gaben 9,735 mg CO₂ und 3,065 mg H₂O (OAB)

C₂₇H₄₂O₇ (478,61) Ber. C 67,75 H 8,84% Gef. C 67,67 H 8,74%

Eine weitere Probe wurde statt 16stündigem Erhitzen auf 120° nur 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung gab nur unverändertes Ausgangsmaterial (VII).

Eine dritte Probe (150 mg VII) wurden in 15 cm³ Dioxan und 200 mg KOH in 2,5 cm³ Wasser 16 Stunden im Rotierautoklaven auf 130° erhitzt³⁾. Aufarbeitung wie oben gab 125 mg Rohprodukt und daraus 150 mg rohes Acetatgemisch. Dieses wurde an 4 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol und reinem Benzol eluierbaren Anteile (ca. 110 mg) gaben aus Äther-Petroläther 64 mg Nebenprodukt VIII in farblosen Nadeln vom Smp. 134–136°, Mischprobe ebenso. Die mit Benzol-Äther eluierbaren An-

¹⁾ Zur Drehung und Analyse diente das als Nebenprodukt aus VII mit KOH in wässrigem Dioxan erhaltene Präparat.

²⁾ Bei diesem Versuch wurde im Rotierautoklaven ein Einsatz aus Jenaer Glas verwendet, der beim Erhitzen fast nicht angegriffen wurde.

³⁾ Bei diesem Versuch wurde im Rotierautoklaven ein Einsatz aus Pyrexglas verwendet, der nach dem Erhitzen sehr stark korrodiert war. Möglicherweise ist das unterschiedliche Ergebnis teilweise auf diesen Umstand zurückzuführen.

teile gaben aus Äther-Petroläther 9 mg feine Nadeln (Triacetat X) vom Smp. 189/195—197°, Mischprobe ebenso.

b) *Aus Substanz-P-diacetat (XVII)*¹⁾. 290 mg 3 β ,17,21-Trioxy-allopregnanon-(20)-diacetat (XVII) vom Smp. 202—205° wurden in 10 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 100 mg PtO₂, H₂O hydriert. Nach 16 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet und betrug 52 cm³. Es wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 3 cm³ absolutem Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden bei 18° stehengelassen und anschliessend noch 2 Stunden auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 305 mg Rohprodukt. Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gab 90 mg reines K-triacetat (XIX) vom Smp. 175—178°, Mischprobe ebenso.

Die Mutterlauge (215 mg) wurde an 7 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten mit Benzol-Äther von 5—15% Äthergehalt eluierten Fraktionen (ca. 80 mg) gaben aus Äther-Petroläther 25 mg Kristalle vom Smp. 175—178°. Es handelt sich um das von Gätzi & Reichstein^{d)} fälschlicherweise als „Iso-K-triacetat“ bezeichnete Mischkristallisat. Die Mischprobe mit K-triacetat (XIX) gab eine kleine aber deutliche Schmelzpunktserniedrigung (Smp. 168—178°). Die Mischprobe mit dem alten „Iso-K-triacetat“ von Gätzi & Reichstein^{d)} schmolz bei 175—178°.

Weitere 5 mit Benzol-Äther bis zu 40% Äthergehalt eluierte Fraktionen gaben unscharf schmelzende Gemische.

Die mit Benzol-Äther (1:1) eluierten Anteile gaben aus Äther-Petroläther noch einige mg reines K-triacetat.

Alle unscharf schmelzenden Fraktionen sowie die Mutterlaugen des Mischkristallisats (zusammen 170 mg) wurden mit 300 mg KOH in 20 cm³ Methanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Neutralisation mit CO₂ und übliche Aufarbeitung mit Äthylacetat gab 125 mg Rohprodukt. Umkristallisieren aus Alkohol-Äther gab 28 mg rohes IX vom Smp. 260—278°. Aus der Mutterlauge liessen sich noch 72 mg rohe Subst. K (XVIII) isolieren, die nach einmaligem Umkristallisieren bei 199—201° schmolz.

Die 28 mg rohes IX vom Smp. 260—278° gaben nach einmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol-Äther 14 mg fast reines IX vom Smp. 272—278°; $[\alpha]_D^{18} = -23,7^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,464$ in Pyridin).

4,618 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,11^\circ \pm 0,02^\circ$

Die reinen Kristalle wurden mit der letzten Mutterlauge vereinigt und das Ganze (28 mg vom Smp. 260—278°) wie oben acetyliert. Übliche Aufarbeitung gab 34 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 19 mg Nadeln mit Doppel-Smp. 189/196—198°; $[\alpha]_D^{17} = -53,6^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,578$ in Aceton).

5,800 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,31^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit dem nach a) bereiteten Präparat schmolz gleich.

Künstliche Bereitung des früher als Iso-K-triacetat beschriebenen Stoffes. 5 mg Allopregnan-tetrol-(3 β ,17,20 α ,21)-triacetat (X) vom Doppel-Smp. 189/196—198° und 5 mg Allopregnantetrol-(3 β ,17,20 β ,21)-triacetat (K-triacetat) (XIX) vom Smp. 175—178° wurden zusammen in Äther gelöst, eingengt und mit Petroläther versetzt. Es kristallisierten farblose Nadeln vom Smp. 175—178°. Die Mischprobe mit dem früher als Iso-K-triacetat beschriebenen Stoff schmolz genau gleich, diejenige mit K-triacetat (XIX) bei 168—178°.

Direkte partielle Trennung des früher als Iso-K-triacetat beschriebenen Stoffes. 25 mg Molekelverbindung (X+XIX) vom Smp. 175—178° wurden in Äther gelöst, eingengt, mit Petroläther versetzt und die leicht übersättigte Lösung mit reinem X angeimpft. Es wurden wenige mg Nadeln vom Doppel-Smp. 189/196—198° erhalten. Mischprobe mit X ebenso.

Allopregnantetrol-(3 β ,17,20 α ,21) (IX) aus Triacetat (X). 53 mg Allopregnantetrol-(3 β ,17,20 α ,21)-triacetat (X) vom Doppel-Smp. 189/196—198° wurden mit

¹⁾ Vgl. den analogen Versuch von Gätzi & Reichstein^{d)}.

100 mg KOH in 10 cm³ Methanol $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung mit Essigester gab 39 mg Rohprodukt. Aus absolutem Alkohol-Äther 35 mg farblose Prismen, Smp. 274–278°; $[\alpha]_D^{18} = -23,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,808$ in Pyridin),

8,108 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,19^\circ \pm 0,02^\circ$

17-Iso-allopgnantetrol-(3 β ,17,20 β ,21)-triacetat (IV) aus III¹⁾. 47 mg 17,20 α -Oxido-17-iso-allopgnantdiol-(3 β ,21)-diacetat (III) vom Smp. 136–139° wurden in 2 cm³ Dioxan gelöst, mit 100 mg KOH in 2 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden im Rotierautoklaven auf 140–150° erhitzt. Die Aufarbeitung wie bei VII gab 35 mg Rohprodukt und daraus 48 mg rohes Acetat, das an 1,5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die mit Benzol und Benzol-Äther eluierten Anteile (ca. 35 mg) gaben aus Äther-Petroläther 16 mg Nadeln, Smp. 147–150°. Die Mischprobe mit authentischem Material (IV) schmolz gleich.

Umsetzung von 17,20 β -Oxydo-allopgnantdiol-(3 β ,21)-diacetat (VII) mit Na-methylat. 220 mg 17,20 β -Oxydo-allopgnantdiol-(3 β ,21)-diacetat (VII) vom Smp. 149–153° wurden mit der Lösung von 80 mg Na in 3 cm³ Methanol 16 Stunden im Rotierautoklaven auf 135° erhitzt. Aufarbeitung wie bei X aus VII gab 190 mg Rohprodukt, die wie dort acetyliert wurden. Das rohe Acetat (203 mg) wurde an 7 g Al₂O₃ chromatographiert.

Die mit Petroläther-Benzol und reinem Benzol eluierten Anteile (ca. 150 mg) gaben aus Äther-Petroläther 110 mg XIV in farblosen Blättchen vom Smp. 181–183°.

Die mit Benzol-Äther eluierten Anteile (ca. 30 mg) gaben aus Äther-Petroläther 12 mg der vermeintlichen Formel XVIa oder des isomeren Methyläthers XVIb vom Smp. 172–180°.

Allopgnantetrol-(3 β ,17,20 α ,21)-methyläther-(21)-diacetat (XIV)²⁾. Blättchen, Smp. 181–183°; $[\alpha]_D^{18} = -13,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,114$ in Chloroform).

11,252 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,15^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung 1 Stunde.

3,991 mg Subst. gaben 10,145 mg CO₂ und 3,367 mg H₂O (OAB)

5,480 mg Subst. verbr. 3,571 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

C ₂₆ H ₄₂ O ₆ (450,59)	Ber. C 69,30	H 9,39	–OCH ₃ 6,88%
	Gef. „ 69,36	„ 9,44	„ 6,74%

Allopgnantetrol-(3 β ,17,20 ξ ,21)-methyläther-(20)-diacetat (XVIa oder XVIb)²⁾. Aus Äther-Petroläther farblose Nadeln, Smp. 172–180°.

Zur Analyse Trocknung 3 Stunden.

2,328 mg Subst. verbr. 1,376 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (OAB)

C ₂₆ H ₄₂ O ₆ (450,59)	Ber. –OCH ₃ 6,88%	Gef. –OCH ₃ 6,11%
---	------------------------------	------------------------------

Allopgnantetrol-(3 β ,17,20 α ,21)-methyläther-(21) (XIII)²⁾. 87 mg Acetat XIV vom Smp. 181–183° wurden mit 300 mg KOH in 2 cm³ Wasser und 6 cm³ Methanol 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Neutralisation mit CO₂ und Aufarbeitung mit Chloroform gaben 76 mg Rohprodukt. Aus Chloroform-Äther 38 mg farblose Plättchen, Smp. 189–192°.

Abbau mit HJO₄. 35 mg XIII vom Smp. 189–192° wurden in 1,5 cm³ Dioxan gelöst, mit 50 mg HJO₄ in 0,5 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Dann wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung gab beim Eindampfen 26 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 15 mg farblose Prismen, Smp. 176–177°. Authentisches 3 β -Oxy-androstanon-(17) (XX) und die Mischprobe schmolzen genau gleich. Eine kleine Probe wurde benzoiliert und gab aus Aceton-Äther farblose Körner, Smp. 214–216°. Die Mischprobe mit authentischem XXI schmolz gleich.

¹⁾ Diese Reaktion ist mit einem auf anderem Wege gewonnenen Präparat von III bereits beschrieben worden: *Salamon & Reichstein*²⁾.

²⁾ Die angegebene Formel ist unsicher.

Allopregnantetrol-(3 β ,17,20 ξ ,21)-methyläther-(20) (XVa oder XVb)¹⁾. 9 mg Diacetat der vermutlichen Formel XVIa oder XVIb vom Smp. 172—180° wurden mit 100 mg K₂CO₃ in 1 cm³ Wasser und 3 cm³ Methanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei XIII gab 7 mg Rohprodukt. Aus Chloroform-Äther einige mg farblose Prismen, Smp. 222—228°.

Einwirkung von HJO₄. Die 7 mg rohes XV wurden in 1,5 cm³ Dioxan und 50 mg HJO₄ in 0,5 cm³ Wasser 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Aufarbeitung mit Chloroform, sonst wie bei XX aus XIII, gab 7 mg unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 222—228°.

Versuche mit Acetobacter suboxydans.

Hefebouillon: 100 g Bäckerhefe wurden in 500 cm³ Leitungswasser angerührt, zum Sieden erhitzt, 10 Minuten gekocht und anschliessend filtriert. Das Filtrat wurde entweder sofort verwendet oder 1—2 Tage bei 0° stehengelassen.

Impflösung: In einem geräumigen *Erlenmeyer*-Kolben wurden 0,3 g Pepton (*Witte*), 0,6 cm³ 2-proz. MgSO₄, 0,6 cm³ 3,3-proz. K₂HPO₄, 0,6 cm³ 2-proz. Na₂HPO₄, 0,6 cm³ 3,3-proz. CaCl₂, 4 g Sorbit, 1 cm³ Hefebouillon und 19 cm³ Leitungswasser $\frac{1}{2}$ Stunde bei 125° sterilisiert. Nach Erkalten wurde mit *Acetobacter suboxydans* von einer Agar-Kultur beimpft und unter Watteverschluss bei 20° stehengelassen. Eine nach 5 Tagen entnommene Probe zeigte, dass aller Sorbit oxydiert war; die Lösung wurde in diesem Moment zum Impfen benützt.

Versuch mit Allopregnantetrol-(3 β ,17,20 β ,21) (Subst. K) (XVIII). In einem 3 Liter fassenden *Erlenmeyer*-Kolben wurden 6 g Sorbit in 500 cm³ Leitungswasser gelöst, mit 100 cm³ Hefebouillon versetzt und die Mischung zum Sieden erhitzt. Dann wurden 50 mg Substanz K (XVIII) vom Smp. 198—200° fein gepulvert zugegeben und unter Watteverschluss bis zur völligen Lösung geschwenkt. Nach Abkühlung auf 25° wurden 3 cm³ Eisessig zugegeben, gut durchgeschwenkt und 10 cm³ 5 Tage alte Impflösung zugegeben. Die Mischung blieb bei 20° stehen. Eine nach 8 Tagen entnommene Probe zeigte, dass der Sorbit vollständig oxydiert war. Der Ansatz blieb zwei weitere Tage stehen, dann wurde 5mal mit Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch²⁾ ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden der Reihe nach mit wenig Wasser, K₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (63 mg) gab aus Alkohol-Äther 44 mg Ausgangsmaterial (XVIII) vom Smp. 196—200°. Mischprobe ebenso. Weder die Kristalle noch die Mutterlauge reduzierten alkalische Silberdiaminlösung.

Versuch mit Allopregnantetrol-(3 β ,17,20 α ,21) (IX). 35 mg Tetrol IX vom Smp. 274—278° wurden wie oben behandelt, nur dass insgesamt 4,2 g Sorbit in 350 cm³ Leitungswasser, 70 cm³ Hefebouillon und 2,1 cm³ Eisessig verwendet wurden. Die Aufarbeitung gab 42 mg Rohprodukt und daraus 25 mg krist. Ausgangsmaterial. Es wurden keine reduzierenden Stoffe gefunden.

Versuch mit 17-Iso-allopregnantetrol-(3 β ,17,20 α ,21)^{b)}. 50 mg Tetrol vom Smp. 240—246° wurden wie oben behandelt. Das erhaltene Rohprodukt wog 60 mg und gab aus Alkohol-Äther 38 mg Ausgangsmaterial. Weder die Kristalle noch die Mutterlauge zeigten Reduktionsvermögen gegenüber alkalischer Silberdiaminlösung.

Versuch mit 17-Iso-allopregnantetrol-(3 β ,17,20 β ,21) (entspr. IV)^{b)}. 50 mg Tetrol vom Smp. 214—216° wurden wie oben behandelt. Die Aufarbeitung gab 62 mg Rohprodukt. Aus Alkohol-Äther 35 mg krist. Ausgangsmaterial vom Smp. 214—216°. Auch hier wurde kein Reduktionsvermögen beobachtet.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolaboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

¹⁾ Die angegebene Formel ist unsicher.

²⁾ Verhältnis der Volumteile.

Zusammenfassung.

Allopregnen-(17:20)-diol-(3 β ,21)-diacetat (VI) gab mit Benzopersäure zur Hauptsache ein Oxyd, dem vermutlich die Formel VII eines 17,20 β -Oxydo-allopregnandiol-(3 β ,21)-diacetats zukommt. Daneben entstand in kleiner Menge ein bereits bekanntes Oxyd, das möglicherweise die Formel III eines 17,20 α -Oxydo-17-iso-allopregnandiol-(3 β ,21)-diacetats besitzt. Das Hauptprodukt VII liefert bei alkalischer Hydrolyse vorwiegend Allopregnantetrol(3 β ,17,20 α ,21) (IX). Dieses Tetrol liefert ein Triacetat X, das verschieden ist von dem früher als „Iso-K-triacetat“ bezeichneten Präparat. Letzteres erwies sich als Molekelverbindung (Mischkristallisat) gleicher Mengen von X und Subst. K-triacetat (XIX).

Es werden Gründe beigebracht, die dafür sprechen, dass die Hydrolyse der 17:20-Oxyde nicht direkt, sondern möglicherweise über 20:21-Oxyde verläuft.

Die vier in 17- und 20-Stellung raumisomeren Allopregnan- und 17-Iso-allopregnan-tetrole-(3 β ,17,20,21) wurden der Einwirkung von Acetobacter suboxydans ausgesetzt. In keinem Fall konnte die Bildung von Dioxyaceton-Derivaten beobachtet werden.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

85. Chromon-Derivate: UV.-Absorptionsspektren; coronardilatatorische Wirkung

von J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt und M. Sanz.

(27. I. 51.)

Khellin (I), ein 2-Methyl-5,8-dimethoxy-furanochromon¹⁾ aus den Früchten der ägyptischen Pflanze *Ammi visnaga*, hat seit einiger Zeit erhebliches Interesse als Spasmolyticum der Coronargefäße des Herzens gefunden²⁾³⁾. Klinisch wurde Khellin bei Angina pectoris, Bronchialasthma⁴⁾ und Keuchhusten⁵⁾ erprobt.

¹⁾ E. Späth & W. Gruber, B. **71**, 106 (1938).

²⁾ Vgl. Übersichtsreferat M. A. Lesser, Drug and Cosmet. Ind. **1950**, 480.

³⁾ G. V. Anrep et al., Brit. Heart J. **8**, 171 (1946); Lancet **I**, 557 (1947); Am. Heart J. **37**, 531 (1949).

⁴⁾ G. V. Anrep et al., l. c.; H. Ayad, Lancet **254**, 305 (1948); Ch. A. Armbrust, Am. J. Med. Sci. **220**, 127 (1950); H. A. Dewar et al., Brit. Heart J. **12**, 54 (1950); H. R. Rosemund et al., J. Am. med. Ass. **143**, 160 (1950).

⁵⁾ A. Khalil et al., Am. J. Dis. Child, **79**, 42 (1950).