SUMMARY

The authors investigate the reaction products formed, when $Fe(H_2O)^{3}_{6}{}^{+}$ is deprotonated in perchlorate solutions. When a small amount of base is added, metastable solutions containing the ions $Fe(H_2O)^{3+}$, $Fe(H_2O)_5OH^{2+}$, $Fe_2(H_2O)_8(OH)^{4+}$ and $Fe(H_2O)_4(OH)^{+}$ are formed, and α-FeOOH slowly crystallises out. In a narrow intermediate range immediately after adding the base, colloidal amorphous $Fe(OH)_3$ and crystalline α-FeOOH are formed. If more base is added a dark brown solution of colloidal amorphous $Fe(OH)_3$ results, in which the crystallisation of α-FeOOH, under certain conditions also of γ-FeOOH, begins after an induction period of several days. Only when a nearly equivalent amount of base is added, $Fe(OH)_3$ is precipitated. On ageing, this changes partly into α-$Fe_2O_3$, partly into α-FeOOH, a rather large amount remaining amorphous. In all the systems, no stable state is reached at room temperature, even after years. If a small amount of $Fe^{2+}$ ions is coprecipitated, a complete crystallisation of the amorphous hydroxide to α-FeOOH takes place. The mechanism of the formation of the crystalline phases is discussed.

Universität Bern,
Institut für anorganische, analytische und
physikalische Chemie
und Laboratorium für Elektronenmikroskopie

---

## 27. 3α,17α,21-Trihydroxy-5α-pregnan-20-on und Subst. TR 1018

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 101. Mitteilung[1])

von **J. v. Euw, R. Neher** und **T. Reichstein**

(6. XII. 61)

Aus Extrakten von Rinder-Nebennieren wurde kürzlich u.a. ein krist. Stoff (Subst. TR 1018) isoliert[2]), der sehr ähnliche Eigenschaften wie 3β,17α,21-Trihydroxy-5α-pregnan-20-on (XI) («Subst. P»)[3]) besitzt, von diesem aber verschieden war. Er war auch verschieden von dem isomeren 3α,17α,21-Trihydroxy-5β-pregnan-20-on («THS»)[4]). Wir vermuteten, es könnte das zu Subst. P in 3-Stellung epimere 3α,17α,21-Trihydroxy-5α-pregnan-20-on (X) («3-*epi*-P») vorliegen. Für eine Analyse oder einen Abbau war die Menge von Subst. 1018 unzureichend, daher haben wir die Synthese von X zum Vergleich durchgeführt.

[1]) 100. Mitteilung: J. v. Euw, R. Neher, T. Reichstein, S. A. S. Tait, J. F. Tait & A. Wettstein, Helv. *42*, 1817 (1959).

[2]) J. v. Euw, C. Meystre, R. Neher, T. Reichstein & A. Wettstein, Helv. *41*, 1516 (1958), bes. S. 1535.

[3]) T. Reichstein & K. Gätzi, Helv. *21*, 1185 (1938).

[4]) a) Biologische Synthese *in vitro*: F. Ungar & R. I. Dorfman, J. Amer. chem. Soc. *76*, 1197 (1954). b) Chemische Synthese: J. P. Rosselet, L. Overland, J. W. Jailer & S. Lieberman, Helv. *37*, 1933 (1954). c) Aus Harn isoliert: J. C. Touchstone, H. Bulaschenko, E. M. Richardson & F. C. Dohan, J. Clin. Endocrinol. Metab. *17*, 250 (1957); D. K. Fukushima, T. F. Gallagher, W. Greenberg & O. H. Pearson, *ibid. 20*, 1234 (1960).

Als Ausgangsmaterial diente das nach FUKUSHIMA *et al.*[5]) bereitete 3α-Acetoxy-17α-hydroxy-5α-pregnan-20-on (VII). Die Gewinnung konnte etwas verbessert werden durch Umsetzung des Tosylats II mit K-Acetat in Dimethylformamid[6]). Durch Zusatz von etwas Eisessig und Acetanhydrid liess sich die Bildung von Olefin weiter eindämmen. Bei den folgenden Umsetzungen haben wir Proben der Zwischenprodukte V und VI in analysenreiner Form isoliert.

Die weitere Umformung von VII durch Bromierung und Umsetzung mit K-Acetat und KJ erfolgte nach bekannten Vorbildern[7]). Das krist. Di-O-acetyl-Derivat IX konnte mit $K_2CO_3$ in wässerigem Methanol zum freien Triolon X verseift werden. Reacetylierung gab das Di-O-acetyl-Derivat IX zurück; dies zeigt, dass bei der Verseifung keine Umlagerung eingetreten ist. Dafür sprechen auch die IR.-Spektren (vgl. Fig. 1 und 2).

Der direkte Vergleich zeigte, dass auch das 3α-Derivat X («*3-epi-P*») von Subst. 1018 verschieden war. Die Tab. 1 und 2 geben die papierchromatographische Charakterisierung[12]) und Tab. 3 die zugehörigen Farbreaktionen.

Tabelle 1. *Relative Laufstrecken bezogen auf Hydrocortison = 1*

| | Pgl/To[13]) | Fmd/Chf[14]) | $B_5$[15]) | C[15]) | $E_2B$[16]) | Fmd/BW[17]) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cortison . . . . . | 2,51 | 2,39 | 1,91 | 1,38 | 1,32 | |
| «Subst. P» (XI)[3]) . . . | 2,34 | 2,50 | 2,87 | 1,63 | 2,51 | 1,64 |
| «3-*epi*-P» (X)[11]) . . . | 3,98 | 2,78 | 2,87 | 1,70 | 2,56 | |
| Subst. 1018[2]) . . . . | 2,55 | 2,45 | 2,88 | 1,74 | | 1,69 |
| THS[18]) . . . . . | 2,80 | 2,79 | 2,81 | 1,81 | 2,71 | 1,76 |
| R[19]) . . . . . | 1,00 | 2,63 | 2,64 | 1,67 | 1,61 | 1,26 |
| TH-Corticosteron[20]) . . | 5,43 | 2,60 | 3,24 | 2,01 | 1,62 | 1,45 |

[5]) D. K. FUKUSHIMA, A. D. KEMP, R. SCHNEIDER, M. B. STOKEM & T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry *210*, 129 (1954).

[6]) P. ZIEGLER & K. R. BHARUCHA, Chemistry and Ind. *1955*, 1351.

[7]) G. ROSENKRANZ, J. PATAKI, ST. KAUFMANN, J. BERLIN & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. *72*, 4081 (1950).

[12]) Abkürzungen für Lösungsmittel vgl. Einleitung zum Exper. Teil; für die Systeme, bei Originalliteratur.

[13]) Propylenglykol/Toluol, nach A. ZAFFARONI, R. B. BURTON & E. H. KEUTMANN, Science *111*, 6 (1950), sowie R. B. BURTON, A. ZAFFARONI & E. H. KEUTMANN, J. biol. Chemistry *188*, 763 (1951).

[14]) Formamid/Chloroform, dieselben[13]).

[15]) I. E. BUSH, Biochem. J. *50*, 370 (1952); $B_5$ = Benzol-Methanol-Wasser-(2:1:1); C = Toluol-Äthylacetat-Methanol-Wasser-(9:1:5:5).

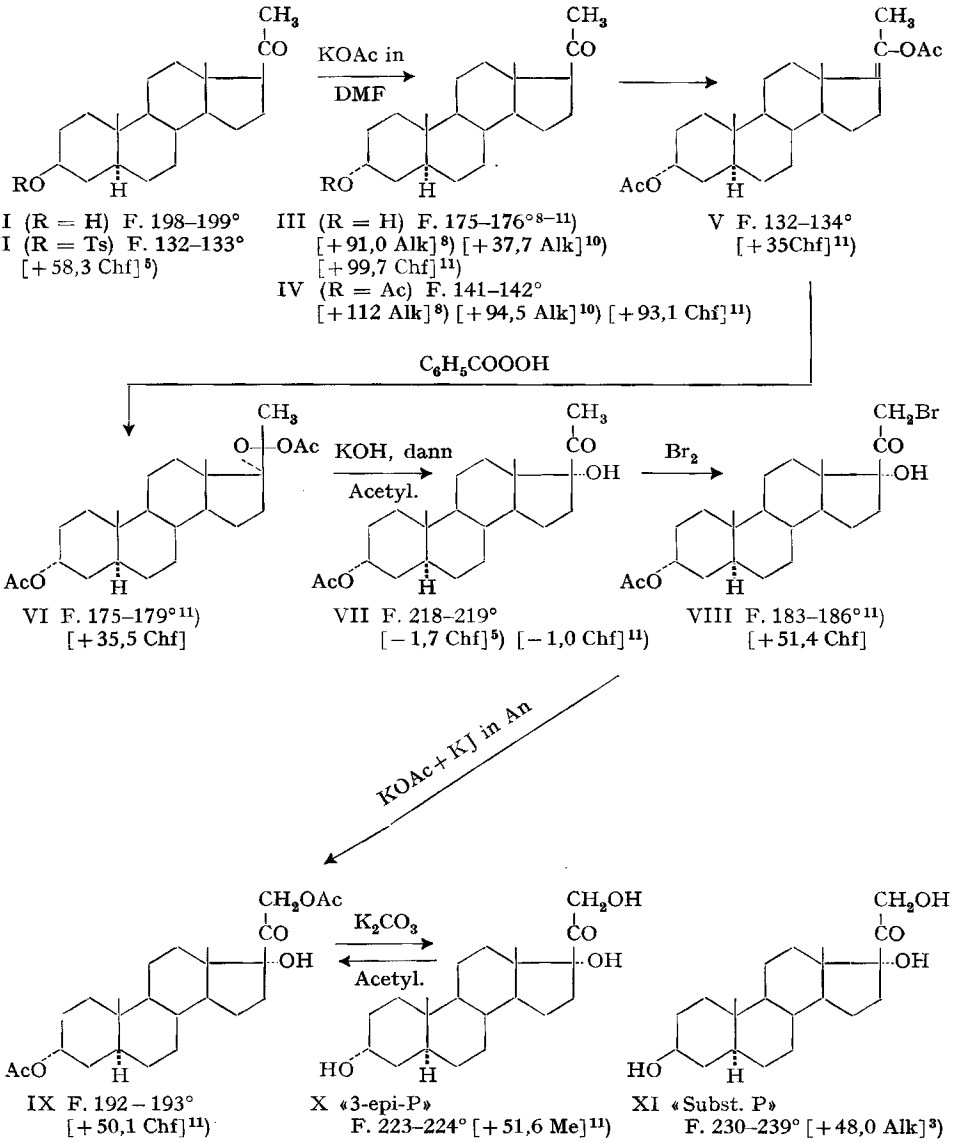
[16]) W. R. EBERLEIN & A. M. BONGIOVANNI, Arch. Biochem. Biophysics *59*, 90 (1955); Isooctan-*t*-Butanol-Wasser-(50:25:45).

[17]) Formamid/Butylacetat-Wasser, V. R. MATTOX & M. L. LEWBART, Arch. Biochem. Biophysics *76*, 362 (1958).

[18]) THS = 3α,17α,21-Trihydroxy-5β-pregnan-20-on[4]).

[19]) R = «Subst. R» = 3β,11β,21-Trihydroxy-5α-pregnanon-(20), T. REICHSTEIN & J. v. EUW, Helv. *21*, 1197 (1938); T. REICHSTEIN, Helv. *21*, 1490 (1938).

[20]) TH-Corticosteron = 3α,11β,21-Trihydroxy-5β-pregnanon-(20), J. C. TOUCHSTONE, H. BULASCHENKO, E. M. RICHARDSON & F. C. DOHAN, Arch. Biochem. Biophysics *52*, 284 (1954); W. R. EBERLEIN & A. M. BONGIOVANNI, J. clin. Invest. *34*, 1337 (1955); L. L. ENGEL, P. CARTER & L. L. FILDING, J. Biol. Chemistry *213*, 99 (1955).




I (R = H) F. 198–199°
II (R = Ts) F. 132–133°
[+58,3 Chf][5])

III (R = H) F. 175–176°[8–11])
[+91,0 Alk][8]) [+37,7 Alk][10])
[+99,7 Chf][11])

IV (R = Ac) F. 141–142°
[+112 Alk][8]) [+94,5 Alk][10]) [+93,1 Chf][11])

V F. 132–134°
[+35Chf][11])

VI F. 175–179°[11])
[+35,5 Chf]

VII F. 218–219°
[−1,7 Chf][5]) [−1,0 Chf][11])

VIII F. 183–186°[11])
[+51,4 Chf]

IX F. 192–193°
[+50,1 Chf][11])

X «3-epi-P»
F. 223–224° [+51,6 Me][11])

XI «Subst. P»
F. 230–239° [+48,0 Alk][3])

Ac = $CH_3CO$, Ts = *p*–$CH_3$–$C_6H_5SO_2$–, DMF = Dimethylformamid. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Alk = Äthanol, Chf = Chloroform, Me = Methanol. Weitere Abkürzungen vgl. Einleitung zu Exper. Teil.

---

[8]) R. E. MARKER, O. KAMM & R. V. MCGREW, J. Amer. chem. Soc. *59*, 616 (1937).

[9]) R. E. MARKER, O. KAMM, D. M. JONES, E. L. WITTLE, T. S. OAKWOOD & H. M. CROOKS, J. Amer. chem. Soc. *59*, 768 (1937); R. E. MARKER, O. KAMM, D. A. MCGINTY, D. M. JONES, E. L. WITTLE, T. S. OAKWOOD & H. M. CROOKS, *ibid.* *59*, 1367 (1937); R. E. MARKER, O. KAMM & D. M. JONES, *ibid.* *59*, 1595 (1937).

[10]) G. FLEISCHER, B. WHITMAN & E. SCHWENK, J. Amer. chem. Soc. *60*, 78 (1938).

[11]) Exper. Teil dieser Arbeit.

Tabelle 2. *Relative Laufstrecken bezogen auf Corticosteron = 1*

| | Pgl/To[13]) | Fmd/Be-Chf-(1:1) | $Bl_1$ 38°[21]) |
|---|---|---|---|
| «Subst. P» (XI) . . . | 0,14 | 0,50 | 0,66 |
| «3-*epi*-P» (X) . . . . . | 0,24 | 0,63 | 0,75 |
| Subst. 1018 . . . . . | 0,17 | 0,51 | 0,65 |
| THS . . . . . | 0,18 | 0,53 | 0,69 |
| R . . . . . | 0,24 | 0,48 | 0,41 |
| TH-Corticosteron . . . | 0,32 | 0,63 | 0,73 |

Tabelle 3. *Farbreaktionen im Tageslicht (im UV.-Licht).* 1–6 im Papierchromatogramm mit je 0,01 mg pro ca. 3 $cm^2$. 7 *in vitro*[25]) mit 0,02 mg. 0 = keine Färbung

| Reagens | «Subst. P» (XI) | «3-epi-P» (X) | THS[18]) | Subst. 1018 |
|---|---|---|---|---|
| 1. Blautetrazolium[22]) . | blau | blau | blau | blau, aber nur ca. 30% so stark wie P und 3-*epi*-P |
| 2. NaOH, Fluoreszenz im UV. nach Erhitzen[15]) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 3. $SbCl_3$[23]) . . . . . | 0 (schwach violett) | 0 (schwach violett) | 0 (schwach violett) | 0 (blau) |
| 4. $H_3PO_4$[23]) . . . . . | 0 (rötlich-violett) | 0 (rötlich-violett) | 0 (rötlich-violett) | 0 (schwach violett) |
| 5. UV.[24]) . . . . . | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6. J-KJ[13]) . . . . . | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7. PORTER-SILBER-Reaktion[25]) | positiv | positiv | positiv | negativ |

Wie ersichtlich, lassen sich P, *epi*-P und THS nur im Pgl/To-System eindeutig voneinander differenzieren. Subst. 1018 lässt sich bestenfalls in demselben System knapp von P unterscheiden. Alle anderen hier geprüften Systeme ergeben keine Differenzierung. Auch die angegebenen Farbreaktionen für die Flecke in Papierchromatogrammen sind für alle vier Stoffe (*P*, *epi*-P, THS und Subst. 1018) praktisch gleich. Bei quantitativer Prüfung zeigt sich aber, dass Subst. 1018 «Blautetrazolium» nur etwa 1/3 so stark reduziert wie P, *epi*-P und THS. Eindeutig verschieden ist die PORTER-SILBER-Reaktion[25]), die bei Subst. 1018 praktisch negativ ist. Subst. 1018 dürfte daher vermutlich keine Dihydroxyaceton-Seitenkette enthalten.

---

[21]) R. NEHER & A. WETTSTEIN, Helv. *39*, 2062 (1956).

[22]) W. J. MADER & R. R. BUCK, Analyt. Chemistry *24*, 666 (1952).

[23]) R. NEHER & A. WETTSTEIN, Helv. *34*, 2278 (1951).

[24]) UV.-Photokopie, vgl. S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. *37*, 1163 (1954).

[25]) C. C. PORTER & R. H. SILBER, J. biol. Chemistry *185*, 201 (1950). Ausgeführt mit je 0,02 mg Substanz in 2,8 ml Reagens, 16 Std., 20°. Bei positivem Befund ergab sich ein Maximum bei ca. 408–414 m$\mu$, $\varepsilon$ = 20500. Kompensation mit Reagens oder verd. $H_2SO_4$.

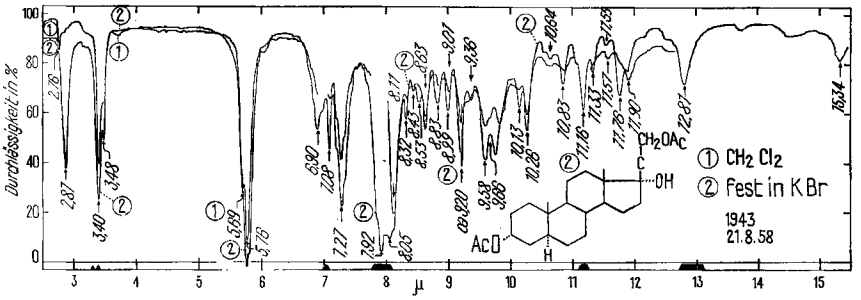



Fig. 1. *IR.-Absorptionsspektren von 3α,21-Diacetoxy-17α-hydroxy-5α-pregnan-20-on (IX)*[26] Kurve 1 in $CH_2Cl_2$ ($c$ = 0,0574 Mol/Liter, $d$ = 0,195 mm). Kurve 2 fest (ca. 1 mg) gepresst in (ca. 300 mg) KBr[27]). (In Formel fehlt O an C–20)

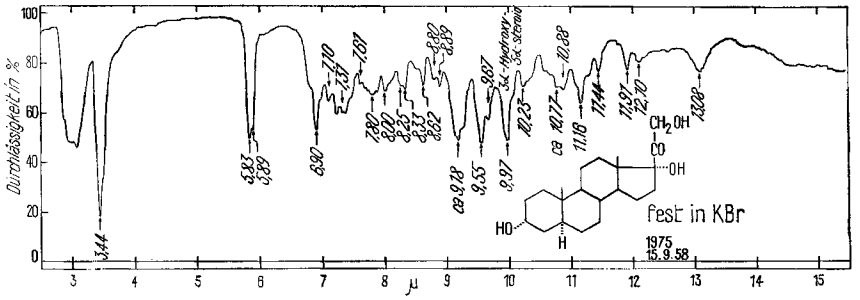



Fig. 2. *IR.-Absorptionsspektrum von 3α,17α,21-Trihydroxy-5α-pregnan-20-on (X)*[26], fest (0,94 mg) gepresst in (ca. 300 mg) KBr[27]).

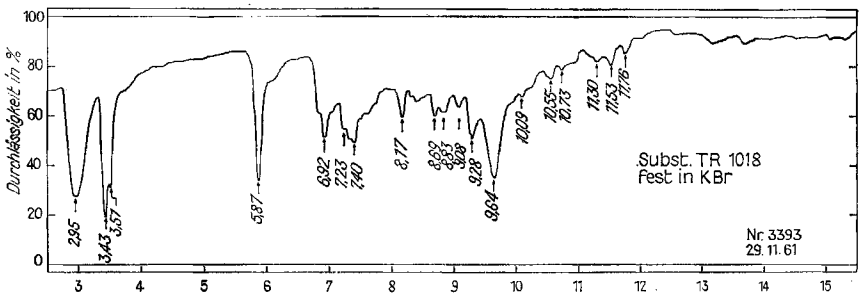



Fig. 3. *IR.-Absorptionsspektrum von Subst. 1018*[28]), fest (0,3 mg) gepresst in (ca. 65 mg) KBr. Mikrotablette).

Wir danken Herrn Dr. Ek. Weiss für seine Hilfe bei der Korrektur des Manuskripts.

## Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca. ± 2°, darüber ca. ± 3°. Substanzproben zur Analyse wurden, wo nichts anderes erwähnt, 3 Std. bei 0,01 Torr und 100° über $P_2O_5$ getrocknet. Übliche Aufarbeitung

[26]) Aufgenommen von den Herren K. Stich & G. Rotzler auf einem Perkin-Elmer-double-beam-Infrared-Spectrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma.

[27]) Nicht vibriert.

[28]) Aufgenommen von Herrn R. Bührer mit Mikrotechnik in demselben Apparat wie Fig. 1 und 2.

bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Zusatz von W, Ausschütteln mit Ae (oder anderem Lösungsmittel, falls vermerkt), Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und W, Trocknen über $Na_2SO_4$ und Eindampfen. Es wurden die folgenden Abkürzungen benützt: AcOH = Eisessig, $(Ac)_2O$ = Acetanhydrid, Alk = Äthanol, Be = Benzol, Chf = Chloroform, DMF = Dimethylformamid, Fmd = Formamid, Me = Methanol, ML = eingedampfte Mutterlauge, Pgl = Propylenglykol, Pe = Petroläther, Py = Pyridin, To = Toluol, W = Wasser.

*3β-Tosyloxy-5α-pregnan-20-on (II).* Die folgende Vorschrift hat sich auch in anderen Fällen besonders bewährt: 10,5 g 3β-Hydroxy-5α-pregnan-20-on (I) vom Smp. 196–198° und 11,5 g *frisch* gereinigtes *p*-Toluolsulfochlorid[29]) wurden zusammen bei 40° und 0,01 Torr getrocknet. Dann wurde mit 100 ml abs. Py versetzt, durch kurzes Wärmen auf 40–50° gelöst und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 6 g Eis versetzt und nochmals 2 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) gab 15,9 g neutrales Rohprodukt. Aus Ae und aus Me 15,14 g farblose Nadeln, Smp. 132–133°; die ML lieferte noch 0,22g Kristalle, Smp. 116–122°.

Tabelle 4. *Chromatographie von 1,1 g rohem Enolacetat V*

| Fraktions Nr. | Lösungsmittel je 100 ml | Eindampfrückstand | | | | Weitere Verarbeitung |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | roh | | Kristalle | | |
| | | Menge in mg | $C(NO_2)_4$ | Menge in mg | Smp. | |
| 1 | Pe | wenig | | – | – | – |
| 2–3 | Pe-Be-(95:5) | 383 | + + | 108 | 127–132° | Nr. 1076 |
| 4–8 | Pe-Be-(95:5) | 385 | + + | 70 | ca. 100–130° | Zur Epoxylierung |
| 9 | Pe-Be-(95:5) | 24 | – | 5 | ca. 105–130° | |
| 10–12 | Pe-Be-(95:5) | 45 | + | 12 | ca. 105–130° | |
| 13 | Pe-Be-(93:7) | 32 | – | 10 | ca. 129–139° | |
| 14 | Pe-Be-(90:10) | 25 | – | | | |
| 15 | Pe-Be-(85:15) | 28 | – | 6 | ca. 95–125° | |
| 16 | Pe-Be-(80:20) | 21 | – | | | |
| 17 | Pe-Be-(75:25) | 17 | ± | 3 | ca. 115–165° | |
| 18 | Pe-Be-(70:30) | 14 | + | 2 | 115–140° | |
| 19 | Pe-Be-(60:40) | 8 | | 2 | 100–125° | |
| 20 | Pe-Be-(1:1) | 3 | | 1 | 141–142° | |
| 21–22 | Be | 36 | | | | |
| 23 | Be-Ae-(85:15) | 2 | | | | |
| 24 | Be-Ae-(70:30) | 1 | | | | |

*3α-Hydroxy-5α-pregnan-20-on (III).* 27 g *K*-Acetat wurden in 10 ml W heiss gelöst, mit 100 ml DMF, das auf 60° erwärmt war, und dann mit 10 ml AcOH versetzt. In die warme Lösung (ca. 65°)[30]) wurden 13,7 g 3β-Tosyloxy-5α-pregnan-20-on (II) eingetragen, mit 35 ml DMF nachgespült, mit 10 ml $(Ac)_2O$ versetzt und sofort $4^1/_2$ Std. auf 110–115° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung mit Ae gab 10 g neutrales Rohprodukt. Dieses wurde zur Verseifung in 190 ml Me heiss gelöst, mit 10 ml konz. HCl versetzt und 22 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae gab 9,4 g Rohprodukt. Aus Ae 5,87 g Kristalle, Smp. 167–172°. Eine

[29]) a) Technisches Material wird in Ae gelöst, mit Sodalösung und W gewaschen, über $Na_2SO_4$ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus abs. Be umkristallisiert. – b) Es wird in abs. Be gelöst, durch eine Säule mit ca. 4facher Menge $Al_2O_3$ filtriert, Filtrat nach Einengen mit Pe versetzt; reine Kristalle sofort im Exsiccator trocknen.

[30]) Die Lösung ist übersättigt und soll nicht erkalten, da sonst K-Acetat auskristallisiert.

Probe wurde chromatographisch gereinigt und aus Ae umkristallisiert: farblose wollige Nadeln, Smp. 175–176°, $[\alpha]_D^{24} = +99{,}7° \pm 1°$ ($c = 2{,}2$ in Chf). Es zeigte im IR. (Nr. 1643 in $CS_2$) eine starke Bande bei 9,97 $\mu$[31]).

Die ML (3,63 g) wurden mit 4,27 g analogem Material aus einem zweiten Versuch vereinigt und das Ganze (7,9 g) an 250 g $Al_2O_3$ chromatographiert, worauf sich die 6 folgenden Präparate isolieren liessen:

Die Fr. 2–5 (3,878 g, eluiert mit Pe-Be von 11–14% Be-Gehalt) gaben aus Ae, dann aus Me, 2,77 g Präp. 1073 in farblosen Prismen, Smp. 126–127°, vermutlich $\Delta^2$-5α-Pregnen-20-on[5])[32]). Tetranitromethan gab starke Gelbfärbung.

Die Fr. 6–7 (0,076 g, eluiert mit Pe-Be von 15–16% Be-Gehalt) gaben aus Ae-Pe und Me 32 mg Präp. 1074 in farblosen Nadeln, Smp. 150–151°. Tetranitromethan gab starke Gelbfärbung.

Die Fr. 8–18 (1,785 g, eluiert mit Pe–Be von 17–60% Be-Gehalt sowie mit reinem Be) gaben aus Ae-Pe 1,36 g 3α-Acetoxy-5α-pregnan-20-on (IV): 2 Formen (siehe unten), beide vom Smp. 142–143°.

Die Fr. 19 kristallisierte nicht.

Die Fr. 20–21 (0,844 g, eluiert mit Be-Ae von 10–15% Ae-Gehalt) gaben aus Ae 521 mg reinstes 3α-Hydroxy-5α-pregnan-20-on (III) vom Smp. 175–176° sowie noch 267 mg etwas tiefer schmelzende Kristalle.

Die Fr. 22 (297 mg, eluiert mit Be-Ae-(85:15)) gab aus Chf-Ae 97 mg 3β-Hydroxy-5α-pregnan-20-on (I) in farblosen Blättchen, Smp. 192–196°.

Die Fr. 23 (77 mg, eluiert mit Be-Ae-(4:1)) gab aus An-Ae 10 mg farblose Blättchen, Smp. 181 bis 182° (Nebenprodukt, nicht untersucht).

Die Fr. 24–26 (40 mg, eluiert mit Be-Ae von 25–30% Ae-Gehalt) gaben aus Ae 21 mg farblose rhombische Blättchen, Smp. 160–161° (Nebenprodukt, nicht untersucht).

*3α-Acetoxy-5α-pregnan-20-on* (*IV*). 2 g 3α-Hydroxy-5α-pregnan-20-on (III) (Rohkristalle) wurden mit 6 ml abs. Py und 4 ml $(Ac)_2O$ 24 Std. bei 22° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 2,165 g Rohprodukt. Aus Ae 1,13 g reine Kristalle, Smp. 141–142°, $[\alpha]_D^{24} = +93{,}1° \pm 1°$ ($c = 2{,}1$ in Chf). Das Präparat lieferte 2 Formen: farblose feine Nadeln (meist bei rascher Kristallisation) oder grobe vierkantige Prismen. Beide schmolzen gleich. Die ML gab noch 0,75 g etwas tiefer schmelzende Kristalle.

*3α,20-Diacetoxy-$\Delta^{17:20}$-5α-pregnen* (*V*). 1,055 g 3α-Acetoxy-5α-pregnan-20-on (IV), 19 g $(Ac)_2O$ und 260 mg *p*-Toluolsulfosäure wurden $3^1/_2$ Std. auf 85° erwärmt. Dann wurde mit 400 mg K-Acetat versetzt und bei 45° im Vakuum fast zur Trockne eingedampft. Nach Zusatz von Eis wurde bei 0° mit Ae ausgeschüttelt. Die mit kalter 20-proz. $KHCO_3$-Lösung und Eiswasser gewaschenen und über $Na_2SO_4$ getrockneten Auszüge gaben 1,19 g neutrales Rohprodukt. Aus wenig Ae-Pe 87 mg hellbraune Blättchen, Smp. 100–130°. Die ML (1,1 g) wurde an 35 g neutralem $Al_2O_3$ chromatographiert (vgl. Tab. 4).

Auf Grund der Tetranitromethanreaktion war das Enolacetat hauptsächlich in den Fraktionen 2–8 angereichert. Die Kristalle (Nr. 1076) dürften eines der zwei möglichen Raumisomeren darstellen; sie zeigten nach Umkristallisieren Smp. 132–134°, $[\alpha]_D^{24} = +35{,}2° \pm 2°$ ($c = 1{,}1$ in Chf), und im IR. (Nr. 1757 in $CS_2$) u. a. Banden bei 7,99 (schwach); 8,07; 8,13; 8,22; 8,41; 8,52 und 8,67$\mu$. Eine schwache Bande bei 11,09 $\mu$ könnte von einer kleinen Menge des $\Delta^{20}$-Isomeren mit Vinylgruppe herrühren. Im UV. (Nr. 2423 in Cyclohexan) wurde ein Maximum bei ca. 195 m$\mu$, $\log \varepsilon = 3{,}96$, gefunden[33]).

*3α,20-Diacetoxy-17,20-epoxy-5α-pregnan* (*VI*). – a) *Aus Kristallen:* 63 mg krist. 3α,20-Diacetoxy-$\Delta^{17:20}$-5α-pregnen (V) vom Smp. 132–134° (Nr. 1076 aus Fr. 2–3 von Tab. 4) wurden in 0,6 ml Chf mit der Lösung von 25 mg reiner Benzopersäure in 0,25 ml Chf versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit Ae verdünnt, mit Sodalösung und mit $Na_2SO_3$-Lösung gewaschen, über Na-Sulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (72 mg) gab aus Ae das Epoxyd VI in farblosen Blättchen, Smp. 163–170°.

---

[31]) Typisch für 3α-Hydroxy-5α-steroide, vgl. R. N. Jones & G. Roberts, J. Amer. chem. Soc. *80*, 6121 (1958), und frühere Lit. daselbst.

[32]) S. Lieberman, K. Dobriner, B. R. Hill, L. F. Fieser & C. P. Rhoads, J. biol. Chemistry *172*, 263 (1948).

[33]) Messtechnik vgl. K. Stich, G. Rotzler & T. Reichstein, Helv. *42*, 1480 (1959).

b) *Aus amorphem Enolacetat:* 275 mg ML der Fr. 2–3 von Tab. 4 wurden analog mit 90 mg Benzopersäure umgesetzt und lieferten 278 mg Rohprodukt. Daraus 68 mg Kristalle vom Smp. 153–167°.

107 mg Kristalle (aus beiden Ansätzen) wurden an 3,5 g $Al_2O_3$ chromatographiert.

Die Fr. 2–5 (89 mg, eluiert mit Pe-Be von 15–65% Be-Gehalt sowie mit reinem Be) gaben aus Ae 63 mg krist. Präp. 1084 (VI) in farblosen Nadeln, Smp. 177–180°, $[\alpha]_D^{25} = +35{,}5° \pm 2°$ ($c = 1$ in Chf).

Die Fr. 6–13 (14 mg, eluiert mit Be-Ae-Gemischen) gaben aus Aceton 5 mg reines 3α-Acetoxy-17α-hydroxy-5α-pregnan-20-on (VII).

*3α-Acetoxy-17α-hydroxy-5α-pregnan-20-on (VII).* 80 mg rohes Präp. 1084 (VI, Kristalle und ML der Fr. 2–5, siehe oben bei b)) wurden in 1 ml $CH_3OH$ gelöst, mit der Lösung von 70 mg KOH in 0,7 ml W und 1,5 ml $CH_3OH$ versetzt und 45 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit W versetzt, das Me im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Chf ausgeschüttelt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Py und $(Ac)_2O$ 20 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung lieferte 78 mg Rohprodukt. Aus Aceton 54 mg rechteckige Blättchen, Smp. 218–219°, $[\alpha]_D^{25} = -1{,}0° \pm 2°$ ($c = 1$ in Chf). Maxima im UV. (Nr. 2515 in Alkohol) bei ca. 195 mμ (Grenze des Messbereichs, wahres Maximum vermutlich noch kürzerwellig)[33]), $\log \varepsilon = 3{,}88$, und 295 mμ, $\log \varepsilon = 1{,}77$. Im IR. (Nr. 1881 fest in KBr) zeigte es u. a. Banden bei 5,78 und 5,87 μ.

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,46 H 9,54%

Eine weitere Menge von VII wurde nach FUKUSHIMA *et. al.*[5]) ohne Isolierung der Zwischenprodukte bereitet, das Endprodukt zeigte nach chromatographischer Reinigung dieselben Eigenschaften.

*3α-Acetoxy-17-hydroxy-21-brom-5α-pregnan-20-on (VIII).* 170 mg 3α-Acetoxy-17-hydroxy-5α-pregnan-20-on (VII) vom Smp. 218–219° wurden in 15 ml alkoholfreiem Chf[34]) gelöst und mit 1 Tropfen 30-proz. HBr-Eisessig-Lösung versetzt. Dann wurde innerhalb 45 Min. bei 45–50° unter Rühren die Lösung von 80 mg $Br_2$ in 10 ml Chf zugetropft. Anschliessend wurde mit Ae verdünnt, in Gegenwart von Eis mit W und $KHCO_3$-Lösung gewaschen, über $Na_2SO_4$ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (220 mg) gab aus Ae 94 mg farblose Blättchen, Smp. 180–184°, sowie 68 mg vom Smp. 175–182°. Nach Umkristallisieren Smp. 183–186°, $[\alpha]_D^{25} = +51{,}4° \pm 1{,}5°$ ($c = 1{,}45$ in Chf).

$C_{23}H_{35}O_4Br$ (455,43) Ber. Br 17,54% Gef. Br. 17,74%

Alkalische Silberdiammin-Lösung sowie Blautetrazolium wurden rasch reduziert.

*3α,21-Diacetoxy-17-hydroxy-5α-pregnan-20-on (IX).* 124 mg 3α-Acetoxy-17-hydroxy-21-brom-5α-pregnan-20-on (VIII) vom Smp. 183–186° wurden in 25 ml Aceton gelöst, mit 0,125 ml AcOH und 170 mg gepulvertem $KHCO_3$ versetzt und unter Rühren 5 Min. gekocht. Dann wurden 85 mg KJ zugegeben und noch $4^1/_2$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae gab 134 mg Rohprodukt. Aus An-Ae 105 mg Kristalle, Smp. 186–191°. Umkristallisieren gab farblose rechteckige Plättchen, Smp. 192–193°, $[\alpha]_D^{26} = +50{,}1° \pm 2°$ ($c = 1{,}0$ in Chf).

$C_{25}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,11 H 8,71%

Alkalische Silberdiammin-Lösung und Blautetrazolium wurden rasch reduziert. IR.-Spektrum vgl. Fig. 1. Das UV.-Absorptionsspektrum (Nr. 2566 in Alkohol) zeigte ein kurzwelliges Maximum bei 196 mμ, $\log \varepsilon$ = ca. 3,53, sowie ein weiteres Maximum bei 290 mμ, $\log \varepsilon = 1{,}94$.

*3α,17,21-Trihydroxy-5α-pregnan-20-on (X)* («*3-epi-P*»). 88 mg 3α,21-Diacetoxy-17-hydroxy-5α-pregnan-20-on (IX) vom Smp. 188–192° wurden in 8 ml Me gelöst, mit 100 mg $K_2CO_3$ in 2 ml W in Ampulle im Vakuum eingeschmolzen und $3^1/_2$ Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit W versetzt, das Me im Vakuum entfernt und der Rückstand mit viel Chf-Ae ausgeschüttelt. Die mit wenig W gewaschenen und über $Na_2SO_4$ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 69 mg hellbraunen Rückstand. Zweimalige Kristallisation aus Aceton-Ae gab 8 mg Kristalle, Smp. 208–220°. Kristalle und ML wurden mit 45 mg analogem Material (aus ML von IX bereitet) vereinigt (114 mg) und an 5 g Silicagel chromatographiert.

Die Fr. 9–16 (58 mg, eluiert mit Ae sowie Ae mit Zusatz von 1–20% Chf-Me-Äthylacetat-Gemisch-(1:1:1)) enthielten das richtige Produkt, waren aber nach Papierchromatogramm noch

[34]) Frisch durch $Al_2O_3$ filtriert.

nicht völlig einheitlich. Sie wurden nochmals an 4 g Silicagel chromatographiert. Die analog eluierten Fraktionen (35 mg) gaben aus Aceton 19 mg farblose Blättchen, Smp. 218–221°. Nach Umkristallisieren Smp. 223–224°, $[\alpha]_D^{26} = +51{,}6° \pm 2°$ ($c = 1{,}0$ in Me). IR.-Spektrum siehe Fig. 2. Alkalische Silberdiamminlösung sowie Blautetrazolium wurden rasch reduziert.

*Acetylierung.* 3 mg 3α,17,21-Trihydroxy-5α-pregnan-20-on wurden mit 120 mg abs. Py und 80 mg $(Ac)_2O$ 20 Std. bei 25° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 3,5 mg Rohprodukt. Aus Ae sechseckige Blättchen, Smp. 189–192°. Die Mischprobe mit reinem IX schmolz bei 190–193°.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Synthese von 3α,17,21-Trihydroxy-5α-pregnan-20-on wird beschrieben. Der Stoff war nicht identisch mit der aus Nebennieren-Extrakten isolierten Substanz Nr. 1018.

Forschungslaboratorium
der Pharmazeutischen Abteilung der
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
und
Organisch-chemische Anstalt
der Universität Basel

## 28. Digicitrin, ein neues Flavon aus den Blättern des roten Fingerhutes

von **W. Meier** und **A. Fürst**

(6. XII. 61)

Aus den phenolischen Anteilen eines Benzolextraktes von Blättern des roten Fingerhutes (*Digitalis purpurea* L.) lässt sich eine Substanz vom Smp. 178–179° isolieren. Obwohl der Gehalt in lufttrockenen Blättern nur etwa 0,002% beträgt, bietet ihre Gewinnung dank dem starken Haftvermögen an Aluminiumoxid keine besondern Schwierigkeiten. Zur Bereitstellung der für die Konstitutionsaufklärung benötigten Materialmengen standen uns Mutterlaugen aus der Fabrikation von «*Digalen*»-ROCHE, einem in der Herztherapie gebrauchten Medikament, zur Verfügung.

Die neue, gelbgefärbte Verbindung $C_{21}H_{22}O_{10}$, für welche wir den Namen *Digicitrin* vorschlagen, ist optisch inaktiv; sie enthält zwei aktive Wasserstoffatome und sechs Methoxylgruppen. Aus dem leicht zugänglichen Diacetyl-Derivat kann die ursprüngliche Verbindung durch alkalische Hydrolyse regeneriert werden. Die OH-Funktion macht sich auch im IR.-Spektrum (Fig. 1) durch die Bande bei 3400 $cm^{-1}$ bemerkbar. Verschiedene Farbreaktionen und das UV.-Spektrum (Fig. 2), welches zwei Absorptionsmaxima bei 282 mμ ($\varepsilon = 19100$) und 337 mμ ($\varepsilon = 17670$) zeigt, deuten auf das Vorliegen eines Flavonkörpers hin[1][2][3].

[1]) T. A. GEISSMAN in K. PAECH & M. V. TRACEY, Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Bd. III, 450–498; Springer Verlag, Berlin 1955.

[2]) K. VENKATARAMAN in L. ZECHMEISTER, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe *17*, 1–69 (1959).

[3]) B. SKARZYNSKI, Biochem. Z. *301*, 150 (1939).