

104. Über Bestandteile der Nebennieren-Rinde IX¹⁾.

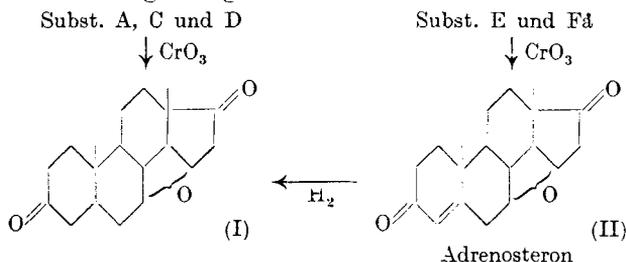
(Die Funktion des letzten Sauerstoffatoms)

von Marguerite Steiger und T. Reichstein.

(3. VI. 37.)

In früheren Mitteilungen²⁾ wurde die Konstitution der aus Nebennieren-Extrakten isolierten Verbindungen A, C, D, E, Fa und Adrenosteron bis auf wenige unsicher gebliebene Einzelheiten mitgeteilt. Diese Stoffe besitzen zwar biologisch in den bisher geprüften Dosen keine „Cortinwirkung“, es wurde jedoch vermutet, dass sie chemisch den wirksamen Nebennieren-Rinden-Hormonen nahe verwandt sind, dass ihre genaue Konstitutionsaufklärung mithin auch die Bearbeitung der letzteren wesentlich erleichtern wird. Dies hat sich inzwischen weitgehend bestätigt³⁾. Es ist auch der Hauptgrund, warum inzwischen noch einige ergänzende Versuche durchgeführt wurden.

In der IV. Mitteilung⁴⁾ wurde gezeigt, dass die Substanzen A, C und D nahe miteinander verwandt sind, da sie durch Oxydation mit Chromsäure ein und dasselbe „Diketon“ (I) $C_{19}H_{26}O_3$ vom Smp. 178° liefern. Ihre Zugehörigkeit zur Sterinreihe wurde durch Überführung dieses „Diketons“ in Androstan streng bewiesen⁵⁾. Andererseits gaben die Substanzen E und Fa durch analoge Oxydation eine andere Verbindung $C_{19}H_{24}O_3$ (II) die ebenfalls Diketon-Charakter zeigte, aber noch eine Doppelbindung enthielt und die nicht nur künstlich durch Abbau von Substanz E und Fa erhalten werden kann, sondern die auch frei in der Nebenniere vorkommt und die Adrenosteron (II) genannt wurde. Wie bereits kurz erwähnt⁶⁾, lässt sich Adrenosteron durch Reduktion in das „Diketon“ (I) vom Smp. 178° überführen. Dadurch ist die nahe Verwandtschaft aller oben genannten Substanzen und ihre Zugehörigkeit zur Sterinreihe bewiesen.



¹⁾ VI. Mitteilung Helv. **19**, 1107 (1936); VII. Nature **139**, 26 (1937); VIII. Nature **139**, 925 (1937).

²⁾ Vgl. besonders Helv. **19**, 402, 979 und 1107 (1936).

³⁾ Nature **139**, 925 (1937).

⁵⁾ Helv. **19**, 979 (1936)

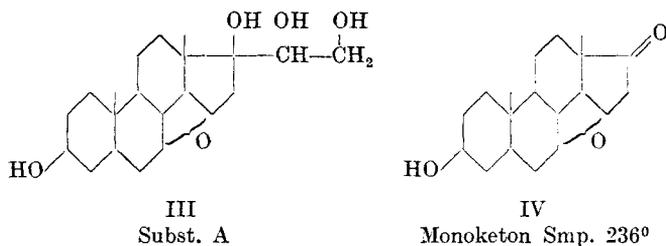
⁴⁾ Helv. **19**, 402 (1936).

⁶⁾ Helv. **19**, 1112, Anm. 1 (1936).

Im experimentellen Teil wird hier der Beleg für die Ergebnisse der Hydrierung nachgetragen. In der Formel (II) für Adrenosteron ist die Doppelbindung nur aus Wahrscheinlichkeitsgründen in die angegebene 4,5-Lage gesetzt worden. Der Beweis dafür steht noch aus, fest steht lediglich, dass sie sich in α, β -Stellung zu einer Keto-Gruppe befinden muss (Spektrum). In der angenommenen Lage können bei der Hydrierung wegen Entstehung eines neuen Asymmetrie-Zentrums in 5-Stellung zwei verschiedene Ketone der Formel (I) erwartet werden. Isoliert wurde bei Anwendung von Palladium in Alkohol aus dem Hydrierungsgemisch als Hauptprodukt bisher lediglich das Keton (I) welches dem Cholestanon-typ angehört. Nach früheren Beobachtungen bei der Hydrierung von Cholestenon¹⁾ hätte erwartet werden sollen, dass zur Hauptsache der Koprostanon-typ entsteht, doch sind inzwischen auch Fälle beobachtet worden²⁾, wo diese Reaktion überwiegend den Cholestanon-typ liefert.

In allen bisher verwendeten Formeln ist die Lage und Funktion des letzten Sauerstoffatoms offen gelassen worden. In einer kürzlich erschienenen Arbeit beschreiben *Kendall* und Mitarbeiter³⁾ einige Umsetzungen des Corticosterons, die dafür sprechen, dass dieser Stoff eine sekundäre Hydroxylgruppe besitzt, die sich zu einer reaktionsträgen Ketogruppe oxydieren lässt. Dies ist der Grund, warum jetzt schon einige unserer Resultate mitgeteilt werden sollen, die etwas ganz ähnliches für die hier genannten Substanzen ergeben.

Wie früher mitgeteilt⁴⁾ ergibt Substanz A (III) bei der Oxydation mit Bleitetracetat oder Perjodsäure ein Monoketon der Zusammensetzung $C_{19}H_{28-30}O_3$, für das die Formel IV (Cholestanol-typ) bewiesen wurde. Durch Oxydation mit Chromsäure wurde IV über ein noch etwas unsicheres Zwischenprodukt vom Smp. 156° in das „Diketon“ I vom Smp. 178° übergeführt. Das Monoketon enthält



eine leicht acylierbare Hydroxylgruppe. Mit sehr grosser Wahrscheinlichkeit muss man annehmen, dass es sich um die 3-ständige

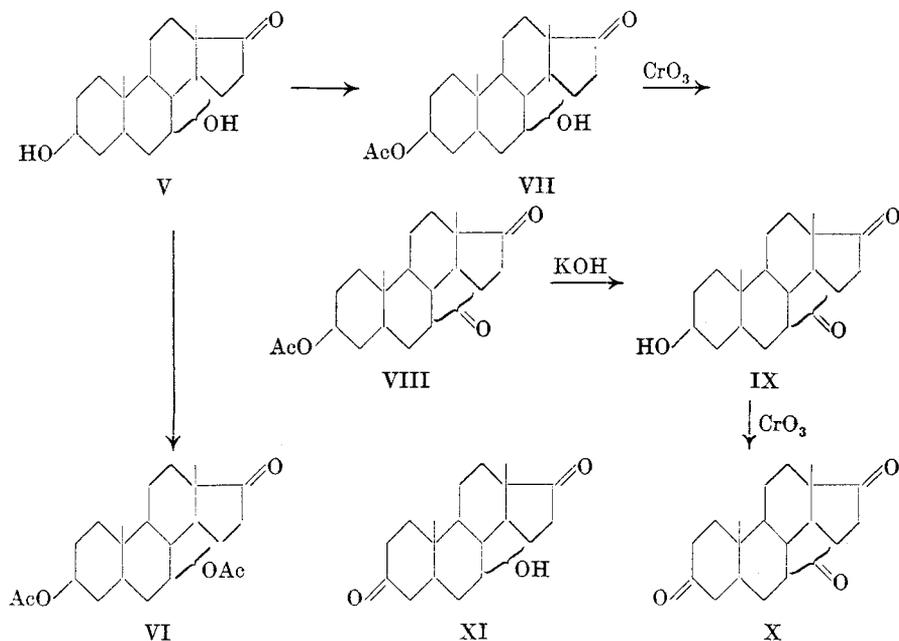
¹⁾ *Grasshoff*, Z. physiol. Chem. 223, 250 (1934); *Ruzicka, Brünnger, Eichenberger, Meyer*, Helv. 17, 1414 (1934).

²⁾ *Butenandt, Mamoli*, B. 68, 1855 (1935); *Butenandt, Fleischer*, B. 68, 2095 (1935).

³⁾ *Kendall, Mason, Hoehn, McKenzie*, Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 12, 136 (1937).

⁴⁾ Helv. 19, 29, 402 (1936).

handelt, da die ursprüngliche Fällbarkeit mit Digitonin durch die Acylierung verloren geht. Es lässt sich nun leicht zeigen, dass das letzte Sauerstoffatom, dessen Lage und Funktion in der Formel IV offen gelassen wurde, in Form einer sekundären Hydroxylgruppe vorhanden sein muss, so dass die Bruttoformel in $C_{19}H_{30}O_3$ und die Konstitution zunächst in Formel (V) präzisiert werden kann, wobei nur noch die Lage unbestimmt ist.



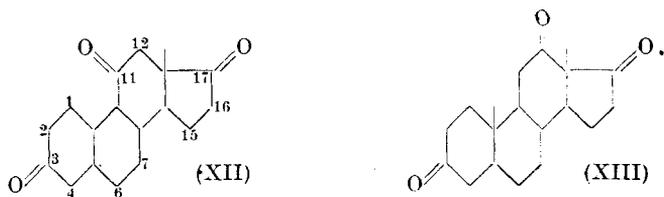
Erstens gelingt es unter sehr energischen Acetylierungsbedingungen in das Monoketon zwei Acetylgruppen einzuführen. Dass wirklich ein Diacetat der Formel (VI) und nicht ein Enolacetat an der 17-ständigen Ketogruppe entstanden ist, folgt daraus, dass das Diacetat noch mit *Girard*-Reagens leicht reagiert. Ein Enolacetat an einer ursprünglich vorhandenen trägen Ketogruppe wäre aber nicht ausgeschlossen, wenn auch unwahrscheinlich. Ein strengerer Beweis, aus dem sich zugleich die sekundäre Natur ergibt, folgt aus nachstehenden Umsetzungen: Das durch milde Acetylierung aus (V) gebildete Mono-acetat (VII) lässt sich mit Chromsäure bei Zimmertemperatur glatt dehydrieren. Dem Dehydrierungsprodukt ist somit Formel (VIII) zu geben, es ist von (VII) sehr stark verschieden. Dass eine Dehydrierung wirklich stattgefunden hat, lässt sich zur Hauptsache eben aus den sehr verschiedenen Eigenschaften der zwei Stoffe (VII) und (VIII) folgern, da ein direkter Nachweis der neuen Ketogruppe nicht gelingt und der Verlust der zwei Wasserstoffatome

analytisch nicht mit absoluter Zuverlässigkeit erfassbar ist. Durch Verseifung von (VIII) wird (IX) erhalten, das mit Digitonin wieder reagiert, und daraus mit Chromsäure das bekannte „Diketon“ (I). Letzteres ist somit gar kein Diketon, sondern ein Triketon und daher genauer als (X) zu formulieren. Das früher erwähnte Diketon vom Smp. 156°, das bei partieller Oxydation von (V) mit Chromsäure in schlechter Ausbeute entsteht und bei weiterer Oxydation in (X) übergeht, besitzt somit die Formel (XI).

Diese Feststellung erlaubt gleichzeitig eine weitgehende Einschränkung auch für die Lage dieses letzten Sauerstoffatoms zu treffen. Ausgeschlossen sind zunächst die Stellungen 1, 2, 4, 15 und 17, da in (IX) sonst eine α -Diketon- oder eine alkalilösliche β -Diketon-gruppierung enthalten sein müsste, was nicht zutrifft. 6-Stellung ist ausgeschlossen, da das ungesättigte Adrenosteron sonst identisch mit dem von *Butenandt* und *Riegel*¹⁾ bereiteten Δ^4 -Androsten-3,6,17-trion sein müsste, was nicht der Fall sein kann, da letzteres ein gelber Stoff, Adrenosteron dagegen ganz farblos ist.

7-Stellung ist äusserst unwahrscheinlich, wenn auch nicht streng ausgeschlossen, trotzdem Verbindungen dieser Klasse, die in 7-Stellung mit Sauerstoff substituiert sind, relativ leicht zu bereiten und bereits hergestellt sind²⁾; unwahrscheinlich besonders deswegen, weil im Sterinskelett in 7-Stellung enthaltene Ketogruppen, soweit bisher bekannt, immer sehr leicht mit Ketonreagentien zur Umsetzung zu bringen sind.

Es verbleiben somit nur die Stellen 11 und 12. Das Triketon (X) hat somit Formel (XII) oder (XIII), zwischen denen eine sichere Entscheidung noch nicht getroffen werden kann. In derselben Stellung befindet sich somit das letzte Sauerstoffatom also auch in den Substanzen A, C, D, E und Fa. Bei A als Hydroxyl, bei den anderen entweder als Hydroxyl oder als Ketogruppe, was noch zu untersuchen ist.



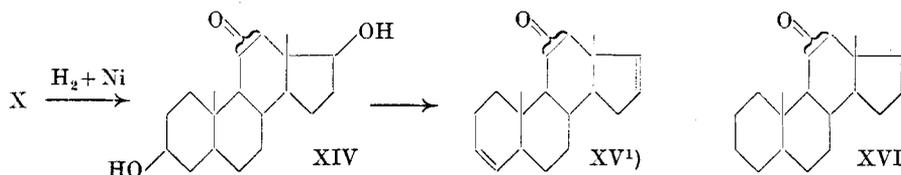
Für Formel (XIII) spricht vorläufig der Umstand, dass die 12-Stellung in Gallensäuren sehr häufig mit Sauerstoff beladen ist, so dass sie also eine im tierischen Stoffwechsel offenbar bevorzugte Lage darstellt. Rein chemische Überlegungen sprechen dagegen eher für (XII).

¹⁾ B. 69, 1163 (1936).

²⁾ *Butenandt, Riegel*, B. 69, 1163 (1936).

In Formel (XIII) ist nämlich eine β -Diketongruppierung enthalten, so dass zu erwarten wäre, dass beim Erwärmen mit Alkalien eine Säurespaltung eintritt. Dies konnte aber bisher nicht erreicht werden. Ferner ist es bekannt, dass bei Gallensäure-Derivaten eine 12-ständige Ketogruppe wohl stark gehindert ist, jedoch noch durch Semicarbazon und Oximbildung nachgewiesen werden kann. In unserem Fall besteht allerdings noch die Möglichkeit, dass die β -Diketongruppierung in Formel (XIII) einen reaktionshemmenden Einfluss auf die 12-ständige Ketogruppe ausüben könnte. Dies ist jedoch aus folgenden Gründen unzutreffend:

Es gelang, aus dem Triketon (X) die reaktiven Sauerstoffatome in 3- und 17-Stellung zu entfernen und zwar auf folgendem Wege:



Das Triketon (X) wurde in Alkohol mit *Raney-Nickel* hydriert, wobei unter Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff ein ziemlich einheitliches Diol (XIV) entstand. In diesem liessen sich nach *Tschugajew*²⁾ über das Xanthogenat zwei Mol Wasser abspalten; das kristallisierte erhaltene ungesättigte Keton (XV) lieferte bei Hydrierung mit Platin in relativ guter Ausbeute das gewünschte Endprodukt (XVI). Dieses liess sich ebenfalls, wenn auch schwierig, kristallisieren, zeigte den Smp 52° und auf die erwartete Zusammensetzung $C_{19}H_{30}O$ stimmende Analysenwerte. Es war gegen Chromsäure bei Zimmertemperatur völlig beständig und dürfte die träge Ketogruppe daher noch unversehrt enthalten. Diese hat somit die recht energischen Reaktionen, unter anderem Erwärmen mit Kalium-Natrium-Legierung in Petroläther unversehrt überstanden. In diesem Stoff konnte also die Reaktionsfähigkeit der Ketogruppe für sich studiert werden. Es zeigte sich, dass auch bei energischer Behandlung mit Semicarbazid keine Umsetzung zu erzielen war.

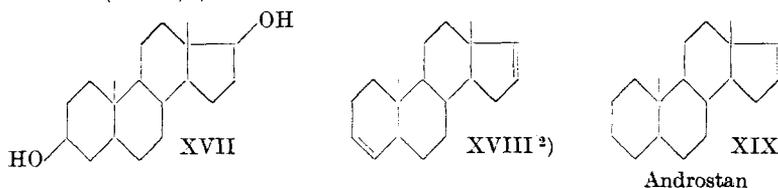
Die *Tschugajew*'sche Methode der Wasserabspaltung wurde gewählt, weil es bekannt ist, dass diese am wenigsten zu Umlagerungen Anlass gibt. Immerhin wurde zur Sicherheit noch das bekannte Androstan-3-17-diol³⁾ (XVII) der analogen Reaktionsreihe unter-

¹⁾ Die eine Doppelbindung in 3,4-Stellung ist willkürlich angenommen, sie könnte auch in 2,3-Stellung liegen.

²⁾ B. 32, 3332 (1899); *Tschugajew, Gastew*, B. 42, 4631 (1909); *Tschugajew, Fomin*, A. 375, 288 (1910); vgl. *Sandurin*, B. 41, 4359 (1908).

³⁾ *Ruzicka, Goldberg, Rosenberg*, *Helv.* 18, 1487 (1935); *Butenandt, Tscherning, Hanisch*, B. 68, 2097 (1936).

worfen. Es entstand in ziemlich glatter Reaktion das bekannte Androstan (XIX)¹⁾.



Nach diesen Resultaten darf Formel XII etwas mehr Wahrscheinlichkeit für sich haben als Formel (XIII). In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass es bis heute nur zwei Naturprodukte gibt, in denen Hydroxylgruppen in 11-Stellung angenommen werden. Es sind dies Sarmentogenin³⁾ und das Digoxigenin⁴⁾. Bei den Derivaten derselben, in denen dieses Hydroxyl zu einer Ketogruppe oxydiert ist, lässt sich diese entweder gar nicht, oder nur äusserst schwer mit Ketonreagentien umsetzen. Allerdings ist bisher die 11-Stellung weder beim Sarmentogenin noch beim Digoxigenin definitiv bewiesen. Ausserdem ist sie bei diesen zwei Produkten nach *Clemmensen* nicht reduzierbar, während dies in unserem Falle, wie früher mitgeteilt, gut gelingt.

Experimenteller Teil.

Hydrierung des Adrenosterons (II).

40 mg Adrenosteron vom Smp. 212—219⁰, also nicht absolut reines Material, wurden in Äthanol mit Palladium-mohr hydriert. Die Wasserstoffaufnahme blieb nach der Absorption der für ein Mol berechneten 3 cm³ praktisch stehen. Es wurde filtriert, im Vakuum eingedampft und aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Eine sehr kleine Spitzenfraktion schmolz bei 190—210⁰, die Hauptmenge bei 178—184⁰. Um sicher zu sein, dass nicht ein kleiner Teil zu weit hydriert war, wurde alles vereinigt und über Nacht in 4 cm³ Eisessig mit 40 mg Chromsäure bei Zimmertemperatur oxydiert. Die Aufarbeitung gab ein Gemisch mit unveränderten Eigenschaften. Es wurde vermutet, dass noch ein kleiner Teil Adrenosteron der Hydrierung entgangen sein konnte. Das Material wurde daher nach Sublimation im Hochvakuum mit Platinoxid hydriert und das unscharf bei 220—250⁰ schmelzende Hydrierungsprodukt erneut mit 30 mg Chromsäure in 3 cm³ Eisessig über Nacht bei Zimmertemperatur oxydiert. Die Aufarbeitung gab als Neutralprodukt wiederum ein Gemisch. Aus Äther-Pentan konnte eine kleine Spitzenfraktion (ca. 0,5 mg) abgetrennt werden, die bei 208—215⁰ schmolz.

¹⁾ *Butenandt, Tscherning, Z. physiol. Chem.* **229**, 185 (1934).

²⁾ Die Lage der einen Doppelbindung wurde wieder willkürlich angenommen.

³⁾ *Tschesche, Bohle, B.* **69**, 2497 (1936).

⁴⁾ *Tschesche, B.* **69**, 793 (1936); *Smith, Soc.* **1935**, 1305.

Es handelt sich nicht um Adrenosteron, trotzdem bei der Mischprobe keine deutliche Depression erhalten wurde, denn der Stoff zeigt im Ultraviolett-Spektrum keine Absorptionsbande bei $240 \mu\text{m}$. Möglicherweise handelt es sich um eine Beimengung, die bereits im Adrenosteron enthalten war, oder um ein Umwandlungsprodukt einer solchen. Die Hauptmenge des Hydrierungsproduktes schmolz bei $170\text{--}182^\circ$. Eine saubere Trennung konnte durch Chromatographierung erzielt werden. Es wurde in wenig absolutem Benzol gelöst, mit Pentan verdünnt und über eine $1,6 \text{ cm}$ lange und $0,8 \text{ cm}$ dicke mit Pentan hergestellte Säule von Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Das Filtrat enthielt 8 mg sirupöses Material. Es wurde zweimal mit Benzol gewaschen, welches nichts durchwäscht. Hierauf wurde mehrmals mit absolutem Äther gewaschen, welcher die Hauptmenge Substanz ablöst. Nach Einengen und Zusatz von Pentan wurden 15 mg schöne Blättchen erhalten vom Smp. $178\text{--}180^\circ$ korr. Das Triketon (I) und die Mischprobe verhielten sich genau gleich, auch bei wiederholtem Schmelzen der wiedererstarteten Masse.

Di-acetat (VI) des Monoketons (V).

50 mg Monoketon (Smp. $231\text{--}235^\circ$ korr.) wurden in einem Röhrchen mit 300 mg Pyridin und 300 mg Essigsäure-anhydrid im Vakuum eingeschmolzen und 20 Stunden auf 100° erhitzt. Hierauf wurde im Vakuum zur Trockne gebracht, in Äther gelöst und mit Salzsäure und Soda neutralgewaschen. Nach dem Einengen und Zusatz von Pentan wurden rhombisch begrenzte, viereckige Blättchen vom Smp. 156° erhalten. Zur Prüfung auf Ketoncharakter wurde die mit der Mutterlauge vereinigte Substanz (ca. 50 mg) mit 200 mg *Girard*-Reagens T^1) und $0,1 \text{ cm}^3$ Eisessig und 1 cm^3 Methanol auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und wie bei *Girard* und *Sandulesko*¹⁾ angegeben bei -10° mit vorgekühlter wässriger Lauge versetzt und bei tiefer Temperatur dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Der mit Wasser gewaschene Äther hinterliess ca. 14 mg „Ketonfreies“ als Syrup. Aus den wasserlöslichen Teilen wurden durch Zusatz von Säure 23 mg Ketonfraktion erhalten. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden mit den oben erwähnten identische Blättchen erhalten vom Smp. $154\text{--}156^\circ$. Daneben wurden auch Nadeln, die gegen 185° schmolzen, isoliert, die offenbar das weiter unten beschriebene Mono-acetat in unreinem Zustand darstellen.

Zur Analyse wurden die Blättchen im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

4,148 mg Subst. gaben	10,69 mg CO_2	und	3,15 mg H_2O
Ber. Mono-acetat	$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$	C	72,36
		H	9,26%
Ber. Di-acetat	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$	„	70,72
		„	8,50%
Gef.		„	70,29
		„	8,77%

¹⁾ Helv. **19**, 1095 (1936).

3-Mono-acetat (VII) des Monoketons (V).

100 mg Monoketon (V) vom Smp. 231—235⁰ wurden mit 0,8 g Essigsäure-anhydrid und 1 g Pyridin 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es wurde im Vakuum eingedampft und der sofort krystallisierende Rückstand aus Äther durch Einengen umkrystallisiert. Es wurden 64 mg Nadeln vom Smp. 227—230⁰ erhalten. Zur Analyse wurde aus wenig Essigester umkrystallisiert, wobei schöne Nadeln vom Smp. 230—231⁰ korr. erhalten wurden, die im Hochvakuum bei 180—190⁰ Blocktemperatur sublimiert wurden.

3,389 mg Subst. gaben 8,95 mg CO₂ und 2,99 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₂ O ₄	Ber. C 72,36	H 9,26%
	Gef. „ 72,02	„ 9,87%

Oxydation des Mono-acetates (VII) zum 11- oder 12-Oxo-trans-androsteron-acetat (VIII).

54 mg obigen Mono-acetates wurden in 2,5 cm³ Eisessig mit 50 mg Chromtrioxyd 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, hierauf im Vakuum bei 30⁰ Badtemperatur fast zur Trockne gebracht, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure und Sodalösung neutralgewaschene Ätherlösung wurde getrocknet und eingeengt. Es wurden Nadeln, oder schief abgeschnittene Stäbchen vom Smp. 162,5—163,5⁰ korr. erhalten; aus der Mutterlauge kam noch eine weitere Menge nach Zusatz von Pentan heraus, insgesamt 30 mg.

Freies Oxy-diketon (IX) (11- oder 12-Oxo-trans-androsteron).

25 mg Acetat (VIII) wurden mit 0,5 cm³ 2-proz. Kaliumhydroxyd-methanol-lösung 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von Wasser wurde im Vakuum eingeengt und die krystalline Fällung mit Äther gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Einengen krystallisieren wedelartige Nadelbüschel. Sie schmelzen bei ca. 104⁰ teilweise, erstarren wieder und schmelzen erneut bei ca. 163—167⁰, was auf Krystallwassergehalt hinweist. Aus Benzol-Pentan wurden dagegen wasserfreie, derbe Körner erhalten, die bei 166,5—168⁰ korr. schmelzen.

Oxydation. Zur Sicherheit wurden 10 mg wie oben mit 6 mg Chromtrioxyd oxydiert. Das neutralgewaschene Produkt krystallisierte aus Äther-Pentan in Blättchen vom Smp. 177—179⁰ und gab mit dem Triketon (I) resp. (X) keine Depression.

Spaltungsversuch des Triketons (I) resp. (X).

9 mg des Triketons wurden mit 1,5 cm³ einer Mischung von 20 cm³ Methanol und 4 cm³ wässriger 50-proz. Kalilauge eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung ergab eine kaum sichtbare Spur alkalilöslicher Stoffe. Der Neutralteil schmolz roh bei 164—180⁰, nach Umkrystallisieren konnten wenig Blättchen des Ausgangsmaterials isoliert werden, die bei der Mischprobe auch keine Depression gaben.

Hydrierung des Triketons (X) zum Diol (XIV).

200 mg reinstes Triketon (X), chromatographisch gereinigt (vgl. oben) vom Smp. 179—181° korr. wurden im „Molekularkolben“ frisch sublimiert (150° Badtemperatur und 0,01 mm Druck), in 40 cm³ reinem Alkohol gelöst und mit *Raney-nickel* versetzt. (Dieses wurde aus 350 mg Nickel-Aluminium-Legierung durch zweimaliges halbstündiges Erwärmen mit 4-proz. wässriger Natronlauge auf dem Wasserbade und gründlichstes Waschen mit reinstem Wasser, dann mit Alkohol bereit). Die Hydrierung verlief langsam und blieb erst nach 20 Stunden stehen. Es wurden im ganzen 55 cm³ Wasserstoff aufgenommen, wobei der Verbrauch des Nickels allein nicht abgezogen ist. Nach Filtration wurde im Vakuum eingedampft. Das krystallisierte Rohprodukt schmolz bei 238—245° korr. Aus Aceton-Toluol wurden durch Einengen 170 mg vom Smp. 247—248° korr. erhalten, aus den Mutterlauge noch 15 mg. Zur Analyse wurde obige Hauptfraktion im Hochvakuum bei 210—220° sublimiert.

3,827 mg Subst. gaben 10,52 mg CO₂ und 3,47 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₀ O ₃	Ber. C 74,44	H 9,87%
	Gef. „ 74,79	„ 10,15%

Diacetat. 30 mg Reines Diol vom Smp. 247—248° wurden mit 150 mg Pyridin und 150 mg Essigsäure-anhydrid 20 Stunden im evakuierten Röhrchen auf 100° erhitzt. Die Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 32 mg grobe Krystalle vom Smp. 162—163° korr. Bei nochmaliger Krystallisation wurden faserige Nadeln von demselben Schmelzpunkt erhalten.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 160° Blocktemperatur sublimiert.

3,361 mg Subst. gaben 8,71 mg CO₂ 2,62 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₅	Ber. C 70,72	H 8,77%
	Gef. „ 70,67	„ 8,73%

Das Produkt wird durch Einwirkung von Chromtrioxyd in Eisessig bei Zimmertemperatur nach zweitägigem Stehen nicht verändert. Das freie Diol dagegen vom Smp. 247—248° wird durch eine solche Oxydation glatt ins Ausgangs-Triketon umgewandelt, Smp. 178—179°, ebenso Mischprobe. Dies ist der Beweis, dass die 11- oder 12-ständige Ketogruppe durch das Nickel nicht hydriert wurde.

Wasserabspaltung aus dem Diol (XIV) zum ungesättigten Keton (XV).

In einem Rundkölbchen mit aufgeschliffenem Rückflusskühler und Calciumchloridverschluss wurden 80 mg Kalium in 4 cm³ absolutem Toluol suspendiert und nach Zugabe von 180 mg reinstem Amylenhydrat wurde bis zur Lösung des Kaliums unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde die Lösung von 170 mg reinstem Diol in

20 cm³ absolutem Toluol zugegeben und die Mischung unter Feuchtigkeitsausschluss im Vakuum wieder auf 5 cm³ eingengt. Nach Zugabe von 1 cm³ Schwefelkohlenstoff wurde unter öfterem Umschütteln 2 Stunden zum eben merkbaren Sieden erwärmt. Der Schwefelkohlenstoff wurde hierauf durch Evakuieren unter Feuchtigkeitsausschluss entfernt und 1,5 cm³ Methyljodid zugegeben. Nach 12-stündigem Stehen unter öfterem Umschütteln wurde noch 2 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad erwärmt, hierauf im Vakuum fast zur Trockne gebracht und mit frisch destilliertem Äther erschöpfend ausgezogen. Die mit Wasser gewaschenen Ätherlösungen wurden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in einem geräumigen *Claisen*-Kolben im Vakuum der thermischen Zersetzung unterworfen. Nach längerer Gasentwicklung ging unter 11 mm bei ca. 290° ein fast farbloses Öl über, das allmählich erstarrte. Die Hauptmenge war in Pentan löslich, die unlöslichen Reste schmolzen unscharf bei ca. 195—240° und waren eventuell ein Gemisch von Di-ol und Mono-ol. Die Pentanlösung wurde 1 Stunde mit flüssiger Kalium-Natrium-Legierung leicht gekocht, filtriert, eingedampft und der Rückstand im „Molekularkolben“ bei 80—120° Badtemperatur und 0,05 mm Druck destilliert. Das Destillat war bis auf geringe Reste, die entfernt wurden, in Pentan sehr leicht löslich. Nach erneuter Reinigung mit Kalium-Natriumlegierung in Pentan und Sublimation wurden schöne Nadeln erhalten, die bei 72—74° schmolzen. Ausbeute ca. 45 mg. Das Produkt wurde, in 12 cm³ Eisessig gelöst, mit Platinoxid hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 8,6 cm³ und blieb nach 1½ Stunden vollständig stehen. Es wurde filtriert, mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, dieser mit Wasser und Lauge gewaschen und getrocknet. Er hinterliess ein Öl, das nicht krystallisiert. Nach Destillation im Hochvakuum und mehrtägigem Stehen im Eisschrank trat allmählich Krystallisation ein. Die Krystalle schmolzen roh unscharf bei 36—41° und waren in allen organischen Lösungsmitteln äusserst löslich. Schliesslich gelang eine Reinigung durch Ausfrieren aus wenig Methanol bei —80° und Absaugen bei dieser Temperatur. Die Mutterlauge liess sich dann noch besser reinigen durch Aufstreichen der langsam bis 0° krystallisierten Masse auf vorgekühlten Tonscherben, die zunächst im vorgekühlten Exsikkator 2 Tage bei 0° aufbewahrt, und dann allmählich bis auf 25° darin erwärmt wurden. Die Krystalle schmolzen bei 50—52° und ergaben mit dem sehr ähnlich schmelzenden Androstan eine deutliche Depression (die Mischung schmolz bei 41—46°). Zur Analyse wurde im Hochvakuum im Röhrchen destilliert und das flüssige Destillat angeimpft.

3,724 mg Subst. gaben 11,34 mg CO₂ und 3,70 mg H₂O
 C₁₉H₃₀O Ber. C 83,14 H 11,03%
 Gef. „ 83,06 „ 11,12%

Nach Einwirkung von Chromtrioxyd in Eisessig bei Zimmertemperatur wird das Produkt unverändert und sehr rein zurückgewonnen. (Impfprobe, Mischprobe.)

Eine Probe von 9 mg wurde mit Semicarbazid-acetat-lösung aus 100 mg Semicarbazid-chlorhydrat und 150 mg Natriumacetat in Methanol 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Ausser einer kleinen Menge Hydrazo-dicarbonamid wurde nur reines Ausgangsmaterial (ca. 8 mg) zurückerhalten.

Androstan (XIX) aus Androstan-3-17-diol (XVII).

470 mg trans-Androsteron (aus trans-Dehydro-androsteron mit Platin in Eisessig bereitet) vom Smp. 173—174° korr. wurden frisch im Molekularkolben sublimiert (Badtemp. 190° und 0,02 mm Druck) in 20 cm³ Alkohol, gelöst mit *Raney-Nickel* aus 0,5 g Legierung versetzt und hydriert. Nach 20 Stunden waren 32 cm³ Wasserstoff aufgenommen, die Hydrierung war aber sicher schon lange vorher beendet. Nach Filtration und Eindampfen wurde aus Äther Toluol umkrystallisiert. Nach dem Smp. von 164° korr. liegt wahrscheinlich das bekannte¹⁾ Diol vor.

200 mg Diol wurden wie oben beschrieben in die Lösung von 90 mg Kalium, 200 mg Amylenhydrat und 4 cm³ Toluol eingetragen, mit Schwefelkohlenstoff und Methyljodid umgesetzt und thermisch zersetzt. Nach entsprechender Reinigung wurde der ungesättigte Kohlenwasserstoff erhalten, der bei ca. 30—38° schmolz. Hydrierung mit Platinoxid im Eisessig gab 20 mg reines Androstan. (Impf- und Mischprobe.)

Die Mikroanalysen wurden von *H. Gysel* ausgeführt.

Laboratorium für organische Chemie, Eidg. Technische
Hochschule Zürich.

¹⁾ *Ruzicka, Goldberg, Rosenberg, Helv. 18, 1487 (1935).*