

52. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

46. Mitteilung¹⁾.

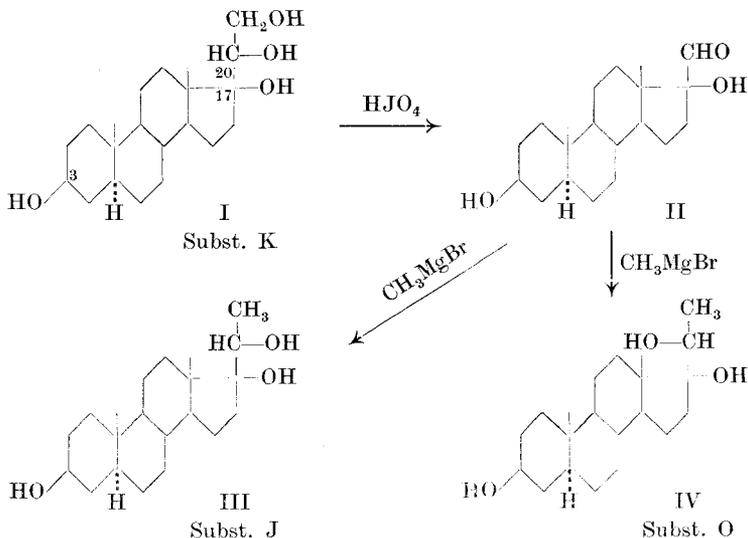
Überführung von Substanz K in Substanzen J und O

von D. A. Prins und T. Reichstein.

(25. III. 41.)

Vor kurzem wurde über Versuche zur Eliminierung der 21-ständigen Hydroxylgruppe in Substanz K (I) berichtet²⁾. Diese hatten den Zweck, die Konfiguration der beiden aus Nebennieren isolierten Substanzen J und O am C-Atom No. 17 festzulegen. Da sie jedoch negativ verliefen, musste die genannte Konfigurationsfrage auf indirektem Wege entschieden werden²⁾. Inzwischen ist es in etwas anderer Weise nun doch gelungen, Substanz K (I) in die beiden Substanzen J (III) und O (IV) überzuführen, und zwar ohne das Asymmetriezentrum am C₁₇ anzugreifen.

Wird Substanz K (I) in wässrigem Dioxan mit 1 Mol-äquiv. Perjodsäure behandelt, so entsteht in relativ guter Ausbeute der Aldehyd (II). Ein Teil davon konnte in kristallisiertem Zustand erhalten werden. Nach der Analyse liegt ein Hydrat vor; es wurde



nicht weiter geprüft, ob die Krystalle den monomeren Aldehyd oder ein Polymeres desselben darstellen. Für die weitere Umsetzung wurde das amorphe Rohprodukt verwendet, und zwar wurde es mit Methyl-

¹⁾ 45. Mitteilung vgl. W. Schindler, H. Frey, T. Reichstein, Helv. **24**, 360 (1941).

²⁾ D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **23**, 1490 (1940).

magnesium-bromid behandelt. Das entstehende Reaktionsgemisch wurde in Form der Acetate getrennt. Dabei wurden neben etwas Acetat der unveränderten Substanz K (I) die Acetate von Substanz J (III) und Substanz O (IV) erhalten.

Da die genannte Umsetzung das Asymmetriezentrum am C₁₇ nicht berührt, so ist damit auch auf direktem Wege bewiesen, dass die Substanzen J und O in 17-Stellung dieselbe (β)-Konfiguration besitzen wie Substanz K. Bemerkenswert ist, dass auch bei dieser Reaktionsfolge nicht wie früher vermutet¹⁾ zur Hauptsache Substanz O, sondern wiederum vorzugsweise Substanz J gebildet wird.

Die hier benützte Methode zur Herstellung des Aldehyds (II) erlaubt auch die Gewinnung anderer, ähnlich gebauter 17-Oxyaldehyde. Aus den Allo-pregnan-tetrolen-(3 β ,17 α ,20,21) wird das 17-Formyl-androstandiol-(3 β ,17 α) erhalten. Ebenso lassen sich auch die in 5,6-Stellung ungesättigten Aldehyde sowie die zwei 17-Formyltestosterone bereiten. Im experimentellen Teil wird die Herstellung eines der letzteren angegeben. Die genaue Beschreibung der anderen soll in einer besonderen Mitteilung erfolgen.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

17-Formyl-androstan-diol-(3 β ,17 β) (II).

64 mg Substanz K (I) wurden in 10 cm³ reinstem Dioxan gelöst und unter Umschwenken tropfenweise mit der Lösung von 41,5 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser und 3 cm³ Dioxan versetzt. Durch Tüpfelproben mit Mangansulfat und Phosphorsäure nach *F. Feigl*²⁾ wurde festgestellt, dass nach 1 Stunde die Perjodsäure verbraucht war. Es wurde hierauf mit etwas mehr Wasser versetzt und im Vakuum fast bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde nochmals mit Wasser verdünnt, gründlich mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Soda und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Vakuum ganz getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wog 50 mg. Aus wenig Äther krystallisierten 20 mg zu Drusen vereiniger, feiner Nadeln, die bei 150—153° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = -16,6^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,3$ in Alkohol). Die Nadeln reduzierten in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur fast nicht, jedoch stark bei gelindem Erwärmen. Mit 1,4-Dioxy-naphtalin in wenig Eisessig-Salzsäure nach *Raudnitz* und *Puluj*³⁾ trat beim Erwärmen Rotfärbung ein. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

¹⁾ *D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. 23, 1490 (1940).*

²⁾ *F. Feigl, „Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen“, S. 312.*

³⁾ *H. Raudnitz, G. Puluj, B. 64, 2212 (1931); vgl. K. Miescher, A. Wettstein, C. Scholz, Helv. 22, 894 (1939).*

Die Substanz erwies sich jedoch als hygroskopisch; nach den Verbrennungswerten lag ein Halbhydrat vor.

4,961 mg Subst. gaben 13,22 mg CO ₂ und 4,49 mg H ₂ O			
C ₂₀ H ₃₂ O ₃ (320,46)	Ber. C	74,95	H 10,07%
C ₂₀ H ₃₂ O ₃ + 1/2 H ₂ O (329,47)	Ber. „	72,90	„ 10,10%
	Gef. „	72,72	„ 10,13%

Überführung von Substanz K (I) in Substanz J (III) und Substanz O (IV).

100 mg Substanz K wurden wie oben oxydiert und gaben 80 mg rohes, neutrales Oxydationsprodukt. Dieses wurde in 3 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 15 cm³ absolutem Äther verdünnt und zu der siedenden, aus 80 mg Magnesium bereiteten ätherischen Methylmagnesiumbromid-Lösung zulaufen gelassen, wobei sich ein unlöslicher Niederschlag ausschied. Nach beendigem Eintropfen wurde noch 1/2 Stunde unter Rückfluss erwärmt, dann mit 1 g Ammoniumchlorid und 10 g Eis zersetzt, abgetrennt und die wässrige Schicht noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 86 mg, er wurde in 1,5 cm³ Pyridin gelöst, mit 1 cm³ Essigsäureanhydrid versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 95 mg rohes Acetatgemisch erhalten, die über 3 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt wurden.

Fraktion	cm ³	Lösungsmittel	Gewicht des Eindampfrückstandes in mg
1	15	Benzol-Pentan 1 : 9	—
2	25	„ „ 1 : 4	3
3	25	„ „ 1 : 2	5
4	25	„ „ 1 : 1	6
5	25	Benzol	15
6	25	„	9
7	25	Äther-Benzol 1 : 9	8
8	25	„ „ 1 : 4	5
9	25	„ „ 1 : 2	2
10	25	„ „ 1 : 1	13
11	50	Äther	3
12	50	„	2

Die Fraktionen 2—4 wurden vereinigt und gaben aus wenig Pentan nach Animpfen mit J-Diacetat farblose Prismen vom Smp.

150—157°. Die Mischprobe mit J-Diacetat gab keine Schmelzpunkts-
erniedrigung. Dieses Material wurde mit den entsprechenden Anteilen
aus den Fraktionen 5—8 vereinigt.

Die Fraktionen 5—8 wurden nach entsprechender Kontrolle
ebenfalls vereinigt und aus wenig Äther rasch umkrystallisiert. Dabei
wurden kleine Nadeln erhalten, die bei 239—241° schmolzen. Die
Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand in Pentan gelöst
und mit J-Diacetat angeimpft, wobei eine reichliche Menge kleiner,
derber Prismen auskrystallisierte, die bei 155—160° schmolzen.

Die Fraktion 10 gab durch Umkrystallisieren aus Äther 12 mg
K-Triacetat in Form farbloser Nadeln vom Smp. 176—179° (Misch-
probe).

Untersuchung des tiefschmelzenden Acetates (J-
Diacetat). Die aus den Fraktionen 2—4 sowie aus den Mutterlauen
der Fraktionen 5—8 isolierten Prismen wurden vereinigt, im Mole-
kularkolben bei 0,01 mm und 145—155° Badtemperatur sublimiert
und nochmals aus wenig Pentan umkrystallisiert. Erhalten wurden
25 mg farbloser Prismen vom Smp. 158—160°. Die Mischprobe mit
authentischem J-Diacetat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.
Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +24,3^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,495$ in Aceton).

5,005 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{15} = +0,12^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Für natürliches J-Diacetat aus Nebennieren wurde früher ge-
funden: $[\alpha]_D^{19} = +24,6^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,114$ in Aceton)¹⁾. Zur Analyse
wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,040 mg Subst. gaben 10,570 mg CO₂ und 3,380 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₀ O ₅ (420,57)	Ber. C 71,40	H 9,58%
	Gef. „ 71,40	„ 9,36%

Untersuchung des hochschmelzenden Acetates (O-
Diacetat). Die bei 239—241° schmelzenden farblosen Nadelchen
wurden im Hochvakuum sublimiert und nochmals aus Äther durch
Einengen umkrystallisiert. Es wurden 8 mg farbloser Nadelchen er-
halten, deren Schmelzpunkt aber unverändert bei 236—241° lag. Es
gelang nicht, den Schmelzpunkt höher zu bringen. Die Mischprobe
mit authentischem O-Diacetat vom Smp. 249—250° schmolz bei
240—248°, gab also keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez.
Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = -32,9^{\circ} \pm 4^{\circ}$ und $[\alpha]_{5461}^{15} = -39,4^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c =$
0,280 in Aceton).

2,830 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,09^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{15} = -0,11^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,356 mg Subst. gaben 14,00 mg CO₂ und 4,49 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₀ O ₅ (420,57)	Ber. C 71,40	H 9,58%
	Gef. „ 71,31	„ 9,38%

Wegen der Schmelzpunktsdifferenz wurde zur Kontrolle eine
Probe natürliches O-Diacetat alkalisch verseift und das freie Triol

¹⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **21**, 546 (1938).

unter genau denselben Bedingungen bei Zimmertemperatur mit Pyridin-Acetanhydrid während 16 Stunden acetyliert. Das erhaltene Diacetat schmolz nach Umkrystallisieren aus Äther wieder unverändert bei 249—250°. Da frühere Analysenwerte¹⁾ dieser Substanz nicht zufriedenstellend waren, wurde diese Probe nach Trocknen im Hochvakuum bei 80° nochmals analysiert.

4,141 mg Subst. gaben 10,82 mg CO₂ und 3,59 mg H₂O
 C₂₅H₄₀O₅ (420,57) Ber. C 71,40 H 9,58%
 Gef. „ 71,30 „ 9,70%

Für die spez. Drehung von natürlichem O-Diacetat wurde früher $[\alpha]_D^{21} = -30,1^0 \pm 2^0$ ($c = 1,097$ in Aceton) gefunden¹⁾.

Der um 10° zu tiefe Schmelzpunkt des aus Substanz K erhaltenen Präparates muss daher durch eine Spur einer schwer entfernbaren Verunreinigung bedingt sein. Da Drehung, Mischprobe und Analyse stimmen, so dürfte trotzdem sicherstehen, dass es sich um O-Diacetat gehandelt hat. Die relativ geringe Menge hat eine verschärfte Reinigung nicht ermöglicht.

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

Der aus Pregnen-(4)-triol-(17β, 20β, 21)-on-(3)²⁾ erhaltene Aldehyd krystallisierte aus Aceton-Äther in dreieckigen Blättchen, die den Smp. 142—146° zeigten. Die Silberdiammin- und die Dioxynaphtalin-Probe waren positiv, jedoch nicht so stark wie in den vorhergehenden Fällen.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,140 mg Subst. gaben 8,680 mg CO₂ und 2,450 mg H₂O
 C₂₀H₂₈O₃ (316,42) Ber. C 75,91 H 8,92%
 Gef. „ 75,41 „ 8,73%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +49,4^0 \pm 3^0$ ($c = 0,425$ in Aceton).

4,320 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,21^0 \pm 0,01^0$

Semicarbazon. Das aus dem Aldehyd in üblicher Weise bereitete Disemicarbazon liess sich durch Krystallisation aus Methanol in Form kleiner Nadeln gewinnen, deren Smp. über 350° lag (starke Braunfärbung bei 280—300°).

Der Analyse nach lag ein nicht ganz reines Produkt vor:

2,412 mg Subst. gaben nach Trocknen im Hochvakuum bei 80° 0,372 cm³ N₂
 entsprechend 17,75% N
 C₂₂H₃₄O₃N₆ (430,54) Ber. N 19,53%

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **21**, 546 (1938).

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

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