

Reduktion von p-Nitrobenzolsulfosaurem Guanidinium.

1 g des Guanidiniumsalzes wurde in 60 cm³ reinstem Äthanol gelöst und mit Platin-Katalysator in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Es erfolgt sehr rasche Wasserstoffaufnahme, die nach Verbrauch von etwas mehr als der theoretisch notwendigen Menge Wasserstoff unterbrochen wurde. Es wird vom Katalysator abfiltriert, die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand, der in Wasser ausserordentlich gut löslich ist, aus Alkohol zweimal umkrystallisiert. Die kleinen glänzenden Blättchen schmelzen nach dem Trocknen scharf bei 216° C.

$C_7H_{12}O_3SN_4$	Ber. C 36,20	H 5,23%
	Gef. „ 36,1	„ 5,14%

Guanidinsalz der Benzolsulfonsäure.

Unter Einhaltung der von *Ackermann*¹⁾ gegebenen Darstellungsvorschrift für Benzolsulfonyl-guanidin oder durch Zusammenbringen wässriger Lösungen von Benzolsulfonsäure und Guanidin erhält man eine Verbindung, welche die in der erwähnten Mitteilung angegebenen Eigenschaften (Schmelzpunkt, Löslichkeit) besitzt.

Analyse, Darstellungsweise und übriges Verhalten beweisen jedoch, dass das Guanidinsalz der Benzolsulfonsäure vorliegt.

$C_7H_{11}O_3SN_3$	Ber. C 38,69	H 5,11%
	Gef. „ 38,54	„ 5,22%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

42. Über Steroide.

(29. Mitteilung²⁾).

Höhere Homologe des Progesterons und Desoxy-corticosteron-acetats

von A. Wettstein.

(18. III. 41.)

In den letzten Arbeiten der Untersuchungsreihe über Homologe der Keimdrüsenhormone²⁾³⁾ wurde u. a. gezeigt, dass die Wirkung des Progesterons abnimmt, wenn die Acetylseitenkette durch einen Formyl- oder Propionylrest ersetzt ist. Die letzte Verbindung, ein höheres Homologes des Progesterons mit der Seitenkette $—CO—CH_2—CH_3$, wies noch eine recht beträchtliche Corpus luteum-Hormon-Wirkung auf. So musste es interessieren, welche Wirksamkeit Verbindungen

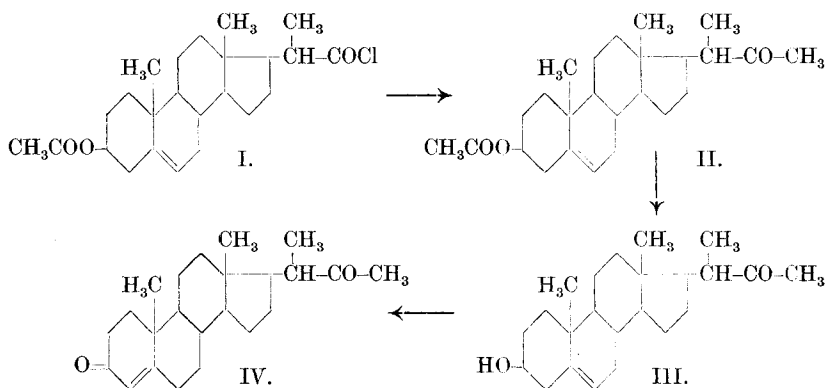
¹⁾ l. c. ²⁾ 28. Mitteilung s. Helv. **23**, 1371 (1940).

³⁾ Helv. **23**, 400 (1940).

zukommen würde, die sich vom Progesteron statt durch Anfügung endständiger Alkylgruppen an den Acetylrest durch Zwischenschaltung von Alkylgruppen zwischen Ringgerüst und Carbonylgruppe der Seitenkette ableiten. Es sei hier deshalb das homologe Progesteron mit der Seitenkette $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ beschrieben¹⁾.

Zur Synthese wurde eine der früher zur Darstellung der übrigen Homologen²⁾ bzw. des Progesterons³⁾ selbst benützten Methoden gewählt. Anstelle von Acetoxy-ätio-cholensäure diente jetzt sinngemäss die Acetoxy-bis-nor-cholensäure⁴⁾ als Ausgangsmaterial.

Durch Umsetzung ihres Säurechlorids I mit Methylzinkjodid entstand das Δ^5 -3*t*-Acetoxy-nor-cholen-22-on (II), das durch alkalische Verseifung III und durch anschliessende Dehydrierung nach der Methode des Austausches der Oxydationsstufen das gesuchte Δ^4 -Nor-cholen-3,22-dion (IV) lieferte.



Im Folgenden ist ferner die Darstellung eines in 23-Stellung acetoxylierten Derivates von IV beschrieben, d. h. eines höheren Homologen des Desoxy-corticosteron-acetats. Seine Synthese lehnt sich an den für die letztere Verbindung von *M. Steiger* und *T. Reichstein*⁵⁾ angegebenen Weg an. Aus dem Acetoxy-bis-nor-cholensäure-chlorid (I) wurde durch Einwirkung von Diazomethan das Δ^5 -3*t*-Acetoxy-23-diazo-nor-cholen-22-on (V) erhalten, aus diesem durch partielle, alkalische Verseifung der Acetatgruppe das rohe Δ^5 -3*t*-Oxy-23-diazo-nor-cholen-22-on (VI) und hieraus durch Acetolyse unter Stickstoffabspaltung das Δ^5 -3*t*-Oxy-23-acetoxy-nor-cholen-22-on (VII) gewonnen. Es liefert mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmer-

¹⁾ Pl. A. Plattner und W. Schreck berichten in diesem Heft der *Helv.* **24**, 472 (1941) über das Homologe mit der Seitenkette $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$.

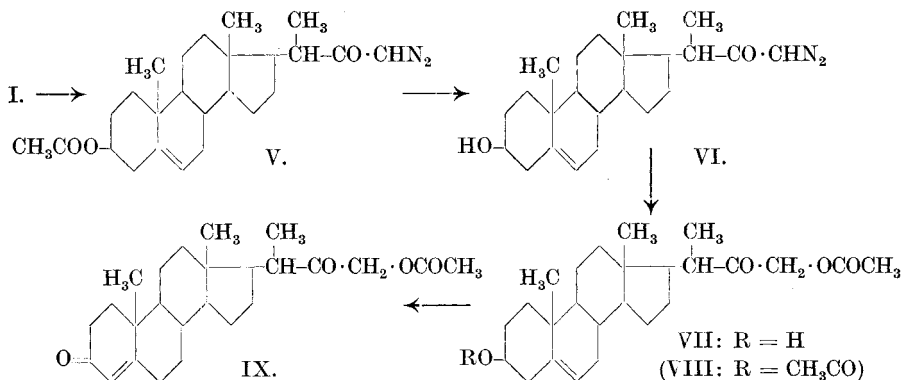
²⁾ 28. Mitteilung s. *Helv.* **23**, 1371 (1940).

³⁾ F. P. 820537, *I. G. Farbenindustrie* Akt. Ges.

⁴⁾ E. Fernholz, *A.* **507**, 128 (1933); s. a. K. Fujii und T. Matsukawa, *J. pharmac. Soc. Japan* **56**, 93 (1936); *C.* **1936**, II, 3305.

⁵⁾ *Helv.* **20**, 1164 (1937).

temperatur behandelt das Diacetat VIII¹⁾. Aus VII erhielt ich schliesslich durch Dehydrierung nach *Oppenauer* das Δ^4 -23-Acetoxy-nor-cholen-3,22-dion (IX). Als Ketol-ester reduziert es (wie auch VII und VIII) ammoniakalische Silbersalzlösung bei Zimmertemperatur sehr stark.



Die Wirkungsprüfung der neuen Verbindungen wurde durch Herrn Dr. *Tschopp* vorgenommen. Das homologe Progesteron IV erwies sich im Corpus luteum-Hormon-Test am kastrierten Kaninchen noch in Dosen von 30 mg als unwirksam. Das homologe Desoxycorticosteron-acetat IX war bei Verabreichung in täglichen Dosen von 2 mg ohne lebenserhaltende Wirkung auf epinephrektomierte Ratten. Diese Resultate zeigen, dass die Einschaltung eines Restes $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ zwischen Kern und Seitenkette im Progesteron bzw. Desoxycorticosteron die spezifische hormonale Wirksamkeit dieser Verbindungen aufhebt.

Experimenteller Teil²⁾.

Δ^5 -3*t*-Acetoxy-bis-nor-cholensäure-chlorid (I).

5 g Δ^5 -3*t*-Acetoxy-bis-nor-cholensäure in einem Kölbchen mit Calciumchlorid-Verschluss wurden unter Umschwenken mit 10 cm³ reinem Thionylchlorid versetzt und die Lösung 2 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Dann dampfte man das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum völlig ab und bewahrte das rohe Säurechlorid im Vakuum-Exsikkator über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd auf. Die erhaltene krystalline Masse fand als solche zur Umsetzung mit Methylzinkjodid bzw. Diazomethan Verwendung.

¹⁾ Im Amer. Patent 2202619 der *Winthrop Chemical Company* (s. a. F. Pat. 847129; C. 1940, I, 2827) sind drei Verbindungen der Formeln V, VII und VIII beschrieben. Der angegebene Schmelzpunkt von VIII, das direkt aus V erhalten worden war, stimmt mit dem von mir gefundenen annähernd überein. Hingegen sind die angeführten Konstanten von V und von VII, das durch partielle Verseifung von VIII entstehen soll, völlig verschieden von den meinigen.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Δ^5 -3*t*-Acetoxy-nor-cholen-22-on (II).

Aus 5,2 g zerriebemem Zink und 0,58 g Kupferpulver stellte man nach bekannter Vorschrift¹⁾ aktive Zink-Kupfer-Legierung her und setzte diese nach *Blaise*¹⁾ 2) mit 11,4 g alkoholfreiem Methyljodid, 2,4 g alkoholfreiem Essigester und 4,8 g absolutem Toluol bei 80° um. Zur stark rauchenden, vom unverbrauchten Zinkkupfer dekantierten Lösung des Methylzinkjodids wurde unter Kühlen eine Lösung von aus 2,5 g Δ^5 -3*t*-Acetoxy-bis-nor-cholensäure dargestelltem Säurechlorid I in 10 cm³ absolutem Benzol zutropfen gelassen. Nach 30 Minuten Stehen bei Zimmertemperatur wurde unter sorgfältigem Kühlen langsam mit Wasser und dann bis zur kongosauren Reaktion mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und das Reaktionsgemisch erschöpfend ausgeäthert. Die Ätherlösung wusch man mit gesättigter wässriger Ammoniumsulfatlösung, Wasser, n. Natronlauge und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Es blieb ein gelbliches, leicht schmieriges Krystallisat zurück.

Dieses wurde nach *Girard*³⁾ mit dem Chlorid des Trimethylamino-essigsäure-hydrazids umgesetzt und so eine krystallisierte Ketonfraktion von 1,7 g erhalten. Ihre benzolische Lösung liess man durch eine Säule von 60 g Aluminiumoxyd laufen, eluierte weiter mit Benzol und krystallisierte das eluierte Produkt 2mal aus Hexan um. Das so erhaltene Δ^5 -3*t*-Acetoxy-nor-cholen-22-on schmolz nun bei 177—178°.

Nach 10-stündigem Trocknen bei 110° im Vakuum von 0,003 mm wurde analysiert:

2,552 mg Subst. gaben 7,27 mg CO₂ und 2,32 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₃	Ber. C 77,66	H 9,91%
(M.-G. 386,3)	Gef. „ 77,69	„ 10,17%

Δ^5 -Nor-cholen-3*t*-ol-22-on (III).

1,0 g Δ^5 -3*t*-Acetoxy-nor-cholen-22-on wurden mit 1 g Kaliumcarbonat, 24 cm³ Methanol und 6 cm³ Wasser 1 Stunde im siedenden Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Es trat keine Lösung ein, aber die Krystalle wandelten sich offensichtlich um. Man goss das Reaktionsgemisch in 200 cm³ Wasser, saugte das Präparat ab, wusch es sorgfältig mit Wasser und krystallisierte es 2mal aus Aceton um: Smp. 179—181°.

Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 110°; 0,003 mm getrocknet:

3,388 mg Subst. gaben 9,99 mg CO₂ und 3,24 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₂	Ber. C 80,16	H 10,54%
(M.-G. 344,29)	Gef. „ 80,42	„ 10,70%

¹⁾ S. z. B. *J. Houben*, Die Methoden der organischen Chemie, 2. Aufl., **4**, 898.

²⁾ Bl. [4] **9**, 1 (1911).

³⁾ Helv. **19**, 1095 (1936).

Δ^4 -Nor-cholen-3,22-dion (IV).

700 mg Δ^5 -Nor-cholen-3*t*-ol-22-on, 700 mg Aluminiumisopropylat, 3 cm³ Cyclohexanon und 18 cm³ Toluol wurden zusammen unter Rückfluss und Calciumchloridverschluss 1½ Stunden im Ölbade von 120° gekocht. Dann goss man in Wasser und unterwarf das Produkt während 3 Stunden einer Destillation mit Wasserdampf. Der Rückstand wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, erschöpfend ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene farblose Krystallisat liess man in Benzollösung durch eine Säule von 12 g Aluminiumoxyd laufen, wusch mit Benzol nach und dampfte die Lösungen ein. Das eluierte Material ergab beim Umkrystallisieren aus Hexan-Aceton-Gemisch schöne derbe Nadeln vom Smp. 213—215°.

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 110° und 0,008 mm getrocknet:

4,804 mg Subst. gaben 14,20 mg CO₂ und 4,20 mg H₂O

$C_{23}H_{34}O_2$ Ber. C 80,64 H 10,01%
(M.-G. 342,27) Gef. „ 80,62 „ 9,78%

Δ^5 -3*t*-Oxy-23-acetoxy-nor-cholen-22-on (VII).

Zu einer Lösung von ca. 2 g Diazomethan in 250 cm³ Methylenchlorid gab man bei -10° die Lösung von aus 2,5 g Δ^5 -3*t*-Acetoxy-bis-nor-cholensäure dargestelltem Säurechlorid I in 20 cm³ Methylenchlorid langsam zu. Dann wurde auf Zimmertemperatur erwärmen und 20 Stunden stehen gelassen. Nun dampfte man die Lösung bei 50° Badtemperatur weitgehend ein, versetzte mit Isopropyläther und dampfte den Rest des Methylenchlorids ab, wobei schöne, gelbliche Nadelchen ausfielen. Sie schmolzen unscharf bei etwa 260—265° und stellen nach dem Ergebnis der Kohlenwasserstoff- und Stickstoffbestimmung ein noch nicht völlig reines Δ^5 -3*t*-Acetoxy-23-diazonor-cholen-22-on (V) dar.

$C_{25}H_{36}O_3N_2$ Ber. C 72,76 H 8,80 N 6,80%,
(M.-G. 412,31) Gef. „ 71,68 „ 8,81 „ 7,31%

Dieses rohe Acetoxy-diazoketon wurde direkt weiter verarbeitet. Dazu wurden 3,5 g desselben mit 100 cm³ einer methanolischen Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxyd unter Stickstoff 7 Stunden bei 17° gerührt. Die sehr schwerlöslichen Nadeln gingen nicht in Lösung, wandelten sich aber offenbar um. Danach versetzte man, anfangs langsam, mit insgesamt 300 cm³ Wasser von 0°. Das Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, mit viel Wasser nachgewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet. Dann wurde es in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit Isopropyläther versetzt, weitgehend eingengt und zum Schlusse bis zu starker Trübung Hexan zugegeben. Bei -10° fiel ein gelbliches Pulver, das rohe Δ^5 -3*t*-Oxy-23-diazo-

nor-cholen-22-on (VI) aus, das wegen der zu erwartenden Schwierigkeiten beim Trocknen aber nicht analysiert, sondern direkt weiter verarbeitet wurde.

3,3 g des rohen Oxy-diazoketons wurden in ein Kölbchen mit Steigrohr, Calciumchlorid-Rohr und Gasableitungsschlauch, der in einen Messzylinder führte, gegeben und 330 mg frisch geschmolzenes und pulverisiertes Kaliumacetat sowie 15 cm³ wasserfreier Eisessig zugesetzt. Dann erhitze man unter Schwenken während 25 Minuten im Ölbade von 98°. Schon nach 15 Minuten war die anfangs erhebliche Stickstoffentwicklung beendet, bei der insgesamt 97 % der berechneten Menge Stickstoff abgespalten wurden. Die Reaktionslösung wurde in viel Äther gegossen, die ätherische Lösung mit Wasser, Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieb ein schmieriges Krystallisat zurück, das, in Benzol gelöst, an 60 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Die benzolischen Eluate lieferten eine kleinere Menge eines Krystallisats, das ammoniakalische Silbersalzlösung nicht reduzierte. Beim Eluieren mit Benzol-Äther-Gemischen und reinem Äther wurden hingegen Fraktionen erhalten, die sehr rasch und stark reduzierten und zusammen aus Methanol umkrystallisiert wurden. Das reine Δ^5 -3*t*-Oxy-23-acetoxy-nor-cholen-22-on (VII) schmolz bei 152—153° und wurde zur Analyse 12 Stunden bei 100° und 0,008 mm getrocknet.

3,715 mg Subst. gaben 10,135 mg CO₂ und 3,198 mg H₂O
 $C_{25}H_{38}O_4$ Ber. C 74,57 H 9,52%
 (M.-G. 402,30) Gef. „ 74,41 „ 9,63%

Δ^5 -3*t*,23-Diacetoxy-nor-cholen-22-on (VIII).

70 mg des Monoacetats VII wurden in 3 cm³ absolutem Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid gelöst und die Lösung 7 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann goss man sie in 50 cm³ Wasser, schwenkte bis zur Zersetzung des Anhydrids um, saugte das Krystallisat ab, wusch es mit viel Wasser und trocknete es im Vakuum-Exsikkator. Beim Umkrystallisieren aus Hexan wurde es in zwei, anscheinend dimorphen, ineinander überführbaren Formen der Smp. Smp. ca. 164—165° bzw. 171—172° erhalten.

Zur Analyse trocknete man 12 Stunden bei 105° und 0,005 mm:

3,821 mg Subst. gaben 10,21 mg CO₂ und 3,12 mg H₂O
 $C_{27}H_{40}O_5$ Ber. C 72,92 H 9,07%
 (M.-G. 444,32) Gef. „ 72,88 „ 9,14%

Auch diese Verbindung reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung sehr stark und rasch.

Δ^4 -23-Acetoxy-nor-cholen-3,22-dion (IX).

1,4 g Δ^5 -3*t*-Oxy-23-acetoxy-nor-cholen-22-on wurden mit 35 cm³ absolutem Toluol und 7,5 cm³ Cyclohexanon versetzt und zur Trock-

nung ca. 5 cm³ Lösungsmittel im Vakuum wieder abgedampft. Dann versetzte man den Rückstand mit 400 mg Aluminiumisopropylat und erhitze ¾ Stunden unter Calciumchlorid-Verschluß im Ölbade von 140° zum Sieden. Hierauf wurde mit Äther verdünnt, die Lösung mit gesättigter wässriger Seignettesalz-Lösung, der man Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt hatte, sowie mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den krystallisierten Rückstand nahm man in Hexan-Benzol-Gemisch 1:1 auf und liess die Lösung durch eine Säule von 40 g Aluminiumoxyd laufen. Die Eluate mit Hexan-Benzol-Gemisch 1:3 sowie mit reinem Benzol wurden vereinigt und eingedampft. Der erhaltene Rückstand lieferte beim Umkrystallisieren aus Methanol das Δ^4 -23-Acetoxy-nor-cholen-3,22-dion vom Smp. 167—168°.

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 105° unter 0,003 mm getrocknet.

3,840 mg Subst. gaben 10,55 mg CO₂ und 3,14 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₄ Ber. C 74,94 H 9,07%
(M.-G. 400,29) Gef. .. 74,93 .. 9,15%

Die Verbindung reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung sehr stark und rasch.

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

43. Zur Elektrochemie des Agar-Sols¹⁾

von *Wo. Pauli* und *L. Sternbach*.

(20. III. 41.)

In einer vorausgegangenen Mitteilung²⁾ dieser Reihe war das elektrochemische Verhalten von mittels eines sehr schonenden Verfahrens bereiteten, hochgereinigten acidoiden Agar-Solen durch potentiometrische und konduktometrische H⁺-Bestimmungen, durch Feststellung der α, t^0 -Kurve, durch die Aktivitätsmessung in mit Silberhydroxyd gesättigten Solen u. a. geprüft worden. Ergänzende Untersuchungen dieses Typus von Agar-Solen, über die hier berichtet

¹⁾ Zugleich VII. Mitteilung der Reihe „Elektrochemische Untersuchungen an einigen hochgereinigten lyophilen Solen“. Die VI. Mitteilung siehe Koll. Z. **84**, 291 (1938). Der experimentelle Teil der vorliegenden Untersuchung wurde im Sommer 1937 am Institut für mediz. Kolloidchemie der Universität Wien abgeschlossen, während die theoretische Verarbeitung der Untersuchung in Zürich erfolgte.

²⁾ *Wo. Pauli* und *L. Palmrich*, Koll. Z. **79**, 174 (1937).