

trans-Dehydro-androsteron-acetat aus (IX).

Die 61 mg Neutralprodukt, die bei der Bereitung von (XII) erhalten worden waren, wurden mit 1 cm³ 10-proz. methylalkoholischer Semicarbazid-acetat-Lösung 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde mit etwas Wasser verdünnt, abgenutscht und mit Wasser und Äther gewaschen. Es resultierten 16 mg Semicarbazon vom Smp. 260—280° korr. Dieses Produkt wurde genau gleich weiterverarbeitet wie die analoge gesättigte Verbindung. Es resultierten 7 mg Krystalle vom Smp. 165° bis 172° korr. Eine Vergleichsprobe von trans-Dehydro-androsteron-acetat schmolz bei 170—172°, die Mischprobe bei 167—172°.

Die Mikroanalysen wurden teilweise im mikroanalytischen Laboratorium der E.T.H., Zürich (Leitung Priv.-Doz. Dr. M. Furtler), teilweise von Herrn Dr. O. Schwarzkopf, Paris, ausgeführt. Sie sind entsprechend bezeichnet.

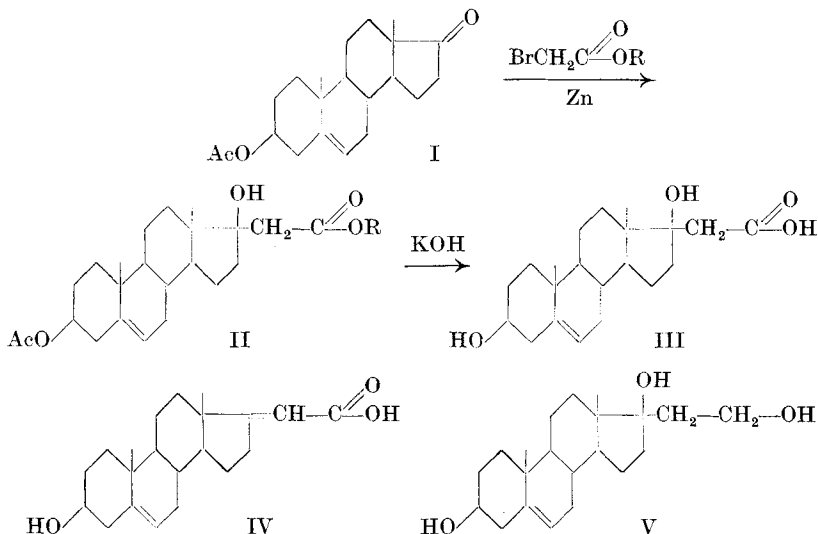
Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

89. Derivate der Androsten-(5)-diol-(3,17)-essigsäure-(17) und des Pregnen-(5)-triols-(3,17,21)

von T. Reichstein, H. Müller, C. Meystre und M. Sutter.

(1. IV. 39.)

Im Nachfolgenden wird eine Reihe von Reaktionen beschrieben, die teilweise schon vor längerer Zeit in Zusammenhang mit Untersuchungen über Bestandteile der Nebennieren durchgeführt wurden.



Erwärmt man *t*-Dehydro-androsteron-acetat (I) nach *Reformatsky* in Benzollösung mit Zink und Bromessigsäure-äthylester, so wird der Ester (II, $R = C_2H_5$) gebildet, der sich schlecht direkt reinigen lässt und daher zweckmässig mit Alkali verseift wird. Aus dem so erhaltenen Säuregemisch wird durch Umkrystallisieren die Hauptmenge in einheitlicher Form vom Smp. 247° korr. gewonnen, deren Analysenwerte auf die erwartete Formel (III) einer Androsten-(5)-diol-(3,17)-essigsäure-(17) passen¹⁾. Diese Formel wird durch die weiter unten erwähnte Rückverwandlung in (I) gestützt. Aus 10 g (I) werden ungefähr 5 g reine Säure (III) erhalten, daneben entstehen noch tiefer schmelzende Säuren, die nicht weiter untersucht wurden. Da bei der genannten Kondensation ein neues Asymmetriezentrum gebildet wird, so besteht die Möglichkeit zur Entstehung von zwei stereoisomeren Säuren. Die als Hauptprodukt entstehende Säure (III) dürfte sterisch der 17(α)-Reihe angehören. Dafür spricht, dass ihr Methylester mit Digitonin in 70-proz. Methanol nicht fällbar ist²⁾, und die relativ leichte Acetylierbarkeit des 17-ständigen Hydroxyls. Es soll gelegentlich versucht werden, einen strengen Beweis dafür zu erbringen.

Verwendet man zur Synthese Bromessigsäure-methylester, so lässt sich aus dem rohen Umsetzungsprodukt direkt ein Teil des acetylierten Methylesters (II, $R = CH_3$) in krystallisierter Form gewinnen. In besserer Ausbeute erhält man denselben jedoch, wenn man die freie Säure (III) zunächst in ihren Methylester überführt und diesen bei Zimmertemperatur mit Pyridin-Essigsäure-anhydrid acetyliert. Bei 100° entstehen sowohl aus der freien Säure wie aus dem Methylester die 3,17-Diacetate.

Der Ester (II, $R = CH_3$) lässt sich ziemlich schwer dehydratisieren. Diese Reaktion gelingt jedoch beispielsweise durch Behandlung mit Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder durch Destillation im Vakuum unter Zusatz von wasserfreiem Kupfersulfat. Nach alkalischer Verseifung liess sich die zugehörige, doppelt ungesättigte Säure in krystallisierter Form gewinnen. Es dürfte ihr Formel (IV) zukommen, was jedoch noch durch Abbau zu beweisen ist.

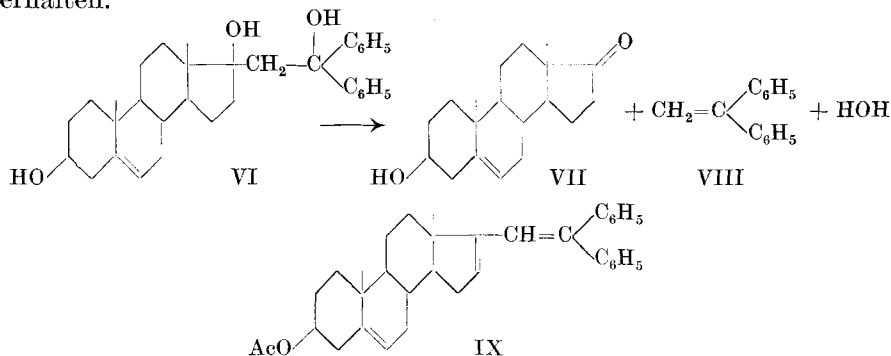
Unterwirft man den Methylester der Säure (III) einer Reduktion nach *Bouveault* mit Natrium und Alkohol, so wird das Pregnen-(5)-triol-(3,17,21) (V) erhalten, das bei 243° korr. schmilzt und ein bei 159° korr. schmelzendes Diacetat liefert. Daneben entsteht noch ein bei 180° korr. schmelzendes Produkt, dessen Acetat bei 159° schmilzt,

¹⁾ Diese Reaktion ist bereits im englischen Patent 483670 (erteilt am 25. April 1938) der *Schering-Kahlbaum A.-G.*, Berlin, beschrieben. Es wird dort für die Säure ein Smp. von 220° angegeben.

²⁾ Über die Beeinflussung der Digitonin-Fällbarkeit durch die räumliche Lage des 17-ständigen Hydroxyls vgl. *T. Reichstein, K. Gützi*, *Helv.* **21**, 1185 (1938); *K. Miescher, A. Wettstein*, *Helv.* **22**, 112 (1939).

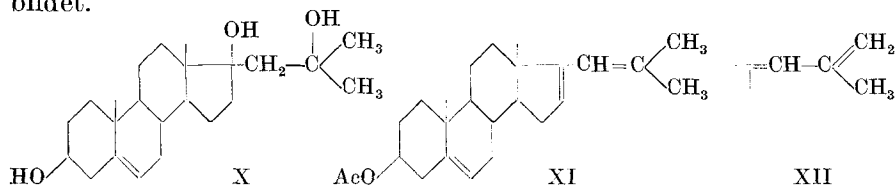
das aber nicht näher untersucht wurde. Einige weitere Reaktionen des Triols (V) werden später beschrieben.

Homologe dieses Triols werden erhalten, wenn man die Säure (III) oder ihren Methylester mit *Grignard*'schen Verbindungen umsetzt. Mit Phenyl-magnesium-bromid wird auf diesem Wege das 21,21-Diphenylpregnen-(5)-triol-(3,17,21) (VI) gebildet, daneben wird etwas *t*-Dehydro-androsteron (VII) und asymmetrisches Diphenyl-äthylen (VIII) erhalten. Die letzteren Produkte dürften sekundär entstanden sein, denn sie werden aus (VI) auch durch Kochen mit Eisessig leicht erhalten.



Das freie Triol (VI) ist schwer zu reinigen, es lässt sich aber durch Acetylierung bei Zimmertemperatur leicht in das gut krystallisierende Mono-acetat überführen, das wieder zum ursprünglichen Triol verseifbar ist. Dasselbe Mono-acetat wird auch bei 100° erhalten. Wird dagegen die Acetylierung bei 134° durchgeführt, so resultiert in schlechter Ausbeute ein Stoff, dessen Analysenwerte mit der Formel (IX) eines 3-Acetoxy-21,21-diphenyl-pregnatriens-(5,16,20) verträglich sind. Daneben tritt wieder Spaltung ein unter Bildung von (VII) und (VIII). Das ölige (VIII) wurde jeweils durch sein bei tiefer Temperatur bereitetes Dibromid charakterisiert, das bei 61—65° schmilzt und sehr zersetzlich ist. Wahrscheinlich ist es aus diesem Grunde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Bei tiefer Temperatur krystallisiert es jedoch gut und kann zur Identifizierung verwendet werden, wenn es frisch bereitete wird.

Ein analoges Triol (X) wird aus dem Methylester von (III) durch Einwirkung von Methyl-magnesium-bromid erhalten. Acetyliert man es bei Zimmertemperatur, so wird das 3-Mono-acetat gebildet.



Bei erhöhter Temperatur gelang es hier in schlechter Ausbeute, auch die tertiären Hydroxylgruppen zu acetylieren, doch konnte das Produkt nicht rein erhalten werden. Zur Hauptsache verlor das Mono-acetat dabei aber 2 Mol Wasser unter Bildung eines 3-Acetoxy-pregnatriens, dem möglicherweise eine der beiden Formeln (XI) oder (XII) zukommt, vorausgesetzt, dass keine Umlagerung eingetreten ist. Auf jeden Fall enthält das Produkt zwei konjugierte Doppelbindungen, da es im U. V. Absorptions-spektrum eine entsprechende Bande aufweist¹⁾. (Vgl. Fig. 1.)

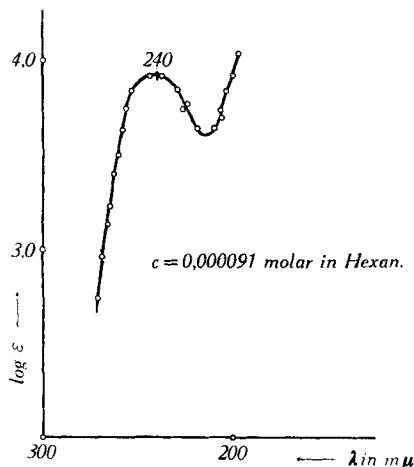


Fig. 1.

Wir danken der *Gesellschaft für Chem. Industrie*, Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gmü-ligen und der *N. V. Organon*, Oss, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Androsten-(5)-diol-(3*t*,17)-essigsäure-(17) (III).

7 g mit Jod aktivierte Zinkspäne wurden in einem Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflusskühler mit 50 cm³ absolutem Benzol, 6 g trockenem *t*-Dehydro-androsteron-acetat (II) und 12 g Bromessig-säure-äthylester 5 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbad erhitzt (in einem Falle, in dem die Reaktion nicht ein-setzen wollte, konnte sie durch Zusatz von einem Tropfen Pyridin in Gang gebracht werden). Hierauf wurde abgekühlt, mit Eis und Salzsäure zerlegt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-lösungen wurden mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der ölige Rückstand wog 7 g; er wurde in 100 cm³ Methanol gelöst, mit 15 cm³ einer 50-proz. wässrigen Kalilauge versetzt und

¹⁾ Wir danken Herrn Priv. Doz. Dr. H. Mohler, Zürich, für die Ausführung der Messung. Für die Aufnahme und Auswertung diente die in *Helv.* **20**, 957 (1937) angegebene Methodik.

30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde mit etwas Wasser versetzt und das Methanol im Vakuum völlig entfernt, wobei ein Teil des Materials in halbfester Form ausfiel. Zur Entfernung der Neutralteile wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und diese Auszüge mehrmals mit Soda und Wasser gewaschen. Sie gaben beim Eindampfen etwas *t*-Dehydro-androsteron. Die alkalische Lösung wurde zusammen mit den Waschwässern der Neutralprodukte mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mehrmals mit reichlich bemessenen Mengen frisch destillierten Äthers ausgeschüttelt. Die getrockneten Ätherlösungen hinterliessen nach dem Eindampfen 5,2 g rohe Säure, die sofort krystallisierte. Zur Reinigung wurde in heissem Aceton gelöst, wozu etwa 1 Liter nötig war, rasch auf ein kleines Volumen eingedampft und krystallisieren gelassen. Die ausgeschiedenen, fast farblosen Blättchen wurden abgenutscht, mit etwas Aceton und dann mit Äther gewaschen. Erhalten wurden 3,0 g vom Smp. 246—247° korr. Die Mutterlaugen lieferten noch etwa 0,5 g derselben Reinheit. Der Rest hatte einen viel tieferen Schmelzpunkt oder blieb ölig.

Zur Analyse wurde nochmals aus Aceton umkrystallisiert und zwei Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

4,008 mg Subst. gaben 10,63 mg CO₂ und 3,24 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₄ (348,47) Ber. C 72,38 H 9,25%

Gef. „ 72,33 „ 9,05%

Methylester. Der mit ätherischer Diazomethanolösung bereitete Methylester krystallisierte aus feuchtem Äther als Hydrat, das bei 95—98° schmolz, bald darauf wieder erstarrte, um bei 145—149° definitiv zu schmelzen. Aus Aceton wurde direkt die wasserfreie Form in schönen Blättchen erhalten, die bei 151—153° korr. schmolzen. Der Ester gab, in wenig 80-proz. Methanol gelöst, mit einer warm gesättigten Lösung von Digitonin in Methanol keine Fällung.

3-Mono-acetat der Säure (II, R = H). 100 mg der Säure (III) wurden in 2 cm³ Pyridin gelöst, mit 1 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum vollständig eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mit Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umkrystallisieren aus wenig Aceton wurden farblose Krystalle erhalten, die mit einer Mischung von Äther und Pentan gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 206—209° korr.

Der Methylester (II, R = CH₃) dieser Säure wurde mit Diazomethan bereitet. Bequemer lässt er sich erhalten durch Acetylierung des Methylesters von (III) bei Zimmertemperatur. Er krystallisiert sehr schön aus etwas Methanol, zweckmässig bei 0°. Die Krystalle schmelzen bei 66—68°, erstarren dann wieder, um erneut bei 111—113° korr. zu schmelzen.

Wurde bei der *Reformatsky*-Reaktion Bromessigsäure-methylester verwendet, so liess sich aus dem Reaktionsprodukt direkt dieser krystallisierte Methylester (II, R = CH₃) gewinnen. Die Ausbeute ist jedoch ziemlich schlecht. Die Hauptmenge kann auch in diesem Fall am besten durch Verseifung isoliert werden.

3,17-Di-acetat der Säure (III). Dieser Stoff wird leicht erhalten, wenn die Säure (III) etwa 30 Minuten mit Essigsäureanhydrid gekocht wird, oder auch bei längerem Erhitzen derselben mit Acetanhydrid und Pyridin. Die Säure krystallisiert aus wenig Aceton in Nadeln vom Smp. 210—211° korr.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

4,88 mg Subst. gaben 12,42 mg CO₂ und 3,62 mg H₂O
 C₂₅H₃₆O₆ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,38%
 Gef. „ 69,41 „ 8,30%

Der Methylester kann aus der Säure mit Diazomethan oder aus dem Methylester (III) durch Acetylierung in der Hitze erhalten werden. Er krystallisiert aus wenig Methanol und schmilzt bei 110—112°. Mit dem gleich hoch schmelzenden Mono-acetyl-methylester wird bei der Mischprobe eine starke Erniedrigung erhalten.

3-Mono-benzoat des Methylesters. 100 mg des Methylesters der Säure (III) wurden in etwas Pyridin gelöst, mit 150 mg Benzoylchlorid versetzt und 3 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach dem Neutralwaschen wurde aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt war bei 180—183°.

Pregadien-(5,17)-ol-(3)-säure-(21) (IV).

100 mg des Monoacetyl-methylesters (II, R = CH₃) wurden mit 1 cm³ Benzol und 1 cm³ Thionylchlorid eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Es wurde hierauf im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und neutral gewaschen. Er erwies sich als chlorfrei. Zur Verseifung wurde mit 5 Mol 2-proz. methylalkoholischer Kalilauge 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 100 mg roher Säure, die bei Zusatz von Aceton sofort krystallisierte, sich aber als Gemisch erwies. Durch rasche Krystallisation konnte eine Trennung erzielt werden. Ausser der Ausgangssäure (III) wurde ein leicht lösliches Produkt erhalten, das bei 217—218° schmolz.

Zur Analyse wurde eine Stunde bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

4,29 mg Subst. gaben 11,90 mg CO₂ und 3,51 mg H₂O
 C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,34 H 9,15%
 Gef. „ 75,66 „ 9,16%

Möglicherweise enthielt das Produkt noch etwas Dioxysäure. Etwas besser gelingt die Wasserabspaltung, wenn der genannte Methylester mit wasserfreiem Kupfersulfat vermischt bei 12 mm destilliert wird.

21,21-Diphenyl-pregnen-(5)-triol-(3,17,21) (VI).

Es wurde zunächst aus 1,2 g Magnesium, 40 cm³ Äther und 5 g Brom-benzol eine Lösung von Phenyl-magnesium-bromid bereitet. In die siedende Mischung liess man die Lösung von 1 g Androsten-(5)-diol-(3,17)-essigsäure-(17)-methylester (Methylester der Säure III) in 20 cm³ Äther zutropfen (der Ester wurde zur völligen Trocknung vorher in Toluol gelöst und die Lösung im Vakuum eingedampft). Nach dem Zulaufen wurde noch eine Stunde gekocht, hierauf mit Eis und Ammoniumchlorid zerlegt, mit Äther ausgeschüttelt und die

Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieb ein Rückstand von 1,5 g. Dieser wurde eine halbe Stunde mit der Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxyd in 30 cm³ Methanol gekocht. Nach dem Zusatz von etwas Wasser wurde im Vakuum von Methanol befreit und die Neutralteile mit Äther ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung lieferte nach dem Ansäuern und Ausäthern noch 0,4 g Ausgangssäure (III).

Aus den Neutralteilen liessen sich erst Krystalle gewinnen, als etwas krystallisiertes Triol, das aus dem Acetat gewonnen wurde, zum Impfen vorlag. Das ölige rohe Triol wurde dann in wenig absolutem Äther gelöst, mit Pentan bis zur beginnenden Trübung versetzt und zwei Tage verschlossen stehen gelassen. Es schieden sich 268 mg Krystalle aus, die bei 148—158° schmolzen und mit dem bei 127—130° schmelzenden Triol, das aus dem Mono-acetat durch alkalische Verseifung gewonnen wurde, bei der Mischprobe keine Erniedrigung gaben. Das Triol schmolz überhaupt merkwürdigerweise bei jedem Versuch verschieden. Das mag teilweise daher kommen, dass es stark hygroskopisch ist. Alle Proben gaben aber immer dasselbe Mono-acetat.

Die Mutterlauge der obigen Krystalle wurde noch chromatographisch über 20 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode getrennt. Dabei wurde zunächst etwas Diphenyl erhalten (Mischprobe), das bereits mit Pentan eluiert wurde. Es folgte dann etwas öliges Produkt, das Bromlösung entfärbte und wahrscheinlich Diphenyl-äthylen enthielt. Mit Äther liess sich zunächst etwas *t*-Dehydro-androsteron und hierauf noch 61 mg Triol vom Smp. 130—132° erhalten. Die Totalausbeute betrug somit 329 mg. Zur Analyse diente eine Probe, die durch halbstündiges Kochen des Mono-acetats mit methylalkoholischem Kali gewonnen und aus Äther-Pentan umkrystallisiert worden war. Der Schmelzpunkt der Probe lag bei 127 bis 130° korr.

Da das Produkt hygroskopisch ist, wurde es zur Analyse direkt im Schiffchen zunächst bei 120° und 0,001 mm getrocknet und dann durch kurzes Erhitzen in derselben Apparatur bei 135° geschmolzen und im Schweinchen gewogen.

3,173 mg Subst. gaben 9,48 mg CO₂ und 2,46 mg H₂O

C₃₃H₄₂O₃ (486,67) Ber. C 81,44 H 8,40%
Gef. „ 81,50 „ 8,68%

3-Mono-acetat von (VI). 2,4 g rohes, öliges Neutralprodukt, das wie oben durch Einwirkung von Phenyl-magnesium-bromid und anschliessende Verseifung gewonnen worden war, wurden mit 7 cm³ Pyridin und 5 cm³ Essigsäure-anhydrid vermischt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingedampft. Nach Zusatz von

Pentan bis zur beginnenden Trübung wurde zwei Tage gut verschlossen stehen gelassen. Es wurden 800 mg Krystalle erhalten, die bei 214—226° korr. schmolzen.

Die Mutterlauge gab nach chromatographischer Trennung über Aluminiumoxyd neben etwas Diphenyl, asymmetrischem Diphenyl-äthylen, *t*-Dehydro-androsteron-acetat und unbekannten öligen Stoffen noch etwa 200 mg des obigen Acetats in derselben Reinheit. Zur völligen Reinigung wurde es zunächst nochmals über Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol-Pentan-Mischung (1:1) wird es bei kurzem Waschen nicht eluiert, wohl aber mit absolutem Benzol. Das Material der Benzolfraktion gab aus Benzol-Pentan farblose Krystalle vom Smp. 228—232° korr.

Zur Analyse wurde eine Stunde bei 110° und 0,001 mm getrocknet.

3,719 mg Subst. gaben 10,87 mg CO₂ und 2,86 mg H₂O

C₃₅H₄₄O₄ (528,7) Ber. C 79,51 H 8,39%

Gef. „ 79,74 „ 8,61%

Dasselbe Mono-acetat wurde auch bei halbstündigem Kochen mit Essigsäure-anhydrid erhalten; ebenso durch Behandlung mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei 100°.

3-Acetoxy-21,21-diphenyl-pregnatrien-(5,16,20) (IX).

240 mg 3-Mono-acetat des 21,21-Diphenyl-pregnen-(5)-triols-(3,17,21) (VI) wurden mit 0,8 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid eingeschmolzen und 16 Stunden in siedendem Xylol auf 134° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand wurde in Pentan gelöst und über eine Säule von 10 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographiert.

Dreimaliges Nachwaschen mit je 20 cm³ Pentan gab etwas farbloses Öl, das im Hochvakuum bei 40—60° Badtemperatur völlig überdestillierte. Es handelte sich um asymmetrisches Diphenyl-äthylen (VIII), das durch das bei 61—65° schmelzende Dibromid charakterisiert wurde (Mischprobe). Dasselbe Produkt wurde aus synthetischem Material gewonnen (siehe weiter unten).

Nachdem mit reinem Pentan nichts mehr aus der Säule eluiert werden konnte, wurde sechsmal mit einer Mischung von Benzol-Pentan (1:1) nachgewaschen. Die eingedampften Filtrate gaben Krystalle, die roh bei 184—194° schmolzen. Sie stellten das im Titel genannte Produkt dar.

Mit reinem Benzol wurde anschliessend noch ein zweiter Stoff eluiert, der nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan bei 166—170° schmolz und sich als identisch mit *t*-Dehydro-androsteron-acetat (I) erwies.

Die oben genannten, bei 184—194° schmelzenden Rohkrystalle wurden zur Reinigung in etwas Äther gelöst und nach Zusatz von

Methanol vorsichtig eingeengt. Beim Stehen der Lösung bildeten sich farblose Krystalle in Form flacher, schief abgeschnittener Nadeln, die nochmals analog umkrystallisiert wurden und dann bei 193—195° korr. schmolzen. Sie sind in Methanol schwer löslich.

Zur Analyse wurde 45 Minuten bei 70° und 0,001 mm getrocknet.

3,192 mg Subst. gaben 9,932 mg CO₂ und 2,376 mg H₂O

C₃₅H₄₆O₂ (492,67) Ber. C 85,32 H 8,18%

Gef. „ 84,85 „ 8,32%

Versuch zur Wasser-Abspaltung mit Eisessig. 100 mg des Mono-acetats von (VI) wurden drei Stunden mit 2 cm³ reinem Eisessig unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab ein öliges Neutralprodukt, das bei Zusatz von Pentan sofort krystallisierte. Die mit Pentan gewaschenen Krystalle schmolzen bei 169—172° und gaben mit *t*-Dehydro-androsteron-acetat (I) keine Erniedrigung. In der Pentanlösung liess sich asymmetrisches Diphenyl-äthylen (VIII) nachweisen.

Herstellung des 1,1-Diphenyl-1,2-dibrom-äthan.

Aus Phenyl-magnesium-bromid und Essigester wurde zunächst Diphenyl-methyl-carbinol bereitet. Dieses schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan bei 81—82°. Die Ausbeute betrug 83% der Theorie. 5 g des krystallisierten Carbinols wurden eine Stunde mit 20 cm³ reinem Eisessig gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde in Pentan gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum destilliert. Es wurden 3,5 g 1,1-Diphenyl-äthylen (VIII) als farbloses Öl vom Sdp. 134—135° erhalten, das beim Abkühlen erstarrte und bei 8—9° schmolz.

Zur Herstellung des Dibromids wurden jeweils einige Tropfen des Produktes in Pentan gelöst und bei 0° mit einer Lösung von Brom in Pentan bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach drei Minuten wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit wenig Pentan versetzt, auf — 80° abgekühlt und durchgerieben. Es bildeten sich farblose Krystalle, die mit kaltem Pentan nachgewaschen wurden. Das Produkt liess sich bei tiefer Temperatur aus Pentan gut umkrystallisieren und schmolz bei 61—65°. Es ist sehr zersetzlich und spaltet leicht Bromwasserstoff ab unter Bildung von Diphenyl-brom-äthylen.

21,21-Dimethyl-pregnen-(5)-triol-(3,17,21) (X).

2,5 g Magnesiumspäne wurden mit Jod aktiviert, mit 240 cm³ Äther übergossen und mit einem kleinen Jodkrystall versetzt. Dann wurde ein langsamer Strom von Methylbromid eingeleitet, der vorher eine Waschflasche mit konz. Schwefelsäure passierte. Die Reaktion setzte bald ein. Nachdem alles Magnesium gelöst war, wurde das Einleiten unterbrochen und die Lösung noch 5 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde in die siedende Mischung eine Lösung

von 3 g des Methylesters von (III) in absolutem Äther eingetropft. Der Ester wurde vorher zur Trocknung in absolutem Toluol gelöst und die Lösung im Vakuum eingedampft. Beim Zulaufen des Esters bildete sich eine voluminöse Fällung. Es wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann mit Eis und Ammoniumchlorid zerlegt.

Das Triol (X) ist schwer löslich in Äther. Die Hauptmenge wurde daher direkt abgenutscht und mit Ammoniumchlorid und Wasser gewaschen. Es schmolz roh bei 240—270°. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol wurden 1,287 g vom Smp. 268—274° korr. erhalten. Die wässrigen Lösungen wurden mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die Auszüge neutral gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde zusammen mit den Mutterlaugen der Krystalle mit methylalkoholischer Kalilauge verseift und gab nach der üblichen Aufarbeitung 200 mg Ausgangssäure (III), sowie noch 100 mg Triol (X), sodass die Totalausbeute an letzterem 1,387 g betrug.

Zur Analyse wurde das Produkt noch zweimal aus Alkohol umkrystallisiert und eine Stunde bei 120° und 0,001 mm getrocknet. Es schmolz bei 278—280° korr.

3,645 mg Subst. gaben 10,17 mg CO₂ und 3,49 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₃ (362,53) Ber. C 76,19 H 10,57%

Gef. „ 76,09 „ 10,71%

3-Mono-acetat von (X). 40 mg Triol (X) wurden in 7 cm³ Pyridin heiss gelöst und nach dem Erkalten mit 3 cm³ Acetanhydrid versetzt. Es wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst und neutral gewaschen. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan schmolz das Produkt bei 170—174° korr. Mit dem ähnlich schmelzenden (I) wird eine starke Schmelzpunktserniedrigung erhalten.

Zur Analyse wurde eine Stunde bei 110° und 0,001 mm getrocknet.

1,59 mg Subst. gaben 4,31 mg CO₂ und 1,42 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₄ (404,57) Ber. C 74,21 H 9,96%

Gef. „ 73,91 „ 9,99%

Acetylierung bei 100°. 100 mg Triol, 0,3 cm³ Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid wurden eingeschmolzen und 16 Stunden auf 100° erhitzt. Die Aufarbeitung gab wieder obiges Mono-acetat.

Acetylierung bei 134°. 100 mg Triol, 0,5 cm³ Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid wurden eingeschmolzen und 16 Stunden in siedendem Xylol auf 134° erhitzt. Die Aufarbeitung gab als Neutralprodukt ein Öl, das in Pentan gelöst, über eine Säule von 3 g Aluminiumoxyd filtriert wurde. Die mit Pentan eluierbaren Anteile gaben ein krystallines Produkt, das roh bei 90—120° schmolz. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol wurden farblose Krystalle vom Smp. 110—118° erhalten, die zur Analyse 45 Minuten bei 80° und 0,001 mm getrocknet wurden.

4,182 mg Subst. gaben 12,39 mg CO₂ und 3,76 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₂ (368,54) Ber. C 81,47 H 9,84%

Gef. „ 80,79 „ 10,06%

Das U. V.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben. Es handelt sich somit zur Hauptsache um das 3-Acetoxy-21,21-dimethyl-pregnatrien, das aber noch nicht ganz rein vorgelegen hat.

Acetylierung bei 111°. 500 mg Triol (X) wurden mit 1,5 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid eingeschmolzen und 16 Stunden in siedendem Toluol auf 111° erhitzt. Nach der Aufarbeitung liessen sich durch direkte Krystallisation 100 mg Mono-acetat abtrennen. Die Mutterlaugen wurden unter Verwendung von 12 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Aus dem mit Pentan erhaltenen Eluat resultierte eine kleine Menge des oben genannten Triens. Mit Benzol konnten weitere krystalline Anteile eluiert werden, die sich aber nicht fertig reinigen liessen. Mit Äther wurde darauf ein neues Produkt eluiert, das nach viermaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan bei 92—96° schmolz. Die relativ kleine Menge liess eine weitere Reinigung nicht zu. Nach der Analyse dürfte das Triacetat des Triols vorliegen, das aber noch nicht ganz rein gewesen ist.

Es wurde eine Stunde bei 65° und 0,001 mm getrocknet.

2,372 mg Subst. gaben 6,14 mg CO₂ und 2,07 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₆ (488,64) Ber. C 71,27 H 9,07%

Gef. „ 70,59 „ 9,76%

Durch Elution mit Aceton liess sich noch etwas Mono-acetat des Triols krystallisiert erhalten.

Eine Acetylierung bei 100° während 48 Stunden gab ein ähnliches Resultat.

Pregnen-(5)-triol-(3, 17, 21) (V).

2,2 g Androsten-(5)-diol-(3,17)-essigsäure-(17)-methylester wurden zur völligen Trocknung in abs. Toluol gelöst und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 22 cm³ abs. Alkohol gelöst und mit 2,2 g Natrium (in einem Stück) versetzt. Nachdem die heftigste Reaktion etwas abgeklungen war, wurde unter Feuchtheitsausschluss auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Auflösung des Natriums erhitzt. Dann wurden 15 cm³ Wasser zugegeben, eine halbe Stunde offen erhitzt und nach Zugabe von weiteren 20 cm³ Wasser im Vakuum völlig vom Alkohol befreit, wobei ein Teil des Materials ausfiel. Hierauf wurde oftmals mit Äther ausgeschüttelt, wozu fast zwei Liter nötig waren. Die Auszüge wurden mit Wasser und Soda gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 1,2 g.

Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurden 0,3 g farbloser Krystalle erhalten, die bei 240—247° korr. schmolzen. Die Verarbeitung der Mutterlaugen wird weiter unten beschrieben. Aus den alkalischen Lösungen liess sich 1 g Ausgangssäure (III) regenerieren.

Das Triol wurde zur Reinigung ins Diacetat übergeführt. 95 mg des obigen Triols wurden in 3,5 cm³ Pyridin gelöst, mit 2 cm³ Acetanhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, stark eingeeengt und mit Pentan versetzt. Es wurden 61 mg nadelförmige Krystalle vom Smp. 158—160° erhalten. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Die farblosen Nadeln schmolzen dann bei 159—160° korr.

Sie wurden eine Stunde bei 85° und 0,001 mm getrocknet.

3,600 mg Subst. gaben 9,45 mg CO₂ und 3,00 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,58 „ 9,32%

Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = -65,3^\circ \pm 1,5^\circ$.

c = 1,976 in Aceton; 20 mg Subst. zu 1,012 cm; l = 1 dm; $\alpha_D^{20} = -1,30^\circ \pm 0,02^\circ$.

Hierauf wurde der Rest des Triols zusammen mit den Mutterlaugen sowie mit den niedriger schmelzenden Mutterlaugen des obigen Acetats analog acetyliert. 1 g dieses rohen Acetylierungsproduktes wurde in 100 cm³ einer Mischung von Benzol und Pentan (1:1) gelöst und über eine Säule von 35 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographiert. Es wurde zuerst 16 mal mit je 100 cm³ derselben Mischung nachgewaschen (gibt die Fraktionen 1—16). Dann wurde 26 mal mit je 100 cm³ abs. Benzol (Fraktionen Nr. 17—42) und schliesslich 12 mal mit je 100 cm³ abs. Äther gewaschen (gibt Fraktionen Nr. 43—54).

Die Fraktionen 1—6 gaben nach dem Eindampfen und Lösen in etwas Pentan beim Stehen farblose Blättchen, die bei 157—159° schmolzen. Diese wurden vereinigt, sie wogen 341 mg und wurden zusammen nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Sie schmolzen hierauf bei 160—161°, liessen sich im Hochvakuum bei 140° Blocktemperatur unzersetzt sublimieren und gaben mit Tetranitromethan deutliche Gelbfärbung. Bei der Mischprobe mit dem oben beschriebenen Diacetat des Triols (V) wurde eine starke Erniedrigung erhalten.

3,607 mg Subst. gaben 9,72 mg CO₂ und 3,02 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,63%

Gef. „ 73,49 „ 9,37%

Die Analyse stimmt somit auf das Mono-acetat eines Pregnentriols. Durch alkalische Verseifung wurde der freie Alkohol daraus bereitet, der nach Umkrystallisieren aus Aceton bei 180—183° korr. schmolz. Auf eine weitere Untersuchung wurde verzichtet.

Die Fraktionen Nr. 7—16 gaben sehr wenig Material, das vernachlässigt wurde. Die folgenden Fraktionen 21—54 gaben alle das oben beschriebene, in Nadeln krystallisierende Diacetat des Triols (V).

Reines Triol (V) aus dem Diacetat. 112 mg Diacetat wurden mit einer Lösung von 100 mg Kaliumhydroxyd in 5 cm³ Methanol eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Kohlendioxyd neutralisiert, im Vakuum stark eingengt und 6 mal mit je 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung wurde stark eingengt, worauf sich 90 mg krystallisiertes Triol ausschieden, das bei 243—245° korr. schmolz.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der E. T. H. Zürich (Leiter Priv. Doz. Dr. M. Furter) teils von Hrn. Dr. O. Schwarzkopf, Paris, ausgeführt.

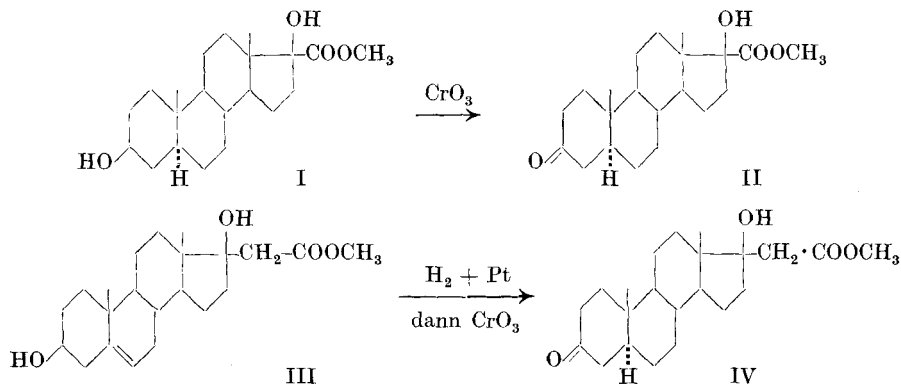
Organisch-chemisches Laboratorium der E.T.H. Zürich
und Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

90. Notiz über 3-Keto-17(α)-oxy-aetio-allo-cholansäure-methylester und Androstan-ol-(17 α)-on-(3)-essigsäure-(17)-methylester

von K. Gätzl.

(I. IV. 39.)

Zu Vergleichszwecken wurde der 3-Keto-17(α)-oxy-aetio-allo-cholansäure-methylester (II) sowie der Androstan-ol-(17 α)-on-(3)-essigsäure-(17)-methylester (IV) benötigt.



(II) liess sich leicht aus dem 3(β),17(α)-Dioxy-aetio-allo-cholansäure-methylester (I)¹⁾ durch Oxydation mit Chromsäure bei Zimmertemperatur bereiten. Der Ester (IV) wurde aus dem Δ^5 -3(β),17(α)-Dioxy-androsten-essigsäure-(17)-methylester (III)²⁾ durch Hydrierung

¹⁾ K. Miescher, A. Wettstein, Helv. **22**, 112 (1939).

²⁾ Vgl. Engl. Patent 483670 (erteilt 25. April 1938). Die eigene Herstellung wird später beschrieben.