

getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers im Vakuum wurde der Ester zuerst zweimal aus Methanol-Wasser, dann zweimal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 172—174°. Die Mischprobe mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Methylester der aus Cassain gewonnenen Dioxy-cassansäure gab keine Schmelzpunkterniedrigung.

3,750 mg Subst. gaben 9,840 mg CO₂ und 3,410 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₆ O ₄	Ber. C 71,55	H 10,30%
	Gef. „ 71,61	„ 10,18%

$[\alpha]_D^{20} = 0^0 (\pm 1^0)$ (in 95-proz. Äthylalkohol; $c = 1$)¹⁾

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *Hans Gubser*) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

92. Über Steroide

(26. Mitteilung)²⁾

21-Acetoxy-pregnan-3,20-dion und 21-Acetoxy-allo-pregnan-3,20-dion durch Hydrierung von Desoxy-corticosteron-acetat

von A. Wettstein und F. Hunziker.

(14. V. 40).

Im Verlaufe unserer Arbeiten in der Steroidreihe schien uns eine Untersuchung der partiellen katalytischen Hydrierung von Desoxy-corticosteron-acetat (I) von Interesse. Bei der Absättigung lediglich der Kohlenstoff-Doppelbindung solcher Cholestenon-artig gebauter Verbindungen ist die Möglichkeit der Entstehung von zwei Stereoisomeren gegeben, in denen die Ringe A und B in cis- bzw. trans-Stellung verknüpft sind. Normalerweise entsteht bei der katalytischen Hydrierung ausschliesslich oder überwiegend die erste Form, d. h. eine Verbindung der Pseudo-Cholestan-(Koprosterin-, Cholansäure-) Reihe³⁾. In mehreren Fällen, so beim Testosteron, Androstendion und Progesteron, wurden aber unter denselben Reduktionsbedingungen bevorzugt Verbindungen der trans-(Cholestan-, allo-Cholansäure-) Reihe⁴⁾ erhalten. Dies war insbesondere auch bei den in 11-Stellung

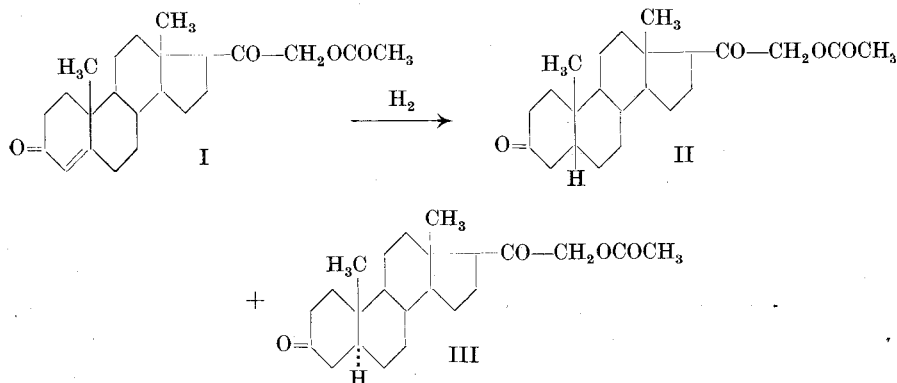
¹⁾ Das Vergleichspräparat aus der Cassainreihe zeigte in Äthylalkohol ebenfalls keine Drehung.

²⁾ 25. Mitteilung s. *Helv.* **23**, 400 (1940).

³⁾ S. u. a. *H. Grasshof*, *Z. physiol. Ch.* **223**, 249 (1934); *L. Ruzicka*, *H. Brüngger*, *E. Eichenberger* und *J. Meyer*, *Helv.* **17**, 1407 (1934); *A. Butenandt* und *L. Mamoli*, *B.* **68**, 1854 (1935); *J. Sawlewicz* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 992 (1937).

⁴⁾ *A. Butenandt*, *K. Tscherning* und *G. Hanisch*, *B.* **68**, 2097 (1935); *A. Butenandt* und *G. Fleischer*, *B.* **68**, 2094 (1935).

substituierten aus Nebennieren isolierten Stoffen bzw. ihren Derivaten der Fall¹⁾²⁾. Die erzielten Ergebnisse lassen schliessen, dass die im Steroidgerüst vorhandenen Substituenten (z. B. in 11-, 12- oder 17-Stellung) den Verlauf der katalytischen Hydrierung³⁾ der Doppelbindung massgebend beeinflussen.



Zur Hydrierung des Desoxy-corticosteron-acetats (I) verwendeten wir einen Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator⁴⁾. *Ruzicka* und *Müller*⁵⁾ hatten gezeigt, dass beim Arbeiten in Pyridin die α, β -ungesättigte Ketongruppierung des 17-Äthynyl-testosterons sehr langsam angegriffen wird, so dass eine partielle Hydrierung der Acetylengruppe möglich ist⁶⁾. Als wir Desoxy-corticosteron-acetat in alkoholischer Lösung reduzierten, so fand unter der Wirkung des Palladium-Calciumcarbonat-Katalysators rasche Hydrierung statt die asymptotisch abnahm und nach 5 Stunden und nach Aufnahme von genau 1 Mol Wasserstoff zum Stillstand kam. Die Aufarbeitung ergab eine kleine Menge eines in Aceton ziemlich schwerlöslichen Produktes, das in reinem Zustande feine glänzende Nadeln vom Smp. 197—199° bildete. Es reduzierte Silber-diammin-Lösung, aber

¹⁾ *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 817 (1937); **21**, 161, 828 (1938). (Die Beschreibung der Hydrierung von Desoxy-corticosteron-acetat auf S. 169 dieser Arbeit beruht nach einer Privatmitteilung von Herrn Prof. *Reichstein* auf Irrtum. Tatsächlich wurde dort Δ^5 -3-Oxy-21-acetoxy-pregnen-20-on hydriert, wie im theoretischen Teil S. 163 angegeben.)

²⁾ *E. C. Kendall*, *H. L. Mason*, *W. M. Hoehn* und *B. F. McKenzie*, *J. Biol. Chem.* **120**, 719 (1937).

³⁾ Über Hydrierung mit naszierendem Wasserstoff (Natrium und Amylalkohol) siehe z. B. *O. Diels* und *E. Abderhalden*, *B.* **39**, 884 (1906), über biochemische Hydrierung die Übersicht von *F. G. Fischer*, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe* **3**, 53 (1939).

⁴⁾ *M. Busch* und *H. Stöve*, *B.* **49**, 1063 (1916).

⁵⁾ *L. Ruzicka* und *P. Müller*, *Helv.* **22**, 755 (1939).

⁶⁾ Auch Testosteron-propionat und das von uns neu hergestellte Δ^4 -17 α -Oxy-20, 21-oxido-pregnen-3-on nahmen unter denselben Bedingungen nur langsam und unvollständig Wasserstoff auf.

langsamer als Desoxy-corticosteron-acetat, und erwies sich nach Analyse, Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit 21-Acetoxy-*allo*-pregnan-3,20-dion (III), das von *Reichstein* und *von Euw*¹⁾ kürzlich aus der entsprechenden ätio-Säure aufgebaut wurde. Erwartungsgemäss zeigte es keine selektive Absorption in einem Spektralbereich von 5000 bis 2200 Å²⁾. Die beiden Ketogruppen liessen sich durch Überführung in ein gut krystallisiertes Dioxim vom Smp. 212—214° nachweisen.

In den Mutterlaugen des Hydrierungsgemisches war als Hauptprodukt eine in Aceton leichter lösliche Substanz enthalten, die durch wiederholte fraktionierte Krystallisation rein gewonnen werden konnte und dann in Nadeln vom Smp. 152—154° krystallisierte. Sie reduzierte ebenfalls langsam Silbersalzlösung und ergab gleichfalls auf ein Dihydroprodukt stimmende Analysen. Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und optischer Drehung erwies sie sich identisch mit dem von *Reichstein* und *Fuchs*³⁾ soeben aus ätio-Lithocholsäure sowie 3 β -Oxy-ätiolcholsäure aufgebauten 21-Acetoxy-pregnan-3,20-dion (II). Trotzdem die Konstitution also nicht zweifelhaft sein kann, gelang es nicht, ein krystallines Oxim oder Semicarbazon herzustellen.

Andere Reaktionsprodukte wurden nicht gefunden. Bei der katalytischen Hydrierung des Desoxy-corticosteron-acetats wird also unter den von uns angewandten Bedingungen zuerst und ausschliesslich die Doppelbindung abgesättigt unter überwiegender Bildung des Produktes mit Koprostan-Konfiguration.

Die beiden Hydrierungsprodukte, das 21-Acetoxy-pregnan-3,20-dion sowie auch das 21-Acetoxy-*allo*-pregnan-3,20-dion, wurden in täglichen Dosen von 2 mg von Hrn. Dr. *Tschopp* in unserer biologischen Abteilung an epinephrektomierten Ratten geprüft. Sie besitzen keine lebenserhaltende Wirkung. Durch Absättigung der 4,5-ständigen Kohlenstoff-Doppelbindung im Desoxy-corticosteron verschwindet also seine Nebennierenrinden-Hormon-Wirksamkeit. Schon früher wurde berichtet⁴⁾, dass bei Hydrierung von Corticosteron, Dehydro-corticosteron und 17-Oxy-dehydro-corticosteron unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff ihre Wirkung verloren geht. Nähere Angaben, insbesondere über die entstehenden Verbindungen, lagen allerdings nicht vor.

1) *T. Reichstein* und *J. von Euw*, *Helv.* **22**, 1209 (1939).

2) Die spektrographische Untersuchung verdanken wir Hrn. P. D. Dr. *F. Almasy*.

3) *T. Reichstein* und *H. G. Fuchs*, *Helv.* **23**, 658 (1940). Wir sind Herrn Prof. *Reichstein* für die Übermittlung des Manuskriptes dieser gleichzeitig erscheinenden Arbeit sowie für die Substanz-Vergleichsproben sehr zu Dank verpflichtet.

4) *E. C. Kendall*, *H. L. Mason*, *W. M. Hoehn* und *B. F. McKenzie*, *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* **12**, 136 (1937); *J. Biol. Chem.* **119**, *Sci. Proceedings* lvi (1937).

Experimenteller Teil¹⁾.

Hydrierung von Desoxy-corticosteron-acetat in Alkohol.

5 g Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator (2% Pd)²⁾ wurden in 50 cm³ Feinsprit vorhydriert. Darauf gab man eine Lösung von 5 g Desoxy-corticosteron-acetat in 75 cm³ Feinsprit zu und schüttelte weiter in Wasserstoffatmosphäre. Nach 105 Minuten waren 240 cm³ Wasserstoff aufgenommen, nach 300 Minuten 260 cm³. Hier setzte die Wasserstoffaufnahme aus. Der theoretische Verbrauch (1 Mol Wasserstoff auf 1 Mol Substanz) berechnet sich zu 301 cm³ (0°, 760 mm Hg) resp. 268 cm³ (Ortsbedingungen).

Der Katalysator wurde nun abgesaugt, mit Alkohol nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Die 4,75 g feinkrystalliner Rückstand waren offensichtlich uneinheitlich: Eine Schmelzprobe schmolz von 100—140°. Chromatographie nach der Durchlaufmethode ergab keine glatte Trennung.

Da bei der Hydrierung in Alkohol in Gegenwart von Calciumcarbonat möglicherweise beträchtliche Verseifung eingetreten war, wurden 3,12 g des Rohproduktes durch 24-stündiges Stehen mit 15 cm³ Acetanhydrid und 20 cm³ Pyridin bei Zimmertemperatur nachacetyliert. Nach dem Eindampfen im Vakuum nahm man das Acetylierungsgemisch in Äther-Essigester auf, wusch die Lösung mit 2-n. Sodalösung, 2-n. Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde nach dem Dreieckverfahren aus Aceton umkrystallisiert, die leichter löslichen Anteile aus Aceton-Äther. Dabei wurden aus den schwerer löslichen Anteilen 0,61 g 21-Acetoxy-allo-pregnan-3,20-dion (III) erhalten, die in feinen glänzenden Nadeln krystallisierten und rein bei 197—199° schmolzen. Sie zeigten keine Schmelzpunktserniedrigung mit einem gleich schmelzenden von *Reichstein* und *von Euw*³⁾ auf anderem Wege hergestellten Präparat.

Nach 8-stündigem Trocknen bei 100° unter einem Druck von 0,02 mm Hg wurden folgende Analysenzahlen erhalten:

4,144 mg Subst. gaben 11,19 mg CO₂ und 3,35 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₄	Ber. C 73,76	H 9,15%
	Gef. „ 73,69	„ 9,05%

$[\alpha]_D = +115^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,999$ in Chloroform).

Oxim: 50 mg des 21-Acetoxy-allo-pregnan-3,20-dions wurden mit 150 mg Hydroxylamin-acetat in 15 cm³ Äthanol 8 Stunden gekocht. Das Oxim fiel nach dem Konzentrieren im Vakuum und Verdünnen mit Wasser als feinkrystallines Pulver aus. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol-Wasser und Auswaschen des Nieder-

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuum-Röhrchen bestimmt.

²⁾ *M. Busch* und *H. Stöve*, B. **49**, 1063 (1916).

³⁾ *T. Reichstein* und *J. von Euw*, Helv. **22**, 1209 (1939).

schlages mit Äthanol-Wasser 1:1 und Äther zeigte es einen Zersetzungspunkt von 212—214° unter Braunfärbung. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 80° unter einem Druck von 0,02 mm Hg getrocknet.

3,475 mg Subst. gaben 0,227 cm³ N₂ (24°, 728 mm)

C₂₃H₃₆O₄N₂ Ber. N 6,93 Gef. N 7,19%

Aus den leichter löslichen Anteilen des nachacetylierten Gemisches wurden 1,62 g einer in reinstem Zustande bei 153—154° schmelzenden Substanz gewonnen. Diese liess sich durch Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung als 21-Acetoxy-pregnan-3,20-dion (II) identifizieren, das von *Reichstein* und *Fuchs*¹⁾ soeben auf anderem Wege erhalten wurde. Zur Analyse trocknete man 20 Stunden bei 100° unter einem Druck von 0,01 mm Hg.

3,611; 3,931 mg Subst. gaben 9,73; 10,60 mg CO₂ und 2,90; 3,15 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,53; 73,59 „ 8,98; 8,97%

$[\alpha]_D^{21} = +108^0 \pm 2^0$ ($c = 0,995$ in Chloroform)

$([\alpha]_D^{17,5} = +109,0 \pm 4^0$ für Präparat *Reichstein*.)

Durch weiteres Fraktionieren der Mutterlaugen wurden uneinheitliche und klebrige Produkte erhalten, die neben den beiden ringhydrierten Verbindungen noch Zersetzungsstoffe enthielten.

Die Analysen wurden in unserer analytischen Abteilung durch Hrn. Dr. *Gysel* ausgeführt.

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

93. Etudes sur les matières végétales volatiles XI²⁾.

Sur la constitution de la β-vétivone

par *Alexandre St. Pfau* † et *Pl. A. Plattner*³⁾.

(17. V. 40.)

Dans une première communication⁴⁾, nous avons démontré que l'essence de vétiver contient en quantité très appréciable des cétones sesquiterpéniques de la composition C₁₅H₂₂O. Ces cétones forment en partie des semicarbazones cristallisées. Il a été possible d'en isoler par un fractionnement assez long une semicarbazone homogène d'une

¹⁾ *T. Reichstein* und *H. Fuchs*, *Helv.* **23**, 658 (1940).

²⁾ Xème communication, *Helv.* **22**, 640 (1939).

³⁾ La partie expérimentale de ce travail a été terminée en automne 1936.

⁴⁾ *Pfau* et *Plattner*, *Helv.* **22**, 640 (1939).