

54. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

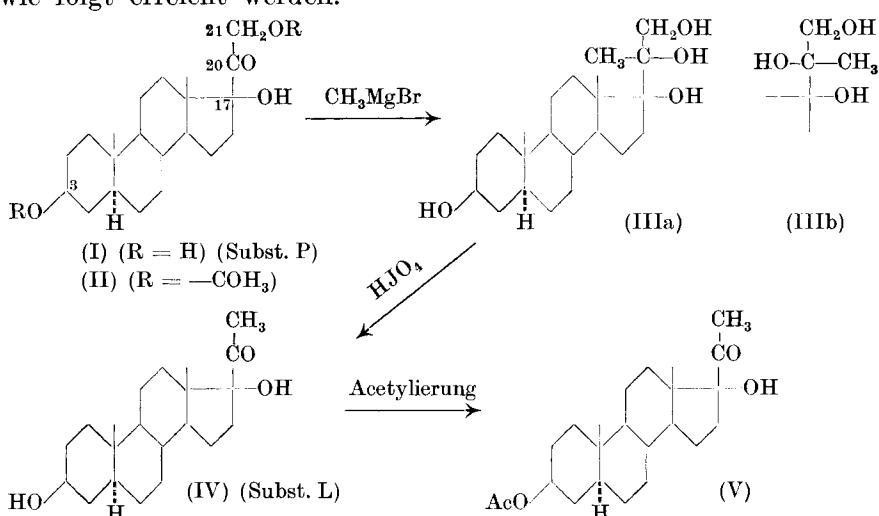
48. Mitteilung¹).

Teilsynthese der Substanz L

von J. von Euw und T. Reichstein.

(25. III. 41.)

Die in vorstehender Mitteilung beschriebene Teilsynthese von Substanz P (I) versetzte uns in die Lage, einen schon lange geplanten Versuch zur Überführung dieses Stoffes in Substanz L (IV) durchzuführen. Ein früherer Versuch²), die 21-ständige Hydroxylgruppe von Substanz P über den Toluolsulfo-ester und das Jodid reduktiv zu entfernen, hatte keinen Erfolg. Nun konnte dieses Ziel indirekt wie folgt erreicht werden.



Substanz P (I) wurde in Form ihres bequemer zugänglichen Diacetats (II) mit Methyl-magnesium-bromid umgesetzt. Dabei trat teilweise lediglich Verseifung der Acetatgruppen ein, zur Hauptsache entstand jedoch ein Triol oder ein Gemisch von zwei stereoisomeren Triolen (IIIa) und (IIIb). Das Reaktionsgemisch wurde nicht getrennt, sondern direkt der Oxydation mit Perjodsäure unterworfen. Aus dem in kleiner Menge anwesenden Ausgangsmaterial (I) entstand dabei in bekannter Weise³) etwas $3\beta,17\beta$ -Dioxy-allo-äthio-cholansäure, zur Hauptsache wurde jedoch eine Neutralsubstanz erhalten, die offenbar aus den zwei Triolen (IIIa) und (IIIb) entstanden war und

¹) 47. Mitteilung, vgl. J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **24**, 401 (1941).

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

³) T. Reichstein, K. Gätzi, Helv. **21**, 1185 (1938).

die sich als identisch mit der aus Nebennieren isolierten¹⁾ Substanz L (IV) erwies. Sie wurde durch ihr 3-Monoacetat (V) charakterisiert. Die genannte Reaktionsfolge stellt die erste Teilsynthese von Substanz L dar. Das als Ausgangsmaterial verwendete P-Diacetat (II) war teilsynthetisch aus *t*-Androsteron bereitetes Material.

Bemerkenswert ist die weitgehend selektive Einwirkung der Perjodsäure auf das Triol (III). Glyceringruppierungen in der Seitenkette eines Pregnan-Derivates führen sonst zu völligem Abbau bis zur 17-Ketostufe²⁾. Ein solcher Abbau wird hier durch die Methylgruppe in C₂₀ verhindert. Von den zwei Angriffsmöglichkeiten findet vorzugsweise nur Spaltung zwischen C₂₀ und C₂₁ statt. Ist die Spaltung zwischen der primären und tertiären Hydroxylgruppe einmal erfolgt, so unterbleibt eine weitere Einwirkung, da (IV) gegen Perjodsäure beständig ist.

Wir danken der *Ciba* in Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen und der *N. V. Organon*, Oss (Holland) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-on-(20) (Substanz L) (IV) aus Allo-pregnан-triol-(3 β ,17 β ,21)-on-(20) (Substanz P) (I).

0,5 g Magnesiumspäne wurden im Vakuum getrocknet, mit wenig Jod aktiviert und noch warm in einem mit Rückflusskühler versehenen Rundkolben mit 5 cm³ absolutem Äther bedeckt. Vermittelst eines durch den Kühler eintauchenden Glasrohrs wurde Methylbromid eingeleitet, das vorher eine Waschflasche mit etwas konz. Schwefelsäure passiert hatte. Nachdem alles Magnesium gelöst war, wurde das Gaseinleitungsrohr entfernt, die Mischung auf dem Wasserbad zum Sieden gebracht und die Lösung von 38 mg P-Diacetat (II) in 10 cm³ absolutem Toluol einlaufen gelassen. Hierauf wurde das Kühlwasser abgestellt, so dass der vorhandene Äther abdestillieren konnte und die Mischung, in der sich ein weisser Niederschlag gebildet hatte, noch 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Dann wurde abgekühlt, mit gesättigter Ammoniumchloridlösung zerlegt und zweimal mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Toluol-Äther-Lösung wurde mit wenig konz. Ammoniumchlorid, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es verblieb ein krystallisierter Rückstand von 37 mg. Eine Probe desselben zeigte, in wenig Methanol gelöst, auf Zusatz von alkalischer Silber-diamminlösung noch merkliches Reduktionsvermögen.

Die genannten 37 mg wurden in 2 cm³ Dioxan gelöst, mit der Lösung von 40 mg Perjodsäure in 0,2 cm³ Wasser und 2 cm³ Dioxan versetzt und 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann

¹⁾ T. Reichstein, Helv. **19**, 1107 (1936); T. Reichstein, K. Gätzi, Helv. **21**, 1497 (1938).

²⁾ T. Reichstein, Helv. **19**, 402 (1936).

wurden 2 cm³ Wasser zugegeben, die Lösung im Vakuum auf 2 cm³ eingeeengt und zweimal mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit etwas Wasser, dann dreimal mit kleinen Portionen Soda-lösung ausgezogen, wiederum zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Sie hinterliess 24 mg Neutralsubstanz. Aus den Sodalösungen, die teilweise unlösliches Natriumsalz suspendiert enthielten, wurde durch Zusatz von Salzsäure und Ausäthern 10 mg Säure gewonnen. Diese krystallisierte sofort und schmolz nach dem Waschen mit etwas Äther bei 260—265° (Zers.). Der mit Diazomethan bereitete Methylester schmolz bei 238—240°. Die Mischprobe mit 3 β ,17 β -Dioxy-allo-äthio-cholansäure-methylester gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die 24 mg Neutralsubstanz waren ebenfalls krystallisiert und schmolzen roh bei etwa 250°. Sie wurden in 0,2 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,1 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (25 mg) wurde über eine Säule von 750 mg Aluminiumoxyd (Merck, standardisiert nach Brockmann) nach der Durchlaufmethode chromatographisch gereinigt. Die Eindampfrückstände der mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther (2 : 1) erhaltenen Eluate krystallisierten. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden 6 mg analysenreiner Krystalle vom Smp. 190—191° erhalten, sowie noch 3 mg etwas tiefer schmelzendes Material. Bei rascher Krystallisation oder bei Anwesenheit von etwas Aceton wurden Nadeln, bei langsamer Krystallisation aber Blättchen erhalten. Der Schmelzpunkt beider Formen war gleich. Die Mischprobe mit L-Acetat aus Nebennieren gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Naturprodukt gab bei der Krystallisation ebenfalls Nadeln oder Blättchen, je nach den oben angegebenen Bedingungen. Die spez. Drehung des synthetischen Materials betrug: $[\alpha]_D^{13} = +14,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,6116$ in Aceton).

6,193 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{13} = +0,09^\circ \pm 0,02^\circ$

Für das Naturprodukt¹⁾ vom Smp. 191—192° wurde seinerzeit gefunden: $[\alpha]_D^{21} = +14,8^\circ \pm 2^\circ$ (Aceton). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

2,342 mg Subst. gaben 6,275 mg CO₂ und 2,03 mg H₂O
C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,37 H 9,64%
Gef. „, 73,12 „, 9,70%

Die Mikroanalyse wurde von Hrn. Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ T. Reichstein, K. Gätzi, Helv. 21, 1497 (1938). Das dort beschriebene L-Acetat aus Nebennieren hatte bei der Analyse einen zu tiefen C-Wert geliefert. Die hier wieder-gegebenen Werte für das synthetische, aber völlig identische Material zeigen, dass es sich damals lediglich um einen Analysenfehler gehandelt hat.