

Reaktionsprodukt zweimal mit Wasser, hierauf zweimal mit verdünnter Natronlauge und nachher nochmals mit Wasser gewaschen, in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Äthers im Vakuum destillierte man den Rückstand im Vakuum. Unter 12 mm ging nach einem geringen Vorlauf das Mercaptol bei 154° über. Schwach gelbliches Öl von unangenehmem Geruch. Ausbeute 13 g.

$C_9H_{16}S_3$	Ber. C 46,08	H 7,73	S 46,16%
	Gef. „ 45,75	„ 7,66	„ 46,07%

Thiophan-sulfon-3-diäthylsulfon (Formel IX).

Zu einer Lösung von 3,5 g Thiophan-3-on-diäthyl-mercaptop, gelöst in 10 cm<sup>3</sup> Benzol, wurde eine Lösung von 7,0 g Kaliumpermanganat, gelöst in 200 cm<sup>3</sup> Wasser und 6,5 g konz. Schwefelsäure, zugesetzt und das Gemisch 3 Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Die wässrige Schicht war dann farblos geworden. Man nutschte den ausgefallenen Niederschlag, bestehend aus Braunstein und dem Trisulfon ab und extrahierte ihn mit Aceton in einem Extraktionsapparat. Aus der Acetonlösung wurde das gebildete Sulfon nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels in Blättchen kristallisiert erhalten. Aus der Benzolschicht, welche von der wässrigen Phase abgetrennt worden war, konnte dieselbe Verbindung nach dem Abdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt der Verbindung bei 197°.

$C_9H_{16}O_6S_3$	Ber. C 31,54	H 5,28	S 31,60%
	Gef. „ 31,67	„ 5,26	„ 32,17%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 150. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe

70. Mitteilung <sup>1)</sup>.

### Teilsynthese des Corticosterons

von J. von Euw, A. Lardon und T. Reichstein.

(4. VII. 44.)

Vor kurzem beschrieben wir die Synthese des 11-Dehydrocorticosterons (XV)<sup>2)</sup>, womit erstmals die künstliche Bereitung eines Nebennierenrindenhormons mit Sauerstoff in 11-Stellung bewerkstelligt war. Zum Aufbau der Ketol-Seitenkette konnte dabei die bewährte Diazoketonmethode verwendet werden. Für die hier beschriebene Teilsynthese des Corticosterons (VIII) war diese Methode jedoch wenig geeignet, da eine 11-ständige Hydroxylgruppe sich nur sehr schwer durch Veresterung schützen lässt und in freiem Zustand bei der in der Ätiosäurestufe notwendigen Behandlung mit Thionylchlorid abgespalten wird<sup>3)</sup>. Von den verschiedenen anderweitigen

<sup>1)</sup> 69. Mitteilung vgl. E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. **27**, 948 (1944).

<sup>2)</sup> A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 747 (1943).

<sup>3)</sup> Vgl. E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. **26**, 558 (1943).

Möglichkeiten zum Aufbau der Ketol-Seitenkette wählten wir die Bleitetra-acetat-Methode von *Dimroth* und *Schweizer*<sup>1)</sup>. Diese Forscher zeigten, dass aus Aceton beim Erwärmen mit Bleitetra-acetat in Eisessig Acetoxy-aceton sowie symm. Diacetoxy-aceton entstehen; ähnlich reagieren andere Ketone sowie Stoffe mit aktivierten Methyl- oder Methylengruppen. *Ehrhart* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> haben die Reaktion erstmals auf Pregnanderivate angewandt und gefunden, dass sich Pregnen-(5)-ol-(3 $\beta$ )-on-(20)-acetat (I) auf diesem Wege leicht in Pregnen-(5)-diol-(3 $\beta$ , 21)-on-(20)-diacetat (II) überführen lässt, was von *Reichstein* und *Montigel*<sup>3)</sup> bestätigt werden konnte. Für den Aufbau der Ketol-Seitenkette in Stoffen vom Typus (IV) und (VIII), also mit  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigter Ketogruppe in Ring A ist diese Methode allerdings nicht direkt brauchbar. Im Gegensatz zu den Angaben der ersten Mitteilung von *Ehrhart* und Mitarbeitern<sup>2)</sup> sowie eines englischen Patentes<sup>4)</sup> lassen sich aus Progesteron (III) nur Spuren von Desoxy-corticosteron-acetat (IV) erhalten<sup>5)</sup>. Zur Hauptsache entstehen andere Stoffe, von denen einige von *Ehrhart* und Mitarbeitern in einer zweiten Mitteilung<sup>6)</sup> beschrieben sind und die vermutlich eine Acetoxygruppe in 2-Stellung enthalten. Dies wird durch die Ergebnisse eines Modellversuchs mit Cholestenon gestützt<sup>7)</sup>. Die Acetoxylierung findet hier bestimmt in 2-Stellung statt, und zwar eher leichter als diejenige in 21-Stellung<sup>8)</sup>. 3-Ketosteroide ohne Doppelbindung in 4-Stellung reagieren, wie sich aus einem unpublizierten Modellversuch mit 3-Keto-12 $\beta$ -acetoxy-cholansäure-methylester ergab, noch unübersichtlicher. Aber auch die eingangs erwähnten 3-Acetoxyverbindungen (z. B. II) sind für eine weitere Umformung ungeeignet, da die 3-ständige Acetoxygruppe sich nicht in einfacher Weise partiell verseifen lässt<sup>9)</sup>.

<sup>1)</sup> O. Dimroth, R. Schweizer, B. 56, 1375 (1923).

<sup>2)</sup> G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller, Z. angew. Ch. 52, 363 (1939).

<sup>3)</sup> T. Reichstein, C. Montigel, Helv. 22, 1212 (1939).

<sup>4)</sup> Englisches Patent 502 474 der I. G. Farbenindustrie A.G.

<sup>5)</sup> Nach Reichstein und Montigel<sup>10)</sup> lassen sich durch chromatographische Trennung weniger als 3% gewinnen. Mit Hilfe der im genannten englischen Patent beschriebenen Massnahmen wird überhaupt kein Desoxy-corticosteron erhalten, sondern ein Krystallinat, das nur zufällig ungefähr wie dieses schmilzt und auch reduzierende Eigenschaften besitzt.

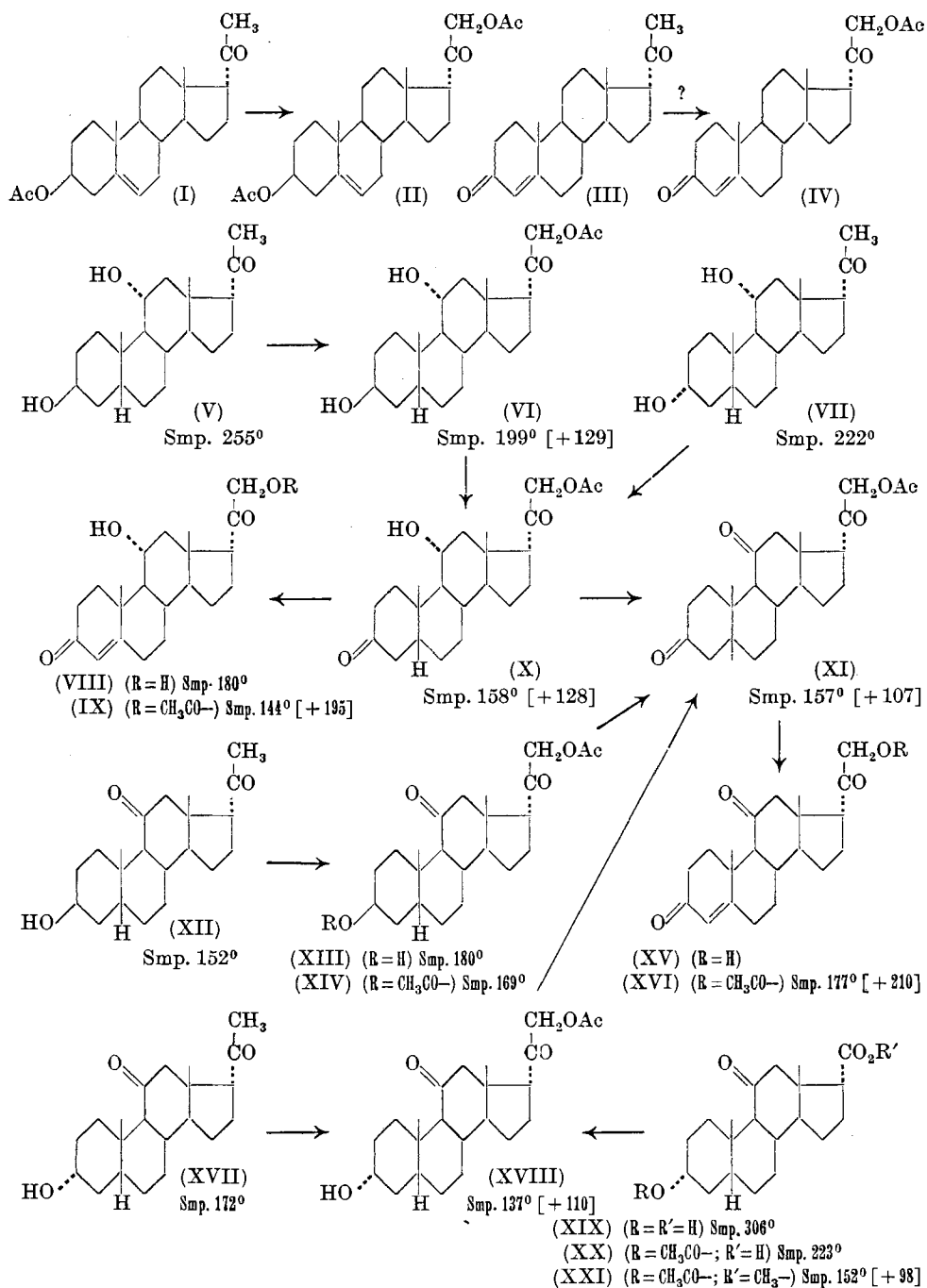
<sup>6)</sup> G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller, B. 72, 2035 (1939) isolierten aus dem Reaktionsgemisch ein Dioxy- sowie zwei Monooxy-progesterone, aber kein Desoxy-corticosteron.

<sup>7)</sup> E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. 27, 948 (1944).

<sup>8)</sup> Demnach dürften aus Progesteron (III) zur Hauptsache 2-Acetoxy- und 2,21-Diacetoxy-progesteron entstehen; in kleiner Menge ausser dem genannten Desoxy-corticosteron-acetat (IV) wahrscheinlich noch etwas 2,17 $\beta$ , 21-Triacetoxy-progesteron.

<sup>9)</sup> Die 21-ständige muss natürlich geschützt bleiben, wenn man die weitere Umformung des Ringes A durchführen will.

<sup>10)</sup> T. Reichstein, C. Montigel, Helv. 22, 1212 (1939).



Die nach dem Smp. in eckigen Klammern befindlichen Zahlen geben den auf ganze Grade auf- oder abgerundeten Wert der spez. Drehung für Natriumlicht in Aceton an.

Wir versuchten daher, ob sich das kürzlich beschriebene<sup>1)</sup> Pregnandiol-(3 $\beta$ ,11 $\alpha$ )-on-(20) (V) bzw. sein Epimeres (VII), also Stoffe mit freien Oxygruppen, als Ausgangsmaterial benutzen lassen. Die Aussichten auf Erfolg waren zunächst gering, da es bekannt ist, dass freie OH-Gruppen von Pb(OAc)<sub>4</sub> in Eisessig leicht acetyliert<sup>2)</sup> oder oxydiert<sup>3)</sup> werden. Bei den Vorversuchen trat dieser unerwünschte Reaktionsverlauf auch prompt ein, d. h. aus (V) wurde in erster Linie<sup>4)</sup> etwas (XIV) gebildet. Die sonst so träge 11-ständige Hydroxylgruppe ist also gegen die oxydierende Wirkung des Bleitetraacetats besonders empfindlich<sup>5)</sup>. Schliesslich gelang es, Bedingungen zu finden<sup>6)</sup>, unter denen sich die Überführung von (V) in Pregnan-triol-(3 $\beta$ ,11 $\alpha$ , 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VI) mit besserer Ausbeute bewerkstelligen liess. Partielle Oxydation von (VI) mit Aluminiumphenolat<sup>7)</sup> und Aceton lieferte das Pregnandiol-(11 $\alpha$ ,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21) (X). Derselbe Stoff liess sich in gleicher Weise auch aus (VII)<sup>1)</sup> bereiten, wobei lediglich auf die Isolierung des Zwischenproduktes (entspr. VI) verzichtet wurde. (X) gab bei der Oxydation mit CrO<sub>3</sub> das bekannte Triketon (XI)<sup>8)</sup>. Durch Bromierung von (X) und Abspaltung von Bromwasserstoff lässt sich in bekannter Weise eine Doppelbindung einführen, wodurch Corticosteron-acetat (IX) entsteht. Es war zwar leicht, diesen Stoff in Krystallen vom richtigen Schmelzpunkt zu gewinnen, hingegen konnte erst nach chromatographischer Reinigung ein Präparat mit der richtigen spez. Drehung erhalten werden. Die Schwierigkeiten der völligen Reinigung werden dadurch verursacht, dass (IX) und (X) isomorph sind und bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung geben. Das chromatographisch gereinigte Material war in allen Eigenschaften mit dem aus natürlichem Corticosteron gewon-

<sup>1)</sup> J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **27**, 821 (1944).

<sup>2)</sup> Vgl. E. Montignie, Bl. [5] **1**, 1280 (1934).

<sup>3)</sup> Vgl. R. Criegee, Z. angew. Ch. **53**, 321 (1940); A. Stoll, J. Renz, A. Helfenstein, Helv. **26**, 648 (1943).

<sup>4)</sup> Nämlich dann, wenn Eisessig verwendet wurde, der noch Spuren von Essigsäureanhydrid enthielt.

<sup>5)</sup> Die auffallend leichte Oxydierbarkeit der 11 $\alpha$ -ständigen Hydroxylgruppe mit CrO<sub>3</sub> wurde bereits von J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **27**, 821 (1944) hervorgehoben. Eine 12 $\beta$ -ständige Hydroxylgruppe wird, wie wir feststellen konnten, von Pb(OAc)<sub>4</sub> erheblich schwerer oxydiert. So wird 3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\beta$ -oxy-cholensäure-methylester bei 20-stündigem Erwärmen mit Pb(OAc)<sub>4</sub> in Eisessig auf 55° überhaupt nicht angegriffen, bei 75° ist nach dieser Zeit erst ein kleiner Teil oxydiert.

<sup>6)</sup> Empfehlenswert ist die Benützung eines durch Destillation über CrO<sub>3</sub> sorgfältig gereinigten Eisessigs, der 1—2% Wasser, aber keine Spur von Acetanhydrid enthalten soll, sowie Einhaltung einer Temperatur von 55—58°. Der sonst ausgezeichnete Eisessig „Merck“ pro analysi ist für diesen Zweck unbrauchbar, da er offenbar Spuren von Anhydrid enthält.

<sup>7)</sup> Vgl. S. Kuwada, T. Joyama, J. pharm. Soc. Japan **57**, 247 (1937); C. **1938**, II, 1612. — H. Reich, T. Reichstein, Arch. int. Pharmacod. **65**, 415 (1941).

<sup>8)</sup> A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 747 (1943).

nenen Acetat<sup>1)</sup> identisch und lieferte bei der Verseifung mit  $\text{KHCO}_3$  in Methanol<sup>2)</sup> freies Corticosteron, das aus Aceton in den typischen dreieckigen Platten (vgl. Abbildung) krystallisierte. Eine Photographie von natürlichem Corticosteron ist früher<sup>3)</sup> publiziert worden. Auch nach den Analysenwerten, dem Schmelzpunkt und dem Mischschmelzpunkt waren die zwei Präparate identisch.

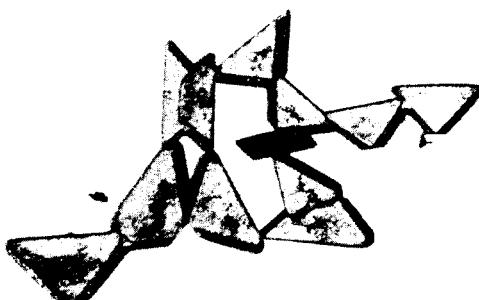


Fig. 1.  
Corticosteron (teilsynth.) aus Aceton (ca. 15fach).

In gleicher Weise lässt sich aus dem leichter zugänglichen (XII)<sup>4)</sup> das Pregnan-diol-(3 $\beta$ ,21)-dion-(11,20)-monoacetat-(21) (XIII) bereiten, dessen weitere Überführung in (XI) und 11-Dehydro-corticosteron (XV) bereits früher<sup>5)</sup> beschrieben wurde. Ganz analog wurde auch aus (XVII) das noch nicht beschriebene Pregnan-diol-(3 $\alpha$ ,21)-dion-(11,20)-monoacetat-(21) (XVIII) hergestellt, das zum Vergleich auch aus (XX) mit Hilfe der Diazoketonsynthese gewonnen wurde. Durch Oxydation mit  $\text{CrO}_3$  geht es leicht in (XI) über.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel, sowie der *Haco-Gesellschaft* Gümligen für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1)</sup> T. Reichstein, *Helv.* **20**, 953 (1937); T. Reichstein, C. W. Shoppee, *Helv.* **26**, 1316 (1943).

<sup>2)</sup> T. Reichstein, J. von Euw, *Helv.* **21**, 1181 (1938).

<sup>3)</sup> T. Reichstein, *Helv.* **20**, 953 (1937).

<sup>4)</sup> J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **27**, 821 (1944).

<sup>5)</sup> A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 747 (1943).

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ .

Pregnantriol-(3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VI).

0,52 g Pregnandiol-(3 $\beta$ ,11 $\alpha$ )-on-(20) (V) vom Smp. 255—260° und 1,15 g reines Bleitetra-acetat wurden mit 40 cm<sup>3</sup> gereinigtem 98—98,5-proz. Eisessig<sup>1)</sup> eingeschmolzen und 24 Stunden in einem Bad von siedendem Aceton auf 55° erhitzt, wobei während der ersten 2 Stunden bis zur Lösung der Krystalle oft geschüttelt werden musste. Hierauf wurde im Vakuum auf ca. 2 cm<sup>3</sup> eingedampft, der Syrup in viel Äther aufgenommen und die Lösung je zweimal mit wenig Wasser, Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen. Beim ersten Wasserzusatz trat reichliche Abscheidung von PbO<sub>2</sub> ein. Die über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,565 g Rückstand. Nach Aufnehmen in wenig Aceton-Äther liessen sich 0,17 g Ausgangsmaterial (V) gewinnen, das nach Zusatz von 30 mg analogen Materials einer erneuten Umsetzung mit Pb(OAc)<sub>4</sub> unterworfen wurde. Die vereinigten Mutterlaugen wurden zunächst aus Aceton-Äther fraktioniert krystallisiert, wobei noch etwas (V) (feine Blättchen) abgetrennt werden konnte. Die weitere Fraktionierung aus Äther unter Zusatz von etwas Petroläther lieferte Körner und Prismen vom Smp. 190—196°, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus wenig Äther analysenrein waren und bei 199—200° schmolzen (104 mg).

Die verbliebenen Krystallgemische (0,1 g) wurden über 3 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2)</sup> nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Die mit Benzol-Äther (von 4—20% Äthergehalt) eluierbaren Anteile (64 mg) lieferten beim Umkrystallisieren 23 mg reines (V). Zwei weitere Fraktionen (Benzol-Äther 7:3) lieferten Gemische, aus denen sich beim Umkrystallisieren aus Äther die feinen Blättchen von (V) am besten durch Abschwemmen von den schweren Körnern von (VI) trennen liessen. Die weiteren mit Benzol-Äther, sowie reinem Äther abgelösten Fraktionen (22 mg) lieferten noch 14 mg reines (VI). Analog wurden auch die amorphen Anteile der Mutterlaugen (370 mg) über 14 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert, wobei neben wenig Ausgangsmaterial (V) (ca. 10 mg) noch 45 mg reines (VI) gewonnen werden konnten. Total wurden somit aus 0,523 g (V) 65 mg reines (V) zurückerhalten sowie 163 mg reines (VI).

Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{14} = +129^\circ \pm 2^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{14} = +144,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,086$  in Aceton).

10,857 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = +1,40^\circ \pm 0,02^\circ$ ;  $\alpha_{5461}^{14} = +1,57^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,614 mg Subst. gaben 9,311 mg CO<sub>2</sub> und 2,977 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,25%
	Gef. „ 70,30	„ 9,22%

Die Substanz ist in Äther schwer löslich. Die Lösung in wenig reinem Methanol färbt sich auf Zusatz von alkalischer Silberdiamminlösung<sup>3)</sup> bei Zimmertemperatur bald schwarz.

<sup>1)</sup> Analysenreiner Eisessig wurde mit etwa 2% CrO<sub>3</sub> einige Stunden unter Rückfluss gekocht und destilliert. Das Destillat wurde auf einen Wassergehalt von 1,5—2% eingestellt.

<sup>2)</sup> Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> „Merck“, standardisiert nach *Brockmann*, oder selbst aus Aluminiumhydroxyd durch 2-stündiges Erhitzen auf 400° bereitetes Material wurde wiederholt mit destilliertem Wasser, dann mit Methanol gewaschen, im Vakuum getrocknet und durch Erhitzen auf 200—210° reaktiviert.

<sup>3)</sup> 1 Teil 5-proz. wässrige AgNO<sub>3</sub>-Lösung wird mit 2—3 Teilen 2-n. Natronlauge, dann tropfenweise mit 10-proz. NH<sub>3</sub>-Lösung versetzt, bis das Ag<sub>2</sub>O eben in Lösung gegangen ist. Die Mischung ist wegen Explosionsgefahr nach Gebrauch zu vernichten.

Pregnandiol-(11 $\alpha$ ,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21) (X).

a) Aus (VI).

150 mg Pregnan-triol-(3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VI) vom Smp. 199 bis 200°, 450 mg reines Aluminiumphenolat, 7,5 cm<sup>3</sup> absolutes Benzol sowie 4 cm<sup>3</sup> trockenes Aceton wurden in einem leicht evakuierten Bombenrohr eingeschmolzen und nach gründlichem Durchmischen 26 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 5 Stunden hatte sich dabei aus der klaren Lösung eine dicke Gallerte gebildet. Der Rohrinhalt wurde mit viel Äther und etwas Wasser in einen Scheidetrichter gespült und die Ätherlösung mehrmals mit Seignettesalzlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der zu Entfernung von Phenol längere Zeit im Hochvakuum auf 50–60° erwärmte Rückstand wog 300 mg. Durch direktes Umkrystallisieren (Impfen<sup>1)</sup>) aus wenig Äther, dann aus Aceton-Äther liessen sich 20 mg Krystalle vom Smp. 158–159° isolieren. Die verbliebene, nochmals im Hochvakuum getrocknete Mutterlauge (240 mg) wurde über 8 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographisch gereinigt. Aus den mit Benzol-Äther (4 bis 50% Äther) eluierbaren Anteilen (123 mg) liessen sich noch 43 mg Krystalle vom Smp. 156 bis 158° isolieren. Ausbeute total 63 mg = 42%. Das Produkt krystallisiert aus Äther in farblosen Nadeln vom Smp. 158–159°.

Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{18} = +128^\circ \pm 4^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{18} = +146,2^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,5469$  in Aceton).

5,466 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +0,70^\circ \pm 0,02^\circ$ ;  $\alpha_{5461}^{18} = +0,80^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,717 mg Subst. gaben 9,619 mg CO<sub>2</sub> und 3,93 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78%

Gef. „ 70,62 „ 8,82%

Die Lösung der Substanz in wenig reinem Methanol reduziert alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur stark. Der Stoff gibt bei der Mischprobe mit dem bei 145° schmelzenden Corticosteron-acetat (IX) keine Schmelzpunkterniedrigung (die Mischung schmolz bei 147–155°). Beim Anfeuchten einer Spur der Krystalle mit konz. Schwefelsäure wird keine Färbung und keine Fluoreszenz erhalten zum Unterschied von (IX), das intensiv grüne Fluoreszenz gibt.

b) Aus (VII).

0,16 g Pregnandiol-(3 $\alpha$ ,11 $\alpha$ )-on-(20) (VII) vom Smp. 222–225° wurden genau wie (V) mit 0,360 g Pb(OAc)<sub>4</sub> und 11 cm<sup>3</sup> gereinigtem 98–98,5-proz. Eisessig erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte 50 mg unverändertes Ausgangsmaterial sowie 140 mg Mutterlauge. Diese wurde direkt wie oben mit 450 mg Aluminiumphenolat in 6 cm<sup>3</sup> Benzol und 3,5 cm<sup>3</sup> Aceton oxydiert. Das erhaltene Rohprodukt (150 mg) lieferte bei der chromatographischen Trennung aus den mit Benzol-Äther (bis 4% Äther) eluierbaren Anteilen (28 mg) beim Umkrystallisieren 6 mg reines (X) vom Smp. 158–159°. Die späteren Fraktionen gaben noch wenig Ausgangsmaterial (VII).

Pregnan-ol-(21)-trion-(3,11,20)-acetat (XI) aus (X).

3 mg Pregnandiol-(11 $\alpha$ ,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21) (X) vom Smp. 158–159° wurden mit 1,5 mg CrO<sub>3</sub> in 0,15 cm<sup>3</sup> Eisessig 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte nur Neutralprodukt, das aus wenig Äther in Nadeln vom Smp. 157–158° krystallisierte. Die Mischprobe mit authentischem Pregnan-ol-(21)-trion-(3,11,20)-acetat (XI)<sup>2)</sup> vom Smp. 157–158° gab keine Schmelzpunkts-erniedrigung. Die Mischprobe mit dem fast gleich schmelzenden Ausgangsmaterial (X) schmolz schon bei 130–144°.

<sup>1)</sup> Die ersten Impfkryrstalle wurden bei einer chromatographierten Probe erhalten.

<sup>2)</sup> A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 747 (1943), fanden einen Smp. von 153–155°.

Corticosteron-acetat (IX) aus (X).

107 mg Pregnan-diol-(11 $\alpha$ ,21)-dion-(3,20) (X) vom Smp. 158—159° wurden in 0,55 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst, mit 2 Tropfen einer Lösung von 0,1 cm<sup>3</sup> Brom in 3,84 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und bis zu plötzlich eintretender Entfärbung geschwenkt. Unter Umschwenken und Kühlung auf 10° wurden dann noch 0,59 cm<sup>3</sup> obiger Bromlösung (1,1 Mol) eingetropt (Dauer 15 Minuten), die rasch verbraucht wurden. Unter guter Kühlung wurden hierauf 7 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung zugegeben und 3mal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit KHCO<sub>3</sub>-Lösung und wenig Wasser nochmals gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge lieferten beim Eindampfen 135 mg Rückstand, der mit 2,2 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluss gekocht wurde. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit wenig Chloroform und Wasser aufgenommen, mit viel Äther geschüttelt und die mit verdünnter Salzsäure, KHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge eingedampft. Der Rückstand (85 mg) gab aus Aceton-Äther (1:10) 25 mg Krystalle vom Smp. 144—146°, die beim Anfeuchten mit konz. Schwefelsäure starke grüne Fluoreszenz zeigten. Die Mischprobe mit Corticosteron-acetat vom Smp. 144—145° schmolz bei 143—146°. Die Mutterlauge (60 mg) wurde über 1,9 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Aus den mit Benzol-Äther (bis zu einem Äthergehalt von 8%) eluierbaren Anteilen (6 mg) liessen sich sehr kleine Mengen von zwei verschiedenen Krystallarten gewinnen. Die eine vom Smp. 137—143° gab mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eine grüne Fluoreszenz, die zweite, gleichschmelzende, zeigte diese Farbreaktion nicht. Die Mischprobe der ersten mit dem bei 142—143° schmelzenden Anhydrocorticosteron-acetat<sup>1)</sup> schmolz bei 125—145°. Die weiteren mit Benzol-Äther bis zu einem Äthergehalt von ca. 30% eluierbaren Anteile (12 mg) lieferten beim Umkrystallisieren 5 mg gesättigtes Keton (X) (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Reaktion negativ). Aus den weiteren mit Benzol-Äther sowie mit reinem Äther eluierten Anteilen (16 mg) liessen sich noch 9 mg Krystalle vom Smp. 142—144° abtrennen, die starke grüne H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Reaktion gaben.

Die vereinigten 34 mg Krystalle wurden zuerst im Molekularkolben bei 0,01 mm und 180° Badtemperatur destilliert und das Destillat 2mal aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Die groben Nadeln schmolzen dann bei 145—146,5° und gaben bei der Mischprobe mit Corticosteron-acetat keine Schmelzpunktserniedrigung, zeigten aber eine viel zu tiefe Drehung von  $[\alpha]_D^{15} = +159,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,1151$  in Aceton). Die Krystalle und die Mutterlauge des Destillates wurden daher nochmals sorgfältig über 1 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (bis zu einem Äthergehalt von 8%) eluierbaren Anteile (14 mg) lieferten aus Aceton-Äther 10 mg Ausgangsmaterial vom Smp. 157—159°, das mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> keine grüne Fluoreszenz gab (nur die letzten 2 Fraktionen gaben diese Reaktion, wurden zur Sicherheit aber noch abgetrennt). Die folgenden mit Benzol-Äther, reinem Äther, sowie Äther mit Zusatz von 2% eines Gemisches gleicher Teile von Chloroform, Essigester und Methanol abgelösten Anteile (21 mg) lieferten 16 mg Krystalle. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab feine, zu Drusen vereinigte, farblose Nadelchen vom Smp. 144—145°, die sowohl bei der Mischprobe wie in jeder anderen Hinsicht mit natürlichem Corticosteron-acetat identisch waren.

Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{15} = +191,0^\circ \pm 4^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{15} = +228,0^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,6223$  in Aceton).

6,220 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +1,19^\circ \pm 0,02^\circ$ ;  $\alpha_{5461}^{15} = +1,42^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Diese Werte stehen in guter Übereinstimmung mit den für natürliches Corticosteron-acetat gefundenen<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> T. Reichstein, C. W. Shoppee, Helv. **26**, 1316 (1943).

<sup>2)</sup> T. Reichstein, C. W. Shoppee, Helv. **26**, 1316 (1943) fanden  $[\alpha]_D^{20} = +195^\circ \pm 3^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = +236^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,965$  in Aceton). Wegen der Schwierigkeiten bei der Entfernung der letzten Reste von (X) beim synthetischen Material halten wir die alten Werte für zuverlässiger.



Corticosteron (VIII).

15 mg Corticosteron-acetat (IX) aus (X) wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 15 mg KHCO<sub>3</sub> in 0,3 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit viel Äther ausgeschüttelt. Die 2mal mit wenig Wasser gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 13 mg Rückstand. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther, dann aus wenig reinem Aceton gab 6 mg analysenreines Corticosteron in farblosen, dreieckigen Plättchen (vgl. Abbildung im theoretischen Teil) vom Smp. 179—182°. Die Mischprobe mit natürlichem Corticosteron schmolz gleich. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° vorgetrocknet, unmittelbar vor der Verbrennung im Vakuum kurz geschmolzen und im Schweinchen eingewogen.

3,284 mg Subst. gaben 8,750 mg CO<sub>2</sub> und 2,553 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73%

Gef. „ 72,71 „ 8,70%

Beim Anfeuchten mit konz. Schwefelsäure gab das Produkt genau wie natürliches Corticosteron eine orange-gelbe Lösung, die lebhaft grün fluoreszierte.

Pregnandiol-(3β,21)-dion-(11,20)-monoacetat-(21) (XIII)<sup>1)</sup> aus (XII).

45 mg Pregnanol-(3β)-dion-(11,20) (XII)<sup>2)</sup> vom Smp. 152—153° und 110 mg Bleitetra-acetat wurden mit 1,6 cm<sup>3</sup> gereinigtem 98—98,5-proz. Eisessig eingeschmolzen und 22 Stunden auf 55° erhitzt. Die wie bei (VI) durchgeführte Aufarbeitung gab 48 mg Rohprodukt, das über 1,5 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Äther-Gemischen von 30—40% Äthergehalt eluierbaren Anteile (18 mg) gaben beim Umkrystallisieren 6 mg reines Ausgangsmaterial (XII). Die folgenden mit Benzol-Äther (4:6) sowie mit reinem Äther abgelösten Fraktionen (19 mg) lieferten aus Aceton-Äther (1:3) 10 mg reines (XIII)<sup>3)</sup> vom Smp. 180—181° (Mischprobe).

Pregnandiol-(3α,21)-dion-(11,20)-monoacetat-(21) (XVIII) aus (XVII).

50 mg Pregnanol-(3α)-dion-(11,20) (XVII)<sup>4)</sup> vom Smp. 172—174° wurden mit 120 mg Bleitetra-acetat in 2 cm<sup>3</sup> gereinigtem 98—98,5-proz. Eisessig eingeschmolzen und 22 Stunden auf 55° erwärmt. Die wie bei (VI) durchgeführte Aufarbeitung gab 55 mg Rohprodukt, das über 1,7 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die ersten mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther (19:1) eluierten Anteile gaben nur wenig Syrup. Die folgenden mit Benzol-Äther abgelösten Fraktionen, die alkalische Silberdiamminlösung noch nicht reduzierten (23 mg), lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther (1:10) 10 mg reines Ausgangsmaterial (XVII). Aus den weiteren mit reinem Äther sowie mit Äther unter Zusatz eines Gemisches von Methanol-Essigester-Chloroform (1:1:1) abgelösten Anteilen (14 mg) konnten nach längerem Stehen in wenig Äther bei 0° 6 mg Krystalle vom Smp. 134—137° gewonnen werden. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther (1:5) gab farblose, dicke Nadeln vom Smp. 137—138°. Das nach der Diazoketonmethode gewonnene Analysenpräparat (XVIII) sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Pregnanol-(21)-trion-(3,11,20)-acetat (XI) aus (XVIII).

5,5 mg Pregnandiol-(3α,21)-dion-(11,20)-monoacetat-(21) (XVIII) aus (XVII) vom Smp. 137—138° wurden mit 1,5 mg CrO<sub>3</sub> in 0,15 cm<sup>3</sup> Eisessig 5 Stunden bei 18° oxydiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 5 mg neutrales Rohprodukt. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther (1:5) gab 4 mg farblose Nadeln vom Smp. 157—158°. Authentisches (XI)<sup>3)</sup> sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

<sup>1)</sup> A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 747 (1943).

<sup>2)</sup> J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **27**, 821 (1944).

<sup>3)</sup> A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 747 (1943).

<sup>4)</sup> J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **27**, 821 (1944).

Pregnandiol-(3 $\alpha$ ,21)-dion-(11,20)-monoacetat-(21) (XVIII) aus (XXI).

0,22 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-11-keto- $\Delta^1$ -tiocholansäure-methylester (XXI)<sup>1)</sup> vom Smp. 152 bis 153° wurden mit der Lösung von 0,22 g KOH in 5 cm<sup>3</sup> Methanol 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von etwas Wasser und Entfernen des Methanols im Vakuum wurde mit HCl versetzt, die ausfallende 3 $\alpha$ -Oxy-11-keto- $\Delta^1$ -tiocholansäure (XIX) abgenußt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Umkrystallisieren aus Dioxan-Äther (1:2) gab 185 mg glänzende Nadeln vom Smp. 306—308°. Zur Acetylierung wurden 180 mg der Oxyssäure mit 3 cm<sup>3</sup> Eisessig und 1 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde 1 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben und nochmals ½ Stunde gekocht. Eindampfen im Vakuum lieferte 190 mg rohe 3 $\alpha$ -Acetoxy-11-keto- $\Delta^1$ -tiocholansäure (XX). Umkrystallisieren aus Aceton-Äther (1:2) gab 170 mg grobe Nadeln vom Smp. 223—225°. 165 mg dieser Säure (gut getrocknet) wurden mit 1 cm<sup>3</sup> reinstem Thionylchlorid versetzt und unter KOH-Verschluß zunächst 1 Stunde bei 0° und dann noch 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde noch zweimal mit wenig absolutem Benzol versetzt und dieses im Vakuum abgedampft. Der trockene Rückstand wurde wieder in wenig absolutem Benzol aufgenommen, mit der trockenen Lösung von ca. 2 g Diazomethan in 40 cm<sup>3</sup> Äther versetzt und zunächst 2 Stunden bei -10°, dann noch 20 Stunden bei 18° stehen gelassen. Eindampfen gab 250 mg rohes 21-Diazo-pregnanol-(3 $\alpha$ )-dion-(11,20)-acetat, das aus Äther-Benzol oder Benzol-Aceton in unregelmässig begrenzten, hellgelben Plättchen krystallisierte, die bei ca. 135° (Zersetzung) schmolzen. Zur Verseifung wurden die 250 mg Rohprodukt mit der Lösung von 150 mg KOH in 10 cm<sup>3</sup> Methanol 5 Stunden bei 18° stehengelassen. Nach Zugabe von etwas Wasser und Entfernung des Methanols im Vakuum wurde mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 165 mg rohes 21-Diazo-pregnanol-(3 $\alpha$ )-dion-(11,20). Zweimaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 60 mg hellgelbe Prismen, die bei ca. 110° opak wurden und bei 169—170° unter Zersetzung schmolzen. 60 mg reines Diazoketon wurden mit 2 cm<sup>3</sup> reinstem 98,5-proz. Eisessig 40 Minuten auf 95° erwärmt, wobei ca. 3,5 cm<sup>3</sup> Stickstoff abgespalten wurden. Nach Eindampfen im Vakuum wurde zweimal aus Aceton-Äther umkrystallisiert (Impfen), wobei 10 mg analysenreines (XVIII) vom Smp. 137—138° resultierten. Die unreinen Reste des Diazoketons (102 mg) wurden analog mit Eisessig erhitzt und das Rohprodukt mit den Mutterlaugen von (XVIII) (zusammen 160 mg) über 6 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographisch gereinigt. Aus den mit absolutem Äther sowie mit Äther unter Zusatz von bis zu 10% eines Gemisches gleicher Teile von Methanol, Chloroform und Essigester eluierbaren Anteilen (98 mg) liessen sich durch Umkrystallisieren noch 48 mg reines (XVIII) gewinnen. Ausbeute total 58 mg. Das Produkt krystallisiert aus Aceton-Äther in farblosen Spiessen vom Smp. 137—138°.

Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{16} = +109,5^\circ \pm 3^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{16} = +134,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,1232$  in Aceton).

11,255 mg Subst. zu 1,0020 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +1,23^\circ \pm 0,03^\circ$ ;  $\alpha_{5461}^{16} = +1,51^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unmittelbar vor der Verbrennung im Vakuum geschmolzen.

3,638 mg Subst. gaben 9,407 mg CO<sub>2</sub> und 2,882 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub> (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. „ 70,57	„ 8,68%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

<sup>1)</sup> A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 705 (1943) fanden einen Smp. von 147—149°.