

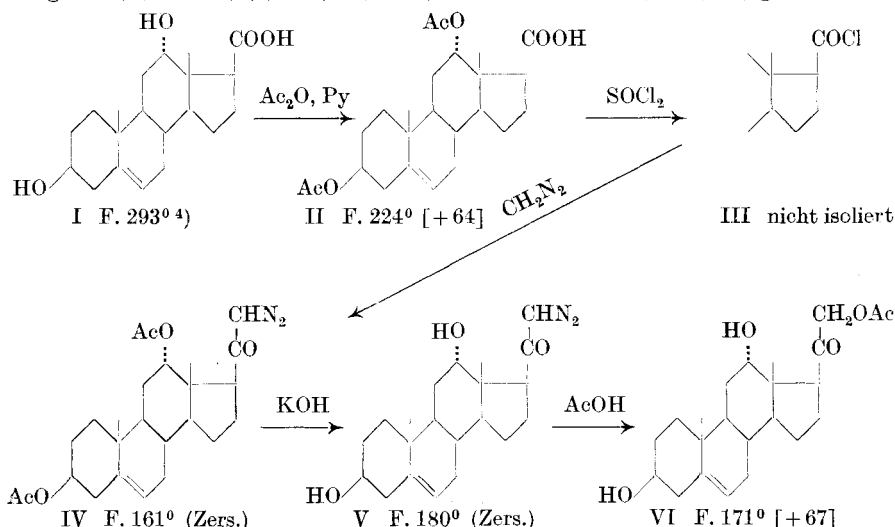
## 104. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

76. Mitteilung<sup>1)</sup>.Neue Teilsynthese des Pregnen-(4)-diol-(12 $\alpha$ , 21)-dion-(3, 20)-monoacetats-(21)<sup>2)</sup>

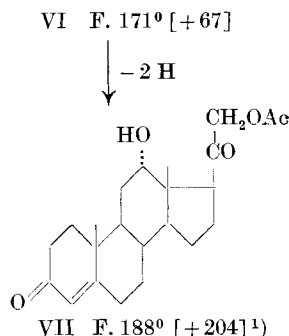
von R. Jeanloz und J. von Euw.

(20. III. 47)

Das früher von *Fuchs* und *Reichstein*<sup>3)</sup> bereitete Pregnen-(4)-diol-(12 $\alpha$ , 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) liess sich — ausgehend von der kürzlich beschriebenen 3 $\beta$ , 12 $\alpha$ -Dioxy-ätio-cholen-(5)-säure (I)<sup>4)</sup> — nach der Diazoketon-Methode wie folgt synthetisieren: Die Säure (I) wurde nach der abgeänderten Vorschrift von *Shoppee*<sup>5)</sup> acetyliert und die entstandene 3 $\beta$ , 12 $\alpha$ -Diacetoxy-ätio-cholen-(5)-säure (II) durch Einwirkung von Thionylchlorid in das Säurechlorid (III) übergeführt, das bei der Umsetzung mit Diazomethan das 21-Diazo-pregnen-(5)-diol-(3 $\beta$ , 12 $\alpha$ )-on-(20)-diacetat (IV) lieferte. Das gut krystallisierende Diazo-keton gab bei der Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge bei Zimmertemperatur das freie Diazo-dioxy-keton (V) ebenfalls in Krystallen. Durch Erwärmen mit Eisessig wurde aus (V) das Pregnen-(5)-triol-(3 $\beta$ , 12 $\alpha$ , 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VI) gewonnen.

<sup>1)</sup> 75. Mitt. *H. Reich, A. Lardon*, *Helv.* **30**, 329 (1947).<sup>2)</sup> Früher beschrieben als Pregnen-(4)-diol-(12 $\beta$ , 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21)<sup>3)</sup>. Die Nomenklatur der 12-Stellung wurde entsprechend dem Vorschlag von *M. Sorkin, T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 1918 (1946) geändert.<sup>3)</sup> *H. G. Fuchs, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 511 (1943).<sup>4)</sup> *R. Jeanloz, D. A. Prins, J. von Euw*, *Helv.* **30**, 374 (1947).<sup>5)</sup> *J. von Euw, T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 654 (1946), u. zw. S. 670.

Ac = CH<sub>3</sub>CO—; Py = Pyridin. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in Aceton an.



Seine partielle Oxydation in 3-Stellung nach *Oppenauer* lieferte das gewünschte Monoacetat (VII), das sich nach chromatographischer Reinigung mit dem von *Fuchs* und *Reichstein*<sup>1)</sup> bereiteten Stoff nach Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch erwies.

Wir danken Herrn Professor *T. Reichstein* für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse sowie Herrn Dr. *H. Reich* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts. Ebenso danken wir der *Ciba AG.*, Basel für die Unterstützung dieser Arbeit. *R. Jeanloz* dankt der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* für ein Stipendium.

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . Die Substanzproben für Drehung und Analyse wurden im Hochvakuum bei 90—95° getrocknet.)

#### 3 $\beta$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxy-ätio-cholen-(5)-säure (II).

2,4 g 3 $\beta$ ,12 $\alpha$ -Dioxy-ätio-cholen-(5)-säure (I) vom Smp. 285—292°, 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 15 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin wurden 2½ Stunden auf 100° erhitzt. Dann wurden 5 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben und die Mischung nochmals 1½ Std. auf 100° erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Chloroform-Äther gelöst und die Lösung mehrmals mit verd. HCl und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Aus Aceton-Äther krystallisierten 2,6 g (= 86%) flache Nadeln (II) vom Smp. 224—227°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{24} = +63,7^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,989 in Aceton).

10,028 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{24} = +0,63^\circ \pm 0,02^\circ$

3,670 mg Subst. gaben 9,254 mg CO<sub>2</sub> und 2,699 mg H<sub>2</sub>O (E.T.H.)

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (418,52) Ber. C 68,87 H 8,19%

Gef. „ 68,81 „ 8,23%

#### 21-Diazo-pregnen-(5)-diol-(3 $\beta$ ,12 $\alpha$ )-on-(20)-diacetat (IV).

2,34 g 3 $\beta$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxy-ätio-cholen-(5)-säure (II) vom Smp. 224—227° wurden ½ Std. im Hochvakuum bei 70° getrocknet, bei -5° in 12 cm<sup>3</sup> reinstem Thionylchlorid gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 12 Std. bei 0° stehen gelassen. Dann wurde bei 18° im Vakuum eingedampft und zweimal mit wenig abs. Benzol im Vakuum vollständig zur Trockne abgedampft. Der krystalline Rückstand (III) wurde in 35 cm<sup>3</sup> abs. Benzol gelöst und diese Lösung in die aus 20 g Nitrosomethylharnstoff bereitete und durch nochmaliges Destillieren über festem Kaliumhydroxyd getrocknete Lösung von Diazomethan in Äther bei 0° eingetragen. Die Mischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss (KOH) zunächst 1 Std. bei 0°, dann 2½ Std. bei 15° stehen gelassen. Dann wurde bei 30° im Vakuum eingeeengt, filtriert und zuletzt im Vakuum völlig getrocknet. Der krystalline Rückstand (2,69 g) gab aus Aceton-Äther 1,9 g hellgelbe Rhomben (IV) vom Smp. 161—163° (Zers.).

<sup>1)</sup> *H. G. Fuchs, T. Reichstein, Helv. 26, 511 (1943).*

21-Diazo-pregnen-(5)-diol-(3 $\beta$ ,12 $\alpha$ )-on-(20) (V).

2,69 g 21-Diazo-pregnen-(5)-diol-(3 $\beta$ ,12 $\alpha$ )-on-(20)-diacetat (IV) (Krystalle und kryst. Mutterlauge) wurden in 30 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 2 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 20 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 40° eingedampft, mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und mit einer Mischung von wenig Chloroform und viel Äther ausgeschüttelt. Die gründlich mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Auszüge wurden stark eingeeengt und die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und mit Äther gewaschen. Es wurden 1,6 g hellgelbe dicke Spiesse vom Smp. 179—181° (Zers.) erhalten.

Pregnen-(5)-triol-(3 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VI).

1,6 g 21-Diazo-pregnen-(5)-diol-(3 $\beta$ ,12 $\alpha$ )-on-(20) (V) vom Smp. 179—181° wurden mit 16 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig  $\frac{1}{2}$  Std. auf 95—105° erhitzt. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in wenig Chloroform und viel Äther gelöst. Die mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Lösung wurde eingedampft, der Rückstand (1,68 g) in wenig Methanol gelöst und mit etwas feuchtem Äther versetzt. Es krystallisierten 1,07 g Nadeln vom Smp. 163—169°. Eine Probe wurde chromatographisch gereinigt, wobei die Hauptmenge mit Benzol-Äther eluiert wurde. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden Prismen vom Smp. 171—172° erhalten. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{20} = +67,0^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,627$  in Aceton).

6,300 mg Substanz zu 1,0052 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = +0,42^\circ \pm 0,02^\circ$

3,592 mg Subst. gaben 9,29 mg CO<sub>2</sub> und 2,80 mg H<sub>2</sub>O (Schweinchen) (F.W.)

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,51) Ber. C 70,74 H 8,78%

Gef. „ 70,58 „ 8,72%

Pregnen-(4)-diol-(12 $\alpha$ ,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21) (VII).

730 mg Pregnen-(5)-triol-(3 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VI) (Rohprodukt) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon und 30 cm<sup>3</sup> abs. Toluol gelöst. Zur Entfernung von Feuchtigkeit wurden 8 cm<sup>3</sup> Flüssigkeit abdestilliert. Dann wurden 220 mg reinstes Aluminiumisopropylat zugegeben und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von viel Äther wurde mit verd. HCl, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum völlig getrocknet und wog dann 880 mg. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurden Krystalle vom Smp. 178—183° erhalten. Sie wurden dann zusammen mit den Mutterlauge an 25 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Benzol-Äther-Gemischen und reinem Äther eluierten Fraktionen wogen 70 mg und krystallisierten nicht. Die mit Äther unter Zusatz von 1—8% eines Gemisches von Methanol-Chloroform-Essigester (1:1:1) eluierten Fraktionen gaben nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 270 mg Nadeln vom Smp. 181—186° und weitere 90 mg vom Smp. 176—184° (Ausbeute ca. 50%). Durch weiteres Umkrystallisieren aus Aceton-Äther konnte der Schmelzpunkt auf 188—189° erhöht werden. Die Mischprobe mit einem von Fuchs und Reichstein<sup>1)</sup> erhaltenen Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung. — Die folgenden Fraktionen mit Äther und mehr als 10% des obigen Gemisches lieferten noch 370 mg Sirup, aus dem sich weder (VII) noch Ausgangsmaterial (VI) isolieren liess.

Die Mikroanalysen wurden teils von Herrn F. Weiser (F. W.), teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidgen. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) (E.T.H.) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> H. G. Fuchs, T. Reichstein, Helv. 26, 511 (1943).