

– 35° gekühlt und dann mit 5 cm<sup>3</sup> einer 20-proz. Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Im zugeschmolzenen Glasrohr wurde das Reaktionsgemisch 72 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschliessend wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das schlecht krystallisierte Rohprodukt (118 mg) wurde zur Reinigung an 4 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) adsorbiert. Die ersten Petroläther-Eluate konnten nicht krystallisiert werden. Die späteren Petroläther-Benzol 1:1-Fractionen lieferten aus Methanol umkrystallisiert 56 mg Nadeln vom Smp. 179–180°. Zur Analyse wurde das Produkt noch dreimal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend 72 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{22} = +81,1^\circ; +82,5^\circ \quad (c = 0,752; 1,188 \text{ in Chloroform})$$

$$3,572 \text{ mg Subst. gaben } 10,215 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,410 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 78,09 \quad \text{H } 10,77\%$$

$$\text{Gef. „ } 78,05 \quad \text{„ } 10,68\%$$

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Lithiumaluminiumhydrid eignet sich gut zur reduktiven Aufspaltung bestimmter Steroid-epoxyde. In den untersuchten Fällen verlief die Hydrierung sterisch einheitlich und eröffnete damit erstmals einen präparativ günstigen Weg zur Bereitung von Derivaten des 5-Oxy-koprostans.

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

## 250. Über Steroide.

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

### Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette XIII<sup>2)</sup>.

#### $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat

von Ch. Meystre und A. Wettstein.

(23. VIII. 48.)

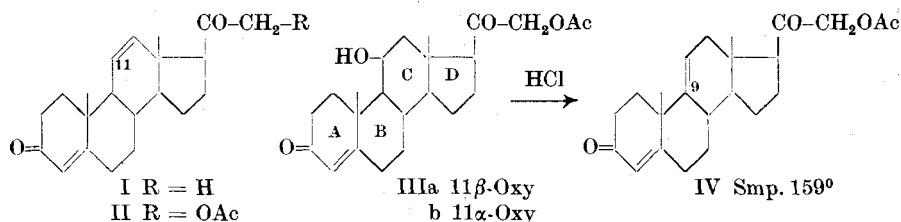
Kürzlich<sup>3)</sup> fanden wir im 11-Dehydro-progesteron (I) das am Kaninchen wirksamste bekannte Gestagen, welches selbst das natürliche Hormon Progesteron erheblich an Wirkung übertrifft. Wir

<sup>1)</sup> 81. Mitt. siehe Helv. **31**, 1463 (1948). Der Inhalt vorliegender Arbeit wurde durch den einen von uns (A. W.) am 7. IX. 1948, anlässlich des *Symposium on Steroid Hormones* der Universität von Wisconsin in Madison (Wis.), vorgetragen.

<sup>2)</sup> XII (irrtümlich als XI bezeichnet), siehe Helv. **30**, 1876 (1947). Erst nach Abschluss dieser Arbeit erfuhren wir, dass das  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat ebenfalls von J. von Euw und T. Reichstein, wenn auch in abweichender Weise synthetisiert wurde; wir vereinbarten deshalb mit diesen Herren eine gleichzeitige Publikation.

<sup>3)</sup> Ch. Meystre, E. Tschopp und A. Wettstein, Helv. **31**, 1463 (1948); Helv. physiol. acta **6**, C 60 (1948).

unternahmen es nun, das im Bau des Ringskelettes identische  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat (II) näher zu untersuchen.



Anhydro-corticosterone mit der zweiten Doppelbindung im Ring C<sup>1)</sup> sind bisher nur aus entsprechenden 11-Oxy-Verbindungen III durch Wasserabspaltung hergestellt worden. *Shoppee* und *Reichstein*<sup>2)</sup> erhielten nämlich bei gelinder Einwirkung von Salzsäure und Eisessig auf Corticosteron-acetat (IIIa)<sup>3)</sup>, neben unverändertem Ausgangsmaterial und wenig umgelagertem 11-Epi-corticosteron-acetat (IIIb), hauptsächlich ein Anhydro-corticosteron-acetat vom Smp.  $159^{\circ}$ , dem sie Formel IV mit der neuen Doppelbindung in 9,11-Stellung zusprachen<sup>4)</sup>. Unter energischeren Bedingungen entstand kein IIIb, dafür aber ausser IV eine dazu isomere Verbindung vom Smp.  $143^{\circ}$ <sup>4)</sup>, die als  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat (II) aufgefasst wurde<sup>5)</sup>. Auch aus IIIb konnten bei ähnlicher Behandlung die beiden Anhydro-corticosteron-acetate gewonnen werden, von denen das höher schmelzende unter den energischeren Bedingungen sich teilweise in das tiefer schmelzende umlagern liess.

Die von *Shoppee* und *Reichstein* aus Analogiegründen<sup>6)</sup> für das Anhydro-corticosteron-acetat vom Smp.  $159^{\circ}$  gewählte Formulierung IV dürfte höchstwahrscheinlich zutreffen. Hingegen schien uns Formel II für das tiefer schmelzende Isomere aus verschiedenen Überlegungen zweifelhaft. Einmal ist eine Verschiebung der sekundär-tertiären Doppelbindung im Ring C von IV in diskundäre Lage (II) bei genannter Isomerisierung als Hauptreaktion wenig wahrscheinlich.

<sup>1)</sup> Über eine isomere Verbindung mit zweiter Doppelbindung im Ring B vgl. *A. Wettstein*, *Helv.* **23**, 388 (1940).

<sup>2)</sup> *C. W. Shoppee* und *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 1316 (1943).

<sup>3)</sup> Zum räumlichen Bau in 11- und 17-Stellung siehe *J. von Euw* und *T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 205 (1947).

<sup>4)</sup> Das  $\Delta^9$ -Anhydro-corticosteron-acetat (IV) erwies sich im *Everse-de Fremery*-Test etwa 2—3mal stärker wirksam, im Überlebenstest an adrenaletomierten, jungen Ratten ungefähr gleich oder wenig stärker wirksam als 11-Desoxy-corticosteron-acetat. Das isomere, tiefer schmelzende Anhydro-corticosteron-acetat ergab nach *Everse-de Fremery* eine mindestens 2—3mal schwächere Wirkung als letzteres.

<sup>5)</sup> Ferner wurde eine ganz kleine Menge eines nicht analysierten Stoffes vom Smp.  $169^{\circ}$  erhalten.

<sup>6)</sup> Vgl. die zitierte Literatur in *Helv.* **26**, 1319 (1943), Fussnote 1, sowie neuerdings: *C. W. Shoppee*, *Soc.* **1946**, 1134; *H. Reich* und *A. Lardon*, *Helv.* **30**, 329 (1947); *C. W. Shoppee*, *Helv.* **30**, 766 (1947).

Dann stimmt die dabei beobachtete Abnahme der Rechtsdrehung um  $31^\circ$  ( $[\alpha]_D$  in Aceton) nicht mit dem Drehwert des 11-Dehydroprogesterons<sup>1)</sup> überein, der  $36^\circ$  höher liegt als derjenige von 9-Dehydroprogesteron<sup>2)</sup> 3). Schliesslich erwarteten wir von einem  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron eine stärkere Nebennierenrinden-Hormonwirkung.

Das  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat (II) wurde nun in eindeutiger Weise aus Desoxycholsäure auf zwei verschiedenen Wegen erhalten. Dabei benutzten wir unseren einfachen Seitenkettenabbau mit Brom-succinimid, der direkt zu Ketolen vom Typus der Nebennierenrinden-Hormone führt, sowie Reichstein's Methode zur Spaltung von Sulfoestern. Die ersten Stufen dieser Synthese bis zum  $\Delta^{20,23}$ -3 $\alpha$ -Oxy-12 $\alpha$ -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (V) sind früher<sup>4)</sup> ausführlich beschrieben worden. Auch die Umwandlung von V in IX ist bereits bekannt<sup>5)</sup>. Bei der neuerlichen Durchführung wurden aber Verbesserungen erzielt, so dass nochmals kurz darauf eingegangen sei.

Durch Dehydrierung von V nach Oppenauer erhielten wir nun das  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VI) auch in einer höher und schärfer schmelzenden Krystallmodifikation. Bei der anschliessenden Bromierung in 21-Stellung mittels N-Bromsuccinimid unter Belichtung betrug die Ausbeute an  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Acetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VII) mindestens 80% der Theorie, wenn nur auf 65–70° erwärmt wurde. Das früher nicht isolierte  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VIII) wurde jetzt je nach den Reaktionsbedingungen, Verwendung von Kaliumacetat in Eisessig oder Aceton, krystallin in zwei isomeren Formen a und b erhalten, die an der Äthylenbindung C 20–22 diastereomer sind. Beide Körper zeigten nämlich dasselbe, charakteristische U. V.-Absorptionsspektrum, aber verschiedene Schmelzpunkte und Drehungen und gaben im Gemisch eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Die Ausbeute an VIIIb, das beim Arbeiten in Aceton entsteht, war viel besser als diejenige von VIIIa (in Eisessig).

Bei den Verbindungen VIII trennen sich unsere beiden Synthesewege. Der erste Weg, der in dieser Arbeit beschrieben wird<sup>6)</sup>, führte von VIIIa oder b, ähnlich wie früher<sup>5)</sup> vom rohen VIII, durch Chromsäureoxydation zu ein und demselben 12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (IX)<sup>5)</sup> 7), und zwar in gleicher Ausbeute, unabhängig von welchem Isomeren ausgegangen wurde. Dies stellt einen neuen Beweis für die Isomerie-Art von VIIIa und b dar. IX wurde nach Fuchs und Reichstein<sup>7)</sup> durch Bromierung (X) und Bromwasserstoff-

1) P. Hegner und T. Reichstein, Helv. **26**, 715 (1943); Ch. Meystre, E. Tschopp und A. Wettstein, Helv. **31**, 1463 (1948).

2) C. W. Shoppee und T. Reichstein, Helv. **24**, 355 (1941).

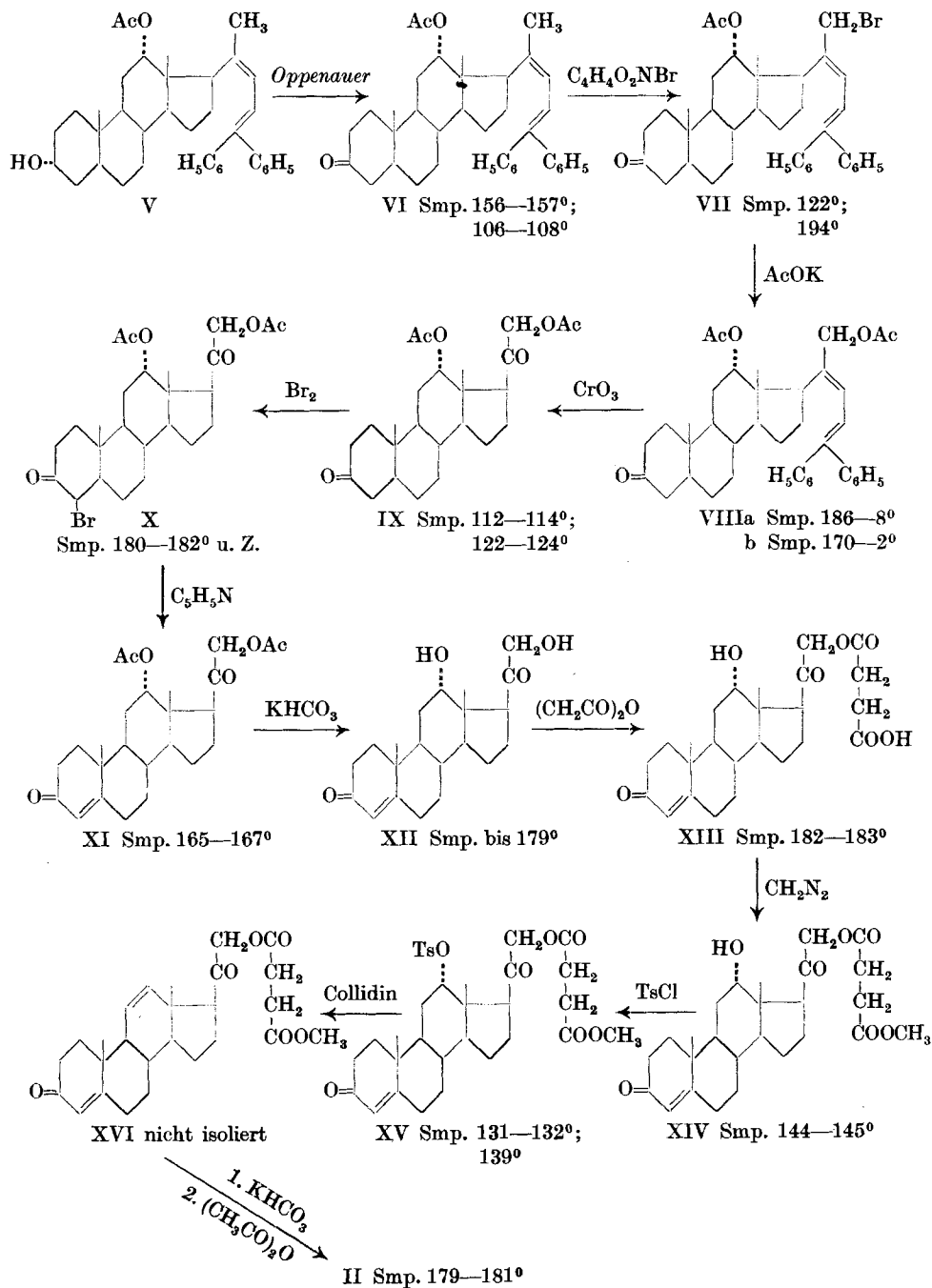
3) Ausserhalb der Pregnan-Reihe sind allerdings für  $\Delta^{11}$ -Verbindungen gleiche oder geringere Rechtsdrehungen festgestellt worden als für  $\Delta^9$ -Verbindungen. Siehe z. B. H. Reich und T. Reichstein sowie E. Seebeck und T. Reichstein, Helv. **26**, 582, 538 (1932) für Cholsäure; C. W. Shoppee, Helv. **30**, 767 (1947) für Androsten-17-one.

4) Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. **27**, 1815 (1944); Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. **28**, 1252 (1945).

5) Ch. Meystre und A. Wettstein, Exper. **3**, 186 (1947); Helv. **30**, 1037 (1947).

6) Der zweite Syntheseweg soll in einer folgenden Publikation beschrieben werden.

7) H. G. Fuchs und T. Reichstein, Helv. **26**, 511 (1943).



Abspaltung in  $\Delta^4$ -12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-pregnen-3,20-dion (XI) umgewandelt. XI verseiften wir zum freien Diol-dion XII<sup>1)</sup>, succinylierten dieses partiell in 21-Stellung und führten das  $\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-pregnen-3,20-dion (XIII) mit Diazomethan in seinen Methylester XIV über. Die Umformung von XI oder sogar X in XIV erfolgte vorteilhaft auch ohne Isolierung der Zwischenglieder, da XIV ausgezeichnet krystallisiert und deshalb sehr leicht abgetrennt werden kann.

XIV wurde mit p-Toluol-sulfonsäure-chlorid und Pyridin zum Methylester XV des  $\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-pregnen-3,20-dions umgesetzt, der einen doppelten Schmelzpunkt aufwies. Auch die Isolierung dieses Körpers erwies sich als unzweckmässig, da er nur unter Verlusten annähernd rein zu erhalten ist. Deshalb wurde zur Abspaltung des Tosylrestes mit Collidin<sup>2)</sup> einfach das rohe Tosylat XV benutzt und daraus der rohe Methylester XVI des  $\Delta^4$ ,<sup>11</sup>-21-Succinyloxy-pregnadien-3,20-dions gewonnen. Letzteren verseiften wir mit Hydrogencarbonat-Lösung und acetylierten schliesslich das erhaltene freie Ketol.

Das  $\Delta^4$ ,<sup>11</sup>-21-Acetoxy-pregnadien-3,20-dion ( $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat) (II) wurde durch Chromatographie, Hochvakuum-Sublimation und Umkrystallisieren gereinigt und so in vierseitigen Prismen vom Smp. 179–181° gewonnen.  $[\alpha]_D^{26} = +169^\circ \pm 3^\circ$  (in Aceton). Es gab mit Tetranitro-methan in Chloroform eine deutliche Gelbfärbung und reduzierte eine ammoniakalische Silbersalzlösung rasch und stark.

Nach der Darstellungsart ist kaum ein Zweifel über die Struktur des Endproduktes möglich. Eine große Zahl von Verbindungen, deren Doppelbindung des Ringes C sicher in 11,12-Stellung liegt, ist ja bereits auf analogem Wege hergestellt worden<sup>2)3)</sup>. Auch stimmt die beobachtete Drehung des polarisierten Lichtes mit dem aus der Dehydro-progesteron-Reihe zu erwartenden Wert gut überein (um 40° stärkere Rechtsdrehung der  $\Delta^{11}$ - gegenüber der  $\Delta^9$ -Verbindung).

Unser  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat ist mit keiner der beiden von Shoppee und Reichstein<sup>4)</sup> hergestellten Verbindungen identisch, insbesondere auch nicht mit der Substanz vom Smp. 143°, der diese Autoren vorläufig eine Doppelbindung in 11,12-Stellung zugeordnet hatten. Sie muss sich also in anderer Lage befinden, vielleicht in der ditertiären 8,9-Stellung, was wohl verhältnismässig leicht festzustellen wäre<sup>5)</sup>.

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

<sup>2)</sup> J. von Euw und T. Reichstein, Helv. **29**, 654 (1946).

<sup>3)</sup> Ch. Meystre, E. Tschopp und A. Wettstein, Helv. **31**, 1463 (1948).

<sup>4)</sup> C. W. Shoppee und T. Reichstein, Helv. **26**, 1316 (1943).

<sup>5)</sup> In Patentschriften bezeichnet neuerdings Reichstein diese Formulierung als wahrscheinlich. Siehe E. P. 560 812, F. P. 52 035, U. S. P. 2 409 798.

Das so gewonnene  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat wurde schliesslich von Herrn Dr. *Gross* in unserer biologischen Abteilung an epinephrektomierten Hunden austestiert. Erwartungsgemäss erwies es sich dabei als eines der höchstwirksamen Nebennierenrinden-Hormone. Über diese und andere biologische Prüfungen wird später ausführlicher berichtet werden.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VI).

Wie früher beschrieben<sup>2)</sup>, wurde  $\Delta^{20,23}$ -3 $\alpha$ -Oxy-12 $\alpha$ -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (V) nach *Oppenauer* dehydriert. Beim Stehen der alkoholischen Lösung des Reaktionsproduktes erhielten wir aber eine weitere Krystallmodifikation des  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-ons (VI) vom Smp. 156–157°. Diese liess sich besser als die früher beschriebene Form vom Smp. 106–108° isolieren und umkrystallisieren. Beim Animpfen ihrer äthanolischen Lösungen konnten beide Modifikationen ineinander übergeführt werden.

#### $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Acetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VII).

Diese 21-Brom-Verbindung wurde ähnlich wie früher<sup>2)</sup> hergestellt, die Reaktionstemperatur aber bei der Einwirkung von N-Brom-succinimid unter Bestrahlung auf 65–70° begrenzt. Auf diese Weise ergab sich eine Ausbeute von mindestens 80% der Theorie an VII vom doppelten Smp. 122° bzw. 194°.

#### $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VIII).

Durch Umsetzung von VII mit Kaliumacetat in Eisessig:

4 g  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Acetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VII) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 2 g wasserfreiem Kaliumacetat in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die Reaktionslösung versetzte man dann mit Wasser, schüttelte die Suspension mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus Isopropyläther und anschliessend einem Äther-Pentan-Gemisch umkrystallisiert, schmolz das  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VIIIa) bei 186–188°. Mit Tetranitromethan gab es eine gelbe bis leicht braune Färbung, mit Trichloressigsäure eine schwach gelbe, in helles Grün übergehende Reaktion.

$C_{40}H_{48}O_5$  Ber. C 78,91 H 7,94%

Gef. „ 79,03 „ 7,89%

$[\alpha]_D^{26} = +315^\circ \pm 5^\circ$  (c = 0,544 in Chloroform)

Durch Umsetzung von VII mit Kaliumacetat in Aceton:

31,7 g  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Acetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VII) wurden in 600 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und während 6 Stunden mit 100 g trockenem Kaliumacetat am Rückfluss unter Calciumchlorid-Verschluss gekocht. Hierauf versetzte man die Suspension mit Wasser, dampfte das Aceton im Vakuum ab, schüttelte die wässrige Suspension mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Den Rückstand löste man in 300 cm<sup>3</sup> Methanol. Aus dieser Lösung schieden sich allmählich 18,01 g  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (VIIIb) ab, das nach Aufnehmen in Äther, Versetzen mit Methanol und Abdampfen des Äthers den Smp. 170–172° aufwies. Mit Tetranitromethan lieferte es eine stark braune Färbung, mit

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* unter dem Mikroskop thermoelektrisch bestimmt und sind somit korrigiert.

<sup>2)</sup> *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, *Helv.* **30**, 1046 f. (1947).

Trichloressigsäure eine tief grüne, in Bordeaux übergehende Reaktion. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 170° getrocknet:

$$\begin{array}{lcl} \text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_5 & \text{Ber. C } 78,91 & \text{H } 7,94\% \\ & \text{Gef. „ } 79,11 & \text{„ } 8,16\% \\ [\alpha]_D^{22} = +249^\circ \pm 4^\circ & (c = 1,07 \text{ in Chloroform}) \end{array}$$

Das Gemisch von VIIIa mit VIIIb zeigte eine starke Schmelzpunktserniedrigung (Smp. ca. 145–160°).

12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (IX) aus VIIIa oder b.

Die zwei diastereomeren  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-one (VIIIa bzw. b) wurden getrennt, aber ähnlich wie früher das rohe Gemisch<sup>1)</sup> mit Chromsäure oxydiert. Beide gaben in gleicher Ausbeute dasselbe Diketon IX.

1 g VIIIa (oder VIIIb) wurde in 10 cm<sup>3</sup> Äthylenchlorid und 10 cm<sup>3</sup> 85-proz. Essigsäure gelöst. Bei 0° versetzte man das Gemisch mit einer Lösung von 650 mg Chromtrioxyd in 10 cm<sup>3</sup> 85-proz. Essigsäure und liess dann 24 Stunden bei 20° stehen. Der Chromsäure-Überschuss wurde durch 6-stündiges Stehen mit Methanol zersetzt und die Lösung hierauf unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum eingengt. Die wässrige Suspension schüttelte man nun mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die organische Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde in 50 cm<sup>3</sup> Benzol aufgenommen und diese Lösung mehrmals mit 60 Vol.-proz. Schwefelsäure ausgezogen. Die Schwefelsäure-Lösungen verdünnte man sofort mit Wasser, extrahierte die wässrigen Suspensionen mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch die organischen Lösungen mit verdünnter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus Alkohol bei –10°, wurden 390 mg krystallines 12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (IX) erhalten, das aus Äther beim Animpfen in den beiden bekannten Krystallformen vom Smp. 112–114° bzw. 122–124° krystallisierte.

Gemische mit authentischem Material zeigten keine Schmelzpunktserniedrigung.

$\Delta^4$ -12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-pregnen-3,20-dion (XI) aus IX über das Bromid X<sup>2)</sup>.

Man löste 2 g 12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (IX) in 14 cm<sup>3</sup> Eisessig und versetzte die Lösung mit einer solchen von 0,24 cm<sup>3</sup> Brom in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig. Nach Entfärbung wurde bei 35–40° im Vakuum eingedampft. Aus Äther krystallisierten 1,88 g des 12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-4-brom-pregnan-3,20-dions (X). Diese schmolzen bei 180–182° unter Zersetzung, d. h. deutlich höher als früher<sup>2)</sup> beobachtet. Beim Einengen wurde noch eine weitere Menge eines unreineren Präparates erhalten. Die nicht mehr krystallisierenden Mutterlaugen gaben nach dem Entbromen mit Zink und Eisessig reines Ausgangsmaterial IX zurück.

Das krystallisierte Bromid X wurde 5 Stunden unter Stickstoff mit 20 cm<sup>3</sup> Pyridin gekocht. Die Reaktionslösung dampfte man im Vakuum ein, zog den Rückstand mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Das  $\Delta^4$ -12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-pregnen-3,20-dion (XI) (1,25 g) schmolz nach Umkrystallisieren aus Äther oder Aceton-Äther-Gemischen bei 165–167°, d. h. wenig höher als beschrieben<sup>1)</sup>. Es zeigte mit der authentischen Substanz gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Für die weiteren Umsetzungen liess sich auch rohes XI gut verwenden.

$\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-pregnen-3,20-dion (XIII) über das freie Dioldion (XII).

600 mg reines  $\Delta^4$ -12 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-pregnen-3,20-dion (XI) wurden mit 600 mg Kaliumhydrogencarbonat in 20 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> Methanol 1 ½ Stunden am Rück-

<sup>1)</sup> Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. 30, 1047 (1947).

<sup>2)</sup> Siehe H. G. Fuchs und T. Reichstein, Helv. 26, 528 (1943).

fluss gekocht. Die Lösung versetzte man mit Wasser, dampfte sie im Vakuum ein, schüttelte die erhaltene wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die organische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus Äther wurde der Rückstand, das  $\Delta^4$ -12 $\alpha$ ,21-Dioxy-pregnen-3,20-dion (XII), in Krystallen erhalten, die unscharf zuerst bei 104–136° schmolzen, gelegentlich wieder erstarrten und dann erneut bis 179° schmolzen<sup>1)</sup>.

380 mg XII wurden zusammen mit 800 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 3,8 cm<sup>3</sup> Pyridin zwei Stunden auf 60° erwärmt. Die Lösung verdünnte man mit Wasser, liess sie 1 Stunde stehen, setzte 100 cm<sup>3</sup> Äther zu, schüttelte die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser aus, trocknete sie und engte sie ein. Das  $\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-pregnen-3,20-dion (XIII) krystallisierte in schönen Plättchen, die aus Aceton-Äther-Gemischen umkrystallisiert bei 182–183° schmolzen.

$C_{25}H_{34}O_7$	Ber. C 67,24	H 7,68%
	Gef. „ 67,07	„ 7,83%

$$[\alpha]_D^{21} = +168^\circ \pm 3^\circ \quad (c = 0,867 \text{ in Chloroform})$$

Zur weiteren Umsetzung liess sich auch vorteilhaft direkt rohes XIII verwenden.

#### Methylester XIV des $\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-pregnen-3,20-dions.

300 mg reines Succinat XIII wurden in Essigester gelöst, die Lösung mit einem Überschuss ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt, 15 Minuten stehen gelassen und dann mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte sofort aus Äther oder Aceton-Äther-Gemischen. Es wurden so 270 mg Methylester XIV in Form von Plättchen des Smp. 144–145° erhalten. Zur Analyse trocknete man 2 Stunden bei 130° im Hochvakuum.

$C_{26}H_{36}O_7$	Ber. C 67,80	H 7,88%
	Gef. „ 68,03	„ 7,78%

$$[\alpha]_D^{21} = +161,5^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,516 \text{ in Chloroform})$$

Die mittels Aluminiumoxyd chromatographierten Mutterlaugen ergaben in den Aceton-Eluaten noch eine weitere Menge des Methylesters XIV.

In einem Versuch wurden aus 6,66 g IX ohne Reindarstellung der Zwischenglieder 2,71 g reiner Methylester XIV erhalten und 1,08 g IX zurückgewonnen.

#### Methylester XV des $\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-pregnen-3,20-dions.

950 mg Methylester XIV des  $\Delta^4$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-pregnen-3,20-dions und 1,8 g p-Toluol-sulfonsäure-chlorid wurden mit 10 cm<sup>3</sup> Pyridin 6 Tage auf 40° erhitzt. Die Lösung versetzte man dann vorsichtig bei 0° mit Wasser, zog sie mit Essigester aus, wusch die Essigester-Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und an 30 g Aluminium-oxyd chromatographiert. Die Benzol- und die ersten Äther-Eluate lieferten aus Aceton-Iso-propyläther Blättchen von reinem Tosylat XV, die erst bei 131–132° schmolzen. In der Schmelze bildeten sich Nadeln vom Smp. bis 139°. Die etwas zu tiefen Kohlenstoff-Werte weisen auf geringe Zersetzung des Tosylats beim Trocknen (2 Stunden/100° im Hochvakuum) oder auf unvollkommenes Trocknen hin.

$C_{33}H_{42}O_9S$	Ber. C 64,47	H 6,88%
	Gef. „ 63,93	„ 6,85%

Da das krystalline Tosylat so nur unter Verlusten rein zu erhalten ist, wurden für die weiteren Umsetzungen die rohen Rückstände der Benzol- und Äther-Eluate von der Chromatographie verwendet.

<sup>1)</sup> Für das gleiche, aus dem 21-Monoacetat hergestellte freie Diol-dion geben H. G. Fuchs und T. Reichstein, Helv. 26, 528 (1943), einen Smp. von 95–124° an.



$\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat (II).(14<sup>11</sup>-21-Acetoxy-pregnadien-3,20-dion) aus XV über XVI.

580 mg des rohen Tosylats XV wurden mit 10 cm<sup>3</sup> o-Xylol und 5 cm<sup>3</sup> Collidin 24—48 Stunden am Rückfluss gekocht. Die gekühlte Lösung zog man mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die organische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Die erhaltenen 410 mg Rückstand wurden in Benzol gelöst und an 12 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Beim Eindampfen hinterliessen die Benzol-Eluate den rohen Methylester XVI des 14<sup>11</sup>-21-Succinyloxy-pregnadien-3,20-dions.

Das erhaltene XVI löste man zur Hydrolyse in 16 cm<sup>3</sup> Methanol, versetzte die Lösung mit 170 mg Kaliumhydrogencarbonat und 6 cm<sup>3</sup> Wasser und kochte sie 1 1/2 Stunden am Rückfluss. Das Methanol wurde dann im Vakuum abgedampft, die wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 ausgezogen, die organische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Die entstandenen 160 mg rohen 14<sup>11</sup>-21-Oxy-pregnadien-3,20-dions ( $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron) acetylierte man anschliessend durch 20-stündiges Stehen bei 20° mit 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Präparat wurde nun in einem Benzol-Pentan-Gemisch 1:1 gelöst und an 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Das erste Eluat lieferte nur ein dünnes Öl. Die weiteren Benzol-Pentan- und Benzol-Eluate ergaben total 100 mg Substanz, die noch im Hochvakuum (0,02 mm) bei 170—190° sublimiert wurden. Aus Isopropyläther und wenig Äther krystallisierte das reine  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat (II) in vierseitigen Prismen vom Smp. 179—181°. Es gab mit Tetranitromethan, in wenig Chloroform gelöst, eine deutliche Gelbfärbung. In methanolischer Lösung reduzierte es eine ammoniakalische Silberdiammin-Lösung schnell und stark.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,56 H 8,16%

Gef. „ 74,34 „ 8,22%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +169° ± 3° (c = 0,705 in Aceton)[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +173° ± 3° (c = 0,500 in Chloroform)

Biologische Testierung siehe theoretischer Teil!

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

## Zusammenfassung.

Unter Benützung des einfachen Seitenketten-Abbaus mit Bromsuccinimid sowie von Reichstein's Methode zur Spaltung von Sulfoestern wurde das  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat in eindeutiger Weise aus Desoxycholsäure hergestellt. Es erwies sich als nicht identisch mit der von Shoppee und Reichstein früher durch Wasserabspaltung aus Corticosteron-acetat und dessen 11-Epimeren, sowie durch Umlagerung von  $\Delta^9$ -Anhydro-corticosteron-acetat erhaltenen Verbindung. Letzterer muss also eine andere Struktur zukommen.

Der neue Körper zeigte, im Gegensatz zu dem früher hergestellten, die für seine Struktur erwarteten Eigenschaften. Insbesondere erwies er sich am epinephrektomierten Hund als eines der höchstwirksamen Nebennierenrinden-Hormone.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.