

270. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

81. Mitteilung¹⁾²⁾.

Pregna-4, 11-dien-21-ol-3, 20-dion-acetat ($\Delta^{11:12}$ -Anhydro-corticosterone-acetat) und eine weitere Teilsynthese von 11-Dehydro-corticosteron

von J. von Euw und T. Reichstein.

(19. X. 48.)

Beim Erwärmten von Corticosteron-acetat (I) mit HCl in Eisessig erhielten *Shoppee* und *Reichstein*^{b)}³⁾ ein Isomeres von I, das als 11-epi-Corticosteron-acetat angesehen wurde, ferner zwei isomere Anhydro-corticosteron-acetate $C_{23}H_{30}O_4$ vom Smp. 159° und 142° und schliesslich spurenweise einen Stoff vom Smp. 169°, dessen Menge für eine Analyse nicht ausreichte. Den beiden Anhydro-corticosteron-acetaten wurden damals unter Vorbehalt die Formeln II und VI zugeteilt. Im folgenden beschreiben wir die Teilsynthese eines Stoffes, dem wirklich die Formel VI zukommt, der sich aber von den zwei genannten Acetaten als verschieden erwies.

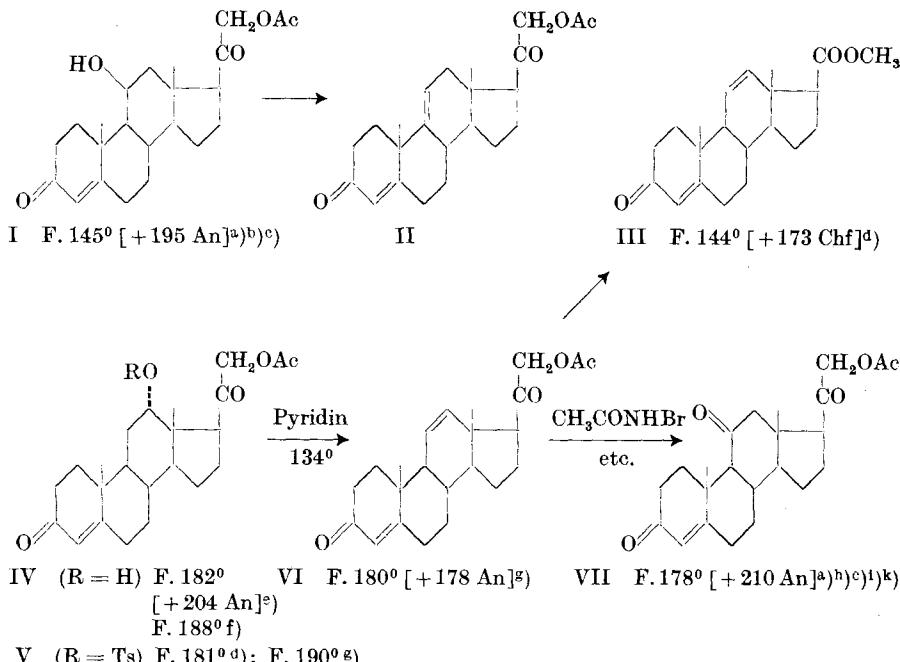
Das kürzlich nach neuer Methode¹⁾ bereitete und daher besonders reine 4-Pregnen-12 α ,21-diol-3,20-dion-21-monoacetat (IV)^{c)} wurde ins bekannte 4-Pregnen-12 α ,21-diol-3,20-dion-21-acetat-12-tosylat (V)^{d)} übergeführt, für das jetzt ein um 10° höherer Schmelzpunkt als früher gefunden wurde. 16-stündiges Erhitzen mit absolutem Pyridin auf 134°^{a)} lieferte in mässiger Ausbeute das gesuchte 11-Anhydro-corticosteron-acetat (VI) in Krystallen vom Smp. 180—181°. Für den Konstitutionsbeweis wurde eine kleine Probe mit $KHCO_3$ in wässrigem Methanol verseift⁴⁾ und das freie Oxyketon mit HJO_4 abgebaut. Die entstehende Säure gab mit Diazomethan einen Methylester, der sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung mit dem bekannten 3-Keto-äthio-chola-4,11-diensäure-methylester (III)^{d)} als identisch erwies. Eine weitere Probe von VI wurde mit N-Bromacetamid in wässrigem Aceton umgesetzt, das Reaktionsprodukt mit CrO_3 dehydriert und anschliessend mit Zinkstaub entbromt, worauf sich kryst. 11-Dehydro-corticosteron-acetat (VII) allerdings nicht ganz rein isolieren liess, zu dessen Teilsynthese

¹⁾ 80. Mitt. vgl. *J. Salomon* und *T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 1929 (1947).

²⁾ Dieses Manuskript lag schon im Frühjahr 1947 druckfertig vor, die Publikation wurde zurückgestellt in der Hoffnung, dass die Synthese nochmals wiederholt werden könnte, um Material für die biologische Prüfung zu gewinnen. Die Herren Dr. *Meystre* und Dr. *Wettstein* teilten uns mit, dass sie den Stoff inzwischen auch bereitet haben, daher wurde eine gleichzeitige Publikation vereinbart.

³⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

⁴⁾ *T. Reichstein* und *J. von Euw*, *Helv.* **21**, 1181 (1938).



Ac = CH₃·CO—; Ts = p—CH₃·C₆H₄SO₂—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spezifische Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton; Chf = Chloroform.

bereits vier verschiedene Methoden^{h)}^{c)}^{f)}^{k)} beschrieben sind. Durch die Bereitungsart sowie die zwei genannten Reaktionen ist die Konstitution von VI sichergestellt. Wie erwähnt, ist VI mit den zwei Anhydro-corticosteron-acetaten von *Shoppee* und *Reichstein* nicht identisch. Auch von dem von ihnen beschriebenen Nebenprodukt vom Smp. 169° ist es verschieden. Wahrscheinlich kommt einem dieser Stoffe die Formel II zu, während es sich bei den anderen eventuell um Umlagerungs- oder Isomerisierungsprodukte handeln könnte.

Wir danken Herrn Dr. *H. Reich* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes.

^{a)} *T. Reichstein*, Helv. **20**, 953 (1937).

^{b)} *C. W. Shoppee* und *T. Reichstein*, Helv. **26**, 1316 (1943).

^{c)} *J. von Euw*, *A. Lardon* und *T. Reichstein*, Helv. **27**, 1287 (1944).

^{d)} *J. von Euw* und *T. Reichstein*, Helv. **29**, 654 (1946).

^{e)} *H. G. Fuchs* und *T. Reichstein*, Helv. **26**, 511 (1943).

^{f)} *R. Jeanloz* und *J. von Euw*, Helv. **30**, 801 (1947).

^{g)} Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

^{h)} *A. Lardon* und *T. Reichstein*, Helv. **26**, 747 (1943).

ⁱ⁾ *J. von Euw* und *T. Reichstein*, Helv. **29**, 1913 (1946).

^{k)} *L. H. Sarett*, Am. Soc. **68**, 2478 (1946).

Experimenteller Teil.

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

12α -Tosyloxy-21-acetoxy-4-pregnene-3,20-dion (V)^{1)d)}.

625 mg 4-Pregnen- 12α ,21-diol-3,20-dion-21-monoacetat (IV) vom Smp. 185—190° wurden im Hochvakuum bei 50° getrocknet, mit 7 cm³ Pyridin und 1,3 g Tosylchlorid im Vakuum eingeschmolzen und 8 Tage bei 35° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 840 mg Rohprodukt, das über 25 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Äther-Gemischen eluierten Fraktionen lieferten nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äther (1:10) 300 mg kleine Prismen vom Smp. 188—190° (Zers.). Die mit Äther und ca. 5% eines Gemisches von Methanol-Chloroform-Essigester (1:1:1) eluierten Fraktionen gaben nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther 75 mg unverändertes Ausgangsmaterial IV vom Smp. 189—191°.

21-Aeetoxy-pregna-4,11-dien-3,20-dion (VI).

300 mg 12α -Tosyloxy-21-acetoxy-4-pregnene-3,20-dion (V) wurden mit 3,5 cm³ absolutem Pyridin in eine evakuierte Ampulle eingeschmolzen und im Xylolbad 16 Stunden auf 134° erhitzt. Dann wurde das Pyridin im Vakuum entfernt, der Rückstand in Chloroform-Äther aufgenommen und die Lösung mit verdünnter HCl, verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es hinterblieben 205 mg Rückstand, der auf Zusatz von wenig Aceton-Äther krystallisierte. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther (1:1) wurden 35 mg Prismen vom Smp. 180—181° erhalten, die mit Tetranitromethan Gelbfärbung zeigten. Beim Anfeuchten mit konz. Schwefelsäure gaben sie ebenso wie Corticosteron^{a)} eine gelbliche Lösung, die stark grün fluoreszierte. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +177,6^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{15} = +210,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,134$ in Aceton).

11,350 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +2,01^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{15} = +2,38^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde eine Probe 1½ Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,821 mg Subst. gaben 10,43 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O

C₂₃H₃₀O₄ (370,47) Ber. C 74,56 H 8,16% Gef. C 74,49 H 8,26%

Aus den Mutterlaugen liessen sich durch Chromatographie über Al₂O₃ weitere 17 mg VI vom gleichen Schmelzpunkt gewinnen. Die Ausbeute betrug insgesamt 52 mg entspr. 27%. Andere krystallisierte Stoffe oder Ausgangsmaterial (V) wurden bei der Chromatographie nicht erhalten. Die Mischprobe mit dem von *Shoppee* und *Reichstein*^{b)} beschriebenen, nicht analysierten Nebenprodukt vom Smp. 169° schmolz bei 140—150°.

3-Keto-ägio-chola-4,11-dien-säure-methylester (III) aus VI.

9 mg 21-Aeetoxy-pregna-4,11-dien-3,20-dion (VI) wurden in 0,8 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 10 mg KHCO₃ in 0,2 cm³ Wasser versetzt. Die Mischung blieb 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann mit wenig Chloroform und viel Äther in einen Scheidetrichter gespült. Die Chloroform-Ätherlösung wurde zweimal mit je 1 cm³ Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wog 7,5 mg und schmolz bei 180—195°. Die Krystalle wurden zusammen mit der Mutterlauge in 0,8 cm³ Dioxan gelöst und mit der Lösung von 10 mg Perjodsäure in 0,2 cm³ Wasser versetzt. Nach 3-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde Wasser (1,5 cm³) zugesetzt und im Vakuum bei maximal 25° auf ca. 1 cm³ eingeengt, wobei sich Krystalle abschieden. Die Suspension wurde mit Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt und die Auszüge zweimal mit wenig Wasser und zweimal mit verdünnter Soda-Lösung ausgeschüttelt. Nach Abdampfen der getrockneten Ätherlösung verblieben ca. 0,5 mg Nentral-

^{a)} Früher als 12β -Tosyloxy-21-acetoxy-pregnene-(4)-dion-(3,20) bezeichnet.

produkt. Die alkalischen Lösungen wurden knapp kongosauer gemacht und wiederum mit einer Mischung von wenig Chloroform und viel Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und getrockneten Chloroform-Ätherlösungen hinterliessen nach dem Abdampfen 5,5 mg Säure, die nach Zugabe von einigen Tropfen Aceton in groben Nadeln krystallisierte. Letztere schmolzen bei 257—261°. Krystalle und Mutterlauge wurden nun sogleich mit Diazomethan methyliert und die ätherische Lösung nach 10 Minuten neutral gewaschen. Es resultierten 5,5 mg Rohprodukt, das aus wenig Äther in kleinen Körnern und Prismen krystallisierte. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther schmolzen sie bei 143—146° und gaben bei der Mischprobe mit 3-Keto-ätiö-chola-4,11-dien-säure-methylester (III)^{d)} keine Schmelzpunktterniedrigung. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +173,2^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,363$ in Chloroform).

3,638 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,63^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert (0,01 mm, 160—180°).

3,260 mg Subst. gaben 9,14 mg CO₂ und 2,46 mg H₂O
 $C_{21}H_{23}O_3$ (328,43) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,51 H 8,47%

11-Dehydro-corticosteron-acetat (VII) aus VI.

48 mg 21-Acetoxy-pregna-4,11-dien-3,20-dion (VI) wurden in 2,5 cm³ Aceton gelöst und mit der Lösung von 100 mg Bromacetamid (= 5,6 Mol.), 75 mg Natriumacetat-trihydrat und 50 mg Eisessig in 0,8 cm³ Wasser versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, mit viel Äther versetzt und ausgeschüttelt. Die mit Wasser, verdünnter Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen hinterliessen nach dem Eindampfen im Vakuum 56 mg rohes Bromhydrin in Form eines farblosen Sirups, der sogleich mit 15 mg CrO₃ in 1,5 cm³ Eisessig oxydiert wurde (15 Stunden bei Zimmertemperatur). Die übliche Aufarbeitung lieferte 54 mg rohes Bromketon, das nicht krystallisierte. Es wurde in 2 cm³ Eisessig gelöst und nach Zusatz von 200 mg Zinkstaub 15 Minuten auf ca. 80° erwärmt. Auf Zusatz von Aceton wurde filtriert, die Lösung im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in viel Äther aufgenommen und die Ätherlösungen mit verdünntem H₂SO₄, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es verblieben 37 mg amorpher Rückstand, der über 1 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Äther (99:1) und (49:1) eluierten Fraktionen lieferten Krystalle vom Smp. 140—160°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther wurden Nadeln vom Smp. 168—178°, nach starkem Verreiben 164—176° erhalten. Die Mischprobe mit 11-Dehydro-corticosteron-acetat (VII) (Smp. 177—180°, nach starkem Verreiben 173—177°) schmolz bei 164—175°. Beim Befeuchten mit konz. H₂SO₄ gab die Substanz keine Färbung. Eine mit Benzol-Äther (17:3) erhaltene Fraktion gab sehr wenig Krystalle vom Smp. 150—170°. Da die Menge dieser Fraktion sehr klein war, konnte sie nicht weiter untersucht werden.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium von *F. Weiser*, Basel, ausgeführt.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Synthese des Pregna-4,11-dien-21-ol-3,20-dion-acetats ($\Delta^{11:12}$ -Anhydrocorticosteron-acetats) wird beschrieben und seine Konstitution durch Abbau bewiesen. Der Stoff erwies sich als verschieden von den zwei aus Corticosteron gewonnenen Anhydrocorticosteron-acetaten und auch verschieden von dem dabei als Nebenprodukt erhaltenen Stoff vom Smp. 169°.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.