

## 252. Über Steroide und Sexualhormone

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

### Die Synthese des $17\alpha$ -Methyl-cortexons

( $17\alpha$ -Methyl-11-desoxy-corticosteron)

von H. Heusser, E. Beriger und Ch. R. Engel<sup>2)</sup>

(13. X. 54.)

Die  $\Delta^5$ - $17\alpha$ -Methyl- $3\beta$ -oxy-ätiensäure (I)<sup>3)</sup>, welche uns vor kurzem zur Herstellung des biologisch hoch aktiven Gestagens  $17\alpha$ -Methyl-progesteron als Ausgangsmaterial gedient hatte<sup>4)</sup><sup>5)</sup>, ist durch eine *Faworsky*-Umlagerung sowohl aus 21<sup>-6)</sup> als auch aus 17-Halogen-pregnенolон<sup>7)</sup> leicht zugänglich. In Weiterführung unserer Arbeiten über in Stellung 17 methylierte Steroid-Hormone haben wir nun auch einen analog gebauten Vertreter der Nebennierenrinden-Hormone, das  $17\alpha$ -Methyl-cortexon (VI), aus demselben Ausgangsstoff I hergestellt. Die Partialsynthese dieser Verbindung VI gelang auf drei verschiedenen Wegen.

Über ähnliche Versuche berichten gleichzeitig und unabhängig auch *Ch. R. Engel & G. Just*<sup>8)</sup>, die als Ausgangsmaterial für die Synthese der Verbindung VI Cortexon selbst verwendeten.

Der präparativ weitaus günstigste der hier beschriebenen Wege zur Bereitung des  $17\alpha$ -Methyl-cortexons (VI) besteht in der Umsetzung des Säurechlorids II der  $\Delta^4$ - $17\alpha$ -Methyl-3-keto-ätiensäure<sup>8)</sup><sup>9)</sup> mit Diazomethan und Zersetzung des gebildeten Diazoketons mit Salzsäure zum  $17\alpha$ -Methyl-21-chlor-progesteron (III)<sup>10)</sup>. Es wurde schon früher darauf hingewiesen<sup>10)</sup>, dass das 21-ständige Halogenatom in 17-methylierten 20-Keto-pregnан-Derivaten vom Typus III bedeutend reaktionsträger ist als in den entsprechenden nicht methylierten Verbindungen. Verschiedene Versuche<sup>11)</sup>, das Chlor nach den üblichen Me-

<sup>1)</sup> 202. Mitt. *Helv.* **37**, 1562 (1954).

<sup>2)</sup> Gegenwärtige Adresse: Assistant Professor of Medical Research, *The Collip Medical Research Laboratory*, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.

<sup>3)</sup> Zur verwendeten Nomenklatur vgl. die Vorschläge der Konferenz der „CIBA Foundation“, *Helv.* **34**, 1680 (1951).

<sup>4)</sup> *Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig*, *Helv.* **32**, 270 (1949); *H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **33**, 2229 (1950).

<sup>5)</sup> *Hs. H. Günthard, E. Beriger, Ch. R. Engel & H. Heusser*, *Helv.* **35**, 2437 (1952).

<sup>6)</sup> *Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. F. Boyce*, *Helv.* **31**, 603 (1948).

<sup>7)</sup> *R. E. Marker & R. B. Wagner*, *Am. Soc.* **64**, 216 (1942), sowie Fussnote 4.

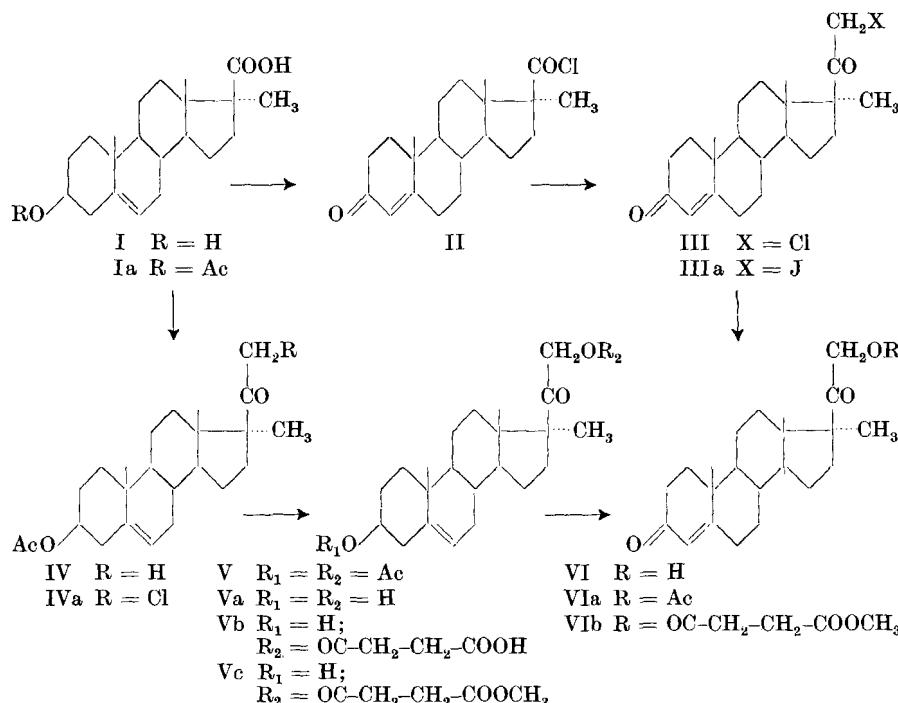
<sup>8)</sup> *Ch. R. Engel & G. Just*, *Am. Soc.* **76**, 4909 (1954).

<sup>9)</sup> *Hs. H. Günthard, E. Beriger, Ch. R. Engel & H. Heusser*, *Helv.* **35**, 2437 (1952).

<sup>10)</sup> *Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig*, *Helv.* **32**, 270 (1949).

<sup>11)</sup> Vgl. Diss. *P. Th. Herzig*, ETH., Zürich 1951, sowie Diss. *E. M. Beriger*, ETH., Zürich 1954.

thoden durch eine Oxy- oder eine Acetoxy-Gruppe zu ersetzen, blieben beim  $17\alpha$ -Methyl-21-chlor-progesteron (III) bisher erfolglos.



Schliesslich gelang es, in Anlehnung an eine Vorschrift, die bei gewissen Zucker-Derivaten mit reaktionsträgtem Halogen zum Ziele geführt hatte<sup>1)</sup>, auch bei der Verbindung III das Halogen durch einen Acetoxy-Rest zu substituieren. Wurde diese Methode dahin abgeändert, dass man das Chlor-keton III durch Erwärmen mit Natriumjodid in Aceton vorerst in das Jod-keton IIIa überführte und dieses ohne Reinigung anschliessend in Pyridinlösung mit Silberacetat behandelte, so liess sich das  $17\alpha$ -Methyl-cortexon-acetat (VIa) in 50-proz. Ausbeute gewinnen.

Eine zweite Variante der Synthese des  $17\alpha$ -Methyl-cortexon-acetats (VIa) ergab sich aus der Möglichkeit, das  $17\alpha$ -Methyl-pregnanolon-acetat (IV)<sup>2)</sup>, welches aus der  $\Delta^5$ - $17\alpha$ -Methyl- $3\beta$ -oxy-ätiensäure (I) sehr leicht erhältlich ist, in Stellung 21 zu acetoxylieren. Solche Oxydationen in  $\alpha$ -Stellung zu einer Carbonyl-Funktion mit Hilfe von Blei(IV)-acetat<sup>3)</sup> wurden in der Steroid-Reihe schon mehr-

<sup>1)</sup> E. Hardegger, R. M. Montavon & O. Jucker, Helv. **31**, 1863, 2247 (1948).

<sup>2)</sup> H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzog & Pl. A. Plattner, Helv. **33**, 2229 (1950); vgl. auch Fussnote 10, Seite 2166.

<sup>3)</sup> O. Dimroth & R. Schweizer, B. **56**, 1375 (1923); vgl. auch R. Criegee, Z. angew. Ch. **53**, 321 (1940).

fach durchgeführt<sup>1)</sup>). Auf die Verbindung IV angewandt, lieferte diese Methode das  $\Delta^5$ -17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ -21-diacetoxy-20-keto-pregnén (V). Es gelang jedoch nicht, die Ausbeute an dieser Verbindung V, auch unter Anwendung verschiedenster Reaktionsbedingungen<sup>2)</sup>, über 20 % zu steigern. Dagegen verlief die Verseifung des Diacetats V zur alkaliempfindlichen Dioxy-Verbindung Va in 0,5-n. wässriger Salzsäure-Dioxan-Lösung bei einstündigem Erhitzen unter Stickstoff recht glatt. Das Diol Va wurde zum selektiven Schutz der 21-ständigen Oxy-Gruppe in Pyridinlösung durch portionenweises Zufügen der theoretischen Menge Bernsteinsäureanhydrid in sehr guter Ausbeute in den entsprechenden 21-Monobernsteinsäurehalbester Vb übergeführt und dieser nach Methylierung zum Ester Vc einer Oxydation nach Oppenauer unterworfen. Die saure Hydrolyse des Oxydationsproduktes VIb und anschliessende Acetylierung des entstandenen 17 $\alpha$ -Methyl-cortexons (VI) lieferte das gewünschte 17 $\alpha$ -Methyl-cortexon-acetat (VIa), welches sich mit den über die Halogen-ketone III und IIIa erhaltenen Präparaten von VIa als identisch erwies.

Die schlecht verlaufende Stufe der Acetoxylierung des 17 $\alpha$ -Methyl-pregnénolón-acetats (IV) zum Ketol-acetat V liess sich umgehen, indem man die  $\Delta^5$ -17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ -acetoxy-ätiensäure (Ia) über das entsprechende Diazoketon in das 17 $\alpha$ -Methyl-21-chlor-pregnénolón-acetat (IVa)<sup>3)</sup> überführte. Der anschliessende Ersatz des Halogens in IVa nach der bei den Verbindungen III und IIIa bereits beschriebenen Methode führte zum Diacetat V, welches sich mit dem durch Acetoxylierung von 17 $\alpha$ -Methyl-pregnénolón-acetat IV erhaltenen Produkt als identisch erwies und sich, wie schon erwähnt, über den Halbester Vb in 17 $\alpha$ -Methyl-cortexon-acetat überführen liess.

17 $\alpha$ -Methyl-cortexon-acetat (VIa) zeigt im UV. das erwartete Maximum bei 242 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,22$ ). Das IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung weist bei 1669 und 1618 cm $^{-1}$  (Nujol) das Dublett der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Keto-Gruppierung und bei 1751 cm $^{-1}$  (Nujol) die Bande des Acetat-Restes (C-21) auf. Von besonderem Interesse ist hier die Lage der  $\nu$ (C=O)-Frequenz (C-20) bei 1715 cm $^{-1}$  (Nujol) bzw. 1722 cm $^{-1}$  (CS<sub>2</sub>). Sie liegt deutlich tiefer als beim entsprechenden, in Stellung 17 nicht methylierten Cortexon-acetat (1732 cm $^{-1}$  in CS<sub>2</sub>). Dieser Befund steht in bester Übereinstimmung mit unserer früheren Beobachtung<sup>4)</sup> über die Verschiebung der  $\nu$ (C=O)-Frequenz von 20-Keto-steroiden bei der Einführung einer Methyl-Gruppe an C-17.

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. G. Ehrhart, H. Ruschig & W. Aumüller, Z. angew. Ch. **52**, 363 (1939); T. Reichstein & C. Montigel, Helv. **22**, 1212 (1939); J. von Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1287 (1944); O. Mancera, Am. Soc. **72**, 5752 (1950).

<sup>2)</sup> Vgl. Diss. E. M. Beriger, ETH, Zürich 1954, Seite 41 und 42.

<sup>3)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzog, Helv. **32**, 270 (1949).

<sup>4)</sup> Hs. H. Günthard, E. Beriger, Ch. R. Engel & H. Heusser, Helv. **35**, 2437 (1952).

Eine vorläufige biologische Prüfung<sup>1)</sup> ergab, dass das  $17\alpha$ -Methyl-cortexon-acetat (VIa) im Überlebenstest an nebennierenlosen Ratten wirksam ist. Eine Aktivitätssteigerung, wie sie bei gewissen androgenen und gestagenen Hormonen durch die Einführung einer Methyl-Gruppe an C-17 erreicht wurde, konnte aber nicht beobachtet werden.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

**$\Delta^4$ - $17\alpha$ -Methyl-3,20-diketo-21-chlor-pregnene (III).** 1,600 g  $\Delta^4$ - $17\alpha$ -Methyl-3-keto-ätiensäure wurden, wie früher beschrieben<sup>2)</sup>, als Natriumsalz mittels Oxalylchlorid in das Säurechlorid II übergeführt und dieses nach Abfiltrieren des entstandenen Kochsalzes durch Abdampfen mit absolutem Benzol getrocknet. Das so erhaltene rohe Säurechlorid wurde in 20 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst, die Lösung mit 20 cm<sup>3</sup> absolutem Äther verdünnt und bei -15° langsam mit 100 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt und hierauf 6 Std. bei -10°, dann weitere 14 Std. bei 20° stehengelassen. Anschliessend wurde die Hauptmenge des überschüssigen Diazomethans im Vakuum bei 0° entfernt. In die verbleibende Lösung gab man 30 cm<sup>3</sup> Äther, welcher ca. 800 mg trockenes Salzsäuregas enthielt. Nach 25 Min. Stehenlassen bei 20° wurde die Reaktionslösung in viel Äther aufgenommen und nacheinander mit Wasser, mit eisgekühlter verdünnter Natronlauge und nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man 1,753 g eines braunen Rückstandes, der chromatographisch gereinigt wurde. Die Petroläther-Benzol-(1:1)- und die ersten Benzol-Fraktionen lieferten 964 mg farblose Blättchen mit positiver *Beilstein*-Reaktion. Smp. 160-161°. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Hexan liessen sich 802 mg reines Chlor-keton III isolieren. Smp. 164°.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton-Hexan umgefällt und 12 Std. im Hochvakuum bei 70° getrocknet.  $[\alpha]_D^{21} = +124,1^\circ$  (c = 0,661 in Chloroform).

3,822 mg Subst. gaben 10,236 mg CO<sub>2</sub> und 2,853 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Cl Ber. C 72,80 H 8,61% Gef. C 73,09 H 8,35%

In Feinspritlösung weist die Verbindung III ein UV.-Absorptionsmaximum bei 240 m $\mu$ , log ε = 4,24 auf.

**$\Delta^4$ - $17\alpha$ -Methyl-3,20-diketo-21-jod-pregnene (IIIa).** 200 mg  $17\alpha$ -Methyl-21-chlorprogesteron (III) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und mit einer Lösung von 150 mg Natriumjodid in 3 cm<sup>3</sup> Aceton versetzt. Die schwach gelbliche Lösung wurde unter Einleiten von Stickstoff auf Siedetemperatur erhitzt, wobei sie sich nach einigen Min. durch ausfallendes Natriumchlorid zu trüben begann. Nach 45 Min. war die Kochsalzausscheidung beendet. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man 247 mg eines zähen Öls, welches bei einigem Stehen bei 20° Nadeln bildete. Die Substanz zeigte eine positive *Beilstein*-Reaktion. Sie zersetzte sich bei 118-119° unter Braunkärbung. Durch dreimaliges vorsichtiges Umkristallisieren aus Äther-Pentan erniedrigte sich der Zersetzungspunkt auf 112-113°.  $[\alpha]_D^{21} = +114,0^\circ$  (c = 0,573 in Chloroform).

In Feinspritlösung zeigt das Präparat ein UV.-Absorptionsmaximum bei 240 m $\mu$ , log ε = 4,27.

**$\Delta^5$ - $17\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,21-diacetoxy-20-keto-pregnene (V). a) Aus  $17\alpha$ -Methyl-pregnanol-acetat (IV).** 1,50 g  $\Delta^4$ - $17\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ -acetoxy-20-keto-pregnene ( $17\alpha$ -Methyl-pregnanol-

<sup>1)</sup> Die biologische Testierung wurde in der pharmakologischen Abteilung der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel durchgeführt. Herrn Dr. F. Gross danken wir für die Durchführung dieser Versuche.

<sup>2)</sup> Die Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt.

acetat) (IV)<sup>1</sup>) wurden durch dreimaliges Abdampfen mit absolutem Benzol getrocknet und, in drei Ampullen verteilt, mit je 30 cm<sup>3</sup> chromsäurebeständigem Eisessig unter Zusatz von je 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid in Lösung gebracht. Nach Zugabe von je 2,20 g Blei(IV)-acetat wurden die Ampullen geschlossen und 24 Std. in einem siedenden Acetonbad auf genau 55° erwärmt. Anfangs musste man die Ampullen öfters schütteln, um alles Blei(IV)-acetat zu lösen.

Nach dieser Zeit vereinigte man den Inhalt der drei Ampullen, dampfte am Vakuum ca. 35 cm<sup>3</sup> Eisessig ab und goss das Produkt auf Eis. Hierauf extrahierte man die organischen Anteile mit Äther und wusch die ätherische Lösung mehrmals mit eisgekühlter, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers verbliebene Rückstand (1,757 g gelblicher Kristalle) wurde an 50 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Die Petroläther- und Petroläther-Benzol-(9:1)-Fraktionen lieferten 824 mg Ausgangsmaterial IV. Aus den Petroläther-Benzol-(4:1)- und -(1:1)-Fraktionen erhielt man 328 mg eines amorphen Produktes, welches beim Bespritzen mit Methanol in Platten kristallisierte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan lag der Schmelzpunkt der Verbindung (202 mg) bei 148—149°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Äther-Pentan umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Smp. 149—150°.  $[\alpha]_D^{20} = -38,1^\circ$  (c = 0,756 in Chloroform).

3,638 mg Subst. gaben 9,684 mg CO<sub>2</sub> und 2,915 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,52 H 8,90% Gef. C 72,64 H 8,97%

b) Aus 17 $\alpha$ -Methyl-21-chlor-pregnolenon-acetat (IVa)<sup>2</sup>) wurden in der Wärme in 19,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und mit einer heißen Lösung von 3,78 g Silberacetat in 15 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 100 Min. unter Feuchtigkeitsausschluss zu leichtem Sieden erhitzt (Ölbadtemperatur 135—145°) und dann abgekühlt. Nach Filtration durch eine Glasnutsche wurde die Lösung in Eiswasser eingerührt und das Gemisch mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit eisgekühlter, verdünnter Schwefelsäure, eisgekühlter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das amorphe Rohprodukt (1,388 g) wurde an 55 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol-(1:4)-Fraktionen ergaben 192 mg eines bei 143—145° schmelzenden Produktes. Die Petroläther-Benzol-(1:1)-Fraktionen kristallisierten erst nach nochmaliger chromatographischer Reinigung, wobei weitere 160 mg derselben Verbindung (Smp. 142—146°) anfielen. Aus Methanol umkristallisiert, schmolzen die farblosen Blättchen bei 147°. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend eine Woche über Phosphorpentooxyd bei 60—80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 150°. Das Produkt stimmte in Smp. und Misch-Smp. mit dem unter a) beschriebenen Diacetat V überein.  $[\alpha]_D^{22} = -36,2^\circ$  (c = 0,677 in Chloroform).

4,009 mg Subst. gaben 10,658 mg CO<sub>2</sub> und 3,174 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,52 H 8,90% Gef. C 72,55 H 8,86%

$\Delta^5$ -17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,21-dioxy-20-keto-pregnan (Va). 300 mg Diacetat V wurden in 18 cm<sup>3</sup> reinem Dioxan gelöst. Diese Lösung wurde mit einem Stickstoffstrom durchspült und mit 6 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure 1 Std. auf 90° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 246 mg Kristalle des  $\Delta^5$ -17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ ,21-dioxy-20-keto-pregnans (Va) vom Smp. 161—162°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton wurde das Präparat zur Analyse 48 Std. im Hochvakuum bei 20° getrocknet. Smp. 165—166°.  $[\alpha]_D^{20} = -70,2^\circ$  (c = 0,555 in Chloroform).

3,572 mg Subst. gaben 9,981 mg CO<sub>2</sub> und 3,213 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 76,25 H 10,07%

<sup>1)</sup> Hergestellt nach H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzog & Pl. A. Plattner, Helv. 33, 2229 (1950).

<sup>2)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzog, Helv. 32, 270 (1949).

*Δ<sup>5</sup>-17α-Methyl-3β,21-dioxy-20-keto-pregn-21-monobernsteinsäurehalbester (Vb).* 274 mg rohe Dioxy-Verbindung Va wurden in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und die Lösung innert 8 Std. portionenweise mit 76 mg frisch gereinigtem Bernsteinsäureanhydrid versetzt. Nach 40stündigem Stehen bei 20° goss man das Reaktionsprodukt auf Eis und extrahierte das Gemisch mit Äther. Die ätherische Lösung wurde mit eisgekühlter, verdünnter Salzsäure und nachfolgend mit Wasser gewaschen. Hierauf extrahierte man die sauren Anteile mit Eis-Sodalösung. Die im Äther verbliebenen Neutralteile wurden wie üblich aufgearbeitet und ergaben 103 mg unverändertes Ausgangsmaterial Va vom Smp. 156°.

Die alkalische, wässrige Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Der flockige Niederschlag wurde mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung wie üblich neutral gewaschen und getrocknet. Man erhielt auf diese Weise 216 mg kristallisiertes Monosuccinat Vb vom Smp. 179–182°. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Aceton-Hexan umgefällt und 24 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Smp. 187–189°.  $[\alpha]_D^{20} = -42,9^\circ$  (c = 0,773 in Dioxan).

3,590 mg Subst. gaben 9,205 mg CO<sub>2</sub> und 2,776 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{26}H_{38}O_6$  Ber. C 69,93 H 8,58% Gef. C 69,97 H 8,65%

*Methylester Vc.* 330 mg *Δ<sup>5</sup>-17α-Methyl-3β,21-dioxy-20-keto-pregn-21-monobernsteinsäurehalbester (Vb)* wurden auf übliche Weise in absolutem Methanol mit Diazomethan methyliert. Man erhielt 337 mg amorphe Methylester Vc.

*Methylester VIb des Δ<sup>4</sup>-17α-Methyl-3,20-diketo-21-oxy-pregn-21-monobernsteinsäurehalbesters.* Die oben erhaltenen 337 mg Methylester Vc wurden zum Trocknen dreimal mit absolutem Benzol abgedampft, hierauf zur Oxydation nach Oppenauer in 11 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 7 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit 7 cm<sup>3</sup> Aceton und 1,22 g Aluminium-tert.-butylat 22 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, mit eisgekühlter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Aus der Natriumhydrogencarbonat-Lösung liessen sich 118 mg saure Anteile isolieren, welche mit Diazomethan verestert und zusammen mit dem Neutralteil (218 mg) chromatographisch gereinigt wurden.

Die Petroläther-Benzol-(1:1)- und die Benzol-Fraktionen lieferten 131 mg eines amorphe Produktes VIb, welches allen Kristallisierungsversuchen widerstand.

Die Benzol-Äther-Fraktionen (159 mg) wurden als unverändertes Ausgangsmaterial mit 63 mg Benzol-Äther-Fraktionen aus einem andern Ansatz vereinigt und nochmals der Oxydation nach Oppenauer unterworfen. Sie ergaben, nachmethyliert und chromatographiert, noch weitere 85 mg Petroläther-Benzol-Fraktionen, die mit den obigen 131 mg von VIb vereinigt und direkt weiter verarbeitet wurden.

*17α-Methyl-cortexon-acetat (VIa): a) Aus dem Methylester VIb.* Das durch Chromatographie gereinigte, amorphe Oxydationsprodukt VIb, total 216 mg, wurde in 11 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und unter Stickstoff durch 1 stündiges Erwärmen mit 3,5 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure bei 90° versetzt. Die übliche Aufarbeitung unter Eiskühlung lieferte neben 44 mg sauren Anteilen 146 mg eines amorphe Produktes, welches in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin mit 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid acetyliert wurde. Man erhielt 148 mg eines rohen, amorphe Acetats VIa, welches zur Reinigung durch Aluminiumoxyd filtriert wurde. Die Petroläther-Benzol-(1:1)- und die ersten Benzol-Fraktionen ergaben 70 mg feine Blättchen des 17α-Methyl-cortexon-acetats (VIa) vom Smp. 173–174°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert und 24 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Smp. 177°. Die Verbindung stimmt in bezug auf Smp., Misch-Smp., optische Drehung, UV.- und IR.-Spektrum mit dem über das 17α-Methyl-21-chlor-progesteron (III) gewonnenen Präparat von 17α-Methyl-cortexon-acetat (VIa) überein.  $[\alpha]_D^{23} = +100,8^\circ$  (c = 0,592 in Chloroform).

3,953 mg Subst. gaben 10,801 mg CO<sub>2</sub> und 3,183 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{24}H_{34}O_4$  Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,57 H 9,01%

b) Aus *17 $\alpha$ -Methyl-21-jod-progesteron (IIIa)*. 153 mg rohes Jod-keton IIIa wurden in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst. Die Lösung wurde unter Stickstoff zusammen mit 420 mg Silberacetat in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin 1 $\frac{1}{4}$  Std. zum Sieden erhitzt. Der Kölbenboden bedeckte sich im Verlaufe der Reaktion mit einer weissen, sich dunkel färbenden Schicht von Silberjodid. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit viel Äther verdünnt und die ätherische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure, dann mit eisgekühlter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schliesslich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Äther befreit. Man erhielt 143 mg eines gelben, amorphen Produktes, welches durch eine Säule von Aluminiumoxyd filtriert wurde. Mit Petroläther-Benzol (1:1) und mit Benzol liessen sich 65 mg *17 $\alpha$ -Methyl-cortexon-acetat (VIa)* vom Smp. 174° gewinnen.

Zur Analyse wurde die Verbindung noch zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert, wodurch sich der Smp. der feinen Blättchen auf 176,5–177° erhöhte. Das Präparat wurde 24 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet.  $[\alpha]_D^{21} = +104,1^\circ$  (c = 0,620 in Chloroform).

3,766 mg Subst. gaben 10,260 mg CO<sub>2</sub> und 3,001 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{24}H_{34}O_4$  Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,35 H 8,91%

In Feinspritlösung zeigt die Verbindung VIa ein UV.-Absorptionsmaximum bei 242 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 4,22.

c) Aus *17 $\alpha$ -Methyl-21-chlor-progesteron (III)*. 100 mg *17 $\alpha$ -Methyl-21-chlor-progesteron (III)* wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, die Lösung mit Stickstoff durchspült und mit 270 mg Silberacetat in 1,4 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt und 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim Jod-keton IIIa beschrieben und lieferte 102 mg eines gelben, amorphen Rohproduktes, welches nach chromatographischer Reinigung 35 mg *17 $\alpha$ -Methyl-cortexon-acetat (VIa)* ergab. Smp. 175°.

Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Herrn *A. Hübecher* auf einem *Baird*-„double-beam“-Spektrographen aufgenommen. Herrn Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* danken wir für die Diskussion dieser Spektren. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr *W. Manser*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es werden verschiedene Varianten der Synthese des *17 $\alpha$ -Methyl-cortexon-acetats*, eines in Stellung 17 methylierten Nebennierenrinden-Hormons beschrieben. An nebennierenlosen Ratten geprüft, zeigt diese Verbindung mit einer Schwellendosis von 0,5 mg eine deutliche lebenserhaltende Wirkung.

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