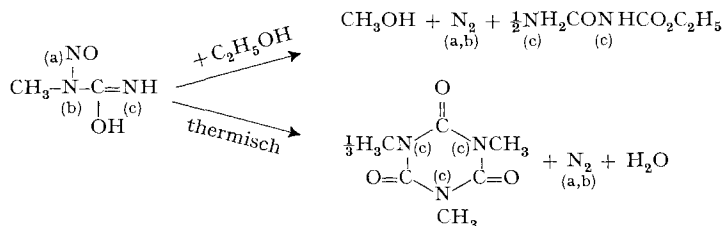


ZUSAMMENFASSUNG

Nitrosomethylharnstoff wird thermisch und mit Alkohol in der Weise zerlegt, dass von seinen funktionell ungleichartigen 3 N-Atomen die Atome a und b als elementarer Stickstoff austreten, während sich das Atom c in den neuen Produkten wiederfindet:



Eine überzeugende Formulierung des Reaktionsmechanismus ist jedoch noch nicht möglich.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

252. Synthese Aldosteron-ähnlicher Corticoide: *d,l*-16 α -Methylaldosteron¹⁾

Über Steroide, 172. Mitteilung²⁾

von **P. Wieland, K. Heusler** und **A. Wettstein**

(6. X. 60)

Unter den synthetischen, modifizierten Glucocorticoiden hat das Dexamethason³⁾ (9 α -Fluor-16 α -methyl-prednisolon) beträchtliche Bedeutung erlangt. Durch die Einführung der 16 α -Methylgruppe wurde die unerwünschte natriumretinierende Wirkung der entsprechenden nicht methylierten Verbindung stark herabgesetzt. Es schien darum interessant, den Einfluss dieser Methylgruppe auch beim stärksten natürlich vorkommenden Mineralcorticoid, dem Aldosteron zu untersuchen. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir eine erste Synthese des *d,l*-21-O-Acetyl-16 α -methyl-aldosterons (Vb). Aus den in unseren Laboratorien durchgeführten Aldosteron-Totalsynthesen⁴⁾ standen in 18-Stellung oxygenierte 20-Oxo- Δ^{16} -pregnene zur Verfügung, welche als Ausgangsstoffe für 16 α -Methylaldosteron ge-

¹⁾ XVIII. Mitteilung über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XVII. Mitteilung s. J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 973 (1960).

²⁾ 171. Mitteilung: s. R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 1628 (1960).

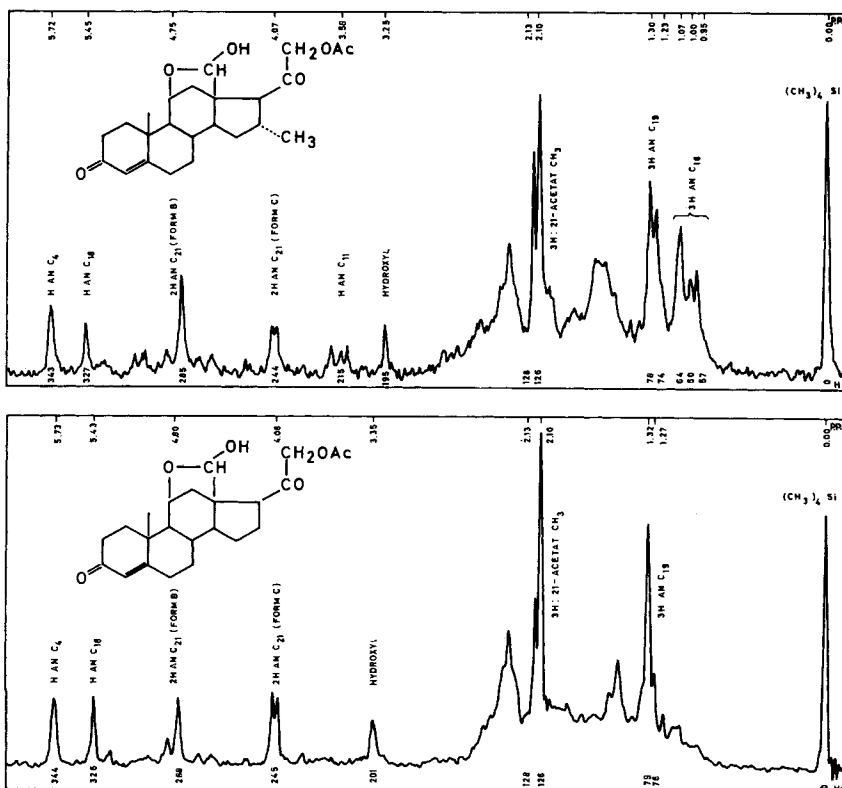
³⁾ G. E. ARTH, J. FRIED, D. B. R. JOHNSTON, D. R. HOFF, L. H. SARETT, R. H. SILBER, H. C. STOERK & C. A. WINTER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3161 (1958); E. P. OLIVETO, R. RAUSSER, A. L. NUSSBAUM, W. GEBERT, E. B. HERSHBERG, S. TOLKSDORF, M. EISLER, P. L. PERLMAN & M. M. PECHET, *ibid.* **80**, 4428 (1958).

⁴⁾ a: J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **11**, 365 (1955); J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 1438 (1957); b: K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **42**, 1586 (1959).

eignet erschienen. Wir wählten unter ihnen den *d,l*-3-Äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-tetrahydropyranyloxy-20-oxo- $\Delta^{15:16}$ -pregnadien-21-säuremethylester (I)^{4b)}.

Wie bereits früher gezeigt^{4b) 5)}, liefert I bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium durch 1,4-Addition von Wasserstoff an die α,β -ungesättigte Ketogruppe ein Enol, welches zum Enolacetat IIa acyliert werden konnte. Wir hatten ausserdem gefunden^{4b)}, dass bei der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf das Enolacetat IIa ein Metall-Enolat-Alkoholatkomplex IIIa entsteht und damit eine Reduktion des 20-Ketons verhindert wird. So war nach Hydrolyse von IIIa zu IVa, Acetylierung zu IVb und Entfernung der Schutzgruppen in 3- und 18-Stellung aus IIa schliesslich *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron (Va) in einer Ausbeute von ca. 60% erhalten worden.

Kernresonanz-Spektren



In analoger Weise entstand nun bei der Einwirkung von Methylmagnesiumjodid unter Zusatz von Kupfer(I)-chlorid in Tetrahydrofuran auf das Δ^{16} -20-Keton I durch 1,4-Anlagerung der GRIGNARD-Verbindung das Magnesiumenolat IIb⁶⁾. Dieses liess

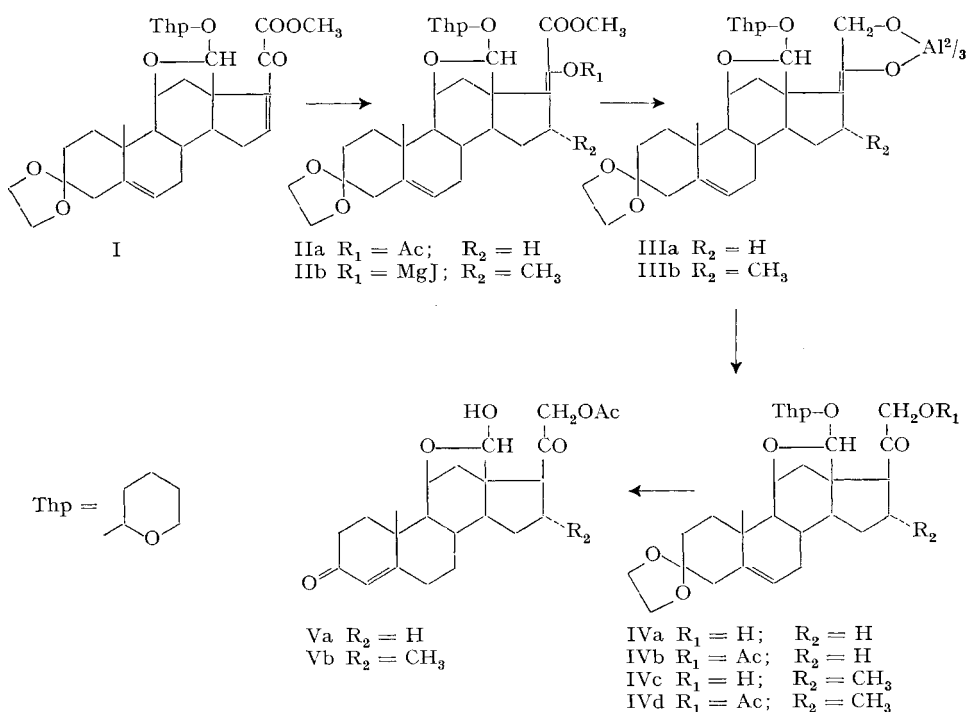
⁵⁾ P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Helv. 43, 617 (1960).

⁶⁾ Vgl. K. HEUSLER, J. KEHRLE, C. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, Helv. 42, 2043 (1959); unter den Versuchsbedingungen reagierten Estergruppen nicht merkbar.

sich mit Lithiumaluminiumhydrid zum Enolat-Alkoholatkomplex IIIb reduzieren, darauf zum 20,21-Ketol IVc hydrolysieren, zu IVd acetylieren und schliesslich, ohne Isolierung dieser Zwischenstufen, zum *d,l*-21-O-Acetyl-16-methyl-aldosteron (Vb) hydrolysieren. Die Verbindung konnte durch präparative Papierchromatographie leicht rein isoliert werden. Sie unterscheidet sich in der Laufstrecke, im Schmelzpunkt und auch im IR.-Spektrum nur wenig von *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron (Va).

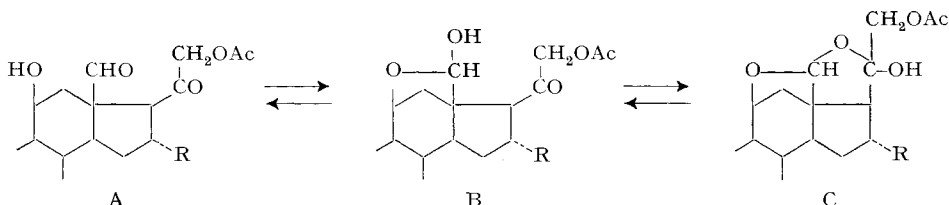
Ganz eindeutig liess sich aber das 16 α -Methyl-Derivat Vb durch das Protonen-Resonanzspektrum charakterisieren (vgl. Fig.)⁷⁾. Während das Spektrum bei Frequenzen über 74 Hz weitgehend demjenigen des 21-O-Acetyl-aldosterons (Va) entspricht, tritt bei Vb im Gebiet von 57–64 Hz eine neue Bandengruppe auf. Sie wurde auch beim 3 β ,21-Diacetoxy-16 α -methyl-20-oxo- Δ^5 -pregnen (dort allerdings teilweise durch die 19-Methylgruppe verdeckt) beobachtet und darf deshalb den Protonen der 16 α -Methylgruppe zugeordnet werden.

Formelschema



⁷⁾ Aufnahmen und Interpretation der Spektren verdanken wir Herrn Dr. R. ZÜRCHER aus unserem physikalischen Laboratorium. Die Spektren wurden mit einem modifizierten Varian-Kernresonanzspektrographen V-4302 bei 60 Megahertz und 20°C aufgenommen. Die Lösungen in deuteriertem Chloroform sind 0,17 M (Va) und 0,11 M (Vb). Die Frequenzen wurden nach der Seitenbandmethode gemessen. Sie sind positiv bei tiefer magnetischer Feldstärke. Als Bezugssignal diente internes Tetramethylsilan. Eine eingehende Diskussion der Spektren, insbesondere in bezug auf die Lage des Gleichgewichtes zwischen den tautomeren Formen A, B und C, folgt in einer späteren Mitteilung.

Das Signal der Protonen der 16 α -Methylgruppe ist mehrfach aufgespalten. Schon die Spin-Spin-Wechselwirkung mit dem 16 β -Wasserstoffatom führt zu einem Dublett. Wegen der verschiedenen tautomeren Formen (A, B, C), in denen das 21-O-Acetyl-16 α -methyl-aldosteron (Vb) gleich wie das 21-O-Acetyl-aldosteron (Va) vorliegt, kommt es zu unterschiedlichen chemischen Verschiebungen (chemical shifts), was eine weitere Aufspaltung des Signals zur Folge hat.



Überraschenderweise fand sich im Reaktionsprodukt neben *d,l*-21-O-Acetyl-16 α -methyl-aldosteron (Vb) in kleiner Menge auch *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron (Va). Letzteres musste aus einem bei der GRIGNARD-Reaktion unverändert gebliebenen Anteil von Δ^{16} -20-Oxo-21-ester I durch 1,4-Anlagerung von Lithiumaluminiumhydrid, Reduktion der Estergruppe zum Komplex IIIa und weitere Umwandlung wie früher beschrieben^{4b)} entstanden sein. Eine direkte Umsetzung von I mit Lithiumaluminiumhydrid ergab denn auch nach der weiteren Verarbeitung ein Rohprodukt, das in der Tat beträchtliche Mengen *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron (Va) enthielt. Seine Ausbeute ist allerdings wesentlich geringer als die bei der stufenweisen Reaktion⁵⁾ (katalytische Hydrierung, Acetylierung, Reduktion usw.) beobachtete.

Nach Abschluss unserer Arbeiten berichteten MAFFII *et al.*⁸⁾ ausführlich über die Wirkung des bereits früher von PETROW *et al.*⁹⁾ hergestellten 21-O-Acetyl-16 α -methyl-cortexons. Sie stellten fest, dass durch die Einführung der 16 α -Methylgruppe die natriumretinierende Wirkung des Cortexons fast vollständig verschwindet. Wie die vorläufige biologische Testierung des *d,l*-21-O-Acetyl-16 α -methyl-aldosterons (Vb)¹⁰⁾ zeigte, ist auch hier die mineralcorticoide Wirkung im Vergleich zu derjenigen des Aldosterons stark abgeschwächt. Unsere Befunde bestätigen also den spezifisch negativen Einfluss der 16 α -Methylgruppe auf die Natriumretentionswirkung der verschiedensten Corticoide³⁾.

Experimenteller Teil

d,l-21-O-Acetyl-16 α -methyl-aldosteron (Vb). Zu einer Methylmagnesiumjodid-Lösung aus 51 mg Magnesium in 5 ml Äther gaben wir 25 ml absolutes Tetrahydrofuran und destillierten darauf 10 ml Lösungsmittel ab. Unter Eiswasserkühlung wurde zunächst mit 12,5 mg Kupfer-(I)-chlorid und dann mit einer Lösung von 515 mg *d,l*-3-Äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-tetrahydropyranloxy-20-oxo- Δ^5 ,16-pregnadien-21-säuremethylester (I)^{4b)} in 5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Dann liessen wir 2 Std. im Stickstoffstrom bei Zimmertemperatur rühren, gaben 1 ml 1M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Tetrahydrofuran zu und liessen weitere 2 Std. rühren. Nach Zugabe von 1 ml Essigester und 40 ml gesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung und dreimaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid wurden die organischen Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Das erhaltene rohe *d,l*-3-Äthylendioxy-11 β ,18-oxido-16 α -methyl-18-tetrahydropyranloxy-20-oxo-21-hydroxy- Δ^5 -pregnen (IVc) liessen wir über Nacht mit einer Mischung von 2 ml Pyridin

⁸⁾ G. MAFFII, L. FONTANELLA, P. SCHIATTI & E. TESTA, *Experientia* 16, 422 (1960).

⁹⁾ V. PETROW & D. M. WILLIAMSON, *J. chem. Soc.* 1959, 3595.

¹⁰⁾ Wir danken Herrn Dr. P. A. DESAULLES für die Ausführung der biologischen Testierungen.

und 2 ml Acetanhydrid stehen. Dann wurde bei Wasserstrahlvakuum eingedampft, in Xylol gelöst, wieder bei Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch zweimal wiederholt.

Den Rückstand, welcher das *d*,1-3-Äthylendioxy-11 β ,18-oxido-16 α -methyl-18-tetrahydropyranyl-oxy-20-oxo-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (IVd) enthielt, lösten wir in 10 ml 90-proz. Essigsäure und tauchten während 10 Min. in ein Bad von 100°. Darauf wurde abgekühlt, bei Wasserstrahlvakuum eingedampft, in Methylenchlorid gelöst und zweimal mit Wasser gewaschen. Die wässerigen Lösungen wurden noch einmal mit Methylenchlorid extrahiert, worauf wir die organischen Lösungen trockneten und im Vakuum eindampften. Der Rückstand, dessen Gewicht 424 mg betrug, wurde im System Formamid-Benzol an 140 Blatt Papier chromatographiert. Dabei erhielten wir eine im UV. absorbierende und Blautetrazolium-positive Zone, deren Laufstrecke genau derjenigen von *d*,1-21-O-Acetyl-aldosteron (Va) entsprach. Unmittelbar darunter befand sich eine zweite, im UV. absorbierende und Blautetrazolium-positive Zone, welche das *d*,1-21-O-Acetyl-16 α -methyl-aldosteron (Vb) enthielt. Beide Zonen wurden ausgeschnitten, zerkleinert und getrennt mit 400 ml 20-proz. wässrigem Tetrahydrofuran angeteigt. Dann nutschten wir ab, teigten den Nutschenrückstand erneut mit 400 ml 20-proz. wässrigem Tetrahydrofuran an, nutschten wieder ab und wiederholten diese Operation noch einmal mit 400 ml 20-proz. wässrigem Tetrahydrofuran und zweimal mit je 400 ml reinem Tetrahydrofuran. Die vereinigten Filtrate wurden bei Wasserstrahlvakuum und einer Badtemperatur von 40–45° auf 800 ml eingeeengt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, worauf wir die organischen Lösungen zweimal mit Wasser ausschüttelten, trockneten, im Vakuum eindampften und den Rückstand kurz bei 60° im Hochvakuum trockneten. Aus der oberen Zone erhielten wir durch Umlösen aus Aceton-Äther-Gemisch unter Verwendung von 20 mg Carboraffin 5 mg *d*,1-21-O-Acetyl-aldosteron (Va), das mit einem authentischen Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Smp. gab und auch ein identisches IR.-Spektrum aufwies.

Der Extrakt aus der unteren Zone wurde an 2,5 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, chromatographiert. Aus den mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir durch Umlösen aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch 15 mg *d*,1-21-O-Acetyl-16 α -methyl-aldosteron (Vb) vom Smp. 186–188° corr. Das in Methylenchloridlösung aufgenommene IR.-Spektrum wies folgende charakteristische Banden auf: 2,80 μ (Hydroxyl); 5,74 μ mit Inflexion bei 5,80 μ (Acetat + 20-Keton); 5,99 μ + 6,19 μ (Δ^4 -3-Keton) und 8,17 μ (Acetat).

C₂₄H₃₂O₆ (416,50) Ber. C 69,21 H 7,74% Gef. C 69,36 H 7,87%

d,1-21-O-Acetyl-aldosteron (Va) direkt aus I. Wurde eine Lösung von 51,5 mg des Ketoesters I in 1 ml Tetrahydrofuran während 2 Std. mit 0,15 ml einer 1M-Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran reduziert, so erhielten wir nach Aufarbeitung, Acetylierung und Behandlung mit 90-proz. Essigsäure ein Rohprodukt, in dem durch papierchromatographische Analyse (Rf-Wert, UV.-Absorption und Blautetrazolium-Reaktion) *d*,1-21-O-Acetyl-aldosteron (Va) nachgewiesen werden konnte.

Die Elementaranalyse, Spektralaufnahmen und Papierchromatogramme wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, E. GANZ und R. NEHER ausgeführt.

SUMMARY

The synthesis of *d*,1-16 α -methylaldosterone-21-O-acetate is described.

1,4-Addition to the α , β -unsaturated keto group of the Δ^{16} -20-keto-21-ester I can take place not only with catalytically activated hydrogen or methyl magnesium iodide but also with lithium aluminum hydride.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESSELLSCHAFT
Basel, Pharmazeutische Abteilung