

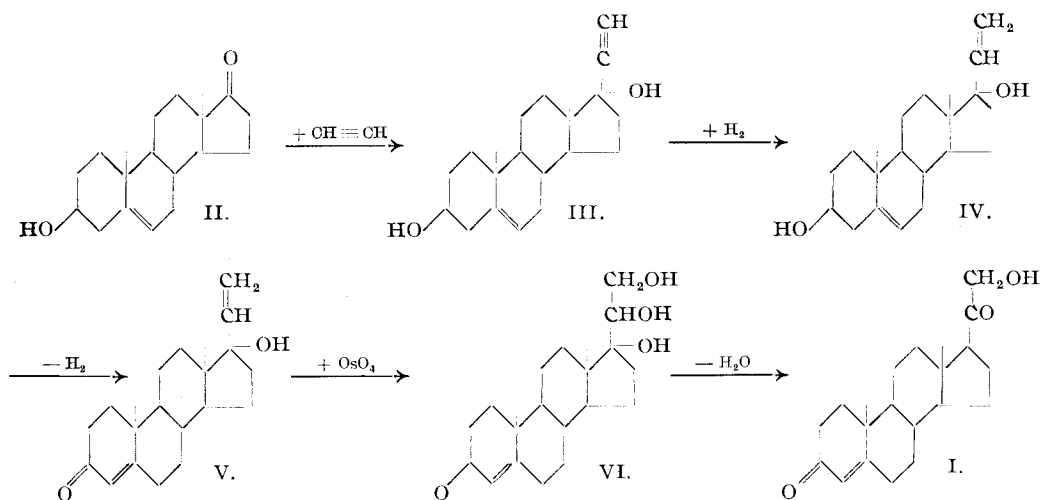
68. Arthur Serini, Willy Logemann und Walter Hildebrand: Über die Darstellung von Inhaltsstoffen der Nebennierenrinde.

[Aus d. Hauptlaborat. d. Schering A.-G., Berlin.]
(Eingegangen am 24. Januar 1939.)

I) Die Darstellung von Desoxy-corticosteron.

Von M. Steiger und T. Reichstein ist aus der Oxy-ätiocholensäure über das entsprechende Diazoketon das Desoxy-corticosteron (I) hergestellt worden¹⁾. Es ist die erste synthetisch gewonnene Substanz, die alle Eigenschaften eines Nebennierenrindenhormons besitzt. Inzwischen ist das Desoxy-corticosteron von T. Reichstein und J. v. Euv²⁾ auch aus der Nebennierenrinde isoliert worden; die genauere Auswertung an der epinephrektomierten Ratte ergab, daß das Desoxy-corticosteron-acetat etwa 10-mal wirksamer ist als das Corticosteron, das erste aktive Produkt, das aus der Nebennierenrinde in einheitlicher Form gewonnen worden ist.

Vor einiger Zeit haben wir über die Darstellung von Polyoxy-pregnan-Verbindungen berichtet³⁾ und haben dabei erwähnt, daß man aus Δ^4 -Pregnen-triol-(17.20.21)-on-(3) durch Einwirkung wasserabspaltender Mittel eine Substanz mit Cortin-Wirkung erhält. Die weitere Untersuchung hat nun die Identität dieses Wirkstoffes mit Desoxy-corticosteron ergeben. Der Verlauf dieser Synthese des Desoxy-corticosterons aus Dehydro-androsteron wird durch folgende Formelreihe dargestellt:



Anlagerung von Acetylen an Dehydro-androsteron (II) unter Bildung von 17-Äthynyl-androsten-diol-(3.17) (III), Partial-Hydrierung zu 17-Äthylenyl-androstendiol (Δ^5 -²⁰-Pregnen-diol-(3.17)) (IV), Oxydation der Hydroxyl-

¹⁾ M. Steiger u. T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **20**, 1164 [1937]. Vergl. auch die Literatur-Zusammenst.: T. Reichstein, *Ergebnisse der Vitamin- u. Hormonforschung* **1**, 334 [1938], u. K. Miescher, *Die Chemie d. Nebennierenrindenhormone. Ihre Entwicklung in den letzten 4 Jahren*, *Angew. Chem.* **51**, 551 [1938].

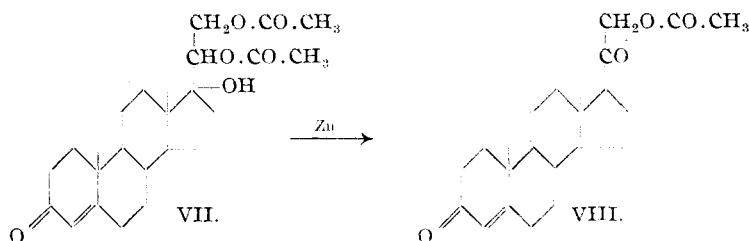
²⁾ *Helv. chim. Acta* **21**, 1197 [1938].

³⁾ A. Serini u. W. Logemann, *B.* **71**, 1362 [1938].

gruppe am Kohlenstoffatom 3 zur Carbonylgruppe unter Bildung von $\Delta^{5,20}$ -Pregnadien-ol-(17)-on-(3) (V), Addition zweier Hydroxylgruppen an die aliphatische Doppelbindung mit Hilfe von Osmiumtetroxyd nach R. Criegee⁴⁾ unter Bildung von Δ^4 -Pregnen-triol-(17.20.21)-on-(3) (VI)³⁾ und Wasserabspaltung daraus zum Desoxy-corticosteron (I).

Die Wasserabspaltung aus dem Pregentriolon haben wir zunächst mit Hilfe von Säuren ausgeführt⁵⁾. Wir erhitzten das Pregentriolon z. B. mit verd. Ameisensäure in einer Toluol-Eisessiglösung einige Zeit auf dem Wasserbade. Aus dem öligen Reaktionsprodukt konnte nach einer von T. Reichstein und J. v. Euv angegebenen Methode²⁾ das Desoxy-corticosteron als Acetat isoliert werden; wir haben jedoch den Eindruck, daß bei der Verwendung saurer Agenzien die Ausbeute durch Sekundärreaktionen beeinträchtigt wird.

Sehr glatt verlief die Wasserabspaltung, als wir das Diacetat des Pregentriolons (VII) der Zinkstaubsublimation unterwarfen, einer Reaktion, die K. H. Slotta und K. Neisser⁶⁾ beim Cafesterol bzw. seinem Acetat zur Darstellung der entsprechenden Anhydroprodukte anwandten.



Das so dargestellte Desoxy-corticosteron-acetat (VIII) erwies sich durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung als identisch mit dem Desoxy-corticosteron-acetat, das man nach dem von M. Steiger und T. Reichstein¹⁾ angegebenen Verfahren aus Oxyäti-choleensäure erhält. Damit ist das Desoxy-corticosteron auch ohne den Weg über die Äti-säure direkt vom Dehydro-androsteron in guter Ausbeute zugänglich geworden.

II) Die Darstellung von Allo-pregnan-tetrolen.

Neben dem Desoxy-corticosteron wurde von T. Reichstein noch eine Reihe von Substanzen aus der Nebennierenrinde isoliert, die ebenfalls am Kohlenstoffatom 11 keine Hydroxylgruppe tragen. Von diesen Verbindungen konnten wir das β -Allo-pregnan-tetrol-(3.17.20.21), die Substanz K von Reichstein, auf halbsynthetischem Wege darstellen⁷⁾.

Wir führten das durch Anlagerung von Acetylen an Iso-androsteron erhaltene Äthinyl-isoandrostadiol durch Halbhydrierung in Äthenyl-isoandrostadiol (Δ^{20} -Allo-pregnen-diol-(3.17) (IX)) über. Diese Verbindung verwandelten wir durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid und

⁴⁾ A. **522**, 75 [1936].

⁵⁾ vergl. M. Steiger u. T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **21**, 546 [1938].

⁶⁾ B. **71**, 2342 [1938].

⁷⁾ vergl. A. Serini u. W. Logemann, *Naturwiss.* **26**, 840 [1938].

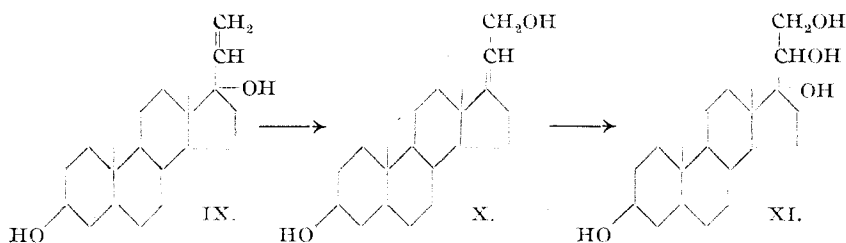
Trichloressigsäure in das isomere Δ^{17} -Allo-pregnen-diol-(3.21) (X) vom Schmp. 203—205°. Die Methode zur Isomerisation ungesättigter tertiärer Alkohole zu primären Alkoholen mit Hilfe von Essigsäure-anhydrid und Trichloressigsäure ist kürzlich von K. Dimroth dazu benutzt worden, den Cyclo-hexyliden-äthylalkohol aus Cyclohexanol-äthylen herzustellen⁸⁾.

Die Schmelzpunkte und Drehungen der Diole IX und X und ihrer Acetate zeigt Tafel 1.

Tafel 1:

	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$
Δ^{20} -Allo-pregnen-diol-(3.17)	206—207°	+ 0° Dioxan
3-Acetat	152—154°	+ 5.4° Dioxan
Δ^{17} -Allo-pregnen-diol-(3.21)	203—205°	+ 27.2° Alkohol
3.21-Diacetat	156°	+ 23.7° Aceton

Bei der Addition von zwei Hydroxylgruppen an Δ^{17} -Allo-pregnen-diol-(3.21) mit Hilfe von Osmiumtetroxyd entsteht in sehr glatter Reaktion ein Allo-pregnan-tetrol-(3.17.20.21) (XI), das nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung mit der von Reichstein beschriebenen Substanz K identisch ist⁹⁾.



Dasselbe Produkt ist von T. Reichstein und K. Gätzi¹⁰⁾ auch durch Reduktion der aus Nebennierenrinde isolierten Substanz P (Allo-pregnan-triol-(3.17.21)-on-(20)) hergestellt worden; bei dieser Reduktion haben die genannten Autoren noch ein zweites Allo-pregnan-tetrol erhalten, das sich von dem ersten nur durch die Lage des Hydroxyls am Kohlenstoffatom 20 unterscheidet. Die sterische Anordnung der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 17 ist in beiden Verbindungen gleich. Diese Reihe wird von Reichstein und Gätzi als β -Reihe bezeichnet, zum Unterschied von der α -Reihe, zu der die Stoffe mit der entgegengesetzten Konfiguration am Kohlenstoffatom 17 gehören.

Ein Allo-pregnan-tetrol der α -Reihe vom Schmp. 230—232° haben wir schon vor einiger Zeit beschrieben; es ist durch Einwirkung von Osmiumtetroxyd auf 17-Äthenyl-iso-androstan-diol (Δ^{20} -Allo-pregnen-diol-(3.17) hergestellt worden⁸⁾). Inzwischen konnten wir feststellen, daß bei dieser Reaktion ein Gemisch zweier isomerer α -Allo-pregnan-tetrole entsteht. Die Zerlegung des Gemisches in die beiden Bestandteile ließ sich am besten durch chromato-

⁸⁾ B. **71**, 1333 [1938].

⁹⁾ Wir sind Hrn. Professor Reichstein für die freundliche Überlassung eines Vergleichspräparates zu besonderem Dank verpflichtet.

¹⁰⁾ Helv. chim. Acta **21**, 1185 [1938].

graphische Fraktionierung der entsprechenden Acetate bewirken. Dabei wurde als Hauptbestandteil ein α -Allo-pregnan-tetrol vom Schmp. 236⁰ bis 238⁰ und in geringerer Menge ein anderes vom Schmp. 210—211⁰ erhalten. Das erstere stellt das bereits früher beschriebene Produkt in nunmehr völlig reinem Zustande dar. Das andere ist das bisher noch fehlende der vier möglichen isomeren Allo-pregnan-tetrole, deren Isomerie durch die sterischen Verhältnisse an den Kohlenstoffatomen 17 und 20 bedingt ist.

Tafel 2 bringt die Schmelzpunkte und Drehungen der vier Allo-pregnan-tetrole-(3.17.20.21) und ihrer Acetate.

Tafel 2.			
Allo-pregnan-tetrol:	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$	Lösungsmittel
1) α -Reihe	236—238 ⁰	\pm 0 ⁰	Alkohol
2) „	210—211 ⁰	\pm 0 ⁰	„
3) β -Reihe	198—200 ⁰	\pm 0 ⁰	„ 5)
4) „	283—286 ^{0 10)}		
Triacetat:			
1) α -Reihe	119—120 ⁰	— 32 ⁰	Aceton
2) „	146—148 ⁰	\pm 0 ⁰	„
3) β -Reihe	178—179 ⁰	+ 53 ⁰	„ 5)
4) „	180—181 ⁰	— 1.3 ⁰	„ 10)

Beschreibung der Versuche.

Desoxy-corticosteron-acetat (VIII).

0.1 g Δ^4 -Pregnen-triol-(17.20.21)-on-(3)-diacetat-(20.21) wurde mit 1.1 g Zinkstaub verrieben und das Gemisch in einer kleinen Retorte bei 10⁻⁴ mm langsam auf 150⁰ erhitzt. Zwischen 150⁰ und 200⁰ sublimierten 51 mg Nadeln vom Schmp. 140—148⁰ über. Aus Aceton umkrystallisiert, schmolzen sie bei 155.5—156.5⁰. Mit einer Probe Dexoxy-corticosteron-acetat, das nach M. Steiger und T. Reichstein (l. c.), von der Oxy-äthiocholensäure ausgehend, dargestellt worden war, gaben die Krystalle keine Schmelzpunktsdepression.

5.095 mg Sbst.: 13.870 mg CO₂, 3.980 mg H₂O.

C₂₃H₃₂O₄. Ber. C 74.14, H 8.66. Gef. C 74.24, H 8.74.

$[\alpha]_D^{20}$: +177⁰ (in absol. Alkohol).

17-Äthenyl-iso-androstan-diol-(3.17)-monoacetat-(3).

0.4 g 17-Äthenyl-iso-androstan-diol-(3.17) wurden mit 5 ccm Pyridin und 2 ccm Essigsäure-anhydrid über Nacht stehengelassen. Dann wurde in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nacheinander mit verd. Schwefelsäure, Wasser, verd. Natronlauge und Wasser gewaschen. Der Äther wurde eingedampft und der Rückstand aus verd. Methanol umkrystallisiert. Schmp. 152—154⁰.

5.205 mg Sbst.: 14.630 mg CO₂, 4.670 mg H₂O.

C₂₃H₃₆O₃. Ber. C 76.6, H 10.07. Gef. C 76.66, H 10.04.

$[\alpha]_D^{20}$: — 5.4⁰ (in Dioxan).

Δ^{17} -Allo-pregnen-diol-(3.21) (X).

0.52 g 17-Äthenyl-iso-androstan-diol-(3.17) wurden mit 6 ccm Essigsäure-anhydrid 1 Stde. auf 100⁰ erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 2.04 g Trichloressigsäure in 4.1 ccm reinem Eisessig zugegeben

und der Ansatz 100 Min. auf 40—42° erhitzt. Dann wurde ausgeäthert und der Ätherauszug mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen. Der Ätherrückstand war ölig und von Krystallen durchsetzt; er wurde mit *n*-methylalkohol. Kalilauge 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Dann wurde wieder ausgeäthert und der Äther mit Wasser neutral gewaschen. Die ätherische Lösung wurde nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat zum größten Teil eingedampft. Dabei krystallisierte das Δ^{17} -Allo-pregnen-diol-(3.21) aus. Es wurde aus Aceton umkrystallisiert. Schmp. 202—204°. Aus den Mutterlaugen ließen sich noch weitere Substanzmengen isolieren.

4.752 mg Sbst.: 13.775 mg CO₂, 4.500 mg H₂O.

C₂₁H₃₄O₂. Ber. C 79.18, H 10.77. Gef. C 79.10, H 10.60.

[α]_D²⁰: + 27.2° (in Dioxan).

Δ^{17} -Allo-pregnen-diol-diacetat-(3.21).

0.2 g Δ^{17} -Allo-pregnen-diol-(3.21) wurden in 4 ccm absol. Pyridin gelöst und mit 2 ccm Essigsäure-anhydrid über Nacht stehengelassen. Dann wurde bei 4 mm und 40—50° (Badtemperatur) zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde aus Aceton umkrystallisiert. Schmp. 156°.

4.696 mg Sbst.: 12.790 mg CO₂, 3.960 mg H₂O.

C₂₅H₃₈O₄. Ber. C 74.57, H 9.52. Gef. C 74.31, H 9.44.

[α]_D²⁰: + 23.7° (in Dioxan).

β -Allo-pregnan-tetrol-(3.17.20.21) (XI).

1.6 g Δ^{17} -Allo-pregnen-diol-diacetat-(3.21) wurden in 60 ccm absol. Äther gelöst und mit 1.13 g Osmiumtetroxyd versetzt. Es fiel kein Osmiumester aus. Daher wurde nach etwa 50-stdg. Stehenlassen im Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit einer wäbr.-alkohol. Natriumsulfatlösung (10 g Na₂SO₃·7H₂O in 70 ccm Wasser und 20 ccm 96-proz. Alkohol) 2-mal 1½ Stdn. gekocht. Die vereinigten Filtrate wurden im Vak. eingeeengt und mit *n*-methylalkohol. Kalilauge 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Dann wurde mehrere Male ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde aus Aceton umkrystallisiert. Schmp. 200°.

Diese Substanz zeigte mit der Substanz K von Reichstein keine Schmelzpunktsdepression.

4.634 mg Sbst.: 12.135 mg CO₂, 4.280 mg H₂O.

C₂₁H₃₆O₄. Ber. C 71.53, H 10.3. Gef. C 71.42, H 10.33.

[α]_D²⁰: 0.0° (in Alkohol).

β -Allo-pregnan-tetrol-(3.17.20.21)-triacetat-(3.20.21).

0.8 g β -Allo-pregnan-tetrol-(3.17.20.21) wurden mit 15 ccm Pyridin und 5 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Tage stehengelassen. Es wurde im Hochvak. eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Schmp. 176—177°.

5.173 mg Sbst.: 12.835 mg CO₂, 4.140 mg H₂O.

C₂₇H₄₂O₇. Ber. C 67.75, H 8.85. Gef. C 67.67, H 8.95.

[α]_D²⁰: + 53° (in Aceton).

Die isomeren α -Allo-pregnan-tetrol-(3.17.20.21)-triacetate-(3.20.21).

2 g eines Isomerengemisches von α -Allo-pregnan-tetrol-(3.17.20.21) (Schmp. 215—220°)³⁾ wurden mit 25 ccm absol. Pyridin und 8 ccm Essig-

säure-anhydrid versetzt. Nach 2 Tagen wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung der Reihe nach mit verd. Kaliumbisulfatlösung, Wasser, Kaliumbicarbonat und Wasser gewaschen. Der Ätherrückstand war ein helles öliges Produkt. Es wurde in Benzol gelöst und mit Pentan bis zur beginnenden Trübung versetzt. Diese Lösung wurde über Aluminiumoxyd nach Brockmann chromatographiert. Es wurde mit Benzol-Pentan (Gemische 1:5 bis 1:1) und anschließend mit Benzol eluiert.

Das eingedampfte Benzoleluat krystallisierte nach dem Anreiben mit einem Gemisch aus Äther-Pentan aus. Es wurde mehrfach aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Schmp. 146—148°. Krystallisat A.

5.142 mg Sbst.: 12.790 mg CO₂, 4.060 mg H₂O.

C₂₇H₄₂O₇. Ber. C 67.73, H 8.85. Gef. C 67.84, H 8.83.

$[\alpha]_D^{20}$: 0.0° (in Aceton).

Die Hauptmenge des Acetylierungsproduktes war in den Benzol-Pentan-Eluaten enthalten. Der Rückstand der ersten Benzol-Pentan-Eluatfraktion krystallisierte erst nach längerem Stehenlassen. Nach dem Animpfen krystallisierten auch die übrigen Fraktionen. Die Krystallisate wurden vereinigt, in Äther-Pentan 1:4 gelöst und nochmals über Aluminiumoxyd nach Brockmann chromatographiert. Zum Eluieren wurden die in Tafel 3 angegebenen Lösungsmittel verwandt.

Tafel 3.

Fraktion	1—3	4	5	6	7
Lösungsmittel	Äther/Pentan 1:4 bis 1:1	30	40	50	150 ccm Äther

In die Äther-Pentan-Fractionen ging nur wenig Substanz. Die Fractionen 4—6 krystallisierten beim Verreiben mit Äther-Pentan. Das Krystallisat wurde aus Äther-Pentan nochmals umkrystallisiert. Schmp. 119—120°. Krystallisat B.

4.631 mg Sbst.: 11.540 mg CO₂, 3.650 mg H₂O.

C₂₇H₄₂O₇. Ber. C 67.73, H 8.85. Gef. C 67.96, H 8.82.

$[\alpha]_D^{20}$: —32° (in Aceton).

Aus der Fraction 7 ließ sich nach dem Anreiben mit Äther-Pentan noch das Krystallisat A vom Schmp. 146—148° isolieren.

Die isomeren α -Allo-pregnan-tetrole-(3.17.20.21).

0.2 g des Krystallisates A wurden mit 25 ccm *n*-methylalkohol, Kalilauge 2 Stdn. zum Sieden erlitzt. Dann wurde ausgeäthert und der Äther mit Wasser neutral gewaschen. Der Ätherrückstand wurde aus Essigester umkrystallisiert. Schmp. 210—211°.

4.873 mg Sbst.: 12.785 mg CO₂, 4.410 mg H₂O.

C₂₁H₃₆O₄. Ber. C 71.54, H 10.3. Gef. C 71.55, H 10.13.

$[\alpha]_D^{20}$: 0.0° (in Alkohol).

0.2 g des Krystallisates B wurden in analoger Weise verseift.

Der Ätherrückstand wurde wieder aus Essigester krystallisiert. Schmp. 236—238°. $[\alpha]_D^{20}$: 0.0° (in Alkohol). Diese Verbindung entspricht der früher beschriebenen vom Schmp. 230—232°³).