

15. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe
(31. Mitteilung¹⁾)

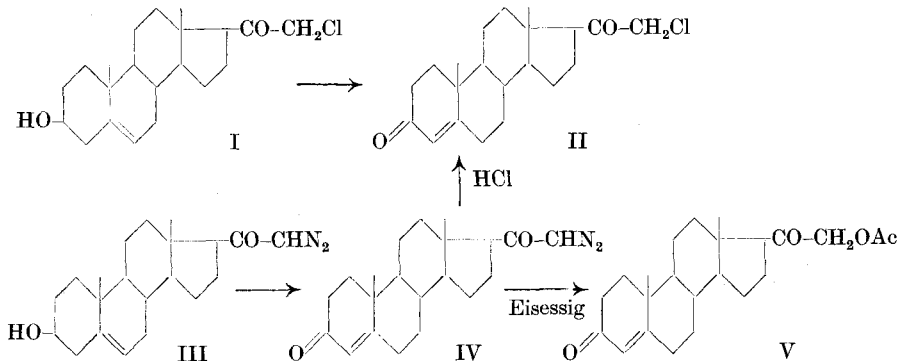
Diazo-progesteron

von T. Reichstein und J. v. Euw.

(30. VIII. 39.)

Nach *R. Oppenauer*²⁾ lassen sich besonders sekundäre Alkohole durch längeres Kochen mit Aceton und Aluminium-tert.-butylat in Benzol zu den entsprechenden Ketonen dehydrieren. Auch Varianten dieser Methode sind in letzter Zeit in der Literatur beschrieben worden³⁾. Besonders glatt verläuft die Reaktion bei ungesättigten Alkoholen vom Cholesterin-Typus, aus denen, unter gleichzeitiger Verschiebung der Doppelbindung, Ketone vom Cholestenon-Typus erhalten werden. In allen bisher beschriebenen Fällen wird bei erhöhter Temperatur gearbeitet. *Oppenauer* schreibt 11—14-stündiges Kochen der Benzollösung vor.

Es wurde nun gefunden, dass die Reaktion mit den von *Oppenauer* angegebenen Reagentien auch bei Zimmertemperatur durchführbar ist, wenn man die Ansätze längere Zeit, ca. 2—3 Wochen stehen lässt. Die Ausbeuten waren beispielsweise bei der Bereitung von 21-Chlor-progesteron (II) aus 21-Chlor-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20) (I) mindestens ebensogut wie bei Siedetemperatur⁴⁾. Besonders nützlich ist diese Variante aber für die Herstellung von wärmeempfindlichen Stoffen. Es konnte auf diesem Wege 21-Diazo-progesteron (IV) aus



¹⁾ 30. Mittg. vgl. *Helv.* **22**, 1222 (1939).

²⁾ *R.* **56**, 137 (1937).

³⁾ Mit Aluminium-isopropylat und Cyclohexanon in siedendem Toluol: *H. H. Inhoffen, L. Logemann, W. Hohlweg A. Serini*, *B.* **71**, 1024 (1938). Mit dem besonders leicht herstellbaren Aluminium-phenolat und Aceton in siedendem Benzol: *S. Kwawada, T. Joyama*, *J. pharmac. Soc. Japan* **57**, 247 (1937), *C.* **1938**, II. 1612.

⁴⁾ Vgl. 27. Mitteilung, *Helv.* **22**, 1124 (1939).

dem 21-Diazo-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20) (III) bereitet werden. Anschliessend wurde allerdings gefunden, dass dieser Stoff ebensogut nach der Originalvorschrift, durch mehrstündiges Kochen bereitet werden kann. Er ist gegen längeres Sieden in Benzol recht beständig. In kochendem Toluol wird dagegen allmählich Stickstoff abgespalten.

Die Konstitution von (IV) ergibt sich daraus, dass es mit trockenem Salzsäuregas in (II), durch Erwärmen mit Eisessig in Desoxycorticosteron-acetat (V) und mit wässriger Schwefelsäure in freies Desoxy-corticosteron übergeht. Über andere Umformungen an der reaktionsfähigen Diazogruppe wird später berichtet.

Wir danken der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gmülden, und der *N. V. Organon*, Oss, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Chlor-progesteron¹⁾ (II).

200 mg 21-Chlor-pregnenolon (I), 500 mg frisch im Hochvakuum sublimiertes Aluminium-tert.-butylat, 12 cm³ absolutes Benzol und 6 cm³ Aceton wurden in einer Ampulle eingeschmolzen und die klare Lösung 20 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Sie nahm dabei eine gallertige Konsistenz an. Dann wurde in Äther aufgenommen, mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, zuerst auf dem Wasserbad und zum Schluss im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit etwas absolutem Äther versetzt und krystallisierte sofort. Die Krystalle wurden abgenutscht und mit Äther gewaschen. Aus der Mutterlauge konnte durch Einengen noch eine kleine Menge gewonnen werden. Die Ausbeute betrug 145 mg Chlor-progesteron vom Smp. 202—204° korr. Das früher beschriebene Produkt und Mischprobe schmolzen genau gleich.

21-Diazo-progesteron (IV).

200 mg 21-Diazo-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20) (III)²⁾, 500 mg Aluminium-tert.-butylat, 20 cm³ absolutes Benzol und 6 cm³ Aceton wurden in einer Ampulle eingeschmolzen und die Lösung 20 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei sie eine gallertige Konsistenz annahm. Dann wurde in viel Äther gelöst und zunächst mit Seignettesalzlösung, dann mit Soda und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, zunächst auf dem Wasserbad und schliesslich im Vakuum ganz zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde mit etwas absolutem Äther versetzt und krystallisierte sofort. Die mit wenig Äther gewaschenen Krystalle schmolzen bei 182—184° korr.

¹⁾ Vgl. 27. Mitteilung Helv. **22**, 1124 (1939).

²⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1164 (1937).

unter lebhafter Zersetzung. Im ganzen wurden 136 mg Diazo-progesteron erhalten. Derselbe Stoff wurde in gleicher Ausbeute erhalten als ein analoger Ansatz 14 Stunden unter Rückfluss gekocht wurde. Das Produkt ist schwer löslich in Äther, mässig in Aceton, leichter in Benzol. Es stellt hellgelbe Kryställchen dar. Zur Analyse wurde eine Probe der filtrierten Benzollösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther zur Krystallisation gebracht und mit etwas Äther gewaschen. Der Schmelzpunkt war unverändert. Es wurde 1½ Stunden im Hochvakuum bei 25° getrocknet.

4,025 mg Subst. gaben 10,91 mg CO₂ und 3,20 mg H₂O

3,471 mg Subst. gaben 0,251 cm³ N₂ (21°, 742 mm)

C₂₁H₂₈O₂N₂ (340,45) Ber. C 74,08 H 8,31 N 8,23%

Gef. „ 73,92 „ 8,90 „ 8,20%

21-Chlor-progesteron (II) aus 21-Diazo-progesteron (IV).

20 mg Diazo-progesteron wurden mit der Lösung von 0,2 g trockenem Salzsäuregas in 3 cm³ absoluten Äther versetzt, wobei die Krystalle unter Gasentwicklung bald in Lösung gingen. Nach 3 Minuten wurde mit etwas mehr Äther verdünnt und mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wurde mit etwas Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft. Es schieden sich bald farblose Krystalle ab, die mit etwas Äther gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 201—204° korr. Die Mischprobe mit Chlor-progesteron gab keine Schmelzpunkt-Erniedrigung. Die Ausbeute betrug 14 mg.

Desoxy-corticosteron-acetat (V) aus Diazo-progesteron (IV).

20 mg Diazo-progesteron wurden mit 0,5 cm³ reinstem wasserfreiem Eisessig 3 Minuten lang gekocht, wobei etwas Gasentwicklung zu beobachten war. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und neutral gewaschen. Die Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft. Beim Animpfen mit Desoxy-corticosteron-acetat trat sofort Krystallisation ein, die durch Zusatz von etwas Pentan noch vervollständig wurde. Die mit Äther-Pentan gewaschenen Krystalle schmolzen bei 150—155°. Durch Umkrystallisieren aus Benzol-Äther wurden 10 mg vom Smp. 158—159° korr. erhalten. Reines (V) sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Die Mikro-Analyse wurde im Laboratorium der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.