

81. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe

34. Mitteilung¹⁾Desoxy-corticosteron und andere Pregnanderivate aus
Ätio-lithocholsäure und 3 β -Oxy-ätio-cholansäurevon T. Reichstein und H. G. Fuchs²⁾.

(10. V. 40.)

Für Vergleichszwecke wurde eine Reihe von in 21-Stellung substituierten Pregnanderivaten benötigt, die aus Ätio-lithocholsäure (Va) nach der früher in analogen Fällen benützten Methodik³⁾⁴⁾ hergestellt wurden. Die benötigte Ätio-lithocholsäure wurde durch katalytische Reduktion von 3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure-methyl-ester (I) bereitet. Die Reduktion dieses Esters ist bereits früher beschrieben worden⁵⁾. Sie wurde damals in zwei Stufen durchgeführt, zunächst in Methanol mit Palladium, wobei ein Gemisch der Methylester von 3-Keto-ätio-cholansäure und 3-Keto-allo-ätio-cholansäure entstand, die durch weitere Reduktion mit Platinoxid in Methanol unter Zusatz von Eisessig zur Hauptsache Ätio-lithocholsäure-methylester (IIIa) und 3 β -Oxy-allo-ätio-cholansäure-methylester (II) lieferten, die mit Hilfe von Digitonin getrennt wurden. Wir haben jetzt die Reduktion von (I) direkt mit Platinoxid in Eisessig durchgeführt. Es entstand dabei wiederum ein Gemisch von Estern, das aber nur sehr geringe Mengen von Allo-ester (II) enthielt. Die Trennung mit Digitonin gab nämlich: aus dem nicht fällbaren Anteil wieder Ätio-lithocholsäure-methylester (IIIa) und aus dem fällbaren Anteil den bisher noch nicht beschriebenen 3 β -Oxy-ätio-cholansäure-methylester (IIIb). Als Nebenprodukt wurde aus den Mutterlaugen von (IIIa) etwas Ätio-cholansäure-methylester isoliert, der also durch vollständige Entfernung des 3-ständigen Sauerstoffatoms entstanden war. Die Konfiguration des Esters (IIIb) ergibt sich daraus, dass er durch Oxydation mit Chromsäure in den gleichen 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester (IV) übergeht, der aus (IIIa) entsteht⁵⁾ und deutlich von dem entsprechenden 3-Keto-allo-ester⁵⁾ verschieden ist. Da die 3 α -Oxy-allo-ätio-cholansäure bereits früher von *Dalmer* und Mitarbeitern⁶⁾ hergestellt wurde, sind jetzt alle vier stereoisomeren 3-Oxy-ätio-cholan- und -allo-cholansäuren bekannt.

¹⁾ 33. Mitteilung, Arch. internationales pharmacodynamie 1940 (im Druck).

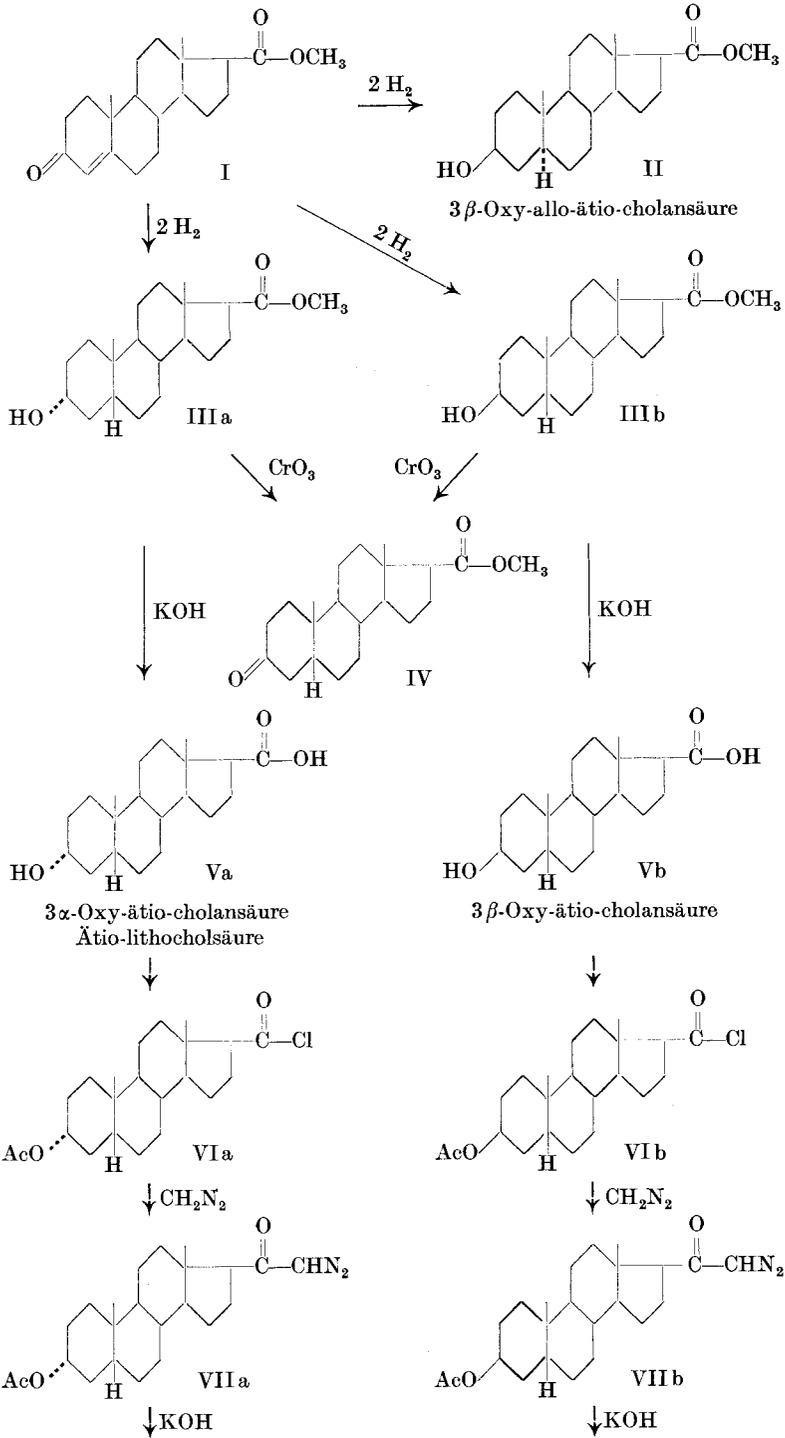
²⁾ Auszug aus der Diss. *H. G. Fuchs*, die demnächst erscheint.

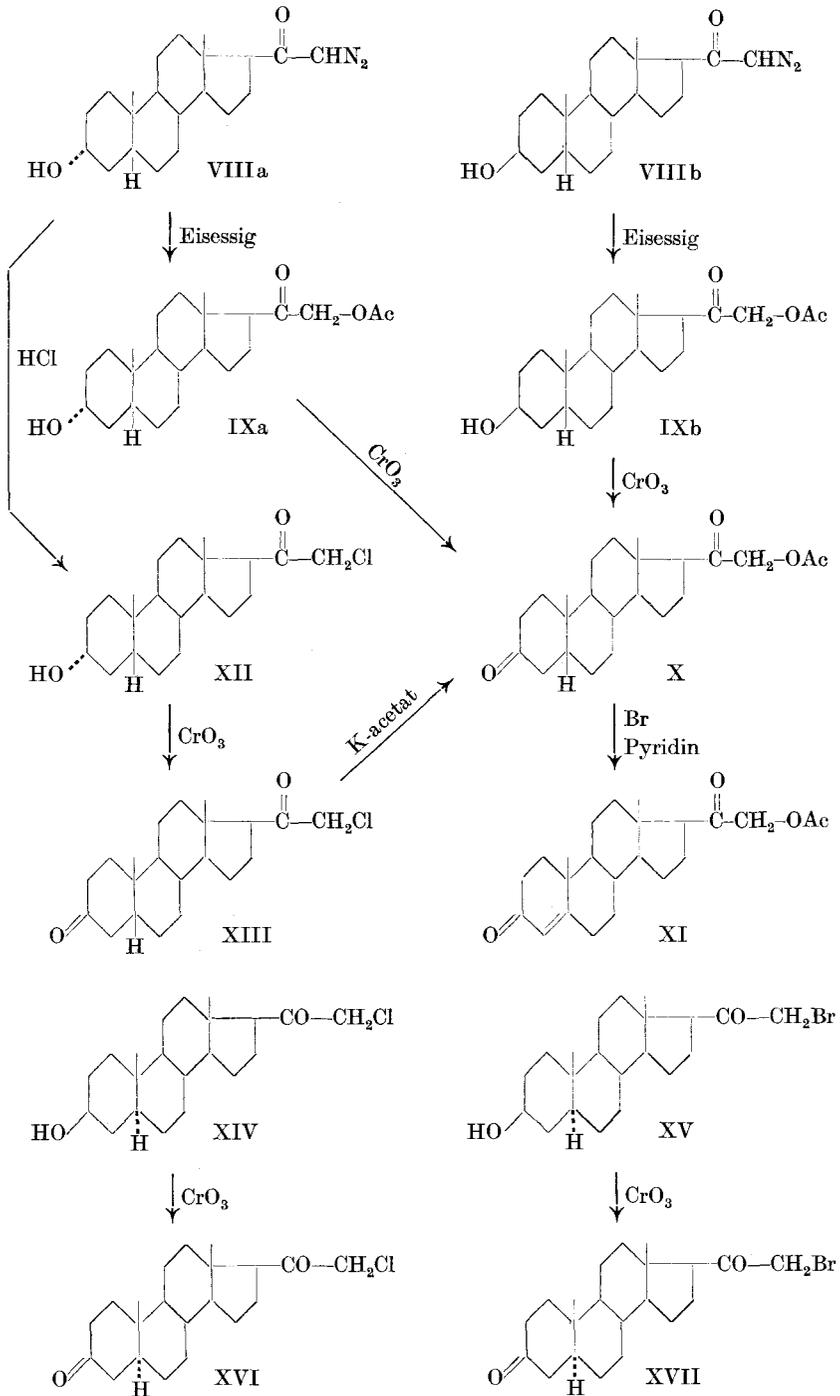
³⁾ *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 1164 (1937).

⁴⁾ *T. Reichstein, J. von Euw*, Helv. **22**, 1209 (1939).

⁵⁾ *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 1040 (1937).

⁶⁾ *O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, R. Heyns*, B. **68**, 1814 (1935).





Die aus IIIa durch Verseifung erhaltene Ätio-lithocholsäure (Va) wurde über das acetylierte Chlorid (VIa) in die Diazo-ketone (VIIa) und (VIIIa) übergeführt. Letzteres lieferte mit Chlorwasserstoff das 21-Chlor-pregnan-ol-(3 α)-on-(20) (XII) und dieses weiter mit Chromsäure das 21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII). Mit Eisessig wurde aus (VIIIa) das 21-Acetoxy-pregnan-ol-(3 α)-on-(20) (IXa) und daraus mit Chromsäure das 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) erhalten. Dieser Stoff kann auch aus dem 21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII) durch Erhitzen mit Kaliumacetat in Eisessig gewonnen werden. Durch Bromierung und Abspaltung von Bromwasserstoff¹⁾ mit Pyridin lässt er sich in Desoxy-corticosteron-acetat überführen.

Eine ähnliche Reihe von Umsetzungsprodukten wurde ausgehend von der 3 β -Oxy-ätio-cholansäure (Vb) bereitet. Auch durch Oxydation von (IXb) mit Chromsäure wurde erwartungsgemäss 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) erhalten. Schliesslich wurden noch die vier 21-Halogen-ketone (XIV), (XV), (XVI), (XVII) der Allo-Reihe hergestellt.

Experimenteller Teil.

Ätio-lithocholsäure-methylester (IIIa) und
3 β -Oxy-ätio-cholansäure-methylester (IIIb) aus
3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (I).

750 mg 3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (I)²⁾ wurden in 25 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 100 mg Platinoxid versetzt und bei 20° in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 16 Stunden war etwas mehr als die theoretische Menge (berechnet 101 cm³; verbraucht nach Abzug der für das Platinoxid berechneten Menge 112 cm³) Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Es wurde filtriert, das Platin mit etwas Methanol und Wasser gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft und gut getrocknet. Der Rückstand wurde in 10 cm³ heissem Methanol gelöst und mit der Lösung von 3 g Digitonin in 140 cm³ heissem Methanol, dann mit 30 cm³ Wasser versetzt, wobei eine starke, etwas schleimige Fällung entstand. Diese wurde nach dem Abkühlen auf einer grossen Nutsche abgesaugt und dreimal mit je 18 cm³ 80-proz. Methanol, dann fünfmal mit reichlichen Mengen Äther gewaschen.

Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand zehnmal gründlich mit Äther ausgekocht. Die Ätherlösungen wurden neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan den Ätio-lithocholsäure-methylester (IIIa) vom Smp. 142—144°. Die Mutterlaugen wurden über Aluminium-

¹⁾ Methode vgl. A. Butenandt, A. Wolff, B. **68**, 2091 (1935) und frühere Arbeiten.

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

oxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die ersten, mit Benzol-Pentan erhaltenen Eluate gaben einen Stoff, der aus Methanol in Blättchen vom Smp. 97—100° krystallisierte und mit dem gleich schmelzenden Ätio-cholansäure-methylester keine Schmelzpunkt-Erniedrigung gab. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 75° getrocknet.

5,193 mg Subst. gaben 15,08 mg CO₂ und 4,99 mg H₂O
 $C_{21}H_{34}O_2$ (318,48) Ber. C 79,19 H 10,76%
 Gef. „ 79,20 „ 10,75%

Die weiter mit Benzol und Benzol-Äther erhaltenen Eluate gaben noch etwas Ätio-lithocholsäure-methylester sowie unscharf schmelzende Produkte, die nicht weiter untersucht wurden.

Der in Äther unlösliche Teil des eingedampften Filtrats von der Digitoninfällung bestand zur Hauptsache aus überschüssigem Digitonin, enthielt aber noch merkliche Mengen von Ester. Er wurde in möglichst wenig heissem Pyridin gelöst und mit der zehnfachen Menge Äther gefällt. Das ausgefällte Digitonin wurde nochmals analog umgefällt. Die vereinigten Pyridin-Ätherlösungen wurden bis zur völligen Entfernung des Pyridins mit wässriger Salzsäure, dann noch mit Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der unscharf schmelzende Rückstand wurde mit analogen Fraktionen weiterer Ansätze vereinigt und einer nochmaligen Trennung mit Digitonin unterworfen.

Das auf der Nutsche befindliche reine Digitonid wurde endlich ebenfalls mit Pyridin und Äther gespalten. Die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und lieferte ca. 400 mg Rückstand, der den rohen 3β-Oxy-ätio-cholansäure-methylester (IIIb) darstellte. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden farblose Nadelbüschel erhalten, die bei 133—135° schmolzen, aber möglicherweise noch eine kleine Menge Allo-ester (II) enthielten. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +57,2^{\circ} \pm 4^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{15} = +68,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,997 in Aceton).

12,2 mg Substanz zu 1,2237 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +0,57^{\circ} \pm 0,04^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{15} = +0,68^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

5,128 mg Substanz gaben 14,165 mg CO₂ und 4,730 mg H₂O
 $C_{21}H_{34}O_3$ (334,48) Ber. C 75,41 H 10,25%
 Gef. „ 75,34 „ 10,32%

Acetylderivat. 360 mg des nicht ganz reinen Oxy-esters (IIIb) vom Smp. 128—134° wurden mit 2,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 5 cm³ absolutem Pyridin 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet, auf ein ganz kleines Volumen eingedampft und mit Pentan versetzt. Der acetylierte Ester krystallisierte in Nadeln vom Smp. 122—124°. Zur Analyse wurde aus

wenig Methanol umkrystallisiert. Es wurden Blättchen vom Smp. 125—126° erhalten. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +54^{\circ} \pm 3^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{15} = +63,9^{\circ} \pm 5^{\circ}$ ($c = 1,611$ in Aceton).

16,1 mg Substanz zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,87^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{15} = +1,03 \pm 0,05^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,260 mg Subst. gaben 11,455 mg CO₂ und 3,66 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,37 H 9,64%

Gef. „ 73,39 „ 9,62%

Aus den Mutterlaugen konnte reines Material noch nach Chromatographie erhalten werden. Es traten dabei auch höher schmelzende Anteile auf, die verworfen wurden.

Oxydation zu 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester (IV). 20 mg 3β-Oxy-ätio-cholansäure-methylester (IIIb) wurden mit 0,94 cm³ einer 1-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 9,4 mg CrO₃) vermischt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Pentan versetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle schmolzen bei 145—147° korr. und waren nach Mischprobe identisch mit dem früher¹⁾ aus Ätio-lithocholsäure-methylester (IIIa) bereiteten 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester.

3β-Oxy-ätio-cholansäure (Vb).

Zur völligen Verseifung des Methylesters (IIIb) sind wie beim Ätio-lithocholsäure-methylester relativ energische Bedingungen anzuwenden. 550 mg Methylester (IIIb) wurden mit der Lösung von 1,1 g Kaliumhydroxyd in 1 cm³ Wasser und 25 cm³ Methanol 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde etwas Wasser zugegeben und im Vakuum von Methanol befreit. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und durch Ausschütteln mit Äther von kleinen Mengen neutraler Produkte befreit. Hierauf wurde mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und die ausfallende Säure in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Es wurden morgensternartige Drusen erhalten, die sich beim Erhitzen gegen 200° in kleine Körner verwandelten, die bei 220—225° korr. schmolzen.

3β-Acetoxy-ätio-cholansäure. 680 mg Oxysäure (Vb) wurden mit 9 cm³ Essigsäure-anhydrid und 11 cm³ absolutem Pyridin 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Zur Zerstörung von Anhydriden wurde dann vorsichtig mit 3 cm³ Wasser versetzt und 2 Stun-

¹⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1040 (1937).

den auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst und zunächst mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Anschliessend wurde die Ätherlösung so oft mit kleinen Portionen eisgekühlter Sodalösung ausgeschüttelt, bis sich beim Ansäuern dieser Auszüge nichts mehr ausschied. Die vereinigten, angesäuerten Sodauszüge wurden mit Äther ausgeschüttelt, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingengt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden mit Äther-Pentan gewaschen. Sie schmolzen bei 162—174°. Durch einmaliges Umkrystallisieren wurde der Schmelzpunkt nicht geändert. Das Produkt wurde direkt weiter verarbeitet.

21-Diazo-pregnan-ol-(3 α)-on-(20)-acetat (VIIa).

695 mg Acetyl-ätio-lithocholsäure¹⁾²⁾ wurden in 2 cm³ reinstem Thionylchlorid gelöst, 16 Stunden bei 0°, dann noch 2 Stunden bei 20° stehen gelassen und hierauf im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluss vollständig zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde in 7 cm³ absolutem Benzol gelöst und in die aus 5 g Nitroso-methylharnstoff bereitete und durch nochmaliges Destillieren über festem Kaliumhydroxyd getrocknete Lösung von Diazomethan in etwa 100 cm³ absolutem Äther bei -15° eingetragen. Die Mischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss zunächst 1 Stunde bei 0°, dann noch 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde zunächst auf dem Wasserbad stark eingengt und zum Schluss im Vakuum ganz getrocknet. Der gelbe, krystallisierte Rückstand zeigte einen Schmelzpunkt von 76—84° (Zers.).

21-Diazo-pregnan-ol-(3 α)-on-(20) (VIIIa).

Das obige Rohprodukt wurde mit der Lösung von 510 mg Kaliumhydroxyd in 0,5 cm³ Wasser und 30 cm³ Methanol vermischt und 6 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum von Methanol befreit und mit viel Äther ausgeschüttelt, wobei flockige Verunreinigungen ungelöst blieben. Die ätherische Lösung wurde gut mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingengt. Nach Beginn der Krystallisation wurde ganz getrocknet. Das Rohprodukt wog etwa 500 mg und schmolz bei 174—178° unter Zersetzung.

Pregnan-diol-(3 α ,21)-on-(20)-mono-acetat-(21) (IXa).

180 mg 21-Diazo-pregnan-ol-(3 α)-on-(20) (VIIIa) vom Smp. 174—178° unter Zersetzung wurden in 1,8 cm³ reinstem, wasserfreiem Eisessig auf 95° erhitzt. Nach 25 Minuten waren etwa 19 cm³ Gas abgespalten und die Reaktion beendet. Die hellbraune Lösung wurde

¹⁾ J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. **20**, 949 (1937).

²⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937).

im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand (200 mg) in 10 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 40 cm³ Pentan versetzt und über eine mit Pentan bereitete Säule von 6 g Aluminiumoxyd (*Merek*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert und nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Mit Benzol-Pentan wurde zunächst etwas öliges Material heruntergewaschen. Die mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate krystallisierten aus Äther-Pentan in sternförmig gruppierten Nadeln vom Smp. 173—178°. Alle krystallisierten Teile wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm und 190—200° Badtemperatur sublimiert und hierauf aus wenig Aceton umkrystallisiert. Es wurden farblose Stäbchen erhalten, die nach dem Waschen mit Äther-Pentan bei 179,5—181° korr. schmolzen. Die Ausbeute betrug 57 mg reinstes Produkt und 81 mg von etwas niedrigerem Schmelzpunkt. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +109,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{18} = +136,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$; ($c = 2,226$ in Chloroform).

22,2 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +2,38^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$;
 $\alpha_{5461}^{18} = +3,03^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,796 mg Subst. gaben 12,91 mg CO₂ und 4,11 mg H₂O
 C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,37 H 9,64%
 Gef. „ 73,41 „ 9,59%

21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X).

81 mg nicht ganz reines Pregnan-diol-(3 α ,21)-on-(20)-monoacetat-(21) (IXa) vom Smp. 173—178° wurden in 1,5 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,5 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 30 mg CrO₃) versetzt. Nach 15-stündigem Stehen bei 20° wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur stark eingengt, mit Wasser versetzt und mit Benzol-Äther ausgeschüttelt. Die Benzol-Ätherlösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 80 mg krystallisiertes Rohprodukt vom Smp. 116—148°, die über 2,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurden. Das Diketon wird schon mit absolutem Benzol von der Säule abgelöst. Die entsprechenden Eluate wurden nach dem Eindampfen aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Sie schmolzen bei 149—151°. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther durch Einengen umkrystallisiert und die farblosen Stäbchen mit Pentan gewaschen. Sie schmolzen bei 150—151° korr. und wurden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +109,0^{\circ} \pm 4^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +130,4^{\circ} \pm 4^{\circ}$; ($c = 0,5140$ in Aceton).

5,202 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,56^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$;
 $\alpha_{5461}^{17} = +0,67^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

4,243 mg Subst. gaben 11,475 mg CO₂ und 3,48 mg H₂O
 C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15%
 Gef. „ 73,81 „ 9,18%

21-Chlor-pregnan-ol-(3 α)-on-(20) (XII).

300 mg rohes 21-Diazo-pregnan-ol-(3 α)-on-(20) (VIIIa) wurden in 5 cm³ absolutem Äther aufgeschwemmt und mit der Lösung von 3 g trockenem Chlorwasserstoffgas in 30 cm³ absolutem Äther versetzt, wobei lebhaft Gasentwicklung zu bemerken war. Nach 10 Minuten wurde mit etwas mehr Äther verdünnt, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 313 mg und wurde über eine Säule von 9,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Aus den mit Benzol und Benzol-Äther erhaltenen Eluaten wurden 120 mg Krystalle erhalten, die bei 95–100° schmolzen. Sie wurden direkt zur Oxydation verwendet.

21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII).

109 mg des obigen, unscharf schmelzenden 21-Chlor-pregnan-ol-(3 α)-on-(20) (XII) wurden in 3 cm³ Eisessig mit 42 mg Chromtrioxyd 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab ein Neutralprodukt, das roh bei 172–183° schmolz. Es wurde zuerst aus Benzol-Pentan, dann einmal aus wenig absolutem Alkohol umkrystallisiert, wonach der Schmelzpunkt bei 185–189° korr. lag. Es wurden 33 mg dieser Krystalle sowie 57 mg etwas weniger reinen Materials erhalten. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,977 mg Subst. gaben 10,475 mg CO₂ und 3,16 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₁ O ₂ Cl (350,92)	Ber. C 71,87	H 8,91%
	Gef. „ 71,81	„ 8,89%

21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X)

aus 21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII).

57 mg 21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII) vom Smp. 172–183° (aus Mutterlauge) wurden mit 70 mg wasserfreiem Kaliumacetat und 0,7 cm³ reinstem Eisessig 3 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht, (Ölbadtemperatur 150°). Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 60 mg, er wurde über 1,7 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die ersten Fraktionen enthielten etwas unverändertes Ausgangsmaterial, die folgenden gaben nach Umkrystallisieren aus Äther durch Einengen farblose Krystalle vom Smp. 148–150°, die sich nach Mischprobe mit dem oben beschriebenen 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) identisch erwiesen.

Desoxy-corticosteron-acetat (XI)

aus 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X).

56 mg 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) vom Smp. 150–151° wurden in 0,75 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 1,9 cm³ einer

normalen Brom-Eisessiglösung (bereitet aus 50 mm³ Brom + 2 cm³ Eisessig) versetzt. Nach einigem Stehen trat plötzliche Entfärbung ein. Es wurde hierauf im Vakuum bei 25° Badtemperatur eingedampft und der Rückstand mit wenig absolutem Äther versetzt, wobei Krystallisation eintrat. Die Krystalle wurden mit etwas Äther gewaschen und schmolzen bei 165—172° unter Zersetzung. Sie wurden hierauf wieder mit der Mutterlauge vereinigt und das Ganze nach Eintrocknen im Vakuum mit 2 cm³ absolutem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 50 mg hellbraunes Neutralprodukt erhalten, die über 1,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurden. Aus den mit Benzol erhaltenen Eluaten wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 6 mg farblose Nadeln vom Smp. 154—158° korr. erhalten, die sich nach Mischprobe mit Desoxy-corticosteron-acetat (XI) als identisch erwiesen.

21-Diazo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (VIIIb).

443 mg nicht ganz reine 3β-Acetoxy-ätio-*cholansäure* vom Smp. 162—174° wurden in 2,3 cm³ reinstem Thionylechlorid gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 40 Stunden bei 0° stehen gelassen. Weiter wurde wie bei dem 3α-Isomeren verfahren. Das Acetylsäurechlorid (VIb) zeigte roh einen Schmelzpunkt von 103—147°. Das rohe 21-Diazo-pregnan-ol-(3β)-on-(20)-acetat (VIIb) krystallisierte nicht. Das daraus durch alkalische Verseifung erhaltene 21-Diazo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (VIIIb) krystallisierte langsam und schmolz roh bei 128—132° unter Zersetzung.

21-Acetoxy-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (IXb).

74 mg 21-Diazo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (VIIIb) wurden zur Trocknung in wenig absolutem Benzol gelöst und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 0,75 cm³ reinstem wasserfreiem Eisessig 25 Minuten auf 95° erwärmt, worauf die Gasabspaltung beendet war. Beim Eindampfen der Lösung im Vakuum wurden 80 mg hellbraunes Rohprodukt erhalten, die über 2,3 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurden. Die mit Benzol erhaltenen Eluate krystallisierten aus Äther-Pentan und schmolzen bei 119—123°. In manchen Fällen konnte auch ein zweiter Schmelzpunkt bei 136—138° beobachtet werden. Zur Analyse wurden nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert, wodurch der Schmelzpunkt sich nicht veränderte. Unmittelbar vor der Verbrennung wurde im Hochvakuum bei 85° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

4,863 mg Subst. verloren 0,101 mg H₂O = 2,08%

4,762 mg getrocknete Subst. gaben 12,785 mg CO₂ und 4,11 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,37 H 9,64%

Gef. „ 73,22 „ 9,67%

Das Halbhydrat C₂₃H₃₆O₄ · ½H₂O würde 2,43% H₂O enthalten.

Oxydation. Eine Probe des Stoffes wurde, wie beim 3 α -Isomeren beschrieben, mit Chromsäure oxydiert und gab das oben erwähnte 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) (Mischprobe).

21-Chlor-*allo*-pregnan-ol-(3 β)-on-(20) (XIV).

700 mg rohes 21-Diazo-*allo*-pregnan-ol-(3 β)-on-(20)¹⁾ wurden in 15 cm³ absolutem Äther aufgeschwemmt und mit der Lösung von 2,5 g trockenem Chlorwasserstoffgas in 14 cm³ absolutem Äther versetzt, wobei lebhafte Gasentwicklung eintrat. Nach 10 Minuten wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über 30 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen wurden aus Benzol-Äther umkrystallisiert und gaben 475 mg farbloser Krystalle vom Smp. 157–159⁰ korr.

21-Chlor-*allo*-pregnan-dion-(3,20) (XVI).

226 mg 21-Chlor-*allo*-pregnan-ol-(3 β)-on-(20) (XIV) wurden in 3,2 cm³ reinem Eisessig gelöst, mit 3,2 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 64 mg CrO₃) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25⁰ Badtemperatur eingedampft, mit Wasser verdünnt und mit Benzol und Äther ausgeschüttelt. Die Benzol-Äther-Lösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Der Smp. war 186–194⁰ korr. und wurde auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren nicht besser. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 95⁰ im Hochvakuum getrocknet.

4,694 mg Subst. gaben 12,375 mg CO₂ und 3,85 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₁ O ₂ Cl (350,92)	Ber. C 71,87	H 8,91%
	Gef. „ 71,90	„ 9,12%

21-Brom-*allo*-pregnan-ol-(3 β)-on-(20) (XV).

700 mg rohes 21-Diazo-*allo*-pregnan-ol-(3 β)-on-(20)¹⁾ wurden in 15 cm³ absolutem Äther aufgeschwemmt und mit der Lösung von 2,75 g trockenem Bromwasserstoff in 10 cm³ absolutem Äther versetzt, worauf sofort starke Gasentwicklung eintrat. Es wurde wie beim Chlorderivat (XIV) weiter verfahren. Die so erhaltenen 825 mg Rohprodukt wurden über 25 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate wurden aus Aceton-Äther umkrystallisiert und gaben farblose Stäbchen vom Smp. 144–145,5⁰ korr. Ausbeute ca. 500 mg.

¹⁾ T. Reichstein, J. von Euw, Helv. **22**, 1209 (1939).

21-Brom-allo-pregnan-dion-(3,20) (XVII).

305 mg nicht ganz reines 21-Brom-allo-pregnan-ol-(3 β)-on-(20) (XV) wurden mit 150 mg Chromtrioxyd in 15 cm³ Eisessig, wie beim Chlorderivat beschrieben, oxydiert. Das neutrale Oxydationsprodukt wurde aus Aceton, dann aus wenig Benzol umkrystallisiert und mit Äther gewaschen. Die farblosen Krystalle schmolzen bei 177—179⁰ korr. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 90⁰ im Hochvakuum getrocknet.

5,140 mg Subst. gaben 12,025 mg CO₂ und 3,68 mg H₂O

C₂₁H₃₁O₂Br (395,38) Ber. C 63,79 H 7,90%

Gef. „ 63,81 „ 8,01%

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.

82. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe

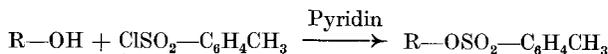
35. Mitteilung¹⁾

Phosphorsäure- und p-Toluolsulfonsäure-ester des
Desoxy-corticosterons und verwandter Stoffe

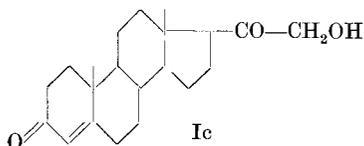
von T. Reichstein und W. Schindler²⁾.

(10. V. 40.)

p-Toluolsulfonsäure-ester = „Tosylester“ primärer Alkohole lassen sich im allgemeinen sehr leicht bereiten, wenn man die Alkohole in Pyridinlösung mit Tosylchlorid bei Zimmertemperatur stehen lässt. Diese einfache Reaktion:



versagt jedoch anscheinend beim Desoxy-corticosteron (Ic) und anderen Pregnan-Derivaten mit der Ketol-Seitenkette —CO—CH₂OH.



Wir vermuteten, dass dies nicht daran liegt, dass solche Ketole nicht in Reaktion treten, sondern dass die primär entstehenden Tosylester —CO—CH₂OTs mit dem Pyridin rasch weiter reagieren. Um dies zu prüfen, wurden die Tosylester einiger solcher Ketole auf

¹⁾ 34. Mitteilung, vgl. T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. **23**, 658 (1940).

²⁾ Auszug aus der Diss. W. Schindler, die demnächst erscheint.