

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

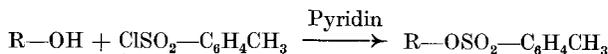
35. Mitteilung¹⁾

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

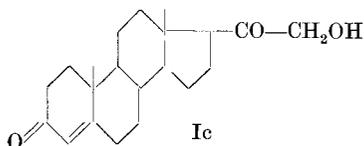
von T. Reichstein und W. Schindler²⁾.

(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).

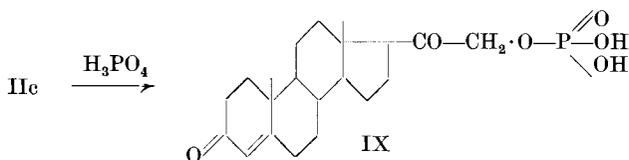
²⁾ Auszug aus der Diss. W. Schindler, die demnächst erscheint.

normal bei ca. 90° durch Jod ersetzen. Um die 1-ständige Tosyloxy-Gruppe, die der acetalisierten CO-Gruppe benachbart ist, umzusetzen, ist es jedoch nötig, längere Zeit auf 125° zu erhitzen. Die so zugänglichen Jodketone (IV) sind sehr zersetzliche Stoffe, die ihr Jod ausserordentlich leicht abgeben, beispielsweise schon beim Übergiessen mit Essigsäure.

In ähnlicher Weise werden aus den Tosylestern (III) die Bromketone (V) erhalten, wenn man sie mit einer Suspension von Natriumbromid in Aceton oder einer Lösung dieses Salzes in Methanol längere Zeit kocht. Auch die Überführung in Chlorketon (VI) gelingt leicht, doch ist hierfür Natriumchlorid ungeeignet, da es in Aceton und Methanol zu wenig löslich ist. Verwendet man jedoch eine Suspension von Tetramethyl-ammonium-chlorid in Aceton, so lässt sich die Umsetzung leicht erreichen.

Gegen Kaliumbicarbonat in wässrigem Methanol sind die Tosylester (III) bei Zimmertemperatur recht beständig. Mit Kaliumcarbonat dagegen tritt unter denselben Bedingungen nach 24 Stunden Verseifung zu den freien Ketolen (I) ein.

Mit Pyridin reagieren die Tosylester (III) schon bei Zimmertemperatur allmählich, beim Erhitzen sehr rasch und liefern quartäre Pyridiniumsalze (VII). Aus diesem Grunde lassen sich auch die Tosylester (III) auf dem sonst üblichen Wege aus (I) in Pyridinlösung nicht bereiten, da sie sich unter den Reaktionsbedingungen bald nach dem Entstehen in (VII) verwandeln.



In ganz ähnlicher Weise wurde aus (IIc) mit wasserfreier Phosphorsäure der Desoxy-corticosteron-phosphorsäure-ester (IX) erhalten und als Mono-natriumsalz isoliert. Dieser Stoff hat ein gewisses biologisches Interesse, da nach der Theorie von *Verzár* die Hormone der Nebennierenrinde an den Phosphorylierungsvorgängen im Organismus beteiligt sind. Es wäre denkbar, dass die Ketole durch Aufnahme und Abgabe von Phosphorsäure als Überträger wirken. Die Prüfung des Natriumsalzes von (IX) an Ratten im *Everse-de Fremery-Test*¹⁾ hat jedoch ergeben, dass es dabei nur etwa dieselbe Wirksamkeit besitzt wie freies Desoxy-corticosteron (I). Das Präparat ist jedoch zum Unterschied von (I) und dessen Acetat sehr leicht wasserlöslich, und es soll weiter geprüft werden, ob es aus diesem Grunde für bestimmte therapeutische Zwecke besondere Vorteile aufweist.

¹⁾ Wir danken der *N. V. Organon, Oss*, für die Ausführung dieser Prüfung.

Experimenteller Teil.

Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-acetat-(3)-tosylat-(21)(IIIa)

200 mg 21-Diazo-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-acetat (IIa)¹⁾ wurden in 3 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit der Lösung von 200 mg im Hochvakuum destillierter p-Toluol-sulfonsäure in 3 cm³ absolutem Benzol versetzt. Schon bei Zimmertemperatur trat leichte Gasabspaltung ein, die durch Erwärmen auf 45^o—50^o während 10 Minuten vervollständigt wurde. Es wurden etwa 12 cm³ Gas gemessen. Dann wurde mit Äther verdünnt, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in absolutem Benzol gelöst und nach Zusatz der doppelten Menge Pentan durch eine mit Pentan bereitete Säule von 6 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde nun so lange mit Benzol-Pentan (1:1) nachgewaschen, bis eine eingedampfte Probe des Filtrats keinen Rückstand mehr hinterliess. Die eingedampften Filtrate wurden in einer Spur Äther gelöst und mit Pentan versetzt längere Zeit stehen gelassen. Falls Impfmateriel vorliegt, tritt die Krystallisation sofort ein. Nach Waschen mit Pentan wurden 144 mg farblose Krystalle erhalten, die bei 120—121^o schmolzen. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 50^o getrocknet.

4,895 mg Subst. gaben	12,27 mg CO ₂	und	3,37 mg H ₂ O
10,240 mg Subst. gaben	4,56 mg BaSO ₄		
C ₃₀ H ₄₀ O ₆ S (528,68)	Ber. C 68,15	H 7,63	S 6,06%
	Gef. „ 68,38	„ 7,70	„ 6,11%

Reaktion mit Pyridin. 10 mg des 21-Tosylesters wurden in 4 Tropfen Pyridin gelöst und ½ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit etwas Benzol versetzt, wobei ein farbloses Krystallpulver ausfiel, das nach dem Waschen mit Äther bei 228^o korr. unter Zersetzung schmolz. Dasselbe Produkt wird erhalten, wenn der Tosylester mit Pyridin mehrere Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen wird. Mit wässriger Natronlauge gibt es die für solche Pyridiniumsalze typische Gelbfärbung.

Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-monotosylat-(21) (IIIb).

100 mg 21-Diazo-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20) (IIb)¹⁾ wurden, genau wie oben beim Acetat beschrieben, behandelt. Bei der Chromatographie wurde das gesuchte Produkt (IIIb) erst aus den mit Benzol eluierbaren Anteilen erhalten. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan liessen sich 62 mg farblose Krystalle vom Smp. 123—124^o gewinnen. Mit dem Acetat (IIIa) gaben sie bei der Mischprobe eine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Zur Identifizierung wurde eine Probe von 10 mg mit 10 Tropfen Essigsäure-anhydrid 5 Minuten gekocht.

¹⁾ *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1164 (1937).*

Die Aufarbeitung gab farblose Krystalle, die nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem Acetat (IIIa) identisch waren.

Pregnen-(4)-ol-(21)-dion-(3,20)-tosylat (IIIc).

85 mg 21-Diazo-progesteron (IIc)¹⁾ wurden in absolutem Benzol mit 106 mg im Hochvakuum destillierter p-Toluolsulfonsäure auf 50⁰ erwärmt. Nach 10 Minuten waren ca. 6 cm³ Gas abgespalten. Dann wurde mit Äther verdünnt, neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Äther-Pentan umkrystallisiert und gab 60 mg farbloser Blättchen, die bei 170—171⁰ korr. schmolzen. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 50⁰ im Hochvakuum getrocknet.

4,83 mg Subst. gaben 12,255 mg CO₂ und 3,21 mg H₂O

11,448 mg Subst. gaben 5,535 mg BaSO₄

C₂₈H₃₆O₅S (484,62) Ber. C 69,39 H 7,48 S 6,61%

Gef. „ 69,29 „ 7,38 „ 6,63%

Einwirkung von Kaliumbicarbonat und Kaliumcarbonat.

50 mg Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-monotosylat-(21) (IIIb) vom Smp. 123—124⁰ wurden in 5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 20 mg Kaliumbicarbonat in 0,4 cm³ Wasser versetzt und 48 Stunden bei 20⁰ stehen gelassen. Hierauf wurden noch 2 cm³ Wasser zugegeben, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Der Auszug wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, stark eingengt und mit Pentan versetzt. Beim Animpfen krystallisierte nur unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 122—124⁰ (Mischprobe ebenso).

50 mg Monotosylat (IIIb) wurden in 5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 28 mg Kaliumcarbonat in 0,4 cm³ Wasser versetzt und 24 Stunden bei 20⁰ stehen gelassen. Die Aufarbeitung wurde wie oben durchgeführt und ergab in Äther schwer lösliche Krystalle, die aber unscharf bei ca. 150⁰ schmolzen. Zur Charakterisierung wurden sie acetyliert. Zu diesem Zwecke wurde das ganze Rohprodukt in 0,3 cm³ Pyridin gelöst und mit 0,15 cm³ Essigsäureanhydrid 16 Stunden bei 20⁰ stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurde reines Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-diacetat vom Smp. 163⁰ korr.²⁾ erhalten (Mischprobe ebenso).

21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-acetat (IVa) aus (IIIa).

100 mg Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-acetat-(3)-tosylat-(21) (IIIa) wurden in 0,5 cm³ Aceton gelöst und mit der Lösung von 0,1 g

¹⁾ T. Reichstein, J. v. Euw, Helv. **23**, 136 (1940).

²⁾ T. Reichstein, C. Montigel, Helv. **22**, 1212 (1939).

Natriumjodid in 0,7 cm³ Aceton versetzt. Schon bei Zimmertemperatur begann sehr rasch die Abscheidung von toluolsulfonsaurem Natrium. Durch kurzes Kochen wurde die Reaktion beendet. Es wurde im Vakuum eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die hellbraune Ätherlösung wurde mit Natriumthiosulfatlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, stark eingeeengt und die spontan einsetzende Krystallisation durch Zusatz von Pentan vervollständigt. Erhalten wurden 75 mg Krystalle vom Smp. 126—128°. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan liess sich der Smp. noch auf 129—131° erhöhen. Die Substanz ist in reinem Zustand farblos, färbt sich beim Liegen aber meist bald gelblich. Wahrscheinlich ist der zu geringe Jodgehalt der Analyse auf teilweise Zersetzung zurückzuführen. Es wurde im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

5,031 mg Subst. gaben	10,815 mg CO ₂	und	3,17 mg H ₂ O
6,281 mg Subst. gaben	2,71 mg AgJ		
C ₂₃ H ₃₃ O ₃ J (484,41)	Ber. C 57,02	H 6,87	J 26,20%
	Gef. „ 58,23	„ 7,05	„ 23,32%

21-Brom-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20) (Vb) aus (IIIb).

50 mg Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-monotosylat-(21) (IIIb) wurden mit der Lösung von 150 mg Natriumbromid in 10 cm³ Methanol 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Beim Impfen mit 21-Brom-pregnenolon trat Krystallisation ein, die durch Zusatz von Pentan vervollständigt wurde. Die Krystalle schmolzen bei 149—151° und gaben mit einer aus 21-Diazo-pregnenolon mit Bromwasserstoff bereiteten Probe von 21-Brom-pregnenolon keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Aus der Mutterlauge wurde noch etwas unverändertes Ausgangsmaterial (IIIb) zurückerhalten.

21-Chlor-pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-acetat (VIa) aus (IIIa).

50 mg Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-acetat-(3)-tosylat-(21) (IIIa) wurden in 3 cm³ Aceton gelöst und nach Zugabe von 120 mg Tetramethyl-ammonium-chlorid 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab Krystalle, die roh bei 148—154° schmolzen. Nach dem Umkrystallisieren aus wenig absolutem Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 155—156° korr. Die Mischprobe mit 21-Chlor-pregnenolon-acetat (VIa) gab keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Desoxy-corticosteron-phosphorsaures Natrium (Natriumsalz von IX).

In den Hauptraum eines mit Ansatz versehenen Rundkölbehens wurden 250 mg krystallisierte Phosphorsäure eingetragen und durch

1-stündiges Erhitzen im Hochvakuum auf 145—150° vollständig entwässert. Nach dem Erkalten wurde trockene Luft eingelassen und der glasige Rückstand in 5 cm³ Dioxan gelöst, das vorher mit Natrium bis zum Blankbleiben des Metalls gekocht und dann abdestilliert war. In den Anhang des Kölbchens wurden hierauf 480 mg 21-Diazo-progesteron, in 4 cm³ ebenso gereinigtem Dioxan gelöst, eingetragen. Das Kölbchen wurde hierauf verschlossen und mit einer Messvorrichtung für das abzuspaltende Gas verbunden. Beim Einkippen und Vermischen der Lösungen trat zunächst keine Gasentwicklung auf, diese setzte jedoch beim Erwärmen auf 45—50° rasch ein. Nach etwa 10 Minuten waren 27 cm³ Gas entwickelt und die Reaktion beendet. Nun wurde im Vakuum bei 25° eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei eine harzige Fällung entstand. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit reichlichen Mengen neutralen, frisch destillierten Essigesters wurde diese in Lösung gebracht. Die Essigesterlösungen wurden zur Entfernung freier Phosphorsäure drei mal mit je 5 cm³ Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Methanol gelöst und so lange tropfenweise Natriummethylatlösung zugegeben, bis die Tüpfelprobe auf Lackmus eben leicht alkalische Reaktion anzeigte. Hierfür wurde die Lösung von 30 mg Natrium in 1,2 cm³ Methanol benötigt. Die kaum getrübbte Methanollösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand bei 40° gut getrocknet und hierauf in absolutem Alkohol aufgenommen. Es fiel dabei etwas unlösliches Material aus, das abfiltriert und mit absolutem Alkohol gewaschen wurde. Die alkoholische Lösung wurde im Vakuum zum dünnen Sirup eingeeengt und dieser unter Rühren so lange mit Aceton versetzt, bis keine weitere Fällung mehr eintrat. Der Niederschlag wurde auszentrifugiert, 5mal gründlich mit Aceton-Äther (1:1), dann noch einmal mit Äther gewaschen und im Hochvakuum bei 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Produkt stellt ein fast farbloses, amorphes höchstens mikro-krystallines Pulver dar, das sich in Wasser und Alkohol gut löst, sehr wenig jedoch in Aceton und fast gar nicht in Äther und Benzol. Für die Phosphor-Bestimmung nach *Pregl* wurde die Substanz vorher im *Kjeldahl*-Kölbchen durch Abrauchen mit Salpetersäure und etwas Schwefelsäure in Gegenwart eines Platintetraeders aufgeschlossen.

21,3 mg Subst. gaben 101 mg Ammonium-phosphor-molybdat

$C_{21}H_{30}O_6PNa$ (432,47) Ber. P 7,17 Gef. P 6,88%

Die Mikroanalysen, ausser der Phosphorbestimmung, wurden von Hrn. Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.