

Diese quantitativen Beziehungen werden angegeben und durch Kurven anschaulich gemacht. Gleichzeitig werden die Grenzen, innerhalb deren die Näherungsgleichungen gültig sind, präzisiert.

Es zeigt sich u. a., dass die Viskositätszahl (η_{sp}/c) in einer polymerhomologen Reihe verzweigter Fadenmolekel mit steigendem Polymerisationsgrade zunächst ansteigt, dann ein Maximum durchläuft, um nachher abzusinken [im Gegensatz zum Verhalten unverzweigter Fäden, bei welchen die Viskositätszahl in einer polymerhomologen Reihe mit dem Polymerisationsgrade monoton ansteigt].

Ein Vergleich mit der Erfahrung lässt sich am Beispiel der Viskosität von methylierter Amylose mit der von methylierter degradierte Stärke sowie am Beispiel der Viskosität von Glykogenacetat und Amylopektinacetat durchführen. Es ergibt sich, soweit die Genauigkeit reicht, Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentell beobachteten Werten.

Basel, Physikalisch-chemisches Institut der Universität.

160. Über Steroide.

(67. Mitteilung¹).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette IX²).

Überführung der Δ^5 -3 β -Oxy-cholensäure in 11-Desoxy-corticosteron-ester und -äther

von Ch. Meystre und A. Wettstein.

(20. VI. 47.)

Kürzlich konnten wir in einer vorläufigen Mitteilung³) eine neue Methode zum Seitenkettenabbau von Gallensäuren beschreiben. Dabei wurden Δ^{21} -23-24,24-Diphenyl-choladiene (vom Typus III bzw. IV), die schon Zwischenprodukte beim Abbau zur Methylketonstufe⁴) darstellten, mit N-Brom-succinimid in 21-Stellung bromiert. Durch anschliessende Seitenketten-Oxydation, zweckmässig nach Umwandlung des Bromatoms in eine Acyloxy- oder Alkoxygruppe, gelangte man dann direkt zu Ketolen vom Typus der Nebennierenrinden-Hormone bzw. ihren Estern oder Äthern.

¹) 66. Mitteilung siehe Exper. **3**, Nr. 7 (1947); im Druck.

²) VIII. siehe Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. **30**, 1037 (1947).

³) Ch. Meystre und A. Wettstein, Exper. **3**, 185 (1947).

⁴) Vgl. Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. **27**, 1815 (1944) und spätere Arbeiten.

In der vorliegenden Arbeit geben wir die experimentellen Einzelheiten zur Überführung der Δ^5 -3 β -Oxy-cholensäure (I)¹⁾ in 11-Desoxyzorticosteron-acetat und -methyläther. Das direkte Ausgangsmaterial bildete im ersten Fall das Δ^4 ,^{20,23}-3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV). Es ist, wie früher beschrieben²⁾³⁾, in insgesamt 8—10 einfachen Stufen aus I über II und gegebenenfalls III leicht zugänglich. Beim kürzesten Weg³⁾⁴⁾ wird zuerst eine Δ^4 -3-Ketogruppe im Ring A von II hergestellt, nachher ohne Schutz dieser Doppelbindung unter Belichtung in 22-Stellung bromiert und schliesslich Bromwasserstoff abgespalten.

Das Keto-trien IV liess sich weiter mit N-Brom-succinimid in Gegenwart von Licht so leicht in der 21-Methylgruppe bromieren, dass Nebenreaktionen⁵⁾ auch hier ganz zurücktraten. Das nicht krystallisierende 21-Bromid V wurde, ähnlich wie in anderen Fällen⁶⁾, mit Kaliumacetat in Eisessig zum Δ^4 ,^{20,23}-3-Keto-21-acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VI) umgewandelt, welches bisher ebenfalls nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Wir oxydierten deshalb direkt die rohe Verbindung VI mit Chromsäure und erhielten aus dem Oxydationsgemisch durch Chromatographie unschwer 11-Desoxyzorticosteron-acetat (VII)⁷⁾. Es zeigte im Gemisch mit einem authentischen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung. Damit ist dieses klinisch wichtigste Nebennierenrinden-Hormon nicht nur aus der Δ^5 -3 β -Oxy-ätiolensäure⁷⁾ und aus *t*-Dehydro-androsteron⁸⁾, sondern auch aus der gleichfalls bei der Seitenketten-Oxydation des Cholesterins anfallenden Δ^5 -3 β -Oxy-ätiolensäure in einfacher Weise direkt zugänglich.

In zwei weiteren Reaktionsreihen gingen wir von $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (III)²⁾ aus, das selbst in 7 Stufen aus Oxy-cholensäure (I) über II leicht erhalten wird. Wurde III, in dem die Ringdoppelbindung mit Chlorwasserstoff abgesättigt ist, mit N-Brom-succinimid unter Belichtung oder auch im Dunkeln bromiert, so entstand in glatter Reaktion krystallisiertes $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII). Dieses ist verhältnismässig beständig und liess sich demgemäss aus hydroxylfreien Lösungsmitteln, wie Aceton oder *i*-Propyläther, umkrystallisieren.

1) *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, *Helv.* **18**, 987 (1935).

2) *Ch. Meystre*, *H. Frey*, *R. Neher*, *A. Wettstein* und *K. Miescher*, *Helv.* **29**, 627 (1946).

3) *Ch. Meystre*, *A. Wettstein* und *K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1022 (1947).

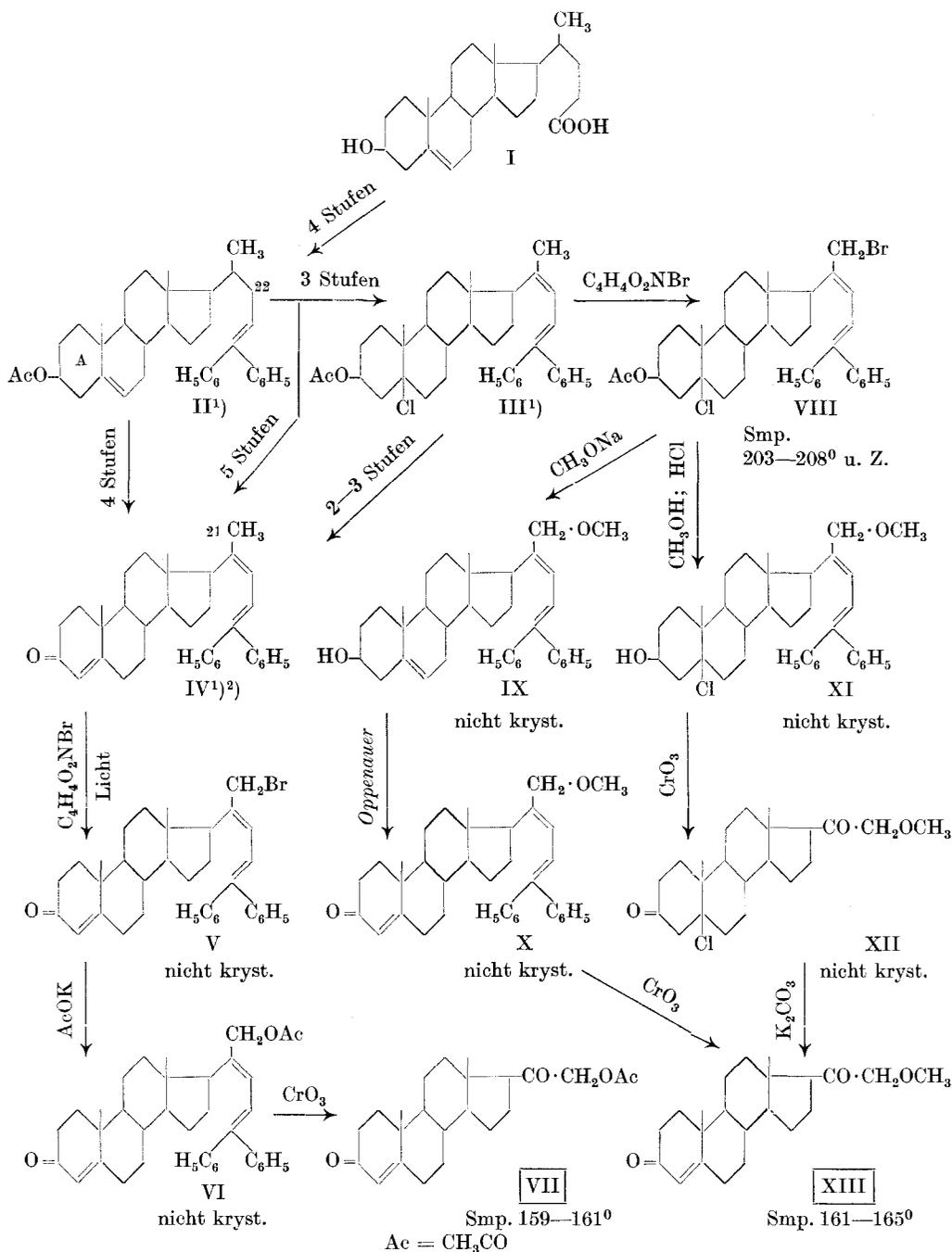
4) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, *Exper.* **3**, 185 (1947).

5) Vgl. dazu *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, *Exper.* **2**, 310 (1946).

6) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, *Helv.* **30**, 1037 (1947).

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

8) *A. Serini* und *W. Logemann*, *B.* **71**, 1362 (1938); *A. Serini*, *W. Logemann* und *W. Hildebrand*, *B.* **72**, 391 (1939).



¹⁾ Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, *Helv.* **29**, 627 (1946).

²⁾ Ch. Meystre, A. Wettstein und K. Miescher, *Helv.* **30**, 1022 (1947).

Mittels Natriummethylat wurde das reaktionsfähige 21-Bromatom von VIII durch eine Methoxygruppe ersetzt und zugleich Chlorwasserstoff abgespalten. Das entstehende $\Delta^{5,20,23}$ -3 β -Oxy-21-methoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (IX) kristallisierte bisher nicht, ebenso wenig das daraus durch *Oppenauer*-Oxydation hergestellte $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-21-methoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (X). Letzteres oxydierten wir also in roher Form mit Chromsäure und erhielten so den noch nicht beschriebenen 11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) vom Smp. 161—165°.

Die gleiche Verbindung liess sich aus VIII auch erhalten, wenn dessen Bromatom mit siedendem Methanol durch Methoxy ersetzt und die 3-Acetoxygruppe sauer verseift wurde. Mittels Chromsäure oxydierten wir die 3-Carbinolgruppe im entstandenen, nicht kristallisierenden $\Delta^{20,23}$ -3 β -Oxy-5-chlor-21-methoxy-24,24-diphenyl-choladien (XI) zur Ketogruppe und bauten zugleich die Seitenkette zur Pregnan-Stufe ab. Auch das 5-Chlor-3,20-diketo-21-methoxy-pregnan (XII) war nicht zur Krystallisation zu bringen. Durch Einwirkung von Pottasche lieferte es aber, unter Abspaltung von Chlorwasserstoff, krystallinen 11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII). Er stimmte in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit der über IX und X erhaltenen Verbindung überein.

Wie an einem anderen Beispiel festgestellt¹⁾, sind solche Ketoläther, im Gegensatz zu den 21-Alkoxy-diphenyl-choladienen (vom Typus IX—XI), ziemlich schwer spaltbar. Darauf mag zurückzuführen sein, dass der 11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) nach Versuchen von Dr. *E. Tschopp* in unserer biologischen Abteilung auch mit 1 mg pro Tag an der nebenhierenlosen Ratte noch keine lebenserhaltende Wirkung aufweist. Er ist demnach mindestens 4-mal weniger wirksam als das freie Ketol oder das Acetat.

Auf die analoge Herstellung anderer Ester und Äther des Desoxy-corticosterons soll später zurückgekommen werden.

Experimenteller Teil²⁾.

11-Desoxy-corticosteron-acetat (VII) aus $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV).

1 g $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV)³⁾ und 370 mg N-Brom-succinimid wurden mit 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff übergossen. Die Suspension erhitzte man 10 Minuten unter direkter Belichtung mit einer starken Glühlampe⁴⁾ zum Sieden, saugte die abgekühlte Lösung vom gebildeten Succinimid ab und dampfte sie im Vakuum ein.

¹⁾ *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Exper. **3**, 185 (1947); Helv. **30**, 1045 (1947).

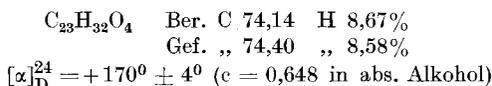
²⁾ Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* thermoelctrisch unter dem Mikroskop bestimmt und sind somit korrigiert.

³⁾ *Ch. Meystre*, *H. Frey*, *R. Néher*, *A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. **29**, 627 (1946); *Ch. Meystre*, *A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. **30**, 1022 (1947).

⁴⁾ Ohne besondere Belichtung war die Ausbeute an Desoxy-corticosteron viel kleiner.

Der ölige Rückstand, enthaltend das rohe $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-21-brom-24,24-diphenyl-cholatrien (V), krystallisierte nicht. Man versetzt ihn also mit einer Lösung von 1 g trockenem Kaliumacetat in 10 cm³ Eisessig und erhitzte 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Calciumchlorid-Verschluss. Das gebildete $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-21-acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VI) liess sich ebenfalls nicht krystallin erhalten und wurde deshalb direkt weiter oxydiert.

Die Lösung von VI in 50 cm³ 95-proz. Essigsäure und 10 cm³ Äthylenchlorid versetzen wir bei 0° mit 1 g Chromtrioxyd, gelöst in 10 cm³ 90-proz. Essigsäure, und liessen 3 Stunden bei 15° stehen. Dann wurde in einem Eis-Kochsalz-Gemisch abgekühlt und der Chromsäure-Überschuss mit Hydrogensulfit-Lösung zerstört. Nun engte man die Lösung unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein, extrahierte die erhaltene Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch die organische Lösung mit Wasser, kurz mit Sodalösung und wieder Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde mit 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den Hexan-Benzol- und Benzol-Eluaten erhielten wir durch Umkrystallisieren mit Äther-Pentan-Gemischen rund 100 mg 11-Desoxy-corticosteron-acetat (VII) vom Smp. 159 bis 161°. Bei der Mischprobe mit authentischem Material zeigte es keine Schmelzpunkts-erniedrigung.



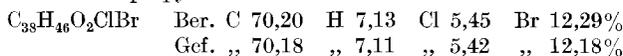
Aus dem Produkt der Chromsäure-Oxydation liess sich das Desoxy-corticosteron-acetat in etwa gleicher Ausbeute statt durch Chromatographie auch durch mehrmalige Extraktion einer benzolischen Lösung mit 50 Vol.-proz. Schwefelsäure isolieren. Die vereinigten Schwefelsäurelösungen wurden sofort mit dem 10-fachen Volumen Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert, die ätherischen Lösungen mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Versetzen mit Äther-Pentan-Gemischen ergab der Rückstand direkt krystallines Desoxy-corticosteron-acetat.

11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII)

aus $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (III).

$\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII).

20 g $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladien (III)¹ und 6,21 g N-Brom-succinimid wurden mit 300 cm³ Tetrachlorkohlenstoff übergossen und unter starker Belichtung 20 Minuten am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung saugte man vom gebildeten Succinimid ab, dampfte sie im Vakuum ein und löste den Rückstand in Isopropyläther. Daraus krystallisierten 16,9 g $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII) vom Smp. 203—208° (unter Zersetzung), der sich beim Umkrystallisieren aus Isopropyläther oder Aceton nicht veränderte.



11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) über IX und X.

3 g $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII) wurden mit einer Lösung von Natriummethylat aus 3,5 g Natrium und 100 cm³ absolutem Methanol 2 Stunden am Rückfluss unter Calciumchlorid-Verschluss zum Sieden erhitzt. Die mit Wasser verdünnte Reaktionslösung engte man im Vakuum ein, zog den Rückstand mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Wir erhielten so 2,44 g öliges $\Delta^{5,20,23}$ -3 β -Oxy-21-methoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (IX).

¹) Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 29, 627 (1946).

IX wurde in einem Gemisch von 300 cm³ Toluol und 30 cm³ Cyclohexanon gelöst. Dann destillierte man 100 cm³ Toluol wieder ab und tropfte nun innerhalb 30 Minuten, unter fortwährendem langsamem Destillieren, eine Lösung von 1 g Aluminium-isopropylat in 50 cm³ absolutem Toluol zu. Hierauf wurde das Gemisch abgekühlt, mit 20 cm³ einer konzentrierten Seignettesalz-Lösung versetzt und 1 Stunde mit Wasserdampf behandelt. Die wässrige Suspension schüttelten wir mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wuschen die organische Lösung mit Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Wir erhielten so 2,82 g rohes öliges $\Delta^{4,20,23}$ -3-Keto-21-methoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (X).

X wurde in 30 cm³ Äthylenchlorid und 30 cm³ 90-proz. Essigsäure gelöst, bei -5° mit einer Lösung von 2 g Chromtrioxyd in 30 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und 20 Stunden bei 0° stehen gelassen. Den Chromsäure-Überschuss zersetzte man dann vorsichtig bei -5° mit etwas Hydrogensulfit-Lösung und engte die Reaktionslösung unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die erhaltene wässrige Suspension zogen wir mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wuschen die Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Die 2,07 g Rückstand wurden in 50 cm³ Benzol gelöst und 10-mal mit je 5 cm³ 50 Vol.-proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die Schwefelsäure-Lösungen verdünnte man mit dem 10-fachen Volumen Wasser, extrahierte mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch die Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand (670 mg) krystallisierte langsam aus Äther. Aus wenig Aceton und Äther umkrystallisiert erhielten wir reinen 11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) als farblose Nadeln vom Smp. 161-165°.

$C_{22}H_{32}O_3$	Ber. C 76,70	H 9,36	OCH ₃ 9,01%
	Gef. „ 76,86	„ 9,58	„ 9,35%

$$[\alpha]_D^{24} = +193^0 \pm 4^0 \quad (c = 0,395 \text{ in Chloroform})$$

11-Desoxy-corticosteron-methyläther (XIII) über XI und XII.

10 g $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-5-chlor-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (VIII) wurden in 50 cm³ Benzol gelöst, mit 50 cm³ absolutem Methanol versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung versetzte man nun mit 1 cm³ konz. Salzsäure und 1 cm³ Wasser und kochte sie weiter 1 Stunde. Dann wurde sie nach Zusatz von Wasser im Vakuum eingedampft, die wässrige Suspension mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Den öligen Rückstand, enthaltend das rohe $\Delta^{20,23}$ -3 β -Oxy-5-chlor-21-methoxy-24,24-diphenyl-choladien (XI), löste man in 120 cm³ Äthylenchlorid und 120 cm³ 90-proz. Essigsäure, versetzte die Lösung bei -5° mit 9 g Chromtrioxyd, gelöst in 120 cm³ 90-proz. Essigsäure, und liess 16 Stunden bei 0° stehen. Die Oxydations-Lösung versetzten wir hierauf vorsichtig bei -5° mit etwas Hydrogensulfit-Lösung und engten sie unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die erhaltene wässrige Suspension wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 extrahiert, die organische Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden so 8,2 g rohes 5-Chlor-3,20-diketo-21-methoxy-pregnan (XII) erhalten.

Dieses kochte man 1 Stunde mit einer Lösung von 3 g Kaliumcarbonat in 100 cm³ 90-proz. Methanol, engte die Lösung nach Zusatz von Wasser im Vakuum ein, extrahierte die wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch den Extrakt mit Wasser, trocknete ihn und dampfte ihn ein. Den Rückstand (7,66 g) lösten wir in 75 cm³ Benzol und extrahierten die Lösung mehrmals mit 50-proz. Schwefelsäure. Die Schwefelsäure-Lösungen wurden mit viel Wasser verdünnt und mit Äther-Chloroform 4:1 extrahiert, die organischen Lösungen neutral gewaschen und eingedampft. Die 2,41 g Rückstand ergaben aus Äther 650 mg krystallisierten 11-Desoxy-corticosteron-

methyläther (XIII)¹⁾. Durch Umkrystallisieren aus wenig Aceton und Methanol stieg sein Smp. auf 161–165°. Im Gemisch mit der über IX und X erhaltenen Verbindung zeigte er keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen und Drehungsbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

161. Über Steroide.

(68. Mitteilung²⁾).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette X²⁾. Neue Partialsynthesen von 11-Dehydro-corticosteron sowie 11-Keto-progesteron

von *A. Wettstein* und *Ch. Meystre*.

(20. VI. 47.)

In drei vorangehenden Mitteilungen^{3) 4) 2)} haben wir eine neue Abbaumethode beschrieben, die, ausgehend von verschiedenen Gallensäuren, direkt zu Ketolen vom Typus der Nebennierenrinden-Hormone bzw. ihren Estern oder Äthern führt. In vorliegender Arbeit wird diese Methode erstmals auf eine 3,11-disubstituierte Gallensäure angewandt und so schlussendlich 11-Dehydro-corticosteron-acetat (XIII), daneben auch 11-Keto-progesteron (IX) erhalten.

Beide Verbindungen sind schon früher teilsynthetisch gewonnen worden. Zur Darstellung von Dehydro-corticosteron haben *A. Lardon* und *T. Reichstein*⁵⁾ 12-Acylate der durch stufenweisen Seitenkettenabbau erhaltenen ätio-Desoxy-cholsäure thermisch zu 11,12-ungesättigten Verbindungen umgewandelt, an diese Doppelbindung unterbromige Säure angelagert, die danach gewonnenen 11-Ketoderivate dem Diazoketon-Aufbau unterworfen und schlussendlich die Δ^4 -3-Ketogruppe hergestellt. Neuerdings spalten *J. von Euw* und *T. Reichstein*⁶⁾ bei dieser Synthese das mit einer Sulfonsäure veresterte 12-Hydroxyl durch Einwirkung von Basen ab und führen schon bei der Gallensäurenstufe die α,β -ungesättigte 3-Ketogruppe ein. Diese verwandeln sie weiter in eine Δ^5 -3-Oxy-Gruppierung, nehmen den Diazoketon-Aufbau vor und dehydrieren schliesslich wieder zur Δ^4 -3-Ketogruppe. Nach einer dritten Synthese⁷⁾ acetoxyliert man Pregnan-3,11-diol-20-on mit Bleitetraacetat, oxydiert die Hydroxylgruppen und führt die 4,5-

¹⁾ Die Ausbeute wurde bei diesem Weg offensichtlich durch rückläufige 21-Halogenierung bei der Überführung von VIII in XI beeinträchtigt.

²⁾ 67. Mitt. „Über Steroide“ sowie IX. Arbeit „Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette“ siehe *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, *Helv.* **30**, 1256 (1947).

³⁾ *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, *Exper.* **3**, 185 (1947).

⁴⁾ *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, *Helv.* **30**, 1037 (1947).

⁵⁾ *A. Lardon* und *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 607, 705, 747 (1943).

⁶⁾ *J. von Euw* und *T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 654, 1913 (1946).

⁷⁾ *J. von Euw*, *A. Lardon* und *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 821, 1287 (1944).