

Au bout d'une heure on refroidit et dilue le glycol avec de l'eau glacée. Le précipité ainsi obtenu est filtré, abondamment lavé à l'eau, à l'alcool, puis extrait à l'acétone pour éliminer les dernières traces de la base de *Schiff* qui n'a pas réagi au cours de la condensation.

La poudre brune (V) qui reste sur le filtre est hydrolysée en I par ébullition dans de l'acide chlorhydrique dilué. Après décoloration au noir animal et filtration à chaud, on obtient par refroidissement un précipité grenu d'acide ptéroylsulfoglutamique brut qu'on purifie par dissolution dans de l'eau hydrogénocarbonatée et précipitation à  $p_H$  3,5—4,0.

On obtient ainsi une poudre jaune microcristalline dont la couleur s'apparente à celle des méthylptérides;  $[\alpha]_D^{18} = -123^\circ$ .

$C_{18}H_{19}O_7N_7S$	Calculé C 45,28	H 3,98	N 20,54	S 6,70%
(477)	Trouvé ,, 45,85	,, 4,38	,, 19,72	,, 6,52%

L'acide ptéroylsulfoglutamique ne présente pas de point de fusion caractéristique, il est insoluble dans l'eau et les solvants organiques, assez difficilement soluble dans les solutions acidifiées, mais facilement dans les solutions faiblement alcalines. Son spectre d'absorption dans l'U.V. se rapproche beaucoup de celui de l'acide folique lui-même (Fig. 1).

### RÉSUMÉ.

Nous avons effectué la synthèse de l'acide ptéroylsulfoglutamique, produit semblable à l'acide folique, dans lequel le noyau benzoylé est remplacé par un noyau benzosulfoné. Cette synthèse a été effectuée avec la réductone comme produit intermédiaire.

Zurich, Chemisches Institut der Universität.

## 113. Über Steroide.

86. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette XIV<sup>2)</sup>. Neue Partialsynthese von $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat<sup>3)</sup>.

von A. Wettstein und Ch. Meystre.

(29. XII. 48.)

In der vorangehenden Arbeit dieser Reihe<sup>2)</sup> konnten wir die Herstellung von  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat (X) beschreiben, das sich in den Überlebensstesten an Hund und Ratte als eines der höchst-wirksamen Nebennierenrinden-Hormone erwies. Gleichzeitig berichte-

<sup>1)</sup> 85. Mitt. siehe Helv. **32**, 761 (1949).

<sup>2)</sup> XIII: Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. **31**, 1890 (1948).

<sup>3)</sup> Der Inhalt dieser Arbeit wurde durch den einen von uns (A. W.) am 12. X. 1948 in einem Vortrag an der *University of California* in Los Angeles bekannt gegeben.

ten *J. von Euw* und *T. Reichstein*<sup>1)</sup> über eine auf anderem Wege gelangene Partialsynthese dieser Verbindung, deren Konstitution sie durch Überführung in zwei bekannte Stoffe erhärteten.

Im folgenden wird als weiterer Weg zur Herstellung des wichtigen  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetats (X) eine Variante unserer früheren Synthese beschrieben. Letztere hatte von der Desoxycholsäure über das Diphenyl-choladien (I) zu zwei äthylenisomeren 21-Acetoxy-diphenyl-choladienen (IIa und b) geführt, die wir dann in 10 anschließenden Reaktionen über das Methylsuccinat IX zu X abbauten. Der neue Weg ist von der Desoxycholsäure bis zu den beiden Isomeren IIa und b identisch mit dem ersten Weg, zweigt dann von diesem ab, um nach 7 Stufen bei IX wieder in ihn einzumünden. Insgesamt wird dabei eine Reaktion eingespart.

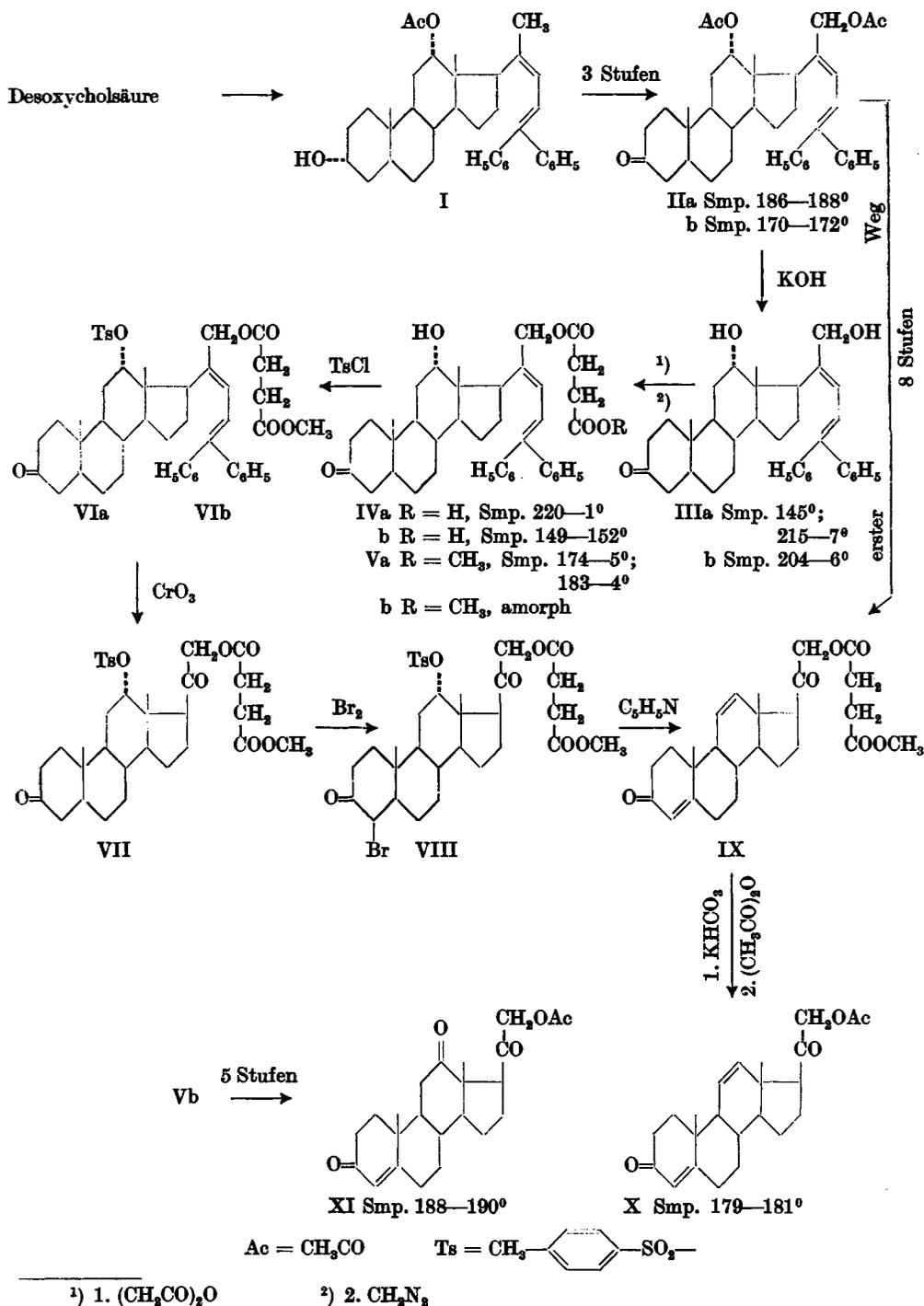
Auch diese Partialsynthese stellt eine Kombination unseres einfachen Seitenketten-Abbaus mit N-Brom-succinimid, der unter Abspaltung dreier ursprünglicher Kohlenstoffatome direkt Pregnan-20-on-21-ole ergibt<sup>2)</sup>, mit *T. Reichstein's* Verfahren zur Einführung von 11,12-Doppelbindungen über 12-Sulfoester<sup>3)</sup> dar. In erster Stufe wurden die beiden  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ , 21-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-one (IIa und b) einzeln durch alkalische Verseifung in die entsprechenden, an der Doppelbindung C 20—22 äthylenisomeren, freien 12 $\alpha$ ,21-Diole IIIa und b umgewandelt. Ausser einer Schmelzpunkterniedrigung im Gemisch zeigen diese stark verschiedene optische Drehungen. Wegen der leichteren Zugänglichkeit der b-Reihe, wurde der weitere Abbau in dieser eingehender studiert, in der a-Reihe hingegen nur einmal als Vorversuch durchgeführt. Die Isomeren IIIa (mit doppeltem Schmelzpunkt) und IIIb liessen sich mit guter Ausbeute partiell in 21-Stellung zu den  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-24,24-diphenyl-choladien-3-onen (IVa und b) succinylieren und hierauf mit Diazomethan in die Methylester Va und Vb überführen. Va wies einen doppelten Schmelzpunkt auf; Vb war amorph.

Die nächsten vier Verbindungen wurden in beiden Reihen nur amorph gewonnen und jeweils in roher Form weiterverarbeitet: Aus Va und Vb stellte man mit p-Toluol-sulfonsäure-chlorid die 12-Tosylate VIa und VIb dar und oxydierte sie mit Chromsäure zum offenbar gleichen Methylester VII des 12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-pregnan-3,20-dions. Da dieser nicht krystallisierte, konnten wir die Identität der aus der a- und b-Reihe erhaltenen Präparate hier nicht direkt feststellen und setzten deshalb beide bis zur letzten Stufe separat um.

1) *J. von Euw* und *T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 2076 (1948).

2) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, *Exper.* **3**, 185 (1947); *Helv.* **30**, 1037, 1256 (1947); **31**, 1890 (1948); *A. Wettstein* und *Ch. Meystre*, *Helv.* **30**, 1262 (1947).

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



Bereits früher<sup>1)</sup> ist aber durch Oxydation von IIa und IIb ein und dasselbe Diacetoxy-pregnan-dion erhalten worden, so dass ein analoger Nachweis für die Ester VIa und VIb nicht mehr dringlich erschien. VII wurde jeweils in das amorphe Bromid VIII überführt und aus letzterem mittels Pyridin oder Collidin gleichzeitig p-Toluolsulfonsäure und Bromwasserstoff abgespalten. Dabei erhielten wir, wie in der ersten Arbeit, den Methylester IX des  $\Delta^4, 11$ -21-Succinyloxy-pregnadien-3,20-dions, der auch hier amorph war.

Die beiden letzten Stufen, Hydrolyse von IX und anschliessende Acetylierung zu X, erfolgte übereinstimmend mit den früheren Angaben. Wurde die Verseifung statt mit kochender Kaliumhydrogencarbonat-Lösung mit Carbonatlösung bei Zimmertemperatur vorgenommen, so war die Ausbeute viel schlechter, da das entstehende freie Ketol sich dabei offenbar schon teilweise zersetzte<sup>2)</sup>.

Schliesslich wurde aus der a-Reihe und, in etwas grösserer Menge, aus der b-Reihe durch sorgfältige Chromatographie ein identisches Endprodukt, das  $\Delta^{11}$ -Anhydro-cortisteron-acetat ( $\Delta^4, 11$ -21-Acetoxy-pregnadien-3,20-dion) (X) erhalten. Es stimmte, abgesehen von einer wenig höheren optischen Drehung, in seinen Eigenschaften mit der von uns früher gewonnenen Verbindung überein und gab im Gemisch mit jener keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Im Ultraviolett-Spektrum wies es die für  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Ketone charakteristische starke Bande bei  $240 \text{ m}\mu$  auf ( $\log \epsilon_{\text{max}} = 4,23$ , in Äthanol).

Daneben gewannen wir bei der Chromatographie das etwas später eluierte, aber nur schwer abzutrennende  $\Delta^4$ -21-Acetoxy-pregnen-3,12,20-trion (XI) vom Smp.  $188\text{--}190^{\circ}$ <sup>3)</sup>. Seine Konstitution ergibt sich aus der Elementaranalyse, dem erfolglosen Versuch zu weiterer Acetylierung unter energischeren Bedingungen, dem UV-Spektrum ( $\log \epsilon_{240 \text{ m}\mu} = 4,25$ , in Äthanol) und der Mischprobe mit einem identischen, aus Vb durch Chromsäure-Oxydation, Hydrolyse, Acetylierung und Einführung der 4,5-Doppelbindung erhaltenen Produkt. Im Gemisch mit X bewirkte XI nur eine ganz geringe Erniedrigung der Schmelzpunkte. Das Triketon verdankt seine Entstehung offenbar einer nicht vollständigen Tosylierung ( $V \rightarrow VI$ ). Wurde demgemäss aus dem rohen Tosylat VIb die unveränderte 12-Oxyverbindung Vb chromatographisch entfernt, so war kein XI im rohen Endprodukt der Synthese (X) nachweisbar und letzteres also viel leichter rein zu erhalten.

<sup>1)</sup> Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. **31**, 1890 (1948).

<sup>2)</sup> Vgl. T. Reichstein und J. von Euw, Helv. **21**, 1181 (1938).

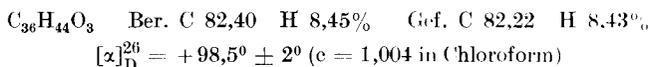
<sup>3)</sup> H. G. Fuchs und T. Reichstein, Helv. **26**, 525 (1943).

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### Abbau des 21-Acetoxy-diphenyl-choladiens der $\alpha$ -Reihe.

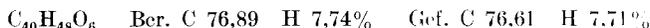
$\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ , 21-Dioxy-24, 24-diphenyl-choladien-3-on (IIa) aus IIa.

1,8 g  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ , 21-Diacetoxy-24, 24-diphenyl-choladien-3-on vom Smp. 186—188° (IIa) wurden in 40 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1,5 g Kaliumhydroxyd und 3 cm<sup>3</sup> Wasser 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Die mit Wasser verdünnte Lösung engte man im Vakuum ein, schüttelte die erhaltene wässrige Suspension mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der farblose Rückstand ergab durch Umkrystallisieren aus Isopropyläther  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ , 21-Dioxy-24, 24-diphenyl-choladien-3-on (IIIa) in Form feiner Nadeln, die zuerst bei 145° schmolzen, dann wieder erstarrten und endgültig bei 215—217° schmolzen. Für die Analyse wurde 2 Stunden bei 150° getrocknet.



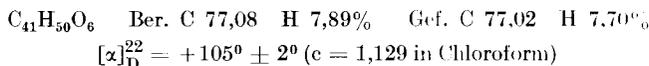
$\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-24, 24-diphenyl-choladien-3-on (IVa) aus IIIa.

17,6 g  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ , 21-Dioxy-24, 24-diphenyl-choladien-3-on (IIIa) löste man zum Trocknen in Chloroform und dampfte die Lösung vollständig im Vakuum ein. Den Rückstand versetzte man mit 170 cm<sup>3</sup> Pyridin und 35 g Bernsteinsäure-anhydrid und erwärmte 2 Stunden auf 60°. Die abgekühlte Lösung wurde mit etwas Wasser versetzt und hierauf im Vakuum eingedampft. Den Rückstand löste man in einem Äther-Chloroform-Gemisch (4:1), wusch die organische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete sie und engte sie ein. Dabei begann sich das 21-Mono-succinat IVa krystallin auszuschcheiden. Aus Essigester und wenig Aceton umkrystallisiert, schmolzen die 13,2 g bei 220—221°. Die Verbindung ist gut löslich in Chloroform, dagegen fast unlöslich in Äther. Erst nach zweistündigem Trocknen im Hochvakuum bei 180° war sie lösungsmittelfrei.



Methylester Va des  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-24, 24-diphenyl-choladien-3-ons aus IVa.

13,2 g  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-24, 24-diphenyl-choladien-3-on (IVa) wurden in einem Essigester-Benzol-Gemisch suspendiert, die Suspension mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung versetzt und 30 Minuten geschüttelt. Die klar gewordene Lösung dampfte man im Vakuum ein und krystallisierte den Rückstand aus Aceton-Methanol-Gemischen um. Es wurden so 10,7 g Methylester Va in Form farbloser, dünner Prismen erhalten. Diese schmolzen zuerst bei 174—175°; in der Schmelze bildeten sich dann feine Nadeln, die bei 183—184° definitiv schmolzen.



Methylester VIa des  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-24, 24-diphenyl-choladien-3-ons aus Va.

10 g Methylester Va des  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-24, 24-diphenyl-choladien-3-ons wurden mit 50 cm<sup>3</sup> Pyridin und 13 g p-Toluol-sulfonsäure-chlorid 6 Tage auf 40° er-

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* unter dem Mikroskop thermoelektrisch bestimmt und sind somit korrigiert.

wärmt. Die auf 0° abgekühlte Lösung versetzte man vorsichtig mit Wasser, verdünnte sie dann mit Äther, wusch die ätherische Phase mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der amorphe Rückstand des Tosylats VIa wog 12,3 g. Er wird in späteren Ansätzen zweckmässig durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt, um noch vorhandene freie 12-Oxy-Verbindung zu entfernen. (Vgl. b-Reihe.)

Methylester VII des 12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-pregnan-3, 20-dions aus VIa.

13 g des Tosylats VIa wurden in 50 cm<sup>3</sup> Äthylenchlorid und 150 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure mit 4,3 g Chromtrioxyd versetzt. Die Lösung liess man 20 Stunden bei 0° stehen, goss sie hierauf in eine verdünnte Natriumhydrogensulfid-Lösung, extrahierte die wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch die organische Lösung mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie zuerst bei gewöhnlichem Druck, dann im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wog 10,86 g. Dieser wurde mehrere Male mit Petroläther ausgezogen. Die eingedampften Petroläther-Lösungen hinterliessen 1,60 g eines farblosen Öles. Der in Petroläther unlösliche Rückstand (9,26 g) bestand aus rohem, amorphem Methylester VII des 12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-pregnan-3, 20-dions und wurde ohne besondere Reinigung weiter umgesetzt.

Methylester IX des 14<sup>11</sup>-21-Succinyloxy-pregnadien-3, 20-dions aus VII über das Bromid VIII.

9,26 g des amorphen Methylesters VII des 12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-pregnan-3, 20-dions, erhalten aus VIa, wurden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und allmählich mit einer Lösung von 2,40 g Brom in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Die rasch entfärbte Lösung dampfte man im Vakuum bei 35–40° ein, löste den Rückstand in einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch die Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der amorphe Rückstand stellt das 4-Bromid VIII von VII dar.

Das Bromid VIII wurde in 50 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und die Lösung 15 Stunden im Autoklaven unter Stickstoff auf 140–145° erhitzt. Nach dem Abkühlen zog man mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand von 4,62 g wurde über 90 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten Benzol-Pentan-Fractionen waren ölig, reduzierten alkalische Silberdiammin-Lösung nicht und wurden verworfen. Aus den weiter mit Benzol, Äther und Aceton erhaltenen Eluaten (total 3,30 g), welche stark reduzierten, konnten keine Krystalle erhalten werden.

14<sup>11</sup>-Anhydro-corticosteron-acetat (X) aus der a-Reihe.

Die erhaltenen 3,3 g des rohen Methylesters IX wurden mit 150 cm<sup>3</sup> Methanol und 1,75 g Kaliumhydrogencarbonat in 50 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und das ganze eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann versetzte man mit mehr Wasser, dampfte das Methanol im Vakuum ab und schüttelte den Rückstand mit Äther aus. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Die 1,5 g Rückstand versetzte man mit 1,5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 3 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid, liess die Lösung 20 Stunden bei 20° stehen, versetzte sie dann mit Wasser und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde wiederum in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand von 1,5 g löste man in Benzol, schüttelte die Lösung mehrere Male mit 50-Vol.-proz. Schwefelsäure aus, verdünnte die Schwefelsäurelösung sofort mit Wasser und extrahierte sie mit Äther. Die ätherischen Lösungen wurden dann mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der erhaltene Rückstand wurde aus Benzollösung sorgfältig an 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert, das Benzol-Eluat eingedampft und der Rückstand bei 170—200° und 0,02 mm sublimiert. Das Sublimat chromatographierte man nochmals an Aluminiumoxyd nach der in der b-Reihe erfolgreichen Methode, wobei, wie dort beschrieben, aus den Pentan-Benzol (1:1)-Eluaten reines  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat (X) und aus den Aceton-Eluaten  $\Delta^4$ -21-Acetoxy-pregnen-3,12,20-trion (XI) gewonnen wurde. Sie stimmten in ihren Eigenschaften mit den Produkten der b-Reihe völlig überein und gaben mit ihnen keine Schmelzpunktserniedrigung. Das hier erhaltene X zeigte auch im Gemisch mit dem früher gewonnenen Präparat keine Depression des Schmelzpunktes.

## Abbau des 21-Acetoxy-diphenyl-choladiens der b-Reihe.

$\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ , 21-Dioxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (IIIb) aus IIb.

1 g  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ , 21-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on vom Smp. 170—172° (IIb) wurde in 40 cm<sup>3</sup> Methanol und 5 cm<sup>3</sup> Wasser 1 Stunde mit 600 mg Kaliumcarbonat am Rückfluss gekocht. Die Lösung versetzte man dann mit Wasser, dampfte das Methanol im Vakuum ab, zog die wässrige Suspension mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Das  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ , 21-Dioxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (IIIb) krystallisierte aus Aceton oder Aceton-Äther-Gemischen in Form von Nadeln vom Smp. 204—206°. Trotz zweistündigem Trocknen im Hochvakuum bei 120° enthielten sie noch 1 Mol Krystallwasser:

$C_{36}H_{44}O_3$	Ber. C	82,40	H	8,45%
$C_{36}H_{44}O_3 \cdot H_2O$	„ „	79,66	„	8,54%
	Gef. „	79,71	„	8,60%

$$[\alpha]_D^{19} = +182^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,910 \text{ in Chloroform})$$

IIIb ergab im Gemisch mit dem äthylenisomeren IIIa eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (IVb) aus IIIb.

28,33 g  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ , 21-Dioxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on (IIIb) vom Smp. 204 bis 206° und 57 g Bernsteinsäure-anhydrid lösten wir in 300 cm<sup>3</sup> Pyridin, erwärmten die Lösung 2 Stunden auf 60°, kühlten sie ab und verdünnten sie mit Wasser. Nun wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4:1) ausgezogen, die organische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das als voluminöse Masse anfallende 21-Monosuccinat IVb konnte aus Isopropyläther-Aceton krystallin erhalten werden. Durch Umkrystallisieren aus Äther wurden Nadeln vom Smp. 149—152° gewonnen. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum getrocknet.

$C_{40}H_{48}O_6$	Ber. C	76,89	H	7,74%	Gef. C	76,60	H	7,64%
-------------------	--------	-------	---	-------	--------	-------	---	-------

$$[\alpha]_D^{21} = +192^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 1,005 \text{ in Chloroform})$$

Methylester Vb des  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-24,24-diphenyl-choladien-3-ons aus IVb.

29 g des Mono-succinats IVb wurden in Äther suspendiert und mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung versetzt, wobei das Succinat bald in Lösung ging. Den Äther destillierte man dann im Vakuum ab. Der zurückbleibende, ölige  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyl-oxy-24,24-diphenyl-choladien-3-on-methylester (Vb) liess sich nicht krystallin gewinnen.

Methylester VIb des  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-24,24-diphenylcholadien-3-ons aus Vb.

Der erhaltene rohe Monosuccinat-methylester Vb wurde in Toluol gelöst und die Lösung zur Trocknung im Vakuum eingedampft. Den Rückstand löste man in 400 cm<sup>3</sup> Pyridin, versetzte die Lösung mit 40 g p-Toluol-sulfonsäurechlorid und liess sie 6 Tage bei 40° stehen. Sie wurde dann auf 0° abgekühlt, vorsichtig mit Wasser versetzt und mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4:1) ausgezogen. Nun wusch man die organische Lösung mit einem Salzsäure-Eis-Gemisch, dann mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Der amorphe Rückstand des Tosylates VIb wog 31 g. Beim Erhitzen zersetzte sich eine Probe oberhalb 180°.

Bei späteren Ansätzen wurde das rohe Tosylat durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt, und nur die Benzol-Fraktion zur weiteren Umsetzung verwendet. Das nicht tosylierte Vb befand sich in den Äther- und Aceton-Eluaten. Durch diese Reinigung von VIb wurde die Gewinnung des Endproduktes X sehr erleichtert.

Methylester VII des 12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-pregnan-3,20-dions aus VIb.

Das amorphe Tosylat VIb wurde in 150 cm<sup>3</sup> Äthylchlorid und 225 cm<sup>3</sup> 80-proz. Essigsäure gelöst, die Lösung auf 0° abgekühlt und mit einer solchen von 13 g Chromtrioxyd versetzt. Nach 20-stündigem Stehen bei der gleichen Temperatur goss man das Oxydations-Gemisch in 2 Liter Wasser, die etwas Hydrogensulfit enthielten. Die Suspension wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Den öligen Rückstand löste man in wenig Benzol und versetzte die Lösung mit der 10-fachen Menge Petroläther, dekantierte sie von der entstandenen Fällung ab und wiederholte die gleiche Operation noch 4-mal mit der Fällung. Der zuletzt verbleibende Rückstand wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und bestand aus 21,8 g rohem, amorphen Methylester VII des 12 $\alpha$ -Tosyloxy-21-succinyloxy-pregnan-3,20-dions. Er konnte nicht krystallin erhalten werden. In wenig Methanol gelöst reduzierte er eine alkalische Silberdiammin-Lösung.

Die abdekantierten Benzol-Petroläther-Lösungen ergaben beim Eindampfen 8,1 g eines farblosen, dünnen Öles.

Methylester IX des  $\Delta^{4,11}$ -21-Succinyloxy-pregnadien-3,20-dions aus VII über das Bromid VIII.

10 g des amorphen Methylesters VII, erhalten aus VIb, löste man in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig, versetzte die Lösung mit einem Tropfen einer konzentrierten Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig und, unter gutem Rühren, mit einer solchen von 850 mm<sup>3</sup> Brom in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig. Es trat schnelle Entfärbung ein. Den Eisessig dampfte man hierauf im Vakuum bei 35° vollständig ab.

Den Rückstand, das amorphe Bromid VIII, lösten wir in 30 cm<sup>3</sup> Collidin und erhitzen die Lösung 15 Stunden auf 145–150°. Nach dem Abkühlen wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4:1) verdünnt, die Suspension mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, roher Methylester IX des  $\Delta^{4,11}$ -21-Succinyloxy-pregnadien-3,20-dions, wog 6,8 g und war amorph. In wenig Methanol gelöst reduzierte er eine alkalische Silberdiammin-Lösung rasch und stark.

 $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat ( $\Delta^{4,11}$ -21-Acetoxy-pregnadien-3,20-dion) (X) aus der b-Reihe.

6,8 g des amorphen Methylesters IX wurden in 290 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit einer Lösung von 3,5 g Kaliumhydrogencarbonat in 110 cm<sup>3</sup> Wasser 1 Stunde unter

Rückfluss gekocht. Dann dampfte man die Lösung im Vakuum ein, nahm den Rückstand in einem Äther-Chloroform-Gemisch (4:1) auf, wusch diese Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein.

Das so gewonnene rohe  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron liess man 15 Stunden bei 20° in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid stehen. Die Reaktionslösung wurde nach Zusatz von Wasser im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther-Chloroform (4:1) aufgenommen, die organische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das rohe Acetat chromatographierten wir aus Benzol-Lösung an 60 g Aluminiumoxyd. Die eingedampften Benzol-Eluate wogen total 3,4 g. Sie wurden noch 2-mal aus Pentan-Benzol (1:1) an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten Pentan-Benzol-Eluate lieferten, nach Umkrystallisieren aus Aceton-Isopropyläther, reines  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat vom Smp. 179—181°. Im Gemisch mit den aus der  $\alpha$ -Reihe und bei unserer früheren Synthese erhaltenen Präparaten gab es keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$C_{23}H_{40}O_4$  Ber. C 74,56 H 8,16% Gef. C 74,46 H 8,26%

$[\alpha]_D^{21} = +177,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,98$  in Aceton)

U.V.-Absorption siehe theoretischer Teil.

Die vereinigten Benzol- und Äther-Eluate der Chromatographien ergaben durch Umkrystallisieren aus Aceton-Isopropyläther und zuletzt aus Essigester-Isopropyläther  $\Delta^{14}$ -21-Acetoxy-pregnen-3, 12, 20-trion (XI) vom Smp. 188—190°<sup>1)</sup>.

$C_{23}H_{30}O_3$  Ber. C 71,47 H 7,82% Gef. C 71,32 H 7,92%

$[\alpha]_D^{20} = +224^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 1,02$  in Chloroform).

U.V.-Absorption siehe theoretischer Teil.

XI gibt im Gemisch mit X nur eine ganz geringe Erniedrigung der Schmelzpunkte auf 180—183°.

Zum Vergleich wurde das  $\Delta^{14}$ -21-Acetoxy-pregnen-3, 12, 20-trion (XI) auf analogem Wege aus dem Methylester Vb des  $\Delta^{20,23}$ -12 $\alpha$ -Oxy-21-succinyloxy-24, 24-diphenylcholadien-3-ons durch Oxydation mit Chromsäure, Hydrolyse mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung, Acetylierung, Bromierung in 4-Stellung und Abspaltung von Bromwasserstoff mit Pyridin hergestellt. Das so erhaltene XI stimmte in seinen Eigenschaften mit der soeben beschriebenen Verbindung überein und zeigte im Gemisch mit derselben keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen und Drehungsbestimmungen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel, die Aufnahmen der U.V.-Spektren durch Herrn Dr. R. Rometsch in unseren Laboratorien ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Das kürzlich erstmals hergestellte hochwirksame Nebennierenrinden-Hormon  $\Delta^{11}$ -Anhydro-corticosteron-acetat wurde durch eine Variante der früheren Synthese, die eine Stufe weniger erfordert, aus Desoxy-cholsäure gewonnen. Die Eigenschaften des Endproduktes stimmen mit den damals beobachteten überein.

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

<sup>1)</sup> Vgl. H. G. Fuchs und T. Reichstein, Helv. **26**, 525 (1943).