

321. Über Steroide und Sexualhormone.

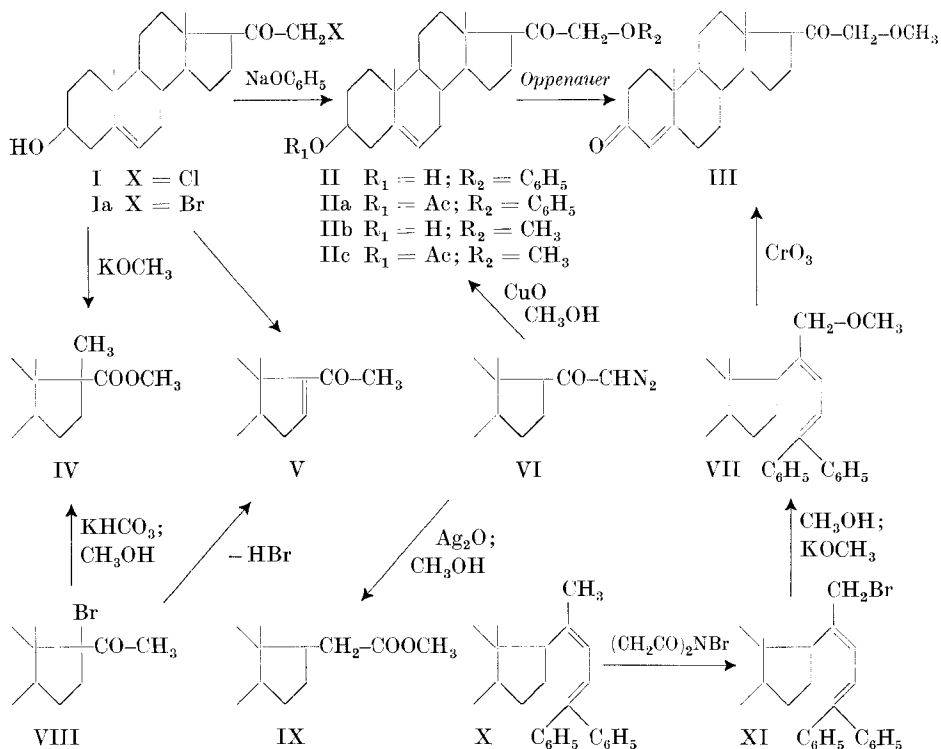
166. Mitteilung¹⁾.

Über Äther der Ketonole vom Typus des Desoxy-corticosterons

von H. Heusser, Ch. R. Engel und Pl. A. Plattner.

(20. X. 49.)

Als Ausgangsmaterial für synthetische Versuche auf dem Gebiet der herzwirksamen Aglykone benötigten wir Äther von Ketonolen der allgemeinen Formel II. Der Gedanke lag nahe, derartige Verbindungen aus den leicht zugänglichen 20-Keto-21-halogen-Steroiden I durch deren Reaktion mit Alkoholaten zu bereiten. Zwar gelingt es in recht guter Ausbeute, das Halogen-Atom in Verbindungen der Formel I mit Kaliumacetat in Eisessig gegen den Acetoxy-Rest auszutauschen²⁾,

1) 165. Mitt. Helv. **32**, 2145 (1949).2) Vgl. T. Reichstein und H. G. Fuchs, Helv. **23**, 658 (1940).

doch entstehen in der Nebenreaktion auch unter diesen relativ milden Bedingungen α , β -ungesättigte Ketone vom Typus V¹). Bei der Einwirkung von Alkalimethylat auf 21-Halogen-ketone (I bzw. Ia) entstehen dagegen unter Änderung des Kohlenstoff-Gerüsts hauptsächlich in Stellung 17 methylierte Ätioester IV²). Derartige Verbindungen sind auch durch *Aston-Greenburg-Umlagerung*³) aus tertiären Bromiden des Typus VIII zugänglich⁴)²).

Wird 21-Brom-pregnenolon (Ia) mit Natriumphenolat in Aceton umgesetzt, so gelingt es, unter Erhaltung des Skeletts, in recht guter Ausbeute eine Phenoxy-Gruppe in die Stellung 21 einzuführen. Nach Acetylierung des Rohproduktes konnten wir daraus das gesuchte Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-21-phenoxy-pregnen (IIa) gewinnen. Die Verbindung liefert ein Oxim und zeigt das erwartete UV.-Absorptionsspektrum ($\lambda_{\max} = 272 \text{ m}\mu$ in Feinsprit; $\log \varepsilon = 3,25$). Ihre Konstitution als 21-Phenoxy-keton IIa konnte durch eine Reihe weiterer Reaktionen sichergestellt werden⁵).

Unter Anwendung einer von *Erlenmeyer* und *Aeberli*⁶) beschriebenen Variante der *Arndt-Eistert'schen* Reaktion⁷), die mit Kupferoxyd in Methanol durchgeführt wird, erhielten kürzlich *Casanova* und *Reichstein*⁸) aus 21-Diazo-20-keto-5-*allo*-pregnan (vgl. Formel VI) nicht den erwarteten 5-*Allo*pregnansäure-methylester (IX) sondern eine isomere Verbindung, für welche die genannten Autoren⁸) die Konstitution eines 21-Methoxy-ketons (vgl. Formel IIb) in Erwägung zogen. Bei der Umsetzung von 21-Diazo-pregnenolon (VI) mit Kupferoxyd in Methanol erhielten wir, wie *Reichstein*⁸) im Falle des 21-Diazo-20-keto-5-*allo*-pregnans, eine neutrale, nicht zu einer Säure hydrolysierbare Verbindung, die nach der Oxydation mit Aluminiumtert.-butylat in den bekannten Desoxy-corticosteron-methyläther (III)⁹) überging. Aus der Beobachtung von *Reichstein*¹⁰) ergibt sich mithin eine neue, präparativ gut durchführbare Methode zur Bereitung von 21-Methoxy-20-keto-Steroiden (vgl. IIb; IIc). Verbindungen dieses Typus sind erstmals von *Wettstein*⁹)¹¹) aus 21-Brom-diphenylcholadienen (XI) durch Austausch des Brom-Atoms gegen einen

¹) *R. E. Marker, H. M. Crooks jr. und R. B. Wagner, Am. Soc. 64, 213 (1942).*

²) *Pl. A. Plattner, H. Heusser und S. F. Boyce, Helv. 31, 603 (1948).*

³) *J. G. Aston und R. B. Greenburg, Am. Soc. 62, 2590 (1940).*

⁴) *R. E. Marker und R. B. Wagner, Am. Soc. 64, 216 (1942).*

⁵) Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

⁶) *H. Erlenmeyer und M. Aeberli, Helv. 31, 28 (1948).*

⁷) *F. Arndt und B. Eistert, B. 68, 200 (1935).*

⁸) *R. Casanova und T. Reichstein, Helv. 32, 647 (1949).*

⁹) *Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. 30, 1256 (1947).*

¹⁰) *Reichstein* und Mitarbeiter konnten inzwischen die Konstitution der entsprechenden Verbindungen ebenfalls sicherstellen. Wir danken Herrn Prof. *Reichstein* für diese private Mitteilung und für sein Einverständnis mit der Publikation unserer Ergebnisse.

¹¹) *Ch. Meystre und A. Wettstein, Exper. 3, 185 (1947); Helv. 30, 1037 (1947).*

Alkoxy-Rest (VII) und anschliessender oxydativer Entfernung der Seitenkette hergestellt worden. Der aus dem Diazoketon VI bereitete Desoxy-corticosteron-methyläther (III) erwies sich mit dem von *Wettstein*²⁾ beschriebenen Präparat als identisch¹⁾.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-21-phenoxy-20-keto-pregnen (IIa).

290 mg reines aus Aceton umkrystallisiertes Natriumphenolat wurden in 60 cm³ absolutem Aceton gelöst und mit 470 mg Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-brom-pregnen (Ia)⁴⁾ in 40 cm³ Aceton versetzt. Es trat sofort Natriumbromid-Ausscheidung auf. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde zum Sieden erhitzt, anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit einem Gemisch von Äther und Essigester extrahiert. Die Lösung wurde mit eisgekühlter verdünnter Natronlauge, verdünnter Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand (510 mg) wurde in einem Gemisch von 4,5 cm³ Pyridin und 4,5 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt, das Reaktionsgemisch in Wasser eingerührt und durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (560 mg) wurde an 15,5 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographisch gereinigt. Die Benzol- und Äther-Fractionen (total 440 mg) schmolzen zwischen 110 und 128°, zeigten jedoch untereinander gemischt keine Schmelzpunktserniedrigung.

Zur Analyse wurde das Präparat fünfmal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend 10 Tage im Hochvakuum bei 95° über P₂O₅ getrocknet. Smp. 133—134°.

$$[\alpha]_D^{19} = -4,7^{\circ} \quad (c = 1,192 \text{ in Chloroform})$$

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum bei 272 m μ (log $\epsilon = 3,25$).

2,348 mg Subst. gaben 6,651 mg CO₂ und 1,773 mg H₂O

C₂₉H₃₈O₄ Ber. C 77,30 H 8,50% Gef. C 77,30 H 8,45%

Oxim. Die Lösung von 28 mg Phenoxy-keton IIa in 10 cm³ absolutem Methanol wurde mit Hydroxylamin-acetat (bereitet aus 70 mg Hydroxylaminchlorhydrat, 90 mg wasserfreiem Kaliumacetat und 7 cm³ Methanol) versetzt und 6 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde bis auf 1 cm³ eingengt und das Oxim durch Zusetzen von Wasser ausgefällt. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser lag der Schmelzpunkt des Präparates bei 171—172°. Zur Analyse wurde es 1 Woche bei 100° über Phosphorperoxyd im Hochvakuum getrocknet.

2,134 mg Subst. gaben 5,838 mg CO₂ und 1,613 mg H₂O

3,818 mg Subst. gaben 0,104 cm³ N₂ (17°, 732 mm)

C₂₉H₃₉O₄N Ber. C 74,80 H 8,44% N 3,01%
Gef. ,, 74,66 ,, 8,46% ,, 3,09%

Δ^5 -3 β -Acetoxy-21-methoxy-20-keto-pregnen (IIc).

Die Lösung von 2,0 g Δ^5 -3 β -Oxy-21-diazo-20-keto-pregnen (VI)⁵⁾ in 40 cm³ absolutem Methanol wurde zu leichtem Sieden erhitzt und unter gutem Umrühren mit 500 mg Kupferoxyd versetzt, worauf eine vorerst leichte, dann heftigere Gasentwicklung einsetzte.

¹⁾ Herrn Dr. *Wettstein*, Basel, möchten wir für den Vergleich der beiden Präparate bestens danken.

²⁾ *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Helv. **30**, 1256 (1947).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁴⁾ *H. Reich* und *T. Reichstein*, Helv. **22**, 1124 (1939).

⁵⁾ *M. Steiger* und *T. Reichstein*, Helv. **20**, 1164 (1937).

Im Verlaufe von 2½ Stunden wurden dem Reaktionsgemisch weitere 1,1 g Kupferoxyd in 4 Portionen zugesetzt. Die Lösung wurde anschliessend durch Celite filtriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der teilweise krystallisierte Rückstand (IIb) wog 1,82 g. Er wurde nicht weiter gereinigt, sondern der Acetylierung in einem Gemisch von 10 cm³ Pyridin und 7 cm³ Acetanhydrid unterworfen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1,99 g rohes, krystallisiertes Acetat IIc, das zur Reinigung an 60 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Die krystallisierten Petroläther-Benzol-Fractionen (total 1,31 g) schmolzen zwischen 100—110°.

Zur Analyse wurde eine Mittelfraktion dreimal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 105° sublimiert. Smp. 110—111°.

$$[\alpha]_D^{19} = +14,3^{\circ} \quad (c = 1,122 \text{ in Chloroform})$$

$$2,555 \text{ mg Subst. gaben } 6,933 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 2,162 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 74,19 \quad \text{H } 9,34\% \quad \text{Gef. C } 74,05 \quad \text{H } 9,47\%$$

Desoxy-corticosteron-methyläther (III)¹).

1,2 g rohes Δ^5 -3 β -Acetoxy-21-methoxy-20-keto-pregnen (IIc) vom Smp. 100—110° wurden in 5-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die eingeengte Lösung wurde anschliessend in Wasser eingerührt, die ausgeschiedene Substanz in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der krystallisierte Rückstand (IIb) wog 980 mg. Er wurde mehrmals in Benzol aufgenommen, durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet und schliesslich mit 1 g Aluminium-tert.-butylat, 2,5 cm³ Cyclohexanon und 20 cm³ Benzol 18 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit 1-n. Schwefelsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes wurden 650 mg krystallisierte Fractionen erhalten, die unscharf zwischen 148—155° schmolzen. Sie wurden ein zweites Mal an Aluminiumoxyd chromatographiert und anschliessend dreimal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Das Produkt krystallisierte in farblosen Nadeln vom Smp. 162—163° und wurde zur Analyse 3 Tage bei 100° im Hochvakuum getrocknet. In der Mischprobe mit authentischem Material²) konnte keine Schmelzpunktniedrigung beobachtet werden²).

$$[\alpha]_D^{19} = +186^{\circ} \quad (c = 1,250 \text{ in Chloroform})$$

$$3,770 \text{ mg Subst. gaben } 10,602 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,170 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 76,70 \quad \text{H } 9,36\% \quad \text{Gef. C } 76,74 \quad \text{H } 9,41\%$$

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Bei der Einwirkung von Natriumphenolat in Aceton auf 21-Brom-20-keto-Steroide entstehen unter Erhaltung des Gerüsts Phenyläther der Ketole vom Typus des Desoxy-corticosterons. Die entsprechenden Methyläther sind aus 21-Diazo-20-keto-Verbindungen durch deren Reaktion mit Methanol-Kupferoxyd leicht zugänglich.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹) *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, *Helv.* **30**, 1256 (1947).

²) Herrn *Dr. Wettstein*, Basel, möchten wir für die Durchführung der Mischprobe bestens danken.