

Aufspaltung von XIII mittels Ozon: 200 mg der obigen Pregnadien-Verbindung XIII wurden in 5 cm³ Chloroform 5 Min. bei -15° mit einem Strom Ozon behandelt, der pro Minute ca. 30 mg Ozon lieferte. Dann dampfte man das Chloroform ab, löste den Rückstand nach Zugabe von 100 mg Zinkpulver in 30 cm³ 50-proz. Essigsäure und kochte die Mischung 1 Std. unter Rückfluss. Schliesslich wurde das Lösungsmittel bei 30 mm Druck abdestilliert und das Destillat mit 50 mg Dimedon behandelt. Nach kurzem Erwärmen schieden sich schöne Nadeln der Formaldehyd-Dimedon-Verbindung vom Smp. 184—187° ab; Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression. Ausbeute 8,2 mg.

*Δ*⁵;17-3β-Acetoxy-20-pyridyl-(2′)-21-nor-pregnadien (XV) aus IVb: Eine Lösung von 1,0 g *Δ*⁵-3β-Acetoxy-17β-hydroxy-17α-picolylandrosten (IVb), 0,1 cm³ Pyridin und 0,3 cm³ Phosphortribromid in 10 cm³ Methylenchlorid liess man zuerst 2 Std. bei 0° und dann 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf arbeitete man sie gemäss den vorstehenden Beispielen auf. Das nach der Behandlung mit 5 cm³ Collidin bromfreie Reaktionsprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Man gewann 500 mg Kristalle XV vom Smp. 195°. $[\alpha]_D^{21} = -61^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 1,0684$ in Chloroform).

C ₂₇ H ₃₅ O ₂ N	Ber. C 79,96	H 8,70	O 7,89%
	Gef. „ 79,93	„ 8,59	„ 7,77%

Zusammenfassung.

Durch Umsetzung von [Pyridyl-(2)-methyl]-lithium mit Oestron und Dehydro-epi-O-acetyl-androsteron konnten die entsprechenden 17β-Hydroxy-17α-picolyli-Steroide erhalten werden. Die Lithium-Verbindung von 2-Äthyl-pyridin, 1-[Pyridyl-(2′)]-äthyl-lithium, reagiert mit Dehydro-epi-O-acetyl-androsteron unter Bildung von zwei C-20-isomeren 17β-Hydroxy-20-pyridyl-pregnenen. Die Hydrierung dieser Verbindungen wird ebenfalls beschrieben.

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

216. Über Pyridyl-Steroide. III.¹⁾

Darstellung eines neuartigen Pyrrocolin-Steroids.

Über Steroide, 143. Mitteilung²⁾

von **J. Heer** und **K. Hoffmann**.

(25. VIII. 56.)

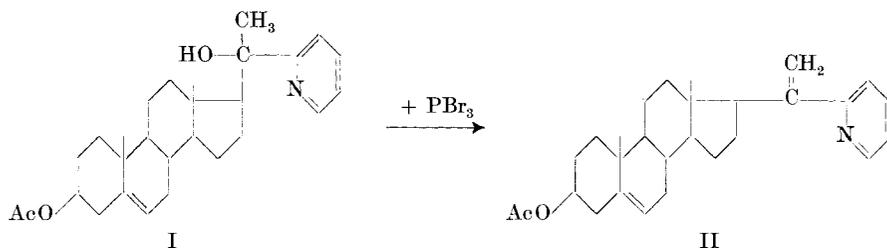
In unserer vorhergehenden Mitteilung über Pyridyl-Steroide²⁾ berichteten wir u. a. über die Einwirkung von Phosphortribromid auf *Δ*⁵-3β-Acetoxy-20-hydroxy-20-pyridyl-(2′)-pregnen I.

Wir konnten zeigen, dass dem entstehenden Dien die Formel II mit endständiger Methylengruppe zukommen muss. Uns interessierte

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. *A. Wettstein* für seine wertvollen Ratschläge.

²⁾ 142. Mitt. siehe *J. Heer & K. Hoffmann*, *Helv.* **39**, 1814 (1956).

nun die Frage, ob ausgehend vom $\Delta^{5;16}$ -3-Acetoxy-20-hydroxy-20-pyridyl-(2')-pregnadien (III) in analoger Weise eine Wasserabspaltung nach C-21 stattfindet oder ob, dank der zur 20-Hydroxygruppe in Allylstellung sich befindenden 16,17-Doppelbindung, anionotrope³⁾ Umlagerungen eintreten.



Behandelte man das Dien III⁴⁾ – oder auch sein C-20-Isomeres – in Methylchlorid mit Phosphortribromid, so entstand ein bromhaltiges Zwischenprodukt, welches – wenn auch schwer – in Äther löslich war und bei $\lambda = 250 \text{ m}\mu$ eine hohe Absorptionsbande ($\epsilon = 18700$) zeigte. Dieses fassbare, aber zersetzliche Derivat enthielt demnach eine konjugierte chromophore Gruppe und könnte den Teilformeln V oder VIII entsprechen. Gegen die Formulierung VIII als Pyridiniumsalz spricht die Tatsache, dass eine kalte Ätherlösung dieser Verbindung mit wässrigem Ammoniak ausgeschüttelt werden kann ohne nennenswerten Verlust an Brom. Dagegen zersetzte sie sich bei Erhitzen oder längerem Stehen unter Ausscheidung eines unlöslichen Salzes. Verfolgte man die Absorption im UV. einer 10^{-4} -m. Lösung in Feinsprit, so stellte man fest, dass im Verlauf von 25 Std. die Intensität der Bande von $\epsilon = 18700$ auf $\epsilon = 6400$ sank und dort stehen blieb.

Die Methanolyse des Brom-Derivates V führte zu drei Produkten, von welchen zwei nur in untergeordneter Menge gefasst werden konnten. Letztere enthalten je eine Methoxygruppe und zeigen bei $240 \text{ m}\mu$ nur noch eine schwache Absorption ($\epsilon = 6700$). Der Analyse nach entsprechen sie den Teilformeln VI oder VII und stellen wohl Gemische der beiden dar. Interessanter war dagegen das dritte Produkt, eine in leicht fluoreszierenden Nadeln kristallisierende Verbindung, welche bei $247 \text{ m}\mu$ die hohe Extinktion von $\epsilon = 21800$ zeigte. Sie enthält demnach ebenfalls ein konjugiertes chromophores System. Die der Formel II entsprechende Teilformel IXa darf wohl ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Ozon zu keiner Bildung von Formaldehyd geführt hat. Im IR.-Spektrum dieser Ver-

³⁾ C. K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, S. 586.

⁴⁾ Helv. **39**, 1811 (1956).

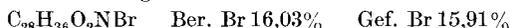
bindung fehlen die zwei Banden bei 6,25 und 6,35 $m\mu^5$), welche im Spektrum des Ausgangsproduktes III vorhanden und für den Pyridin-kern typisch sind.

Bei der Hydrierung des dritten Methanolyse-Produktes mit Platin in Eisessig wurden statt 5 nur 4 Mol Wasserstoff aufgenommen, und man konnte zwei isomere Basen der Formel $C_{28}H_{43}O_2N$ isolieren, welche durch nachträgliche Behandlung mit Acetanhydrid nicht verändert wurden; sie stellen demnach tertiäre Basen dar. Auf Grund dieser Befunde nehmen wir an, dass das Brom-Derivat V über die Pyridinium-Verbindung VIII in das Pyrrocolin-Steroid IX überging. Den beiden Hydrierungsprodukten teilen wir die Konstitution X zu, wobei wir die Lage der inerten Doppelbindung noch offen lassen; sie entsprechen somit dem Typus eines Nor-Solanidens. Unseres Wissens ist hier zum ersten Mal ein Pyrrocolin-System⁶⁾ mit Hilfe einer Allyl-Umlagerung aufgebaut worden. Wir haben darum die ganze Synthese an einem einfachen Modell wiederholt und sind in der Tat, ausgehend vom Acetyl-cyclohexen (XI) über das Pyridyl-carbinol XII zum Pyrrocolin-Derivat XIII gelangt, welches im UV.-Spektrum ebenfalls bei 247 $m\mu$ eine hohe Bande (= 27000) aufweist⁷⁾. *J. E. Saxton*⁸⁾ beschreibt alkylierte Pyrrocolin-Derivate der allgemeinen Formel XV, welche er durch Kondensation von Pyrrol mit Acetyl-aceton erhalten hat. Auch diese Verbindungen weisen bei 245 $m\mu$ eine hohe Absorptionsbande ($\log \epsilon = 4,125$) auf. Bei der Hydrierung von XIII wurden 4 Mol. Wasserstoff aufgenommen unter Bildung des total hydrierten Pyridocolin-Derivates XIV. Wie zu erwarten, entstand dabei ein Isomerengemisch, welches sich durch Destillation nicht trennen liess.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung soll andersorts berichtet werden.

Experimenteller Teil⁹⁾.

1. Herstellung des Pyrrocolin-Steroids IX. a) 500 mg $\Delta^{5,16,3\beta}$ -Acetoxy-20-hydroxy-20-pyridyl-(2')-pregnadien III vom Smp. 160–161^o 4) in 5 cm³ Methylenchlorid wurden unter Eiskühlung mit 0,25 cm³ Phosphortribromid versetzt und 14 Std. bei 0^o stehengelassen. Dann destillierte man das Lösungsmittel ab und schüttelte den Rückstand mit 50 cm³ Äther und 6 cm³ wässrigem Ammoniak durch. Dabei ging der Rückstand fast ganz in Lösung. Man trocknete die Ätherlösung und dampfte sie im Vakuum ein. Der kristallisierte Rückstand (580 mg V) erwies sich als sehr zersetzlich. Eine Probe davon wurde auf der Nutsche mit Äther gewaschen und 1 Std. im Hochvakuum bei 60^o getrocknet.



⁵⁾ Wir danken Herrn Dr. *E. Ganz* für die Aufnahme der IR.-Spektren und die Diskussion hierüber.

⁶⁾ Vgl. *C. Elderfield*, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 3, S. 396.

⁷⁾ Herrn Dr. *R. Rometsch* danken wir für die Aufnahme der UV.-Spektren.

⁸⁾ *J. E. Saxton*, *J. chem. Soc.* **1951**, 3239.

⁹⁾ Sämtliche Smp. sind korrigiert. Die Ausführung der Analysen erfolgte in unserem mikroanalytischen Laboratorium, wofür wir Herrn Dr. *H. Gysel* bestens danken.

Zur Messung der Absorption im UV. wurden 2,49 mg des Brom-Derivates V in 50 cm³ Feinsprit gelöst (entsprechend 10⁻⁴-m). Die erste Messung erfolgte unmittelbar, die folgenden gemäss nachstehender Tabelle:

1. Messung nach 5 Min.	$\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 18700$
2. Messung nach 35 Min.	$\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 16800$
3. Messung nach 65 Min.	$\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 15400$
4. Messung nach 95 Min.	$\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 13900$
5. Messung nach 125 Min.	$\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 12700$
6. Messung nach 5 Std.	$\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 9000$
7. Messung nach 16 Std.	$\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 6800$
8. Messung nach 25 Std.	$\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 6400$
9. Messung nach 90 Std.	$\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$	$\epsilon = 6400$

400 mg des rohen Bromides V wurden in 5 cm³ Methanol gelöst und mit 0,5 cm³ Triäthylamin versetzt. Nach kurzem Stehen schieden sich platte Nadeln des Pyrrocolin-Derivates IX ab; aus Methanol umgelöst schmolzen sie bei 201—203° unter Zers. Ausbeute 120 mg. $[\alpha]_D^{20} = -145^{\circ}$ ($c = 1,114$ in Chloroform). $\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 21800$.

C ₂₈ H ₃₅ O ₂ N	Ber. C 80,53	H 8,46	N 3,35%
	Gef. ,, 80,28	,, 8,56	,, 3,33%

b) 500 mg $\Delta^5;16.3\beta$ -Acetoxy-20-hydroxy-20-pyridyl-(2')-pregnadien III vom Smp. 176⁰⁴⁾ in 5 cm³ Methylchlorid behandelte man wie oben mit 0,25 cm³ Phosphortribromid. Die analoge Aufarbeitung ergab 130 mg des Pyrrocolin-Derivates IX vom Smp. 201—203°. Misch-Smp. mit dem oben erhaltenen Produkt ohne Depression.

2. Isolierung der Methanalyse-Produkte VI bzw. VII. 4 g III¹⁰⁾ in 60 cm³ Methylchlorid wurden bei 5° mit 1 cm³ Phosphortribromid versetzt. Man liess die Reaktionsmischung 18 Std. bei 24° stehen, destillierte dann das Lösungsmittel im Vakuum ab und löste den Rückstand in 90 cm³ Methanol und 4 cm³ Triäthylamin. Nach einigem Stehen kristallisierten 1,50 g des Pyrrocolin-Derivates IX aus. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt und mit 150 cm³ Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand, 2,4 g Rohkristallisat, wurde in 15 cm³ Äther aufgeschwemmt. Dabei blieben 300 mg kleine Kristalle ungelöst, welche aus Aceton umgelöst 120 mg glänzende Blättchen (VI oder VII) vom Smp. 224—226° lieferten. $[\alpha]_D^{21} = -87^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 1,266$ in Chloroform).

C ₂₉ H ₃₉ O ₃ N	Ber. C 77,46	H 8,74	N 3,12	OCH ₃ 3,34%
	Gef. ,, 77,39	,, 8,97	,, 3,31	,, 3,18%

Aus den leichter löslichen Mutterlaugenprodukten wurden nach sorgfältiger fraktionierter Kristallisation Blättchen vom Smp. 166—167° (aus Methanol) gewonnen (VII oder VI). $[\alpha]_D^{20} = -97^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 6,068$ in Chloroform).

C ₂₉ H ₃₉ O ₃ N	Ber. C 77,46	H 8,74	N 3,12	OCH ₃ 3,34%
	Gef. ,, 77,68	,, 8,94	,, 3,43	,, 3,43%

3. Hydrierung des Pyrrocolin-Derivates IX zum Δ^2 -Norsolaniden-3-O-acetyl-Derivat (X): Eine Lösung von 2,0 g des Pyrrocolin-Derivates IX in 60 cm³ Eisessig wurde in Gegenwart von 100 mg Platin-Katalysator bei 24° unter Wasserstoff geschüttelt. Nachdem 475 cm³ Wasserstoff (entsprechend 4 Mol.) aufgenommen waren, kam die Hydrierung zum Stillstand. Die übliche Aufarbeitung ergab 1,9 g Rohbase. Sorgfältige fraktionierte Kristallisation aus Aceton lieferte 750 mg Kristalle vom Smp. 162 bis 163°; $[\alpha]_D^{21} = -102^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,984$ in Chloroform),

C ₂₈ H ₄₃ O ₂ N	Ber. C 79,01	H 10,18	N 3,29%
	Gef. ,, 78,94	,, 9,91	,, 3,14%

und 450 mg Kristalle vom Smp. 140—144°; $[\alpha]_D^{21} = -104^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,975$ in Chloroform).

C ₂₈ H ₄₃ O ₂ N	Ber. C 79,01	H 10,18	N 3,29%
	Gef. ,, 79,03	,, 10,24	,, 3,20%

¹⁰⁾ Wir verwendeten hier ein Gemisch der beiden C-20-Isomeren.

Die Mischprobe der beiden Kristallisate schmolz bei 120–130°, gab also eine deutliche Depression.

4. Darstellung des Pyrrocolin-Derivates XIII. a) 1-Pyridyl-(2')-1-[cyclohexen-(1'')-yl-(1'')]äthanol-(1) (XII). Man stellte zuerst eine Phenyl-lithium-Lösung aus 2,8 g Lithium und 32 g Brombenzol in 250 cm³ Äther her, kühlte sie auf –30° ab und gab vorsichtig 32 g Brompyridin zu. Zu dieser Pyridyl-lithium-Lösung tropfte man bei –30° 12,4 g 1-Acetyl-cyclohexen-(1) und arbeitete dann gemäss den früheren Beispielen auf. Die erhaltene Rohbase wurde im Hochvakuum destilliert, wobei bei 97–100°/0,15 mm 13,8 g gelbliches Öl XII übergingen.

$C_{13}H_{17}ON$ Ber. C 61,94 H 8,98% Gef. C 61,95 H 9,07%

b) Ringschluss von XII zum 1,2,3,4-Tetrahydro-10-methyl-benzo[b]pyrrocolin (XIII). 5,0 g des Carbinols XII in 50 cm³ Methylenchlorid und 1 cm³ Pyridin wurden vorsichtig mit 2,5 cm³ Phosphortribromid versetzt. Am Anfang bewirkte jeder Tropfen eine vorübergehende Orange-Färbung der Reaktionslösung. Dann liess man die wieder farblos gewordene Lösung $\frac{1}{2}$ Std. bei 24° stehen, wobei sich ein Niederschlag absetzte. Zur Aufarbeitung destillierte man das Methylenchlorid ab, versetzte den Rückstand mit 10 cm³ eiskaltem wässrigem Ammoniak und schüttelte die anfallende Base mit Äther aus. Die Ätherlösung wurde getrocknet, mit 5 cm³ Triäthylamin versetzt und auf dem Wasserbad eingedampft. Dabei schied sich das Hydrobromid des Triäthylamins aus. Man erhitzte den Rückstand noch $\frac{1}{4}$ Std. auf dem Wasserbad unter Zugabe von weiteren 2,5 cm³ Triäthylamin. Schliesslich nahm man das Reaktionsprodukt wieder in Äther und wässrigem Ammoniak auf, worauf nach dem Abdestillieren des Äthers und Triäthylamins 4 g braunrotes Öl gewonnen wurden. Letzteres wurde im Hochvakuum (0,05 mm) zwischen 60 und 80° destilliert. Aus Methanolkristallisierte das 1,2,3,4-Tetrahydro-10-methyl-benzo[b]pyrrocolin (XIII) in glänzenden, grünlich fluoreszierenden Blättchen vom Smp. 41–43°.

$C_{13}H_{15}N$ Ber. C 84,28 H 8,16 N 7,56%
Gef. „ 84,26 „ 8,09 „ 7,43%

5. Hydrierung von XIII zum Octahydro-10-methyl-benzo[b]pyrrocolin (XIV). 7,8 g XIII in 100 cm³ Eisessig wurden in Gegenwart von 200 mg Platin-oxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 16 Std. waren 3,83 l Wasserstoff, entsprechend 4 Mol., aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung ergab 7,1 g fast farbloses Öl, welches durch Destillation im Vakuum gereinigt wurde: Sdp. 121–128°/13 mm. Ausbeute 6,0 g.

$C_{13}H_{23}N$ Ber. C 80,76 H 11,99% Gef. C 80,19 H 11,96%

Das Hydrochlorid kristallisierte aus Methanol-Essigester in schönen Nadeln vom Smp. 178–180°.

$C_{13}H_{24}NCl$ Ber. C 67,90 H 10,53 Cl 15,40%
Gef. „ 67,81 „ 10,31 „ 15,67%

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese eines neuartigen Pyrrocolin-Steroids und dessen Hydrierung zu einem Nor-solaniden beschrieben.

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