

constantes sont très rapprochées, les résultats ont en général une bonne précision et la méthode proposée prend alors tout son intérêt, puisque les autres procédés de calcul ne sont plus utilisables. Nous poursuivrons l'étude de cette méthode pour en établir les possibilités et les limites. Nous rechercherons aussi l'ordre de grandeur des erreurs commises selon la valeur des couples acide-base et de la force ionique.

Nous tenons à remercier le professeur G. CHARLOT qui s'est intéressé à ce travail et a bien voulu nous donner conseils et encouragements, de même que la maison J. R. GEIGY S. A. de Bâle qui a aimablement mis à notre disposition l'acide éthylèneglycol-bis-(β -aminoéthyléther)-N, N'-tétraacétique.

SUMMARY

A new method is proposed for the calculation of the dissociation constants of mono- and polybasic acids. This method permits the pH-metric determination of the constants, even and especially if their values are very close, and is of wide application.

Two examples are given: determination of the two constants of oxalylhydroxamic acid and of the four constants of ethyleneglycol-bis-(β -aminoether)-N, N'-tetraacetic acid.

Laboratoires de Chimie Minérale,
de Chimie Analytique et de Microchimie de l'Université
de Genève

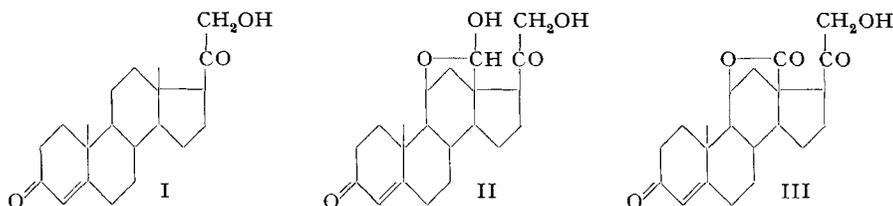
180. Über 11,18-dioxygenierte Derivate des Testosterons¹⁾

Über Steroide, 154. Mitteilung²⁾

von P. Wieland, K. Heusler und A. Wettstein

(6. VIII. 58)

Die Einführung einer 11- und 18-Sauerstoff-Funktion in ein Steroid kann seine physiologische Wirkung sowohl hinsichtlich der Stärke als auch der Art grundlegend beeinflussen.



¹⁾ XII. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; Mitt. XI dieser Reihe, siehe ²⁾.

²⁾ 153. Mitt.: P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 1561 (1958).

So weist Aldosteron (II) im Vergleich zum Cortexon (I), von dem es sich chemisch nur durch die Anwesenheit einer (11→18)-Cyclohemiacetal-Gruppierung unterscheidet, neben qualitativen Unterschieden in quantitativer Hinsicht eine bedeutend stärkere natriumretinierende Wirkung auf³⁾. In dem mit Aldosteron (II) sehr nahe verwandten Lacton III⁴⁾ ist diese Wirkung vollständig verschwunden; es wirkt im Gegenteil an nebennierenlosen Tieren schwach natriumausscheidend⁵⁾. Diese interessanten Befunde veranlassten uns, auch 11,18-dioxygenierte Derivate des Testosterons herzustellen.

Für unsere Versuche standen als geeignete Ausgangsmaterialien die in der vorangehenden Mitteilung²⁾ beschriebenen 11,18-dioxygenierten 17 α -Hydroxypregnan-Verbindungen zur Verfügung⁶⁾7). Wie dort bereits gezeigt wurde, lässt sich das Epoxyd VII durch Reduktion mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid, Oxydation mit Bleitetraacetat und nachfolgende Acetylierung zum Androsten-Derivat VIII abbauen. Durch Modifizierung der Arbeitsbedingungen und sorgfältige Chromatographie gelang es nun, ein gegenüber VIII um 2 Wasserstoffatome ärmeres Nebenprodukt abzutrennen, welches im IR.-Spektrum keine Hydroxyl-Gruppe mehr aufwies und ein Isomeres des früher²⁾ beschriebenen 3-Monoketals des *d,l*-18-Acetoxy-androsterons darstellt. Es musste sich also um das Cyclohemiacetal-acetat IX handeln. Offenbar war anlässlich der Glykolspaltung mit Bleitetraacetat in geringem Masse Oxydation der 18-Hydroxy- zur 18-Oxo-Gruppe eingetreten⁸⁾.

Die Struktur von IX konnte durch folgende Reaktionen bestätigt werden: Bei der Einwirkung von einer dosierten Menge Natriumborhydrid auf IX und nachfolgend von methanolischer Kaliumcarbonatlösung wurde das 18-Nor-keton V erhalten. Es entstand aus dem unreduzierten Anteil des Ausgangsmaterials unter der Alkalieinwirkung durch Verlust des angulären Substituenten im empfindlichen Zwischenprodukt, einem β -Keto-aldehyd. Aus der Mutterlauge von V konnten nach Ketalsspaltung das (18→11)-Cyclohemiacetal des *d,l*-11 β -Hydroxy-18-oxo-testosterons (VIa) sowie ein *d,l*- Δ^4 -11 β -Hydroxy-18-nor-androsten-3,17-dion (IV) isoliert werden. VIa gab erwartungsgemäss ein 17,18-Diacetat VIb.

³⁾ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. VON EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 1163 (1954) und dort zitierte Arbeiten.

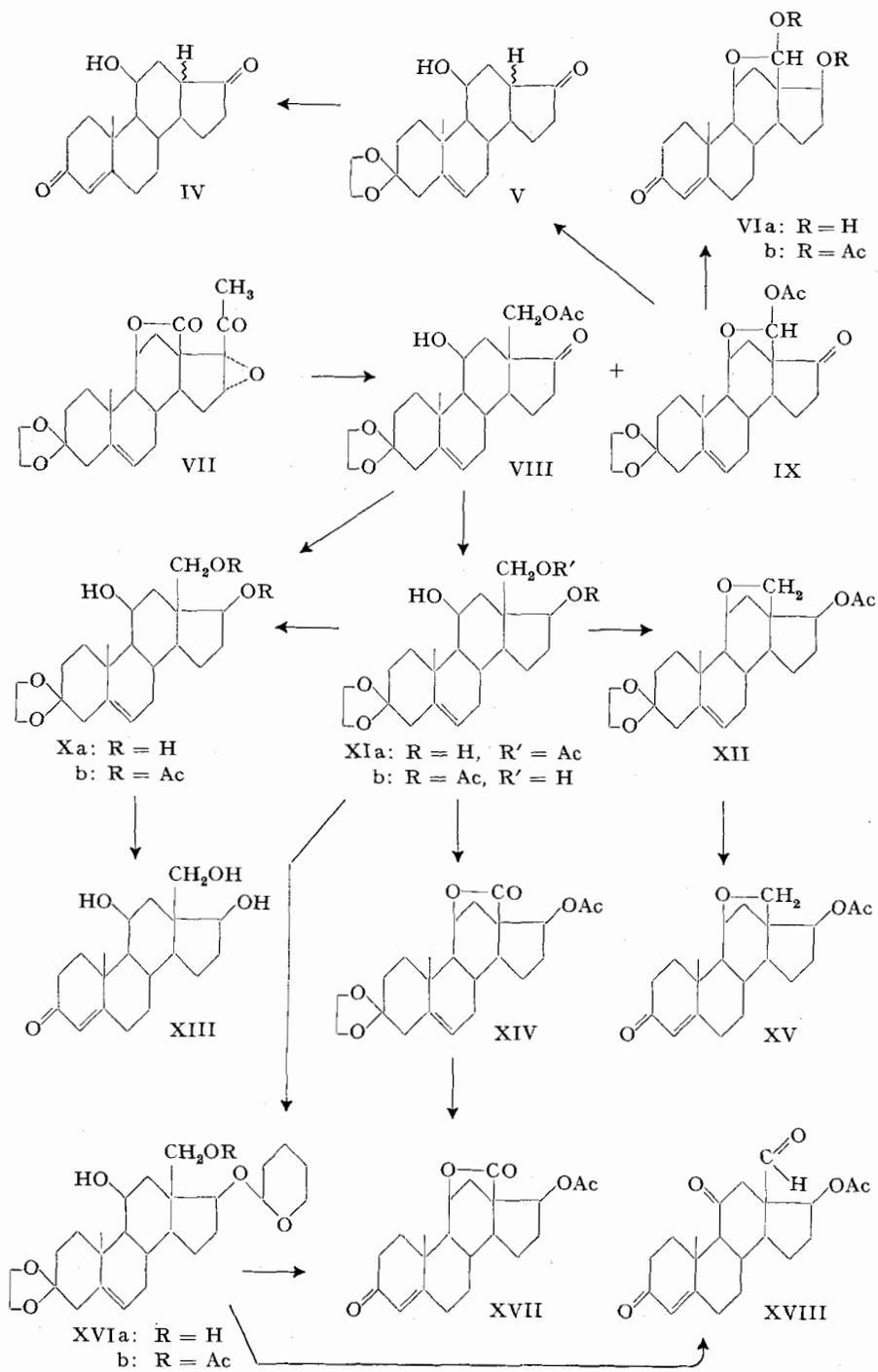
⁴⁾ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **11**, 365 (1955); J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 2291 (1957).

⁵⁾ A. WETTSTEIN, P. DESAULLES, K. HEUSLER, R. NEHER, J. SCHMIDLIN, H. UEBERWASSER & P. WIELAND, *Angew. Chem.* **69**, 689 (1957).

⁶⁾ Jene, sowie die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verbindungen, stellen alle Racemate dar. In den Formelbildern sind nur die der natürlichen Konfiguration entsprechenden Enantiomeren wiedergegeben.

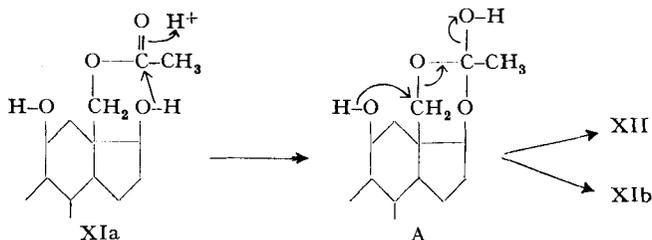
⁷⁾ Die im Verlaufe unserer synthetischen Arbeiten gewonnenen 11,18-dioxygenierten, in 16,17-Stellung gesättigten und in 17-Stellung unsubstituierten 20-Oxo-pregnan-Derivate waren für einen direkten Seitenkettenabbau ungeeignet. Beim Versuch zur Herstellung eines Δ^{16} -20-Oxims, das durch BECKMANN'sche Umlagerung zum 17-Keton abgebaut werden könnte, stiessen wir auf Schwierigkeiten.

⁸⁾ Über die Dehydrierung primärer Alkohole mit Bleitetraacetat zu Aldehyden bei Pyridyl-3-carbinolen siehe V. M. MIĆOVIĆ & M. L. MIHAILOVIĆ, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, **71**, 970 (1952).



Behandlung des 17-Ketons VIII mit Lithiumaluminiumhydrid oder mit Wasserstoff und Platinkatalysator in Alkohol führte zum Triol Xa, das mit verdünnter Essigsäure zum *d,l*-11 β ,18-Dihydroxy-testosteron (XIII) gespalten wurde. Die räumliche Nachbarschaft der 11 β - und der 17 β -Hydroxyl-Gruppe zu derjenigen am Kohlenstoffatom 18 gab Anlass zu einer Reihe von interessanten Wechselwirkungen beim 18-Monoacetat XIa. Schon die Verseifung der 18-Acetoxy-Gruppe im Verlaufe der katalytischen Hydrierung des 17-Ketons VIII dürfte auf die Beteiligung der benachbarten Hydroxyl-Gruppen zurückzuführen sein. Bei der Reduktion der 17-Oxo-Gruppe im 18-Monoacetat VIII mit einer dosierten Menge Natriumborhydrid entstanden dagegen drei Verbindungen, nämlich das 17 β -Hydroxy-18-acetat XIa, sein Verseifungsprodukt, das Triol Xa und das 18-Hydroxy-17-acetat XIb⁹⁾, welches offenbar durch Verschiebung der Acetat-Gruppe von Stellung 18 nach 17 gebildet wurde¹⁰⁾. Diese Acylwanderung erfolgt ausserordentlich leicht, lagert sich doch das 18-Monoacetat XIa schon beim Umkristallisieren aus Aceton-Äther-Gemisch teilweise in das isomere 17-Monoacetat XIb um. Daneben entsteht aber unter Wasserabspaltung der Äther XII, welcher bei der Behandlung des 17-Monoacetates XIb mit *p*-Toluolsulfochlorid und Pyridin als Hauptprodukt gebildet wird. Durch Ketalspaltung dieses Äthers XII gelangten wir zum *d,l*-11 β ,18-Oxido-testosteron-acetat (XV).

Diese interessanten Umwandlungen des Monoacetates XIa beim Erwärmen in Lösung werden durch die infolge spurenweiser Verseifung entstandene Essigsäure katalysiert. Sie dürften über den Zwischenzustand A verlaufen, welcher sich zu XII oder XIb stabilisieren kann. Der Anstoss für die in Formel A durch Pfeile angegebene Anhydrierungsreaktion zu XII dürfte in der Reduktion der nichtklassischen BAEYER-Spannung zu suchen sein.



Die früher beschriebene OPPENAUER-Oxydation eines 11 β ,18-Dihydroxy-pregnan-Derivates hatte zur Hauptsache eine 11-Oxo-18-hydroxy-Verbindung ergeben²⁾. Bei der Einwirkung von Aluminium-*t*-butylat und Cyclohexanon in siedendem Toluol auf das 17-Monoacetat XIb oder den aus dem 18-Mono-

⁹⁾ Die beiden isomeren Monoacetate XIa und XIb lieferten bei der Acetylierung dasselbe 17 β ,18-Diacetat Xb. Die Stellung der Acetatgruppe in den beiden Isomeren XIa und XIb geht aus den weiter unten beschriebenen Umsetzungen hervor.

¹⁰⁾ Bei der Reduktion eines 20-Oxo-21-acetoxy-pregnan-Derivates haben D. TAUB, R. D. HOFFSOMMER & N. L. WENDLER (Abstr. Papers, Amer. chem. Soc. 132nd Meeting, New York, Sept. 1957, p. 23 P) eine ähnliche Acetatverschiebung von Stellung 21 nach 20 beobachtet.

acetat XIa durch Umsetzung mit Dihydro-pyran und anschliessende reduktive Verseifung von XVIb gewonnenen 17-Mono-tetrahydro-pyranyläther XVIa¹¹⁾ erfolgte nun überraschenderweise der Angriff nicht an der 11 β -, sondern hauptsächlich an der 18-Hydroxyl-Gruppe. So erhielten wir aus dem 17-Acetat XIb in allerdings mässiger Ausbeute das (18 \rightarrow 11)-Lacton XIV und aus dem Tetrahydro-pyranyläther XVIa nach Nachoxydation¹²⁾ mit Chromtrioxyd in Pyridin, Ketalspaltung und Acetylierung das 17-Acetat des (18 \rightarrow 11)-Lactons der *d,l*-11 β -Hydroxy-testosteron-18-säure (XVII). Letzteres konnte auch aus dem Lacton XIV durch Ketalspaltung gewonnen werden. Da man annehmen muss, dass der mit Aluminiumalkoholat gebildete Komplex in der Pregnan- und der Androstan-Reihe vom gleichen Typus ist, dürfte das unterschiedliche Verhalten auf die grössere sterischen Hinderung bei der Annäherung des Carbonylkohlenstoffatoms im Cyclohexanon an das Wasserstoffatom der Stellung 18 in der Pregnan-Reihe zurückzuführen sein¹³⁾.

Bei der direkten Oxydation des Tetrahydro-pyranyläthers XVIa mit Chromtrioxyd in Pyridin, nachfolgender Ketalspaltung und Acetylierung erhielten wir neben wenig Lacton XVII das *d,l*-11,18-Dioxo-testosteron-acetat (XVIII).

Unter den oben beschriebenen Testosteron-Derivaten hat die als Hemi-acetal vorliegende 11 β -Hydroxy-18-oxo-Verbindung VIa wegen ihrer strukturellen Verwandtschaft mit Aldosteron besonderes Interesse.

Experimenteller Teil¹⁴⁾

d,l- Δ^5 -3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-17,18-dioxo-androsten-cyclohemiacetal-acetat (IX): 5 g des Epoxydes VII wurden entsprechend unserer früheren Angaben²⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und dann mit Bleitetraacetat und einem Natriumacetat-Acetanhydrid-Gemisch umgesetzt. Nach beendeter Acetylierung gaben wir 100 ml Xylol zu, rührten 15 Min. lang und filtrierten durch Celit unter Nachwaschen mit 100 ml Xylol und 50 ml Chloroform. Das Filtrat wurde im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 30–35° eingedampft. Darauf versetzten wir den Rückstand mit Xylol, dampften wieder im Hochvakuum ein und wiederholten diese Operation noch zweimal. Der Rückstand, welcher noch etwas Natriumacetat enthielt, wurde an 200 g Silicagel chromatographiert. In der ersten Benzol-Essigester-(7:3)-Fraktion befand sich das Cyclohemiacetal-acetat IX (100 mg), das nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 233–236° schmolz. Das IR.-Spektrum zeigte unter anderem Banden bei 5,74 μ (Acetat + 17-CO); 8,15 μ (Acetat) und 9,18 μ (Ketal).

$C_{23}H_{30}O_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,42 H 7,63%

¹¹⁾ Die Herstellung des Tetrahydro-pyranyläthers XVIb aus dem 18-Monoacetat XIa erfolgte unter schwach sauren Reaktionsbedingungen (Pyridinhydrochlorid als Katalysator). Dass dabei keine Umlagerung zum 17-Monoacetat XIb stattfand, ist wohl darauf zurückzuführen, dass die Reaktion einerseits in einem relativ basischen Lösungsmittel und andererseits bei Zimmertemperatur durchgeführt wurde.

¹²⁾ Diese Nachoxydation war notwendig, da sich die Hydroxyl-Gruppe in 18-Stellung, wohl infolge starker Hinderung durch den voluminösen Tetrahydro-pyranyl-Rest, nur langsam und unvollständig dehydrieren liess.

¹³⁾ Zum Mechanismus der OPPENAUER-Oxydation vgl. C. DJERASSI, *Organic Reactions* **6**, 209 (1951); W. VON E. DOERING & T. C. ASCHNER, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 393 (1953).

¹⁴⁾ Die Smp. sind im Kupferblock oder im Flüssigkeitsbad mit verkürztem Thermometer bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER double-beam-Instrument, Mod. 21, aufgenommen. Wenn nichts anderes vermerkt, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen.

Aus den folgenden Benzol-Essigester-(7:3)-Fraktionen erhielten wir die früher²⁾ beschriebene Verbindung VIII.

(18→11)-Cyclohemiacetal des *d*,1-11 β -Hydroxy-18-oxo-testosterons (VIa), *d*,1- Δ^4 -3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-17-oxo-18-nor-18 ξ -androgen (V) und *d*,1- Δ^4 -3,17-Dioxo-11 β -hydroxy-18-nor-18 ξ -androgen (IV): 44 mg des Cyclohemiacetal-acetates IX wurden in 3 ml abs. Tetrahydro-furan gelöst und unter Rühren mit 1,5 mg Natriumborhydrid reduziert, welches bei einem ersten Ansatz in Substanz, bei einem zweiten in 0,03 ml Wasser gelöst zugegeben wurde. Nach 25stündigem Rühren bei Zimmertemperatur versetzten wir mit einer Mischung von 0,005 ml Eisessig und 1 ml Wasser, gaben Chloroform zu und schüttelten dreimal mit verd. Kochsalzlösung aus. Die wässrigen Lösungen wurden noch zweimal mit Chloroform nachextrahiert; die Chloroformauszüge wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 6,5 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 60 mg Kaliumcarbonat in 2 ml Wasser versetzt. 2 Tage später filtrierten wir von den ausgeschiedenen Kristallen ab und wuschen sie mit Wasser und Äther. Im ersten Ansatz, wo die Reduktion weniger weit fortgeschritten war, wurden diese Kristalle mit wenig Methylchlorid ausgekocht und dann aus Chloroform-Methylchlorid umgelöst. Das so erhaltene Ketal V schmolz bei 252–256° und zeigte im IR.-Spektrum (Kaliumbromid) unter anderem folgende Banden: 2,87 μ (Hydroxyl); 5,75 μ (17-CO) und 9,09 μ (Ketal).

$C_{20}H_{28}O_4$ (332,42) Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 72,25 H 8,25%

Im zweiten Ansatz wurde die erhaltene wässrig-alkalische Mutterlauge mit Kochsalzlösung versetzt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Den Rückstand der mit verd. Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen vereinten wir mit den erhaltenen Kristallen. Darauf wurde im Stickstoffstrom mit 1 ml 90-proz. Essigsäure 10 Min. auf 100° erhitzt, im Vakuum eingedampft, in Benzol gelöst und erneut im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir im System Formamid/Benzol-Chloroform-(1:1) an 25 Blatt Papier, worauf die Zonen mit den Rf-Werten 0,35 und 0,8 herausgeschnitten und wie folgt getrennt extrahiert wurden:

Nach Zerkleinern wurde mit 100 ml 20-proz. Tetrahydro-furan angeteigt und abgesaugt. Diese Operation wiederholten wir mit dem Filterkuchen noch zweimal mit je 80 ml 20-proz. Tetrahydro-furan, dreimal mit je 80 ml 50-proz. Tetrahydro-furan und je einmal mit 80 ml 75-proz. und 80 ml reinem Tetrahydro-furan. Darauf wurden die Filtrate im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 50° im Stickstoffstrom weitgehend vom Tetrahydro-furan befreit und dreimal mit 100 ml Methylchlorid extrahiert. Den Rückstand der zweimal mit 50 ml Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen kristallisierten wir aus Methylchlorid-Äther unter Verwendung von 10 mg Carboraffin um. Dabei erhielten wir aus der Zone mit Rf = 0,35 10 mg des Cyclohemiacetals VIa vom Smp. 225–228°. Nach erneutem Umlösen aus demselben Lösungsmittelgemisch schmolz es bei 225,5–226,5°. IR.-Spektrum (Lösungsmittel: Chloroform): Banden u. a. bei 2,77 μ + 2,85 μ (Hydroxyl) und 5,98 μ + 6,18 μ (Δ^4 -3-Keton). Die Verbindung hält hartnäckig Lösungsmittel zurück, so dass auch nach längerem Trocknen bei 150° im Hochvakuum keine stimmende Analyse erhalten werden konnte.

$C_{19}H_{26}O_4$ (318,40) Ber. C 71,67 H 8,23% Gef. C 70,78 H 8,20%

Aus der Zone vom Rf-Wert 0,8 erhielten wir 5 mg des 18-Nor-ketons IV vom Smp. 253–262°. Das IR.-Spektrum zeigte unter anderem folgende charakteristische Banden: 2,77 μ (Hydroxyl); 5,74 μ (17-CO) und 5,97 μ + 6,16 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{18}H_{24}O_3$ (288,37) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,58 H 8,33%

Diacetat VIb: 5 mg des Cyclohemiacetals VIa wurden mit 0,11 ml Pyridin und 0,11 ml Acetanhydrid gerührt, bis vollständige Lösung eingetreten war. Nach einer Gesamtreaktionszeit von 20 Std. wurden Pyridin und Acetanhydrid in einem mit Kaliumhydroxyd und konzentrierter Schwefelsäure versehenen Exsikkator bei Wasserstrahlvakuum entfernt. Zweimaliges Umlösen des kristallisierten Rückstandes aus Methylchlorid-Äther gab reines Diacetat VIb vom Smp. 237,5–239,5°. IR.-Spektrum: Keine Hydroxylbande; Banden bei 5,75 μ + 8,13 μ (Acetat) und 5,97 μ + 6,18 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{23}H_{30}O_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,66 H 7,54%

d, l- Δ^5 -3-Äthylendioxy-11 β , 17 β , 18-trihydroxy-androsten (Xa): a) Durch Reduktion von VIII mit Lithiumaluminiumhydrid: Zu einer Lösung von 83 mg des 17-Ketons VIII in 10 ml Tetrahydro-furan gaben wir unter Eiskühlung im Stickstoffstrom 200 mg Lithiumaluminiumhydrid und rührten während 2 Std. unter langsamem Schmelzenlassen des Eisens. Darauf wurde unter Eiskühlung und Rühren langsam mit einer Mischung von 3 ml Essigester und 6 ml Benzol versetzt und 10 Min. später mit 10 ml m. SEIGNETTE-Salz-Lösung. Nach weiterer Zugabe verdünnter SEIGNETTE-Salz-Lösung, zweimaligem Ausschütteln mit Benzol und einmaligem Ausschütteln mit Äther wurden die organischen Lösungen mit verdünnter SEIGNETTE-Salz-Lösung und Wasser gewaschen. Der kristalline Rückstand der getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde zunächst mit Aceton gewaschen und dann aus Alkohol-Äther und Methylenchlorid-Äther umgelöst. Das so erhaltene Triol Xa schmolz bei 241–244°.

$C_{21}H_{32}O_5$ (364,47) Ber. C 69,20 H 8,85% Gef. C 68,90 H 9,17%

b) Durch Reduktion von VIII mit Platinkatalysator in Feinsprit: 36 mg des 17-Ketons VIII, 12 mg Platinoxid und 5 ml Feinsprit wurden in einer Wasserstoffatmosphäre bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme (ca. 12 Std.) gerührt. Darauf filtrierten wir vom Katalysator ab, wuschen mit Alkohol nach und dampften das Filtrat im Vakuum ein. Durch Umlösen des kristallinen Rückstandes aus Chloroform-Äther wurden 17,5 mg des Triols Xa vom Smp. 241,5–247,5° gewonnen, das nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem unter a) erhaltenen Präparat identisch war.

d, l-11 β , 18-Dihydroxy-testosteron (XIII): 40 mg des Ketals Xa wurden in 5 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 5 ml Wasser während 10 Min. unter Überleiten von Stickstoff in ein Bad von 100° getaucht. Darauf wurde die abgekühlte Lösung im Vakuum eingedampft. Nach Zugabe von Aceton wurde wieder im Vakuum eingedampft und dann diese Operation mit Benzol wiederholt. Den so getrockneten Rückstand lösten wir in einem Aceton-Äther-Gemisch, worauf das *d, l-11 β , 18-Dihydroxy-testosteron (XIII)* auskristallisierte. Nach erneutem Umlösen aus Alkohol-Methylenchlorid-Äther schmolz es bei 193–193,5°. IR.-Spektrum: 2,76 μ +2,85 μ (Hydroxyl) und 5,99 μ +6,18 μ (Δ^4 -3-Keton). $\epsilon_{242} m\mu = 16400$.

$C_{19}H_{28}O_4$ (320,41) Ber. C 71,22 H 8,81% Gef. C 71,21 H 8,67%

d, l- Δ^5 -3-Äthylendioxy-11 β , 17 β -dihydroxy-18-acetoxy-androsten (XIa) und d, l- Δ^5 -3-Äthylendioxy-11 β , 18-dihydroxy-17 β -acetoxy-androsten (XIb): Zu einer Lösung von 800 mg des 17-Ketons VIII in 40 ml abs. Tetrahydro-furan gaben wir unter Rühren eine Lösung von 31 mg Natriumborhydrid in 0,5 ml Wasser und spülten mit 10 ml Tetrahydro-furan nach. Nach sechsstündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde mit weiteren 5 mg Natriumborhydrid versetzt und nochmals 16 Std. rühren gelassen. Darauf zersetzten wir das überschüssige Reduktionsmittel durch Zugabe von 1,1 ml 10-proz. Essigsäure, gaben 150 ml Wasser und 100 ml gesättigte Kochsalzlösung zu und extrahierten dreimal mit 200 ml Chloroform. Der Rückstand der mit verdünnter Kochsalzlösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde, gelöst in 10 ml Benzol, an 40 g 15% Wasser enthaltendem Silicagel chromatographiert. Aus den mit Benzol-Essigester-(9:1)- und (17:3)-Gemischen eluierten Fraktionen erhielten wir durch Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 440 mg des 17-Monoacetats XIb. Es schmolz nach erneutem Umlösen aus demselben Lösungsmittelgemisch bei 191,5–193,5°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,79 μ +2,85 μ (Hydroxyl); 5,74 μ +8,10 μ (Acetat) und 9,18 μ (Ketal).

$C_{23}H_{34}O_6$ (406,50) Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 67,94 H 8,60%

Mit Benzol-Essigester-(7:3)-Gemischen wurde das 18-Monoacetat XIa (145 mg) eluiert. Zur Analyse lösten wir aus Methylenchlorid-Äther um. Smp. 209,5–212,5° (Zers.). IR.-Spektrum: 2,76 μ (Hydroxyl); 5,74 μ +8,11 μ (Acetat) und 9,09 μ (Ketal).

$C_{23}H_{34}O_6$ (406,50) Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 67,75 H 8,70%

Wurde die obige Auftrennung nicht an Silicagel sondern an Papier im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:2) vorgenommen, so gelang es, aus der am stärksten

polaren Zone in geringen Mengen das *Triol Xa* zu gewinnen, das nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem früher beschriebenen Präparat *Xa* identisch war.

d, l-Δ⁵-3-Äthylendioxy-11β-hydroxy-17β, 18-diacetoxy-androsten (Xb): a) Aus *XIa*: 15 mg des 18-Monoacetates *XIa* wurden während 16 Std. mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf dampften wir im Vakuum ein, gaben Xylol zu, dampften wieder im Vakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal mit Benzol. Das nach zweimaligem Umlösen des Rückstandes aus Methylenchlorid-Äther erhaltene Diacetat *Xb* war mit dem unter b) zu beschreibenden Präparat nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch.

$C_{25}H_{36}O_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,67 H 8,23%

b) Aus *XIb*: 15 mg des 17-Monoacetates *XIb* wurden mit einer Lösung von 2,5 mg Natriumacetat in 1 ml Acetanhydrid¹⁵⁾ 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann verdünnten wir mit Benzol, schüttelten dreimal mit Wasser aus und extrahierten die wässrigen Lösungen noch zweimal mit Benzol. Nach Eindampfen der vereinigten und getrockneten organischen Lösungen im Vakuum wurde der noch etwas Acetanhydrid enthaltende Rückstand in Benzol gelöst, worauf wir die erhaltene Lösung erneut im Vakuum eindampften. Darauf wurde aus Methylenchlorid-Äther umgelöst, wobei das Diacetat *Xb* vom Smp. 207–208,5° anfiel. IR.-Spektrum: 2,76 μ (Hydroxyl); 5,75 μ + 8,10 μ (Acetat) und 9,15 μ (Ketal).

$C_{25}H_{36}O_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,68 H 8,16%

d, l-Δ⁵-3-Äthylendioxy-11β, 18-oxido-17β-acetoxy-androsten (XII): a) aus *XIa*: 720 mg des 17-Ketons VIII wurden in der oben angegebenen Weise mit Natriumborhydrid reduziert. Darauf versuchten wir die vereinigten, das 18-Monoacetat *XIa* enthaltenden Chromatogrammfraktionen aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch unter Verwendung von 20 mg Carboraffin umzulösen¹⁶⁾, wobei jedoch keine Kristallisation erfolgte. Erst nach längerer Zeit wurden aus der schwach essigsäuren Lösung 46,5 mg Kristalle vom Smp. 142–158° erhalten, die nach erneutem Umkristallisieren (35 mg) bei 175–181° schmolzen und mit dem 18-Monoacetat *XIa* keine Erniedrigung des Smp. gaben. Den Rückstand der vereinigten und im Vakuum eingedampften Mutterlaugen chromatographierten wir gelöst in 10 ml Benzol an 30 g 15% Wasser enthaltendem Silicagel. Mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch wurde zunächst der Äther XII eluiert, der nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 213,5–218,5° schmolz. IR.-Spektrum: Keine Hydroxylbande; Banden bei 5,76 μ + 8,13 μ (Acetat) und 9,18 μ (Ketal). Zur Analyse wurde bei 180° im Hochvakuum sublimiert.

$C_{23}H_{32}O_6$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,09 H 8,30%

In den ersten mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch erhaltenen Fraktionen befand sich das Monoacetat *XIb*, das nach Smp. und Misch-Smp. mit dem früher erhaltenen Präparat *XIb* identisch war. Die späteren kristallinen Fraktionen enthielten nach IR.-Spektrum Verbindungen mit der Δ^4 -3-Keto-Gruppierung.

b) aus *XIb*: Zu einer Lösung von 90 mg des 17-Monoacetates *XIb* in 1 ml Pyridin gaben wir unter Rühren 50 mg p-Toluolsulfochlorid, wobei sich innert kurzer Zeit alles löste. Nach 17 Std. wurde auf Eis geleert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand der mit n.-Sodalösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften Lösungen wurde aus Methylenchlorid-Äther umgelöst. Durch Sublimation des Kristallisates bei 170° im Hochvakuum und Umlösen des Sublimates aus Methylenchlorid-Äther wurde ein Produkt erhalten, das nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem gemäss a) erhaltenen Äther XII identisch war.

¹⁵⁾ Bei der Acetylierung eines 11 β , 18-Diols mit Pyridin-Acetanhydrid sind wir früher²⁾ auf Schwierigkeiten gestossen.

¹⁶⁾ Während eine Umwandlung des Monoacetates *XIa* beim Erwärmen in Aceton praktisch immer stattfand, trat diese Reaktion beim Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Gemisch nur ausnahmsweise ein.

d, l-11 β , 18-Oxido-testosteron-acetat (XV): 38 mg des Äthers XII wurden mit 1,1 ml 90-proz. Essigsäure 10 Min. in ein Bad von 100° getaucht. Dann kühlten wir ab, dampften im Vakuum ein, gaben Benzol zu, dampften wieder im Vakuum ein und wiederholten diese Operation noch zweimal. Das verbliebene Öl wurde in Äther gelöst, woraus das Keton XV nach einiger Zeit auskristallisierte. Zur Reinigung wurde es bei 150° im Hochvakuum sublimiert und aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umgelöst. Die so erhaltene Verbindung XV schmolz bei 162–164,5° und zeigte im IR.-Spektrum unter anderem folgende Banden: 5,75 μ + 8,13 μ (Acetat) und 5,98 μ + 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,00 H 8,07%

(18 \rightarrow 11)-Lacton der *d, l-\Delta^5-3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-17 β -acetoxy-androsten-18-säure (XIV)*: Zu einer Lösung von 170 mg Aluminium-*t*-butylat in 10 ml Toluol gaben wir 100 mg des 17-Monoacetates XIb und 2,5 ml Cyclohexanon. Nach zweistündigem Kochen im Stickstoffstrom, Abkühlen und Zugabe verdünnter SEIGNETTE-Salz-Lösung wurde dreimal mit Benzol extrahiert. Darauf wurden die organischen Lösungen mit verdünnter SEIGNETTE-Salz-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem bei 100° im Hochvakuum getrockneten Rückstand erhielten wir nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther das Lacton XIV vom Smp. 259–260°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,64 μ (γ -Lacton); 5,76 μ + 8,11 μ (Acetat) und 9,07 μ (Ketal).

$C_{23}H_{30}O_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,31 H 7,59%

d, l-\Delta^5-3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-17 β -tetrahydro-pyranlyoxy-18-acetoxy-androsten (XVIb): Zu 0,184 ml Pyridin und 8 ml Benzol gaben wir eine Mischung von 0,16 ml Methanol, 0,16 ml Acetylchlorid und 8 ml Benzol, gefolgt von 20 ml Dihydro-pyran, und liessen 20 Min. rühren. Dann wurde mit 200 mg des 18-Monoacetates XIa versetzt. Nach viertägigem Rühren im verschlossenen Gefäß bei Zimmertemperatur und Verdünnen mit Benzol wurde mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen extrahierten wir noch zweimal mit Benzol, worauf die organischen Lösungen vereint, getrocknet und im Vakuum eingedampft wurden. Aus dem bei 60° im Hochvakuum getrockneten Rückstand erhielten wir durch Umlösen aus Äther 145 mg Tetrahydro-pyranyläther XVIb als Stereoisomerengemisch vom Smp. 150–160°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,76 μ (Hydroxyl); 5,75 μ + 8,10 μ (Acetat) und 9,16 μ (Ketal). Da XVIb hartnäckig Lösungsmittel zurückhielt, konnte keine stimmende Analyse erhalten werden.

d, l-\Delta^5-3-Äthylendioxy-11 β , 18-dihydroxy-17 β -tetrahydro-pyranlyoxy-androsten (XVIa): Zu einer Lösung von 145 mg des Tetrahydro-pyranyläthers XVIb in 10 ml abs. Tetrahydro-furan gaben wir unter Rühren und Eiskühlung im Stickstoffstrom 100 mg Lithiumaluminiumhydrid und liessen eine Std. bei Zimmertemperatur rühren. Darauf liess man unter Eiskühlung zunächst eine Mischung von 2 ml Essigester und 3 ml Benzol, und 10 Min. später verdünnte SEIGNETTE-Salz-Lösung zutropfen. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Benzol wurden die organischen Lösungen mit verd. SEIGNETTE-Salz-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus Methylenchlorid-Äther erhielten wir 111 mg des Diols XVIa. IR.-Spektrum: 2,82 μ (Hydroxyl) und 9,17 μ (Ketal). Zur Analyse wurde das Stereoisomerengemisch noch einmal aus Methylenchlorid-Äther umgelöst. Smp. 186–189°.

$C_{26}H_{40}O_8$ (448,58) Ber. C 69,61 H 8,99% Gef. C 69,48 H 9,22%

(18 \rightarrow 11)-Lacton der *d, l-\Delta^4-3-Oxo-11 β -hydroxy-17 β -acetoxy-androsten-18-säure (XVII)*: a) aus XIV: 32 mg des Lactons XIV wurden mit 2 ml 90-proz. Essigsäure 5 Min. in ein Bad von 120° getaucht. Darauf dampften wir im Vakuum ein, gaben Benzol zu, dampften erneut im Vakuum ein und wiederholten diese Operation noch zweimal. Der Rückstand wurde im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:1) an 8 Blatt Papier chromatographiert. Aus der Zone mit einem Rf-Wert von 0,4 erhielten wir nach üblicher Extraktion und Umlösen des Eluates aus Methylenchlorid-Äther unter Verwendung von 10 mg Carboraffin das Testosteronderivat XVII vom Smp. 210–210,5°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,62 μ (γ -Lacton); 5,75 μ + 8,13 μ (Acetat) und 5,97 μ + 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{26}O_5$ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,33 H 7,50%

b) Aus XVIa: 173 mg des Dihydroxy-tetrahydro-pyranyläthers XVIa wurden mit 6 ml Cyclohexanon und 10 ml Toluol zu einer Lösung von 310 mg Aluminium-*t*-butylat in 20 ml Toluol gespült. Nach 18-stündigem Kochen im Stickstoffstrom unter Rückfluss, Abkühlen und Zugabe verd. SEIGNETTE-Salz-Lösung extrahierten wir dreimal mit Benzol, wobei ungelöste Anteile durch Filtrieren durch eine G3-Glassinternutsche abgetrennt wurden. Den Rückstand der mit verd. SEIGNETTE-Salz-Lösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen lösten wir, nach Trocknen bei 100° im Hochvakuum, aus Methylenchlorid-Äther unter Verwendung von 10 mg Carboraffin um. Dabei wurden 90 mg Kristalle vom Smp. 177–182° erhalten, welche im IR. neben einer schwachen Bande bei 5,85 μ (11-CO?) eine starke Bande bei 5,62 μ (γ -Lacton) aufwiesen.

Die erhaltenen Kristalle gaben wir unter Rühren zu einer Mischung von 100 mg Chromtrioxyd und 5 ml Pyridin. Nach sechsständigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde mit halbgesättigter Kochsalzlösung und Benzol versetzt, gut durchgeschüttelt, die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Benzol extrahiert. Der Rückstand der mit verd. Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde durch wiederholtes Lösen in Benzol und Eindampfen im Vakuum vom Pyridin befreit. Anschliessend erhitzen wir mit 6 ml 83-proz. Essigsäure während 10 Min. unter Überleiten von Stickstoff in einem Bad von 100°. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann versetzten wir mit Eis, liessen einige Zeit rühren und extrahierten anschliessend dreimal mit Benzol. Die Benzol-lösungen wurden mit verd. Salzsäure, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir 4 Std. im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:1) an 30 Blatt Papier. Aus der Zone mit dem Rf-Wert 0,65 wurde nach üblicher Extraktion und Umlösen des Eluates aus Methylenchlorid-Äther unter Verwendung von 15 mg Carboraffin das Lacton XVII gewonnen, das nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem gemäss a) erhaltenen Präparat identisch war.

d, l-11, 18-Dioxo-testosteron-acetat (XVIII): 94 mg Dihydroxy-tetrahydro-pyranyl-äther XVIa wurden unter Rühren und Eiskühlung zu einer Mischung von 5 ml Pyridin und 100 mg Chromtrioxyd gegeben. Nach 24-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde mit halbgesättigter Kochsalzlösung und Benzol versetzt, gut durchgeschüttelt, abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Benzol extrahiert. Der Rückstand der mit verd. Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde in 1 ml Benzol gelöst und durch 1 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 30 ml Benzol filtriert. Den farblosen, kristallinen Rückstand des eingedampften Filtrates erhitzen wir mit 6 ml 83-proz. Essigsäure während 10 Min. unter Überleiten von Stickstoff in einem Bad von 100°.

Darauf wurde wie bei der Herstellung des Lactons XVII unter b) angegeben acetyliert und an Papier chromatographiert, wobei zwei Zonen mit den Rf-Werten 0,47 und 0,55 erhalten wurden. Die Zone mit dem Rf-Wert 0,47 lieferte nach üblicher Extraktion und Umlösen des Eluates aus Methylenchlorid-Äther unter Verwendung von 10 mg Carboraffin 12 mg *d, l-11, 18-Dioxo-testosteron-acetat (XVIII)* vom Smp. 183–189,5°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,79 μ mit Inflexion bei 5,74 μ (Acetat + Aldehyd + 11-Keton); 5,97 μ + 6,18 μ (Δ^4 -3-Keton) und 8,14 μ (Acetat).

$C_{21}H_{26}O_5$ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,09 H 7,40%

Aus der Zone mit dem Rf-Wert 0,55 erhielten wir noch 3,5 mg des Lactons XVII, das mit dem früher erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Smp. gab und auch ein identisches IR.-Spektrum aufwies.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Papierchromatogramme wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL, E. GANZ, R. ROMETSCH und R. NEHER ausgeführt.

SUMMARY

The preparation of a number of racemic 11,18-dioxygenated androstene derivatives is described.

From an 11,18-dioxygenated 16 α ,17 α -epoxy-20-oxo-pregnene corresponding 17-oxo-androstene derivatives were prepared, which by further reduction and oxidation yielded the following substituted testosterone: 11 β ,18-dihydroxy, 11 β -hydroxy-18-oxo (as its 18,11-cyclohemiacetal), (18 \rightarrow 11)-lactone of the 11 β -hydroxy-18-acid, 11 β ,18-oxido and 11,18-dioxo testosterone or their acetates.

In an 11 β -hydroxy-18-acetoxy-testosterone derivative, the proximity of the 18-acetoxy group to both the 11 β - and 17 β -hydroxyl functions gave rise to a facile acyl migration from position 18 to 17 and to the smooth formation of an 11 β ,18-ether bridge.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

181. Isolierung, Konstitution und Synthese eines neuen Steroides aus Nebennieren^{1)a)}

Über Steroide, 155. Mitteilung²⁾

von **R. Neher, P. Desaulles, E. Vischer, P. Wieland** und **A. Wettstein**

(30. IV. 58)

Vor 10 Jahren stellten WILKINS & LEWIS⁴⁾ zur Erklärung des exzessiven Salzverlustes, der bei einer besonderen Form⁵⁾ des familiär angeborenen Adrenogenital-Syndroms auftritt, u. a. folgende Hypothese zur Diskussion: Durch die hyperplasierten Nebennieren werde ein Natrium ausscheidender Faktor im Überschuss produziert. Andere Autoren dagegen nahmen als Ursache eine Nebennierenrinden-Insuffizienz mit ungenügender Produktion Natrium zurückhaltender Steroide (wie z. B. Aldosteron) an. Zugunsten der ersten Hypothese können die späteren Beobachtungen von WILKINS⁶⁾,

¹⁾ Über die Isolierung hat A. WETTSTEIN bereits anlässlich zweier Vorträge, am 27. Februar 1957 in Paris und am 6. Dezember 1957 in Stockholm, kurz berichtet. Vgl. hierzu ³⁾.

^{2)a)} Anmerkung bei der Korrektur: Über die Konstitution und Synthese wurde am IV. Internat. Kongress für Biochemie in Wien vorgetragen.

²⁾ 154. Mitteilung s. P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 1657 (1958).

³⁾ A. WETTSTEIN, a) *Exposés ann. Biochim. méd.* **19**, 171 (1957); b) *TVF* **29**, 49 (1958).

⁴⁾ L. WILKINS & R. A. LEWIS, *Trans. 17th Meet. Conf. on Metabol. Aspects of Convalence*, J. Macy Jr. Found., N. Y., **1948**, 168.

⁵⁾ A. M. BUTLER, R. A. ROSS & N. B. TALBOT, *J. Pediat.* **15**, 831 (1939).

⁶⁾ J. F. CRIGLER, JR., S. H. SILVERMAN & L. WILKINS, *Pediatrics* **10**, 397 (1952); vgl. auch R. A. LEWIS & L. WILKINS, *J. clin. Investig.* **28**, 394 (1949); R. A. LEWIS, R. KLEIN & L. WILKINS, *J. clin. Endocrinol.* **10**, 703 (1950); L. WILKINS, R. KLEIN & R. A. LEWIS, *Proc. 1st Clin. ACTH Conf.*, Blakiston Phila. **1950**, 184.