

vorderlappens unterstützt. Dasselbe wird je nach Bedarf vom Hypophysenvorderlappen geliefert. Es dringt in die Schilddrüsenbläschen ein und aktiviert hier die Zellfermente soweit, dass eine genügende Versorgung des Körpers mit Schilddrüsenhormon ermöglicht wird. Eine solche Verteilung der Regulation auf zwei verschiedene Organe (Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen) ermöglicht einerseits eine Ablagerung, anderseits einen geregelten Verbrauch des gespeicherten Hormons.

#### Zusammenfassung.

Als günstigste Versuchsbedingungen beim Studium der Wirksamkeit der Schilddrüsenkathepsine erwiesen sich eine Temperatur von 40°, ein pH-Wert von 4,5 bis 4,8, d. h. ganz in der Nähe des isoelektrischen Punktes des Thyreoglobulins, und ein Zusatz von 0,08% Cystein. Der in so zubereiteten Schilddrüsenauszügen ablaufende Eiweissabbau wurde durch Bestimmung des Gesamtjod- und Gesamt-N-Gehaltes der einzelnen Eiweissfraktionen näher untersucht. Der Proteinabbau durch die Eigenfermente der Schilddrüsenbläschen ist bei *in vitro*-Versuchen zwar kräftig, jedoch schwächer als beim Abbau durch die Pankreasfermente.

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern.

### 88. Gewinnung von 1;4-Bisdehydro-3-oxo-steroiden.

Über Steroide, 139. Mitteilung<sup>1)</sup>

von Ch. Meystre, H. Frey, W. Voser und A. Wettstein.

(9. II. 56.)

In vier früheren Mitteilungen<sup>2-5)</sup> haben wir über die Herstellung von 1;4-Bisdehydro-3-oxo-steroiden aus  $\Delta^4$ -3-Oxo-steroiden auf mikrobiologischem Wege berichtet. Solche Umwandlungen, die u. a. zu hochaktiven Corticosteroiden<sup>6)</sup> führen, sind auch von anderer Seite beschrieben worden<sup>7)8)8a)</sup>.

<sup>1)</sup> 138. Mittl., s. R. Neher & A. Wettstein, J. clin. Investig. **35** (1956), im Druck.

<sup>2)</sup> E. Vischer & A. Wettstein, Experientia **9**, 371 (1953).

<sup>3)</sup> E. Vischer, Ch. Meystre & A. Wettstein, Helv. **38**, 835 (1955).

<sup>4)</sup> E. Vischer, Ch. Meystre & A. Wettstein, Helv. **38**, 1502 (1955).

<sup>5)</sup> E. Vischer, J. Schmidlin & A. Wettstein, Experientia **12**, 50 (1956).

<sup>6)</sup> H. L. Herzog, A. Nobile, S. Tolksdorf, W. Charney, E. B. Hershberg, P. L. Perlman & M. M. Pechet, Sci. **121**, 176 (1955).

<sup>7)</sup> J. Fried, R. W. Thoma & A. Klingsberg, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5764 (1953).

<sup>8)</sup> A. Nobile, W. Charney, P. L. Perlman, H. L. Herzog, C. C. Payne, M. E. Tully, M. A. Jevnik & E. B. Hershberg, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4184 (1955).

<sup>8a)</sup> T. H. Stoudt, W. J. McAleer, J. M. Chemerda, M. A. Kozlowski, R. F. Hirschmann, V. Marlatt & R. Miller, Arch. Biochemistry **59**, 304 (1955).

Auf chemischem Wege wurden diese Ketodiene der Corticosteroid-Reihe bisher durch Halogenierung von im Ring A gesättigten 3-Oxosteroiden<sup>9-12)</sup> bzw. von  $\Delta^4$ -2-Äthoxyoxalyl-3-oxo-steroiden<sup>13)</sup> und anschließende Abspaltung von Halogenwasserstoff gewonnen, ferner durch Dehydrierung der  $\Delta^4$ -3-Oxo-steroiden mit Bleitetraacetat<sup>14-16)</sup>, eine Reaktion, die wahrscheinlich über die 2-Acetoxy-Verbindungen verläuft. Diese Überführungen ergeben sehr schlechte Ausbeuten, die ersteren sind ausserdem mehrstufig.

Im folgenden wird nun eine direkte chemische Dehydrierung beschrieben, die in einer Stufe und mit guter Ausbeute von im Ring A gesättigten oder von  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten 3-Oxosteroiden zu 1;4-Bisdehydro-3-oxo-Verbindungen führt. Sie gelingt durch Einwirkung von Selendioxyd in tertiären Alkoholen, wie tert. Butanol oder Amylenhydrat, wobei der Zusatz von wenig Säure, beispielsweise Essigsäure, die Reaktion etwas beschleunigt. Nach dieser Methode wurden u. a. die in Tab. 1 angegebenen Umsetzungen durchgeführt.

Die erhaltenen Resultate zeigen, dass  $\Delta^4$ -3-Oxo- aber auch  $\Delta^1$ -3-Oxo-Verbindungen durch einfache Dehydrierung in die Dienketone umgewandelt werden. Dabei kann in Anwesenheit freier tertiärer, sekundärer (11 $\beta$ ) und sogar primärer (21) Hydroxylgruppen sowie der 11-Ketogruppe gearbeitet werden. Rohausbeuten von 80% und höher ergaben sich namentlich mit Ausgangsstoffen, die eine tertiäre 17-Hydroxylgruppe und gegebenenfalls eine veresterte Ketol-Seitenkette aufweisen, während bei freier Ketol- oder Acetyl-Seitenkette (Progesteron) die Ausbeuten geringer waren. Auch ein Beispiel für die Dehydrierung eines  $\Delta^5$ -3-Ketons, offenbar unter primärer Umlagerung zum  $\Delta^4$ -3-Keton, ist gegeben. Im Ring A gesättigte 3-Ketone werden, unabhängig von der Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 ( $\alpha$  oder  $\beta$ ), durch doppelte Dehydrierung ebenfalls in Dienketone überführt. Gegenüber der mikrobiologischen Arbeitsweise hat die neue chemische Methode den Vorteil grösserer Einfachheit in der Durchführung; ausserdem lässt sie 21-Estergruppen der Corticosteroiden intakt.

<sup>9)</sup> G. Rosenkranz, J. Pataki, St. Kaufmann, J. Berlin & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4081 (1950).

<sup>10)</sup> R. F. Hirschmann, R. Miller, R. E. Beyler, L. H. Sarett & M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3166 (1955).

<sup>11)</sup> J. Fried, K. Florey, E. F. Sabo, J. E. Herz, A. R. Restivo, A. Borman & F. M. Singer, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4181 (1955).

<sup>12)</sup> H. L. Herzog, C. C. Payne, M. A. Jevnik, D. Gould, E. L. Shapiro, E. P. Oliveto & E. B. Hershberg, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4781 (1955).

<sup>13)</sup> J. A. Hogg, F. H. Lincoln, A. H. Nathan, A. R. Hanze, W. P. Schneider, P. F. Beal & J. Korman, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4438 (1955).

<sup>14)</sup> F. Sondheimer, St. Kaufmann, J. Romo, H. Martinez & G. Rosenkranz, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4712 (1953).

<sup>15)</sup> R. L. Clarke, K. Dobriner, A. Mooradian & C. M. Martini, J. Amer. chem. Soc. **77**, 661 (1955).

<sup>16)</sup> S. Burstein & R. I. Dorfman, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4668 (1955).

Tabelle 1<sup>a)</sup>.

Testosteron (Ia)  $\longrightarrow$  IIa<sup>17)</sup>.

$\Delta^5$ -17 $\beta$ -Hydroxy-androsten-3-on (III)  $\longrightarrow$  IIa<sup>17)</sup>.

17 $\alpha$ -Methyl-testosteron (Ib)  $\longrightarrow$  IIb<sup>4)</sup>.

17 $\alpha$ -Äthinyl-testosteron (Anhydro-hydroxy-progesteron, Ic)  $\longrightarrow$  IIc<sup>4)</sup>.

Progesteron (IV)  $\longrightarrow$  V<sup>3) 8a)</sup>.

Cortexon-acetat (11-Desoxy-corticosteron-acetat, VIa)  $\longrightarrow$  VIIa<sup>3) 8) 15)</sup>.

Cortexon-trimethylacetat (VIb)  $\longrightarrow$  VIIb<sup>18)</sup>.

17 $\alpha$ -Hydroxy-cortexon-21-acetat (Acetat von Reichstein's Substanz S, VIc)  $\longrightarrow$  VIIc<sup>3) 9)</sup>.

Corticosteron-21-acetat (VIIIa)  $\longrightarrow$  IXa<sup>3)</sup>.

17 $\alpha$ -Hydroxy-corticosteron-21-acetat (Acetat von Cortisol, VIIIb)  $\longrightarrow$  IXb<sup>6) 8) 10) 13) 16)</sup>.

17 $\alpha$ -Hydroxy-corticosteron-21-trimethylacetat (VIIIc)  $\longrightarrow$  IXc<sup>4)</sup>.

9 $\alpha$ -Fluor-cortisol-21-acetat (VIIId)  $\longrightarrow$  IXd<sup>4) 10) 11) 13)</sup>.

11-Dehydro-corticosteron-acetat (Xa)  $\longrightarrow$  XIa<sup>8a)</sup>.

Cortison (Xb)  $\longrightarrow$  XIb<sup>3) 6) 8) 8a)</sup>.

Cortison-21-acetat (Xc)  $\longrightarrow$  XIc<sup>6) 12)</sup>.

Cortison-21-trimethylacetat (Xd)  $\longrightarrow$  XI d<sup>4)</sup>.

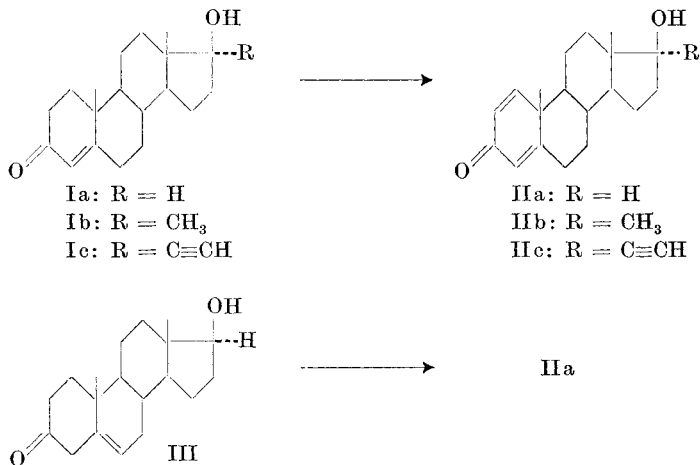
4,5-Dihydro-5 $\alpha$ -cortison-21-acetat (XIIa)  $\longrightarrow$  XIc<sup>6) 12)</sup>.

4,5-Dihydro-5 $\beta$ -cortison-21-acetat (XIIb)  $\longrightarrow$  XIc<sup>6) 12)</sup>.

1-Dehydro-4,5-dihydro-5 $\alpha$ -cortison-21-acetat (XIII)  $\longrightarrow$  XIc<sup>6) 12)</sup>.

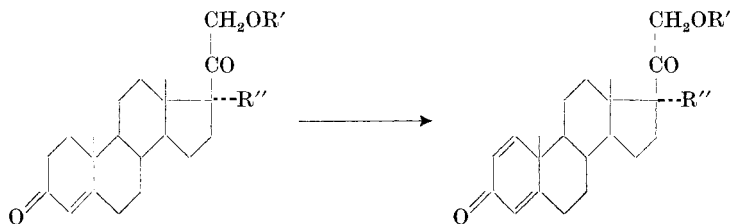
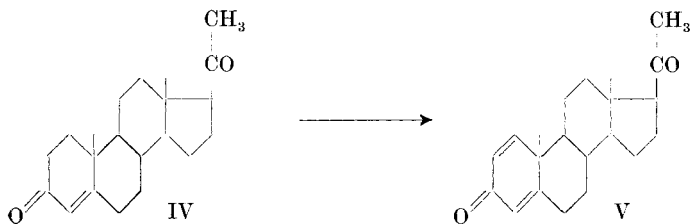
11-Oxo-tigongen-(3) (XIV)  $\longrightarrow$  XV<sup>18)</sup>.

<sup>a)</sup> In dieser Tabelle sind die gebräuchlichen Bezeichnungen der acylierten Derivate, wie z. B. Corticosteron-acetat, trotz ihrer systematischen Unkorrektheit an Stelle der richtigeren Namen, wie z. B. 21-O-Acetyl-corticosteron, verwendet.



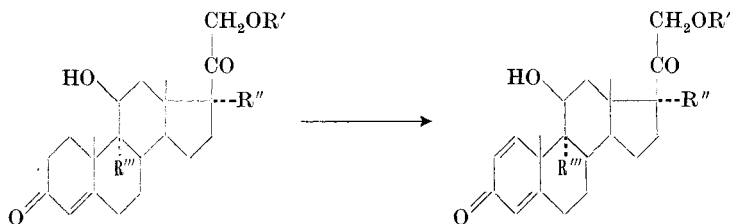
<sup>17)</sup> H. H. Inhoffen, G. Zühlsdorf & Huang-Minlon, Ber. deutsch. chem. Ges. **73**, 451 (1940); **74**, 1911 (1941); **76**, 233 (1943); Angew. Chem. **59**, 207 (1947); A. L. Wilds & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2125 (1946); E. B. Hershberg, M. Rubin & E. Schwenk, J. org. Chemistry **15**, 292 (1950). Antiarthritische Wirkung an der Ratte s. L. Velluz & R. Jequier, C. r. Séances hebd. Acad. Sci. **231**, 1266 (1950).

<sup>18)</sup> S. Experimenteller Teil.



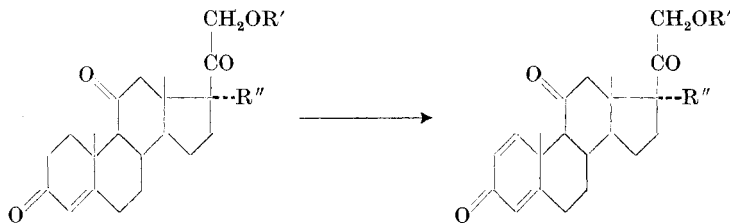
**VIa:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{H}$   
**VIb:**  $\text{R}' = \text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ;  $\text{R}'' = \text{H}$   
**VIc:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$

**VIIa:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{H}$   
**VIIb:**  $\text{R}' = \text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ;  $\text{R}'' = \text{H}$   
**VIIc:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$



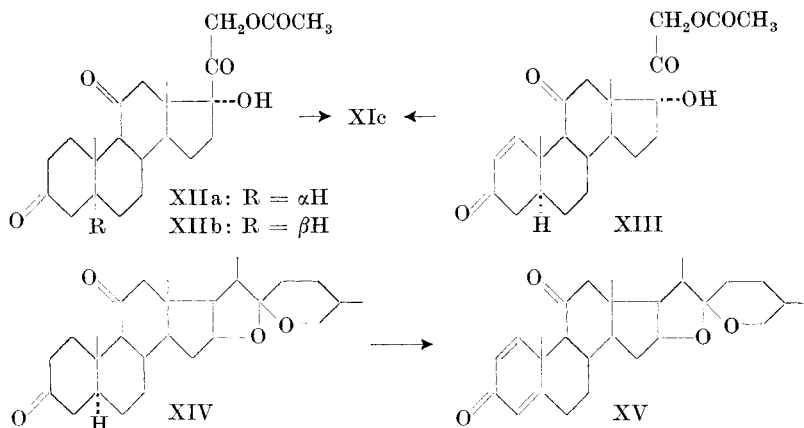
**VIIIa:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{H}$   
**VIIIb:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$ ;  
 $\text{R}''' = \text{H}$   
**VIIIc:**  $\text{R}' = \text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$ ;  
 $\text{R}''' = \text{H}$   
**VIII d:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$ ;  
 $\text{R}''' = \text{F}$

**IXa:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{H}$   
**IXb:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$ ;  
 $\text{R}''' = \text{H}$   
**IXc:**  $\text{R}' = \text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$ ;  
 $\text{R}''' = \text{H}$   
**IXd:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$ ;  
 $\text{R}''' = \text{F}$



**Xa:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{H}$   
**Xb:**  $\text{R}' = \text{H}$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$   
**Xc:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$   
**Xd:**  $\text{R}' = \text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$

**XIa:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{H}$   
**XIb:**  $\text{R}' = \text{H}$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$   
**XIc:**  $\text{R}' = \text{COCH}_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$   
**XId:**  $\text{R}' = \text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ;  $\text{R}'' = \text{OH}$



Die Identifizierung der Reaktionsprodukte erfolgte, soweit sie bekannt waren (Literatur s. Tab. 1), durch direkten Vergleich; im übrigen wurden sie, wie früher<sup>3)4)</sup>, durch ihre höhere Polarität bei der Papierchromatographie, das Ausbleiben der Natronlauge-Fluoreszenz im UV., die UV.- und insbes. die IR.-Spektren sowie die gegenüber den  $\Delta^4$ -3-Ketonen nach der negativen Seite verschobenen optischen Drehungen nachgewiesen. Im experimentellen Teil sind nur einige typische Beispiele gegeben und die neuen Verbindungen VIIb und XV beschrieben.

Zu den Reaktionsbedingungen sei bemerkt, dass die in der Cholan-säure-Reihe verwendete Methode zur Dehydrierung von 12-Ketonen zu den 9(11)-Dehydro-Verbindungen mit Selendioxyd in Essigsäure<sup>19)</sup> oder in Chlorbenzol, Essigsäure und Chlorwasserstoffsäure<sup>20)</sup> sich in unseren Versuchen bei den  $\Delta^4$ -3-Ketonen nicht bewährte, indem nur ganz geringe Mengen der 1-Dehydro-Verbindungen entstanden. Bei der früher<sup>21)</sup> beschriebenen Einwirkung von Selendioxyd in Alkohol auf Cholestanon erfolgte lediglich Bildung von Cholestan-2,3-dion bzw. seiner beiden Enolformen, und Koprostanon reagierte unter diesen Bedingungen kaum. Dagegen hat kürzlich *Miki*<sup>22)</sup> Monoen-on-Verbindungen der Santonin-Reihe mit Selendioxyd in Essigsäure über organische Selenverbindungen durch Pyrolyse zu den Dien-onen umgewandelt.

Nach unserer Methode wurden gelegentlich als Nebenprodukte Selenderivate gefasst (s. exper. Teil). Die 1,4-Bisdehydro-3-oxo-steroiden erwiesen sich nach Reinigung<sup>20)</sup> als praktisch Selen-frei (< 0,005% Se).

<sup>19)</sup> E. Schwenk & E. Stahl, Arch. Biochemistry **14**, 125 (1947).

<sup>20)</sup> B. F. McKenzie, V. R. Mattox, L. L. Engel & E. C. Kendall, J. biol. Chemistry **173**, 271 (1948).

<sup>21)</sup> E. T. Stiller & O. Rosenheim, J. chem. Soc. **1938**, 353.

<sup>22)</sup> Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi & T. Toga, Proc. Japan Acad. **30**, 116 (1954); T. Miki, J. pharmaceut. Soc. Japan **75**, 403, 410 (1955).

Einer Privatmitteilung der Herren Dres. *S. A. Szpilfogel, T. A. P. Posthumus, M. S. Dewinter* und *D. A. van Dorp*, Oss (Holland), entnehmen wir, dass diese Forscher dieselbe Reaktion mit  $\text{SeO}_2$  beobachtet haben. Sie veröffentlichen ihre Befunde gleichzeitig im *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*.

### Experimenteller Teil<sup>23)</sup>.

1-Dehydro-cortison-acetat (21-O-Acetyl-1,2-dehydro-cortison, XIc) aus Cortison-acetat (21-O-Acetyl-cortison, Xc): 3 g Cortison-acetat und 900 mg Selendioxyd wurden mit 150 cm<sup>3</sup> tert. Butanol und 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Die Suspension kochte man 24 Std. am Rückfluss unter Stickstoff, versetzte sie nochmals mit 900 mg Selendioxyd und kochte weitere 24 Std. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt. Die Lösung dekantierte man vom abgeschiedenen Selen ab, das man mit etwas Essigester nachwusch, und dampfte sie im Vakuum ein. Der braune Rückstand wurde in Essigester gelöst. Diese Lösung wusch man nacheinander mit verd. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, einer frisch bereiteten eiskalten Ammoniumsulfid-Lösung, eiskalter verd. Ammoniak-Lösung, Wasser, verd. Salzsäure und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und engte sie im Vakuum ein. Beim Zugeben von etwas Äther oder Isopropyläther kristallisierten 2,4 g rohes 1-Dehydro-cortison-acetat aus. Durch Reinigung<sup>20)</sup> und weitere Umkristallisation wurde die reine Verbindung vom Smp. 227–232° u. Z. erhalten. Im Papierchromatogramm (System Propylenglykol-Toluol) erwies sie sich als einheitlich und zeigte keine Natronlaug-UV.-Fluoreszenz. Zur Analyse wurde 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.  $[\alpha]_D^{23} = +186,5^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,962$  in Dioxan).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$  (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,69 H 6,85%

Das IR.-Spektrum erwies sich mit demjenigen von authentischem 1-Dehydro-cortison-acetat als vollständig identisch.

Die Mutterlaugen wurden an 20 g Silicagel chromatographiert. Zuerst wurde mit Chloroform, dann mit Chloroform-tert. Butanol-Gemischen eluiert. Der Eindampf-Rückstand der Chloroform-tert. Butanol-(49:1)-Eluate gab beim Umkristallisieren eine weitere Menge 1-Dehydro-cortison-acetat.

1-Dehydro-cortison-acetat (XIc) aus 1-Dehydro-4,5-dihydro-5 $\alpha$ -cortison-acetat (21-O-Acetyl-1,2-dehydro-4,5-dihydro-5 $\alpha$ -cortison, XIII): 3 g XIII wurden ganz analog wie Cortison-acetat dehydriert. Bei der vorstehend beschriebenen Aufarbeitung erhielten wir ebenfalls das 1-Dehydro-cortison-acetat (XIc), das mit authentischem Material vollständig übereinstimmte.

1-Dehydro-cortison-acetat (XIc) aus 4,5-Dihydro-5 $\alpha$ -cortison-acetat (21-O-Acetyl-4,5-dihydro-5 $\alpha$ -cortison, XIIa): 3 g 4,5-Dihydro-5 $\alpha$ -cortison-21-acetat und 1,8 g Selendioxyd wurden mit 150 cm<sup>3</sup> tert. Butanol und 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Die Suspension kochte man 24 Std. am Rückfluss unter Stickstoff, setzte nochmals 1,8 g Selendioxyd zu und kochte weitere 24 Std. Die Aufarbeitung des Reaktions-Gemisches geschah wie oben angegeben, wobei 2,3 g 1-Dehydro-cortison-acetat mit einem doppelten Smp. erhalten wurden. Nach Schmelzen bei 212° bildeten sich dann in der Schmelze Nadeln, die hierauf bei 225–230° u. Zers. schmolzen. Beim weiteren Umkristallisieren erhielt man die höher schmelzende Form vom Smp. 226–232° u. Zers. Auch alle weiteren Eigenschaften stimmten mit denjenigen des 1-Dehydro-cortison-acetat überein.

1-Dehydro-cortison-acetat (XIc) aus 4,5-Dihydro-5 $\beta$ -cortison-acetat (21-O-Acetyl-4,5-dihydro-5 $\beta$ -cortison, XIIb): 3 g 4,5-Dihydro-5 $\beta$ -cortison-acetat und 1,8 g Selendioxyd wurden mit 150 cm<sup>3</sup> Amylenhydrat und 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Die Suspension erhitzte man 8 Std. am Rückfluss unter Stickstoff zum Sieden, setzte dann nochmals 1,8 g Selendioxyd zu und kochte weitere 10 Std. Das Reaktions-

<sup>23)</sup> Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und somit korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem Double-beam-Instrument von *Perkin-Elmer* (Modell 21) bestimmt. Wir danken Herrn Dr. *E. Ganz* bestens für die Aufnahme dieser Spektren.

gemisch wurde wie oben angegeben aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt in Essigester durch eine Säule von Aluminiumoxyd laufen gelassen. Die eingedampften Essigester-Eluate gaben, aus Aceton-Äther-Gemisch umkristallisiert, ebenfalls reines 1-Dehydrocortison-acetat.

1-Dehydro-cortison (XIb) aus Cortison (Xb): 1 g Cortison und 450 mg Selendioxyd wurden mit 50 cm<sup>3</sup> tert. Butanol übergossen. Die Suspension kochte man 48 Std. am Rückfluss unter Stickstoff und erhielt nach üblicher Aufarbeitung 890 mg Rohprodukt. Dieses wurde an 17 g Silicagel chromatographiert, wobei zuerst mit Chloroform nachgewaschen wurde. Die nachfolgenden mit Chloroform-tert. Butanol (24:1) eluierten Fraktionen ergaben beim Eindampfen 360 mg Rückstand, aus dem das 1-Dehydro-cortison durch Umkristallisieren aus Isopropanol-Äther, dann aus Aceton-Äther-Gemisch in reiner Form und vom Smp. 231—234° u. Zers. erhalten wurde. Das IR.-Spektrum stimmte mit demjenigen von authentischem Material vollständig überein.

1-Dehydro-cortisol-acetat (21-O-Acetyl-1,2-dehydro-cortisol, IXb) aus Cortisol-acetat (21-O-Acetyl-cortisol, VIIIb): 1 g Cortisol-acetat und 300 mg Selendioxyd versetzte man mit 50 cm<sup>3</sup> Amylenhydrat und 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig. Die Suspension wurde 9 Std. am Rückfluss unter Stickstoff gekocht. Hierauf gab man weitere 300 mg Selendioxyd zu und erhitze nochmals 9 Std. zum Sieden. Dann wurde abgekühlt, vom ausgeschiedenen Selen abdekantiert und dieses mit Essigester nachgewaschen. Die klare braune Lösung dampfte man im Vakuum ein. Der Rückstand lieferte 780 mg rohes 1-Dehydro-cortisol-acetat. Es wurde in Aceton gelöst, mit wenig Aktiv-Kohle behandelt und aus Aceton-Äther-Gemisch umkristallisiert, wobei man reines 1-Dehydro-cortisol-acetat vom Smp. 237—239° u. Zers. erhielt. Es erwies sich auch in allen übrigen Eigenschaften (Papierchromatogramm, UV.- und IR.-Spektren,  $[\alpha]_D$ ) als identisch mit 1-Dehydro-cortisol-acetat.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,58 H 7,45%

1-Dehydro-cortisol-trimethylacetat (21-O-Trimethylacetyl-1,2-dehydro-cortisol, IXc): 5 g Cortisol-trimethylacetat (21-O-Trimethylacetyl-cortisol, VIIIc) und 3,5 g Selendioxyd wurden mit 150 cm<sup>3</sup> tert. Butanol und 0,5 g Trimethyl-essigsäure übergossen. Die Suspension kochte man 15 Std. am Rückfluss unter Stickstoff, setzte hierauf nochmals 0,5 g Selendioxyd zu und kochte weitere 9 Std. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt in Benzol auf eine Säule von 150 g Aluminiumoxyd aufgebracht und dann mit Benzol-Äther-Gemischen ausgewaschen. Die 4,54 g Eluat kristallisierte man aus Aceton oder Essigester um, wobei reines 1-Dehydro-cortisol-trimethylacetat vom Smp. 234—236° gewonnen wurde. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° getrocknet.  $[\alpha]_D^{25} = +104^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 1,03$  in Chloroform).

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> (444,54) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,12 H 8,27%

Das IR.-Spektrum war mit demjenigen der authentischen Verbindung vollständig identisch.

1-Dehydro-9 $\alpha$ -fluor-cortisol-acetat (21-O-Acetyl-1,2-dehydro-9 $\alpha$ -fluor-cortisol, IXd): 260 mg 9 $\alpha$ -Fluor-cortisol-acetat (21-O-Acetyl-9 $\alpha$ -fluor-cortisol, VIIIId) und 180 mg Selendioxyd wurden mit 50 cm<sup>3</sup> tert. Butanol und 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig 24 Std. unter Stickstoff auf 70° erhitzt. Dann setzte man nochmals 100 mg Selendioxyd zu und erhitze weitere 24 Std. Hierauf wurde vom gebildeten Selen abgenutscht und dieses mit Essigester gewaschen. Das Filtrat dampfte man im Vakuum ein, löste den Rückstand in Essigester, wusch die Essigester-Lösung wie früher angegeben, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde einer präparativen Papierchromatographie im System Formamid/Benzol-Chloroform (1:1) unterzogen und die ausgeschnittenen Streifen mit einem 50-proz. Methanol-Wasser-Gemisch extrahiert. Die eingengten Extrakte wurden mit Essigester ausgeschüttelt, die Essigester-Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand löste man in Essigester und filtrierte die Lösung durch 300 mg Aluminiumoxyd. Der Rückstand des Filtrates wurde aus Aceton-Isopropyläther-Gemisch oder aus Methanol umkristallisiert, wobei

reines 1-Dehydro-9 $\alpha$ -fluor-cortisol-acetat vom Smp. 244—246° erhalten wurde. Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum getrocknet.  $[\alpha]_D^{24} = +102^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,827$  in Dioxan);  $\lambda_{\max} = 240 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 16300$ ) in Äthanol.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{F}$	Ber. C 65,70	H 6,95	F 4,52%
(420,46)	Gef. ,, 65,78	,, 7,01	,, 4,6 %

Das IR.-Spektrum zeigte vollständige Identität mit demjenigen eines authentischen Präparates.

1-Dehydro-cortexon-trimethylacetat (21-O-Trimethylacetyl-1,2-dehydro-cortexon, VIIb): 1 g Cortexon-trimethylacetat (21-O-Trimethylacetyl-cortexon, VIb) und 540 mg Selendioxyd wurden in 50 cm<sup>3</sup> Amylenhydrat und 0,5 g Trimethyllessigsäure 18 Std. am Rückfluss unter Stickstoff gekocht. Das bei der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde in Benzol aufgenommen, die Lösung durch eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd filtriert und mit Benzol nachgewaschen. Das Filtrat dampfte man im Vakuum ein und kristallisierte den Rückstand aus einem Gemisch von Aceton-Isopropyläther um, wobei 1-Dehydro-cortexon-trimethylacetat (VIIb) vom Smp. 205—206° erhalten wurde. Zur Analyse wurde es bei 155° im Hochvakuum getrocknet.  $[\alpha]_D^{23} = +122,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 1,056$  in Dioxan);  $\lambda_{\max} = 244 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 16000$ ) in Äthanol.

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4$	(414,54)	Ber. C 75,69	H 8,80%	Gef. C 75,43	H 8,78%
--	----------	--------------	---------	--------------	---------

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden u. a. bei 5,80  $\mu$ , 6,01  $\mu$ , 6,15  $\mu$ , 6,23  $\mu$ , 6,77  $\mu$ , 7,33  $\mu$  und 9,07  $\mu$ .

1-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IIb): 3 g 17 $\alpha$ -Methyl-testosteron (Ib) und 1 g Selendioxyd wurden mit 60 cm<sup>3</sup> tert. Butanol und 0,6 cm<sup>3</sup> Essigsäure übergossen. Die Suspension erhitzte man 8 Std. am Rückfluss unter Stickstoff auf 70°, setzte dann noch 1 g Selendioxyd zu und erhitzte weitere 16 Std. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt in Benzol durch eine Säule von 90 g Aluminiumoxyd filtriert und vorerst mit Benzol ausgewaschen. Diese Eluate lieferten beim Umkristallisieren aus Aceton-Äther-Gemisch das 1-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron vom Smp. 163—164°. Zur Analyse wurde es bei 150—160° im Hochvakuum sublimiert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$	(300,42)	Ber. C 79,95	H 9,39%	Gef. C 80,00	H 9,35%
--	----------	--------------	---------	--------------	---------

Das IR.-Spektrum stimmte mit demjenigen des von uns früher hergestellten Präparates vollständig überein.

Die eingedampften Äther-Eluate von der Aluminiumoxyd-Säule ergaben beim Umkristallisieren aus Aceton ein Mono-Selen-Derivat vom Smp. 280—284°, das sich beim weiteren Erhitzen ab ca. 280—300° unter Abscheidung von Selen allmählich zersetzte. Zur Analyse wurde 1 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Se}$	Ber. C 63,31	H 7,43	Se 20,81%
(379,38)	Gef. ,, 62,59	,, 7,21	,, 19,95%

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden u. a. bei 2,77  $\mu$ , 6,08  $\mu$ , 6,16  $\mu$ , 6,25  $\mu$ , 7,30  $\mu$ , 8,87  $\mu$  und 10,61  $\mu$ .

1;4-Bisdehydro-11-oxo-tigogenon (XV) aus 11-Oxo-tigogenon (XIV): 1 g 11-Oxo-tigogenon und 300 mg Selendioxyd wurden mit 30 cm<sup>3</sup> Amylenhydrat und 1 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Die Suspension erhitzte man 5 Std. am Rückfluss unter Stickstoff zum Sieden, setzte nochmals 200 mg Selendioxyd zu und kochte weitere 15 Std. Das Reaktions-Gemisch wurde dann wie oben angegeben aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt an 20 g Florex XXS chromatographiert. Zuerst eluierte man mit Tetrachlorkohlenstoff, dann mit Tetrachlorkohlenstoff-Aceton (99:1). Aus den Rückständen der eingedampften Eluate wurde durch Umkristallisieren aus Methanol das 1;4-Bisdehydro-11-oxo-tigogenon (XV) vom Smp. 246—253° erhalten. Zur Analyse trocknete man 15 Std. bei 50° im Hochvakuum.  $\lambda_{\max} = 239 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15300$ ) in Äthanol.

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4$	(424,56)	Ber. C 76,38	H 8,55%	Gef. C 75,88	H 8,51%
--	----------	--------------	---------	--------------	---------

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden u. a. bei 5,85  $\mu$ , 5,99  $\mu$ , 6,15  $\mu$ , 6,23  $\mu$ , 9,33  $\mu$  und 9,52  $\mu$ .



Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* durchgeführt. Die Papierchromatogramme verdanken wir den Herren Dr. *R. Neher* und *E. von Arx*.

## SUMMARY.

A method is described which enables the production in only one chemical step of 1,4-bisdehydro-3-oxo-steroids *inter alia* from 3-oxo-steroids saturated in ring A or from the  $\alpha\beta$ -mono-unsaturated 3-ketones. The dehydrogenating agent is selenium dioxide and the solvent a tertiary alcohol preferably containing some acid.

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

---

## 89. Über das Ibolutein

von *M. Goutarel*, *M.-M. Janot*, *F. Mathys* und *V. Prelog*.

(8. III. 56.)

Aus den Gesamtalkaloiden, die durch Extraktion der Wurzeln von *Tabernanthe Iboga Baillon* erhalten werden, lässt sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd neben den drei bisher eingehender beschriebenen Alkaloiden – Ibogain, Tabernanthin und Ibogamin – ein neues kristallines, intensiv fluoreszierendes, gelbes Alkaloid, das Ibolutein, isolieren<sup>1)</sup>. Schon frühere Bearbeiter<sup>2)</sup> der Iboga-Alkaloide fanden, dass diese beim Erwärmen mit Lösungsmitteln fluoreszierende gelbe Reaktionsprodukte liefern. *R. Goutarel*<sup>3)</sup> konnte dann durch Kochen von Ibogain in Chloroform-Lösung in Anwesenheit von Luft und Licht und Chromatographie des erhaltenen Reaktionsproduktes an Aluminiumoxyd das kristalline Ibolutein erhalten. Dieses letztere kann also offenbar aus Ibogain durch Autoxydation entstehen.

Die Analyse von Ibolutein führte zur Formel  $C_{20}H_{26}O_2N_2$ ; es unterscheidet sich somit vom Ibogain,  $C_{20}H_{26}ON_2$ , durch Mehrgehalt von einem Sauerstoffatom. Ebenso wie das Ibogain enthält auch das Ibolutein 1 Methoxy-Gruppe, 1 C-Methyl nach *Kuhn-Roth* und 1 aktiven Wasserstoff nach *Zerewitinoff*. Besonders aufschlussreich für die Konstitutionsaufklärung sind das UV.- und das IR.-Absorptionsspektrum. Das UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 3) ist typisch für Verbindungen mit einem Pseudo-indoxyl-Chromophor und auch

---

<sup>1)</sup> *R. Goutarel & M.-M. Janot*, Ann. pharmaceut. franç. **11**, 272 (1953).

<sup>2)</sup> *A. Haller & E. Heckel*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **133**, 850 (1901); *A. Landrin*, Thèse Doct. Méd., Paris 1905; *J. Delourme-Houdé*, Thèse Doct. Pharm., Paris 1944.

<sup>3)</sup> Thèse Doct. Sc., Paris 1954.