

mit Hilfe der im Anhang 2 des Teiles V<sup>2)</sup> angegebenen  $H_0'$ -Funktion auf  $\Delta pK'(p-N(CH_3)_3)$  umgerechnet wurde. Das gleiche Verfahren konnte auch für die Messung von  $pK(p-N(CH_3)_3)$  in Wasser angewandt werden, wobei sich jedoch in diesem Fall eine Umrechnung erübrigte.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

## SUMMARY

The spectroscopic properties and the basicity of p-trimethylammonium-phenyl-azo-azulene support the conclusions drawn in a previous paper concerning the influence of  $-M$  and  $+M$  active substituents on the spectrum of phenyl-azo-azulene. They also verify the structure previously assigned to the protonated p-dimethyl-amino-phenyl-azo-azulene. A  $\sigma_p$ -value of  $0.66 \pm 0.03$  for the trimethylammonium substituent has been obtained.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

## 68. Eine einfache Methode zur Herstellung von in Ring A ungesättigten 9,11-Dehydro-16 $\alpha$ -methyl-steroiden

Über Steroide, 162. Mitteilung<sup>1)</sup>

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

(18. XI. 59)

Ein wichtiges Zwischenprodukt zur Gewinnung 9-fluorierter 16 $\alpha$ -Methylcorticoide aus Hecogenin stellt das 11 $\alpha$ -Hydroxy-diketon IIa dar, dessen Herstellung wir bereits früher beschrieben haben<sup>2)3)</sup>. In diesem konnte die 11 $\alpha$ -Hydroxylgruppe leicht abgespalten und das erhaltene Monoen I mit Selendioxyd zum Trien V dehydriert werden<sup>3)</sup>. Im Verlaufe der weiteren Untersuchungen konnte nun die Umwandlung von IIa in V beträchtlich verbessert und vereinfacht werden.

Während wir früher, wie gesagt, zuerst die 9,11-Doppelbindung einführten und dann den Ring A dehydrierten, versuchten wir nun die Einführung der Doppelbindungen in umgekehrter Reihenfolge. Dabei wurde gefunden, dass sich die Einführung der 1,2- und 4,5-Doppelbindungen besonders vorteilhaft durch Bromierung und Dehydrobromierung mit Lithiumbromid und Lithiumcarbonat in Dimethylformamid durchführen lässt<sup>4)</sup>. Neben geringen Mengen eines halogenhaltigen Nebenproduktes (vgl. unten) entstand aus IIa in ca 70-proz. Ausbeute das Dien IVa<sup>5)</sup>,

<sup>1)</sup> 161. Mitt.: J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **42**, 2636 (1959).

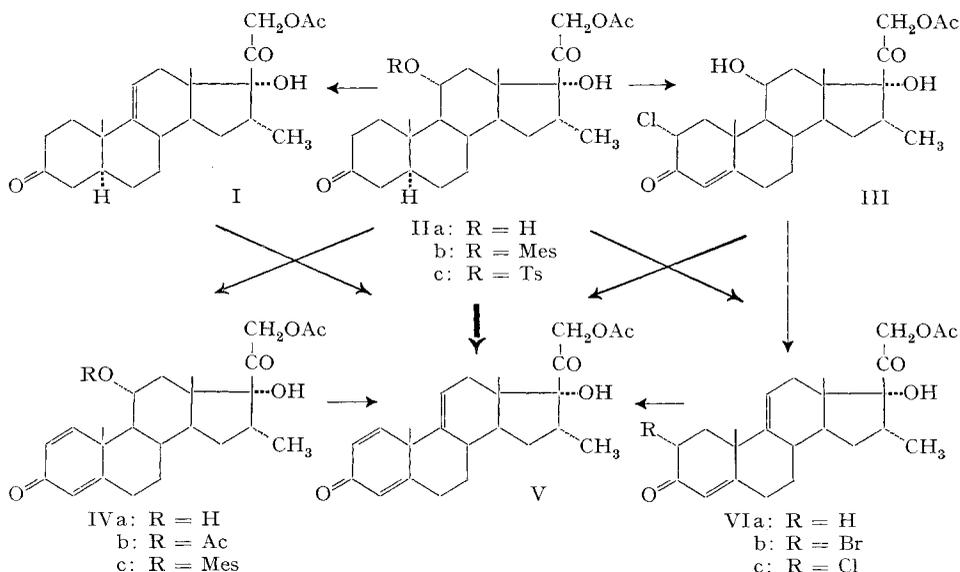
<sup>2)</sup> K. HEUSLER, J. KEHRLE, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **42**, 2043 (1959).

<sup>3)</sup> L. EHMANN, K. HEUSLER, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **42**, 2548 (1959).

<sup>4)</sup> R. JOLY, J. WARNANT, G. NOMINÉ & D. BERTIN, *Bull. Soc. chim. France* **1958**, 366.

<sup>5)</sup> E. P. OLIVETO, R. RAUSSER, L. WEBER, A. L. NUSSBAUM, W. GEBERT, C. T. CONIGLIO, E. B. HERSHBERG, S. TOLKSDORF, M. EISLER, P. L. PERLMAN & M. M. PECHET, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4431 (1958), geben für IVa einen bedeutend höheren Smp. an. Die UV.-Absorption unseres Diens IVa ist jedoch in guter Übereinstimmung mit dem von den amerikanischen Autoren für IVa gefundenen Wert.

das bei der Acetylierung erwartungsgemäss das  $11\alpha,21$ -Diacetat IVb gab. Die Dehydratisierung von IVa wurde, wie in der gesättigten Reihe, durch Behandlung seines Mesylates IVc mit Lithiumchlorid in Dimethylformamid vorgenommen. Dabei fanden wir, dass hier zur vollständigen Abspaltung eine etwas höhere Temperatur notwendig war und sich ein Zusatz von Lithiumcarbonat vorteilhaft auswirkte. Aus IIa wurde so das Trien V in einer Totalausbeute von ca. 50% erhalten.



Da die Bedingungen für die Sulfonyl-Abspaltung weitgehend denjenigen der Dehydrobromierung entsprachen, versuchten wir, beide Reaktionen gleichzeitig durchzuführen. Wir bromierten also das Mesylat IIb oder das Tosylat IIc und behandelten die rohen Dibromide mit Lithiumbromid und Lithiumcarbonat in Dimethylformamid. Die beste Ausbeute an Trien V (ca. 50%) wurde erhalten, wenn die Bromierung von IIc in Dioxan-Eisessig-Lösung und die Aufarbeitung durch Ausschütteln mit Essigester vorgenommen wurde. Neben V entstand so in geringer Menge eine bromhaltige Verbindung. Wurde die Bromierung aber in Gegenwart von Methylenechlorid vorgenommen, so enthielt das Nebenprodukt nicht Brom, sondern Chlor<sup>6)</sup>. Beide halogenhaltigen Verbindungen konnten einerseits mit Zink<sup>7)</sup> in das bekannte Dien VIa<sup>8)</sup> und andererseits durch nochmalige Behandlung mit Lithiumbromid und Lithiumcarbonat in Dimethylformamid in das Trien V übergeführt werden<sup>9)</sup>.

<sup>6)</sup> Da alle übrigen Reagentien chlorfrei waren, kommt als einzige Quelle für das Chlor nur das Methylenechlorid in Frage. Die Art und Weise der Chlorübertragung ist unklar.

<sup>7)</sup> G. ROSENKRANZ, O. MANCERA, J. GATICA & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4077 (1950).

<sup>8)</sup> G. E. ARTH, J. FRIED, D. B. R. JOHNSTON, D. R. HOFF, L. H. SARETT, R. H. SILBER, H. C. STÖRK & C. A. WINTER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3161 (1958).

<sup>9)</sup> Diese Überführung erfordert energiereichere Bedingungen (Badtemperatur von 120° an Stelle von 100°). Werden die rohen Dibromsulfonyl-ester direkt diesen Bedingungen unterworfen, so entsteht das Trien V in bedeutend geringerer Ausbeute.

Die halogenhaltigen Nebenprodukte müssen demnach die 2-Bromverbindung VIb und die 2-Chlorverbindung VIc darstellen<sup>10)</sup>. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Befunden von JOLY und WARNANT<sup>11)</sup> an in 9-Stellung gesättigten Steroiden, wonach 2,4-Dibrom-3-ketone der Allo-Reihe bei der partiellen Dehydrobromierung zuerst das 2-ständige Bromatom abspalten.

Das bei der Bromierung und Dehydrobromierung der 11 $\alpha$ -Hydroxyverbindung IIa neben IVa durch Methylenchlorid-Einwirkung<sup>6)</sup> entstandene halogenhaltige Nebenprodukt gab nach Mesylierung und anschließender Behandlung mit Lithiumbromid und Lithiumcarbonat in Dimethylformamid ausser etwas Trien V das Chlorketon VIc. Diese Reaktionen beweisen für das erste Halogenketon die Struktur III.

Die in dieser Arbeit beschriebene gleichzeitige Einführung der drei Doppelbindungen in 1,2-, 4,5- und 9,11-Stellung, ausgehend von 2,4-Dibrom-11 $\alpha$ -sulfonyloxy-allopregnan-3-onen, stellt einen technisch sehr einfachen Weg zur Herstellung der genannten Triene dar.

### Experimenteller Teil<sup>12)</sup>

*11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-acetoxy- $\Delta^{14}$ -pregnadien-3,20-dion (IVa) und 2 $\alpha$ -Chlor-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion (III)*: Zu einer Lösung von 5,05 g 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-acetoxy-allopregnan-3,20-dion (IIa) in 60 ml Eisessig gaben wir zunächst 5,4 ml einer 4,47N Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig und dann, innert 10 Min. unter Rühren und einer Innentemperatur von 15–16°, 15,5 ml einer 3,32N Lösung von Brom in Eisessig. Nach 10minutigem Rühren bei 22° und Verdünnen mit 360 ml Wasser wurde abgenutscht und gut mit Wasser gewaschen. Das Filtrat extrahierten wir dreimal mit 160 ml Methylenchlorid, worauf die organischen Lösungen einmal mit 700 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und bei einer Badtemperatur von 30–40° im Wasserstrahlvakuum eingedampft wurden. Der Rückstand wurde mit dem im Wasserstrahlvakuum über Kaliumhydroxyd und konz. Schwefelsäure getrockneten Filterkuchen vereinigt und zusammen mit 30 ml Dimethylformamid zu einer vorher 1 Std. auf 90–95° erwärmten Mischung von 6 g trockenem Lithiumbromid, 6 g Lithiumcarbonat und 90 ml Dimethylformamid gegeben. Nach 14stündigem Rühren im Stickstoffstrom bei einer Innentemperatur von 95–97° kühlten wir ab, verdünnten mit 600 ml Wasser und 10,8 ml Eisessig, extrahierten dreimal mit 300 ml Methylenchlorid, wuschen die organische Lösung viermal mit 150 ml Wasser, trockneten sie und dampften sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand wurde in Xylol gelöst, die Lösung wieder im Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch einmal mit Xylol und einmal mit Benzol wiederholt. Darauf wurde an 240 g Silicagel, das 15% Wasser enthielt, chromatographiert. Die kristallinen Fraktionen wurden aus Essigester unter Verwendung von 500 mg Carboraffin umgelöst. Es resultierten so 2,36 g des Diens IVa vom Smp. 144–150°<sup>5)</sup>. Weitere 1,1 g IVa vom Smp. 139,5–144° gewannen wir durch Chromatographie der Mutterlauge an 60 g Silicagel und Umlösen der mit Benzol-Essigester-(7:3)-Gemisch eluierten kristallinen Fraktionen. Zur Analyse, zum UV.- und IR.-Spektrum wurde eine aus Methylenchlorid-Äther umgelöste Probe vom Smp. 138–144° verwendet.  $\epsilon_{247\text{ m}\mu} = 18600$

<sup>10)</sup> Die Tatsache, dass im IR.-Spektrum der Halogenketone VIb und VIc die Bande des 3-Ketons um ca. 0,07  $\mu$  kurzwelliger liegt als beim enthalogenierten Keton VIa, spricht für die equatoriale Lage des Halogenatoms (vgl. R. N. JONES, P. HUMPHRIES & K. DOBRINER, J. Amer. chem. Soc. 72, 956 (1950); M. FIESER, M. A. ROMERO & L. F. FIESER, *ibid.* 77, 3305 (1955); E. G. CUMMINS & J. E. PAGE, J. chem. Soc. 1957, 3847).

<sup>11)</sup> J. JOLY & J. WARNANT, Bull. Soc. chim. France 1958, 367.

<sup>12)</sup> Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad mit verkürzten Thermometern bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument aufgenommen. Wenn nichts anderes vermerkt, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die UV.-Spektren wurden, wenn nichts anderes vermerkt, in Feinsprit aufgenommen.

(Methanol). IR.-Spektrum: 2,77  $\mu$  + 2,90  $\mu$  (Hydroxyl); 5,71  $\mu$  (Acetat); 5,77  $\mu$  (20-Keton); 6,01  $\mu$  + 6,15  $\mu$  mit Inflexion bei 6,22  $\mu$  ( $\Delta^{1:4}$ -3-Keton) und 8,14  $\mu$  (Acetat).

$C_{24}H_{32}O_6$  (416,50) Ber. C 69,21 H 7,74% Gef. C 68,88 H 7,67%

Aus den mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch eluierten Fraktionen des zweiten Chromatogramms erhielten wir in geringer Menge (20 mg) das Chlorketon III. In einem vierfach vergrößerten Ansatz entstand es jedoch in unverhältnismässig viel grösserer Ausbeute (700 mg). Es schmolz nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 184° (Zers.).  $\epsilon_{244 m\mu} = 12800$ . IR.-Spektrum: 2,76  $\mu$  (Hydroxyl); 5,70  $\mu$  (Acetat); 5,76  $\mu$  (20-Keton); 5,89  $\mu$  + 6,16  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton) und 8,13  $\mu$  (Acetat).

$C_{24}H_{33}O_6Cl$  Ber. C 63,64 H 7,34 O 21,19 Cl 7,83%  
(452,99) Gef. „ 63,06 „ 7,29 „ 21,19 „ 7,80%

*11 $\alpha$ ,21-Diacetoxy-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^{1:4}$ -pregnadien-3,20-dion (IVb)*: 50 mg IVa wurden über Nacht mit 1 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin stehengelassen. Das erhaltene Diacetat IVb schmolz nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 226–226,5°.  $[\alpha]_D^{24} = +81^\circ$  ( $c = 0,951$  in Dioxan).  $\epsilon_{246 m\mu} = 17700$  (Methanol). IR.-Spektrum: 2,76  $\mu$  + 2,88  $\mu$  (Hydroxyl); 5,72  $\mu$  (21-Acetat); 5,77  $\mu$  (11-Acetat + 20-Keton); 5,99  $\mu$  + 6,13  $\mu$  + 6,21  $\mu$  ( $\Delta^{1:4}$ -3-Keton) und 8,13  $\mu$  (Acetat).

$C_{26}H_{34}O_7$  (458,53) Ber. C 68,10 H 7,47% Gef. C 67,80 H 7,43%

*11 $\alpha$ -Mesyloxy-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^{1:4}$ -pregnadien-3,20-dion (IVc)*: Zu einer Lösung von 3,46 g der 11 $\alpha$ -Hydroxyverbindung IVa in 35 ml Pyridin gaben wir unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung 3 ml Methansulfonsäurechlorid und liessen 6 Std. bei 0° stehen. Dann wurde auf 130 ml eiskalte 1 N Salzsäure gegossen und dreimal mit 75 ml eines Essigester-Äther-(2:1)-Gemisches extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit 100 ml 1 N Salzsäure, 100 ml Wasser, 50 ml 0,5 N Sodalösung und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und bei einer Badtemperatur von 30° im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Nach 15minütigem Trocknen des Rückstandes bei 40° im Hochvakuum kristallisierten wir aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch unter Verwendung von 100 mg Carboraffin um und erhielten 3,48 g Mesylat IVc vom Smp. 173–174° (Zers.). Eine an Silicagel chromatographierte Probe schmolz bei 178° (Zers.). Auch nach längerem Trocknen bei 80° im Hochvakuum konnte keine stimmende Analyse erhalten werden.

*2 $\alpha$ -Chlor-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^{4:9,11}$ -pregnadien-3,20-dion (VIc)*: Zu einer Lösung von 350 mg des Chlorketons III in 3,5 ml Pyridin gaben wir unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung 0,34 ml Methansulfonsäurechlorid und liessen 6 Std. bei 0° stehen. Dann wurde auf 60 ml Eiswasser gegossen, dreimal mit einem Essigester-Äther-(2:1)-Gemisch extrahiert und nacheinander mit 60 ml 0,5 N Salzsäure, 60 ml Wasser, 60 ml 0,5 N Sodalösung und zweimal mit 60 ml Wasser gewaschen. Den Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen gaben wir mit 3 ml Dimethylformamid zu einer vorher 1 Std. auf 100° erwärmten Mischung von 500 mg trockenem Lithiumbromid, 500 mg Lithiumcarbonat und 7 ml Dimethylformamid. Nach 15stündigem Rühren im Stickstoffstrom bei einer Badtemperatur von 100° wurde auf 40 ml Wasser und 0,8 ml Eisessig gegossen und dreimal mit 40 ml Essigester extrahiert. Die organischen Auszüge wurden zweimal mit 40 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand lösten wir in Xylol, dampften im Wasserstrahlvakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal mit Xylol und einmal mit Benzol. Dann wurde an 17,5 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, chromatographiert. Aus den mit Benzol-Essigester-(19:1)-Gemischen eluierten Fraktionen erhielten wir durch Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 152 mg des Diens VIc vom Smp. 211–211,5°. Erneutes Umlösen erhöhte den Smp. auf 212–212,5°.  $[\alpha]_D^{26} = +101,5^\circ$  ( $c = 0,9457$  in Chloroform).  $\epsilon_{242 m\mu} > 13500$ . IR.-Spektrum: 2,76  $\mu$  (Hydroxyl); 5,70  $\mu$  (Acetat); 5,76  $\mu$  (20-Keton); 5,90  $\mu$  + 6,16  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton) und 8,14  $\mu$  (Acetat). Die Substanz hält hartnäckig Methylenchlorid zurück, so dass keine stimmende Analyse erhalten werden konnte.

Aus den Benzol-Essigester-(9:1)-Fraktionen wurden durch Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 58 mg des weiter unten beschriebenen Triens V erhalten. Die Identifizierung erfolgte durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum.

*16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^{4,9,11}$ -pregnadien-3,20-dion (VIa)*<sup>8)</sup>: a) Aus VIc: Eine Mischung von 300 mg des Chlorketons VIc, 4,2 ml Dioxan, 18 ml Alkohol und 3 g aktiviertem Zn-Staub<sup>13)</sup> wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen, Filtrieren und Nachwaschen mit Benzol wuschen wir das Filtrat zweimal mit Wasser. Die wässrigen Lösungen wurden noch einmal mit Benzol nachextrahiert, worauf die organischen Lösungen vereint, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft wurden. Durch Umlösen des Rückstandes aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch erhielten wir 184 mg des Diens VIa vom Smp. 202–204°. Weiteres Umlösen erhöhte den Smp. auf 204,5–206,5°. Mit einem authentischen Vergleichspräparat<sup>14)</sup> wurde keine Erniedrigung des Smp. beobachtet und auch die IR.-Spektren waren identisch.

b) Aus VIb: 100 mg des weiter unten beschriebenen Bromketons VIb wurden wie unter a) beschrieben mit 1 g aktiviertem Zink<sup>13)</sup> in 1,4 ml Dioxan und 6 ml Alkohol behandelt. Das erhaltene Dien VIa war mit dem unter a) beschriebenen Präparat nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch.

*16 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^{1,4,9,11}$ -pregnatrien-3,20-dion (V)*: a) Aus IVc: 3,48 g des Mesylates IVc wurden mit 4 g Lithiumcarbonat und mit 50 ml einer 10-proz. Lösung von Lithiumchlorid in Dimethylformamid während 2 Std. im Stickstoffstrom bei einer Badtemperatur von 120° gerührt. Dann gossen wir die abgekühlte Reaktionslösung auf 100 ml Wasser, extrahierten dreimal mit 100 ml Methylenchlorid und wuschen die Methylenchloridextrakte noch zweimal mit 100 ml Wasser. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften organischen Lösungen wurde in Xylol gelöst, worauf im Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch einmal mit Xylol und einmal mit Benzol wiederholt wurde. Dann chromatographierten wir an 100 g Silicagel (15% Wasser enthaltend). Aus den mit Benzol-Essigester-(19:1)- und -(9:1)-Gemischen eluierten Fraktionen resultierten nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther unter Verwendung von Carboraffin 2,32 g Trien V vom Smp. 210–213,5°.  $\epsilon_{240\text{ m}\mu} = 15800$ . IR.-Spektrum: 2,75  $\mu$  (Hydroxyl); 5,70  $\mu$  (Acetat); 5,75  $\mu$  (20-Keton); 5,98  $\mu$  + 6,12  $\mu$  + 6,20  $\mu$  ( $\Delta^{1,4}$ -3-Keton) und 8,13  $\mu$  (Acetat). – Aus der eingegangenen Mutterlauge kristallisierten noch 160 mg Trien V vom Smp. 204,5–208°.

b) Aus IIb, unter gleichzeitiger Bildung von *2 $\alpha$ -Chlor-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^{4,9,11}$ -pregnadien-3,20-dion (VIc)*: Rohes Mesylat IIb<sup>3)</sup> (aus 2,1 g reinem Diketon IIa hergestellt) wurde in 25 ml Eisessig gelöst und mit 2,4 ml einer 4,2N. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt. Dann gaben wir unter Rühren bei einer Innentemperatur von 15–16° innert 10 Min. 6,45 ml einer 3,31N. Lösung von Brom in Eisessig zu. Nach 10minütigem Stehenlassen bei 20–23° wurde auf 200 ml Wasser gegossen und dreimal mit 80 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit 350 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und bei einer Badtemperatur von 30° im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den erhaltenen Schaum gaben wir, gelöst in 15 ml Dimethylformamid, zu einer vorher unter Rühren im Stickstoffstrom auf 95–97° erhitzten Mischung von 3 g trockenem Lithiumbromid, 3 g Lithiumcarbonat und 45 ml Dimethylformamid. Darauf wurde 15 Std. bei einer Innentemperatur von 95–97° im Stickstoffstrom gerührt, nach Erkalten auf 75 ml Wasser gegossen und dreimal mit 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Der organische Auszug wurde dreimal mit 75 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der Rückstand in Xylol gelöst, worauf wir wieder im Wasserstrahlvakuum eindampften und diese Operation noch einmal mit Xylol und einmal mit Benzol wiederholten. Dann wurde an 100 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, chromatographiert. Aus den ersten mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir das Dien VIc, das nach erneuter Chromatographie an Silicagel (15% Wasser enthaltend) und Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 212,5–213,5° (Zers.) schmolz. Ausbeute 370 mg. Sein IR.-Spektrum war mit demjenigen der oben beschriebenen Verbindung VIc identisch.

Die späteren Benzol-Essigester-(9:1)-Fraktionen gaben 370 mg Trien V, das mit dem unter a) beschriebenen Trien V keine Erniedrigung des Smp. gab. Auch die IR.-Spektren waren

<sup>13)</sup> K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 787 (1957), Fussnote 25. Das Aceton wurde durch Alkohol verdrängt.

<sup>14)</sup> Herrn Dr. S. A. SZPILFOGEL, N. V. ORGANON, Oss, Holland, danken wir bestens für die freundliche Überlassung von authentischem VIa.

identisch. Zur Analyse wurde in Acetonlösung an Carboraffin gereinigt und aus Methylenchlorid-Äther umgelöst. Smp. 212,5–214°.

$C_{24}H_{30}O_5$  (398,48) Ber. C 72,33 H 7,59% Gef. C 72,06 H 7,54%

c) Aus IIc, unter gleichzeitiger Bildung von *2 $\alpha$ -Chlor-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^4$ ;9,11-pregnadien-3,20-dion* (VIc): Zu einer Lösung von 575 mg des Tosylates IIc<sup>3</sup>) in 3 ml Methylenchlorid, 7 ml Eisessig und 0,45 ml einer 4,47 N Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig liessen wir unter Rühren bei einer Innentemperatur von 16° 1,3 ml einer 3,24 N Lösung von Brom in Eisessig tropfen. Nach 10minutigem Rühren bei 20–23° wurde auf 30 ml Wasser gegossen und dreimal mit 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Lösungen wurden einmal mit 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 30 ml Wasser gewaschen, getrocknet und bei einer Badtemperatur von 30° im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Anschliessend gaben wir den Rückstand mit 5 ml Dimethylformamid zu einer vorher unter Rühren im Stickstoffstrom 1 Std. auf 95–97° erhitzten Mischung von 1 g Lithiumcarbonat, 1 g trockenem Lithiumbromid und 15 ml Dimethylformamid. Nach 15stündigem Erwärmen auf 95–97° unter Rühren im Stickstoffstrom wurde auf 50 ml Wasser und 1,6 ml Eisessig gegossen und dreimal mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Dann wuschen wir die organischen Lösungen zweimal mit 50 ml Wasser, trockneten sie, dampften im Wasserstrahlvakuum ein, lösten in Xylol, dampften wieder im Wasserstrahlvakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal mit Xylol und zweimal mit Benzol. Der Rückstand wurde an 25 g Silicagel (15% Wasser enthaltend) chromatographiert, wobei aus den mit Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktionen 125 mg Dien VIc vom Smp. 212,5–213,5° anfielen. Mit dem unter b) erhaltenen Dien VIc wurde keine Erniedrigung des Smp. beobachtet und auch die IR.-Spektren waren identisch.

Die mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen gaben 120 mg Trien V, das durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum identifiziert wurde.

d) Aus IIc unter gleichzeitiger Bildung von *2 $\alpha$ -Brom-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^4$ ;9,11-pregnadien-3,20-dion* (VIb): 1,38 g Tosylat IIc wurden in 7,2 ml Dioxan, 16,8 ml Eisessig und 1,08 ml einer 4,47 N Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig mit 3,16 ml einer 3,23 N Lösung von Brom in Eisessig wie unter c) angegeben bromiert. Nach Verdünnen mit Wasser extrahierten wir nicht wie unter c) angegeben mit Methylenchlorid, sondern mit Essigester. Die Behandlung mit 2,4 g Lithiumbromid, 2,4 g Lithiumcarbonat und 48 ml Dimethylformamid erfolgte wieder entsprechend den Angaben unter c), mit der Ausnahme, dass bei der Aufarbeitung wieder Essigester an Stelle von Methylenchlorid verwendet wurde. Durch Chromatographie an 60 g Silicagel erhielten wir zunächst 120 mg des Bromketons VIb vom Smp. 199–200° (Zers.). Weiteres Umlösen aus Aceton-Äther erhöhte den Smp. auf 200–201° (Zers.).  $\epsilon_{242\text{ m}\mu} > 12100$ . IR.-Spektrum: 2,75  $\mu$  (Hydroxyl); 5,70  $\mu$  (Acetat); 5,76  $\mu$  (20-Keton); 5,91  $\mu$  + 6,15  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton) und 8,13  $\mu$  (Acetat). Wie beim Chlorketon VIc konnte auch hier keine stimmende Analyse erhalten werden. Die späteren Fraktionen lieferten 475 mg Trien V ( $\epsilon_{240\text{ m}\mu} = 15400$ ).

e) Aus VIc: Zu einer während 1 Std. unter Rühren auf 100° erwärmten Mischung von 500 mg trockenem Lithiumbromid, 500 mg Lithiumcarbonat und 7 ml Dimethylformamid gaben wir nach Abkühlen 250 mg des Chlorketons VIc und 3 ml Dimethylformamid. Dann wurde 10 Std. bei einer Badtemperatur von 120° im Stickstoffstrom rühren gelassen, abgekühlt und auf 40 ml Wasser und 0,8 ml Eisessig gegossen. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Essigester wurden die organischen Lösungen zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir an 12,5 g Silicagel (15% Wasser enthaltend). Aus den mit Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir durch Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 42 mg unumgesetztes Chlorketon VIc. Die Benzol-Essigester-(9:1)-Fraktionen gaben nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 90 mg Trien V vom Smp. 209,5–211,5°. Das IR.-Spektrum war mit dem des unter a) beschriebenen Triens V identisch.

f) Aus VIb: 250 mg Bromketon VIb wurden wie unter e) angegeben behandelt und gaben 70 mg Trien V vom Smp. 212,5–214°. Sein IR.-Spektrum war identisch mit demjenigen des gemäss a) gewonnenen Triens V.

Die Elementaranalysen, Spektrolaufnahmen und optischen Drehungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL, W. PADOWETZ, E. GANZ, R. ZÜRCHER und R. ROMETSCH ausgeführt.

## SUMMARY

A study of the reactions involved in the preparation of 16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^{1:4;9,11}$ -pregnatriene-3,20-dione (V) from the corresponding 11 $\alpha$ -sulfonyloxy-2,4-dibromo-allopregnane-3,20-diones led to a process in which all three substituents in 2-, 4- and 11 $\alpha$ -positions are eliminated simultaneously. 2-Halogen- $\Delta^{4:9,11}$ -pregnadiene-3,20-diones were formed as by-products which were reduced to the halogen-free dienes.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung

## 69. Methode zur Bestimmung von Diffusionskoeffizienten in hochmolekularen, membranbildenden Diffusionsmedien I

von P. Haefelfinger<sup>1)</sup> und F. Grün

(19. XII. 59)

### 1. Einleitung

Bei der Bestimmung der Diffusionskoeffizienten von Systemen mit hochmolekularem Diffusionsmedium bestehen vor allem zwei typische Schwierigkeiten: 1. Die Diffusionskoeffizienten  $D$  sind – z. B. verglichen mit denjenigen von flüssigen Systemen – klein. 2. Die Diffusionskoeffizienten sind stark konzentrationsabhängig. Die Auswirkungen dieser Schwierigkeiten können durch folgende Massnahmen verkleinert werden: a) Man verwendet das Diffusionsmedium M in Form einer dünnen Membran; dadurch werden die von den Molekeln der diffundierenden Substanz S durch Diffusion zurückzulegenden Wege klein und der Zeitbedarf des Versuches bleibt erträglich. b) Man verwendet diffundierende Substanzen, die radioaktiv markiert sind. Da man über empfindliche Methoden verfügt, um solche Substanzen nachzuweisen und zu bestimmen, kann man mit kleinen Konzentrationen und kleinen Konzentrationsgradienten von S, d. h. im nahezu homogenen System, arbeiten und

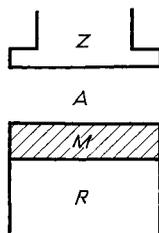


Fig. 1. Prinzip der Versuchsanordnung

R = Reservoir    M = Membran bzw. Diffusionsmedium    A = Aussenraum  
Z = Zählrohr

<sup>1)</sup> Diese Publikation enthält einen Teil der Ergebnisse der Doktorarbeit von Herrn P. HAEFELFINGER, Diss. phil. II, Basel 1957. Ein kurzer Bericht erschien als Referat eines Vortrages in Trans. Farad. Soc. 53, 1145 (1957).