

84. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe

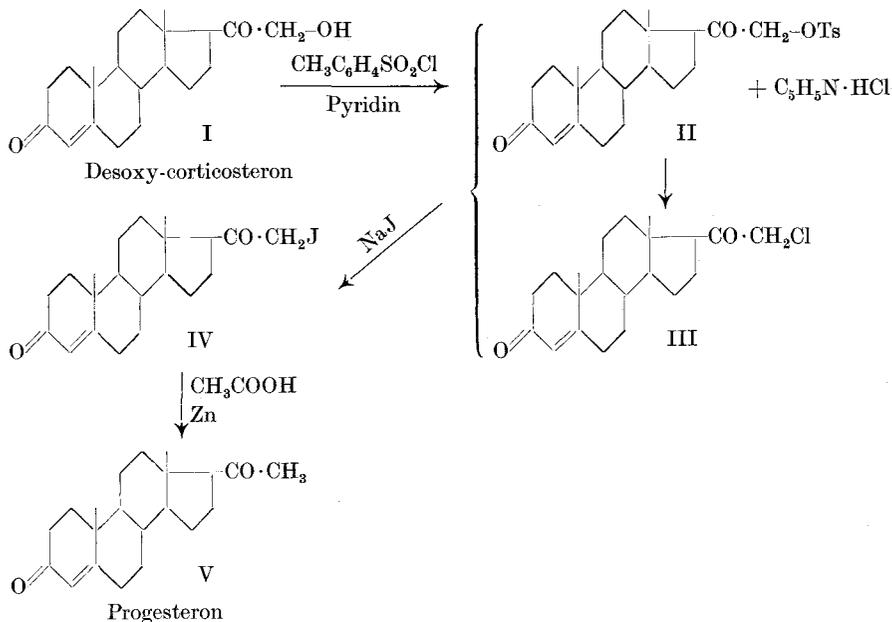
37. Mitteilung¹⁾

Reduktive Entfernung der 21-ständigen Hydroxyl-Gruppe beim Corticosteron und analogen Ketonen

von T. Reichstein und H. G. Fuchs²⁾.

(10. V. 40.)

Auf der Suche nach einer ergiebigen Methode zur reduktiven Entfernung der 21-ständigen Hydroxyl-Gruppe des Corticosterons (VI) und analog gebauter Ketonen wurde der nachfolgend beschriebene bequeme Weg aufgefunden. Er wurde zunächst am Desoxy-corticosteron (I) ausprobiert.

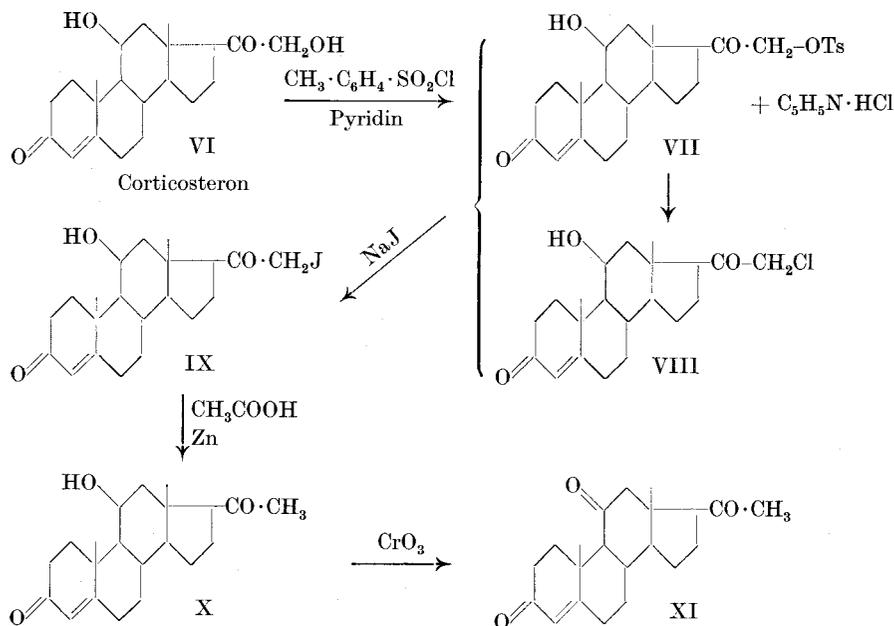


Unter geeigneten Bedingungen gelingt es, Desoxy-corticosteron (I) mit p-Toluolsulfonsäure-chlorid und Pyridin so zur Umsetzung zu bringen, dass in guter Ausbeute ein Gemisch von Desoxy-corticosteron-tosylester (II) und 21-Chlor-progesteron (III) entsteht. Es muss dabei in verdünnter Lösung gearbeitet und ein grösserer Überschuss von Pyridin vermieden werden, weil sonst leicht Pyridinium-

¹⁾ 36. Mitteilung vorstehend.

²⁾ Auszug aus Diss. H. G. Fuchs, die demnächst erscheint.

Verbindungen entstehen¹⁾²⁾. Diese unerwünschte weitere Reaktion kann zwar nicht völlig unterdrückt werden, aber ganz ohne Pyridin tritt keine Umsetzung ein. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich so, dass sich in erster Phase das Tosylat (II) bildet, das sich dann weiter teilweise mit dem Pyridin-hydrochlorid zu Chlorprogesteron (III) umsetzt. Eine analoge Reaktion mit Tetra-methyl-ammonium-chlorid ist kürzlich beschrieben worden²⁾. Zur Erreichung des Endzweckes ist es unnötig, das Gemisch von (II) und (III) zu trennen. Wird dieses Gemisch nämlich mit Natriumjodid in Aceton wenige Minuten gekocht, so entsteht das Jodketon (IV), das sehr zersetzlich ist²⁾ und ebenfalls nicht isoliert zu werden braucht. Beim Übergießen mit Eisessig verliert es bereits sein Jod weitgehend, und die Reaktion kann durch Zusatz von etwas Zinkstaub rasch vervollständigt werden. Dabei entsteht in guter Ausbeute reines Progesteron (V).



In ganz analoger Weise konnte nun auch beim Corticosteron (VI) die 21-ständige Hydroxyl-Gruppe reaktiv entfernt werden. Es entstand auch hier neben wenig Pyridiniumsalzen ein Gemisch von (VII) und (VIII), das nicht getrennt, sondern mit Natriumjodid zum Jodketon (IX) umgesetzt wurde. Auch dieses Jodketon wurde nicht isoliert, sondern gleich weiter zum 11-Oxyprogesteron (X) reduziert. Aus letzterem wurde mit Chromsäure auch das 11-

¹⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. **22**, 1124 (1939).

²⁾ T. Reichstein, W. Schindler, Helv. **23**, 669 (1940).

Keto-progesteron (XI) bereitet. 11-Oxy-progesteron (X) wurde biologisch geprüft¹⁾. Es zeigte sich aber, dass es entweder keine oder höchstens nur eine sehr geringe corpus-luteum-hormon-artige Wirkung besitzt, denn es ist mindestens 6mal weniger wirksam als Progesteron.

Experimenteller Teil.

Desoxy-corticosteron-tosylester (II) und 21-Chlor-progesteron (III) aus Desoxy-corticosteron (I).

100 mg trockenes Desoxy-corticosteron (I) wurden in 0,75 cm³ einer Mischung von 10 Vol.-% Pyridin mit 90 Vol.-% trockenem, alkoholfreiem Chloroform gelöst (entspr. 3 Äquiv. Pyridin), mit 117 mg reinstem p-Toluolsulfonsäure-chlorid (entspr. 2 Äquiv.) versetzt und 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Äther verdünnt, mit wässriger Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte, erwies sich jedoch als Gemisch und enthielt auch noch kleine Mengen Tosylchlorid. Die ersten mit Salzsäure erhaltenen Auszüge gaben bei Zusatz von Alkali Gelbfärbung, da sie etwas Pyridiniumsalz enthielten.

Das krystallisierte Neutralprodukt wurde in Benzol-Pentan (1:1) gelöst und über eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt.

Aus den ersten, mit Benzol-Pentan (1:1) eluierten Fraktionen wurden nach dem Eindampfen und Umkrystallisieren aus Äther, dann aus Aceton-Pentan, farblose Blättchen erhalten, die bei 206—208⁰ korr. schmolzen, frei von Schwefel und Stickstoff waren, jedoch Chlor enthielten. Sie erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als 21-Chlor-progesteron (III).

Die folgenden, mit absolutem Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen gaben nach dem Eindampfen und Umkrystallisieren aus Äther-Pentan farblose Kryställchen vom Smp. 168—170⁰ korr. Sie enthielten Schwefel, waren aber frei von Stickstoff und Halogen und erwiesen sich nach Mischprobe als Desoxy-corticosteron-tosylat (II)²⁾.

¹⁾ Die Prüfung wurde im Laboratorium der *N. V. Organon*, Oss, durchgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei. Dem Prüfungsprotokoll ist folgendes zu entnehmen: Das Präparat wurde zunächst in einer Dosis von 3 mg im normalen *Clauberg*-Test untersucht, wobei keine Spur einer Progesteron-Wirkung zu beobachten war, während Progesteron unter den gleichen Bedingungen mit der Dosis von 0,5 mg meist schon einen bedeutenden Effekt erkennen lässt. Darauf wurde das Präparat in einer Dosis von 0,2 mg, gelöst in 0,1 cm³ Öl, in eine abgebundene Uterusschleife eines infantilen Kaninchens gebracht. Während Progesteron unter diesen Umständen in einer Dosis von 20 γ wirksam ist, verursachten die 200 γ 11-Oxyprogesteron keinerlei Reaktion.

²⁾ *T. Reichstein, W. Schindler, Helv. 23, 669 (1940).*

Progesteron (V) aus Desoxy-corticosteron (I).

100 mg Desoxy-corticosteron wurden genau wie oben behandelt und das erhaltene Neutralprodukt (Gemisch von II und III), ohne es zu trennen, mit der Lösung von 200 mg Natriumjodid in 3 cm³ Aceton 5 Minuten leicht gekocht. Es schied sich dabei fast sofort ein krystalliner Niederschlag von Natriumtosylat aus. Die Mischung wurde ohne zu filtrieren im Vakuum von Aceton befreit und der Rückstand mit 1 cm³ Eisessig übergossen. Dabei trat durch Jodabscheidung sofort Braunfärbung ein. Nach Zugabe einer Spur Zinkstaub und leichtem Umschwenken trat Entfärbung ein. Hierauf wurde im Vakuum wieder eingedampft und der Rückstand mit Wasser und Äther gut durchgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde abgetrennt, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, auf etwa 0,5 cm³ eingengt und mit Pentan nicht ganz bis zur Trübung versetzt (die Sodauszüge enthielten etwas p-Toluol-sulfinsäure). Es trat sehr bald Krystallisation ein, die durch weiteren Pentanzusatz möglichst vervollständigt wurde. Die mit Pentan gewaschenen Krystalle schmolzen bei 125—127° und gaben bei der Mischprobe mit Progesteron keine Schmelzpunkts-erniedrigung. Die Ausbeute betrug 65 mg.

11-Oxy-progesteron (X) aus Corticosteron (VI).

100 mg Corticosteron (VI) wurden durch Lösen in absolutem Benzol und Eindampfen im Vakuum vollständig getrocknet, mit 0,52 cm³ einer Mischung von 10 Vol.-% absolutem Pyridin und 90 Vol.-% absolutem Chloroform gelöst (= 2,2 Mol Pyridin), mit 120 mg reinstem Tosylchlorid (= 2,2 Mol) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde mit Äther verdünnt, mit wässriger Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit der Lösung von 200 mg Natriumjodid in 3 cm³ Aceton 5 Minuten gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und mit 1 cm³ Eisessig versetzt, wobei sofort Braunfärbung eintrat. Durch Zusatz von etwas Zinkstaub und leichtes Umschwenken wurde entfärbt. Dann wurde wieder im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit etwas Wasser versetzt und mit 30 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 93 mg. Er krystallisierte sofort. Die mit etwas Äther gewaschenen Krystalle schmolzen bei 177—183° korr. Zur Vorreinigung wurde die ganze Menge (Krystalle und eingedampfte Mutterlauge) über eine Säule von 3 g Aluminiumoxyd (*Merek*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt. Mit Benzol-Pentan liess sich zunächst eine Spur öligere Verunreinigungen

herunterwaschen. Mit absolutem Benzol, Benzol-Äther (1:1), sowie mit absolutem Äther wurden Eluate gewonnen, die nach dem Eindampfen sofort krystallisierten und alle dasselbe Produkt lieferten. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurden total 67 mg (= 70 % der Theorie) krystallisiert erhalten, und zwar 42 mg erstes Krystallisat vom Smp. 187—188° korr. und 25 mg zweites Krystallisat vom Smp. 184—186° korr. Eine Probe des ersteren wurde nochmals aus wenig Aceton umkrystallisiert und mit Äther und Pentan gewaschen. Es wurden farblose, schief abgeschnittene Stäbchen erhalten, der Schmelzpunkt war unverändert 187—188° korr. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = + 222,5^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 1,748$ in Aceton).

17,7 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = + 3,89^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,253 mg Subst. gaben 9,045 mg CO₂ und 2,65 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₀ O ₃ (330,45)	Ber. C 76,32	H 9,15%
	Gef. „ 75,88	„ 9,11%

11-Keto-progesteron (XI).

16 mg 11-Oxy-progesteron (nicht ganz reines Material) wurden in 0,3 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,362 cm³ einer 2 proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 7,24 mg CrO₃) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Die einsetzende Krystallisation wurde durch Pentanzusatz möglichst vervollständigt. Die mit Pentan gewaschenen Krystalle wogen 14 mg und schmolzen bei 170—174° korr. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther durch Einengen umkrystallisiert und mit Pentan gewaschen. Es wurden farblose Stäbchen vom Smp. 172—174° korr. erhalten. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = + 238,5^{\circ} \pm 8^{\circ}$ ($c = 0,8889$ in Aceton).

9 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = + 2,12^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,011 mg Subst. gaben 8,47 mg CO₂ und 2,32 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₈ O ₃ (328,43)	Ber. C 76,80	H 8,59%
	Gef. „ 76,77	„ 8,62%

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.