

früher beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde durch Sublimieren im Hochvakuum bei 280° Badtemperatur und mehrmaliges Umlösen aus reinstem Pyridin gereinigt. Das Präparat schmolz bei 358—359° und gab gemischt mit einem Dimethylmethoxy-picen, das ausgehend von Amyrin gewonnen war, keine Depression des Schmelzpunktes.

4,688 mg Subst. gaben 15,26 mg CO₂ und 2,45 mg H₂O

C₂₅H₂₀O Ber. C 89,24 H 6,00%

Gef. „ 88,78 „ 5,85%

Die Mikro-Analysen wurden in unserer mikrochem. Abteilung (Leitung Privatdoz. Dr. M. Furter) durch Herrn Dr. Gysel ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

142. Desoxy-cortico-steron (21-Oxy-progesteron) aus Δ^5 -3-Oxy-ätio-choleensäure¹⁾

(XII. Mitteilung über Bestandteile der Nebennieren-Rinde)

von M. Steiger und T. Reichstein.

(1. IX. 37.)

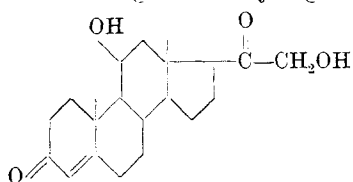
Die Isolierung des Cortico-sterons (I) und die Entdeckung, dass dieser Stoff biologisch die Wirkung des Nebennieren-Rinden-Hormons zeigt²⁾, legte den Gedanken nahe zu versuchen, dieses oder ähnliche Verbindungen künstlich herzustellen, einerseits um die bisher nicht genau bewiesene Struktur dadurch möglichst sicherzustellen, andererseits um das ausserordentlich teure, natürliche Hormon wenn möglich auf billigerem Wege für klinische Zwecke zugänglich zu machen.

Da das tetracyclische Steringerüst bis heute noch nicht auf totalsynthetischem Wege zugänglich ist, so konnte es sich prinzipiell nur um eine Teilsynthese handeln, wobei als Ausgangsmaterial eine Substanz zu wählen war, die dieses Gerüst bereits enthält. Als erster Schritt wird hier die Teilsynthese des Desoxy-cortico-sterons (II) beschrieben. Formel (II) unterscheidet sich von (I) nur durch das Fehlen der in 11-Stellung angenommenen sekundären Hydroxylgruppe. Dieser Versuch wurde darum zuerst unternommen, weil die

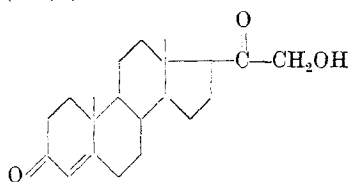
¹⁾ Das Resultat dieser Arbeit ist in einer Reihe von Patenten niedergelegt. Es wurde kurz in *Nature* **139**, 925 (1937) veröffentlicht, sowie ausführlich in einem Vortrag in der Chem. Gesellschaft Basel am 29. April 1937 darüber berichtet.

²⁾ P. de Fremery, E. Laqueur, T. Reichstein, R. W. Spanhoff, I. E. Uylert, *Nature* **139**, 26 (1937); T. Reichstein, F. Verzár, L. Laszt, *Nature* **139**, 331 (1937); T. Reichstein, *Helv.* **20**, 953 (1937) (X. Mitteilung).

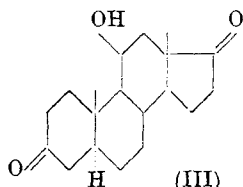
Beschaffung des nötigen Ausgangsmaterials für eine Synthese von (I) sehr schwer ist. Ferner wurde vermutet, dass diese Hydroxylgruppe auf die biologische Wirksamkeit keinen entscheidenden Einfluss ausüben wird, schon weil sie chemisch äusserst wenig reaktionsfähig ist und ausserdem, weil die Sauerstoffbeladung in 11-Stellung bei den entsprechenden Ketonen der C_{19} -Reihe nur wenig Einfluss auf die androgene Wirksamkeit (am Hahnenkamm gemessen) hatte. Die Wirksamkeit von (III) auf den Hahnenkamm war von derselben Grössenordnung wie diejenige von (IV)¹⁾.



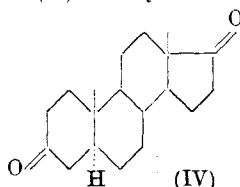
(I) Cortico-steron



(II) Desoxy-cortico-steron



(III)



(IV)

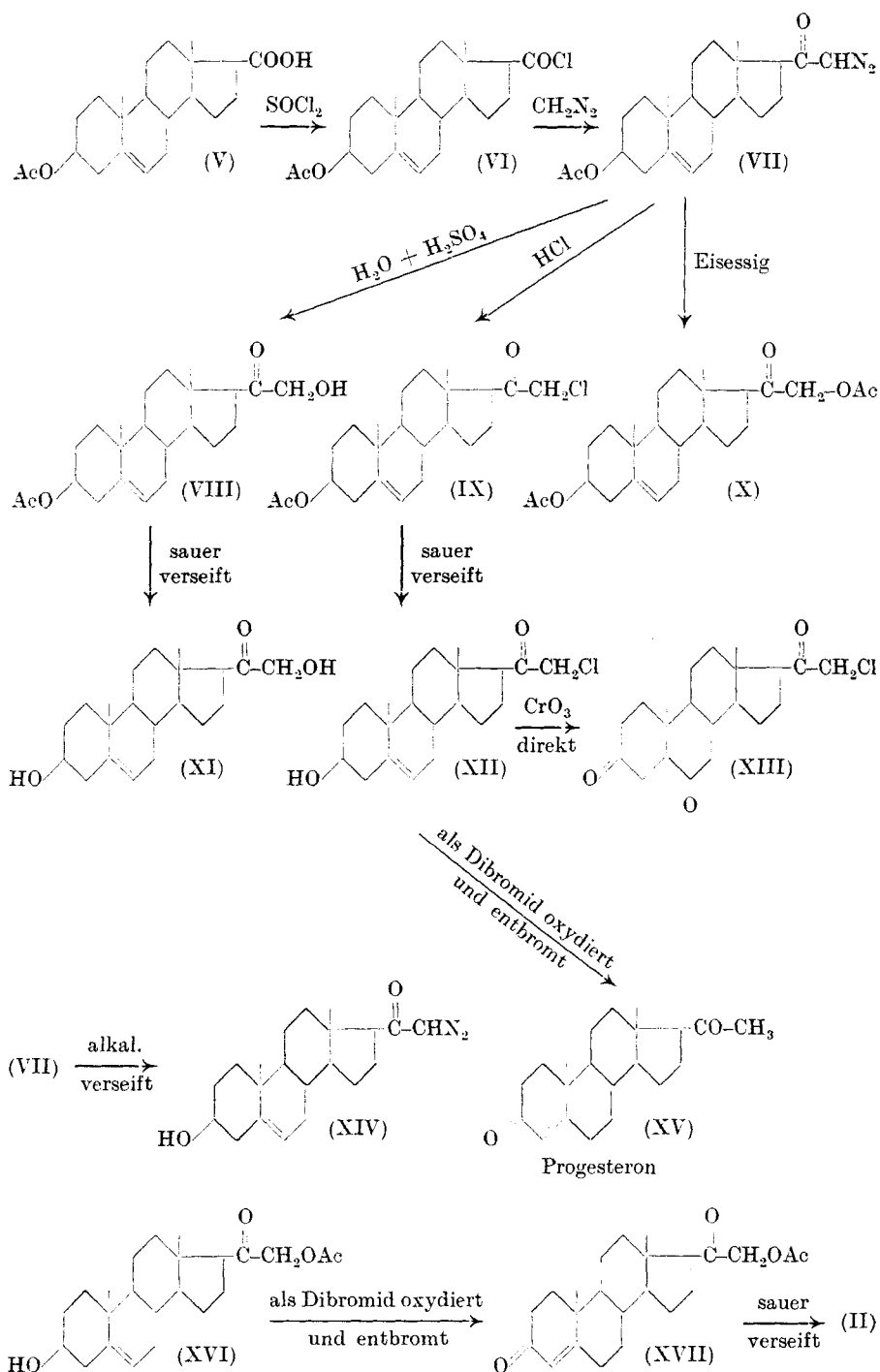
Als Ausgangsmaterial für die Synthese von (II) diente die Δ^5 -3-Acetoxy-ätio-cholensäure (V)²⁾. Durch Erwärmen mit Thionylchlorid lässt sie sich unter geeigneten Bedingungen in das zugehörige Säurechlorid (VI) überführen. Dieses gibt mit überschüssigem Diazomethan das acetylierte Diazoketon (VII), entsprechend einer Methode, deren Allgemeingültigkeit fast gleichzeitig von *F. Arndt* und *J. Amende*³⁾ sowie von *W. Bradley* und *R. Robinson*⁴⁾ entdeckt wurde. Um dieses Diazoketon (VII) in (II) überzuführen, war es noch nötig, einerseits die Diazoketongruppierung $-\text{CO}-\text{CHN}_2$ in die Oxyketongruppe $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ zu verwandeln und andererseits die in 3-Stellung befindliche Hydroxylgruppe durch Verseifung freizulegen und, nach eventl. vorübergehendem Schutz der Doppelbindung, zur Ketogruppe zu oxydieren unter gleichzeitiger oder nachträglicher Verschiebung der Doppelbindung in 4-Stellung. Beide Reaktionen sind an sich in verschiedener Weise relativ leicht durchführbar, nur war für jede ein Verfahren zu wählen, das der anderen Gruppierung nichts schadet.

¹⁾ *T. Reichstein*, *Helv.* **19**, 402 (1936).

²⁾ *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 1040 (1937).

³⁾ *F. Arndt*, *J. Amende*, *B.* **61**, 1122 (1928); Vgl. *F. Arndt*, *B. Eistert*, *W. Portale*, *B.* **60**, 1364 (1927). *F. Arndt*, *B. Eistert*, *B.* **68**, 200 (1935); *B. Eistert*, *B.* **68**, 208 (1935); **69**, 1074 (1936).

⁴⁾ *W. Bradley*, *R. Robinson*, *Soc.* **1928**, 1310; *Nature* **122**, 130 (1928); *Am. Soc.* **52**, 1558 (1930); vgl. ferner *N. A. Preobraschenski*, *M. J. Kabatschnik*, *B.* **66**, 1541 (1933).



Für die Oxydation der 3-ständigen Hydroxylgruppe ist in analogen Fällen die Oxydation mit Chromtrioxyd, nach vorübergehendem Schutz der Doppelbindung durch Anlagerung von Halogen, die gebräuchlichste bekannte Methode¹⁾. Sie lässt sich natürlich nicht bei fertiger Ketolgruppierung am anderen Ende der Molekel durchführen, auch nicht beim Diazoketon, sondern es waren passende Zwischenstufen dafür zu suchen.

Für die Abwandlung der Diazoketongruppierung —CO—CHN_2 sind, soweit sie hier besonderes Interesse haben, folgende allgemein brauchbare Reaktionen aus der Literatur bekannt:

- a) Leichtes Erwärmen mit wässriger Schwefelsäure oder manchen anderen Säuren liefert das freie Oxyketon $\text{—CO—CH}_2\text{OH}^2)$. In einigen Fällen ist diese Umwandlung auch schon durch Kochen mit Wasser allein beobachtet worden³⁾.
- b) Trockene Halogenwasserstoffsäuren liefern das Halogenketon $\text{—CO—CH}_2\text{Hlg}^4)$.
- c) Erwärmen mit organischen Säuren liefert den Ester des Oxyketons $\text{—CO—CH}_2\text{OCOR}^5)$.

Alle drei Reaktionstypen liessen sich leicht mit dem Diazoketon (VII) durchführen. So wurde mit wässriger Schwefelsäure das Δ^5 -3-Acetoxy-21-oxy-pregnen-20-on (VIII) erhalten, mit trockener Salzsäure in Äther das Δ^5 -3-Acetoxy-21-chlor-pregnen-20-on (IX) und mit Eisessig in der Wärme das Δ^5 -3,21-Diacetoxy-pregnen-20-on (X). Durch saure Verseifung liessen sich anschliessend die Oxygruppen freilegen, wodurch die Oxyketone (XI) und (XII) zugänglich wurden, ersteres sowohl aus (VIII) wie aus (X).

Es wurden nun eine ganze Reihe von Modellversuchen durchgeführt um festzustellen, ob einer der genannten Stoffe sich leicht in (II) überführen lässt, und welche der zahlreichen möglichen Kombinationen und Umwege die grösste Aussicht auf Erfolg bietet. Als Modell für die „rechte Molekel-hälfte“ wurde ω -Diazo-acetophenon gewählt, als Modell für das „linke Ende“ diente Cholesterin. Dabei zeigte es sich, dass alle genannten Stoffe zur Überführung in

¹⁾ A. Windaus, B. **39**, 518 (1906); L. Ruzicka, H. Brügger, E. Eichenberger, J. Meyer, Helv. **17**, 1407 (1934); A. Butenandt, U. Westphal, B. **67**, 2085 (1934). Sehr gut scheint auch die jüngst von R. V. Oppenauer, R. **56**, 137 (1937) für diesen Zweck ausgearbeitete Methode zu sein. Sie ist aber bei gleichzeitig vorhandener Ketolgruppierung wahrscheinlich auch nicht direkt anwendbar.

²⁾ L. Wolff, A. **325**, 129, bes. 143 (1902). F. Arndt, J. Amende, B. **61**, 1122 (1928); W. Bradley, R. Robinson, Soc. **1928**, 1310, vgl. Anm. 4, S. 1165.

³⁾ L. Wolff, A. **394**, 23, besonders 39 und 42 (1912).

⁴⁾ A. Angeli, B. **26**, 1715 (1893); L. Wolff, A. **394**, 23, besonders 39 (1912); ferner die unter 2) angegebenen.

⁵⁾ W. Bradley, R. Robinson, Soc. **1928**, 1541. W. Bradley, G. Schwarzenbach, Soc. **1928**, 2904. W. Bradley, R. Robinson, G. Schwarzenbach, Soc. **1930**, 793. N. A. Preobrazhenski, M. J. Kabatschnik, B. **66**, 1541 (1933). Diese Reaktion war offenbar wenig bekannt, so wenig, dass sogar einer der Entdecker der Diazoketone, B. Eistert, noch in den B. **69**, 1074 (1936) angab, dass seines Wissens vor einer Publikation von W. Langenbeck und F. Baehren, B. **69**, 514 (1936), keine konkreten Beispiele dafür in der Literatur zu finden seien.

(II) wenig geeignet sind. Die Reaktionsbedingungen, die für die Umformung des einen Modells nötig waren, erwiesen sich als schädlich für das andere. Die grösste Hoffnung wurde noch auf das Chlorketon (XII) gesetzt, aber auch dieses liess sich bisher nicht in befriedigender Weise in (II) überführen. Oxydiert man es direkt mit Chromsäure, so wird ähnlich wie beim Cholesterin unter Eintritt eines weiteren Sauerstoffatoms neben anderen Produkten zur Hauptsache das Δ^4 -21-Chlor-pregnen-3,6,20-trion (XIII) gebildet. Schützt man aber die Doppelbindung vor der Oxydation durch Bromierung, so erfolgt zwar glatte Oxydation im gewünschten Sinne, aber bei der anschliessenden Entbromung mit Zink oder mit Kaliumjodid wird gleichzeitig auch das 21-ständige Chlor entfernt und es entsteht Progesteron (XV).

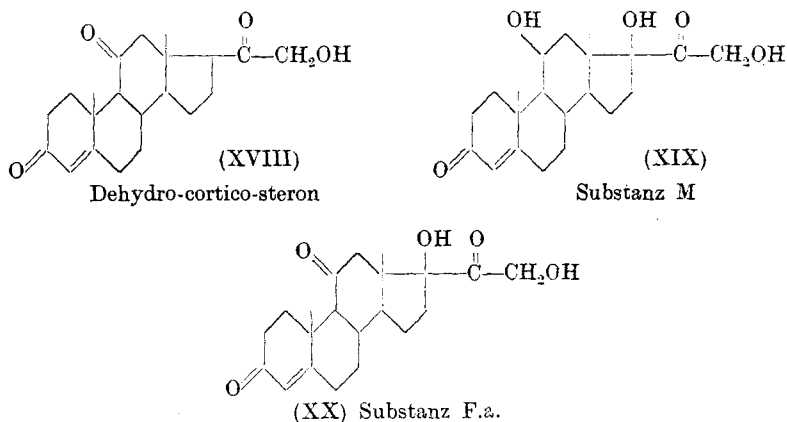
Schliesslich konnte der folgende einfache Ausweg gefunden werden. Wird das Diazoketon (VII) einer vorsichtigen alkalischen Verseifung unterzogen, so wird die 3-ständige Hydroxylgruppe freigelegt ohne dass die Diazoketon-gruppierung zerstört würde. Es entsteht das Δ^5 -21-Diazo-pregnen-3-ol-20-on (XIV). Dieses kann als geeignete Schlüsselsubstanz für die Bereitung von (II) angesehen werden. Ausser den Umsetzungen mit wässriger Schwefelsäure und mit trockenem Halogenwasserstoff, welche die Ketone (XI) und (XII) liefern, also Substanzen, die schon oben erwähnt wurden, ergibt die Behandlung mit organischen Säuren in der Wärme besonders interessante Zwischenprodukte der Formel (XVI). Es wurde hauptsächlich mit dem Acetat gearbeitet; dieses ist leicht erhältlich, wenn die Bedingungen so gewählt werden, dass noch keine Acetylierung der 3-ständigen Oxygruppe eintritt.

In dem Acetat (XVI) ist nun umgekehrt wie beim Isomeren (VIII) die 3-ständige Hydroxylgruppe frei und die 21-ständige verestert. Modellversuche zeigten, dass die veresterte Ketolgruppierung $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OCOR}$ gegen Chromsäure in der Kälte relativ beständig ist und auch von den Reduktionsmitteln Zink und Kaliumjodid unter den nötigen Bedingungen kaum verändert wird. Dieses Zwischenprodukt konnte dementsprechend mittelst der bewährten Oxydationsmethode: Bromierung, Oxydation mit Chromsäure, Entbromung und Verkochen mit Eisessig zur vollständigen Verschiebung der Doppelbindung in 4-Stellung relativ glatt in das acetylierte Desoxy-cortico-steron (XVII) übergeführt werden. Durch saure Verseifung wird aus (XVII) das freie Desoxy-cortico-steron (II) erhalten. Die Ausbeute ist trotz der vielen Stufen erträglich. Aus 1 g (V) können ca. 0,1 g (II) gewonnen werden. Für biologische Versuche ist es übrigens nicht nötig, das freie Oxyketon (II) selbst zu bereiten, da die Ester (XVII) ebenfalls wirksam sind. Es wurde insbesondere das Acetat verwendet, von diesem sind aus 1 g (V) ca. 0,2 g erhältlich.

Wie schon früher mitgeteilt¹⁾, erwies sich das Desoxy-cortico-steron-acetat (XVII) an Ratten als ungefähr ebenso stark wirksam, wie Cortico-steron (I) selbst sowie sein Acetat. Die Prüfung wurde inzwischen noch an Ratten nach dem Test von *Everse-de Fremery*²⁾ wiederholt, wobei sich 0,8 mg Desoxy-cortico-steron-acetat pro Tag und Ratte (in zwei Injectionen täglich in Öl zu 2 mg pro cm³ gelöst) als gut wirksam erwiesen. Die minimal nötige Menge kann möglicherweise noch etwas tiefer liegen. Mit dieser Teilsynthese ist es also zum ersten Mal gelungen, einen Stoff mit Cortinwirksamkeit künstlich aus inaktivem Material aufzubauen.

Chemische Konstitution und Cortinwirksamkeit.

Bisher wurde Cortinwirksamkeit ausser bei (I) und (II) noch bei den folgenden 3 Verbindungen beobachtet³⁾:



Alle 5 aktiven Stoffe stellen somit Derivate des Progesterons dar, die mindestens noch eine Hydroxylgruppe in 21-Stellung enthalten. Da Progesteron (XV) selbst an Ratten keine Cortinwirksamkeit zeigt⁴⁾, so ist diese Hydroxylgruppe offenbar für die Wirkung unerlässlich. Unsicher ist höchstens, ob sie sich etwa durch eine solche in 17-Stellung ersetzen lässt. Dies wird durch Synthese eines entsprechenden

¹⁾ M. Steiger und T. Reichstein, *Nature* **139**, 925 (1937). Die Prüfung des Stoffes wurde damals im Laboratorium von Hrn. Prof. Laqueur mit Hilfe des Schwimmtestes an Ratten, nach J. H. Gaarenstroom, L. Waterman, E. Laqueur, *Ned. Vereenig. v. Physiol. en Pharm.* **20**, XII (1936); *Acta Brevia Neerl.* VII. Nr. 1 (1937) durchgeführt.

²⁾ Von den Herren P. de Fremery und R. W. Spanhoff in Oss durchgeführt nach Standard-methode.

³⁾ Zur Formulierung vgl. T. Reichstein, *Helv.* **20**, 953 und 978 (1937), 10. und 11. Mitteilung. (XVIII) ist identisch mit compound A von Kendall und Mitarb. (XX) ist identisch mit compound F von Wintersteiner und Pjiffner, sowie mit compound E von Kendall und Mitarb.

⁴⁾ Im Laboratorium der N. V. Organon, Oss, bis zur Dosis von 2 mg täglich pro Tag und Ratte (in Öl gelöst, im *Everse-de Fremery*-Test) geprüft.

Modells zu prüfen versucht. Nach *Kendall* und Mitarbeitern¹⁾ wird die Wirksamkeit der Verbindungen (I), (XVIII) und (XX) durch bloße Hydrierung der Doppelbindung in 4-Stellung aufgehoben; es ist somit anzunehmen, dass diese für die Wirksamkeit allgemein notwendig ist. Auffallend ist der relativ geringe Einfluss der Hydroxyl- oder Keto-gruppe in 11-Stellung sowie der Hydroxylgruppe in 17-Stellung.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Desoxy-cortico-steron (= 21-Oxy-progesteron) (II) ist bis heute die einfachste bekannte Verbindung, der Cortinwirksamkeit zukommt; vielleicht ist es überhaupt nicht möglich, weitere Vereinfachungen an ihrer Molekel vorzunehmen, ohne die Wirksamkeit zu vernichten. Die Einführung weiterer Hydroxyl- oder Ketogruppen hat in den bisher untersuchten Fällen nur einen relativ geringen Einfluss auf die Wirksamkeit.

Dabei muss man aber stets im Auge behalten, dass diese Folgerungen nur einen ersten und sehr rohen Überblick darstellen. Vor allem sind die Testmethoden für die „Cortinwirksamkeit“ nicht nur recht ungenau, sondern auch sehr einseitig und relativ wenig differenziert. Es ist durchaus nicht gesagt, dass alle Substanzen, die sich bei einem gewissen Test als besonders wirksam erweisen, auch bei einem anderen Test oder im klinischen Versuch die besten sein werden. Es ist daher wohl möglich und sogar sehr wahrscheinlich, dass die genannten Hydroxylgruppen in 11- und 17-Stellung und eventl. noch andere Einzelheiten doch gewisse wichtige modifizierende Einflüsse auf die Wirksamkeit der Substanzen ausüben. Dies kann erst nach eingehenden physiologischen Versuchen entschieden werden.

Möglicher Wirkungsmechanismus.

Sollte es sich durch die genannten Modellversuche herausstellen, dass die Hydroxylgruppe in 21-Stellung für die Wirksamkeit absolut notwendig ist und nicht durch eine solche in 17-Stellung allein ersetzt werden kann, so könnte dies als ein Hinweis für die Rolle aufgefasst werden, die diesen Verbindungen im biochemischen Geschehen des Organismus zukommt.

Wie *Langenbeck* und Mitarbeiter²⁾ vor kurzem zeigten, können Ketole zufolge ihrer ausserordentlich leichten Esterifizierbarkeit und Wiederverseifbarkeit ihrer Ester als Esterase-Modelle benützt werden. Es werden verschiedene Umstände angeführt, welche die Analogie der Wirkung demonstrieren. Die genannten Autoren nehmen daher an, dass auch die natürlichen Esterasen als aktive Gruppe

¹⁾ *E. C. Kendall, H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, J. Biol. Chem.* **119**, lvi (1937) (*Juni, Scientific Proc.* 31).

²⁾ *W. Langenbeck, J. Baltés, B.* **67**, 381, 1204 (1934); *W. Langenbeck, F. Baehren, B.* **69**, 514 (1936).

ein alkoholisches Hydroxyl enthalten. Dies könnte möglicherweise als Ketolgruppierung vorhanden sein. Es ist daher durchaus denkbar, dass die offenbar für die Wirksamkeit nötige Ketolgruppierung in den cortinwirksamen Stoffen eine solche Aufgabe zu erfüllen hat. Nach der Theorie von *F. Verzář*¹⁾ ist das Nebennieren-Rinden-Hormon in sehr vielen Fällen in den Mechanismus von Phosphorylierungsvorgängen eingeschaltet, die bei Abwesenheit des Hormons verhindert oder gestört werden. (Besonders hervorzuheben ist die Störung der Resorption von Fett und Kohlehydrat aus dem Darm sowie die Störung der Phosphorylierung des Lactoflavins.) Ob sich Phosphorylierungen als spezielle Veresterungen auch mit Ketolen katalytisch durchführen lassen, ist unseres Wissens bisher noch nicht geprüft worden. Trotzdem soll hier schon auf die Möglichkeit hingewiesen werden, dass die Wirksamkeit des Cortico-sterons und verwandter Stoffe oder genauer ihrer „aktiven Gruppe“ darauf beruhen könnte, dass diese leicht Phosphorsäure aufnimmt und wieder abgibt, also als ein besonderer Phosphatüberträger funktionieren kann.

Wir verdanken die Unterstützung dieser Arbeit der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, sowie der *N. V. Organon*, Oss.

Experimenteller Teil.

Δ⁵-3-Acetoxy-ätio-cholensäure-chlorid (VI) und -anhydrid.

510 mg reinste *Δ⁵-3-Acetoxy-ätio-cholensäure* (V) wurden mit 2,5 cm³ absolutem Benzol und 2,5 cm³ reinstem, wasserhellem Thionylchlorid 2½ Stunden in einem Kölbchen mit aufgeschliffenem Rückflusskühler unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Die klare, leicht gelbliche Lösung wurde im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluss zur Trockne gebracht. Der Rückstand krystallisierte bald. Das Chlorid ist leicht löslich in Benzol, beträchtlich in Äther. Es schmilzt ungefähr bei 165° unter Zersetzung, bei langsamem Erwärmen ist oftmals gar kein Schmelzpunkt zu beobachten, da die Zersetzung allmählich verläuft; es bildet sich auch sonst bald wieder eine feste Masse, die erst ziemlich hoch allmählich verkohlt, ohne nochmals zu schmelzen. Das Chlorid wird am besten gleich weiter verarbeitet.

Verwendet man mehr Benzol, so scheidet sich meist schon nach kurzem Erwärmen ein in schönen Blättchen krystallisiertes Produkt ab, das in allen üblichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist. Es wurde abgenutscht und gut mit Benzol gewaschen. Der Smp. lag bei 331—332° korr. unter Gelbfärbung. Es ist im Hochvakuum

¹⁾ *F. Verzář*, *E. J. Mc Dougall*, „Absorption from the intestine“, *Longmans, Green & Co.*, London. *F. Verzář*, *L. Laszt*, *Bioch. Z.* **276**, 11, 28 (1935), **278**, 396 (1935); **288**, 351 (1936); *Pflüger's Arch.* **237**, 476 (1936); *Nature* **138**, 844 (1936); *Zr. Vitamin-Forschung* **5**, 265 (1936); *F. Verzář*, *L. Jeker*, *Pflüger's Arch.* **237**, 14 (1936).

bei 0,01 mm bis zu 270° nicht sublimierbar. Nach der Analyse liegt das Anhydrid der Ausgangssäure vor.

3,851 mg Subst. gaben 10,52 mg CO₂ und 2,94 mg H₂O

C₄₄H₆₂O₇ (702,50) Ber. C 75,16 H 8,90%

Gef. „ 75,51 „ 8,54%

Durch ca. 24-stündiges Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge wird es allmählich vollständig in 3-Oxy-ätio-cholensäure gespalten¹⁾.

Dasselbe Produkt entsteht manchmal schon bei dem oben angegebenen Verhältnis von Benzol zu Thionylchlorid, besonders bei grösseren Ansätzen. Man kann die Bildung desselben vermeiden, wenn man pro 1 g Säure ca. 1,33 cm³ Benzol und ca. 9 cm³ Thionylchlorid anwendet; das entstehende Säurechlorid ist dann etwas weniger rein.

Δ⁵-3-Acetoxy-21-diazo-pregnen-20-on (VII).

Das Chlorid aus 510 mg 3-Acetoxy-ätio-cholensäure wurde in absolutem Äther gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss in eine trockene, auf -10° abgekühlte ätherische Diazomethanolösung eingegossen (die Lösung war aus 5 g Nitrosomethylharnstoff bereitet und durch zweimalige Destillation über Kaliumhydroxyd getrocknet worden; das in ihr enthaltene Diazomethan entsprach ca. 12 Mol-äquivalenten). Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde zunächst eine halbe Stunde bei 0° belassen, hierauf allmählich auf Zimmertemperatur gebracht und 16 Stunden weiter so stehen gelassen. Hierauf wurde filtriert und die klare Lösung im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft, worauf bald Krystallisation einsetzte. Diese wurde durch vorsichtigen Pentanzusatz, bis zur beginnenden Trübung, möglichst vervollständigt. Die abgenutzten Krystalle wurden mit Äther-Pentan gewaschen. Sie wogen 270 mg. Aus der Mutterlauge wurden noch 40 mg erhalten von demselben Aussehen. Das Produkt stellt hellgelbe Blättchen dar, die bei ca. 148—150° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

1.626 mg Subst. gaben 0,111 cm³ N₂ (23°, 718 mm)

C₂₃H₃₂O₃N₂ Ber. N 7,29 Gef. N 7,43%

Das Produkt wird in 80-proz. Alkohol von Digitonin nicht gefällt. Die Mutterlauge enthält kleine Mengen des analogen 21-Chlorketons, kann aber nicht nur zur Herstellung dieses Stoffes, sondern auch für die Bereitung des 3-Oxy-21-diazoketons noch benützt werden.

Δ⁵-3-Oxy-21-diazo-pregnen-20-on (XIV).

270 mg Δ⁵-3-Acetoxy-21-diazo-pregnen-20-on wurden in 8 cm³ Methanol eingetragen und mit 4 cm³ einer 5-proz. methylalkoho-

¹⁾ Langes Kochen mit wenig Wasser enthaltendem Eisessig ergibt die 3-Acetoxy-ätio-cholensäure.

lischen Lösung von Kaliumhydroxyd (entspricht 200 mg KOH = 4 Mol) bei Zimmertemperatur vermischt. Unter gelegentlichem Umschütteln war die Substanz nach ca. 20 Minuten in Lösung gegangen; die Mischung blieb im ganzen 6 Stunden stehen. Nach Wasserezusatz wurde die Hauptmenge Methanol im Vakuum entfernt, die ausgefallene Krystallmasse in Äther aufgenommen und gut mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Lösung mit Sulfat wurde die Hauptmenge des Äthers auf dem 50° warmen Wasserbad, der Rest im Vakuum entfernt. Der Rückstand, ca. 255 mg, stellte eine hellgelbe Krystallmasse dar, die für weitere Umsetzungen nicht mehr besonders gereinigt werden muss. Der Smp. lag bei 137—142° unter Zersetzung. Eine Probe wurde zur Reinigung aus Äther, durch Einengen und Zusatz von Pentan, umkrystallisiert und in glänzenden hellgelben Körnern vom Smp. 144° korr. unter Zersetzung erhalten. Das Produkt gibt mit Digitonin in 80-proz. Alkohol momentan eine dichte Fällung.

Δ⁵-3-Acetoxy-21-oxy-pregnen-20-on (VIII).

285 mg 3-Acetoxy-21-diazo-pregnen-20-on (VII) vom Smp. 150—153° korr., Zersetzung, wurden in 4 cm³ reinstem Dioxan bei Zimmertemperatur gelöst und mit 3 cm³ 2-n. Schwefelsäure versetzt; die Stickstoffabspaltung begann sofort und war nach kurzem Wärmen auf ca. 40° bald beendet. Im ganzen wurden ca. 20 cm³ Gas abgespalten. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals gründlich mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit Wasser und etwas Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der bei 116—140° schmelzende Rückstand wurde aus Äther durch Einengen umkrystallisiert. Das Produkt schmolz dann noch nicht ganz scharf bei 149—156° korr. und gab mit Digitonin keine Fällung. Eine in Methanol gelöste Probe reduzierte alkalische Silberdiamminlösung stark. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert, der Schmelzpunkt war nicht schärfer.

2,830 mg Subst. gaben 7,65 mg CO₂ und 2,33 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ (374,27) Ber. C 73,74 H 9,17%

Gef. „ 73,72 „ 9,21%

Verseifung zum Dioxyketon (XI). 70 mg des obigen 3-Acetoxy-21-oxy-pregnen-20-ons wurden in 3 cm³ Methanol und 0,15 cm³ konzentrierter reiner Salzsäure 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol weggekocht (zur Zerstörung von eventl. entstandenen Methyl-lactoliden) und hierauf im Vakuum zur Trockne gebracht. Aus wenig Aceton wurden durch Zusatz von Wasser Krystalle erhalten, die bei 100—160° schmolzen und offenbar Krystallwasser enthielten. Sie wurden im Hochvakuum sublimiert, wobei ein relativ grosser Rückstand verblieb, der schwer in Wasser, Methanol und Aceton, jedoch leicht in

Benzol löslich war. Das Sublimat gab aus Aceton unter Zusatz von Äther Blättchen, die aber noch unscharf bei 139—159° schmolzen. Auf eine vollständige Reinigung wurde verzichtet, da dasselbe Produkt einfacher aus (XIV) zu erhalten ist und inzwischen nicht weiter benützt wurde. Eine Probe von 16 mg wurde versuchsweise mit 100 mg wasserfreiem Kupfersulfat, 100 mg Methanol und 500 mg Aceton 48 Stunden auf der Maschine geschüttelt, das gesuchte Monoaceton-methyl-lactolid konnte jedoch nicht erhalten werden. Das Endprodukt schmolz wie die Ausgangssubstanz und bei Zusatz von stark alkalischer Silberdiamminlösung zur Lösung in wenig reinstem Methanol gab es wie diese bei Zimmertemperatur nach wenigen Sekunden eine starke Schwärzung.

Δ⁵-3-Acetoxy-21-chlor-pregnen-20-on (IX).

160 mg *Δ⁵-3-Acetoxy-21-diazo-pregnen-20-on* wurden in wenig absolutem Äther aufgenommen und mit der Lösung von trockenem Salzsäuregas in absolutem Äther bei 0° versetzt. Die Gasentwicklung war nach 10 Minuten vollständig beendet. Es wurde zunächst ohne Vakuum die Hauptmenge des Äthers abdestilliert und hierauf im Vakuum vollständig getrocknet. Der Rückstand krystallisierte bald und zeigte einen rohen Smp. von 139—149°. Aus Äther-Pentan wurden flache Nadeln erhalten, die noch nicht scharf gegen 153° schmolzen, aus wenig absolutem Alkohol resultierten farblose schöne Nadeln, die bei 157—158° korr. recht scharf schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert. Das Produkt wird von Digitonin nicht gefällt, reduziert aber alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur allmählich stark.

3,901 mg Subst. gaben 10,06 mg CO₂ und 2,94 mg H₂O

6,428 mg Subst. gaben 2,558 mg AgCl

C₂₃H₃₃O₃Cl (392,72) Ber. C 70,28 H 8,49 Cl 9,05%

Gef. „ 70,33 „ 8,43 „ 9,84%

Δ⁵-3-Oxy-21-chlor-pregnen-20-on (XII).

100 mg des obigen rohen acetylierten Chlorketons (IX) vom Smp. 139—149° wurden in 2 cm³ absolutem Alkohol nach Zusatz von 4 Tropfen konz. Salzsäure 1 Stunde unter Rückfluss gekocht (Schliffkolben). Nach dem vollständigen Einengen im Vakuum wurde der Rückstand aus Äther-Pentan umkrystallisiert, im Hochvakuum bei 0,02 mm und 180° Badtemperatur sublimiert und aus wenig Alkohol in schönen Nadeln erhalten, die bei 162—164° schmolzen. Das Produkt gibt mit Digitonin in 80-proz. Alkohol sofort eine dichte Fällung. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert.

3,779 mg Subst. gaben 9,94 mg CO₂ und 2,93 mg H₂O

5,158 mg Subst. gaben 2,25 mg AgCl

C₂₁H₃₁O₂Cl (350,71) Ber. C 71,85 H 8,93 Cl 10,12%

Gef. „ 71,74 „ 8,68 „ 10,79%

Die nicht mehr krystallisierenden Mutterlaugen des Diazoketons (VII) können mit besonders guter Ausbeute zur Bereitung dieses gut krystallisierenden Stoffes verwertet werden.

Die beiden Chlorketone (IX) und (XII) reduzieren ammoniakalische Silbersalzlösung in der Kälte stark, wobei die Schwärzung aber erst nach 1—2 Minuten intensiv wird.

Δ^4 -21-Chlor-pregnen-3,6,20-trion (XIII).

42 mg Δ^5 -3-Oxy-21-chlor-pregnen-20-on wurden mit 2,3 cm³ einer 1-proz. Lösung von Chromtrioxyd in reinstem Eisessig gelöst und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Entfernung des Eisessigs im Vakuum bei 30° Badtemperatur wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser und Soda gewaschen, getrocknet und stark eingengt. Nach einigem Stehen schieden sich körnige Krystalle aus, die durch Dekantieren mit etwas Äther gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 195—216°. Zur Reinigung wurde im Hochvakuum bei 0,01 mm und 190° Badtemperatur sublimiert und aus wenig Aceton umkrystallisiert. Es wurden hellgelbe, glänzende Spiesse oder Körner erhalten, die bei 215—220° korr. schmolzen. Die Ausbeute betrug ca. 8 mg. Der Stoff erwies sich als chlorhaltig, er reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung bei Zimmertemperatur.

3,142 mg Subst. gaben 7,97 mg CO₂ und 2,10 mg H₂O

C₂₁H₂₇O₃Cl (362,68) Ber. C 69,48 H 7,52%

Gef. „ 69,20 „ 7,48%

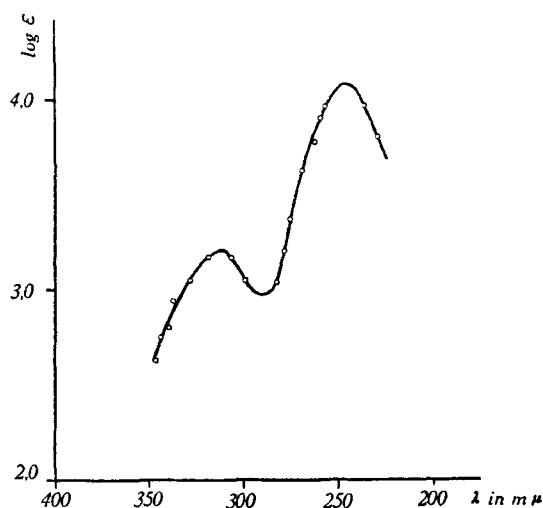


Fig. 1.

Δ^4 -21-Chlor-pregnen-3,6,20-trion(XIII) in Alkohol

Das U. V.-Absorptions-spektrum¹⁾ ist demjenigen des Δ^4 -Cholesten-3,6-dions sehr ähnlich. Die Hauptbande ist fast identisch, die ins Sichtbare reichende Vorbande dagegen höher als bei letzterem.

Δ^5 -3-Oxy-21-acetoxy-pregnen-20-on (XVI).

207 mg Δ^5 -3-Oxy-21-diazo-pregnen-20-on (XIV) wurden mit 2 cm³ reinstem Eisessig vermischt und bis zur Beendigung der Gasabspaltung auf 95° erwärmt, was nach 30 Minuten der Fall war. Beim Abkühlen erstarrte die Mischung zu einem Brei von Krystallnadeln. Diese wurden abgenutscht und mit einer Mischung von Äther und Pentan nachgewaschen. Das Produkt stellte farblose Nadeln dar, die bei ca. 80° opak wurden und bei 179—182° korr. schmolzen. Aus der Mutterlauge wurde durch starkes Einengen noch eine weitere Menge derselben Reinheit gewonnen, insgesamt 150 mg. Für die Analyse wurde aus wenig Aceton umkrystallisiert und mit Äther gewaschen. Die farblosen Nadeln wurden bereits beim Liegen an der Luft opak und schmolzen bei 184—185° korr. Sie wurden im Hochvakuum frisch sublimiert.

4,115 mg Subst. gaben 11,11 mg CO₂ und 3,37 mg H₂O
 $C_{23}H_{34}O_4$ (374,27) Ber. C 73,74 H 9,17%
 Gef. „ 73,64 „ 9,16%

Δ^5 -3-Oxy-21-benzoxy-pregnen-20-on.

60 mg Diazoketon (XIV) wurden in 0,3 cm³ reinstes Dioxan eingerührt, mit 150 mg Benzoessäure versetzt und während 45 Minuten auf 120° erwärmt, worauf die Stickstoffentwicklung beendet war. Die Mischung wurde mit Äther verdünnt, mit Wasser und Soda neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, worauf sich bald kugelige Aggregate bildeten, die einen unscharfen Smp. 140—148° zeigten. Das Produkt wurde aus Aceton-Methanol umkrystallisiert. Die Krystalle enthielten offenbar Lösungsmittel, sie schmolzen immer unscharf bei 120—140°, die Schmelze erstarrte hierauf zu Körnern, die dann bei 171—173° korr. schmolzen.

Δ^4 -3-Keto-21-acetoxy-pregnen-20-on (XVII) (Desoxy-cortico-steron-acetat, 21-Acetoxy-progesteron).

205 mg Δ^5 -3-Oxy-21-acetoxy-pregnen-20-on (XVI) wurden in 1 cm³ reinstem Chloroform gelöst und bei 0° mit 90 mg Brom (= 28,6 mm³) in Chloroform gelöst versetzt. Die letzten Tropfen der Bromlösung verursachten eine geringe bleibende Gelbfärbung. Das Chloroform wurde im Vakuum entfernt und der harzige Rückstand

¹⁾ Diese, wie die folgenden Aufnahmen verdanke ich wiederum der Freundlichkeit von Hrn. Privatdozent Dr. H. Mohler, Zürich. Zur Berechnung vgl. die Kurven in der 10. Mitteilung, Helv. **20**, 953 (1937).

mit der Lösung von 150 mg Chromtrioxyd in 7,5 cm³ reinstem Eisessig vermischt über Nacht bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde mit viel Wasser versetzt und viermal mit frisch destilliertem Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen und nach Zusatz von 500 mg Zinkstaub und 500 mg Natriumacetat unter dauerndem Schütteln auf dem Wasserbad eingedampft, bis aller Äther entfernt war. Zum Rückstand wurde noch 3 cm³ Eisessig zugefügt und die Mischung 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Entfernung der Hauptmenge des Eisessigs im Vakuum wurde mit Äther verdünnt, filtriert und die klare Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Sodalösung neutralgewaschen, mit Sulfat getrocknet und eingedampft. Der nach Vertreiben des Äthers verbliebene Rückstand krystallisierte bald, wurde aber zur sicheren Vervollständigung der Umlagerung nochmals mit 3 cm³ Eisessig versetzt und 3 Minuten auf freier Flamme zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung der Hauptmenge des Eisessigs im Vakuum wurde wieder in Äther aufgenommen und neutralgewaschen. Die getrocknete Ätherlösung wurde auf ein kleines Volum eingeeengt, worauf bald Krystallisation einsetzte, die durch Pentanzusatz möglichst vervollständigt wurde. Es wurden Nadeln erhalten, die bei 156—161° korr. schmolzen. Sie lassen sich mit sehr geringen Verlusten wie folgt umkrystallisieren: man löst in Aceton und dampft rasch im Vakuum zur Trockne ein. Der harzige Rückstand wird in Äther gelöst, bevor er krystallisiert, worauf sich sehr bald dicke Nadeln oder Körner abzuschcheiden beginnen. Das Produkt schmilzt dann aber meist ebenfalls nicht scharf. Zur völligen Reinigung wurde im Hoch-

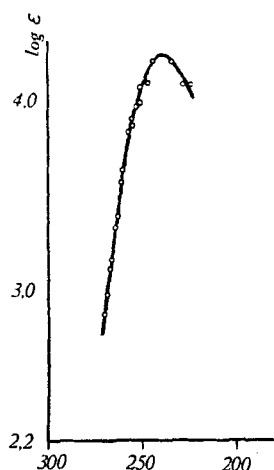


Fig. 2.

Desoxy-cortico-steron-acetat
in Alkohol

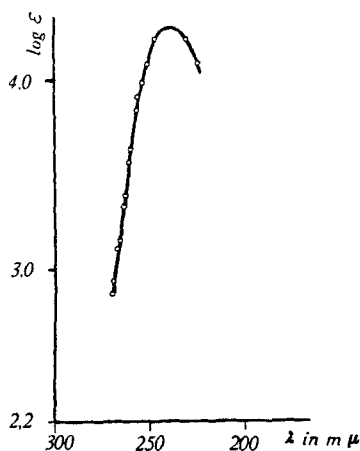


Fig. 3.

Desoxy-cortico-steron
in Alkohol

vakuum bei 0,02 mm und 190° Badtemperatur sublimiert, aus wenig Aceton umkrystallisiert und mit Äther gewaschen. Es resultierten farblose, feine Nadeln, die schon an der Luft opak wurden und bei 157—159° korr. schmolzen. Zur Analyse wurde frisch im Hochvakuum sublimiert.

3,303 mg Subst. gaben 8,87 mg CO₂ und 2,56 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ (372,25) Ber. C 74,14 H 8,67%

Gef. „ 73,25 „ 8,67%

Als spez. Drehung wurde $[\alpha]_D^{19} = +177 \pm 4^\circ$ (c = 1 in absolutem Alkohol) gefunden. Das Produkt ist leicht löslich in Benzol, Alkohol und Essigester, beträchtlich in Aceton, ziemlich schwer in Äther und fast unlöslich in Petroläther. Da es in Wasser und stark verdünntem Alkohol recht schwer löslich ist, wurden für die biologischen Versuche meist Öl-Lösungen verwendet. Diese wurden so bereitet, dass man die in Benzol oder Aceton gelöste Substanz mit Olivenöl vermischt und hierauf das flüchtige Lösungsmittel im Vakuum entfernt¹⁾. Die Substanz zeigt das typische U. V.-Absorptionsspektrum der α, β -ungesättigten Ketone und reduziert alkalische Silberlösung bei Zimmertemperatur.

*Δ^4 -3-Keto-21-oxy-pregnen-20-on (II) (Desoxy-cortico-steron,
21-Oxy-progesteron).*

40 mg Desoxy-cortico-steron-acetat (XVII) wurden in 2 cm³ absolutem Alkohol, 2 cm³ Wasser und 0,2 cm³ reinster konz. Salzsäure 40 Minuten in einem Kölbchen mit aufgeschliffenem Kühler unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde der Alkohol bis zur beginnenden Trübung abgedampft, worauf sich allmählich tafelige Krystalle abschieden, die bei ca. 105° opak wurden und bei 138—140° schmolzen. Zur Reinigung wurden sie im Hochvakuum bei 0,01 mm und 190° Badtemperatur sublimiert und wie folgt umkrystallisiert: Es wurde in wenig Aceton gelöst und im Vakuum rasch eingedampft. Der verbleibende dicke Syrup wurde in Äther gelöst, worauf rasch Krystallisation eintrat. Nach zweimaliger Wiederholung wurden farblose Platten vom Smp. 141—142° korr. erhalten. Diese zeigten in lufttrockenem Zustand eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{22} = +178^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,5 in absolutem Alkohol). Die Ausbeute betrug 20 mg. Zur Analyse wurde im Hochvakuum direkt im Platinschiffchen zunächst bei 120° getrocknet und dann im Hochvakuum geschmolzen. Die

¹⁾ Die Lösungen wurden meist so bereitet, dass 2 mg Substanz pro cm³ enthalten war. Die nötige Tagesdosis wird bei Öllösungen dann zweckmässig in zwei Injektionen verabreicht, da die Öllösungen sonst schlecht vertragen werden. Bei einer Versuchsserie von 6 Ratten wurden beispielsweise total 3,6 mg pro Ratte verabreicht (auf 3 Tage verteilt statt wie üblich auf 4 Tage). Von diesen reagierten bei der Prüfung nach *Everse-de Fremery* 5 positiv.

Abnahme betrug 5,8%, die aber wahrscheinlich grösstenteils durch Sublimationsverluste hervorgerufen ist.

3,655 mg Subst. gaben 10,19 mg CO₂ und 2,91 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₃ (330,24) Ber. C 76,30 H 9,16%

Gef. „ 76,04 „ 8,91%

Die Substanz ist in Alkohol und Aceton sehr leicht löslich, ziemlich schwer in Äther und Wasser. Sie zeigt das charakteristische U. V.-Absorptionsspektrum der α , β -ungesättigten Ketone (vgl. Kurve, S. 1177). Versetzt man eine in reinem Methanol gelöste Probe mit stark alkalischer Silberdiamminlösung, so tritt bei Zimmertemperatur in wenigen Sekunden Schwärzung ein.

Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung Privatdozent Dr. M. Furter) von Hrn. Dr. H. Gysel durchgeführt.

Laboratorium für organische Chemie
Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

143. Synthèse d'hydrocarbures ramifiés à longue chaîne

par Kurt H. Meyer et Paul Streuli.

(2. IX. 37.)

Différentes recherches physico-chimiques nécessitent des hydrocarbures aliphatiques ramifiés à longue chaîne.

Plusieurs auteurs ont déjà travaillé à la synthèse de ces corps. Les premières substances de ce genre, comme le 2, 11-diméthyl-dodécane et le 2, 19-diméthyl-eicosane, ont été obtenues par Landa et A. Kejvan¹). H. Suida et R. Planckh²) employèrent la palmitone comme substance originelle, la transformèrent par la méthode de Grignard en alcool tertiaire et réduisirent ce dernier en hydrocarbure. Ainsi ils obtinrent le 16-méthyl-hentriacontane, le 16-butyl-hentriacontane et le 16-cétyl-hentriacontane. Mais les rendements, surtout dans le cas du 16-cétyl-hentriacontane étaient très faibles (2%)

H. Staudinger et W. Kern³) partirent de la stéarone et obtinrent par la même méthode que Suida le 18-éthyl-pentatriacontane et le 18-phényl-pentatriacontane. D'autre part Staudinger synthétisa l'éther diméthylique de l'acide dicétyl-malonique à partir de l'éther diméthyl-malonique, du sodium et du bromure de cétyle, ainsi que l'éther méthylique de l'acide dicétyl-acétique à partir de l'acide dicétyl-malonique par élimination de bioxyde de carbone.

G. M. Robinson⁴) a élaboré une nouvelle méthode de synthèse d'acides gras à longue chaîne en traitant des acides gras bromés par l'éther acétyl-acétique sodé. Les chaînes obtenues ne dépassent pourtant pas 30 atomes de carbone.

Nous avons suivi une autre méthode de synthèse, dont le rendement est satisfaisant et qui peut s'appliquer d'une manière générale⁵).

¹) Coll. Trav. Chim. Tchécosl. 3, 376 (1931).

²) B. 66, 1445 (1933).

³) B. 66, 373 (1933).

⁴) Soc. 1934, 1543.

⁵) Pour plus de détails voir P. Streuli, Thèse, Genève, 1937.