

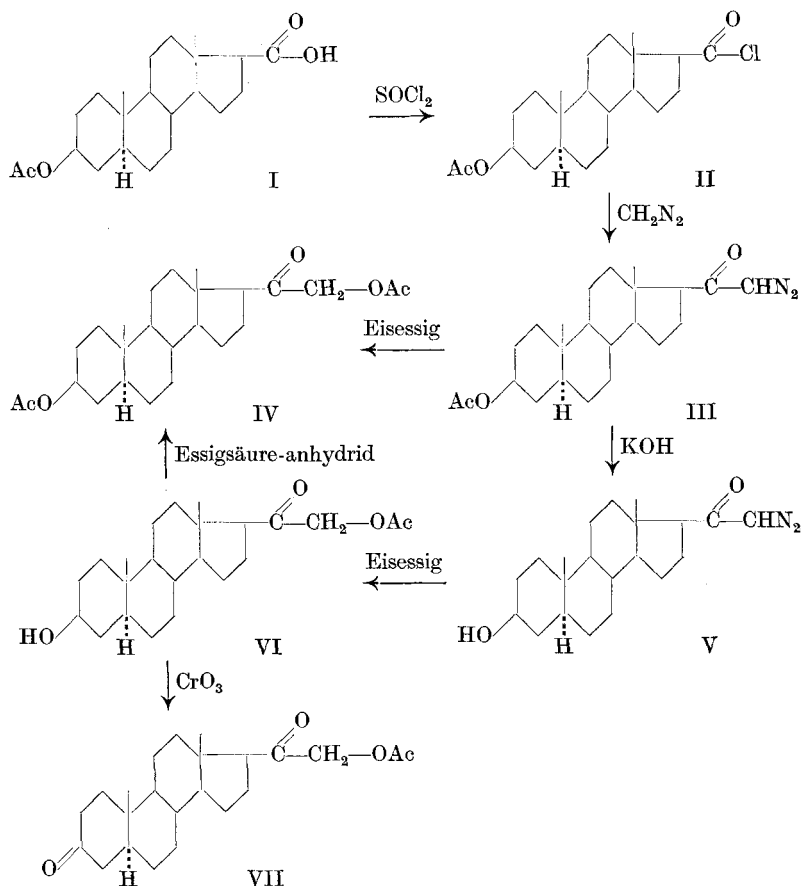
147. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe
(28. Mitteilung¹⁾)

Allo-pregnan-diol-(3,21)-on-(20)-diacetat und Allo-pregnan-ol-(21)-dion-(3,20)-acetat

von T. Reichstein und J. v. Euw.

(28. VIII. 39.)

Für Vergleichszwecke wurden die im Titel genannten Verbindungen (IV) und (VII) benötigt. Sie wurden aus 3 (β)-Acetoxy-ätiolallo-cholansäure (I)²), in Analogie zur seinerzeit beschriebenen Bereitung des Desoxy-corticosterons³), wie folgt hergestellt:



¹⁾ 27. Mitteilung Helv. **22**, 1124 (1939).

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

³⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1164 (1937).

Die Literatur zur Methodik ist früher¹⁾ mitgeteilt worden. Die Säure (I) wurde ins Säurechlorid übergeführt, und dieses lieferte durch Umsetzung mit überschüssigem Diazomethan in guter Ausbeute das 21-Diazo-allo-pregnanolon-acetat (III). Durch Erwärmen mit reinem Eisessig wird die Diazogruppe durch den Acetoxyrest ersetzt, und es entsteht (IV). Verseift man das Diazoketon (III) vorher vorsichtig in alkalischer Lösung, so wird das freie Diazo-allo-pregnanolon (V) erhalten, das mit Eisessig das in 21-Stellung partiell acetylierte Allo-pregnan-diol-(3,21)-on-(20) (VI) liefert, das mit Chromsäure zum Allo-pregnan-ol-(21)-dion-(3,20)-acetat (VII) oxydiert werden kann. Die Produkte (IV), (VI) und (VII) zeigen gegenüber alkalischer Silber-diammin-Lösung starkes Reduktionsvermögen bei Zimmertemperatur.

Wir danken der *Gesellschaft für chemische Industrie*, Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen und der *N. V. Organon*, Oss, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

21-Diazo-allo-pregnan-ol-(3)-on-(20)-acetat (III).

4,5 g 3-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure (Smp. 247° korr.) wurden bei 0° mit 23 cm³ reinstem Thionylchlorid vermischt und 16 Stunden bei 5° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, in wenig absolutem Benzol gelöst und nochmals gut evakuiert. Der Rückstand wurde in 50 cm³ absolutem Äther gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss in eine trockene, auf -10° abgekühlte ätherische Diazomethanlösung eingegossen, die aus 15 g Nitrosomethyl-harnstoff bereitet worden war. Es wurde zunächst 3 Stunden bei 0°, dann unter weiterem Feuchtigkeitsausschluss 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde vorsichtig abdestilliert, bis der Überschuss des Diazomethans entfernt war. Dann wurde von flockigem Material abfiltriert und die Lösung im Vakuum ganz eingedampft. Der Rückstand wog 5,5 g und krystallisierte sofort. Das Produkt war leicht löslich in Äther und liess sich aus Äther-Pentan umkrystallisieren. Am besten wurde es jedoch aus Methanol unter Zusatz von 5% Wasser rein erhalten. Es schmolz dann bei 134—134,5° korr. unter Zersetzung. Für die weiteren Umsetzungen kann jedoch direkt das Rohprodukt verwendet werden.

21-Diazo-allo-pregnan-ol-(3)-on-(20) (V).

5,5 g 21-Diazo-allo-pregnanolon-acetat (III) wurden mit der Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd in 5 cm³ Wasser und 250 cm³ Methanol vermischt und unter gelegentlichem Umschwenken vier Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurden 300 cm³ Wasser zugesetzt und das Methanol im Vakuum entfernt.

¹⁾ M. Steiger, T. Reichstein, *Helv.* **20**, 1164 (1937).

Das ausgefallene Diazoketon wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, wobei wenig dunkel gefärbte Flocken ungelöst zurückblieben. Die ätherische Lösung wurde sechsmal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, zunächst auf dem Wasserbad und zum Schluss im Vakuum ganz eingedampft. Es verblieb ein krystalliner Rückstand, der bei 170—172° korr. unter Zersetzung schmolz.

21-Acetoxy-allo-pregnan-ol-(3)-on-(20) (VI).

4,2 g 21-Diazo-allo-pregnanolon (V) (Rohprodukt) wurden gut im Hochvakuum getrocknet und mit 40 cm³ reinstem Eisessig auf 95—100° erwärmt. Nach einer halben Stunde hatten sich 300 cm³ Stickstoff entwickelt, und die Gasabspaltung war beendet. Dann wurde abgekühlt und im Vakuum bei 40° Badtemperatur stark eingengt. Es schieden sich feine Nadeln ab, die abgenutscht und mit etwas Äther gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 195—200° korr. und wogen 1,3 g. Die Mutterlauge wurde ganz eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Pentan umkrystallisiert. Das Produkt krystallisiert aus diesem Lösungsmittel in Blättchen. Es wurden 0,9 g erhalten, die denselben Schmelzpunkt zeigten. Weitere 0,45 g liessen sich noch durch Hochvakuum-Sublimation der Mutterlaugen gewinnen. Total war die Ausbeute somit 2,65 g. Die ganze Menge wurde einmal aus Methanol umkrystallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten wurden, die bei 202—204° korr. schmolzen. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 120° getrocknet und bis zur Verbrennung im Vakuum eingeschmolzen aufbewahrt.

4,903 mg Subst. gaben 13,19 mg CO₂ und 4,20 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376,50)	Ber. C 73,37	H 9,64%
	Gef. „ 73,36	„ 9,58%

Allo-pregnan-diol-(3,21)-on-(20)-diacetat (IV).

100 g des obigen Mono-acetates (VI) wurden mit 1,5 cm³ trockenem Pyridin und 1 cm³ Essigsäure-anhydrid gelöst und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und neutral gewaschen. Die Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Pentan versetzt. Es schieden sich feine Blättchen aus, die bei 151—153° korr. schmolzen. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkrystallisiert, wobei Nadeln erhalten wurden, die bei 151—152,5° korr. schmolzen, aber schon bei 90—100° opak wurden. Es wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 105° getrocknet.

4,483 mg Subst. gaben 11,77 mg CO₂ und 3,70 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₅ (418,55)	Ber. C 71,74	H 9,15%
	Gef. „ 71,63	„ 9,24%

Dasselbe Produkt wird erhalten, wenn das acetylierte Diazoketon (III) direkt mit Eisessig verkocht wird.

Allo-pregnan-ol-(21)-dion-(3,20)-acetat (VII).

200 mg Mono-acetat (VI) wurden mit der Lösung von 150 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ reinem Eisessig vermischt und vier Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde bei 30° Badtemperatur im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Sulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt schmolz bei 196—198°. Es wurde aus wenig Methanol umkrystallisiert und gab dabei feine Nadeln, die bei 197—199° korr. schmolzen. Die Mischprobe mit dem sehr ähnlich schmelzenden Ausgangsmaterial schmolz bei 180—196°.

Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 105° getrocknet.

4,727 mg Subst. gaben 12,75 mg CO₂ und 3,90 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,55 „ 9,24%

Die Mikroanalysen wurden in der mikroanal. Abteilung der *Gesellschaft für chem. Industrie* Basel, unter der Leitung von Hrn. Dr. H. Gysel ausgeführt.

Pharmaz. Anstalt der Universität Basel.

148. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe

(29. Mitteilung¹⁾)

Einwirkung von Bleitetra-acetat auf Allopregnanolon-acetat, Pregnenolon-acetat und Progesteron

von T. Reichstein und C. Montigel²⁾.

(28. VIII. 39.)

Veranlassung zu dieser Mitteilung, die als vorläufig anzusehen ist, gibt uns das Erscheinen des Englischen Patentes 502474 der *I. G. Farbenindustrie A.G.*, sowie die Mitteilung von *Ehrhart* und Mitarbeitern³⁾.

Nach *Dimroth* und *Schweizer*⁴⁾ gelingt es, in Ketone eine oder zwei Acetoxygruppen in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe einzuführen, wenn man sie mit Bleitetra-acetat in Eisessiglösung erwärmt.

¹⁾ 28. Mitteilung siehe *Helv.* **22**, 1209 (1939).

²⁾ Auszug aus der Diss. *C. Montigel*, die demnächst erscheint.

³⁾ *G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller, Z. angew. Ch.* **52**, 363 (1939).

⁴⁾ *O. Dimroth, R. Schweizer, B.* **56**, 1375 (1923).