

9. Über Steroide und Sexualhormone.

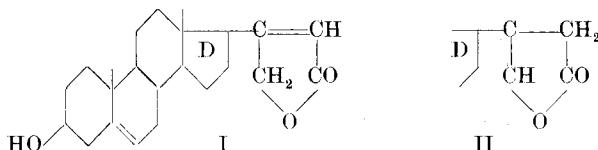
(75. Mitteilung¹).

Herstellung des $\Delta^{20,22}$ - $3\beta,21$ -Dioxy-nor-allocholensäure-lactons

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst.

(25. XII. 41.)

In einer früheren Abhandlung dieser Reihe haben wir die Synthese des $\Delta^{5,6;20,22}$ - $3\beta,21$ -Dioxy-nor-choladiensäure-lactons (I) beschrieben, das auf Grund seines U.V.-Absorptionsspektrums als α,β -ungesättigtes Lacton formuliert wurde²). In der Zwischenzeit sind nun verschiedene Anhaltspunkte dafür gewonnen worden, dass auch den natürlichen Digitalisgeninen die Konstitution von α,β - und nicht wie früher allgemein angenommen, von β,γ -ungesättigten Lactonen (II) zukommt³)⁴).



Zur Entscheidung dieser Frage dürfte vor allem den U.V.-Absorptionsspektren die grösste Bedeutung zukommen. Wir haben vor kurzem⁴) die von uns gemessene U.V.-Absorptionskurve des Acetates vom Lacton (I) mit Kurven von Periplogenin und Strophanthidin verglichen, wie sie von *Elderfield* und Mitarbeitern³) angegeben sind. Die Übereinstimmung war recht gut, wenn auch die von beiden Arbeitskreisen gefundenen Maxima, 223 m μ bzw. 218 m μ eine kleine Differenz zeigten. In Anbetracht der Schwierigkeiten, die den Absorptionsmessungen in diesem sehr kurzweligen Bereich entgegenstehen, haben wir nun die Absorptionsspektren von zwei uns zur Verfügung stehenden natürlichen Geninen selbst aufgenommen. Gleichzeitig wurden unter vergleichbaren Verhältnissen die Absorptionskurven einiger unserer synthetischen Lactone erneut bestimmt. Wie Figur A zeigt, liegen nun die Maxima von Strophanthidin, Digoxigenin-diacetat, und von $\Delta^{20,22}$ - 3β -Acetoxy-21-oxy-nor-allocholensäure-lacton (Acetat von III) bei genau identischen Wellenlängen (ziemlich genau bei 220 m μ). Die Kurven von zwei weiteren synthe-

¹) 74. Mitt. Helv. **25**, 65 (1942).

²) Ruzicka, Reichstein und Fürst, Helv. **24**, 76 (1941).

³) Paist, Blout, Uhle und Elderfield, J. org. Chem. **6**, 280 (1941).

⁴) Ruzicka, Plattner und Fürst, Helv. **24**, 716 (1941).

tischen Verbindungen, des 14-Desoxy-digitoxigenins¹⁾ und des Acetats von (I), deckten sich so genau mit derjenigen des Strophanthidins, dass sie in Fig. A nicht aufgenommen werden konnten²⁾.

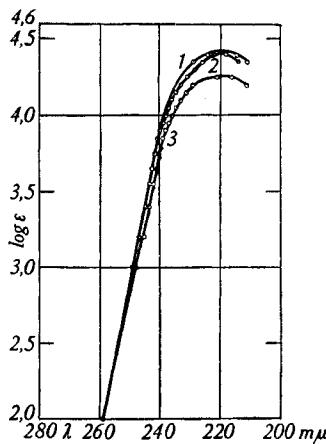


Fig. A.

- Kurve 1. $\Delta^{20,22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}21\text{-oxy-nor-allocholensäure-lacton}$
(Acetat von III).
„ 2. Strophanthidin und $\Delta^{5,6;20,22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}21\text{-oxy-nor-choladiensäure-lacton}$ (Acetat von I).
„ 3. Digoxigenin-diacetat.

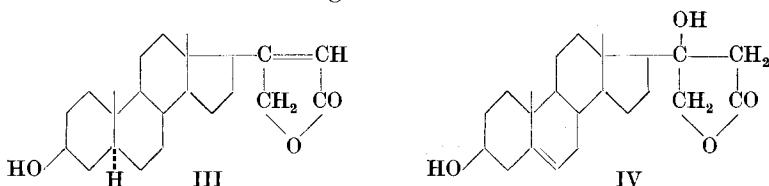
Bei der Umsetzung von $\Delta^{5,6}\text{-}3,21\text{-Diacetoxy-pregnanon}$ mit Bromessigester entsteht neben dem $\Delta^{5,6;20,22}\text{-}3\text{-Acetoxy-nor-choladiensäure-lacton}$ (Acetat von I) ein um ein Mol Wasser reicheres Produkt, das bereits in unserer ersten Abhandlung³⁾ beschrieben und als 3-Mono-acetat des Dioxy-lactons (IV) formuliert worden ist. Wir haben jetzt die Wasserabspaltung aus dieser Verbindung untersucht. Durch längeres Kochen mit Acetanhydrid erhält man praktisch reines Acetat des α, β -ungesättigten Lactons (I). Durch diese Umsetzung ist das Dioxy-lacton (IV) erstmals in Beziehung zum Lacton (I) gebracht worden, und seine Konstitution als 20-Oxy-Derivat scheint damit gesichert. Diese Erfahrungen ermöglichen eine Vereinfachung der Aufarbeitung der Umsetzung nach *Reformatsky*. Sofern auf die Herstellung des Lactons (I) hingearbeitet wird, kann das rohe Reaktionsprodukt direkt mit Essigsäure-anhydrid dehydratisiert werden, worauf das Acetat des Lactons (I) relativ leicht rein zu gewinnen ist.

Da die Wasserabspaltung aus (IV) zum α, β -ungesättigten Lacton (I) führt, ergab sich anderseits die Möglichkeit, aus dem Acetat des Dioxy-lactons (IV)⁴⁾ zum $\Delta^{20,22}\text{-}3\beta,21\text{-Dioxy-nor-allocholensäure-}$

¹⁾ Vgl. die vorhergehende Abhandlung.

²⁾ Die Abweichungen der $\log \epsilon$ aller Kurven dürften fast innerhalb der Fehlergrenzen liegen. ³⁾ Helv. **24**, 76 (1941). ⁴⁾ Helv. **24**, 80, 82 (1941).

lacton (III) zu gelangen. Mit diesem Ziele wurde das $\Delta^{5,6}$ - 3β -Acetoxy-20,21-dioxy-nor-cholensäure-lacton (Acetat von IV) mit Platindioxyd in Eisessig hydriert. Dabei entstand das Acetat eines gesättigten Dioxy-lactons, dem auf Grund der bekannten Hydrierungsregeln die Konstitution eines 3β -Acetoxy-20,21-dioxy-nor-allocholansäure-lactons zukommen muss. Das vollständig gesättigte Produkt schmolz bei 260—263° und liess sich durch Behandlung mit Essigsäure-anhydrid unter Wasserabspaltung in eine Verbindung vom Smp. 192—194°, das Acetat des α , β -ungesättigten Lactons (III) überführen. Das U.V.-Absorptionsspektrum dieser Verbindung ist weiter oben bereits erwähnt (Figur A, Kurve 1); es schliesst sich demjenigen der anderen Lactone aufs engste an.



Durch saure Verseifung geht das Acetat vom Smp. 194° in das freie Oxy-lacton III über, welches bei 248—250° schmilzt. Das $\Delta^{20,22}$ - 3β ,21-Dioxy-nor-allocholensäure-lacton (III) ist ein Isomeres des in einer vorhergehenden Abhandlung¹⁾ beschriebenen 14-Desoxy-digitoxigenins. Es steht zu diesem in der gleichen Beziehung wie Cholestanol zu epi-Koprostanol. Über die Herstellung der beiden weiteren Isomeren mit epi-Cholestanol- bzw. Koprostanol-Typus wird später berichtet.

Der Rockefeller Foundation in New York und der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

Herstellung des $\Delta^{5,6;20,22}$ - 3β -Acetoxy-21-oxy-nor-choladiensäure-lactons (Acetat von I)³⁾.

Zu 4,0 g Pregnenon-diol-diacetat und 6 g Zinkflitter (*Kahlbaum*) wurden 70 cm³ absolutes thiophenfreies Benzol zugegeben. Dann wurden zum völligen Trocknen der Ausgangsmaterialien etwa 10 cm³ Benzol abdestilliert, 12 g Bromessigester zugegeben und nochmals Benzol (4 cm³) abdestilliert, bis die Reaktion kräftig in Gang kam. Sie dauerte etwa 10 Minuten an. Dann wurde 0,2 cm³ absoluter Alkohol zugegeben, wodurch die Reaktion erneut belebt wurde. Unter zeitweiligem Alkoholzusatz (total 2 cm³) wurde das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten am Rückfluss im Ölbad gekocht. Nun wurde vom

¹⁾ Helv. **25**, 65 (1942).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind in evakuierten Röhrchen bestimmt und korrigiert.

³⁾ Vgl. dazu Helv. **24**, 79 (1941).

unveränderten Zink abfiltriert, das Zink mehrmals mit total 150 cm³ absolutem Alkohol ausgekocht, erneut abfiltriert und mit heissem Dioxan nachgewaschen. Die klaren, gelben Filtrate wurden vereinigt, mit 150 cm³ 2-n. Salzsäure versetzt und 1½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei Benzol und der grösste Teil des Alkohols abdestillierten. Nach dem Erkalten wurde der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und gründlich mit Äther gewaschen. Das wässrige Filtrat wurde noch mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroform-Lösung mit dem Wasch-Äther vereinigt und die Lösung eingedampft. Der abfiltrierte Niederschlag wog 2,57 g (A), während aus der Äther-Chloroform-Lösung 1,72 g (B) öliges Material erhalten wurden.

Die 2,57 g (A) zeigten nur schwachen *Legal*-Test und schmolzen etwas unsehärft bis 230°. Sie wurden in 40 cm³ Essigsäure-anhydrid 18 Stunden auf dem Ölbad am Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in heissem Alkohol aufgenommen, mit wenig Aktivkohle behandelt und heiss filtriert. Beim Erkalten fielen 880 mg (Smp. 169°) noch nicht ganz reines Acetat des Lactons (I) aus, die aber durch Umkrystallisieren nicht auf einen höheren Schmelzpunkt gebracht werden konnten. Mit Ausnahme von 350 mg dieses Präparates, die für andere Zwecke benutzt wurden, wurde das gesamte Produkt wieder zur Trockene verdampft (2,25 g), in Benzol aufgenommen und nach der Durchlaufmethode chromatographisch gereinigt.

Es wurden dabei folgende Anteile erhalten:

1. Benzol	400 mg Gemisch
2. Benzol-Äther.	940 mg Smp. 164—67°
3. Benzol-Äther.	720 mg Smp. 165—67°
4. Benzol-Äther.	110 mg teilweise ölig
	<u>2170 mg</u>

Die Fraktion 1 krystallisiert zwar unschön, gibt aber ebenfalls starke *Legal*-Reaktion und besteht zur Hauptsache aus dem Acetat des Lactons (I). Aus Fraktion 2 und 3 erhält man durch einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol in bester Ausbeute praktisch reines (Smp. 172°) Acetat von (I).

Der obige Anteil (B), 1,72 g enthält direkt gebildetes Lacton (I) und dessen Acetat. Durch seine Verarbeitung kann die Endausbeute noch etwas erhöht werden.

A^{5,6}-3 β-Acetoxy-20,21-dioxy-nor-cholensäure-lacton.

Das reinste Präparat dieser schon früher¹⁾ beschriebenen Verbindung, das wir bei Verarbeitung etwas grösserer Mengen in den Händen hatten, besass im evakuierten Röhrchen einen Smp. von

¹⁾ Helv. **24**, 80, 82 (1941).

248—252° (unter Zersetzung) und zeigte in Chloroform eine spez. Drehung von $[\alpha]_D = -22^\circ$ ($c = 1,26$ in Chloroform).

3,767 mg Subst. gaben 9,940 mg CO₂ und 2,974 mg H₂O
C₂₅H₃₆O₅ Ber. C 72,08 H 8,71%
Gef. „ 72,01 „ 8,83%

Wasserabspaltung aus $4^{\beta},6,3\beta$ -Acetoxy-20,21-dioxy-nor-cholensäure-lacton (Acetat von IV).

140 mg des Acetats des Dioxy-lactons (IV) wurden in 5 cm³ reinem Acetanhydrid nach Zugabe von 5 Tropfen Pyridin 48 Stunden im Ölbad gekocht. Dann wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand im Hochvakuum bei 170—185° sublimiert. Das schwach gelbliche, etwas ölige Sublimat wurde aus Alkohol umkristallisiert. Das reine Präparat (70 mg) zeigte einen Smp. von 172—173° und gab mit dem früher beschriebenen Acetat des Lactons (I) vom Smp. 173—174° keine Schmelzpunktserniedrigung. Es zeigt ferner einen stark positiven Legal-Test und lieferte die typische U.V.-Absorptionskurve (Figur A).

$[\alpha]_D = -54,5^\circ$ ($c = 1,77$ in Chloroform)
3,746 mg Subst. gaben 10,36 mg CO₂ und 2,91 mg H₂O
C₂₅H₃₄O₄ Ber. C 75,34 H 8,60%
Gef. „ 75,47 „ 8,69%

In einem anderen Versuch wurden 130 mg des Acetats von (IV) mit Acetanhydrid ohne Zusatz von Pyridin gekocht und nach dem Verdampfen des Anhydrids im Vakuum wurde der Rückstand unter Zusatz von wenig Aktivkohle direkt einmal aus Alkohol umkristallisiert. Dabei wurden 90 mg eines Präparates vom Smp. 171—172° erhalten, das mit dem oben beschriebenen identisch war. Die Wasserabspaltung findet also bereits beim Kochen mit Acetanhydrid und nicht erst bei der Sublimation statt.

3β -Acetoxy-20,21-dioxy-nor-allocholansäure-lacton.

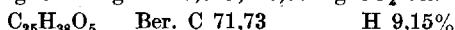
150 mg Platindioxyd wurden in 20 cm³ Eisessig vorhydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurden 500 mg des Acetats von IV zugegeben. Die Hydrierung war in 45 Minuten nach Aufnahme von 31,4 cm³ Wasserstoff (Ber. 32,2 cm³) beendet. Der Katalysator wurde nun abfiltriert, der Eisessig im Vakuum verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Die Substanz ist in diesem Lösungsmittel schwer löslich und fällt in schönen Nadeln (380 mg) vom Smp. 260—263° (unter Aufschäumen) aus. Mit dem Ausgangsmaterial, das ebenfalls nicht sehr scharf bei etwa 248—252° schmilzt, wurde eine Schmelzpunktserniedrigung von etwa 20° beobachtet. Auch die spez. Drehung des Hydrierungsproduktes ist stark verschieden von derjenigen des ungesättigten Dioxy-lactons.

Zur Analyse wurde bei 90° 24 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +35,7^\circ \text{ (c} = 1,10 \text{ in Dioxan)}$$

$$[\alpha]_D = +32,3^\circ \text{ (c} = 1,021 \text{ in Chloroform)}$$

3,752; 3,830 mg Subst. gaben 9,873; 10,06 mg CO₂ und 3,067; 3,13 mg H₂O



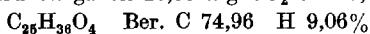
Gef. „, 71,81; 71,68 „, 9,15; 9,14%

Δ^{20,22}-3β-Acetoxy-21-oxy-nor-allocholensäure-lacton
(Acetat von III).

200 mg des obigen gesättigten Acetoxy-oxy-lactons vom Smp. 260—263° wurden in 10 cm³ Acetanhydrid 44 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde das Essigsäure-anhydrid im Vakuum verjagt, der Rückstand in wenig Alkohol mit Aktivkohle behandelt und heiss filtriert. Nach zweimaligem Umkristallisieren wurden 90 mg eines Präparates vom konstanten Smp. 193—194° erhalten. Die vereinigten Mutterlaugen bestehen fast ausschliesslich aus dem gleichen Produkt und wurden zur Herstellung des freien Oxy-lactons verwendet. Zur Analyse wurde das Acetat im Hochvakuum getrocknet. Es zeigte stark positiven Legal-Test und besitzt die typische U.V.-Absorption (Fig. A, Kurve 1).

$$[\alpha]_D = -1,06^\circ \text{ (c} = 1,784 \text{ in Chloroform)}$$

3,778 mg Subst. gaben 10,39 mg CO₂ und 3,06 mg H₂O



Gef. „, 75,05 „, 9,06%

Δ^{20,22}-3β,21-Dioxy-nor-allocholensäure-lacton (III).

Die Mutterlaugen des oben beschriebenen Wasserabspaltungsversuches wurden eingedampft, der Rückstand in 6 cm³ reinem Dioxan gelöst und mit 2 cm³ 2-n. Salzsäure versetzt. Dann wurde 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Es wurden 40 mg eines konstant bei 247—249° schmelzenden Präparates erhalten. Die Mutterlaugen wurden eingedampft, in Benzol aufgenommen und über 2 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol-Äther (1 : 1) wurde die Hauptmenge eluiert, die nach Umkristallisieren wieder den Smp. von 247—249° zeigte. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum sublimiert (Smp. 248—250°).

4,003 mg Subst. gaben 11,30 mg CO₂ und 3,46 mg H₂O



Gef. „, 77,04 „, 9,67%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Hs. Gubser) ausgeführt.

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