

182. Über Steroide und Sexualhormone.

(104. Mitteilung¹⁾).

(23→12)-Lactone der Nor-desoxycholsäure-Reihe²⁾

von Pl. A. Plattner und J. Pataki.

(11. IX. 44.)

Im Zusammenhang mit der Synthese des 12-Epi-14-desoxy-digoxigenins (IV) wurde vor kurzem³⁾ die 3 α ,12 β ,20-Trioxynor-cholansäure (I) beschrieben. Versuche, ausgehend vom Methylester dieser Verbindung, die $\Delta^{20,22}$ -3 α ,12 β -Dioxy-nor-cholensäure (II) bzw. Derivate derselben herzustellen und durch anschliessende Oxydation mit Selendioxyd zum genannten Lacton (IV) zu gelangen, führten jedoch nicht zum Ziel. Obwohl die rohen Oxydationsprodukte deutliche *Legal*-Reaktion zeigten, konnte das inzwischen auf anderem Wege hergestellte 12-Epi-14-desoxy-digoxigenin³⁾ daraus nicht in kristallisierter Form abgeschieden werden.

Anschliessend wurde deshalb zur Wasserabspaltung die Trioxysäure (I) selbst der Behandlung mit Essigsäure-anhydrid unterworfen. Dabei entstand in glatter Reaktion ein neutral reagierendes Produkt, das 3,20-Diacetat des 3 α ,12 β ,20-Trioxynor-cholansäure-lactons-(23→12) (III). Das Lacton bildet sich übrigens bereits in der Kälte in ausgezeichneter Ausbeute. Durch Verseifung wird es quantitativ in die Trioxysäure (I) zurückverwandelt.

Die Bildung eines Lacton-Ringes zwischen der 12-ständigen Hydroxyl-Gruppe und dem Carboxyl der Seitenkette ist in der Gallensäure-Reihe schon längst bekannt⁴⁾. In neuerer Zeit sind solche Lactone besonders von *T. Reichstein* und Mitarbeitern⁵⁾ beschrieben worden. Während aber in diesen Fällen recht energische Bedingungen angewandt wurden (längeres Erhitzen auf ca. 300°) und die Bildung der Lactone neben der Abspaltung des C-12-Hydroxyls nur eine untergeordnete Nebenreaktion darstellte, liefert die Trioxysäure (I) unter sehr milden Bedingungen in guter Ausbeute das entsprechende Lacton (III). Es lag nahe, diesen Unterschied darauf zurückzuführen,

¹⁾ 103. Mitt., *Helv.* **27**, 1177 (1944).

²⁾ Zur Bezeichnung (23→12) vgl. *H. Sobotka*, *The Chemistry of the Steroids*, London 1938, p. 167.

³⁾ *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner* und *J. Pataki*, *Helv.* **27**, 988 (1944).

⁴⁾ Vgl. z. B. *H. Wieland* und *O. Schlichting*, *Z. physiol. Ch.* **150**, 267 (1925).

⁵⁾ *H. B. Alther* und *T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 805 (1942); *V. Burckhardt* und *T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 821 (1942); vgl. auch *B. B. Longwell* und *O. Wintersteiner*, *Am. Soc.* **62**, 200 (1940).

dass im vorliegenden Falle ein Lacton mit nur 7 Ringgliedern, gegenüber 8 Gliedern bei den Gallensäuren, gebildet werden kann. Wir haben deshalb auch die Nor-desoxycholsäure selbst auf ihre Befähigung zur Lactonbildung hin untersucht. Tatsächlich konnte bei der Behandlung derselben mit Acetanhydrid, neben der als Hauptprodukt entstehenden Diacetyl-nor-desoxycholsäure, in etwa 10-proz. Ausbeute das 3-Acetat des Nor-desoxycholsäure-lactons [3α -Acetoxy- 12β -oxy-nor-cholansäure-lacton-($23\rightarrow 12$)] (IX) erhalten werden. Obwohl demnach, gegenüber der Desoxycholsäure die Lactonbildung bei der Nor-säure erleichtert erscheint, sind doch bei der Trioxysäure (I) offenbar noch andere, die Lactonisierung fördernde Faktoren vorhanden. Man kann dabei an einen Einfluss der 20-ständigen Hydroxyl-Gruppe oder einer eventuell von der Nor-desoxycholsäure verschiedenen sterischen Anordnung an C 20¹⁾ oder beider Faktoren zugleich denken.

Durch Wasserabspaltung aus dem Lacton (III) der Trioxysäure liess sich nun leicht ein gut krystallisiertes, ungesättigtes Lacton (V) erhalten. Die durch Verseifung desselben gewonnene $\Delta^{20,22}$ - $3\alpha,12\beta$ -Dioxy-nor-cholensäure (II) konnte jedoch in Übereinstimmung mit den früheren Erfahrungen²⁾ weder als solche, noch in Form ihrer Derivate krystallisiert erhalten werden.

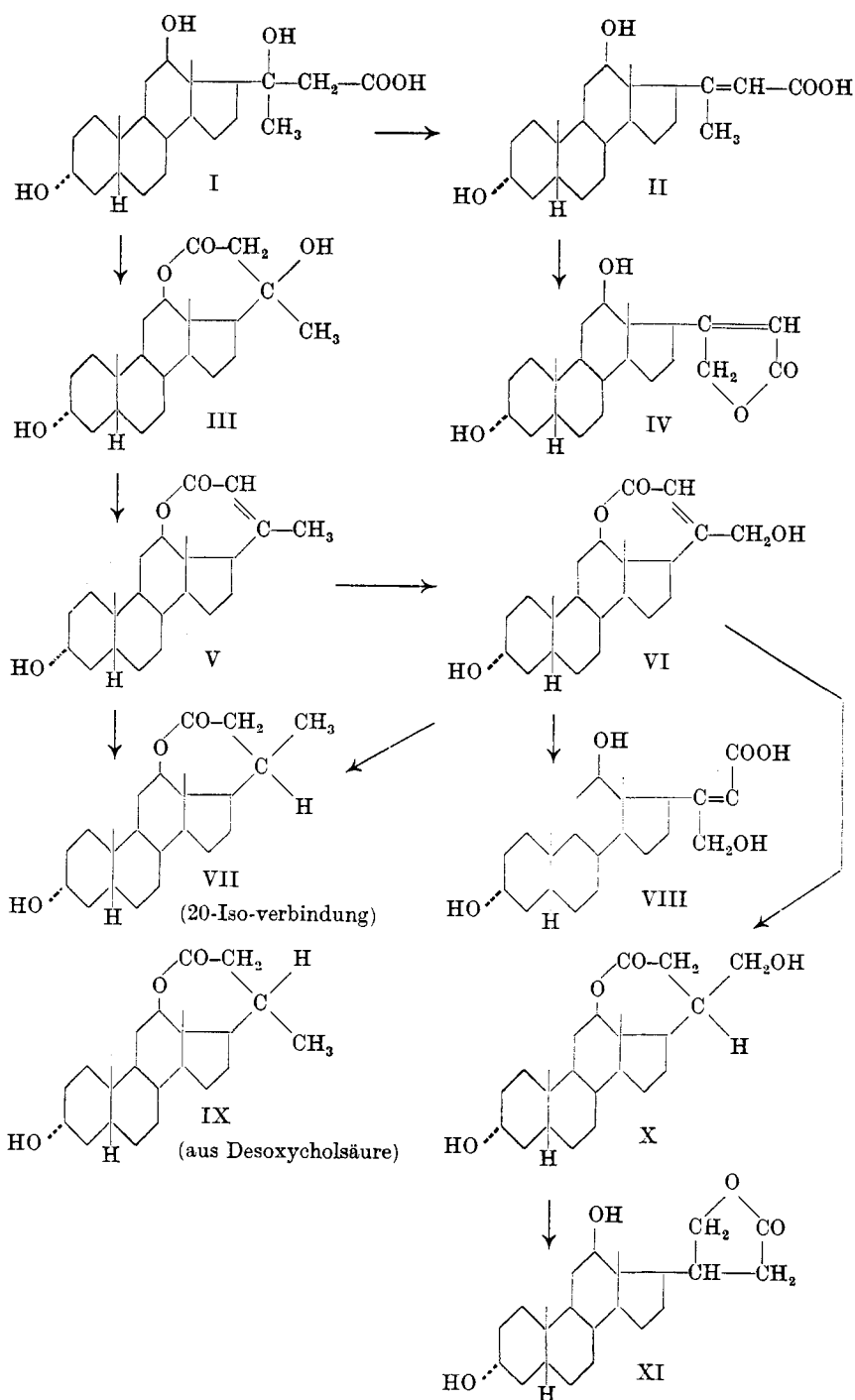
Wir versuchten anschliessend noch, das ungesättigte Lacton (V) durch Hydrierung mit dem Lacton (IX) der Nor-desoxycholsäure zu verknüpfen. Dabei bildete sich aber praktisch ausschliesslich ein isomeres Lacton (VII), das bei der Verseifung ein Isomeres der Nor-Desoxycholsäure lieferte. Offensichtlich liegen die 20-Isoverbindungen vor. Bemerkenswert ist es, dass die Hydrierung in diesem Falle im Gegensatz zu früheren Befunden³⁾ praktisch ausschliesslich in die 20-Iso-Reihe führt.

Anschliessend wurde noch die Oxydation des ungesättigten Lactons (V) mit Seldendioxyd untersucht. Es wurde dabei in befriedigender Ausbeute das 3-Monoacetat des $\Delta^{20,22}$ - $3\alpha,12\beta,21$ -Trioxynorcholensäure-lactons-($23\rightarrow 12$) (VI) erhalten. Die Stellung der neu eingeführten Oxy-Gruppe am C-Atom 21 ist durch die weiter unten beschriebenen Umsetzungen gesichert. Das neue Lacton gibt keinen *Legal*-Test. Interessant ist sein Verhalten bei der Verseifung. Sowohl bei alkalischer, wie bei saurer Behandlung wird eine Säure erhalten, welcher die Formel (VIII) zukommen muss. Die Verbindung schliesst sich offenbar wegen der Trans-Stellung von Carboxyl und Oxymethyl-Gruppe (C 21) nicht zum 12-Epi-14-desoxy-digoxigenin (IV). Alle

¹⁾ Nach der Herstellungsweise und auf Grund ihrer Umsetzungen dürfte dagegen die Trioxysäure in bezug auf C 17 die Konfiguration der natürlichen Sterine besitzen.

²⁾ Helv. **27**, 989 (1944).

³⁾ Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **26**, 1241 (1943).



Versuche, eine Trans-cis-Umlagerung und anschliessende Lactonisierung zwischen C 23 und 21 zu erzwingen, blieben erfolglos. Dagegen tritt äusserst leicht und quantitativ eine Relactonisierung zum (23→12)-Lacton (VI) ein. Diese Reaktion wird durch die Doppelbindung und die dadurch bewirkte Fixierung der lactonbildenden Gruppen offenbar stark begünstigt. Von Interesse ist auch die Beobachtung, dass die Säure (VIII) die Behandlung mit Alkali ohne Isomerisierung erträgt, während die natürlichen Herzgift-Lactone bzw. die davon sich ableitenden cis-Säuren dabei in die entsprechenden γ -Aldehydo-säuren übergehen¹⁾.

Ausgehend vom Diacetat des Lactons (VI) liessen sich noch folgende interessante Übergänge verwirklichen. Die Hydrierung führte unter Aufnahme von etwa $1\frac{1}{2}$ Mol H_2 zu einem Gemisch zweier Hydrierungsprodukte. Im ersten lag das schon beschriebene Acetat des 20-Iso-nor-desoxycholsäure-lactons (VII) [3α -Acetoxy-12 β -oxy-20-iso-nor-cholansäure-lacton-(23→12)] vor, das unter Eliminierung der Acetoxy-Gruppe an C 21 und gleichzeitiger Hydrierung der Doppelbindung entstanden war. Das zweite Hydrierungsprodukt war das Diacetat eines gesättigten Lactons (X) [3α ,21-Diacetoxy-12 β -oxy-20-iso-nor-cholansäure-lacton(23→12)]. Dieses liess sich durch Verseifung und Relactonisierung mittels verdünnter Säure in das Isomere (23→21)-Lacton (XI) überführen. Beide Verbindungen gehören in bezug auf die sterische Anordnung an C 20 ebenfalls der Iso-Reihe an. Das Lacton (XI) ist identisch mit einem aus 12-Epi-14-desoxy-digoxigenin (IV) erhältlichen Hydrierungsprodukt, worüber später berichtet werden wird.

Die Existenz und die Leichtigkeit der Bildung der beschriebenen (23→12)-Lactone sind für die Stereochemie der Gallensäuren von Interesse. Wir wollen hier auf diese Fragen nicht näher eingehen, da sie von *T. Reichstein* bereits eingehender diskutiert wurden und am Beispiel der Bis-nor-säuren weiterbearbeitet werden²⁾. Es sei nur darauf hingewiesen, dass unsere Befunde mit den Ansichten *Reichstein's* im besten Einklang stehen. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang vielleicht die Tatsache, dass die Nor-desoxycholsäure relativ leicht ein 7-gliedriges (23→12)-Lacton bildet, während die Bis-nor-desoxycholsäure²⁾ nicht mehr zur Lactonbildung befähigt scheint, obwohl hier ein 6-gliedriges Lacton entstehen könnte.

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

¹⁾ Vgl. *W. D. Paist, E. R. Blout, F. G. Uhle und R. C. Elderfield, J. Org. Chem.* **6**, 273 (1941).

²⁾ *B. Koechlin und T. Reichstein, Helv.* **25**, 918 (1942); *T. Reichstein*, Vortrag an der Winterversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft, Bern, 26. Februar 1944.

Experimenteller Teil¹⁾.

3 α , 20-Diacetoxy-12 β -oxy-nor-cholansäure-lacton (23 \rightarrow 12)²⁾ (Diacetat von III).

500 mg 3 α , 12 β , 20-Trioxynor-cholansäure³⁾ wurden mit 3 cm³ Essigsäure-anhydrid und 0,3 cm³ Pyridin 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und anschliessend 5 Stunden im Ölbad bei einer Badtemperatur von 165° am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der erstarrte Kolbeninhalt mit wenig Wasser und 5 cm³ Dioxan versetzt und 10 Minuten aufgekocht. Das durch Zusatz von Wasser ausgeschiedene Produkt wurde in Äther aufgenommen, mehrmals mit verdünnter Sodalösung, dann mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen. Die neutrale Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Der halbfeste Rückstand wog 507 mg und gab nach Umkrystallisieren aus Methylalkohol 340 mg eines 251—253° schmelzenden Produktes. In Dioxan-Wasser gekocht, erleidet dieses keine Veränderung und reagiert auch bei längerem Stehen nicht mit Diazomethan. Die alkalische Verseifung führt zu der Trioxysäure zurück. Im Hochvakuum sublimiert es leicht. Beim weiteren Umkrystallisieren aus Methylalkohol stieg der Schmelzpunkt auf 254,5—255,5°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 215—220° sublimiert.

3,717 mg Subst. gaben 9,597 mg CO₂ und 2,943 mg H₂O

C₂₇H₄₀O₆ Ber. C 70,40 H 8,75%

Gef. „ 70,46 „ 8,86%

$[\alpha]_D^{16} = +34^{\circ}$ (c = 0,7907 in Chloroform)

Das gleiche Produkt bildet sich auch bereits beim längeren Stehen der Trioxysäure mit Pyridin und Acetanhydrid in der Kälte in guter Ausbeute.

Δ^{20,22}-3 α -Acetoxy-12 β -oxy-nor-cholensäure-lacton (23 \rightarrow 12) (Acetat von V).

2,0 g 3 α , 20-Diacetoxy-12 β -oxy-nor-cholansäure-lacton wurden in 4 Portionen von je 500 mg im Wasserstrahlvakuum mit freier Flamme destilliert. Die Destillate stellen eine hellgelbe, glasige Masse dar. Diese wurde in Äther aufgenommen und die Lösung nach Waschen mit verdünnter Soda und Wasser getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft. Durch Zusatz des gleichen Volumens Petroläther liess sich das Produkt in langen filzigen Nadeln vom Smp. 166—167,5° ausscheiden (1,46 g). Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurde der konstante Schmelzpunkt von 170,5 bis 171,5° erreicht.

Zur Analyse wurde nochmals umkrystallisiert und im Hochvakuum 12 Stunden bei 80° getrocknet.

3,644 mg Subst. gaben 10,00 mg CO₂ und 2,955 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₄ Ber. C 74,96 H 9,06%

Gef. „ 74,89 „ 9,07%

$[\alpha]_D^{16} = +24,5$ (c = 0,767 in Chloroform)

Das Produkt gibt mit Tetranitromethan in Chloroform keine Gelbfärbung. Der Legal-Test ist negativ.

Verseifung: 200 mg des obigen Produktes wurden mit 10 cm³ 2,5-proz. methanolischer Kalilauge 2½ Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde mit wenig Wasser

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

²⁾ Zur Bezeichnung (23 \rightarrow 12) vgl. H. Sobotka, The Chemistry of the Sterids, London 1938, p. 167.

³⁾ Helv. 27, 991 (1944).

versetzt und der Methylalkohol im Vakuum entfernt. Nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wurde das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand liess sich nicht krystallisieren. Auch nach Veresterung mit Diazomethan und Filtrieren über Aluminiumoxyd konnte der ölige Ester im Einklang mit früher¹⁾ gemachten Erfahrungen nicht zur Krystallisation gebracht werden.

Oxydation des $\Delta^{20,22}$ -3 α -Acetoxy-12 β -oxy-nor-cholensäure-lactons-(23 \rightarrow 12) mit Selendioxyd.

1,5 g $\Delta^{20,22}$ -3 α -Acetoxy-12 β -oxy-nor-cholensäure-lacton wurden in 40 cm³ Essigsäure-anhydrid gelöst und nach Zusatz von 1,3 g Selendioxyd (in 2 cm³ Wasser) unter Rühren auf 100° erwärmt. Nach ca. 10 Minuten begann die Selenabscheidung und die Temperatur wurde allmählich auf 110° gesteigert. Nach 2 Stunden wurde die Lösung gekühlt und vom Selen abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser stark verdünnt, kurz aufgekocht und nach dem Erkalten mit Äther extrahiert. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Tierkohle gut durchgeschüttelt, filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Aceton gelöst. Über Nacht fiel ein Teil (590 mg) des Oxydationsproduktes als noch schwach gelbgefärbte Krystalle vom Smp. 220—222° aus. Die Mutterlauge (978 mg) wurde in Benzol-Petroläther 2:1 gelöst und über 10 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsklasse II)²⁾ chromatographiert. Die ersten eluierbaren Anteile lieferten 110 mg Ausgangsmaterial. Die Benzol- und Äther-Eluate gaben noch 200 mg des bei 220—222° schmelzenden Oxydationsproduktes. Letzteres (total 790 mg) wurde aus Aceton unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Dieses Verfahren wurde noch zweimal wiederholt, bis die erhaltenen Krystalle farblos waren. Der Schmelzpunkt blieb dabei unverändert. Das Produkt gab keinen Legal-Test. Es liegt das $\Delta^{20,22}$ -3 α -Acetoxy-12 β , 21-dioxy-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 12) vor.

Zur Analyse wurde nochmals durch Aluminiumoxyd filtriert, aus Aceton umkrystallisiert und 20 Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,792 mg Subst. gaben 10,018 mg CO₂ und 2,976 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₅ Ber. C 72,08 H 8,71%

Gef. „ 72,10 „ 8,78%

$[\alpha]_D^{22} = +18,3^{\circ}$ (c = 2,2 in Chloroform)

Acetylierung: 500 mg des obigen Oxydationsproduktes liess man mit 2 cm³ Essigsäure-anhydrid und 2 cm³ Pyridin über Nacht stehen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand, in Benzol gelöst, über 5 g Aluminiumoxyd filtriert. Das so gereinigte Produkt wurde aus Methylalkohol umkrystallisiert. Konstanter Smp. 192—193,5°. Mit Tetranitromethan gibt das $\Delta^{20,22}$ -3 α , 21-Diacetoxy-12 β -oxy-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 12) (Diacetat von VI) keine Gelbfärbung. Der Legal-Test ist negativ.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 170—175° sublimiert.

3,679 mg Subst. gaben 9,532 mg CO₂ und 2,738 mg H₂O

C₂₇H₃₈O₈ Ber. C 70,71 H 8,35%

Gef. „ 70,71 „ 8,33%

$[\alpha]_D^{18} = +54,5^{\circ}$ (c = 0,844 in Chloroform)

U. V.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 221 \mu$, log $\epsilon = 3,85$.

Verseifung des $\Delta^{20,22}$ -3 α , 21-Diacetoxy-12 β -oxy-nor-cholensäure-lactons-(23 \rightarrow 12).

a) mit Salzsäure in Dioxan: 380 mg des Diacetats wurden in 12 cm³ Dioxan gelöst und mit 6 cm³ 2-n. Salzsäure 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde im

¹⁾ Helv. **27**, 992 (1944).

²⁾ H. Brockmann und H. Schodder, B. **74**, 73 (1941).

Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Alkohol krystallisiert. Erhalten wurden 220 mg vom Smp. 237—242°. Nach viermaligem Umkrystallisieren erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 251,5—253,5° (u. Zers.). Der *Legal*-Test ist negativ. Das Produkt reagiert sauer. Es dürfte die $\Delta^{20,22}$ -3 α , 12 β , 21-Trioxynor-cholensäure (VIII) mit Trans-Stellung von Carboxyl- und Oxymethyl-Gruppe vorliegen.

Zur Analyse wurde zuerst 20 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

3,844; 3,753 mg Subst. gaben 9,756; 9,536 mg CO₂ und 3,175; 3,12 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₅ · ½C ₂ H ₅ OH	Ber. C 69,36	H 9,45%
	Gef. „ 69,26; 69,34	„ 9,26; 9,30%

Nach weiterem Trocknen (20 Stunden, 150°) im Hochvakuum wurden folgende Analysenwerte erhalten:

3,712 mg Subst. gaben 9,524 CO₂ und 3,046 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₅	Ber. C 70,37	H 9,24%
	Gef. „ 70,02	„ 9,18%

$[\alpha]_D^{22} = -20,7$; $-20,1^\circ$ ($c = 0,599$; $0,576$ in Alkohol)

U. V.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 229 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,1$.

b) mit methylalkoholischer Kalilauge: 100 mg Diacetat wurden mit 5 cm³ 2-proz. methanolischer Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 2 cm³ Wasser wurde der Methylalkohol im Vakuum abgedampft. Die zurückbleibende klare Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gut ausgewaschen. Nach Trocknen und Umkrystallisieren aus Methylalkohol lag der Schmelzpunkt bei 248—250° (u. Zers.). Das Produkt gab mit dem aus der sauren Verseifung erhaltenen keine Schmelzpunktserniedrigung.

Reacetylierung des Verseifungsproduktes: 40 mg $\Delta^{20,22}$ -3 α , 12 β , 21-Trioxynor-cholensäure liess man mit 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 0,5 cm³ Pyridin 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmolz das so gewonnene Produkt bei 189,5—190,5° und gab mit dem $\Delta^{20,22}$ -3 α , 21-Diacetoxy-12 β -oxy-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 12) keine Schmelzpunktserniedrigung.

Hydrierung des $\Delta^{20,22}$ -3 α -Acetoxy-12 β -oxy-nor-cholensäure-lactons-(23 \rightarrow 12) (Acetat von V).

300 mg Lacton wurden mit 60 mg vorhydriertem Platinoxid in 15 cm³ Feinsprit hydriert. In 4 Stunden wurden 16,8 cm³ Wasserstoff aufgenommen (ber. für 1 Mol H₂: 16,8 cm³, 0°, 760 mm), worauf die Hydrierung aussetzte. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde in Vakuum eingedampft. Der krystallisierte Rückstand schmolz bei 198—200°. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren wurde ein Schmelzpunkt von 222—224° erreicht. Es liegt das 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-20-iso-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 12) (Acetat von VII) vor.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

3,692 mg Subst. gaben 10,090 mg CO₂ und 3,121 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₄	Ber. C 74,59	H 9,52%
	Gef. „ 74,58	„ 9,46%

$[\alpha]_D^{15} = +46,1^\circ$ ($c = 1,242$ in Chloroform)

3 α , 12 β -Dioxy-20-iso-nor-cholensäure (20-Iso-nor-desoxycholsäure).

100 mg 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-20-iso-nor-cholensäure-lacton wurden mit 3 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge 1 Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde der Methylalkohol im Vakuum entfernt und die alkalische Lösung zur Entfernung von Spuren neutraler Produkte mit Äther ausgeschüttelt.

Die wässerig-alkalische Lösung wurde angesäuert und die ausgeschiedene Säure in Äther aufgenommen. Die gewaschene ätherische Lösung gab nach Trocknen und Eindampfen 85 mg Säure vom Smp. 222,5—225°. Einmaliges Umkrystallisieren aus Aceton erhöhte den Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 231,5—233°.

Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 105° und 1 Stunde bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

3,732 mg Subst. gaben 9,972 mg CO₂ und 3,387 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₄ Ber. C 72,97 H 10,12%

Gef. „ 72,91 „ 10,16%

$[\alpha]_D^{16} = +51,2^{\circ}$ (c = 1,04 in Alkohol)

Hydrierung von $\Delta^{20,22}$ -3 α , 21-Diacetoxy-12 β -oxy-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 12) (Diacetat von VI).

400 mg Diacetoxy-lacton wurden in 20 cm³ Feinsprit in Gegenwart von 115 mg vorhydriertem Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. In 20 Stunden wurden 32,9 cm³ (1,6 Mol) Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam (ber. für 1 Mol H₂: 19,6 cm³, 0°, 760 mm). Die Lösung wurde vom Platin abfiltriert. Das nach Abdampfen des Alkohols zurückbleibende Öl krystallisierte aus Methylalkohol; Smp. 160—168°. Da das Krystallisat (310 mg) deutlich ein Gemisch darstellte, wurde es über 7,5 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsklasse I) chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol eluierten Anteile krystallisierten sofort und zeigten nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Methylalkohol einen Schmelzpunkt von 221—224°. Sie gaben mit dem 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-20-iso-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 12) keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die späteren Eluate (93 mg) krystallisierten nach Zusatz von Methanol ebenfalls und zeigten nach dreimaligem Umkrystallisieren einen Schmelzpunkt von 191,5—192,5°. Mit dem Ausgangsmaterial gemischt wurde eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung beobachtet. Es liegt das 3 α , 21-Diacetoxy-12 β -oxy-20-iso-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 12) (Diacetat von X) vor.

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,690 mg Subst. gaben 9,494 mg CO₂ und 2,900 mg H₂O

C₂₇H₄₀O₆ Ber. C 70,40 H 8,75%

Gef. „ 70,21 „ 8,79%

$[\alpha]_D^{15} = +67,8^{\circ}$ (c = 2,339 in Chloroform)

Überführung des 3 α , 21-Diacetoxy-12 β -oxy-20-iso-nor-cholensäure-lactons-(23 \rightarrow 12) in 3 α , 12 β , 21-Trioxy-20-iso-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) (XI).

50 mg des obigen Hydrierungsproduktes wurden mit 2 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von einigen Tropfen Wasser wurde der Methylalkohol im Vakuum verdampft. Die alkalische Lösung wurde dann angesäuert und kurze Zeit aufgekocht. Der Niederschlag wurde in viel Äther aufgenommen und zweimal mit verdünnter Sodalösung gewaschen. Die Sodauszüge gaben beim Ansäuern keine sauren Produkte. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (40 mg) krystallisierte sofort und schmolz bei 241—242°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Essigester lag der Schmelzpunkt bei 242—243°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 225° sublimiert.

3,498 mg Subst. gaben 9,420 mg CO₂ und 3,029 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,49 „ 9,69%

$[\alpha]_D^{20} = +56,8^{\circ}$ (c = 1,504 in Chloroform)

3 α -Acetoxy-12 β -oxy-nor-cholansäure-lacton-(23 \rightarrow 12) (Acetat von IX)
aus Nor-desoxycholsäure.

5,3 g Nor-desoxycholsäure vom Smp. 208—210° wurden mit 25 cm³ Essigsäureanhydrid und 5 cm³ Pyridin 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und schliesslich 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen und Versetzen mit Wasser wurde der ausgeschiedene Niederschlag abgenutscht, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gut ausgewaschen, in Äther aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Durch zweimaliges Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Benzol-Petroläther 1 : 1 wurden 4,14 g reine Diacetyl-nor-desoxycholsäure erhalten. Die öligen Mutterlaugen wurden mit 15 cm³ wässrigem Dioxan 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach Trennung in neutrale und saure Anteile wurden 1,35 g Diacetyl-nor-desoxycholsäure und 500 mg eines neutralen Produktes erhalten. Der neutrale Teil wurde nochmals mit 5 cm³ Dioxan und 4 cm³ Wasser 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Nach Aufarbeiten konnten jetzt nurmehr Spuren saurer Substanzen abgetrennt werden. Das Neutralprodukt wurde hierauf mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in der Kälte nachacetyliert. Es wurden 430 mg des bei 209—213,5° schmelzenden 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-nor-cholansäure-lactons-(23 \rightarrow 12) erhalten. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmolzen die Krystalle bei 214,5 bis 215,5°. Mit dem bei 222—224° schmelzenden in Stellung 20 isomeren Lacton wird eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 195° sublimiert (Smp. 215,5—216°).

3,735 mg Subst. gaben 10,191 mg CO₂ und 3,210 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₄	Ber. C 74,59	H 9,52%
	Gef. „ 74,46	„ 9,62%

$[\alpha]_D^{17} = +22,6^\circ$ (c = 2,703 in Chloroform)

Verseifung: 85 mg Lacton liess man in 4 cm³ Dioxan mit 0,5 cm³ 0,5-n. Salzsäure 24 Stunden stehen. Die Aufarbeitung ergab Nor-desoxycholsäure in fast quantitativer Ausbeute.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

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