

schmelzendes Styphnat erhalten. Auch hier konnte durch die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat die Identität des Kohlenwasserstoffs mit 2,7-Dimethyl-naphthalin bewiesen werden.

Es wurden bisher bei der Dehydrierung des Betulins mit Selen oder Palladium von homologen Naphthalinkohlenwasserstoffen nur das 1,2,7-Trimethyl- und das 1,2,5,6-Tetramethyl-naphthalin beobachtet<sup>1)</sup>, noch nicht dagegen das 2,7-Dimethyl-naphthalin<sup>2)</sup>. Inzwischen gelang auch noch der Nachweis des letzteren Kohlenwasserstoffs im Vorlauf des Sapotalins, und zwar besonders leicht, wenn man sich des Trinitro-benzolats bei der Isolierung bedient. Zur Identifizierung dienten auch hier Schmelzpunkt und Mischproben des Pikrats, Trinitro-benzolat und Styphnats.

Als Resultat dieser Untersuchung folgt, dass die zu homologen Naphthalin-kohlenwasserstoffen (2,7-Dimethyl-, 1,2,7-Trimethyl- und 1,2,5,6-Tetramethyl-naphthalin) dehydrierbaren Anteile des Birkenteeröls tatsächlich keine Sesquiterpene sind, sondern Pyrolysenprodukte des Betulins<sup>3)</sup>.

Die Analysen sind von den Herren Dr. W. Schoeller, Berlin, und W. Manser in unserem Laboratorium ausgeführt worden.

Aus den organisch-chemischen Laboratorien  
der Rijksuniversiteit Utrecht und der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

#### 19. Steroide und Sexualhormone.

(91. Mitteilung<sup>4)</sup>).

Über  $\beta'-(3\alpha, 7\alpha, 12\beta\text{-Trioxy-nor-cholanyl-(23)}-1''\beta'\text{-butenolid})$ ,  
ein Homologes der digitaloiden Aglucone  
von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser.

(24. XII. 43.)

Die synthetischen Arbeiten auf dem Gebiete der digitaloiden Aglucone haben bis jetzt besonders zur Herstellung solcher Analoga der natürlichen Lactone geführt, die entweder keine Hydroxyl-Gruppen besitzen oder eine solche Gruppe nur in Stellung 3 des Steringerüstes tragen<sup>6)</sup>. Da der Sterinkern der natürlichen Vertreter meist

<sup>1)</sup> Helv. 15, 453 (1932); 17, 439 (1934).

<sup>2)</sup> Helv. 17, 440 (1934). Es wurde damals darauf hingewiesen, dass noch niedriger molekulare Naphthalinkohlenwasserstoffe als Sapotalin vorliegen, deren Reindarstellung über das Pikrat bzw. Styphnat jedoch nicht gelang.

<sup>3)</sup> Weniger in Betracht kommt als Ausgangsmaterial die nur in geringer Menge in der Birkenrinde anwesende Acetyl-oleanolsäure (Helv. 17, 426 (1934)).

<sup>4)</sup> 90. Mitt. Helv. 27, 66 (1944).

<sup>5)</sup> Formel IVc; zur Nomenklatur siehe Helv. 25, 435 (1942).

<sup>6)</sup> Vgl. dazu die 89. Mitt. dieser Reihe, Helv. 26, 2274 (1943).

mehrfach mit Hydroxylen substituiert ist, war es von Interesse, diese synthetischen Versuche auf polyhydroxylierte Steroide auszudehnen.

Ausgangsstoffe, die zu derartigen Synthesen benutzt werden können, wie beispielsweise die Ätiocholsäure, sind zwar bekannt, aber recht schwierig zugänglich. Es lag deshalb nahe, auch ausgehend von der leicht erhältlichen Cholsäure (I) eine solche Synthese durchzuführen. Es musste dabei ein Homologes der digitaloiden Lactone entstehen, bei welchem zwischen das Cyclopentano-hydrophenanthren-Gerüst und die Lacton-Gruppe eine aliphatische Kette eingeschoben ist, ähnlich wie bei einem Lacton, das wir früher<sup>1)</sup> aus  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure hergestellt haben. Entsprechend der damals gewählten Nomenklatur ist das neue homologe Lacton (IVc) als  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha', \beta'}$ -butenolid zu bezeichnen.

Zur Indizierung 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$  der Hydroxyl-Gruppen ist folgendes zu bemerken. Die Bezeichnung 3 $\alpha$  für das eine Hydroxyl der Cholsäure wird allgemein verwendet und braucht nicht besonders motiviert zu werden.

Die Oxy-Gruppe am C-Atom 7 steht, wie bekannt, in trans-Stellung zum Methyl an C 10 und zum Wasserstoffatom an C 5<sup>2)</sup>. In Bezug auf das Ringgerüst der Sterine nimmt sie also die gleiche Lage ein, wie die Oxy-Gruppe an C 3 und muss demnach mit 7 $\alpha$  bezeichnet werden, sofern man mit den Indices  $\alpha$  und  $\beta$  eine Aussage über die tatsächliche Konfiguration verknüpfen will, wie es neuerdings vorgeschlagen wurde<sup>3)</sup>.

Die Hydroxyl-Gruppe an C 12 stimmt sterisch mit derjenigen der Desoxy-cholsäure überein, wie unter anderem die Überführung von Cholsäure in Desoxy-cholsäure zeigt<sup>4)</sup>. Ihre Lage relativ zum Kerngerüst ist derjenigen der beiden anderen Oxy-Gruppen entgegengesetzt und wird von Reichstein und Koechlin<sup>5)</sup> mit 12 $\beta$  bezeichnet.

Der Aufbau des ungesättigten Lactons (IVc), der ausgehend von der Cholsäure über mehrere Zwischenstufen führte, bot erwartungsgemäß nicht unerhebliche experimentelle Schwierigkeiten, die grösstenteils auf die mangelnde Krystallisationsfreudigkeit mancher Cholsäure-Derivate zurückzuführen waren und nur durch ausgiebigen Gebrauch chromatographischer Reinigungsmethoden überwunden werden konnten.

Nach Fertigstellung der experimentellen Arbeiten gelangte durch ein Referat in den British Chemical Abstracts eine Veröffentlichung von W. S. Knowles, J. Fried und R. C. Elderfield<sup>6)</sup> zu unserer Kenntnis, die sich die Ausführung der gleichen Synthese zur Aufgabe machten. Diese Forscher konnten schon in den ersten Stufen nicht zu krystallisierten Derivaten gelangen und brachen deshalb ihre Versuche ab.

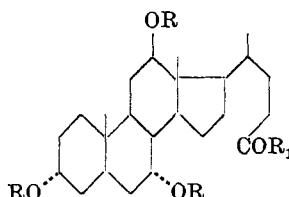
<sup>1)</sup> Helv. **25**, 435 (1942).

<sup>2)</sup> G. Giacomello, G. **69**, 799 (1939).

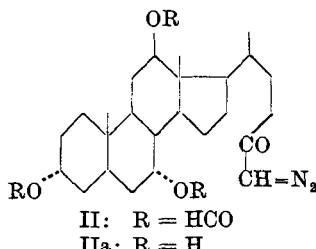
<sup>3)</sup> E. Seebeck und T. Reichstein, Helv. **26**, 541 (1943).

<sup>4)</sup> F. Boedecker und H. Volk, B. **55**, 2302 (1922); G. A. D. Haslewood, Nature **150**, 211 (1942). <sup>5)</sup> Helv. **25**, 918 (1942).

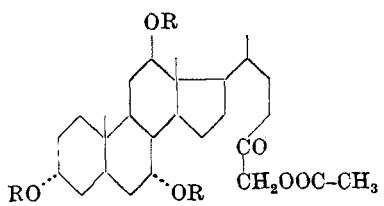
<sup>6)</sup> B. C. A. **1942**, A II, 415. Die Originalarbeit (J. Org. Chem. **7**, 383 (1942)) ist uns leider z. Zt. nicht zugänglich.



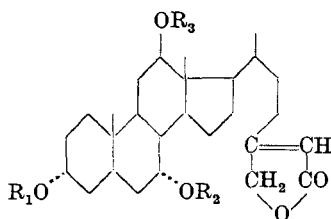
I: R = H; R<sub>1</sub> = OH  
Ia: R = HCO; R<sub>1</sub> = OH  
Ib: R = HCO; R<sub>1</sub> = Cl



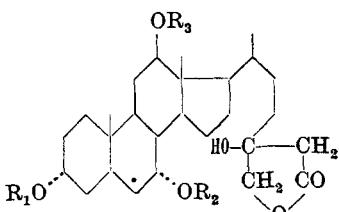
II: R = HCO  
IIa: R = H



III: R = H  
IIIa: R = CH<sub>3</sub>CO  
IIIb: R = HCO



IV: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>CO  
IVa: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>CO  
IVb: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = HCO  
IVc: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H



V: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = HCO  
Va: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H

Zur Herstellung des der Cholsäure entsprechenden Diazoketons (IIa) wurde Triformyl-cholsäure-chlorid (Ib) in üblicher Weise mit Diazomethan umgesetzt. Es erwies sich jedoch als notwendig, die von *F. Cortese* und *L. Baumann*<sup>1)</sup> angegebene Vorschrift zur Herstellung des Säurechlorids (Ib) in verschiedenen Punkten abzuändern, da wir sonst im weiteren Verlauf der Synthese nicht zu krystallisierten Verbindungen gelangen konnten. Da zu vermuten war, dass die leicht abspaltbaren Formyl-Gruppen während der weiteren Reaktionsstufen keinen genügenden Schutz für die Oxy-Gruppen bieten würden, wurde das Triformyl-diazoketon (II) vorsichtig alkalisch verseift und dann durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Eisessig und Acetanhydrid in das krystallisierte 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,25-Tetracetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIa) übergeführt. Die Umsetzung des letzteren mit Bromessigester nach *Reformatsky* führte zu einem Präparat, das einen stark positiven *Legal*-Test zeigte, nach chromato-

<sup>1)</sup> Am. Soc. 57, 1393 (1935).

graphischer Reinigung und Umfällen aus Alkohol auf ein Triacetoxybutenolid (IV) stimmende Analysenwerte ergab, aber nicht krystallisiert werden konnte. Durch vorsichtige saure Verseifung wurde daraus das krystallisierte 3-Oxy-7,12-diacetoxy-lacton (IVa) gewonnen.

Die Acetoxy-Gruppen in 7- und 12-Stellung konnten auch bei energischerer Behandlung mit Säure nicht verseift werden. Bei der Verseifung mit Alkali liess sich ebenfalls nur das 3-Oxy-7,12-diacetoxy-lacton (IVa) in krystallisierter Form fassen, während ein grosser Teil des Ausgangsmaterials offenbar unter Aufspaltung des Lactonringes angegriffen und zerstört wurde. Die Herstellung des gesuchten Trioxy-lactons (IVc) liess sich also auf diesem Wege nicht verwirklichen.

Da bekanntlich Formiat-Gruppen bedeutend leichter verseifbar sind als Acetate, so versuchten wir anschliessend doch noch die Umsetzung nach *Reformatsky* mit dem Triformyl-ketol-acetat (IIIb) durchzuführen, welches aus dem Triformyl-diazoketon (II) in guter Ausbeute hergestellt werden kann. Man erhält dabei sehr komplex zusammengesetzte Gemische, da wie erwartet die Formyl-Gruppen während der Reaktion und der Aufarbeitung leicht abgespalten werden. Je nach den verwendeten Reaktionsbedingungen konnten, wenn auch in geringen Ausbeuten, 3 krystallisierte Reaktionsprodukte, das Triformoxy-butenolid (IVb), das  $3\alpha$ -Oxy- $7\alpha,12\beta$ -diformoxy- $\beta'$ -oxy-butanolid (V) und das Tetraoxy-butanolid (Va) isoliert werden. Die beiden letzten Verbindungen verhalten sich im *Legal-Test* negativ.

Die Triformyl-Verbindung (IVb) liess sich nun im Gegensatz zum Triacetyl-lacton (IV) unter milden Bedingungen zum gesuchten  $\beta'$ -[ $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (IVc) verseifen. Durch Acetylierung dieses Trioxy-lactons und nachfolgende partielle Verseifung in Stellung 3 liess sich daraus das bereits erwähnte 3-Oxy-7,12-diacetoxy-lacton (IVa) gewinnen, so dass die Reihe der aus dem Triformyl-ketol-acetat (IIIb) hergestellten Derivate mit dem aus dem Triacetyl-ketol-acetat (IIIa) erhaltenen Lacton (IV) verknüpft werden konnte.

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

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### Triformyl-cholsäure (Ia)<sup>2)</sup>.

25 g gereinigte Cholsäure (I) vom Smp. 200—201° wurden in 50 cm<sup>3</sup> 95-proz. Ameisensäure gelöst und 5½ Stunden auf 50 bis 60° erhitzt. Bei der gleichen Temperatur wurde die Ameisensäure im Vakuum abgedampft und der ausfallende Krystallkuchen ½ Stunde im Vakuum bei 95° getrocknet. Der Rückstand wurde in 250 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, bei Siedehitze mit 300 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und langsam auf 0° abge-

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>2)</sup> F. Cortese und L. Baumann, Am. Soc. 57, 1393 (1935).

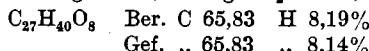
kühlt. Beim Auftreten der ersten Trübung wurde geimpft. Die Triformyl-cholsäure scheidet sich in feinen Nadeln aus. Die Ausbeute an Rohprodukt vom Smp. 198—200° betrug 22 g.

Zur weiteren Reinigung wurde noch dreimal aus Alkohol umkristallisiert und dann 24 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt stieg dabei auf 210—211°. Ausbeute: 11,0 g.

Diese sorgfältige Reinigung ist notwendig, wenn man in den folgenden Stufen zu kristallisierten Produkten gelangen will. Zur Analyse wurde bei 80° 16 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +83,6^\circ \text{ (c = 0,773 in Chloroform)}$$

3,772 mg Subst. gaben 9,099 mg CO<sub>2</sub> und 2,743 mg H<sub>2</sub>O



#### Triformyl-cholsäure-chlorid (Ib).

27,0 g Triformyl-cholsäure wurden in 300 cm<sup>3</sup> siedendem, absolutem Benzol gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss mit 60 g Thionylchlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Benzol und das überschüssige Thionylchlorid wurden im Vakuum abgedampft und das noch am Rohprodukt haftende Thionylchlorid durch zweimaliges Zusetzen von wenig Benzol und Abdampfen im Vakuum ausgetrieben. Das Triformyl-cholsäure-chlorid bildet eine leicht gelbe, zähe Masse und wurde roh weiterverarbeitet<sup>1)</sup>.

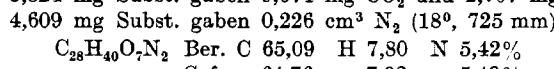
#### 3α, 7α, 12β-Triformoxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (II).

Das rohe Triformyl-cholsäure-chlorid, erhalten aus 27,0 g Triformyl-cholsäure, wurde in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und bei -10° langsam unter Umschwenken zu 800 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Lösung zugetropft, die 23,2 g Diazomethan enthielt. Die Reaktion setzte sofort unter starker Stickstoffentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei -10°, dann 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das überschüssige Diazomethan wurde zusammen mit 450 cm<sup>3</sup> Äther abdestilliert, die Lösung dann filtriert und bei 50° Badtemperatur im Vakuum zur Trockne verdampft. Das rohe Diazoketon, das eine gelbe honigähnliche Masse bildete, wurde bei 50° in 18 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, geimpft und zur Krystallisation 24 Stunden bei Zimmertemperatur und 12 Stunden bei -10° stehen gelassen. Das 3α, 7α, 12β-Triformoxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (II) krystallisierte in feinen Nadeln, die am Boden des Gefäßes einen Krystallkuchen bildeten, der zerdrückt, abgenutscht und mit wenig Methanol gewaschen wurde. Ausbeute: 21,5 g, Smp. 128—129° (u. Zers.).

Zur Analyse wurde noch viermal aus Methanol umkristallisiert, wobei der Zersetzungspunkt sich nicht mehr änderte, und dann 48 Stunden im Hochvakuum bei 50° über Phosphorpentoxid getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +87,2^\circ \text{ (c = 1,333 in Chloroform)}$$

3,824 mg Subst. gaben 9,074 mg CO<sub>2</sub> und 2,707 mg H<sub>2</sub>O



#### 3α, 7α, 12β-Trioxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (IIa).

7,691 g im Hochvakuum getrocknetes 3α, 7α, 12β-Triformoxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (II) wurden mit 329 cm<sup>3</sup> einer methanolischen Kalilauge versetzt, deren Gehalt an Kaliumhydroxyd 2,7588 g (= 3,30 Äquiv.) betrug. Nach fünfstündigem Stehen bei 20° im Dunkeln wurde bei 0° mit 330 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und die unverbrauchte Kalilauge mit 0,1-n. Salzsäure auf Phenolphthalein zurücktitriert. Die Titration ergab,

<sup>1)</sup> Das nach F. Cortese und L. Baumann [Am. Soc. 57, 1393 (1935)] hergestellte Triformyl-cholsäure-chlorid eignet sich nicht zur Herstellung des Diazoketons.

dass 2,79 Äquiv. Kaliumhydroxyd zur Verseifung der Formyl-Gruppen verbraucht worden waren. Der grösste Teil des Methanols wurde nun im Vakuum bei Zimmertemperatur abgedampft, das Diazoketon in einem Gemisch von Äther und Essigester aufgenommen, die Lösung dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei 20° zur Trockene verdampft. Das 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (IIa) bildete ein gelbes, zähflüssiges Öl, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Ausbeute: 7,20 g.

3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ , 25-Tetracetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIa).

7,20 g rohes 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (IIa) wurden unter Feuchtigkeitsausschluss mit 80 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Eisessig versetzt, 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, anschliessend langsam auf 95° erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur belassen, worauf die Stickstoffentwicklung beendet war. Der Eisessig wurde nun im Vakuum vollständig abgedampft. Der Rückstand, das rohe 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-24-keto-25-acetoxy-25-homo-cholan (III), wurde mit 70 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 4 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt und bei einer Ölbadtemperatur von 160° 1½ Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Acetanhydrids im Vakuum, wurde das dunkelgefärbte zähflüssige Rohprodukt an 110 g mit Salzsäure neutralisiertem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol 1:1 und mit reinem Benzol erhaltenen Eluate ergaben 4,170 g eines farblosen Harzes, das aus Essigester-Hexan zur Krystallisation gebracht werden konnte. Es wurden 2,83 g reines 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,25-Tetracetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIa) erhalten, das in langen Spiessen krystallisiert.

Zur Analyse wurde noch viermal aus Essigester-Hexan umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 132—132,5° stieg. Das Präparat wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 90° über Phosphorpentoxyd getrocknet und für die zweite Analyse vor dem Verbrennen kurz im Hochvakuum geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{17} = +77,1^0 (\pm 3^0) (c = 1,190 \text{ in Chloroform})$$

3,806; 3,778 mg Subst. gaben 9,280; 9,209 mg CO<sub>2</sub> und 2,939; 2,949 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 67,09 H 8,53%

Gef. „, 66,54; 66,52 „, 8,64; 8,73%

3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triformoxy-25-acetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIb)\*).

25 g im Hochvakuum bei 80° getrocknetes 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Triformoxy-24-keto-25-diazo-25-homo-cholan (II) wurden mit 250 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Eisessig auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 25 Minuten war die Stickstoffentwicklung beendet. Der Eisessig wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gut gewaschen. Die Essigester-Lösung wurde getrocknet und das Lösungsmittel vollständig abgedampft. Der Rückstand wurde nun in 400 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol 1:1 aufgenommen und chromatographisch gereinigt<sup>1)</sup>. Das Produkt konnte dann aus Äthanol zur Krystallisation gebracht werden. Das 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Triformoxy-25-acetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIb) krystallisiert in feinen farblosen Plättchen. Ausbeute: 14,94 g.

Zur Analyse wurde noch viermal aus Äther umkrystallisiert, wobei der Smp. um einen Grad auf 118—119° stieg, dann im Hochvakuum 10 Stunden bei 80° über Phosphorpentoxyd getrocknet und vor dem Verbrennen kurz im Vakuum geschmolzen.

\*) Die in dieser Weise bezeichneten Präparate sind in der Diplomarbeit W. Schlegel, E.T.H. Zürich, 1943, beschrieben.

<sup>1)</sup> Zum Chromatographieren sehr leicht verseifbarer Substanzen, wie z. B. der in dieser Arbeit beschriebenen Formyl-Verbindungen eignet sich sehr gut ein Aluminiumoxyd, das mit Essigester vorbehandelt wurde. Man schlämmt das Aluminiumoxyd mit Essigester auf, lässt 24 Stunden stehen, nutsche ab und wäscht mit frischem Essigester. Zur Reaktivierung wird im Vakuum 8 Stunden auf 170—180° erhitzt. Die Aktivität des so behandelten Aluminiumoxyds liegt zwischen Klasse I und II [nach H. Brockmann und H. Schodder, B. 74, 73 (1941)].

$[\alpha]_D^{18} = +77,5^\circ$  (c = 0,964 in Chloroform)  
3,739 mg Subst. gaben 8,989 mg CO<sub>2</sub> und 2,668 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 65,67 H 8,08%  
Gef. „ 65,61 „ 7,98%

$\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triacetoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta\alpha', \beta'$ -butenolid (IV).

Aus einem Ansatz von 3,50 g mit Jod aktivierten Zinkflittern, 3,0 g 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -25-Tetracetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIa) und 40 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wurden zum Trocknen der Apparatur 12 cm<sup>3</sup> Benzol abdestilliert. Darauf fügte man 6,8 g Bromessigester in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan<sup>1)</sup> zu und destillierte weitere 2,5 cm<sup>3</sup> Benzol ab, wobei die Reaktion in Gang kam. Nach deren Abflauen wurde noch  $\frac{1}{2}$  Stunde bei einer Ölbadtemperatur von 110° am Rückfluss gekocht. Nun wurde mit absolutem Alkohol verdünnt, vom unverbrauchten Zink abgenutscht und das Reaktionsgemisch nach Zusatz von 10 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure 5 Minuten am Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingeengt, das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, Hydrogencarbonat und nochmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt nach Abdampfen des Äthers 3,50 g Rohprodukt, das man über Nacht in 100 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid stehen liess und anschliessend 2 Stunden am Rückfluss kochte. Nach dem Entfernen des Acetanhydrids im Vakuum blieben 3,49 g eines dunkel gefärbten Harzes zurück, das stark positiven Legal-Test zeigte.

Nach zweimaliger chromatographischer Reinigung wurden 1,56 g einer farblosen Mittelfaktion erhalten, die weiter aus alkoholischer Lösung durch Zusatz von Wasser zweimal umgefällt wurde. Das Präparat wurde zur Analyse 36 Stunden im Hochvakuum über Phosphorpentooxyd bei 50° und weitere 3  $\frac{1}{2}$  Stunden bei 55° im Luftstrom getrocknet. Die amorphe Substanz schmilzt bei 85—90°.

$[\alpha]_D^{17} = +74,0^\circ$  ( $\pm 2^\circ$ ) (c = 1,015 in Chloroform)  
3,517 mg Subst. gaben 8,908 mg CO<sub>2</sub> und 2,687 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 69,20 H 8,45%  
Gef. „ 69,12 „ 8,55%

$\beta'$ -[3 $\alpha$ -Oxy-7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -diacetoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta\alpha', \beta'$ -butenolid (IVa).

345 mg  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triacetoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta\alpha', \beta'$ -butenolid (IV) wurden, in 20 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit 8 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von 10 cm<sup>3</sup> Wasser dampfte man im Vakuum zur Trockene ein. Der harzige Rückstand verwandelte sich beim Verreiben mit Wasser in eine pulverige Masse, die abgenutscht und mit Wasser gewaschen wurde. Beim Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser schied sich das Präparat (260 mg) in feinen Nadeln vom Smp. 156—158,5° aus. Die Substanz krystallisiert mit 1 Mol Wasser, das auch im Vakuum bei längrem Erhitzen auf über 100° nicht abgegeben wird. Zur Analyse wurde dreimal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert und 24 Stunden bei 105° im Hochvakuum über Phosphorpentooxyd getrocknet. Der Smp. stieg dabei auf 162,5—163,5°.

Zur zweiten Analyse wurde das Lacton vor dem Verbrennen bei 170° im Hochvakuum geschmolzen.

$[\alpha]_D^{17} = +63,0^\circ$  (c = 1,120 in Chloroform)  
3,811 mg Subst. gaben 9,498 mg CO<sub>2</sub> und 2,946 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>O Ber. C 67,85 H 8,82%  
Gef. „ 68,01 „ 8,65%  
3,608 mg Subst. gaben 9,262 mg CO<sub>2</sub> und 2,815 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub> Ber. C 70,16 H 8,74%  
Gef. „ 70,05 „ 8,73%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist die typische Bande mit einer Endabsorption bei 217 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,10) auf. Das Produkt zeigt positiven Legal-Test.

<sup>1)</sup> K. Hess und H. Frahm, B. 71, 2629 (1938).

$\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triformoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha}, \beta'$ -butenolid (IVb)\*.

Analog der Reaktion von 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ , 25-Tetracetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIa) mit Bromessigester und Zink wurden 3,57 g 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triformoxy-24-keto-25-acetoxy-25-homo-cholan (IIIb) umgesetzt. Nach beendeter Reaktion kochte man 1 Stunde am Rückfluss, verdampfte im Vakuum zur Trockene und kochte dann in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol abermals 2 Stunden. Nach dem Verdampfen des Toluols im Vakuum wurde der Rückstand in absolutem Alkohol gelöst und vom unverbrauchten Zink abfiltriert. Der alkoholischen Lösung fügte man 7 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 150 cm<sup>3</sup> Wasser zu und kochte 1 Stunde am Rückfluss. Darauf wurde der Alkohol im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die Lösung mit Wasser, Hydrogencarbonat und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Essigester abgedunstet. Der Rückstand, 3,78 g, wurde in 100 cm<sup>3</sup> Ameisensäure 14 Stunden auf 55–60° erwärmt. Nach dem Vertreiben der Ameisensäure im Vakuum nahm man den Rückstand in Essigester auf, wusch die Lösung neutral, trocknete sie und dampfte den Essigester ab.

Das Rohprodukt wurde durch zweimaliges Chromatographieren gereinigt, wonach die Mittelfraktionen durch Methanolzusatz zur Krystallisation gebracht werden konnten. Das erhaltene Krystallisat wurde noch zweimal aus Aceton-Benzin umkrystallisiert, wobei 250 mg feiner Plättchen vom Smp. 227–228,5° erhalten wurden. Zur Analyse wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Das Produkt gibt einen positiven Legal-Test.

$$[\alpha]_D^{17} = +75,16^\circ \text{ (c = 1,040 in Chloroform)}$$

3,754 mg Subst.	gaben 9,291 mg CO <sub>2</sub> und 2,689 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub>	Ber. C 67,90 H 7,98%
	Gef. , , 67,54 , , 8,02%

$\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha}, \beta'$ -butenolid (IVc).

298 mg  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Triformoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha}, \beta'$ -butenolid (IV b) wurden in 40 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und bei 95° tropfenweise mit 0,1-n. Natronlauge versetzt. Man dosierte die Zugabe der Lauge so, dass die Lösung des Butenolids auf Phenolphthalein stets nur ganz schwach alkalisch reagierte. Nach 14, 42 bzw. 97 Minuten waren 5,61, 11,22 bzw. 16,85 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH (1, 2 bzw. 3 Äquiv.) verbraucht.

Die Lösung wurde nun zur Trockene verdampft. Der nicht krystallisierte Rückstand wurde in wenig Chloroform gelöst und auf eine mit Benzol bereitete Säule von 12 g Aluminiumoxyd gegeben. Die mit Äther-Aceton 1 : 1 und Aceton eluierten Anteile ergaben 120 mg eines farblosen Harzes, das aus Methanol-Wasser in feinen Nadeln krystallisierte. Ausbeute: 100 mg. Smp. 187,5–189,5°. Es wurde noch zweimal umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 190–190,5° stieg. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 80° über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum kurz geschmolzen. Das Produkt zeigt einen positiven Legal-Test.

$$[\alpha]_D^{16} = +23,14^\circ \text{ (c = 1,240 in Chloroform)}$$

3,728 mg Subst.	gaben 9,935 mg CO <sub>2</sub> und 3,194 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>27</sub> H <sub>42</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 72,61 H 9,48%
	Gef. , , 72,73 , , 9,58%

Acetylierung des  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha}, \beta'$ -butenolids (IVc) zum Triacetat (IV) und Verseifung desselben zum  $\beta'$ -[3 $\alpha$ -Oxy-7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -diacetoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha}, \beta'$ -butenolid (IVa).

50 mg  $\beta'$ -[3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\Delta^{\alpha}, \beta'$ -butenolid (IVc) wurden in 4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid unter Zusatz von 4 Tropfen Pyridin bei einer Ölbadtemperatur von 160° 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Acetanhydrids im Vakuum verblieben 55 mg Substanz, die in Benzol gelöst und durch 1,5 g Aluminiumoxyd filtriert wurden. 20 mg einer Mittelfraktion wurden, wie früher beschrieben, in Dioxan mit Salzsäure verseift. Das Rohprodukt konnte nicht krystallisiert werden und wurde daher durch Adsorption an 600 mg Aluminiumoxyd gereinigt. Die mit Äther-

Aceton (9 : 1) eluierte Fraktion (17 mg) konnte aus Alkohol-Wasser in feinen Nadeln krystallisiert werden. Ausbeute 10 mg; Smp. 162—163,5°. Die Substanz erwies sich durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, sowie durch alle übrigen Eigenschaften als identisch mit dem oben beschriebenen  $\beta'$ -[3 $\alpha$ -Oxy-7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -diacetoxy-nor-cholanyl-(23)]-1 $\alpha$ -,  $\beta$ -butenolid (IVa).

$\beta'$ -[3 $\alpha$ -Oxy-7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -diformoxy-nor-cholanyl-(23)]- $\beta$ '-oxy-butanolid (V)\*.

Die Rohprodukte aus einer wie oben beschrieben durchgeföhrten Umsetzung von 5 g 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Triformoxy-25-acetoxy-24-keto-25-homo-cholan mit Bromessigester und Zink wurden in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 20 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure in 200 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 3 Stunden geschüttelt. Anschliessend nahm man in Äther auf, wusch die Lösung, trocknete sie und dampfte den Äther ab. Als Rückstand blieben 4,7 g eines honiggelben Harzes.

2,1 g dieses Rohproduktes wurden an 48 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Äther-Aceton erhaltenen Eluate (270 mg) liessen sich aus Benzol in feinen Plättchen krystallisieren.

Zur Analyse wurde noch dreimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und 16 Stunden bei 130° im Hochvakuum über Ätzkali getrocknet. Smp. 232—233°. Legal-Test negativ.

$$[\alpha]_D^{17} = +69,5^\circ \text{ (c = 1,060 in Feinsprit)}$$

3,668 mg Subst. gaben	8,982 mg CO <sub>2</sub>	und 2,820 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> O <sub>9</sub>	Ber. C 66,90	H 8,52%
	Gef. „ 66,83	„ 8,60%

$\beta'$ -[3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\beta$ '-oxy-butanolid (Va)\*.

Bei einer weiteren Umsetzung von 4,66 g 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Triformoxy-25-acetoxy-24-keto-25-homo-cholan (IIIb) mit Bromessigester und Zink wurde wie oben verfahren. Die Rohprodukte wurden in 200 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 30 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 1300 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und die Lösung 18 Stunden geschüttelt. Darauf wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, der Alkohol im Vakuum ausgetrieben und die wässerigen Lösungen 5 Tage mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt ergab 3,4 g eines dunklen Harzes. Dieses wurde mit einer Mischung von 120 cm<sup>3</sup> Alkohol und 600 cm<sup>3</sup> Wasser aufgekocht, wobei 1,4 g braune Harze nicht in Lösung gingen. Man verdampfte nun die wässrig alkoholische Lösung zur Trockene und erhielt 2,0 g eines Rohproduktes mit negativem Legal-Test.

1,4 g desselben wurden an 20 g Aluminiumoxyd adsorbiert und gaben 340 mg einer Fraktion (Aceton), die ein zweites Mal an 9 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Mit Essigester wurden 120 mg reines  $\beta'$ -[3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Trioxy-nor-cholanyl-(23)]- $\beta$ '-oxy-butanolid (Va) eluiert. Das Produkt krystallisiert aus Methanol-Wasser in langen, farblosen Nadeln, die 1 Mol Krystallwasser enthalten. Bei 175° sinteret die Substanz, gibt das Krystallwasser ab, rekristallisiert und zeigt dann einen scharfen Schmelzpunkt bei 233—234°.

Zur Analyse krystallisierte man noch dreimal aus Aceton-Hexan um und trocknete 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum. Vor dem Verbrennen wurde die Substanz ½ Stunde im Vakuum auf 186° erhitzt. Legal-Test negativ.

$$[\alpha]_D^{18} = +34,4^\circ \text{ (c = 1,026 in Feinsprit)}$$

3,625 mg Subst. gaben	9,252 mg CO <sub>2</sub>	und 3,116 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>8</sub>	Ber. C 69,79	H 9,55%
	Gef. „ 69,65	„ 9,62%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren Hs. Gubser und W. Manser ausgeführt.

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