

Überführung von Koprostan-dion-(3,6) in Cholestan-dion-(3,6) (IV).

10 mg reines Koprostan-dion-(3,6) wurden in 0,5 cm³ Eisessig, dem ein Tropfen konz. Salzsäure zugefügt war, am Rückfluss 45 Minuten gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des mit Wasser und verdünnter Natriumcarbonat-Lösung gewaschenen ätherischen Auszuges blieb ein krystalliner Rückstand zurück, welcher aus Methanol umgelöst wurde. Die erhaltenen feinen Nadeln schmolzen bei 169—171°, zeigten ein $[\alpha]_D^{17} = +10^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,517$ in Chloroform) und gaben mit dem Cholestan-dion-(3,6) keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

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

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

225. Über Steroide und Sexualhormone.

(108. Mitteilung¹⁾)

$\Delta^{20,22}$ -3 β , 5, 6 β , 21-Tetraoxy-nor-allo-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21)

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser.

(27. X. 44.)

Der Steroid-Kern der natürlichen herzwirksamen Glykoside ist meist mehrfach mit Hydroxylen besetzt. Es lag daher nahe, die Synthesen digitaloider Aglucone, mit denen wir uns seit einiger Zeit befassen, in dieser Richtung systematisch auszubauen, nachdem die wichtigsten einfachen Typen mit einem einzigen Hydroxyl in Stellung 3 bereitet worden waren²⁾.

Die Herstellung eines solchen polyhydroxylierten Aglucons ist bereits in einer früheren Mitteilung³⁾ beschrieben worden. Es wurde dort die dreifach hydroxylierte Cholsäure als Ausgangsmaterial verwendet. Bei der Synthese, über die wir hier berichten, wird im Gegensatz dazu das fertige $\Delta^{5,6}; 20,22$ -3 β , 21-Dioxy-nor-choladiensäure-lacton-(23 \rightarrow 21)⁴⁾ nachträglich hydroxyliert.

Das Acetat (I) des erwähnten Lactons reagiert erwartungsgemäss nur mit 1 Mol Benzopersäure. Es wird ausschliesslich die $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung angegriffen, während die Doppelbindung im konjugierten System der Lacton-Seitenkette sich als vollständig reaktionsträge erweist. In Analogie zum Verhalten des Cholesterins und ähnlich gebauter Steroide werden gleichzeitig die beiden mög-

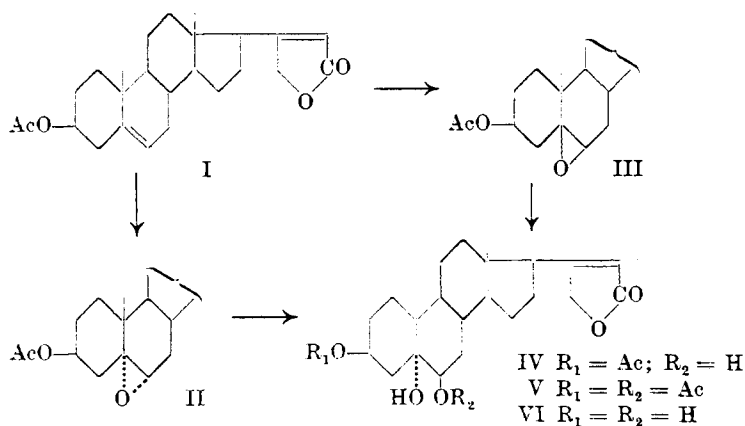
¹⁾ 107. Mitt. Helv. **27**, 1880 (1944).

²⁾ Vgl. die 89. Mitt. dieser Reihe, Helv. **26**, 2274 (1943).

³⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. **27**, 186 (1944).

⁴⁾ L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. **24**, 76 (1941).

lichen stereoisomeren 5,6-Oxyde gebildet. Das in grösserer Menge entstandene α -Oxyd-acetat (II) liess sich aus dem Gemisch durch Krystallisation abtrennen. Aus den Mutterlaugen wurde das β -Oxyd-acetat (III) durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd gewonnen. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen beim Cholesterin¹⁾ und beim trans-Dehydro-androsteron²⁾ findet sich die β -Verbindung im leichter eluierbaren Anteil des Gemisches. Sicherer als durch diese Beobachtung lässt sich die konfigurative Zuordnung zu den Oxyden des Cholesteryl-acetats auf Grund der typischen spez. Drehungen vornehmen (vgl. Tabelle). Die vor kurzem festgelegten Konfigurationen der Cholesterin-oxyde³⁾ lassen sich in dieser Weise auch auf die neuen Lacton-oxyd-acetate übertragen. Die α -Verbindung (II) (Smp. 201,5°) leitet sich von der 3 β ,5,6 α -Trioxy-*allo*-nor-cholansäure (Cholestan-Typus), die β -Verbindung (III) (Smp. 215,5°) von der 3 β ,5,6 β -Trioxy-nor-cholansäure (Koprostan-Typus) ab.





Bei der hydrolytischen Aufspaltung des Oxyd-Ringes mit Dioxan-Wasser entsteht aus beiden Verbindungen (II und III) ein und dasselbe $\Delta^{20,22}$ -3 β -Acetoxy-5,6 β ,21-trioxy-nor-*allo*-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) (IV). Die Identität der beiden erhaltenen Präparate folgt aus Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung und wurde weiter durch getrennte Überführung beider in ein identisches 3,6-Diacetat (V) erhärtet. Damit werden in willkommener Weise die kürzlich¹⁾ an den Cholesterin-oxyd-acetaten gemachten Beobachtungen bestätigt. Auch die Drehungsverschiebungen verlaufen den in der Cholesterin-Reihe gefundenen weitgehend parallel (vgl. Tabelle).

¹⁾ Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, *Helv.* **27**, 519 (1944).

²⁾ L. Ruzicka und A. C. Muhr, *Helv.* **27**, 507 (1944).

³⁾ Pl. A. Plattner und W. Lang, *Helv.* **27**, 1872 (1944).

| | |  |  | Differenz |
|-----|---|---|---|-----------|
| I | $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy- | - 59,0° | - 42,5° ¹⁾ | 16,5° |
| II | 3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido- | - 64,5° | - 46,0° ²⁾ | 18,5° |
| III | 3 β -Acetoxy-5,6 β -oxido- | - 17,5° | - 1,0° ²⁾ | 16,5° |
| IV | 3 β -Acetoxy-5,6 β -dioxy- | - 36,5° | - 18,5° ³⁾ | 18,5° |

Alle Drehungen sind in Chloroform gemessen.

Durch Verseifung mit Salzsäure-Methanol liess sich das gesuchte dreifach hydroxylierte Lacton (VI) leicht erhalten. Es besitzt bereits eine gewisse, wenn auch noch sehr geringe Wasserlöslichkeit.

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

Experimenteller Teil⁴⁾.

Oxydation von $\Delta^{5,6;20,22}$ -3 β -Acetoxy-21-oxy-nor-choladiensäure-lacton-(23 \rightarrow 21)⁵⁾ (I) mit Benzopersäure.

4,38 g des Acetyl-lactons (I) wurden in 40 cm³ absolutem Chloroform gelöst und bei -10° mit einer Lösung von 1,82 g (= 1,2 Äquivalenten) Benzopersäure in 26,3 cm³ Chloroform versetzt. Der Ansatz wurde 24 Stunden bei dieser Temperatur sich selbst überlassen, wonach die Titration einen Verbrauch von 0,98 Äquivalenten Persäure ergab. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und durch Ausschütteln mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser von sauren Bestandteilen befreit. Nach Trocknen und Abdampfen der Lösungsmittel verblieb ein kristallisierter Rückstand von 4,46 g, der ein Gemisch der beiden stereoisomeren Oxyde darstellt.

a) α -Oxyd-acetat; $\Delta^{20,22}$ -3 β -Acetoxy-5,6 α -oxido-21-oxy-allo-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) (II).

Das obige Rohprodukt (4,46 g) wurde viermal aus Essigester umkristallisiert und lieferte 1,58 g α -Oxyd, feine Nadeln vom Smp. 200—201,5°. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Essigester-Hexan umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 202—203° stieg, und anschliessend 12 Stunden im Hochvakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet. Der *Legal*-Test ist positiv.

$$[\alpha]_D^{25} = -64,4^{\circ} \quad (c = 1,303 \text{ in Chloroform})$$

3,750 mg Subst. gaben 9,956 mg CO₂ und 2,774 mg H₂O

C₂₅H₃₄O₅ Ber. C 72,43 H 8,27%

Gef. „ 72,45 „ 8,28%

b) β -Oxyd-acetat; $\Delta^{20,22}$ -3 β -Acetoxy-5,6 β -oxido-21-oxy-nor-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) (III).

Die Mutterlaugen aus der Kristallisation des oben beschriebenen α -Oxyd-acetats (II) wurden vereinigt und eingedampft. Das erhaltene Gemisch (3,14 g) wurde nach der

¹⁾ A. 548, 27 (1941).

²⁾ Helv. 27, 513, 514 (1944).

³⁾ Helv. 27, 1872 (1944).

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁵⁾ L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. 24, 76 (1941).

Durchlaufmethode an 100 g Aluminiumoxyd chromatographisch zerlegt. Die mit Petrol-äther-Benzol 1:3 erhaltenen Eluate ergaben nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan 655 mg reines β -Oxyd-acetat (III) in Form feiner Blättchen. Smp. 213,5—215,5°. Das Präparat wurde zur Analyse noch einmal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und anschliessend 48 Stunden bei 95° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Der *Legal*-Test ist positiv.

$$[\alpha]_D^{25} = -17,5^{\circ} \quad (c = 1,368 \text{ in Chloroform})$$

3,722 mg Subst. gaben 9,862 mg CO₂ und 2,769 mg H₂O

$$\begin{array}{lcl} \text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3 & \text{Ber. C } 72,43 & \text{H } 8,27\% \\ & \text{Gef. } 72,31 & \text{, , } 8,32\% \end{array}$$

Die Benzol-Eluate lieferten anschliessend 1,185 g unscharf schmelzender Gemische der beiden isomeren Oxyde und schliesslich noch 360 mg des oben beschriebenen α -Oxyd-acetats (II) vom Smp. 200—202°.

$\Delta^{20,22}$ -3 β -Acetoxy-5,6 β ,21-trioxy-nor-allo-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) (IV).

Je 170 mg des α - bzw. des β -Oxyd-acetats (II bzw. III) wurden, in 8 cm³ Dioxan und 2,5 cm³ Wasser gelöst, 7 Tage im Einschlussrohr auf 155° erhitzt¹⁾. Anschliessend wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und an je 6 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die mit Äther und Äther-Aceton (8:2) erhaltenen Eluate (160 bzw. 165 mg) ergaben nach je dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser 100 bzw. 105 mg feine Nadeln vom Smp. 250—251,5°. Die beiden Präparate zeigten im Mischschmelzpunkt keine Erniedrigung und besaßen innerhalb der Fehlergrenzen identische spezifische Drehungen.

3 β -Acetoxy-5,6 β -dioxy-lactone aus

$$\alpha\text{-Oxyd; } [\alpha]_D^{22} = -37,2^{\circ}; -36,2^{\circ} \quad (c = 0,853; 0,815 \text{ in Chloroform})$$

$$\beta\text{-Oxyd; } [\alpha]_D^{22} = -36,5^{\circ}; -35,5^{\circ} \quad (c = 0,813; 0,961 \text{ in Chloroform})$$

Zur Analyse wurde das aus dem α -Oxyd-acetat erhaltene Präparat noch zweimal aus Essigester-Hexan umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt nur unbedeutend, auf 251,5—252°, stieg. Anschliessend wurde 16 Stunden bei 100° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Der *Legal*-Test ist positiv.

3,846 mg Subst. gaben 9,794 mg CO₂ und 2,941 mg H₂O

$$\begin{array}{lcl} \text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6 & \text{Ber. C } 69,42 & \text{H } 8,39\% \\ & \text{Gef. } 69,50 & \text{, , } 8,56\% \end{array}$$

$\Delta^{20,22}$ -3 β ,6 β -Diacetoxy-5,21-dioxy-nor-allo-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) (V).

65 mg bzw. 45 mg der Präparate von 3 β -Acetoxy-5,6 β -dioxy-lacton (IV), erhalten aus dem α - bzw. dem β -Oxyd-acetat (II und III), wurden mit je 5 cm³ Acetanhydrid und 5 cm³ Pyridin 16 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Anschliessend wurden die Ansätze im Vakuum zur Trockne verdampft und die krystallisierten Rückstände, in Aceton gelöst, durch wenig Aluminiumoxyd filtriert. Nach fünf- bzw. viermaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser wurden 40 bzw. 30 mg feine Nadeln vom Smp. 237—238° erhalten. Die beiden Präparate gaben im Mischschmelzpunkt keine Erniedrigung und zeigten innerhalb der Fehlergrenzen identische spezifische Drehungen.

¹⁾ Die Anwesenheit eines kleinen Stückchens gebrannten Tons (Siedestein aus Tonteller) scheint für das Eintreten der Aufspaltung unerlässlich. Bei Ansätzen ohne Siedesteine wurde unter den angegebenen Bedingungen nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten.

3 β ,6 β -Diacetoxy-5-oxylactone aus

α -Oxyd; $[\alpha]_D^{22} = -77,8^\circ$; $-76,5^\circ$ ($c = 0,659$; $0,909$ in Chloroform)

β -Oxyd; $[\alpha]_D^{22} = -77,3^\circ$; $-75,5^\circ$ ($c = 0,689$; $0,602$ in Chloroform)

Zur Analyse wurde das aus dem β -Oxyd-acetat (III) erhaltene Präparat 48 Stunden bei 100° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Der *Legal*-Test ist positiv.

3,741 mg Subst. gaben 9,357 mg CO₂ und 2,756 mg H₂O

C₂₇H₃₈O₇ Ber. C 68,33 H 8,07%

Gef. „ 68,26 „ 8,24%

$\Delta^{20,22}$ -3 β ,5,6 β ,21-Tetraoxy-nor-allo-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) (VI).

200 mg $\Delta^{20,22}$ -3 β -Acetoxy-5,6 β ,21-trioxy-nor-allo-cholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) (IV) wurden in 20 cm³ Methanol gelöst, mit 20 cm³ einer 8-proz. methanolischen Salzsäure-Lösung versetzt und bei Zimmertemperatur 18 Stunden sich selbst überlassen. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der krystallisierte Rückstand durch Zusatz von Chloroform und Abdampfen desselben von den letzten Resten Salzsäure befreit. Anschliessend wurde aus Methanol-Wasser umkrystallisiert. Das Präparat fällt in feinen Blättchen aus, die einen unscharfen Zersetzungspunkt zwischen 256 — 265° aufweisen und 1 Mol Krystallwasser enthalten, das auch bei längerem Erhitzen auf 100° im Vakuum nicht abgegeben wird. Ausbeute 180 mg. Zur ersten Analyse wurde noch zweimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert, wobei sich der Zersetzungspunkt nicht mehr änderte und anschliessend 48 Stunden bei 100° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$[\alpha]_D^{25} = -27,6^\circ$ ($c = 0,738$ in Feinsprit)

3,645 mg Subst. gaben 9,063 mg CO₂ und 2,781 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅·H₂O Ber. C 67,62 H 8,88%

Gef. „ 67,83 „ 8,54%

Zur zweiten Analyse wurde zweimal aus Methanol-Essigester umkrystallisiert, wobei das Präparat in groben Rhomboedern ohne Krystalllösungsmittel erhalten wurde. Getrocknet wurde 66 Stunden bei 60° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd. Diese von Krystalllösungsmittel freie Form weist einen Schmelzpunkt von 255 — 259° (u. Zers.) auf, zersetzt sich aber bereits bei längerem Erhitzen auf über 100° . Der *Legal*-Test ist positiv.

3,534 mg Subst. gaben 9,144 mg CO₂ und 2,731 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ Ber. C 70,74 H 8,78%

Gef. „ 70,61 „ 8,65%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

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