

161. Über Steroide und Sexualhormone.

151. Mitteilung¹⁾.

Über die Aufspaltung des Ringes B im 7-Keto-cholestanol durch Oxydation mit Benzopersäure

von H. Heusser, A. Segre und Pl. A. Plattner.

(15. V. 48.)

Ein eindeutiger Beweis für die sterische Lage des Hydroxyls am Kohlenstoffatom 3 der Desoxy-cholsäure ist kürzlich von *Kendall*²⁾ erbracht worden. Damit wurde auch die Lage des Hydroxyls im Cholesterin bewiesen, da bekanntlich die 3-ständigen Oxy-Gruppen der Desoxy-cholsäure und des Cholesterins auf verschiedenen Seiten der Ringskelett-Ebene angeordnet sind. Einen direkten Beweis für die β -Stellung dieses Hydroxyls an einem Derivat des Cholesterins selbst würde die Bereitung des Lactons II aus Δ^7 -Cholestenol-(3 β) (I) darstellen.

Wir haben Versuche in dieser Richtung schon vor längerer Zeit am Δ^7 -Cholestenol-(3 β) (I) unternommen, welches durch thermische Zersetzung von 3β -Acetoxy-7 „, β “-benzoxy-cholestan hergestellt worden war⁴⁾. Die Ergebnisse waren unbefriedigend. Wohl erhielten wir eine Verbindung, die für das Lacton II stimmende Analysenwerte lieferte, jedoch konnte diese nicht in krystallisierter Form gefasst werden⁵⁾. Die gleiche Reaktionsfolge wurde kürzlich mit übereinstimmendem Ergebnis von *W. Buser*⁶⁾ am γ -Cholestenol durchgeführt, und wir verzichten deshalb auf die Wiedergabe unserer eigenen Versuche.

Ein weiteres Ausgangsmaterial für die Bereitung des Lactons II könnte das Lacton IV darstellen. Dieses erhielten wir in guter Ausbeute bei der Einwirkung von Benzopersäure⁷⁾ auf 7-Keto-cholestanol-(3 β) (III). Dass die Aufspaltung des Ringes B hier zwischen den C-Atomen 7 und 8 und nicht etwa zwischen 6 und 7 stattgefunden hat, konnte durch Verseifung des Lactons zur Dioxy-säure V und Oxydation des Esters Va zum Diketoester VI bewiesen werden. Die Dioxy-säure V relactonisiert sich mit bemerkenswerter Leichtigkeit. Dabei

¹⁾ 150. Mitt. Helv. **31**, 852 (1948).

²⁾ *V. R. Mattox, R. B. Turner, L. L. Engel, B. F. McKenzie, W. F. McGuckin und E. C. Kendall*, J. Biol. Chem. **164**, 569 (1946).

³⁾ Vgl. dazu *F. Troxler*, Diss. ETH., Zürich 1946.

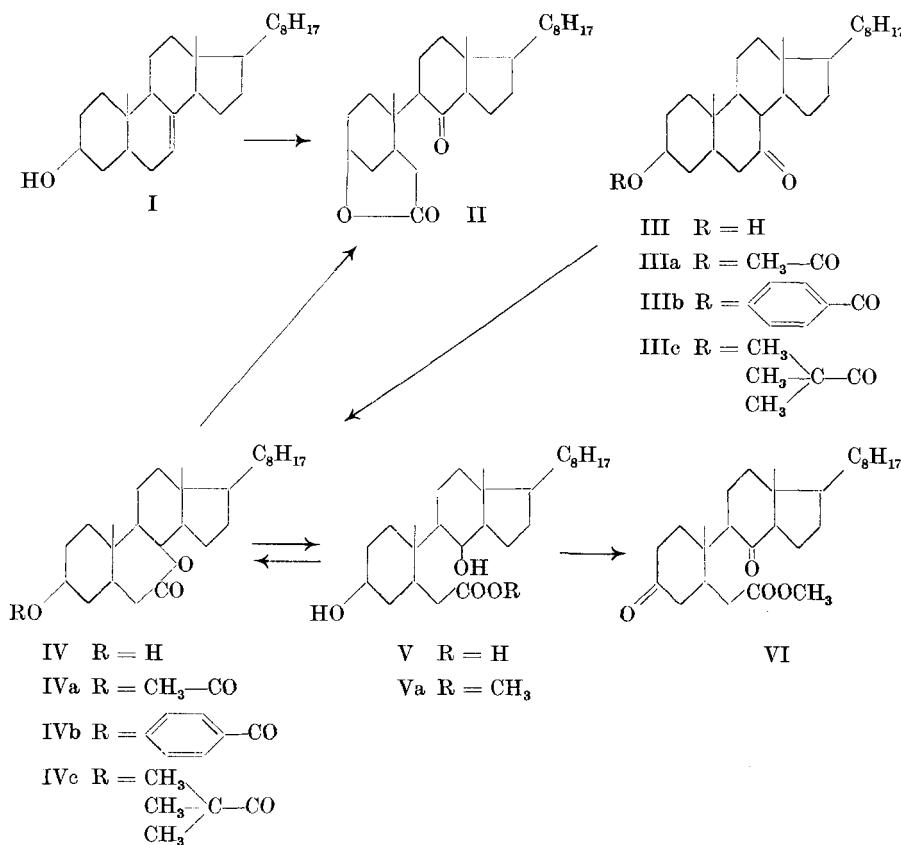
⁴⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser, F. Troxler und A. Segre*, Helv. **31**, 852 (1948).

⁵⁾ *A. Segre*, Diss. ETH., Zürich 1948.

⁶⁾ *W. Buser*, Helv. **30**, 1379 (1947).

⁷⁾ Über ähnliche Oxydationen im Ringe A des Steroidgerüstes vgl. *V. Burckhardt und T. Reichstein*, Helv. **25**, 1434 (1942), sowie *V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister und P. Wieland*, Helv. **28**, 618 (1945).

wird ausschliesslich das Lacton IV erhalten. Es scheint demnach, dass die Bildung des ε -Lactons ($7 \rightarrow 8$; IV) gegenüber derjenigen des gesuchten δ -Lactons ($7 \rightarrow 3$) stark bevorzugt ist. Um die Rückbildung des ($7 \rightarrow 8$)-Lactons (IV) zu verhindern, wurde deshalb versucht, die Oxy-Gruppe in Stellung 8 zur Keto-Gruppe zu oxydieren. Zur Durchführung dieser partiellen Oxydation schien es notwendig, die Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 3 durch Acylierung zu schützen. Zu diesem Zwecke wurde das Lacton-acetat IVa, das Benzoat IVb und das Pivalat IVc aus den entsprechenden Estern (IIIa—IIIc) des 7-Ketocholestanols hergestellt. Bei der Behandlung dieser drei Ester-lactone



mit Alkali liess sich jedoch in keinem Falle eine Aufspaltung des Lacton-Ringes ohne gleichzeitige Verseifung der Estergruppierung am C-Atom 3 erzielen. Die Bereitung des Lactons II gelang somit auch auf diesem Wege nicht. Da das eingangs erwähnte Ziel inzwischen, wie bemerkt, auf anderem Wege erreicht worden ist, wurden diese Versuche abgebrochen.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾. $3\beta,8\text{-Dioxy-7}\parallel 8\text{-cholestan-7-säure-lacton-(7}\rightarrow 8)$ (IV).

250 mg 3β -Oxy-7-keto-cholestan (III) wurden in 10 cm^3 Chloroform gelöst und mit $1,43 \text{ cm}^3$ einer Benzopersäure-Chloroform-Lösung versetzt, die 12,5 mg (= 1,3 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde im Dunkeln bei Zimmertemperatur 24 Stunden aufbewahrt, anschliessend mit viel Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wässriger Eisen(II)-sulfat-Lösung geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der krystallisierte Rückstand (225 mg) wurde dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Die feinen Nadeln schmolzen dann bei $184-185^\circ$. Zur Analyse wurde das Präparat 64 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = -11,2^\circ (\text{c} = 0,784 \text{ in Chloroform})$$

3,740 mg Subst. gaben $10,604 \text{ mg CO}_2$ und $3,721 \text{ mg H}_2\text{O}$

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$	Ber. C 77,46	H 11,08%
	Gef. , , 77,38	, , 11,14%

 $3\beta\text{-Acetoxy-8-oxy-7}\parallel 8\text{-cholestan-7-säure-lacton-(7}\rightarrow 8)$ (IVa).

1,0 g 7-Keto-cholestanol-acetat (IIIa) wurden in 10 cm^3 Chloroform gelöst und mit $5,72 \text{ cm}^3$ einer Benzopersäure-Chloroform-Lösung versetzt, die 50,3 mg (= 1,3 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Nach 24 Stunden wurde in der oben beschriebenen Weise aufgearbeitet und die krystallisierten Neutralteile (1,05 g) aus Methanol umkristallisiert. Zur Analyse wurde das Präparat viermal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 85° 24 Stunden getrocknet. Das Produkt krystallisierte in feinen Nadeln, die bei $148-149^\circ$ schmolzen.

$$[\alpha]_D = -14,6^\circ (\text{c} = 0,818 \text{ in Chloroform})$$

3,712 mg Subst. gaben $10,249 \text{ mg CO}_2$ und $3,515 \text{ mg H}_2\text{O}$

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$	Ber. C 75,60	H 10,50%
	Gef. , , 75,35	, , 10,59%

24,646 mg Subst. wurden in 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 14 Stunden gekocht und anschliessend die unverbrauchte Kalilauge mit 0,1-n. Schwefelsäure zurücktitriert. Verbraucht wurden $1,059 \text{ cm}^3$ 0,1-n. KOH.

Molekulargewicht Ber. 460,67 Äquivalentgewicht Gef. 232,73

 $3\beta\text{-Benzoxy-8-oxy-7}\parallel 8\text{-cholestan-7-säure-lacton-(7}\rightarrow 8)$ (IVb).

520 mg 7-Keto-cholestanol-benzoat (IIIb) wurden in 10 cm^3 Chloroform gelöst und mit $3,2 \text{ cm}^3$ einer Benzopersäure-Chloroform-Lösung versetzt, die 18,9 mg (= 1,1 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Nach 24 Stunden wurde in bekannter Weise aufgearbeitet und das krystallisierte Rohprodukt (460 mg) aus Aceton umgefällt. Zur Analyse wurde das Präparat fünfmal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend 72 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt krystallisierte in groben Würfeln, die bei 160° bis 161° schmolzen.

$$[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ (\text{c} = 0,727 \text{ in Chloroform})$$

3,632 mg Subst. gaben $10,384 \text{ mg CO}_2$ und $3,157 \text{ mg H}_2\text{O}$

$\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_4$	Ber. C 78,12	H 9,64%
	Gef. , , 78,02	, , 9,73%

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

23,728 mg Subst. wurden in 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 16 Stunden gekocht und anschließend die unverbrauchte Kalilauge mit 0,1-n. Schwefelsäure zurücktitriert. Verbraucht wurden 0,890 cm³ 0,1-n. KOH.

Molekulargewicht Ber. 522,7 Äquivalentgewicht Gef. 266,6

7-Keto-cholestanol-pivalat (IIIc).

3,28 g 7-Keto-cholestanol (III) wurden in 25 cm³ Pyridin gelöst, unter Kühlung mit 2,7 g Pivalinsäure-chlorid versetzt und anschliessend 22 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus Äther in groben Platten, die bei 179—180° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Äther umkristallisiert und anschliessend 14 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -21,3^\circ \text{ (c = 0,593 in Chloroform)}$$

3,736 mg Subst. gaben 10,798 mg CO₂ und 3,722 mg H₂O

C ₃₂ H ₅₄ O ₃	Ber. C 78,96	H 11,18%
	Gef. „ 78,87	„ 11,15%

3β-Pivaloxy-8-oxy-7||8-cholestan-7-säure-lacton-(7→8) (IVc).

1,3 g Pivalinsäureester (IIIc) wurden in 20 cm³ Chloroform gelöst und mit 8,5 cm³ einer Benzopersäure-Chloroform-Lösung versetzt, die 476 mg (= 1,1 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde 72 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann in der oben beschriebenen Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1,42 g) wurde an 30 g Aluminiumoxyd adsorbiert. Die Petroläther-Benzol-(4:1)-Fraktionen lieferten 1,0 g des gesuchten Pivalats IVc, welches, aus Aceton umkristallisiert, bei 188 bis 190° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend 48 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = -12,1^\circ \text{ (c = 1,155 in Chloroform)}$$

3,724 mg Subst. gaben 10,426 mg CO₂ und 3,623 mg H₂O

C ₃₂ H ₅₄ O ₄	Ber. C 76,44	H 10,83%
	Gef. „ 76,40	„ 10,89%

Versifungsversuche

3β,8-Dioxy-7||8-cholestan-7-säure-lacton-(7→8) (IV).

a) Aus dem Acetat IVa. 903 mg Acetoxy-lacton IVa wurden in 10-proz. methanolischer Kalilauge gelöst und 1½ Stunden am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde in Wasser eingerührt, anschliessend der Methylalkohol im Vakuum abgedampft und dann die klare, wässrig-alkalische Lösung bis zur kongosauren Reaktion mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die schwach saure Lösung wurde mit Äther extrahiert, die ätherische Schicht mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der neutrale Rückstand (805 mg) wurde aus Aceton-Hexan viermal umkristallisiert und schmolz dann bei 184—185°. Die Substanz ist mit dem weiter vorne beschriebenen 3β,8-Dioxy-7||8-cholestan-7-säure-lacton-(7→8) (IV) identisch.

$$[\alpha]_D^{18} = -10,9^\circ \text{ (c = 0,457 in Chloroform)}$$

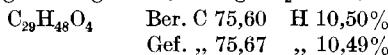
In einem weiteren Versuch wurden 340 mg Acetoxy-lacton IVa in 10 cm³ Dioxan gelöst und bei 50° tropfenweise mit 0,1-n. Natronlauge versetzt. Die Zugabe der Lauge wurde so geregelt, dass die Lösung des Lactons auf Phenolphthalein stets nur ganz schwach alkalisch reagierte. Nach 1½ Stunden waren 7,35 cm³ (= 1 Äquivalent) Lauge verbraucht, worauf die Lösung mit Wasser verdünnt und anschliessend mit Äther extrahiert wurde.

Die ätherische Lösung wurde in bekannter Weise aufgearbeitet und lieferte 340 mg neutrale Anteile, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 181—182° schmolzen. Es liegt das $3\beta,8$ -Dioxy-lacton-(7→8) IV vor.

Zur sicheren Identifizierung wurden 100 mg dieses Produktes in bekannter Weise mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert, anschliessend aus Aceton-Hexan umkristallisiert und zur Analyse im Hochvakuum sublimiert. Smp. 149°. Ein Vergleich mit dem Acetoxy-lacton IVa ergab Identität dieser beiden Substanzen.

$$[\alpha]_D^{22} = -15,4^\circ \quad (c = 0,825 \text{ in Chloroform})$$

2,550 mg Subst. gaben 7,071 mg CO_2 und 2,391 mg H_2O



b) Aus dem Benzoxy-lacton IVb. 552 mg Benzoat IVb wurden in 10 cm³ Dioxan gelöst und mit 0,1-n. Natronlauge in der gleichen Weise wie das Acetat IVa (siehe oben) vorsichtig versetzt. Die Aufarbeitung ergab nur neutrale Anteile, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan bei 184—185° schmolzen. Es liegt das $3\beta,8$ -Dioxy-cholestan-7-säure-lacton(7→8) (IV) vor.

c) Aus dem 3-Pivalinsäureester IVc. 508 mg Pivalat IVc wurden in 10 cm³ Dioxan gelöst und in analoger Weise vorsichtig mit 1 Äquivalent 0,1-n. Natronlauge verseift. Die übliche Aufarbeitung ergab 130 mg neutrale Anteile, die als Ausgangsmaterial (Pivalat IVc) identifiziert wurden und 300 mg saure Anteile, die aus der alkalischen Lösung durch vorsichtiges Versetzen mit Essigsäure und Extrahieren mit Äther isoliert wurden. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser schmolzen sie bei 163° und erwiesen sich als identisch mit der weiter unten beschriebenen $3\beta,8$ -Dioxy-7||8-cholestan-säure-(7) (V).

$3\beta,8$ -Dioxy-7||8-cholestan-7-säure (V).

610 mg Acetoxy-lacton IVa wurden in 10 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge 1 ½ Stunden gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit Wasser versetzt und der Methylalkohol ins Vakuum abgedampft. Mit Äther konnten aus der alkalisch-wässrigen Lösung keine Neutralteile isoliert werden. Die alkalische Lösung wurde mit verdünnter Essigsäure versetzt, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser gut gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (600 mg) wurde aus Aceton-Wasser umkristallisiert und schmolz dann bei 160—163°. Eine im Hochvakuum bei 100° getrocknete Probe gab auf das Lacton IV stimmende Analysenresultate. Offenbar fand unter diesen Bedingungen Lactonisierung statt.

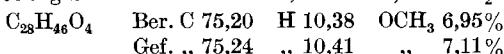
3,8-Diketo-7||8-cholestan-7-säure-methylester (VI).

400 mg rohe Dioxy-säure V wurden mit ätherischer Diazomethan-Lösung in üblicher Weise methyliert, anschliessend in 40 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,08 cm³ einer Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt, die 42,6 mg (= 3 Mol) aktiven Sauerstoff enthielt. Nach 24 Stunden wurde die überschüssige Chromsäure mit wenig Methanol zerstört, das Reaktionsgemisch in Wasser eingerührt und mit Äther extrahiert. Die übliche Aufarbeitung der ätherischen Lösung gab 390 mg neutralen Rückstand, der aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurde. Zur Analyse wurde eine Probe fünfmal aus Äthanol umkristallisiert und anschliessend 48 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 114°.

$$[\alpha]_D^{17} = +16,7^\circ \quad (c = 0,893 \text{ in Chloroform})$$

3,710 mg Subst. gaben 10,228 mg CO_2 und 3,451 mg H_2O

3,600 mg Subst. verbrauchten 2,475 cm³ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$



Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. *Manser* und G. *Cornali* ausgeführt.

Zusammenfassung.

7-Keto-cholestanol, dessen Acetat, Benzoat und Pivalat wurden durch Oxydation mit Benzopersäure in die entsprechenden ($7 \rightarrow 8$)-Lactone (IV—IVc) übergeführt. Das 3-Oxy-($7 \rightarrow 8$)-lacton IV liess sich nicht zum 8-Oxy-($7 \rightarrow 3$)-lacton isomerisieren. Auch die Überführung des Lactons IV in das 8-Keto-($7 \rightarrow 3$)-lacton II gelang nicht.

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

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Qualitativer anorganischer Analysengang, von *Kurt Böhler*, 15×21 cm, 31 Seiten, Verlag *H. R. Sauerländer & Co., Aarau*, 1948, Fr. 3.—.

Propriétés des corps et constitution chimique, par *René Dubrisay*, Directeur à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, Professeur à l'Ecole Polytechnique et au Conservatoire des Arts et Métiers, 14×19 cm, 151 pages, *Presses Universitaires de France, Paris*, 1948. Fr. fr. 200.—.

Werkstoff Aluminium und seine anodische Oxydation, von *Max Schenk*, Dr. phys. chem., $16,5 \times 24$ cm, 1042 Seiten, *A. Francke AG., Verlag, Bern*, 1948. Fr. 138.—.

Quantitative Analysis, by *Willis Conway Pierce*, Professor of Chemistry, Pomona College, and *Edward Lauth Haenisch*, Professor of Chemistry, Villanova College. Third edition, $14,5 \times 23$ cm, 520 pages, *John Wiley & Sons, Inc., New York*, 1948. § 3.75.

Erratum.

Helv. **30**, 1841 (1947), mémoire n° 227 de *M. Stoll*, 5e ligne d'en bas, lire « chauffé à $340-360^{\circ}$ C. » au lieu de $540-560^{\circ}$ C.