

249. Über Steroide und Sexualhormone.

156. Mitteilung¹⁾.

Über die reduktive Aufspaltung von Steroid-epoxyden mit Lithiumaluminiumhydrid, I.

Synthese von 3 β ,5-Dioxy-koprostan.

von Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni.

(3. IX. 48.)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe¹⁾ wurden Versuche beschrieben, die zur Synthese des 3 α ,5-Dioxy-koprostans (VI) führten. Dieses 5-Oxy-Steroid besitzt in bezug auf die räumliche Anordnung der Oxy-Gruppe am C-Atom 5 die Konfiguration des Strophanthidins und des Periplogenins; die Oxy-Gruppe in Stellung 3 ist jedoch epimer mit den entsprechenden Hydroxylen dieser beiden natürlichen Aglykone. 3 β ,5-Dioxy-koprostan (IV), welches sowohl in Stellung 5 als auch in 3 konfiguratativ mit Strophanthidin übereinstimmen muss²⁾, ist bis heute nicht bekannt.

3 α ,5-Dioxy-koprostan (VI) konnte aus dem Keto-oxyd II direkt oder über den Oxido-alkohol III durch katalytische Reduktion bereitet werden. Das 3 β ,5-Dioxy-koprostan (IV) dagegen liess sich aus dem Gemisch der Hydrierungsprodukte von II nicht isolieren. Als einzige Steroide mit β -ständigem Hydroxyl am Kohlenstoff 3 wurden dabei Cholestanol und 3 β ,4 β -Dioxy-cholestan nachgewiesen³⁾.

Die Oxido-Brücken in den Verbindungen I, II und III sind gegen milde katalytische Reduktion ziemlich resistent. Bei energischer Hydrierung in Eisessig verläuft dann die Reaktion nicht einheitlich und es werden komplexe Gemische erhalten, in denen sich, wie erwähnt, auch Verbindungen mit vollständig eliminiertem Oxido-Sauerstoff befinden³⁾.

Ähnliche Verhältnisse sind in der Steroid-Reihe häufig beobachtet worden. So liessen sich z. B. 14,15 α -Oxyde nicht hydrieren⁴⁾, während 11 β , 12 β Oxido-Verbindungen der Cholansäure-Reihe Gemische lieferten⁵⁾ 6). 3 α -Acetoxy-9,11-oxido-cholansäuremethylester wurde von katalytisch erregtem Wasserstoff kaum angegriffen⁶⁾ 7) und das β -Oxyd des Cholesterins führte wieder zu Gemischen von mehreren Substanzen⁸⁾. Schliess-

¹⁾ 155. Mitt. Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1822 (1948).

²⁾ Pl. A. Plattner, A. Segre und O. Ernst, Helv. **30**, 1432 (1947); vgl. dazu W. A. Jacobs und R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. **113**, 625 (1936); P. Speiser und T. Reichstein, Exper. **3**, 323 (1947); Helv. **30**, 2143 (1947); Helv. **31**, 622 (1948).

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1822 (1948).

⁴⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und Kd. Meier, Helv. **29**, 2024 (1946).

⁵⁾ G. H. Ott und T. Reichstein, Helv. **26**, 1799 (1943).

⁶⁾ E. Berner und T. Reichstein, Helv. **29**, 1374 (1946).

⁷⁾ E. Seebeck und T. Reichstein, Helv. **26**, 536 (1943).

⁸⁾ Vgl. Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

lich sind die bei der Synthese von 14-Oxy-Steroiden als Ausgangsmaterial verwendeten $\Delta^{16,14,15}$ -Oxyde leicht katalytisch hydrierbar; auch diese Reduktionen verlaufen aber sterisch nicht einheitlich und liefern Gemische von mindestens 4 verschiedenen Substanzen¹⁾.

In neuester Zeit wurde mit gutem Erfolg zur Hydrierung verschiedener Gruppierungen Lithiumaluminiumhydrid benützt²⁾; die Einwirkung dieses Hydrids auf Epoxyde ist jedoch noch nicht untersucht worden. Nach orientierenden Versuchen an Modellsubstanzen³⁾ wurden die β -Oxyde (I und III) des $\Delta^{14,3\beta}$ -Oxy-cholestens (Allo-cholesterin) und des $\Delta^{14,3\alpha}$ -Oxy-cholestens (Epi-allo-cholesterin) mit diesem neuen Reduktionsmittel umgesetzt. Die 3α -Oxy-4 β ,5-oxido-Verbindung III lieferte in einheitlicher Reaktion und mit ausgezeichneter Ausbeute 3 α ,5-Dioxy-koprostan (VI), welches wir auch durch katalytische Hydrierung von III, jedoch nur in sehr geringer Menge erhalten hatten⁴⁾. Mit dem gleichen positiven Ergebnis liess sich auch das β -Oxyd I des $\Delta^{14,3\beta}$ -Oxy-cholestens (Allo-cholesterin) mit LiAlH_4 reduzieren. Es entstand 3 β ,5-Dioxy-koprostan (IV), das gesuchte Analogon des Strophanthidins und verwandter Aglykone.

Als in Stellung 3 epimere Verbindungen liefern die beiden 3,5-Dioxy-koprostane IV und VI bei der Oxydation mit Chromtrioxyd dasselbe 3-Keto-5-oxy-koprostan (V)⁴⁾, welches sich leicht zu Cholestenon (VIII) dehydratisieren lässt.

Die beiden in bezug auf die Oxy-Gruppen am C 3 isomeren Verbindungen I und III wurden auf Grund des unterschiedlichen Verhaltens gegenüber Digitonin klassiert⁴⁾. Diese Zuordnung hat sich als richtig erwiesen. Bei der Reaktion der aus I erhältlichen und demnach als 3 β ,5-Dioxy-koprostan (IV) formulierten Verbindung mit Phosgen wurde das cyclische Carbonat VII gebildet. Die Entstehung eines solchen Esters ist natürlich nur möglich, wenn sich die beiden Oxy-Gruppen in der Verbindung IV in cis-Stellung befinden. Da für das Oxydationsprodukt von IV, das 3-Keto-5-oxy-koprostan (V), die Konstitution eines 5-Oxy-Steroids mit cis-Verknüpfung der Ringe A und B gesichert ist⁴⁾, muss mithin die Oxy-Gruppe am C-Atom 3 der Verbindung IV die β -Stellung einnehmen.

Die gleichen Verhältnisse sind übrigens auch in der 5-Oxy-cholestan-Reihe anzutreffen. Hier bildet nur das 3 α ,5-Dioxy-cholestan, in dem sich die beiden Oxy-Gruppen ebenfalls in cis-Stellung befinden, ein cyclisches Carbonat⁵⁾.

¹⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. **29**, 942, 949 (1946); Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und E. Angliker, Helv. **30**, 385, 395 (1947).



²⁾ A. E. Finholt, A. C. Bond und H. J. Schlesinger, Am. Soc. **69**, 1199 (1947); R. F. Nystrom und W. G. Brown, Am. Soc. **69**, 1197, 2549 (1947); J. A. Krynitzky, J. E. Johnson und H. W. Carhart, Am. Soc. **70**, 486, (1948); A. Uffer und E. Schlittler, Helv. **31**, 1397 (1948).

³⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

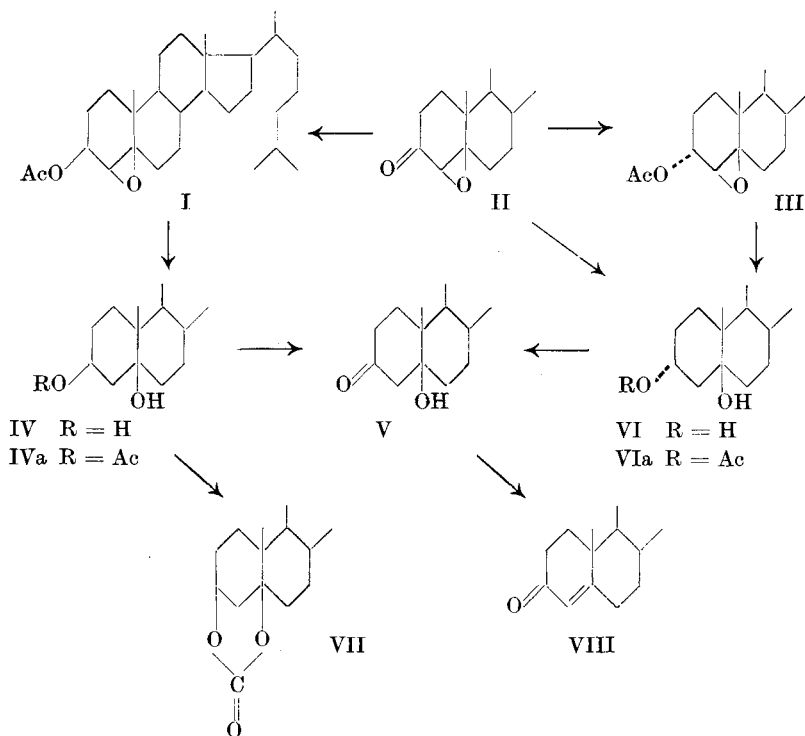
⁴⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1822 (1948).

⁵⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller und W. Lang, Helv. **31**, 1455 (1948).

Mit der Synthese des 3 β ,5-Dioxy-koprostans ist uns die Herstellung des letzten der 4 möglichen 3,5-Dioxy-koprostane bzw. -cholestane gelungen. Die physikalischen Eigenschaften dieser vier Verbindungen sind in der untenstehenden Tabelle zusammengestellt.

	 OH		 OH	
	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
3 α -Oxy- . . .	199 ^{0 2)}	+16 ⁰ ; +17 ^{0 2)}	193 ^{0 1) 4)}	+47 ^{0 1) 4)}
3 α -Acetoxy- . .	133 ^{0 2)}	-2 ^{0 2)} ; -1 ^{0 2)}	148 ^{0 1) 4)}	+51 ⁰ ; +54 ^{0 1) 4)}
Carbonat. . .	245 ⁰	+15 ^{0 2)}	—	—
3 β -Oxy- . . .	225 ^{0 3)}	+17 ⁰ ; +20 ^{0 3)}	149 ^{0 4)}	+52 ⁰ ; +53 ^{0 4)}
3 β -Acetoxy- . .	186 ^{0 3)}	+11 ⁰ ; +13 ^{0 3)}	81 ^{0 4)}	+62 ^{0 4)}
Carbonat. . .	—	—	179 ^{0 4)}	+81 ⁰ ; +83 ^{0 4)}

Alle Drehungen in Chloroform.



¹⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1822 (1948).

²⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller und W. Lang, Helv. **31**, 1455 (1948).

³⁾ Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

⁴⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (A.B.K.) dankt ferner der *Universität Bombay* und Herrn A. V. Quenim von Panjim für Stipendien, die die Durchführung dieser Arbeit ermöglichten.

Experimenteller Teil¹⁾.

3 β ,5-Dioxy-koprostan (IV).

700 mg 3 β -Acetoxy-4 β ,5-oxido-koprostan (I)²⁾ vom Smp. 89° wurden in 20 cm³ absolutem Äther gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren zu einer Lösung von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 50 cm³ trockenem Äther gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 15 Minuten gut durchgerührt, dann tropfenweise mit 20 cm³ Wasser und anschliessend mit 40 cm³ 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Nach Zugabe von viel Äther wurde die ätherische Schicht abgetrennt, gut mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wog 655 mg und schmolz roh bei 130–136°. Zur Reinigung wurde die Substanz zweimal aus Äthanol umkrystallisiert. Sie schmolz dann bei 148–149° (450 mg). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{22} = +52,3^{\circ}; +53,1^{\circ} \quad (c = 0,713; 0,720 \text{ in Chloroform})$$

3,552 mg Subst. gaben 10,421 mg CO₂ und 3,808 mg H₂O

C₂₇H₄₈O₂ Ber. C 80,14 H 11,96%

Gef. „ 80,07 „ 12,00%

Acetat IVa. 350 mg 3 β ,5-Dioxy-koprostan (IV) vom Smp. 148–149° wurden zusammen mit 290 mg Mutterlaugen aus der oben beschriebenen Krystallisation von IV 24 Stunden in der Kälte mit einem Gemisch von 4 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid behandelt. Die übliche Aufarbeitung ergab 640 mg eines schlecht krystallisierten Rohproduktes, welches zur weiteren Reinigung an 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wurde. Die ersten Petroläther-Fractionen (150 mg) liessen sich nicht krystallisieren. Die späteren Eluate (485 mg) lieferten aus Äthanol umkrystallisiert Platten vom Smp. 80–81°. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Äthanol umkrystallisiert, anschliessend im Hochvakuum 48 Stunden bei 60° getrocknet³⁾ und vor dem Verbrennen kurz im Hochvakuum geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{22} = +61,9^{\circ 3)}; +62,4^{\circ 3)} \quad (c = 1,538; 1,086 \text{ in Chloroform})$$

3,612 mg Subst. gaben 10,311 mg CO₂ und 3,613 mg H₂O

C₂₉H₅₀O₃ Ber. C 77,97 H 11,28%

Gef. „ 77,90 „ 11,19%

3 α ,5-Dioxy-koprostan (VI)⁴⁾.

Acetat VIa. 500 mg 3 α -Acetoxy-4 β ,5-oxido-koprostan (III)⁴⁾ vom Smp. 68–70° wurden in 20 cm³ absolutem Äther gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren einer Lösung von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 50 cm³ trockenem Äther zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 15 Minuten gut durchgerührt, dann tropfenweise mit 20 cm³ Wasser und nachher mit 40 cm³ 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Der Lösung wurde mehr Äther beigelegt, worauf die ätherische Schicht durch Waschen mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung in bekannter Weise aufgearbeitet wurde. Das krystallisierte Rohprodukt (470 mg) wurde zur weiteren Reinigung in der Kälte mit einem Gemisch von 2 cm³ Acetanhydrid und 2 cm³ Pyridin acety-

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

²⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, *Helv.* **31** 1822, (1948).

³⁾ Das im Hochvakuum bei 60° getrocknete Produkt enthielt noch 3,63% Lösungsmittel. Das spezifische Drehungsvermögen wurde mit diesem Präparat bestimmt, jedoch auf ein lösungsmittelfreies Produkt berechnet.

⁴⁾ Vgl. Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, *Helv.* **31**, 1822 (1948).

liert und anschliessend das rohe Acetat VIa (520 mg) durch Chromatographieren an 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) gereinigt. Die Petroläther-Benzol (4:1)-Eluate (460 mg) krystallisierten gut aus Äthanol und lieferten Platten, die bei 146–147° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Äthanol umkrystallisiert und anschliessend 24 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 147–148°. Die Mischprobe mit dem früher²⁾ beschriebenen Präparat zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{21} = +53,6^\circ \quad (c = 1,044 \text{ in Chloroform})$$

3,710 mg Subst. gaben 10,573 mg CO₂ und 3,670 mg H₂O

C₂₉H₅₀O₃ Ber. C 77,97 H 11,28%

Gef. „ 77,77 „ 11,08%

3 α ,5-Dioxy-koprostan (VI)³⁾. 350 mg Acetat VIa wurden in einer Lösung von 60 cm³ Methanol 400 mg Natriumhydrogencarbonat und 8 cm³ Wasser 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde der grösste Teil des Methanols abdestilliert. Durch Ausschütteln mit Äther und übliches Aufarbeiten der ätherischen Lösung liess sich ein krystallisiertes Rohprodukt vom Smp. 187–189° gewinnen. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 145° 48 Stunden getrocknet. Smp. 192–193°.

$$[\alpha]_D^{22} = +47,1^\circ \quad (c = 1,047 \text{ in Chloroform})$$

3,634 mg Subst. gaben 10,678 mg CO₂ und 3,881 mg H₂O

C₂₇H₄₈O₂ Ber. C 80,14 H 11,96%

Gef. „ 80,19 „ 11,95%

3-Keto-5-oxy-koprostan (V) aus 3 β ,5-Dioxy-koprostan (IV).

125 mg 3 β ,5-Dioxy-koprostan (IV) vom Smp. 148–149° wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst, tropfenweise mit 0,6 cm³ einer 1,19-n. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt und anschliessend 16 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die überschüssige Chromsäure wurde mit wenig Methanol zerstört, das Reaktionsgemisch in Wasser eingebracht und mit Äther extrahiert. Die übliche Aufarbeitung ergab 125 mg eines krystallisierten Rückstandes. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus 75-prozentigem Äthanol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80° 24 Stunden getrocknet. Smp. 152–153°. Die Substanz ist mit einem aus 3 α ,5-Dioxy-koprostan (VI) bereiteten Präparat²⁾ identisch.

$$[\alpha]_D^{22} = +62,3^\circ \quad (c = 1,216 \text{ in Chloroform})$$

3,566 mg Subst. gaben 10,517 mg CO₂ und 3,648 mg H₂O

C₂₇H₄₆O₂ Ber. C 80,54 H 11,52%

Gef. „ 80,48 „ 11,45%

Cholestenon (VIII) aus 3-Keto-5-oxy-koprostan (V).

50 mg 3-Keto-5-oxy-koprostan (V) wurden am Hochvakuum im gebogenen Reagenzglas mit freier Flamme geschmolzen und anschliessend schnell destilliert. Das Reaktionsprodukt wurde zweimal aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 80°. Eine Mischprobe mit Cholestenon schmolz genau gleich. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum 24 Stunden getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{22} = +88,1^\circ \quad (c = 1,248 \text{ in Chloroform})$$

3,697 mg Subst. gaben 11,416 mg CO₂ und 3,834 mg H₂O

C₂₇H₄₄O Ber. C 84,31 H 11,53%

Gef. „ 84,27 „ 11,60%

3 β ,5-Dioxy-koprostan-carbonat (VII).

110 mg 3 β ,5-Dioxy-koprostan (IV) vom Smp. 148° wurden in 10 cm³ absolutem Chloroform gelöst und zum Trocknen der Substanz einige Kubikcentimeter des Lösungsmittels abdestilliert. Anschliessend wurden 2 cm³ Pyridin zugefügt, das Gemisch auf

²⁾ Vgl. *Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. 31, 1822 (1948).*

– 35° gekühlt und dann mit 5 cm³ einer 20-proz. Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Im zugeschmolzenen Glasrohr wurde das Reaktionsgemisch 72 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschliessend wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das schlecht krystallisierte Rohprodukt (118 mg) wurde zur Reinigung an 4 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) adsorbiert. Die ersten Petroläther-Eluate konnten nicht krystallisiert werden. Die späteren Petroläther-Benzol 1:1-Fractionen lieferten aus Methanol umkrystallisiert 56 mg Nadeln vom Smp. 179–180°. Zur Analyse wurde das Produkt noch dreimal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend 72 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{22} = +81,1^\circ; +82,5^\circ \quad (c = 0,752; 1,188 \text{ in Chloroform})$$

$$3,572 \text{ mg Subst. gaben } 10,215 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,410 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 78,09 \quad \text{H } 10,77\%$$

$$\text{Gef. „ } 78,05 \quad \text{„ } 10,68\%$$

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

Zusammenfassung.

Lithiumaluminiumhydrid eignet sich gut zur reduktiven Aufspaltung bestimmter Steroid-epoxyde. In den untersuchten Fällen verlief die Hydrierung sterisch einheitlich und eröffnete damit erstmals einen präparativ günstigen Weg zur Bereitung von Derivaten des 5-Oxy-koprostans.

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

250. Über Steroide.

82. Mitteilung¹⁾.

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette XIII²⁾.

Δ^{11} -Anhydro-corticosteron-acetat

von Ch. Meystre und A. Wettstein.

(23. VIII. 48.)

Kürzlich³⁾ fanden wir im 11-Dehydro-progesteron (I) das am Kaninchen wirksamste bekannte Gestagen, welches selbst das natürliche Hormon Progesteron erheblich an Wirkung übertrifft. Wir

¹⁾ 81. Mitt. siehe Helv. **31**, 1463 (1948). Der Inhalt vorliegender Arbeit wurde durch den einen von uns (A. W.) am 7. IX. 1948, anlässlich des *Symposium on Steroid Hormones* der Universität von Wisconsin in Madison (Wis.), vorgetragen.

²⁾ XII (irrtümlich als XI bezeichnet), siehe Helv. **30**, 1876 (1947). Erst nach Abschluss dieser Arbeit erfuhren wir, dass das Δ^{11} -Anhydro-corticosteron-acetat ebenfalls von J. von Euw und T. Reichstein, wenn auch in abweichender Weise synthetisiert wurde; wir vereinbarten deshalb mit diesen Herren eine gleichzeitige Publikation.

³⁾ Ch. Meystre, E. Tschopp und A. Wettstein, Helv. **31**, 1463 (1948); Helv. physiol. acta **6**, C 60 (1948).