

## Zusammenfassung.

DL-Threonin lässt sich über das Brucinsalz seiner N-Tosyl-Verbindung, das als „partielles Racemat“ isolierbar ist, leicht und in guter Ausbeute in L- und D-Threonin aufspalten.

Alle Zwischenprodukte, namentlich die optisch aktiven N-Tosyl-threonine, besitzen ein ausgezeichnetes Kristallisationsvermögen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

## 256. Über Steroide und Sexualhormone.

176. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Ein neuer Weg zur Synthese von 11-Keto-Steroïden

von H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach und O. Jeger.

(15. VIII. 51.)

Bei der direkten<sup>2)</sup> oder stufenweisen<sup>3)</sup> Oxydation der tetracyclischen Triterpene Lanostenol-acetat (I) und Dihydro-agnosterin-acetat (II), welche in den Ringen B und C des Gerüstes gemeinsam eine Doppelbindung bzw. zwei konjugierte Doppelbindungen enthalten, entsteht ein ungesättigtes 1,4-Diketon. Für dieses konnte kürzlich die Teilformel III eines Lanostendionol-acetats abgeleitet werden<sup>4)</sup>). Das Lanostendionol-acetat (III) wurde in unserem Laboratorium durch einfache und übersichtliche Reaktionen über die Zwischenprodukte IV und V in das gesättigte Monoketon VI übergeführt<sup>4)</sup>. In der gleichen Arbeit hat der eine von uns (O. J.) das Lanostenol mit den Sterinen verglichen, dabei die stark verschiedene Reaktionsfähigkeit der beiden Carbonyl-Gruppen der Verbindung IV hervorgehoben und ausdrücklich darauf hingewiesen, dass ein gleicher Unterschied in der Reaktionsfähigkeit zwischen 7- und 11-Keto-Steroïden besteht.

Wir versuchten nun ähnliche Umsetzungen in der Steroid-Reihe durchzuführen. Es ergab sich dabei ein neuer Weg zur Einführung einer Sauerstofffunktion in die Stellung 11 des Gerüstes. Im folgenden

<sup>1)</sup> 175. Mitt. Helv. **34**, 843 (1951).

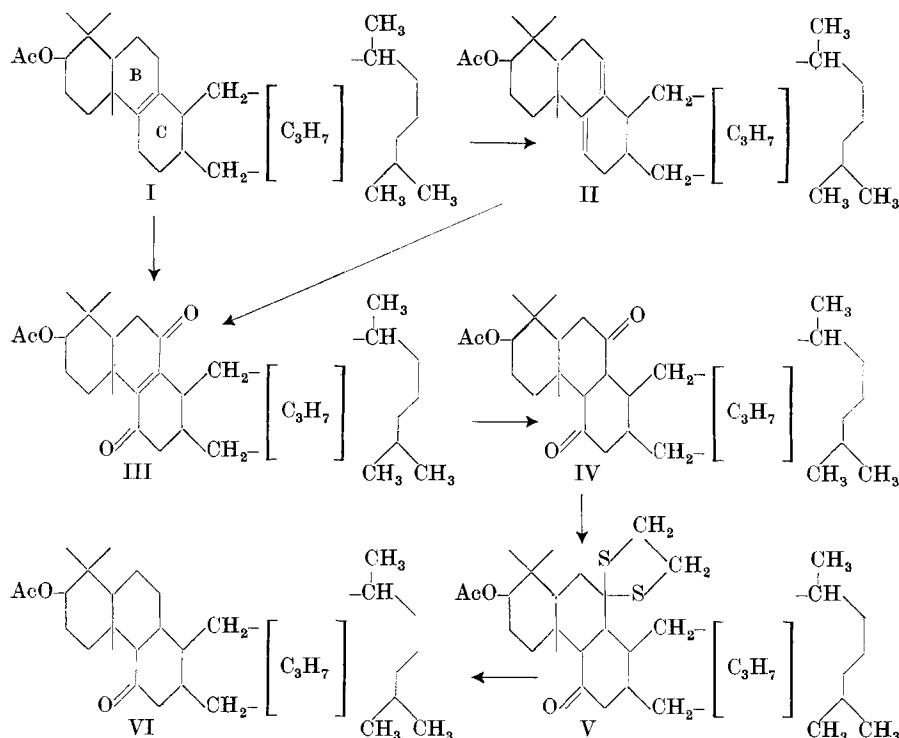
<sup>2)</sup> L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, Helv. **27**, 472 (1944).

<sup>3)</sup> M. J. Birchenough & J. F. McGhie, Soc. **1950**, 1249; **1951**, 744.

<sup>4)</sup> W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 1893 (1950).

<sup>5)</sup> In dieser Arbeit verwenden wir für das Lanostenol-acetat und seine Umwandlungsprodukte die inzwischen vervollständigten Teilformeln. Vgl. W. Voser, M. V. Mijović, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **34**, 1585 (1951).

beschreiben wir Teilergebnisse unserer umfangreichen Versuche in der Ergosterin- und der Cholansäure-Reihe<sup>1)</sup>.



### A. Versuche in der Ergosterin-Reihe.

Als Ausgangsmaterial für die Versuche in der Ergosterin-Reihe haben wir das  $\Delta^{7;22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ergostadien („ $\alpha,\alpha'$ -Dihydro-ergosterin-acetat) (VII)<sup>2)</sup> verwendet, welches uns von der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel zur Verfügung gestellt wurde<sup>3)</sup>. Die Dehydrierung des  $\Delta^{7;22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ergostadiens (VII) zum  $\Delta^{7;9;22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ergostatrien

<sup>1)</sup> Die Ergebnisse der in der Steroid-Reihe durchgeföhrten Versuche wurden bereits vor einiger Zeit in einer schweizerischen Patentanmeldung festgelegt. Durch kürzlich von den Arbeitsgruppen Tishler (E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chemerda, L. M. Alimosa, R. L. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler), Am. Soc. **73**, 2396 (1951), Fieser (L. F. Fieser, J. E. Herz & Wei-Yuan Huang, Am. Soc. **73**, 2397 (1951)) und Rosenkranz (G. Stork, J. Romo, G. Rosenkranz & C. Djerassi, Am. Soc. **73**, 3546 (1951)), veröffentlichte vorläufige Mitteilungen, welche keine näheren experimentellen Einzelheiten enthalten, sich aber teilweise an unsere Versuche annähern, sehen wir uns veranlasst, unsere Ergebnisse sukzessive zu veröffentlichen.

<sup>2)</sup> A. Windaus & J. Brunkens, A. **460**, 225 (1927); vgl. auch D. H. R. Barton, Soc. **1946**, 512.

<sup>3)</sup> Den Herren Dr. K. Miescher, Dr. A. Wettstein und Dr. G. Anner danken wir bestens für ihr freundliches Entgegenkommen und die Überlassung dieses Präparates.

(Ergosterin-D-acetat) (VIII)<sup>1)</sup> wurde in Anlehnung an bekannte Vorschriften durchgeführt. Wir fanden jedoch, dass es vorteilhaft ist, wenn man die Dehydrierung bei Zimmertemperatur durchführt und die Reaktionszeit auf 4 Stunden begrenzt. Das so gewonnene Präparat weist im UV. das bekannte, charakteristische Maximum bei  $244 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,2$  auf. (Fig. A, Kurve 1). Im IR.-Absorptionsspektrum von VIII (Fig. B, Kurve 1)<sup>2)</sup> kommen eine mittelstarke  $\delta(\text{CH})$ -Frequenz der Gruppierung  $-\text{CH}=\text{C}\backslash$  bei  $805 \text{ cm}^{-1}$ , eine ziemlich schwache  $\nu(\text{CC})$ -Frequenz bei  $1616 \text{ cm}^{-1}$ , ferner die  $\delta(\text{CH})$ -Frequenz der Gruppierung  $-\text{CH}=\text{CH}-$  bei  $973 \text{ cm}^{-1}$  sowie die Frequenz der Acetat-Bande bei  $1734 \text{ cm}^{-1}$  vor.

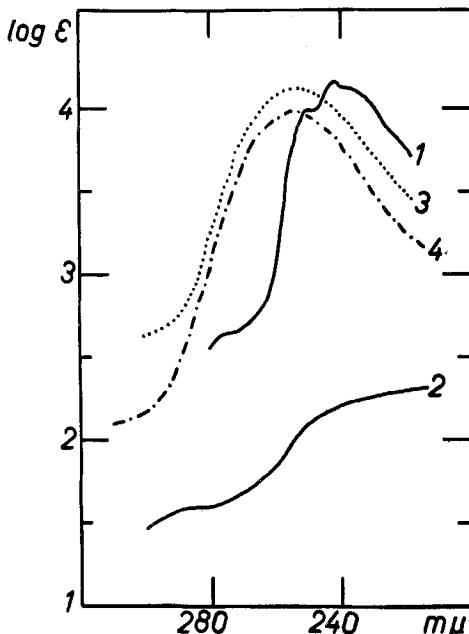


Fig. A.

- Kurve 1:  $\Delta^{7; 9; 22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-ergostatrien}$  (VIII).  
 Kurve 2:  $\Delta^{7; 22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-9,11}\alpha\text{-oxido-ergostadien}$  (IX).  
 Kurve 3:  $\Delta^{8,9; 22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-7-keto-ergostadien}$  (X).  
 Kurve 4:  $\Delta^{8,9; 22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-11-keto-ergostadien}$  (XI).

Bei der Oxydation von  $\Delta^{7; 9; 22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-ergostatrien}$  (VIII) mit 1 Äquivalent Phtalmonopersäure in ätherischer Lösung bildet sich ein Epoxid  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_3$ , für welches wir aus folgenden Gründen die

<sup>1)</sup> A. Windaus & E. Auhagen, A. **472**, 185 (1929); D. H. R. Barton, Soc. **1946**, 512; vgl. auch W. Bergmann, & P. G. Stevens, J. Org. Chem. **13**, 10 (1948).

<sup>2)</sup> Die in dieser Arbeit veröffentlichten IR.-Absorptionsspektren wurden in Nujol-Paste auf einem Baird-„double-beam“-Spektrographen aufgenommen. Hrn. P. D. Dr. Hs. H. Günthard danken wir bestens für die Aufnahme und Diskussion dieser Spektren.

Konstitution eines  $\Delta^{7,22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-ergostadiens (IX) für wahrscheinlich halten:

1. Im UV.-Absorptionsspektrum zeigt diese Verbindung lediglich eine Endabsorption (Fig. A, Kurve 2). Im IR.-Spektrum dieser Verbindung (Fig. B, Kurve 2) tritt bei  $1738 \text{ cm}^{-1}$  eine starke Bande auf, welche auf die Acetat-Gruppierung ( $C_3$ ) zurückzuführen ist. In der selben Region können keine weiteren Banden beobachtet werden, die auf die Anwesenheit eines ringständigen Carbonyls hinweisen würden. Die starke Absorption bei  $968 \text{ cm}^{-1}$  wird durch die Gruppierung  $-\text{CH}=\text{CH}-$  in der Seitenkette hervorgerufen. Auf Grund des IR.-Spektrums ist die Anwesenheit eines Epoxyd-Ringes wahrscheinlich, da bei  $1300$  und  $890 \text{ cm}^{-1}$  Banden auftreten, die allgemein für Epoxyde charakteristisch sind.

2. Bei der Isomerisierung des aus VIII bereiteten Epoxyds zu einem  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Keton könnten sich die folgenden drei Verbindungen bilden

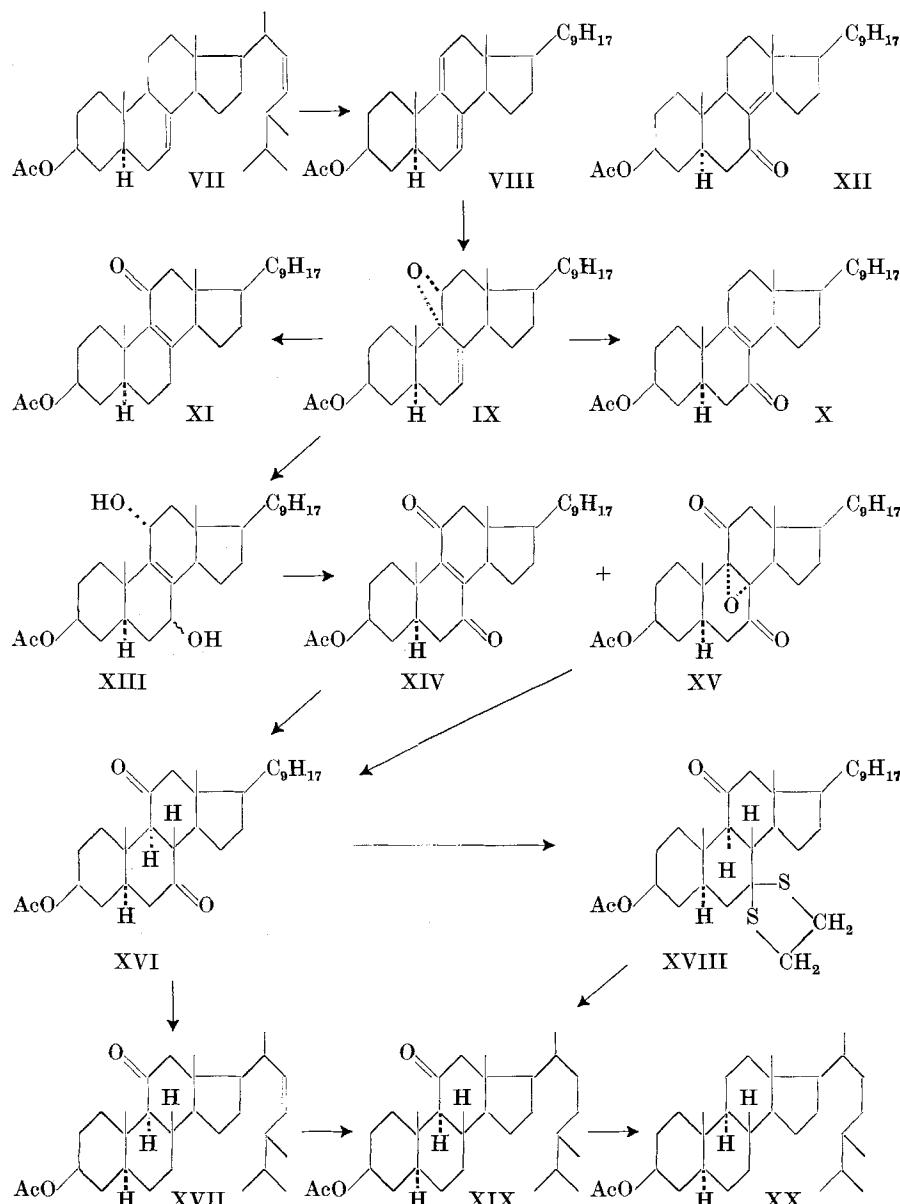
- a) ein  $\Delta^{8,9}$ -7-Keton (X),
- b) ein  $\Delta^{8,14}$ -7-Keton (XII) und schliesslich
- c) ein  $\Delta^{8,9}$ -11-Keton (XI),

wenn man eine Umlagerung des Kohlenstoffgerüstes ausser Betracht lässt. Wir fanden nun, dass sich je nach den angewandten Reaktionsbedingungen das Epoxyd IX zu zwei verschiedenen isomeren  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketonen umlagert. Diese weisen weitgehend identische UV.-Absorptionsspektren mit einem Maximum bei  $253 \text{ m}\mu$  auf (Fig. A, Kurven 3 und 4). Die beiden Ketone liessen sich durch Behandlung mit Säuren nicht ineinander umwandeln. Das eine Keton vom Smp.  $210^\circ$  (X) wurde in kleiner Ausbeute nach längerer Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure auf IX bei Zimmertemperatur bzw. nach kurzem Kochen und anschliessender chromatographischer Reinigung der Reaktionsprodukte isoliert. Es stimmt in bezug auf sein UV.-Absorptionsspektrum, den Schmelzpunkt und auch die spezifische Drehung mit einer von H. E. Stavely & G. N. Bollenback<sup>1)</sup> beschriebenen Verbindung überein. Die erwähnten Autoren erhielten das Keton X in 4-proz. Ausbeute bei der Oxydation von  $\Delta^{7,22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-ergostadien (VII) mit Chromsäure in Eisessig-Lösung. Die Konstitution dieses Oxydationsproduktes als  $\Delta^{8,9}$ -7-Keton (X) folgerte Stavely aus dessen Reduktion zu einer gesättigten Verbindung mit reaktionsfähiger Carbonyl-Gruppe.

Das andere Keton vom Smp.  $123^\circ$  (XI) entsteht in hoher Ausbeute bei der Isomerisation des Epoxyds IX mit Bortrifluorid-Äther-Komplex in absolutem Benzol. Da für dieses Isomere an Hand seines UV.-Absorptionsspektrums die Konstitution eines 8,14-ungesättigten

<sup>1)</sup> Am. Soc. 65, 1285, 1290 (1943).

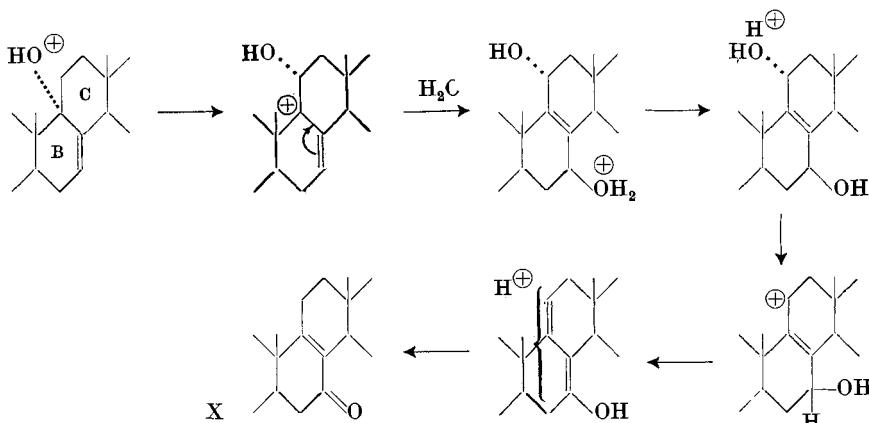
7-Ketons (XII) sehr wahrscheinlich ausgeschlossen werden kann<sup>1)</sup>, folgt daher als dritte Möglichkeit die Konstitution eines  $\Delta^{8,9;22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostadiens (XI).



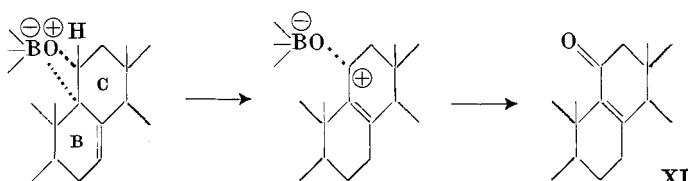
<sup>1)</sup> Das UV.-Absorptionsmaximum eines solchen Ketons müsste in Feinsprit-Lösung bei ca. 259 m $\mu$  liegen. Vgl. dazu besonders L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, 3rd Edition, S. 191.

Die Bildung der beiden isomeren Ketone **X** und **XI** aus einem und demselben Epoxyd kann man durch die folgenden Reaktionsschemata A und B erklären. Besonders der Verlauf der Isomerisierung mit Bortrifluorid (B) zu einem 11-Keton spricht für die angenommene Konstitution des Ausgangsmaterials als 9,11-Epoxyd.

Reaktionsschema A.



Reaktionsschema B.



Im IR.-Spektrum des 7-Ketons **X** (Fig. B, Kurve 3) treten bei 1735, 1667, 1600 und ferner bei  $973\text{ cm}^{-1}$  Banden auf, die man den Gruppen  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ,  $-\text{CO}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{C}<$  und der Doppelbindung in der Seitenkette zuschreiben muss. Die der vierfach substituierten, zur 7-Keto-Gruppe konjugierten Doppelbindung zukommende Bande (bei ca.  $1640\text{ cm}^{-1}$  zu erwarten) wird hier nicht beobachtet. Das isomere 11-Keton **XI** (Fig. B, Kurve 4) zeigt in der  $1600\text{ cm}^{-1}$  Region Banden bei  $1745\text{ cm}^{-1}$  (3-Acetat-Gruppe) und ein Dublett  $1674/1666\text{ cm}^{-1}$  und  $1604\text{ cm}^{-1}$ <sup>1)</sup>. Das Dublett kann der Gruppierung  $-\text{CO}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{C}<$  zugeordnet werden. Die Absorption bei  $1604\text{ cm}^{-1}$  weist zusammen mit einer Bande bei  $972\text{ cm}^{-1}$  auf die  $-\text{CH}=\text{CH}-$  Doppelbindung in der Seitenkette hin.

<sup>1)</sup> In Tetrachlorkohlenstoff gelöst sind die entsprechenden Frequenzen  $1739\text{ cm}^{-1}$   $1664\text{ cm}^{-1}$  (ohne Dublett) und  $1600\text{ cm}^{-1}$ . Der Grund für das Dublett  $1674/1666\text{ cm}^{-1}$  bei der festen Substanz ist zur Zeit noch nicht bekannt.

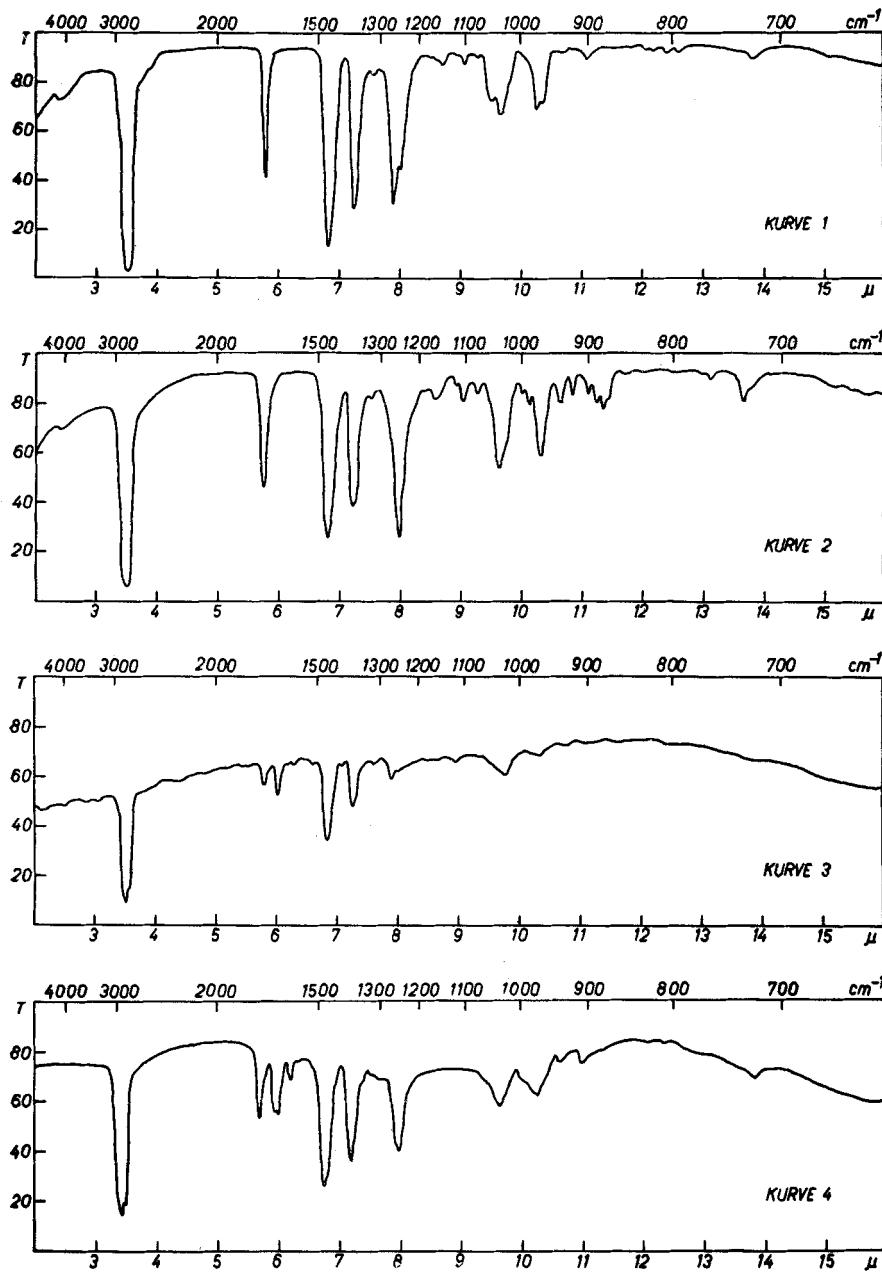


Fig. B.

Kurve 1:  $\Delta^{7; 9; 22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-ergostatrien (VIII).

Kurve 2:  $\Delta^{7; 22}$ - $3\beta$ -Acetoxy- $9,11\alpha$ -oxido-ergostadien (IX).

Kurve 3:  $\Delta^{8, 9; 22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-7-keto-ergostadien (X).

Kurve 4:  $\Delta^{8, 9; 22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostadien (XI).

3. Die Zuteilung der  $\alpha$ -Konfiguration an das Epoxyd IX erfolgt aus Analogiegründen, da wir annehmen, dass auch hier die Anlagerung eines Sauerstoffatoms an die 9,11-Doppelbindung wie in allen bisher bekanntgewordenen Fällen von der Rückseite der Molekel her erfolgt<sup>1)</sup>.

Wird das Epoxyd IX kurze Zeit mit verdünnter wässriger Schwefelsäure in Dioxan bei Zimmertemperatur behandelt, so entsteht in ausgezeichneter Ausbeute ein Triol-monoacetat, welchem auf Grund der nachfolgenden Umsetzungen die Konstitution eines  $\Delta^{8,9;22}-3\beta$ -Acetoxy-7 $\xi$ ,11 $\alpha$ -dioxy-ergostadiens (XIII) zukommen dürfte. Wir formulieren diese Verbindung als ein 11 $\alpha$ -Oxy-Steroid, da wir annehmen, dass die hydrolytische Spaltung des 9,11 $\alpha$ -Epoxyd-Ringes entsprechend dem Reaktionsschema A zwischen dem Kohlenstoffatom 9 und der Oxyd-Brücke erfolgt. Sowohl das UV.- als auch das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. D, Kurve 1) sprechen für die angenommene Konstitution des Reaktionsproduktes. Im IR.-Absorptionsspektrum findet man bei  $970 \text{ cm}^{-1}$  die  $\delta(\text{CH})$ -Frequenz der Gruppierung  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , bei  $1743 \text{ cm}^{-1}$  die 3 $\beta$ -Acetat-Bande und schliesslich bei  $3300 \text{ cm}^{-1}$  eine sehr starke Hydroxyl-Bande.

Bei der Oxydation des En-1,4-diols (XIII) mit Chromsäure in Eisessig-Lösung wurde ein Gemisch von  $\Delta^{8,9;22}-3\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergostadien (XIV) und des entsprechenden 8,9 $\alpha$ -Epoxyds (XV)<sup>2)</sup> erhalten. Das letztere Oxydationsprodukt kann in bedeutend besserer Ausbeute bereitet werden, wenn man einen Überschuss an Chromsäure anwendet.

Das En-1,4-dion XIV weist ein UV.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei  $270 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,94$  auf (Fig. C, Kurve 1), das weitgehend übereinstimmt mit dem Spektrum des entsprechenden En-1,4-dions in der Lanosterin-Reihe<sup>3)</sup>. Das UV.-Absorptionsspektrum des 7,11-Diketo-8,9-epoxyds (Fig. C, Kurve 2) zeigt dagegen nur noch eine flache Bande bei  $290 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,2$ , die mit der Annahme eines  $\alpha$ -Keto-oxydes verträglich ist. Die Diskussion des IR.-Absorptionsspektrums dieser Verbindung (Fig. D, Kurve 2) ergibt folgendes: Bei  $972 \text{ cm}^{-1}$  findet man wiederum die  $\delta(\text{CH})$ -Frequenz der  $-\text{CH}=\text{CH}$ -Doppelbindung und bei  $1740 \text{ cm}^{-1}$  die Bande der Acetat-Gruppe. Daneben treten bei ca.  $900 \text{ cm}^{-1}$  (schwach) und bei ca.  $1300 \text{ cm}^{-1}$  (Schulter) Banden auf, die wahrscheinlich durch den Epoxyd-Ring hervorgerufen werden. Schliesslich erkennt man bei ca.  $1710 \text{ cm}^{-1}$  eine starke Carbonyl-Bande, die auch bei den  $\gamma$ -Diketonen der Lanosterin-Reihe<sup>4)</sup> beobachtet wird.

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. die Zusammenfassung über den sterischen Verlauf von Reaktionen bei den Steroiden von L. F. Fieser, Exper. **6**, 312 (1950), ferner H. Reich & A. Lardon, Helv. **30**, 329 (1947), und L. F. Fieser, H. Heymann & S. Rajagopalan, Am. Soc. **72**, 2306 (1950).

<sup>2)</sup> Die Formulierung von XV als ein 8,9 $\alpha$ -Epoxyd erfolgt auf Grund der nachfolgenden Versuche in der Cholansäure-Reihe, vgl. Seite 2122.

<sup>3)</sup>  $\lambda_{\max} = 275 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,94$ ; Helv. **33**, 1893 (1950).

<sup>4)</sup> Vgl. Helv. **33**, 1893 (1950), Fig. C, Kurve 2.

Bei unseren Versuchen zur Einführung einer Keto-Gruppe in die Stellung 11 des Ergostan-Gerüstes stellt das 7,11-Diketo-8,9 $\alpha$ -epoxyd (XV) ein leicht fassbares und daher wichtiges Zwischenprodukt dar. Durch Reduktion mit Zinkstaub in siedendem Eisessig gelingt es ausserordentlich leicht, den Epoxid-Ring reduktiv zu entfernen, wobei das im Ringsystem gesättigte  $\Delta^{22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergosten (XVI) entsteht. Es erwies sich jedoch zur Herstellung der Verbindung XVI nicht als unbedingt notwendig, das ungesättigte Diketon XIV vom Epoxid XV zu trennen, da beide Verbindungen und somit auch ihr Gemisch bei der Reduktion mit Zink in Eisessig-Lösung in das im Ringsystem gesättigte Diketon XVI übergehen. Dieses weist im UV.-Absorptionsspektrum lediglich eine Carbonyl-Bande bei 295 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1,95 auf (Fig. C, Kurve 3), während im IR.-Absorptionsspektrum (Fig. D, Kurve 3) in der 1600–1700 cm $^{-1}$ -Region bei 1737 cm $^{-1}$  die Bande des Acetatrestes und bei 1708 cm $^{-1}$  eine starke Bande der beiden nicht konjuguierten CO-Gruppen erkennbar ist. Ferner findet man bei 970 cm $^{-1}$  die  $\delta$  (CH)-Frequenz der –CH=CH-Doppelbindung.

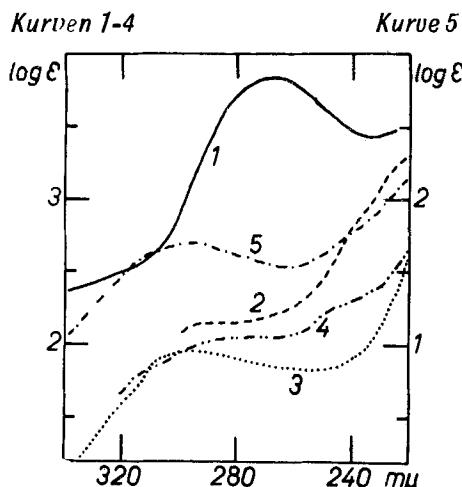


Fig. C.

- Kurve 1:  $\Delta^{8,9; 22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergostadien (XIV).
- Kurve 2:  $\Delta^{22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-8,9 $\alpha$ -oxido-7,11-diketo-ergosten (XV).
- Kurve 3:  $\Delta^{22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergosten (XVI).
- Kurve 4:  $\Delta^{22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergosten (XVII).
- Kurve 5: 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostan (XIX).

Besonders hervorzuheben ist, dass bei der reduktiven Entfernung der  $\Delta^{8,9}$ -Doppelbindung in der Verbindung XIV bzw. des Epoxid-Ringes in der Verbindung XV sich an den Ringverknüpfungsstellen 8 und 9 die richtige, d. h. den natürlichen Steroiden entsprechende Konfiguration ausbildet.

Die selektive Entfernung der Carbonyl-Gruppe in Stellung 7 konnte leicht auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden:

a) Durch Reduktion von XVI nach Wolff-Kishner entsprechend der von *Huang-Minlon*<sup>1)</sup> vorgeschlagenen Modifikation und Nach-acetylierung der Reduktionsprodukte entsteht das gesuchte  $\Delta^{22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}11\text{-keto-ergosten}$  (XVII)<sup>2)</sup>.

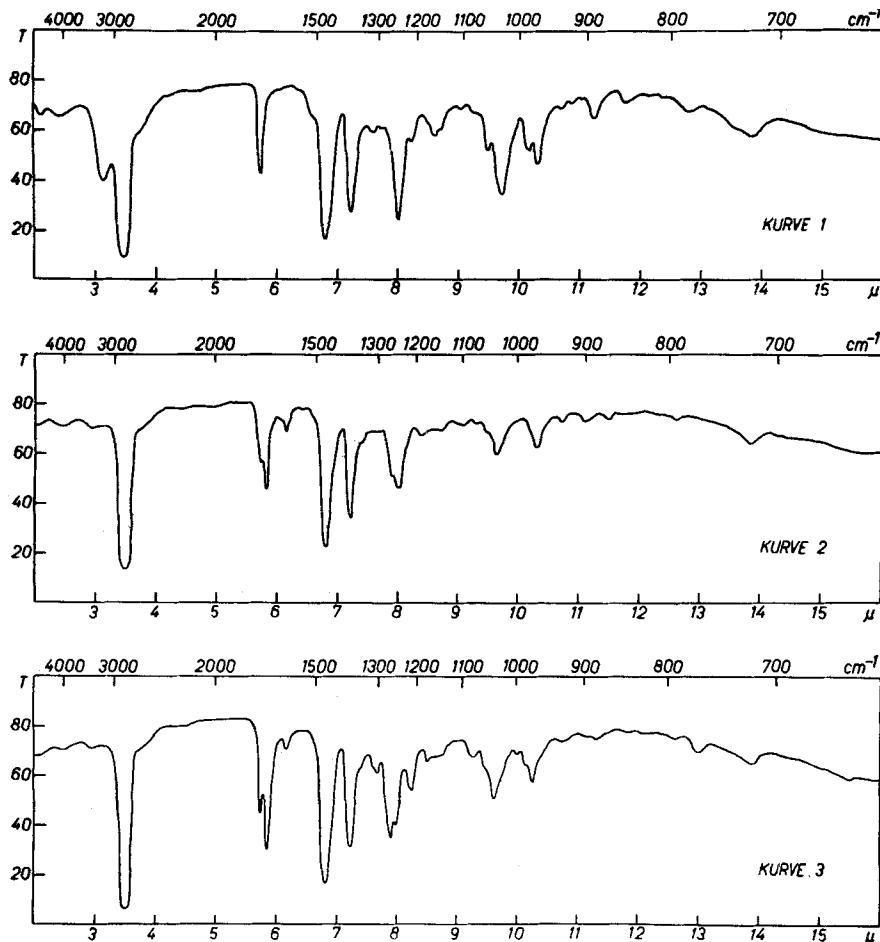


Fig. D.

Kurve 1:  $\Delta^{8,9;22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}7\beta,11\alpha\text{-dioxy-ergostadien}$  (XIII).

Kurve 2:  $\Delta^{22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}8,9\alpha\text{-oxido-}7,11\text{-diketo-ergosten}$  (XV).

Kurve 3:  $\Delta^{22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}7,11\text{-diketo-ergosten}$  (XVI).

<sup>1)</sup> Am. Soc. **68**, 2487 (1946).

<sup>2)</sup> Als Nebenprodukt bildet sich dabei das bereits von *D. H. R. Barton, J. D. Cox & N. J. Holness*, Soc. **1949**, 1771, beschriebene  $\Delta^{22}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-ergosten}$ . Vgl. auch Anmerkung <sup>2)</sup>, S. 2117.

b) Besonders vorteilhaft erwies sich jedoch der in der Lanosterin-Reihe eingeschlagene Weg über das 7-Mono-äthylendithioketal (XVIII) und dessen reduktive Entschwefelung mit *Raney*-Nickel. Da wir einen besonders aktiven Katalysator verwendeten, wurde bei dieser Reduktion gleichzeitig auch die Doppelbindung in der Seitenkette abgesättigt. Auf diesem Wege entstand das  $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostan (XIX), welches auch durch Reduktion des ungesättigten Acetats XVII zugänglich ist.

Sowohl das in der Seitenkette ungesättigte (XVII) als auch das gesättigte Acetoxy-keton (XIX) weisen im IR.-Absorptionsspektrum (Fig. E, Kurven 1 und 2) die für 11-Keto-Steroide charakteristische Carbonyl-Bande bei  $1705\text{ cm}^{-1}$  auf. Im übrigen sind die beiden Kurven praktisch identisch, mit der Ausnahme, dass im IR.-Spektrum der ungesättigten Verbindung XVII zusätzliche Banden bei 970 sowie bei  $1618\text{ cm}^{-1}$  auftreten, die mutmasslich auf die  $-\text{CH}=\text{CH}-$ -Doppelbindung der Seitenkette zurückzuführen sind<sup>1)</sup>.

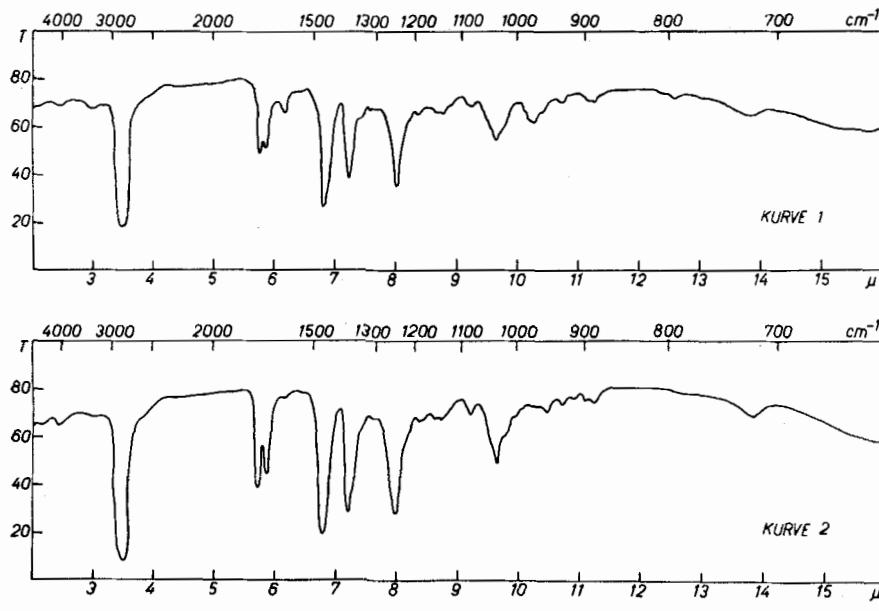


Fig. E.  
Kurve 1:  $\Delta^{22}\text{-}3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergosten (XVII).  
Kurve 2:  $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostan (XIX).

<sup>1)</sup> Bei den in dieser Arbeit untersuchten 11-Keto-Steroiden XI, XV, XVI, XVII der Ergosterin-Reihe mit ungesättigter Seitenkette tritt bei  $1615\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$  eine Bande auf, die als  $\nu(\text{CC})$ -Schwingung der Doppelbindung der Seitenkette betrachtet wird. Bei der Hydrierung verschwindet diese Bande (Verbindung XIX), und sie ist auffallenderweise in den Verbindungen IX und XIII, in denen in Stellung 11 keine Keto-Gruppe vorliegt, nicht zu beobachten.

Durch energische Reduktion des  $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostans (XIX) nach Wolff-Kishner erhielten wir das bekannte  $3\beta$ -Acetoxy-ergostan (XX)<sup>1,2</sup>), welches nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit einem Vergleichspräparat identifiziert wurde.

### B. Versuche in der Cholansäure-Reihe.

Ganz analoge Versuche liessen sich auch in der Cholansäure-Reihe durchführen, wobei wir uns zuerst mit der Überführung von Cholsäure in die  $\Delta^{7;9}$ - $3\alpha$ -Oxy-choladiensäure beschäftigten.

Als Ausgangsmaterial diente uns der  $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (XXI)<sup>3,4,5</sup>). Durch Oxydation mit Selen-dioxyd<sup>6</sup>) stellten wir zuerst den  $\Delta^9$ - $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-cholensäure-methylester (XXII) her, welcher im UV. ein Absorptionsmaximum bei  $236 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,07$  (Fig. F, Kurve 1) aufweist. Das IR.-Absorptionsspektrum ist in der Figur G, Kurve 1 abgebildet.

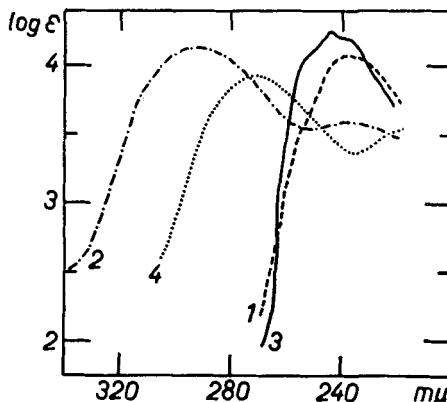


Fig. F.

Kurve 1:  $\Delta^9$ - $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-cholensäure-methylester (XXII).

Kurve 2:  $\Delta^{7;9}$ - $3\alpha$ -Oxy-12-keto-choladiensäure (XXIII).

Kurve 3:  $\Delta^{7;9}$ - $3\alpha$ -Acetoxy-choladiensäure-methylester (XXIVa).

Kurve 4:  $\Delta^{8;9}$ - $3\alpha$ -Acetoxy-7,11-diketo-cholensäure-methylester (XXIX).

Als ein vinylgenes  $\beta$ -Acetoxy-keton spaltet die Verbindung XXII bei der Einwirkung von Alkali Essigsäure ab<sup>7</sup>). Gleichzeitig findet

<sup>1)</sup> F. Reindel, E. Walter & H. Rauch, A. **452**, 34 (1927).

<sup>2)</sup> Auch R. B. Moffett & J. H. Hunter, (Am. Soc. **73**, 1973 (1951)) haben gezeigt, dass es gelingt, eine 11-ständige Carbonyl-Gruppe nach Wolff-Kishner zu reduzieren.

<sup>3)</sup> H. Wieland & W. Kapitel, Z. physiol. Ch. **212**, 269 (1932).

<sup>4)</sup> Pl. A. Plattner & H. Heusser, Helv. **27**, 748 (1944).

<sup>5)</sup> L. F. Fieser & S. Rajagopalan, Am. Soc. **72**, 5530 (1950).

<sup>6)</sup> In Anlehnung an die von B. F. McKenzie, V. R. Mattox, L. L. Engel & E. C. Kendall, J. Biol. Chem. **173**, 271 (1948), in der Desoxy-cholsäure-Reihe durchgeföhrten Versuche.

<sup>7)</sup> Vgl. dazu die leichte Abspaltung von Essigsäure aus  $\Delta^5$ - $3\beta$ -Acetoxy-7-keto-cholestern bei Behandlung mit Basen oder Säuren, J. Marthner & W. Suida, M. **17**, 579 (1896); H. E. Stavely & W. Bergmann, J. Org. Chem. **1**, 567 (1936).

dabei Verseifung der Estergruppierungen C<sub>3</sub> und C<sub>24</sub> statt. Es entsteht so die  $\Delta^{7;9}$ -3 $\alpha$ -Oxy-12-keto-choladiensäure (XXIII), welche in Übereinstimmung mit der angenommenen Konstitution ein charakteristisches UV.-Absorptionsmaximum bei 293 m $\mu$ , log  $\varepsilon$  = 4,12 (Fig. F, Kurve 2) aufweist. Die Verbindung XXIII wurde durch die Bereitung des entsprechenden Methylesters (XXIIIa) und des Succinat-dimethylesters (XXIIIb) näher charakterisiert.

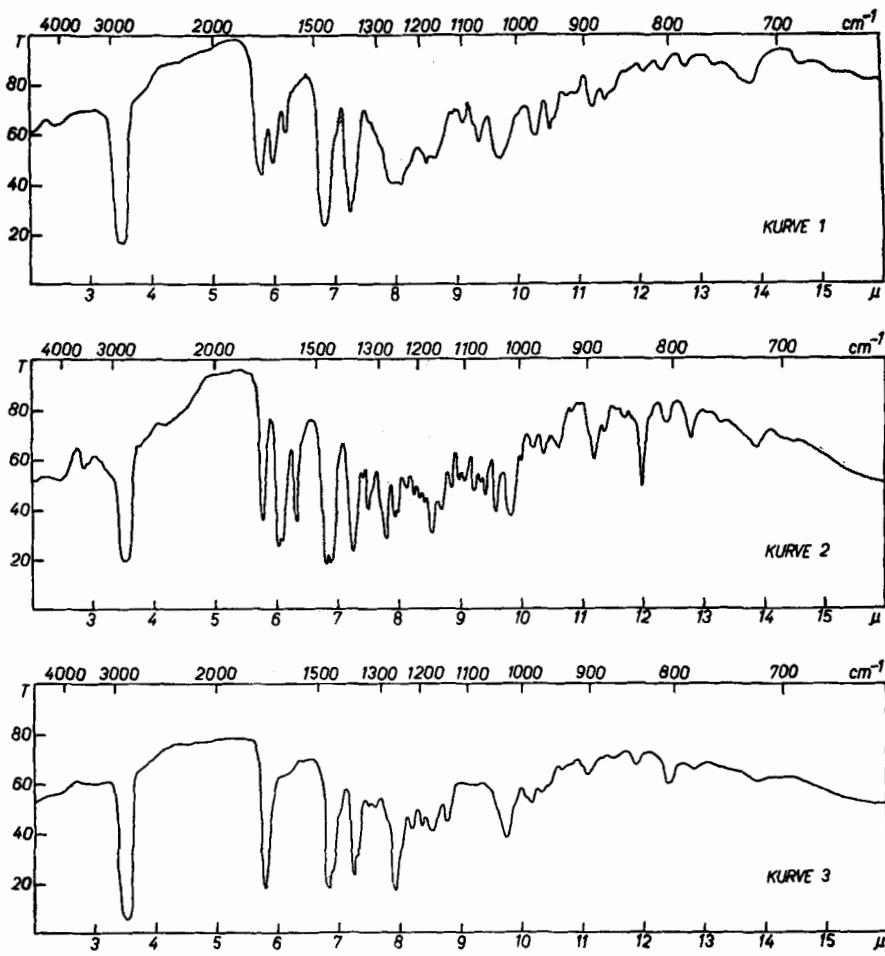
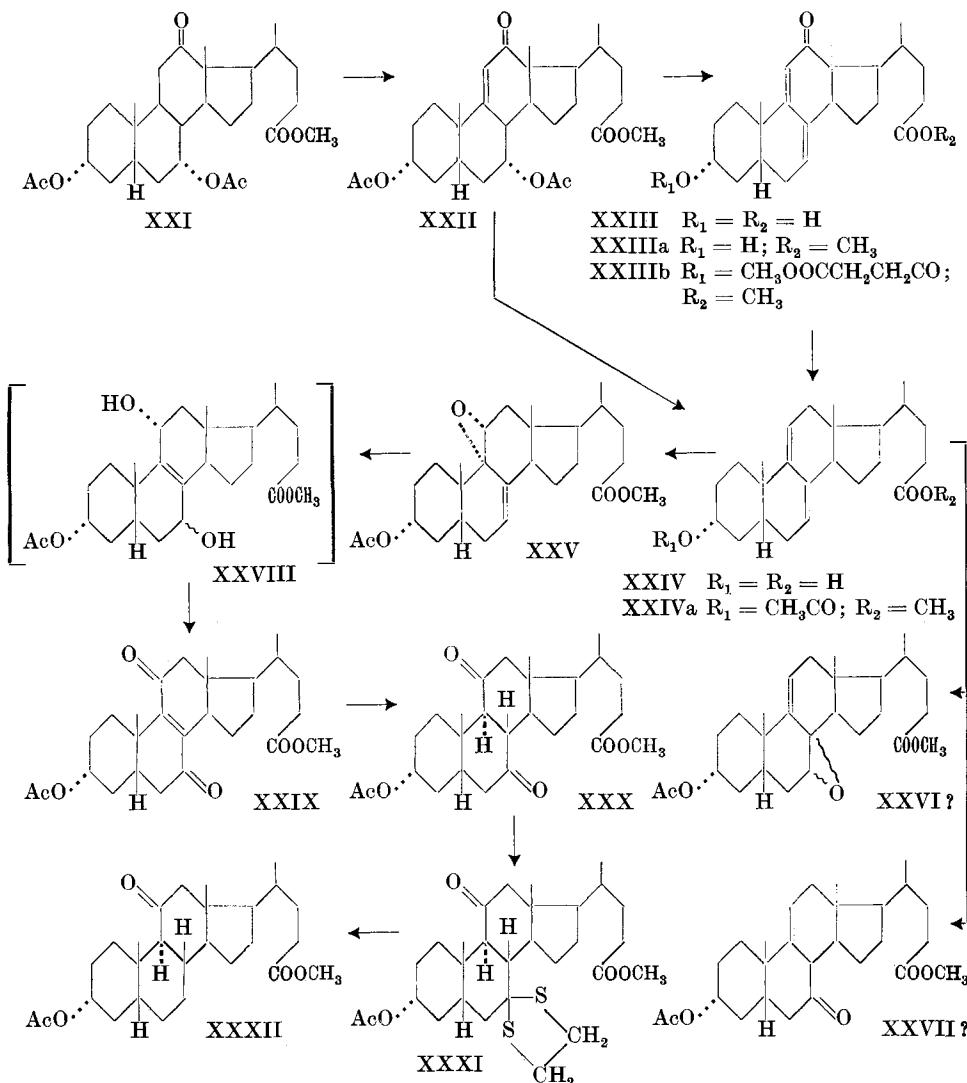


Fig. G.

- Kurve 1:  $\Delta^9$ -3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-cholensäure-methylester (XXII).  
 Kurve 2:  $\Delta^{7;9}$ -3 $\alpha$ -Oxy-12-keto-choladiensäure-methylester (XXIIIa).  
 Kurve 3:  $\Delta^{7;9}$ -3 $\alpha$ -Acetoxy-choladiensäure-methylester (XXIVa).

Die Diskussion der IR.-Absorptionsspektren der Verbindungen XXII und XXIIIa (Fig. G, Kurven 1 und 2) ergibt folgendes: Im einfach ungesättigten Keton XXII treten in der 1600 cm⁻¹-Region

Banden auf, bei 1740 (Schulter), 1732, 1672 und 1617 cm<sup>-1</sup>, die zwangslässig den Gruppen CH<sub>3</sub>COO-, -COOCH<sub>3</sub> und -CO-CH=C< zuordnen können. Mit der Annahme einer trisubstituierten CC-Doppelbindung ist die Bande bei 809 cm<sup>-1</sup> verträglich. Das Dienon XXIIIa absorbiert in der 1600 cm<sup>-1</sup>-Region bei 1736, 1658, 1640 und 1580 cm<sup>-1</sup>. Dies weist auf das Vorhandensein (außer einer Estergruppe, 1736 cm<sup>-1</sup>) eines zu einer CO-Gruppe konjugierten Butadiensystems hin (Bandensystem 1658, 1640 und 1580 cm<sup>-1</sup>). Ferner zeigt sich bei 808 cm<sup>-1</sup> eine auf die -CH=C<-Gruppen hinweisende mittelstarke Absorption.



Im zweifach ungesättigten Keton XXIII b gelingt es leicht, die Carbonyl-Gruppe nach *Wolff-Kishner* zu entfernen, ohne dass dabei als  $\Delta^{7:9}$ -Dien-System angegriffen wird. Man erhält so die gesuchte  $\Delta^{7:9}$ - $3\alpha$ -Oxy-choladiensäure (XXIV), welche für die folgenden Umsetzungen in den Acetat-methylester XXIVa übergeführt wurde (UV.-Absorptionsspektrum Fig. F, Kurve 3, IR.-Absorptionsspektrum Fig. G, Kurve 3). Das IR.-Spektrum dieser Substanz zeigt eine starke Bande bei  $1726 \text{ cm}^{-1}$  (mit Schulter bei  $1735 \text{ cm}^{-1}$ ), die der Carbo-methoxy- bzw. der 3-Acetat-Gruppe zuzuschreiben ist. Zwischen 1610 und  $1640 \text{ cm}^{-1}$  tritt eine breite Absorptionsbande auf, die wahrscheinlich der Butadien-Gruppierung zukommt.

Für die präparative Bereitung von XXIVa ist es besonders günstig, wenn man den  $\Delta^9$ - $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-cholensäure-methylester (XXII) direkt nach *Wolff-Kishner* reduziert. Sowohl für die Überführung von XXIII als auch von XXII in die Diensäure XXIV ist es jedoch wichtig, dass die Reaktionstemperatur möglichst tief gehalten wird, da sonst auch die dem Carbonyl benachbarte 9,11-Doppelbindung teilweise reduziert wird.

Wie in der Ergosterin-Reihe wurde auch dieses Dien mit Phtalmonopersäure vorsichtig oxydiert. Es entstanden dabei zwei isomere Oxydationsprodukte  $C_{27}H_{40}O_5$ , die im UV. keine charakteristische Absorption aufweisen, sich aber in bezug auf den Schmelzpunkt und das spez. Drehungsvermögen deutlich voneinander unterscheiden. Das eine Isomere vom Smp.  $154-155^\circ$ , welches das Hauptprodukt der Reaktion darstellt, dürfte auf Grund seines Verhaltens bei der Behandlung mit sauren Agenzien dem in der Ergosterin-Reihe beschriebenen  $9,11\alpha$ -Epoxyd IX entsprechen. Daher teilen wir ihm die Konstitution XXV zu. Im IR.-Spektrum dieser Verbindung (Fig. H, Kurve 1) treten Banden bei  $1738$ ,  $1665$  (sehr schwach) und bei  $820 \text{ cm}^{-1}$  auf, welche auf die Acetat-Gruppe und eine isolierte  $-\text{CH}=\text{C}<$ -Doppelbindung zurückzuführen sind. Über das Vorhandensein der Epoxyd-Gruppe lässt sich angeben, dass eine für Epoxyde als charakteristisch angesehene Absorption bei  $890 \text{ cm}^{-1}$  im Spektrum von XXV tatsächlich auftritt, ebenso eine schwache Absorption bei  $1300 \text{ cm}^{-1}$ . Das Spektrum gibt keine Anhaltspunkte für das Vorliegen eines gesättigten oder ungesättigten Ketons.

Das isomere Oxydationsprodukt  $C_{27}H_{40}O_5$  vom Smp.  $180^\circ$  (XXVI ?, XXVII ?), welches wir bei der Oxydation mit Phtalmonopersäure nur in kleiner Menge erhielten, entsteht vorwiegend bei der Oxydation des  $\Delta^{7:9}$ - $3\alpha$ -Acetoxy-choladiensäure-methylesters (XXIVa) mit Chromsäure in Eisessig- bzw. Aceton-Lösung. Dieses Isomere bleibt unverändert bei Bedingungen, unter welchen das oben erwähnte Epoxyd XXV hydrolytisch aufgespalten wird. Die Konstitution dieser relativ stabilen Verbindung möchten wir vorläufig noch offen lassen,

jedoch darauf hinweisen, dass es sich hier entweder um ein  $9,11\beta$ -Epoxyd bzw. um ein stellungsisomeres  $\Delta^9$ -7,8-Epoxyd oder um die entsprechenden  $\beta,\gamma$ -ungesättigten 7- bzw. 11-Ketone handeln könnte. Das IR.-Spektrum dieser Verbindung (Fig. H, Kurve 2) zeigt Banden bei 1735, 1718 und 1658 (schwach)  $\text{cm}^{-1}$ , ferner bei 810  $\text{cm}^{-1}$ . Die Unterscheidung zwischen Oxyd- und Keton-Struktur wird hier erschwert durch das Auftreten der Absorption bei 1718  $\text{cm}^{-1}$ , die entweder der Carbo-methoxy- oder einer 7-Keto-Gruppe zugeschrieben werden könnte.

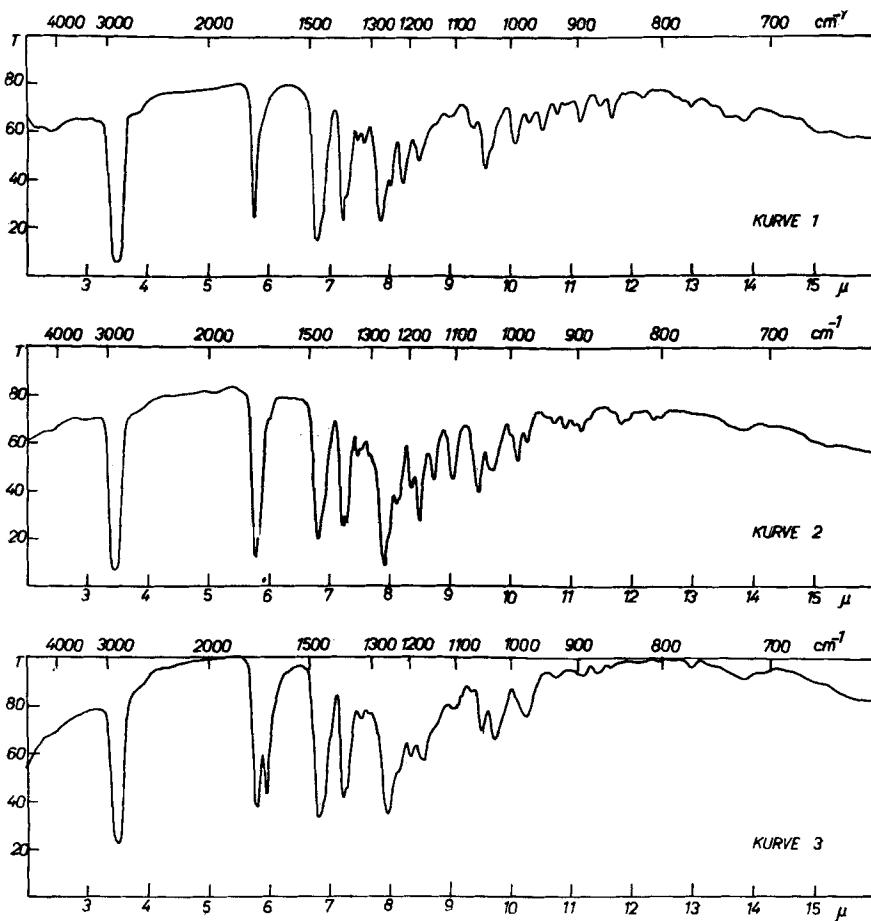


Fig. H.

Kurve 1:  $\Delta^7$ -3 $\alpha$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholensäure-methylester (XXV).

Kurve 2: Isomer des Oxydationsprodukts  $C_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5$  (XXVI ?, XXVII ?).

Kurve 3:  $\Delta^{8,9}$ -3 $\alpha$ -Acetoxy-7,11-diketo-cholensäure-methylester (XXIX).

Andrerseits sind aber auch Banden bei 910 und 1300  $\text{cm}^{-1}$  vorhanden, die mit dem Vorliegen einer Epoxyd-Gruppe vereinbar sind. Die 1658  $\text{cm}^{-1}$ -Bande dürfte — zusammen mit der Bande bei 810  $\text{cm}^{-1}$  — auf die

Anwesenheit einer trisubstituierten, isolierten Doppelbindung zurückzuführen sein.

Bei der Behandlung des Epoxyds XXV mit verdünnter wässriger Schwefelsäure in Dioxan entstand der  $\Delta^{8,9}$ - $3\alpha$ -Acetoxy- $7\beta,11\alpha$ -dioxy-cholensäure-methylester (XXVIII), welchen wir jedoch wegen seiner Zersetzung nicht in reiner Form gefasst haben. Die nachfolgende Oxydation dieses rohen Diols mit Chromsäure in Eisessig-Lösung führte zum ungesättigten Diketon XXIX, auch wenn wir mit einem relativ grossen Überschuss an Oxydationsmittel arbeiteten. Unter den gleichen Bedingungen entstand in der Ergosterin-Reihe bereits das  $8,9\alpha$ -Epoxyd XV. Für dieses unterschiedliche Verhalten der beiden En-1,4-diole XIII in der Ergosterin- und XXVIII in der Cholansäure-Reihe findet man eine Erklärung, wenn man annimmt, dass der Sauerstoff von der Rückseite der Molekel her an die ditertiäre Doppelbindung angelagert wird. Eine solche Anlagerung ist jedoch in der Cholansäure-Reihe durch die cis-Verknüpfung der Ringe A und B und die  $\alpha$ -ständige  $3$ -Acetoxy-Gruppe stark erschwert.

Der  $\Delta^{8,9}$ - $3\alpha$ -Acetoxy- $7,11$ -diketo-cholensäure-methylester (XXIX) weist wiederum das charakteristische UV.-Absorptionsmaximum bei  $272 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,91$  auf (Fig. F, Kurve 4). Im IR.-Absorptionsspektrum (Fig. H, Kurve 3) treten in der  $1600 \text{ cm}^{-1}$ -Region zwei starke Absorptionen bei  $1728$  ( $1735$  Schulter) und  $1680 \text{ cm}^{-1}$  auf, die von der Carbomethoxy-, der Acetat- und von den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton-Gruppierungen herrühren. Da in XXIX ein Diketon vorliegt und keine der konjuguierten  $C=C$ -Doppelbindung zugehörige Absorption beobachtet wird, liegt die Annahme einer zentrosymmetrischen Anordnung der Carbonyl-Gruppen nahe<sup>1)</sup>.

Schliesslich haben wir den  $\Delta^{8,9}$ - $3\alpha$ -Acetoxy- $7,11$ -diketo-cholensäure-methylester (XXIX) über das gesättigte  $7,11$ -Diketon XXX und dessen  $7$ -Mono-äthylendithioketal XXXI in den bekannten  $3\alpha$ -Acetoxy- $11$ -keto-cholansäure-methylester (XXXII)<sup>2)</sup><sup>3)</sup> übergeführt. Zum Beweis der Identität wurden die IR.-Absorptionsspektren unseres und eines Vergleichspräparates<sup>3)</sup> von XXXII aufgenommen (Fig. J, Kurven 1 und 2).

<sup>1)</sup> Vgl. dazu das IR.-Absorptionsspektrum des Lanostendionol-acetats (III) in Helv. **33**, 1896 (1950), Fig. A, Kurve 2. Die dort beobachteten Frequenzen lagen bei  $1728$  bzw.  $1660$  und  $1670 \text{ cm}^{-1}$ , von denen die letztere einer gleichen Gruppierung zugeschrieben wurde. Bei XXIX wird die Ketofrequenz nicht aufgespalten. Die in XXIX neu hinzutretende Carbomethoxy-Gruppe bewirkt die Vergrösserung der Intensität der  $1728 \text{ cm}^{-1}$  Bande über die Intensität der Carbonyl-Bande hinaus, im Gegensatz zu den Intensitätsverhältnissen im Lanostendionol-acetat.

<sup>2)</sup> A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **26**, 586 (1943); R. B. Turner, V. R. Mattox, L. L. Engel, B. F. McKenzie & E. C. Kendall, J. Biol. Chem. **166**, 345 (1946).

<sup>3)</sup> Das Vergleichspräparat wurde uns von der CIBA Aktiengesellschaft in Basel zur Verfügung gestellt.

Damit ist es gelungen, einen neuen, präparativ ergiebigen und einfachen Weg zur Synthese von 11-Keto-Steroiden zu eröffnen. Der grosse Vorteil dieses neuen Verfahrens besteht darin, dass man nun im Gegensatz zu den bis heute gebrauchten Methoden nicht mehr auf Ausgangsstoffe,

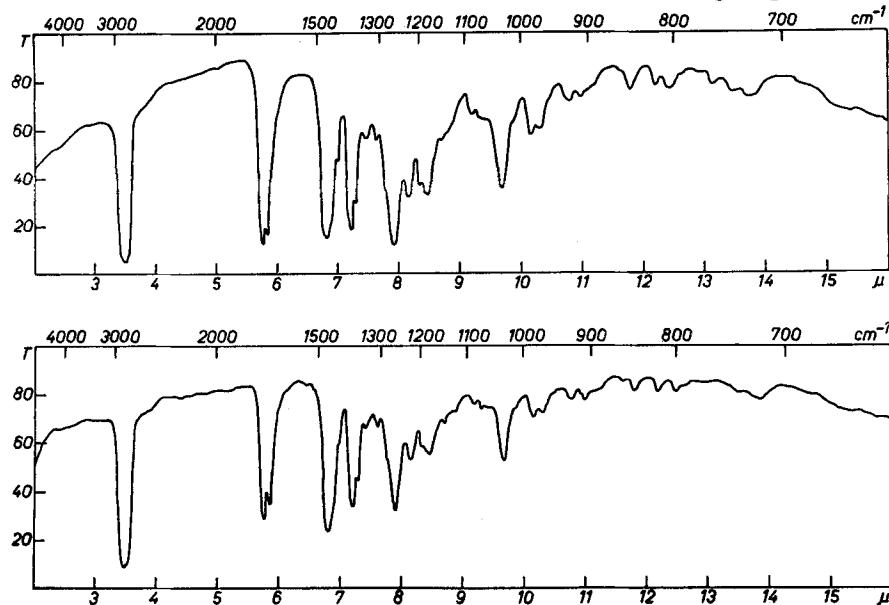


Fig. J.

Obere Kurve:  $3\alpha$ -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXII).  
Untere Kurve:  $3\alpha$ -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXII), Vergleichspräparat.

die bereits im Ring C eine Sauerstofffunktion enthalten, wie z. B. die Desoxy-cholsäure, angewiesen ist. Es ist somit möglich geworden, auch die leicht zugänglichen und billigen Sterine bzw. deren Derivate zur Herstellung der biologisch wichtigen 11-Keto-Steroide zu verwenden.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

#### A. Versuche in der Ergosterin-Reihe.

$\Delta^{7;9;22}-3\beta$ -Acetoxy-ergostatrien (Ergosterin-D-acetat, VIII). 6 g  $\Delta^{7;22}-3\beta$ -Acetoxy-ergostadien („ $\alpha^{\prime}$ -Dihydro-ergosterin-acetat, VII)<sup>2)</sup> wurden in 85 cm<sup>3</sup> reinstem

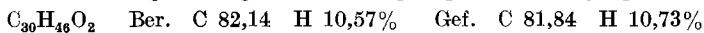
<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

<sup>2)</sup> Hergestellt von den Herren Dr. L. Panizzon und Dr. H. Kägi, *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, durch Reduktion von Ergosterin-acetat mit Rupe-Nickel in Äther mit einer Ausbeute von 90–95% d. Th. Das so gewonnene Präparat zeigte im UV. keine Absorption. Es schmolz bei 178,5–181°. Den genannten Herren danken wir bestens für die Herstellung dieses Präparates.

Chloroform gelöst, bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 11,4 g Quecksilber(II)-acetat in 155 cm<sup>3</sup> chromsäurebeständigem Eisessig versetzt und 4 Stunden im Dunkeln unter zeitweisem Durchschütteln aufbewahrt. Nach 4 Minuten zeigte sich eine leichte Trübung, worauf sich unter gelinder Selbsterwärmung das Quecksilber(I)-acetat auszuscheiden begann. Die Lösung wurde vom Quecksilber(I)-acetat (6,5 g) abfiltriert, mit Wasser versetzt, in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung viermal mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wiederum mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (6 g) wurde in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 90 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) filtriert. Mit 650 cm<sup>3</sup> Benzol wurden insgesamt 5,6 g einer kristallisierten Fraktion erhalten, die aus Äther-Methanol umgelöst 2,4 g gut ausgebildete Platten vom Smp. 169—170° lieferte. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Äther-Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 12 Stunden bei 100° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +21^\circ \text{ (c = 1,198 in Chloroform)}$$

3,690 mg Subst. gaben 11,066 mg CO<sub>2</sub> und 3,538 mg H<sub>2</sub>O

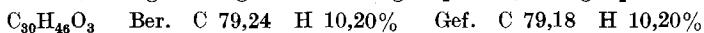


Die Substanz weist in Feinsprit ein UV.-Absorptionsmaximum bei 244 m $\mu$ , log ε = 4,20 auf; Fig. A, Kurve 1.

$\Delta^{7;9;22}-3\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-ergostadien (IX). 4 g  $\Delta^{7;9;22}-3\beta$ -Acetoxy-ergostatrien (VIII) wurden in 120 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit 22,8 cm<sup>3</sup> Phtalmonopersäure (enthaltend 7,12 mg akt. Sauerstoff/cm<sup>3</sup>, total 110% d. Th. berechnet für 1 Atom O) bei 0° versetzt. Die Reaktionslösung liess man 24 Stunden bei 0° und anschliessend 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Der Ansatz wurde mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, Eisen(II)-sulfat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Die ätherische Lösung wurde mit Aceton versetzt und bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Das in Blättchen kristallisierende Präparat (1,75 g) schmolz bei 205—207° und zeigte mit Tetranitromethan nur noch eine rein gelbe Farbe. Aus den Mutterläugen lassen sich noch 470 mg eines etwas tiefer schmelzenden Präparates isolieren. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Äther-Aceton umkristallisiert und im Hochvakuum 2 Tage bei 60° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = -39,5^\circ \text{ (c = 0,783 in Chloroform)}$$

3,556 mg Subst. gaben 10,320 mg CO<sub>2</sub> und 3,242 mg H<sub>2</sub>O

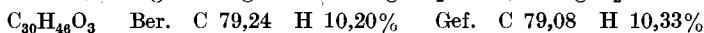


In Feinspritzlösung zeigt das Epoxyd im UV. lediglich eine Endabsorption; Fig. A, Kurve 2.

$\Delta^{8;9;22}-3\beta$ -Acetoxy-7-keto-ergostadien (X). a) 630 mg  $\Delta^{7;22}-3\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-ergostadien (IX) wurden in 100 cm<sup>3</sup> reinstem Dioxan gelöst, mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser sowie 0,72 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure versetzt und 3 Tage bei 20° aufbewahrt. Die Reaktionslösung wurde in Wasser eingerührt, die ausgeschiedenen Flocken abgenutscht und in Äther aufgenommen. Man wusch nun die ätherische Lösung gründlich mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Der schlecht kristallisierende Rückstand wurde an einer Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) adsorbiert. Die Benzol- und Benzol-Äther-(4:1)-Fraktionen, insgesamt 84 mg, schmolzen roh bei 202—204°. Sie wurden vereinigt und aus Methanol dreimal umkristallisiert. Das bei 210—212° schmelzende Präparat gab mit Tetranitromethan eine reine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde es im Hochvakuum bei Zimmertemperatur 72 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = -76^\circ \text{ (c = 0,685 in Chloroform)}$$

2,730 mg Subst. gaben 7,912 mg CO<sub>2</sub> und 2,520 mg H<sub>2</sub>O



Die Substanz weist in Feinsprit ein UV.-Absorptionsmaximum bei 253 m $\mu$ , log ε = 4,10 auf; Fig. A, Kurve 3.

b) 102,5 mg  $\Delta^{7;22}$ -3β-Acetoxy-9,11α-oxido-ergostadien (IX) wurden in 4,5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,4 cm<sup>3</sup> Wasser sowie 0,1 cm<sup>3</sup> konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 5 Minuten auf 100° erhitzt. Die stark fluoreszierende Lösung wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und der Rückstand (83,8 mg) an 2,5 g Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Die Benzol-Petroläther-(1:1)- und Benzol-Eluate (32 mg) schmolzen roh bei 200° und zeigten mit Tetrannitromethan eine hellgelbe Farbreaktion. Nach dreimaliger Kristallisation aus Methanol schmolz das Präparat bei 207—208°. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 20° 48 Stunden getrocknete Probe.

3,754 mg Subst. gaben 10,860 mg CO<sub>2</sub> und 3,460 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{30}H_{46}O_3$  Ber. C 79,24 H 10,20% Gef. C 78,96 H 10,32%

Die Präparate a) und b) erwiesen sich nach der Mischprobe als identisch.

Bei der Behandlung mit Bortrifluorid-Äther-Komplex in absolutem Benzol bei Zimmertemperatur wurde die Verbindung X nicht angegriffen.

$\Delta^{8,9;22}$ -3β-Acetoxy-11-keto-ergostadien (XI). 2 g  $\Delta^{7;22}$ -3β-Acetoxy-9,11α-oxido-ergostadien (IX) wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und mit 10 Tropfen Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt. Die Reaktionslösung liess man während 72 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, verdünnte dann mit Äther und wusch die ätherische Lösung einmal mit Wasser, dreimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schliesslich noch dreimal mit Wasser. Das Reaktionsprodukt (2 g) wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei man 1,42 g feine Nadeln, die unscharf zwischen 115—137° schmolzen, erhielt. Diese wurden in warmem Methanol gelöst, wobei sich beim Abkühlen 320 mg  $\Delta^{7;22}$ -3β-Acetoxy-ergostatrien (VIII) ausschieden. Das Filtrat wurde im Vakuum bis zur beginnenden Trübung eingeeengt und über Nacht bei —10° stehengelassen. Die ausgeschiedenen, feinen Nadeln (918 mg) schmolzen bei 120—122°. Zur Analyse gelangte ein zweimal aus Methanol umgelöstes Präparat vom Smp. 122—123°, welches im Hochvakuum 48 Stunden bei 60° getrocknet wurde. Dieses Präparat färbte sich mit Tetrannitromethan rein gelb.

$[\alpha]_D^{20} = +92^{\circ}$  (c = 0,873 in Chloroform)  
 3,700 mg Subst. gaben 10,771 mg CO<sub>2</sub> und 3,296 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{30}H_{46}O_3$  Ber. C 79,24 H 10,20% Gef. C 79,44 H 9,96%

In Feinsprit gelöst, weist das Präparat im UV.-Absorptionsspektrum ein charakteristisches Maximum bei 253 m $\mu$ , log ε = 3,98 auf; Fig. A, Kurve 4.

Beim Versuch, aus XI ein Oxim zu bereiten, wurde lediglich unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Ferner blieb die Verbindung XI bei der Behandlung mit verd. Schwefelsäure bei 20° unverändert.

$\Delta^{8,9;22}$ -3β-Acetoxy-7ξ,11α-dioxy-ergostadien (XIII). 200 mg  $\Delta^{7;22}$ -3β-Acetoxy-9,11α-oxido-ergostadien (IX) wurden in 150 cm<sup>3</sup> reinstem Dioxan gelöst, in einem Guss mit 27 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure versetzt und genau 3 Minuten bei 20° geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde dann in einen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Äther beschickten Scheiderichter eingegossen, die ätherische Lösung sofort neutral gewaschen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das kristallisierte Rohprodukt lieferte aus Aceton umkristallisiert 140 mg feine Nadeln vom Smp. 269—270°. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 20 Stunden bei 80° getrocknet. Smp. 270—272°.

$[\alpha]_D^{22} = +82^{\circ}$  (c = 0,331 in Chloroform)  
 3,365 mg Subst. gaben 9,412 mg CO<sub>2</sub> und 3,030 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{30}H_{48}O_4$  Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,33 H 10,08%

Oxydation von  $\Delta^{8,9;22}$ -3β-Acetoxy-7ξ,11α-dioxy-ergostadien (XIII).  
 a)  $\Delta^{22}$ -3β-Acetoxy-8,9α-oxido-7,11-diketo-ergosten (XV). 200 mg fein pulverisiertes  $\Delta^{8,9;22}$ -3β-Acetoxy-7ξ,11α-dioxy-ergostadien (XIII) wurden unter Eiskühlung mit 48 cm<sup>3</sup> Eis-

essig-Chromsäure-Lösung versetzt, die 1,136 mg akt. 0/cm<sup>3</sup> und 10 Tropfen 2-n. Schwefelsäure enthielt. Die Mischung wurde ungefähr 3 Minuten intensiv gerührt, wonach die Substanz in Lösung ging. Anschliessend wurde die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann mit Wasser und Methanol versetzt. Nach 2 Stunden wurde in üblicher Weise aufgearbeitet, wobei man 190 mg neutrale Oxydationsprodukte erhielt. Diese wurden in wenig Methanol gelöst und die Lösung von schwer löslichen amorphen Anteilen (7 mg) abfiltriert. Das Filtrat wurde in der Wärme bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt, worauf sich beim Abkühlen feine Nadeln (70 mg) ausschieden, die zwischen 117—120° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe viermal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und anschliessend 24 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Das bei 130—131° schmelzende Präparat gab mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion.

$$[\alpha]_D^{22} = -63^\circ \text{ (c} = 1,255 \text{ in Chloroform)}$$

3,745 mg Subst. gaben 10,203 mg CO<sub>2</sub> und 3,004 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{30}H_{44}O_5$  Ber. C 74,34 H 9,15% Gef. C 74,35 H 8,98%

In Feinsprit gelöst, zeigt das Oxydationsprodukt kein charakteristisches UV.-Absorptionsspektrum. Vgl. Fig. C, Kurve 2.

b)  $\Delta^{8,9;22,3\beta}$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergostadien (XIV). Die Mutterlaugen aus der oben beschriebenen Bereitung von XV — 120 mg — wurden an einer aus 5,4 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) bereiteten Säule adsorbiert. Die Petroläther-Benzol-(8:2)-Fraktion lieferte aus wenig Aceton gelbe Kristalle, die bei 133—135° schmolzen. Zur Analyse gelangte ein zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiertes Präparat, welches 20 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet wurde.

$$[\alpha]_D^{20} = +24^\circ \text{ (c} = 1,400 \text{ in Chloroform)}$$

3,060 mg Subst. gaben 8,620 mg CO<sub>2</sub> und 2,541 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{30}H_{44}O_4$  Ber. C 76,88 H 9,46% Gef. C 76,88 H 9,29%

In Feinsprit gelöst, zeigt die Substanz ein charakteristisches UV.-Absorptionsmaximum bei 270 m $\mu$ , log ε = 3,94; Fig. C, Kurve 1.

$\Delta^{22,3\beta}$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergosten (XVI). a) 277 mg  $\Delta^{22,3\beta}$ -Acetoxy-8,9α-oxido-7,11-diketo-ergosten (XV) wurden in 25 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und in die kalte Lösung 250 mg Zinkstaub eingetragen. Hierauf erhitzte man die Mischung innerhalb von 30 Minuten bis zur Siedehitze, wobei nach dem Beginn des Siedens innerhalb von 25 Minuten in 5 Portionen je 125 mg Zinkstaub hinzugefügt wurden. Die erkaltete Lösung wurde vom unverbrauchten Zink abfiltriert und in Äther aufgenommen. Nach viermaligem Waschen mit Wasser war die ätherische Lösung von der Säure weitgehend befreit, worauf sie zur Trockene eingedampft wurde. Das praktisch reine Rohprodukt (270 mg) schmolz bei 187—191°. Zur Reinigung wurde eine Probe in Benzin gelöst, durch eine kleine Säule von Aluminiumoxyd (Akt. II/III) filtriert und anschliessend einmal aus Aceton umkristallisiert. Zur Analyse gelangte ein bei 195,5—196° schmelzendes Präparat, welches vorher 72 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet worden war.

$$[\alpha]_D^{20} = -27^\circ \text{ (c} = 0,850 \text{ in Chloroform)}$$

3,630 mg Subst. gaben 10,190 mg CO<sub>2</sub> und 3,192 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{30}H_{46}O_4$  Ber. C 76,55 H 9,85% Gef. C 76,58 H 9,84%

In Feinsprit-Lösung weist das Diketon XVI ein Maximum geringer Intensität (log ε = 2,0) bei 290 m $\mu$  auf; Fig. C, Kurve 3.

b) Zur Bereitung des gesättigten Diketons XVI aus dem En-dion XIV wurden 23 mg Substanz in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 70 mg Zinkstaub versetzt und anschliessend langsam zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde 45 Minuten am Rückfluss gekocht und hierauf in der oben beschriebenen Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Aluminiumoxyd filtriert und aus Aceton umkristallisiert. Das Präparat (13 mg) schmolz bei 193—194° und erwies sich nach der Mischprobe mit dem oben beschriebenen Reduktionsprodukt des Oxyds XV als identisch.

$\Delta^{22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergosten (XVII). 146 mg  $\Delta^{22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergosten (XVI) wurden mit 10 cm<sup>3</sup> Triäthylenglykol versetzt und zur gebildeten Suspension unter Erwärmung auf dem Wasserbade Methanol zugegeben, bis sich die Substanz vollständig löste. Hierauf wurden zur Lösung 200 mg Hydrazinhydrat zugefügt und noch 15 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Es wurden dann nochmals 160 mg Hydrazinhydrat sowie 1 g Natriumhydroxyd und 2 cm<sup>3</sup> Wasser der Lösung zugegeben und diese im Ölbad innerhalb einer Stunde auf 180° erwärmt, wobei die leichtflüchtigen Anteile abdestilliert wurden. Anschliessend erhitzte man noch 2 Stunden auf 180°. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reduktionsprodukt mit 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 5 cm<sup>3</sup> Pyridin während 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, dann im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand an einer Säule von 8 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) sorgfältig chromatographiert.

Mit 200 cm<sup>3</sup> Petroläther liessen sich insgesamt 36 mg einer bei 153—155° schmelzenden Verbindung isolieren, die aus Aceton umkristallisiert bei 160—161° schmolz.

3,714 mg Subst. gaben 11,071 mg CO<sub>2</sub> und 3,740 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{30}H_{50}O_2$  Ber. C 81,39 H 11,38% Gef. C 81,32 H 11,27%.

Es liegt das  $\Delta^{22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-ergosten<sup>1)</sup> vor.

Die folgenden Petroläther-Benzol-(9:1)- und (8:2)-Fraktionen, insgesamt 43 mg, lieferten aus Methanol-Wasser feine Nadeln, die nach gutem Trocknen im Vakuum bei 120—121° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und 24 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Smp. 125—126°.

$[\alpha]_D^{20} = +12,5^\circ$  (c = 1,576 in Chloroform)  
 3,892 mg Subst. gaben 11,272 mg CO<sub>2</sub> und 3,723 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{30}H_{48}O_3$  Ber. C 78,89 H 10,60% Gef. C 79,04 H 10,70%

In Feinsprit-Lösung zeigt diese Verbindung ein UV.-Absorptionsmaximum bei 280—290 m $\mu$ , log ε = 2,03; Fig. C, Kurve 4.

Wie weiter unten beim 7-Mono-äthylenedithioketal XVIII beschrieben, lieferte auch das  $\Delta^{22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergosten (XVII) bei der Behandlung mit Raney-Nickel in Dioxan-Lösung das gesättigte  $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostan (XIX) vom Smp. 135—136°.

$[\alpha]_D^{20} = +31,5^\circ$  (c = 1,870 in Chloroform)

7-Mono-äthylenedithioketal des  $\Delta^{22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergostens (XVIII). 130 mg  $\Delta^{22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergosten (XVI) wurden in 2,4 cm<sup>3</sup> Äthylenedithiol gelöst und durch die Lösung bei 0° während 1 Stunde ein intensiver Chlorwasserstoffstrom geleitet. Nachher wurde der Chlorwasserstoff bei Zimmertemperatur im Wasserstrahlvakuum abgesogen und in der Wärme das überschüssige Äthylenedithiol entfernt. Der kristallisierte Rückstand wurde mit einigen Tropfen Methanol angefeuchtet, die Lösung von den Kristallen abgesogen und die letzteren aus Chloroform-Methanol umgelöst. Man erhielt so 127 mg gut ausgebildete Nadeln vom Smp. 223—225°. Zur Analyse gelangte ein nochmals umkristallisiertes und im Hochvakuum bei 170° sublimiertes Präparat vom Smp. 224—225°.

4,315 mg Subst. gaben 11,093 mg CO<sub>2</sub> und 3,651 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{32}H_{50}O_3S_2$  Ber. C 70,28 H 9,22% Gef. C 70,16 H 9,46%

$3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostan (XIX). Zu einer aus 5 g Raney-Legierung frisch bereiteten Suspension von Raney-Nickel in 20 cm<sup>3</sup> Dioxan gab man 100 mg 7-Mono-äthylenedithioketal XVIII, gelöst in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan und erhitzte die Mischung während 3 Stunden am Rückfluss. Anschliessend wurde vom Raney-Nickel abfiltriert und mit Benzol gut nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Vakuum eingedampft; der Rück-

<sup>1)</sup> D. H. R. Barton, J. D. Cox & N. J. Holness, Soc. 1949, 1771; die Autoren geben den Smp. 155,5° an.

stand (80 mg) kristallisierte beim Bespritzen mit Methanol in Nadeln vom Smp. 123—130°. Zur Analyse wurde das Präparat durch eine Säule von 2,5 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) filtriert und die mittleren Fraktionen (60 mg) zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und anschliessend 16 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. 135—136°; gegenüber Tetranitromethan erwies sich dieses Präparat als gesättigt. Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen  $\Delta^{22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergosten (XVII) vom Smp. 126° schmolz bei 110—115°.

$$[\alpha]_D^{20} = +32^\circ \text{ (c = 0,905 in Chloroform)}$$

3,720 mg Subst. gaben 10,691 mg CO<sub>2</sub> und 3,580 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 78,55 H 10,99% Gef. C 78,43 H 10,77%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit-Lösung zeigt eine Bande geringer Intensität ( $\log \varepsilon = 1,7$ ) bei 290 m $\mu$ ; Fig. C, Kurve 5.

$3\beta$ -Acetoxy-ergostan (XX). 15 mg  $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostan (XIX) versetzte man mit 2 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natriumäthylat und mit 0,4 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat und erhitzte die Mischung im Einschlusssrohr über Nacht auf 210°. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das rohe Reduktionsprodukt zur Acetylierung mit 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und die Lösung 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Das Lösungsmittelgemisch wurde dann im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Blättchen vom Smp. 140—141°; diese sind nach Mischprobe identisch mit einem durch Hydrierung von  $\Delta^{7,22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-ergostadien (VII) mit Platin-Katalysator in Eisessig-Lösung unter Zusatz von wenig Salzsäure gewonnenen Präparat vom Smp. 140—141°.

$$[\alpha]_D^{20} = +5^\circ \text{ (c = 1,210 in Chloroform)}$$

## B. Versuche in der Cholansäure-Reihe.

$\Delta^9$ - $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-cholensäure-methylester (XXII). 105 g  $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (XXI) wurden in 600 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Chlorbenzol und 150 cm<sup>3</sup> chromsäurebeständigem Eisessig gelöst. Der Lösung wurden 1 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und dann 26 g Selendioxid zugegeben. Das Reaktionsgemisch kochte man anschliessend 72 Stunden am Rückfluss. Nach Filtration durch eine mit Cellit beschickte Saugnutsche wurde das Lösungsmittelgemisch am Vakuum abgesaugt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung wusch man mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit Wasser und arbeitete dann in üblicher Weise auf. Es wurden so 102 g Rohprodukt erhalten, welches zur Reinigung durch eine Säule von 500 g Aluminiumoxyd (Akt. III) filtriert wurde. Mit 1400 cm<sup>3</sup> Benzol liessen sich insgesamt 60,93 g Substanz eluieren, die aus Methanol-Wasser umkristallisiert wurden. Man erhielt so 55,3 g eines bei 156—157° schmelzenden Präparates. Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Chloroform-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum bei 100° Blocktemperatur sublimiert; Smp. 155—157°.

$$[\alpha]_D^{20} = +95^\circ \text{ (c = 1,00 in Chloroform)}$$

3,822 mg Subst. gaben 9,675 mg CO<sub>2</sub> und 2,895 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub> Ber. C 69,29 H 8,42% Gef. C 69,08 H 8,48%

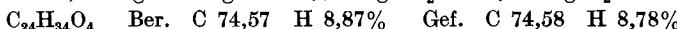
In Feinsprit-Lösung zeigt dieses Präparat ein UV.-Absorptionsmaximum bei 236 m $\mu$ ,  $\log \varepsilon = 4,07$ ; Fig. F, Kurve 1.

$\Delta^{7,9}$ - $3\alpha$ -Oxy-12-keto-choladiensäure (XXIII). 3 g  $\Delta^9$ - $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-cholensäure-methylester (XXII) wurden in 115 cm<sup>3</sup> 10-proz. methanolischer Kalilauge gelöst und die Lösung über Nacht am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde weitgehend im Vakuum abgedampft und der Rückstand in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhielt so 2,6 g der Säure XXIII. Zur Analyse gelangte eine dreimal aus Methanol-

Wasser umkristallisierte Probe, die im Hochvakuum 4 Tage bei 80° getrocknet wurde. Smp. 184—187°, Farbreaktion mit Tetranitromethan gelb.

$$[\alpha]_D^{20} = +280^\circ \text{ (c} = 0,668 \text{ in Chloroform)}$$

3,715 mg Subst. gaben 10,152 mg CO<sub>2</sub> und 2,916 mg H<sub>2</sub>O

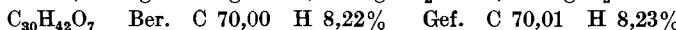


In Feinsprit-Lösung weist dieses Präparat ein UV.-Absorptionsmaximum bei 293 mμ, log ε = 4,12 auf; Fig. F, Kurve 2.

*Δ<sup>7,9</sup>-3α-Succinoxy-12-keto-choladiensäure-dimethylester (XXIIIb).* 2,1 g rohe Δ<sup>7,9</sup>-3α-Oxy-12-keto-choladiensäure (XXIII) wurden in 125 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, die Lösung bei Zimmertemperatur mit 0,675 g Bernsteinsäureanhydrid versetzt und über Nacht auf 100° erwärmt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1,87 g Säuren, welche in Äther-Methanol (1:1) gelöst und mit Diazomethan verestert wurden. Anschliessend chromatographierte man den Ester durch eine Säule von 52 g Aluminiumoxyd (Akt. IV). Mit 600 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol (1:1) und 300 cm<sup>3</sup> Benzol erhielt man insgesamt 950 mg Substanz, die nach Umlösen aus Methanol bei 123—124° schmolz. Eine Probe davon wurde viermal aus Methanol umkristallisiert und 8 Tage bei 70° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 132—134°.

$$[\alpha]_D^{20} = +251^\circ \text{ (c} = 0,966 \text{ in Chloroform)}$$

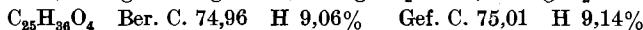
3,615 mg Subst. gaben 9,273 mg CO<sub>2</sub> und 2,654 mg H<sub>2</sub>O



*Δ<sup>7,9</sup>-3α-Oxy-12-keto-choladiensäure-methylester (XXIIIa).* Die Benzol-Äther-(1:1)-Fraktionen (540 mg) des oben beschriebenen Chromatogramms schmolzen nach Kristallisation aus Benzin bei 135—140° und gaben bei der Mischprobe mit dem Dimethylester XXIIIb eine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse gelangte ein viermal aus Benzin umkristallisiertes Präparat vom Smp. 147—148°, welches im Hochvakuum 8 Tage bei 70° getrocknet wurde.

$$[\alpha]_D^{20} = +280^\circ \text{ (c} = 1,030 \text{ in Chloroform)}$$

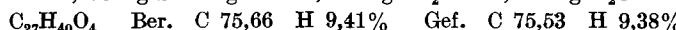
3,562 mg Subst. gaben 9,790 mg CO<sub>2</sub> und 2,908 mg H<sub>2</sub>O



*Δ<sup>7,9</sup>-3α-Acetoxy-choladiensäure-methylester (XXIVa).* a) Durch Reduktion von Δ<sup>9</sup>-3α,7α-Diacetoxy-12-keto-cholensäure-methylester (XXII) nach Wolff-Kishner. 10 g Substanz wurden in 50 cm<sup>3</sup> Äthanol und 10 g Hydrazinhydrat gelöst und die Lösung 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Nachher versetzte man die Lösung mit Natriumäthylat, hergestellt aus 10 g Natrium und 60 cm<sup>3</sup> Äthanol, und erhitzte das Gemisch im Einschlusssrohr über Nacht auf 200°. Nach üblicher Aufarbeitung liessen sich 6,3 g einer amorphen Säure isolieren, die mit Diazomethan verestert wurde. Den so bereiteten Methylester acetylierte man mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittelgemisches im Vakuum wurden 6,88 g eines z. T. kristallisierten Produktes erhalten, welches nach Umlösen aus Äther-Methanol 3,76 g Kristalle vom Smp. 146—147° lieferte. Zur Analyse gelangte eine viermal umkristallisierte Probe vom Smp. 149—150°, die im Hochvakuum 5 Tage bei 80° getrocknet wurde.

$$[\alpha]_D^{20} = +129^\circ \text{ (c} = 0,846 \text{ in Chloroform)}$$

3,730 mg Subst. gaben 10,324 mg CO<sub>2</sub> und 3,126 mg H<sub>2</sub>O



In Feinsprit-Lösung zeigt dieses Präparat ein UV.-Absorptionsmaximum bei 244 mμ, log ε = 4,24, Fig. F, Kurve 3; mit Tetranitromethan gab es eine rotbraune Farbreaktion.

Wenn man die Reduktion von XXII bei höherer Temperatur durchführt, so erhält man Präparate, welche eine bedeutend tiefere Extinktion des UV.-Absorptionsmaximums aufweisen. Dies ist wohl auf die teilweise Absättigung der 9,11-Doppelbindung zurückzu-

führen, da solche Präparate bei der Nachbehandlung mit Quecksilber(II)-acetat in Eisessig-Chloroform-Lösung das gesuchte, spektroskopisch reine Dien XXIV ergeben.

b) Durch Reduktion von  $\Delta^{7;9}-3\alpha$ -Succinoxy-12-keto-choladiensäure-dimethylester (XXIIIb). 462 mg Substanz wurden wie oben beschrieben nach Wolff-Kishner reduziert und das rohe Reduktionsprodukt in gleicher Weise mit Diazomethan verestert und mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert. Aus Äther-Methanol erhielt man Platten vom Smp. 148—149°, welche nach der Mischprobe mit dem unter a) gewonnenen Präparat identisch waren. UV.-Absorptionsmaximum in Feinsprit:  $\lambda_{\text{max}} = 244 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,19$ .

$\Delta^{7}-3\alpha$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholensäure-methylester (XXV). 500 mg  $\Delta^{7;9}-3\alpha$ -Acetoxy-choladiensäure-methylester löste man in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und versetzte die Lösung mit 5 cm<sup>3</sup> einer 4 mg/cm<sup>3</sup> akt. „O“ enthaltenden Phtalmonopersäure-Lösung. Nachdem die Lösung 3 Tage bei 0° und 7 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden war, arbeitete man auf, indem das Reaktionsgemisch nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gründlich gewaschen wurde. Das Oxydationsprodukt schmolz roh bei 128—132°. Zur Analyse gelangte eine aus Aceton-Benzin viermal umkristallisierte Probe, die man im Hochvakuum 7 Tage bei 70° trocknete. Smp. 154—155°; Farbreaktion mit Tetranitromethan gelb.

$$[\alpha]_D^{22} = +121^\circ \quad (\text{c} = 0,850 \text{ in Chloroform})$$

3,814 mg Subst. gaben 10,20 mg CO<sub>2</sub> und 3,07 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,94 H 9,07% Gef. C 72,98 H 9,01%

Bei der chromatographischen Reinigung der Mutterlauge über Aluminiumoxyd (Akt. II/III) liess sich das Isomere C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> (XXVI ?, XXVII ?) vom Schmelzpunkt 179—181° (vgl. weiter unten) isolieren.

$\Delta^{8,9}-3\alpha$ -Acetoxy-7,11-diketo-cholensäure-methylester (XXIX). 288 mg  $\Delta^{7}-3\alpha$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholensäure-methylester (XXV) wurden in 37,5 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan gelöst und die Lösung mit 6,6 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure 3 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt. Hierauf wurde die Lösung in einen mit Äther und Natriumhydrogencarbonat-Lösung beschickten Scheidetrichter gegossen und die Reaktionsprodukte in analoger Weise wie bei der Herstellung von  $\Delta^{8,9;22,3\beta}$ -Acetoxy-7 $\xi$ ,11 $\alpha$ -dioxy-ergostadien (XIII) beschrieben, aufgearbeitet.

Man erhielt so 300 mg eines farblosen Öles, in welchem wohl der  $\Delta^{8,9}-3\alpha$ -Acetoxy-7 $\xi$ ,11 $\alpha$ -dioxy-cholensäure-methylester (XXVIII) vorliegen dürfte. Dieser wurde nun unter Eiskühlung mit 73 cm<sup>3</sup> einer Lösung von Chromtrioxyd in Eisessig (enthaltend 1,136 mg O/cm<sup>3</sup>) und 19 Tropfen 2-n. Schwefelsäure versetzt und über Nacht bei 20° stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 224 mg eines gelben, neutralen Reaktionsproduktes, welches in wenig Methanol gelöst 80 mg dicke, gelbe Platten vom unscharfen Smp. 125—130° ausschied. Nach chromatographischer Reinigung lieferten die Mutterlasuren noch weitere 30 mg desselben Produktes. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Hexan umkristallisiertes Präparat, welches vor dem Verbrennen im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurde. Smp. 147°—149.

$$[\alpha]_D^{20} = +32^\circ \quad (\text{c} = 0,870 \text{ in Chloroform})$$

3,633 mg Subst. gaben 9,444 mg CO<sub>2</sub> und 2,740 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 70,71 H 8,35% Gef. C 70,94 H 8,44%

Der Schmelzpunkt dieser Substanz ist für deren Reinheit nicht besonders charakteristisch. Wir erhielten auch Präparate, die bei Temperaturen bis zu 150° schmolzen. Diese zeigten jedoch im UV. bei 272 m $\mu$  eine Absorption geringerer Intensität ( $\log \epsilon = 3,70$ ) als andere Proben vom Schmelzpunkt 136—143°. Diese letzteren zeigten in Feinspritlösung ein UV.-Absorptionsmaximum bei 272 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,91$ ; Fig. F, Kurve 4.

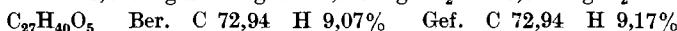
Oxydation des  $\Delta^{7;9}-3\alpha$ -Acetoxy-choladiensäure-methylesters (XXIVa) zum Isomeren C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> (XXVI ?, XXVII ?). Zu einer Lösung von 500 mg des Dien-esters XXIVa in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde bei Zimmertemperatur tropfenweise eine

Lösung von 160 mg Chromtrioxyd in 4 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure zugefügt. Die Chromsäure wurde rasch verbraucht, worauf der Ansatz nach beendeter Reaktion in üblicher Weise aufgearbeitet wurde. Das Rohprodukt (490 mg) lieferte aus Methanol-Wasser 215 mg feine Nadeln, die nach weiterem zweimaligem Umkristallisieren bei 173–175° schmolzen.

Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Äther-Methanol umkristallisiert und anschliessend 7 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 179–181°, Farbreaktion mit Tetranitromethan gelb.

$$[\alpha]_D^{20} = +18^\circ \text{ (c = 0,955 in Chloroform)}$$

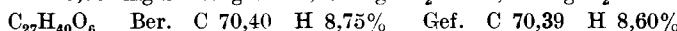
3,660 mg Subst. gaben 9,783 mg CO<sub>2</sub> und 3,002 mg H<sub>2</sub>O



*3α-Acetoxy-7,11-diketo-cholansäure-methylester (XXX).* 183 mg *48,9-3α-Acetoxy-7,11-diketo-cholansäure-methylester (XXIX)* wurden in 40 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur mit 200 mg Zinkstaub versetzt. Man erhitzte dann die Lösung zum Sieden und gab innerhalb 30 Minuten in Portionen von ca. 150 mg insgesamt 900 mg Zink hinzu. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man nach Bespritzen des Rohproduktes mit Methanol farblose Kristalle. Diese wurden an einer Säule aus 6 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) adsorbiert. Mit 100 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol-(4:1)-Mischung liessen sich insgesamt 132 mg Substanz eluieren, welche roh bei 155° schmolz. Diese war für die weitere Verarbeitung genügend rein. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Äther-Hexan umkristallisiertes und im Hochvakuum 24 Stunden bei 80° getrocknetes Präparat vom Smp. 159–160°.

$$[\alpha]_D^{20} = +16^\circ \text{ (c = 0,885 in Chloroform)}$$

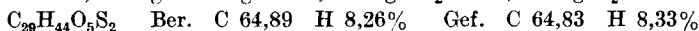
3,761 mg Subst. gaben 9,701 mg CO<sub>2</sub> und 2,890 mg H<sub>2</sub>O



In Feinsprit-Lösung weist diese Verbindung ein UV.-Absorptionsmaximum bei 290 mμ, log ε = 2,0 auf.

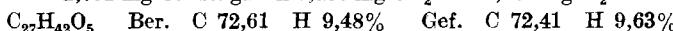
*7-Mono-äthylenedithioketal des 3α-Acetoxy-7,11-diketo-cholansäure-methylesters (XXXI).* 123 mg *3α-Acetoxy-7,11-diketo-cholansäure-methylester (XXX)* wurden in 2 cm<sup>3</sup> Äthylenedithioglykol gelöst und durch die Lösung während einer Stunde trockener Chlorwasserstoff durchgeleitet. Nach gleicher Aufarbeitung, wie oben bei der Herstellung des 7-Mono-äthylenedithioketals XVIII beschrieben, erhielt man aus Methanol bei 165° schmelzende Nadeln. Zur Analyse gelangte ein dreimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 2 Tage bei 100° getrocknetes Präparat. Smp. 165°.

3,612 mg Subst. gaben 8,580 mg CO<sub>2</sub> und 2,690 mg H<sub>2</sub>O



*3α-Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXII).* 100 mg des 7-Mono-äthylenedithioketals XXXI löste man in 20 cm<sup>3</sup> Dioxan und erhitzte die Lösung nach Zugabe von *Raney-Nickel* (hergestellt aus 5 g Legierung) 3 Stunden am Rückfluss. Nach der Aufarbeitung erhielt man bei 119–121° schmelzende Kristalle (80 mg), die an einer Säule von 2,5 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) chromatographisch gereinigt wurden. Die Petroläther-Benzol-Eluate lieferten 40 mg eines kristallisierten Produktes, das zur Analyse dreimal aus Hexan-Pentan umkristallisiert wurde. Grobe Platten vom Smp. 127–128°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 6 Stunden bei 80° getrocknet.

2,792 mg Subst. gaben 7,408 mg CO<sub>2</sub> und 2,402 mg H<sub>2</sub>O



Die Mischprobe mit authentischem *3α-Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester* vom Schmelzpunkt 129–130° schmolz bei 127–128°.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) und im Mikrolaboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel (Leitung *Dr. H. Gysel*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wird ein einfacher, präparativ ergiebiger und allgemein anwendbarer Weg zur Synthese von 11-Keto-Steroiden beschrieben. Dieser ist auch auf solche Steroide anwendbar, die im Ring C keine Sauerstofffunktion vorgebildet enthalten. So ist es zum Beispiel gelungen, ausgehend von  $\Delta^{7;22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-ergostadien („ $\alpha''$ -Dihydro-ergosterin-acetat, VII) mit Hilfe einfacher und übersichtlicher Reaktionen (VII  $\rightarrow$  VIII  $\rightarrow$  IX  $\rightarrow$  XIII  $\rightarrow$  XIV bzw. XV) das  $\Delta^{22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-ergosten (XVI) zu bereiten. In diesem liess sich die reaktionsfähige Carbonyl-Gruppe in der Stellung 7 mühelos selektiv entfernen. Als Endprodukte der Versuche in der Ergosterin-Reihe werden das  $\Delta^{22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergosten (XVII) und das gesättigte  $3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostan (XIX) beschrieben.

Aus Cholsäure wurde die  $\Delta^{7;9}$ - $3\alpha$ -Oxy-choladiensäure (XXIV) bereitet. Diese liess sich auf dem gleichen Wege wie das entsprechende Dien VIII der Ergosterin-Reihe in das 11-Keto-Derivat, die bekannte  $3\alpha$ -Oxy-11-keto-cholansäure umwandeln.

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

## 257. Über die Reduktion der 3,5-Dinitrosalicylsäure durch Zucker

von F. Hostettler, E. Borel und H. Deuel.

(8. VIII. 51.)

*Sumner & Graham*<sup>1)</sup> verwendeten als erste die 3,5-Dinitrosalicylsäure zur Bestimmung von reduzierenden Zuckern. Die 3,5-Dinitrosalicylsäure wird beim Erhitzen mit Zuckern in alkalischer Lösung zu einem gelborangen Farbstoff reduziert. Dieser kann bei  $530 \mu\mu$  kolorimetriert werden. *Sumner*<sup>2)</sup> schaltete den störenden Einfluss des Luftsauerstoffs durch Zugabe von *Seignette*-Salz weitgehend aus. Neuerdings wurde die Reaktion auch zur Endgruppenbestimmung bei Polysacchariden angewendet<sup>3)(4)(5)</sup>). *Meyer* und Mitarbeiter<sup>6)</sup> benutzten die 3,5-Dinitrosalicylsäure zur quantitativen Bestimmung von D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin. Die *Sumner'sche* Reaktion eignet sich auch zum qualitativen Nachweis von Zuckern<sup>8)(9)</sup>. *Sumner & Graham*<sup>1)</sup> und *Meyer* und

<sup>1)</sup> J. B. Sumner & V. A. Graham, J. Biol. Chem. **47**, 5 (1921).

<sup>2)</sup> J. B. Sumner, J. Biol. Chem. **62**, 287 (1924).

<sup>3)</sup> K. H. Meyer, G. Noëltling & P. Bernfeld, Helv. **31**, 103 (1948).

<sup>4)</sup> P. Bernfeld & P. Gürler, Helv. **31**, 106 (1948).

<sup>5)</sup> G. Noëltling & P. Bernfeld, Helv. **31**, 286 (1948).

<sup>6)</sup> S. Lansky, M. Kooi & T. J. Schoch, Am. Soc. **71**, 4066 (1949).

<sup>7)</sup> K. H. Meyer, J. Fellig & Ed. H. Fischer, Helv. **34**, 939 (1951).

<sup>8)</sup> A. Jeanes, C. S. Wise & R. J. Dimler, Anal. Chem. **23**, 415 (1951).

<sup>9)</sup> H. Rüggeberg, Mikroch. **36/37**, 916 (1951).