

262. Über Steroide und Sexualhormone.

185. Mitteilung¹⁾.

Oxydationsversuche mit α -Dihydro-ergosterin-acetat. Ein Beitrag zur Synthese von 11-Keto- und 11-Oxy-Steroiden

von H. Heusser, G. Saucy, R. Anliker und O. Jeger.

(26. VIII. 52.)

Steroide, die ein Dien-System in den Ringen B und C zwischen den Kohlenstoffatomen 7,8 und 9,11 (vgl. die Formel II des Ergosterin-D-acetats) aufweisen, konnten im Verlaufe des letzten Jahres auf verschiedenen Wegen in 11-Keto- bzw. 11 α -Oxy-Verbindungen²⁻⁶⁾ umgewandelt werden.

Ein gangbarer Weg zur Bereitung der für diese Partialsynthesen als Ausgangsmaterial verwendeten Diene (vgl. Formel II) besteht bekanntlich in der Dehydrierung von $\Delta^{7,8}$ -ungesättigten Steroiden vom Typus des α -Dihydro-ergosterin-acetats (I).

Diese Dehydrierung kann mit verschiedensten Reagenzien wie z. B. Quecksilber(II)-acetat⁷⁾, Brom⁸⁾, Persäuren⁹⁾ und Selenioxyd¹⁰⁾

¹⁾ 184. Mitt., Helv. **35**, 2080 (1952).

²⁾ E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chemerda, L. M. Aliminosa, R. L. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler, Am. Soc. **73**, 2396 (1951); E. Schoenevaldt, L. Turnbull, E. M. Chamberlin, D. Reinhold, A. E. Erickson, W. V. Ruyle, J. M. Chemerda & M. Tishler, Am. Soc. **74**, 2696 (1952).

³⁾ L. F. Fieser, J. E. Herz & W. Y. Huang, Am. Soc. **73**, 2397 (1951); L. F. Fieser, J. C. Babcock, J. E. Herz, W. Y. Huang & W. P. Schneider, Am. Soc. **73**, 4053 (1951).

⁴⁾ G. Stork, J. Romo, G. Rosenkranz & C. Djerassi, Am. Soc. **73**, 3546 (1951); C. Djerassi, O. Mancera, G. Stork & G. Rosenkranz, Am. Soc. **73**, 4496 (1951); C. Djerassi, F. Batres, M. Velasco & G. Rosenkranz, Am. Soc. **74**, 1712 (1952); F. Sondheimer, R. Yashin, G. Rosenkranz & C. Djerassi, Am. Soc. **74**, 2696 (1952).

⁵⁾ H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. **34**, 2106 (1951); H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger, Helv. **35**, 295 (1952); H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Chimia **6**, 91 (1952); H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Helv. **35**, 936 (1952); H. Heusser, R. Anliker & O. Jeger, Helv. **35**, 1537 (1952).

⁶⁾ R. C. Anderson, R. Budziarek, G. T. Newbold, R. Stevenson & F. S. Spring, Chem. and Ind. **1951**, 1035; R. Budziarek, G. T. Newbold, R. Stevenson & F. S. Spring, Soc. **1952**, 2892.

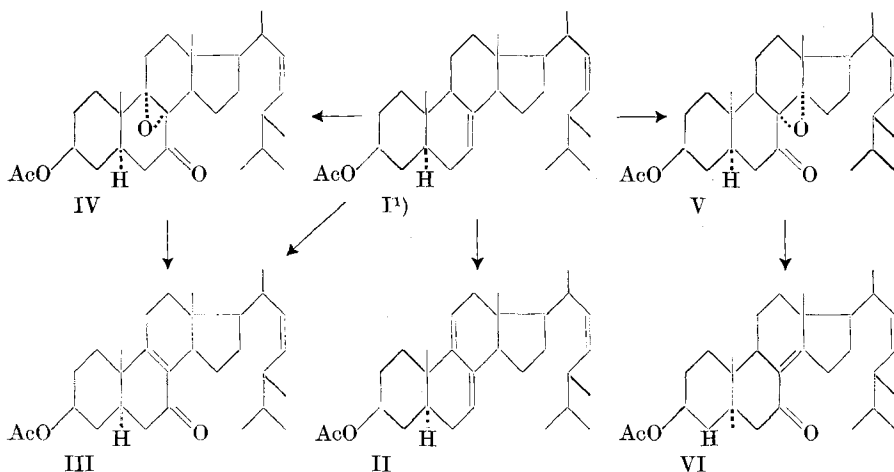
⁷⁾ A. Windaus & E. Auhagen, A. **472**, 185 (1929); I. M. Heilbron, F. Johnstone & F. S. Spring, Soc. **1929**, 2248; vgl. auch D. H. R. Barton, Soc. **1946**, 512; sowie W. Bergmann & P. G. Stevens, J. Org. Chem. **13**, 10 (1948).

⁸⁾ J. C. Eck & E. W. Hollingworth, Am. Soc. **64**, 140 (1942); R. C. Anderson, R. Stevenson & F. S. Spring, Soc. **1952**, 2901.

⁹⁾ I. M. Heilbron, F. Johnstone & F. S. Spring, Soc. **1929**, 2248; A. Windaus & E. Auhagen, A. **472**, 185 (1929); A. Windaus & A. Lüttringhaus, A. **481**, 119 (1930).

¹⁰⁾ R. K. Callow & O. Rosenheim, Soc. **1933**, 387; R. K. Callow, Soc. **1936**, 462.

erreicht werden. Die Dehydrierungsstufe $I \rightarrow II$ verläuft jedoch sowohl mit Quecksilber(II)-acetat als auch mit Brom nur unter streng kontrollierten Bedingungen mit guter Ausbeute; die übrigen Verfahren sind, wie wir feststellen konnten, für präparative Zwecke nicht besonders geeignet. Es war deshalb der Zweck der folgenden Versuche, diese Dehydrierungsoperation ($I \rightarrow II$) bei der Überführung von α -Dihydro-ergosterin-acetat in 11-Oxy- und 11-Keto-Derivate des Ergostans zu umgehen.



In diesem Zusammenhang haben wir weitere Oxydationsversuche mit α -Dihydro-ergosterin-acetat (I) unternommen und im besonderen dessen Umsetzung mit tert.-Butyl-chromat²⁾ bearbeitet. Bei längerer Reaktionsdauer in Eisessig-Tetrachlorkohlenstoff-Lösung bei Zimmertemperatur entstanden als leicht fassbare Verbindungen in gleichen Mengen die isomeren Keto-epoxyde IV und V, welche bereits früher von *H. E. Staveland & G. N. Bollenback*³⁾ durch Behandlung der Verbindung I mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig-Lösung erhalten worden waren. Die physikalischen Daten unserer Präparate von IV und V stimmen mit den Literaturangaben³⁾ vollständig überein. Wir nehmen an, dass in den beiden isomeren Keto-epoxyden IV und V die Oxido-Brücke in α -Stellung angeordnet ist, gestützt auf die bekannten Überlegungen über den sterischen Verlauf von Reaktionen bei Steroiden⁴⁾ und auf unsere früheren experimentellen Befunde bei der Oxydation von $\Delta^{8,9}$ -ungesättigten Verbindungen der

¹⁾ Die Tatsache, dass die Seitenkette des Ergosterins ein disubstituiertes trans-Äthylen darstellt (*R. N. Jones*, *Am. Soc.* **72**, 5322 (1950)), wird aus drucktechnischen Gründen in den Formeln I–VI nicht berücksichtigt.

²⁾ *R. V. Oppenauer & H. Oberrauch*, *Anales asoc. quim. argentina* **37**, 246 (1949).

³⁾ *Vgl. Am. Soc.* **65**, 1290 (1943).

⁴⁾ *Vgl. z.B. L. F. Fieser*, *Exper.* **6**, 312 (1950).

Ergostan- und Cholansäure-Reihe¹⁾ sowie der Androstan- und Cholestan-Reihe²⁾.

In der Fig. A, Kurve 1 und 2 sind die IR-Absorptionsspektren³⁾ der beiden Keto-epoxyde IV und V abgebildet. Bemerkenswert ist, dass im Falle des 7-Keto-8,9-epoxyds IV die Banden der Acetat-Gruppierung (1730 cm^{-1}) und des isolierten 6-Ring-Ketons (1705 cm^{-1}) eine klare Aufspaltung erfahren, während beim isomeren 7-Keto-8,14-epoxyd V diese beiden Absorptionen (1730 und 1715 cm^{-1}) sehr nahe beieinander liegen und sich nur in einer Schulter, die immerhin deutlich hervortritt, bemerkbar machen.

Bei der Behandlung der isomeren Keto-epoxyde IV und V mit Zink in Eisessig-Lösung entstehen in nahezu quantitativer Ausbeute die entsprechenden α , β -ungesättigten Ketone III und VI. Das $\Delta^{8,9;22,23}$ - β -Acetoxy-7-keto-ergosten (III) wurde erstmals von *H. E. Stavelly & G. N. Bollenback*⁴⁾ in ca. 4% Ausbeute aus den Mutterlaugen von der Gewinnung der Verbindungen IV und V erhalten. Dasselbe α , β -ungesättigte Keton III wurde später in unserem Laboratorium durch eine stufenweise Oxydation von Ergosterin-D-acetat (II) bereitet¹⁾⁵⁾ und konnte schliesslich von *F. S. Spring* und Mitarbeitern⁶⁾ bei der direkten Oxydation dieses Diens II mit Chrom(VI)-oxyd in geringer Ausbeute isoliert werden. In der Fig. A, Kurven 3 und 4 sind die IR-Absorptionsspektren der beiden isomeren α , β -unges. Ketone III⁷⁾ und VI abgebildet. Die beiden Kurven stimmen in der 1700 cm^{-1} -Region miteinander weitgehend überein und unterscheiden sich lediglich durch kleine Abweichungen im „Fingerprint-Gebiet“.

$\Delta^{8,9}$ -7-Keto-Steroide vom Typus III, welche nun nach den Ergebnissen dieser Untersuchung aus $\Delta^{7,8}$ -ungesättigten Steroiden über Oxydo-ketone vom Typus IV leicht zugängliche Verbindungen geworden sind, können nach Untersuchungen von *C. Djerrassi, O. Mancera, G. Stork & G. Rosenkranz*⁸⁾ leicht in 11α -Oxy- bzw. 11 -Keto-Steroide umgewandelt werden. Damit ist das Ziel dieser Arbeit erreicht worden.

Anlässlich des Kolloquiums über die Synthese und den Stoffwechsel von Nebennierenrindensteroiden in der *CIBA Foundation* in London vom 7.—10. Juli a. c., hat Professor *L. F. Fieser* über ähnliche Untersuchungen in der Cholestan-Reihe berichtet. Die Resultate dieser Versuche stimmen vollständig mit unseren, in der Ergosterin-Reihe

¹⁾ *H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger*, *Helv.* **34** 2106 (1951).

²⁾ *H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger*, *Helv.* **35**, 295 (1952).

³⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten IR-Absorptionsspektren wurden in Nujol-Paste mit einem *Baird* „double-beam“-Spektrographen von Herrn *A. Hübscher* aufgenommen. Herrn Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* danken wir für die Diskussion dieser Spektren.

⁴⁾ *Am. Soc.* **65**, 1290 (1943).

⁵⁾ *H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger*, *Helv.* **35**, 936 (1952).

⁶⁾ *R. Budziarek, G. T. Newbold, R. Stevenson & F. S. Spring*, *Soc.* **1952**, 2892.

⁷⁾ Das IR-Absorptionsspektrum des auf einem andern Wege bereiteten $\Delta^{8,9}$ -7-Ketons III haben wir bereits früher veröffentlicht (*Helv.* **34**, 2106 (1951), Fig. B, Kurve 3).

⁸⁾ *Am. Soc.* **73**, 4496 (1951).

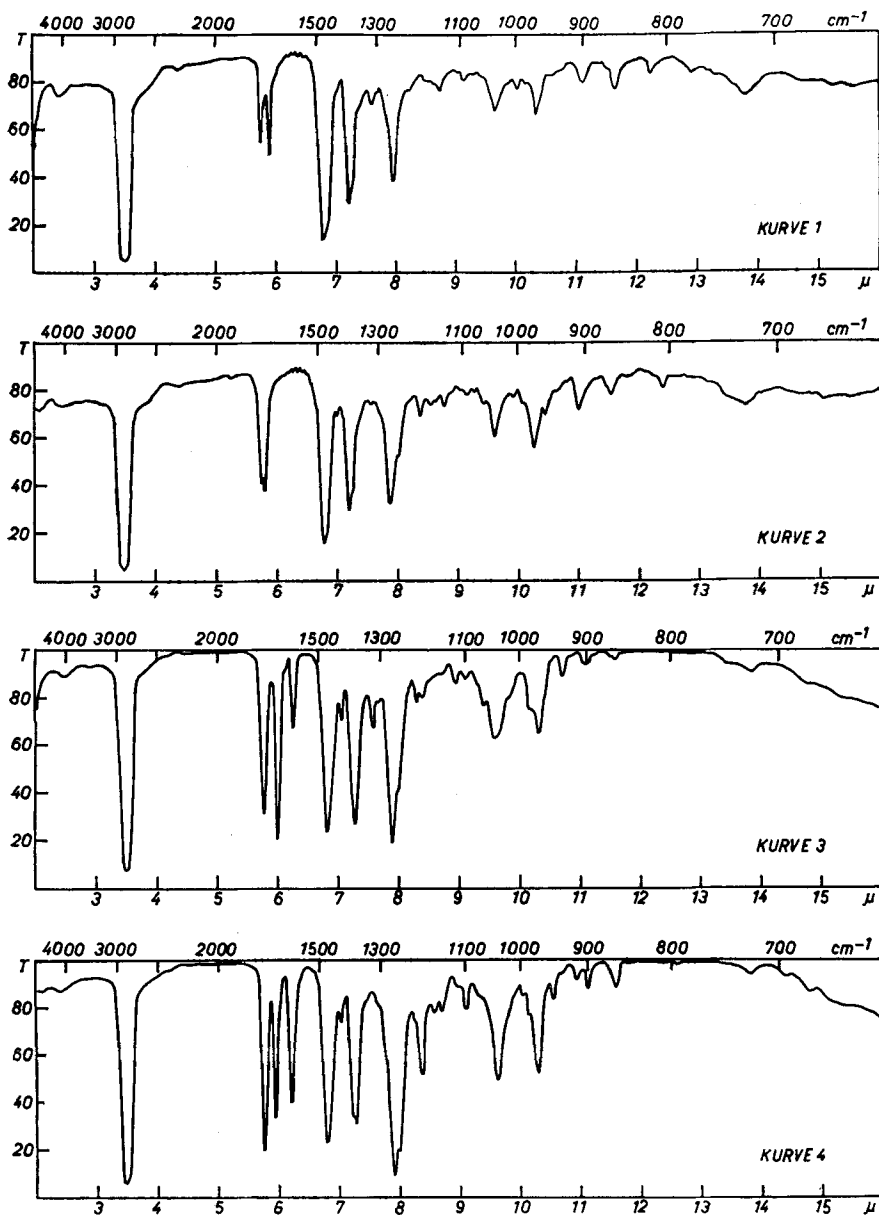


Fig. A.

Kurve 1: $\Delta^{22,23}$ -3 β -Acetoxy-7-keto-8 α ,9 α -oxido-ergosten (IV).

Kurve 2: $\Delta^{22,23}$ -3 β -Acetoxy-7-keto-8 α ,14 α -oxido-ergosten (V).

Kurve 3: $\Delta^{8,9}$; 22,23 -3 β -Acetoxy-7-keto-ergostadien (III).

Kurve 4: $\Delta^{8,14}$; 22,23 -3 β -Acetoxy-7-keto-ergostadien (VI).

erhaltenen Ergebnissen überein. Wir geben daher unsere Arbeit, die bereits vor längerer Zeit in einer schweizerischen Patentanmeldung beschrieben wurde, ebenfalls bekannt.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

Oxydation von $\Delta^{7,8; 22,23}$ - β -Acetoxy-ergostadien (I) mit tert.-Butyl-chromat. a) $\Delta^{22,23}$ - β -Acetoxy-7-keto- $8\alpha, 9\alpha$ -oxido-ergosten (IV)²⁾. 15 g α -Dihydro-ergosterin-acetat (I) wurden in einem Gemisch von 150 cm³ Eisessig und 300 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter gutem Durchrühren innerhalb von 30 Min. bei 0° mit 300 cm³ einer tert.-Butyl-chromat-Lösung versetzt, die aus 75 cm³ tert.-Butanol, 225 cm³ Tetrachlorkohlenstoff und 40 g Chrom(VI)-oxyd frisch bereitet worden war. Nach 12-stündigem Stehen bei 0° wurde das Reaktionsgemisch noch 3 Tage bei 20° aufbewahrt. Anschliessend wurde das überschüssige Oxydationsmittel unter Kühlung durch Zugabe von 100 cm³ Methanol langsam zerstört. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte in üblicher Weise durch Extraktion mit Tetrachlorkohlenstoff. Die neutralen Anteile (14,5 g) lieferten bei der direkten Kristallisation aus Aceton 5,0 g rohes Oxido-keton IV in Form von feinen Blättchen. Diese wurden zur weiteren Reinigung an 50 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) adsorbiert. Die Petroläther-Benzol-(4:1 und 1:1)-Fraktionen (3,03 g) lieferten nach dem Umlösen aus Aceton die reine Verbindung IV, die zur Analyse noch dreimal umkristallisiert und anschliessend 16 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet wurde. Smp. 229—230.

$$[\alpha]_D^{19} = -51^{\circ} \text{ (c = 0,985 in Chloroform)}$$

$$\begin{array}{l} 2,386 \text{ mg Subst. gaben } 6,677 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 2,068 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 76,55 \quad \text{H } 9,85\% \quad \text{Gef. C } 76,37 \quad \text{H } 9,68\% \end{array}$$

Das UV-Absorptionsspektrum der Verbindung IV zeigt in Feinsprit-Lösung keine charakteristische Absorption.

b) *$\Delta^{22,23}$ - β -Acetoxy-7-keto- $8\alpha, 14\alpha$ -oxido-ergosten (V)²⁾.* Die Benzol-Äther-(1:1)-Fraktionen des oben beschriebenen Chromatogramms lieferten aus Aceton-Wasser Blättchen, die bei 151—152° schmolzen. Dieselbe Verbindung V konnte auch durch chromatographische Auftrennung der Mutterlaugen aus der direkten Kristallisation des isomeren $8\alpha, 9\alpha$ -Oxido-7-ketons IV gewonnen werden. Die Totalausbeute betrug 3,0 g. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert und anschliessend 36 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = -105^{\circ} \text{ (c = 1,035 in Chloroform)}$$

$$\begin{array}{l} 2,769 \text{ mg Subst. gaben } 7,789 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 2,439 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 76,55 \quad \text{H } 9,85\% \quad \text{Gef. C } 76,76 \quad \text{H } 9,86\% \end{array}$$

Das UV.-Absorptionsspektrum der Verbindung V zeigt in Feinsprit-Lösung ebenfalls keine charakteristische Absorption.

$\Delta^{8,9; 22,23}$ - β -Acetoxy-7-keto-ergostadien (III)³⁾. 90 mg $\Delta^{22,23}$ - β -Acetoxy-7-keto- $8\alpha, 9\alpha$ -oxido-ergosten (IV) wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst, mit 100 mg Zinkstaub versetzt und die Lösung innerhalb von 30 Min. zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurden zur siedenden Lösung in Abständen von 10 Min. weitere 5 Portionen von je 50 mg Zinkstaub zugefügt. Vom nicht verbrauchten Zink wurde abfiltriert, das Filtrat in viel Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das kristallisierte Reaktionsprodukt schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Wasser bei 206—207°. Zur Analyse wurde eine Probe 36 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = -56^{\circ} \text{ (c = 0,935 in Chloroform)}$$

$$\begin{array}{l} 3,754 \text{ mg Subst. gaben } 10,862 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,463 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 79,24 \quad \text{H } 10,20\% \quad \text{Gef. C } 78,96 \quad \text{H } 10,32\% \end{array}$$

¹⁾ Alle Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt.

²⁾ H. E. Stavelly & G. N. Bollenback, Am. Soc. **65**, 1290 (1943).

³⁾ H. E. Stavelly & G. N. Bollenback, Am. Soc. **65**, 1290 (1943). Vgl. auch H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Helv. **35**, 936 (1952).

Das UV.-Absorptionsspektrum der Verbindung III zeigt in Feinsprit-Lösung ein Maximum bei 252 m μ ; log ϵ = 4,0.

$\Delta^{8,14; 22,23}$ -3 β -Acetoxy-7-keto-ergostadien (VI). 100 mg $\Delta^{22,23}$ -3 β -Acetoxy-7-keto-8 α ,14 α -oxido-ergosten (V) wurden in der gleichen Weise wie das isomere Oxido-keton IV mit Zink in Eisessig-Lösung behandelt. Das erhaltene Reaktionsprodukt schmolz nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser bei 154–155°. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal umkristallisiert und anschliessend 36 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = -75^{\circ} \text{ (c = 0,740 in Chloroform)}$$

3,540 mg Subst. gaben 10,167 mg CO₂ und 3,257 mg H₂O

C₃₀H₄₆O₃ Ber. C 79,24 H 10,20% Gef. C 79,38 H 10,30%

Das UV.-Absorptionsspektrum der Verbindung VI zeigt in Feinsprit-Lösung ein Maximum bei 262 m μ ; log ϵ = 3,96.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Behandlung von 7-Keto-8,9-oxido-Steroiden (vgl. Formel IV) mit Zink in Eisessig-Lösung führt zu $\Delta^{8,9}$ -7-Keto-Verbindungen vom Typus III, die bekanntlich geeignete Ausgangsmaterialien für die Partialsynthese von 11-Keto- bzw. 11 α -Oxy-Steroiden darstellen. Ganz analog verläuft diese Reduktion mit Zink in Eisessig bei den isomeren 7-Keto-8,14-oxido-Verbindungen, wobei $\Delta^{8,14}$ -ungesättigte 7-Ketone vom Typus VI gebildet werden.

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

263. Die Isomerisierung und Dehydrierung von 5-Oxy-benz(cd)indolin

von C. A. Grob und B. Hofer.

(27. VIII. 52.)

Wie vor einiger Zeit mitgeteilt wurde, lässt sich 5-Oxy-benz(cd)-indolin (I) in Gegenwart eines Palladium-Katalysators in 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (II) umlagern¹⁾. Diese Isomerisierung lässt sich besonders gut in einem siedenden Gemisch von Tetralin und Xylol durchführen und läuft formal auf die Wanderung einer Doppelbindung und die Ketonisierung einer naphtholischen Hydroxylgruppe hinaus. Aus einem Naphtalinsystem bildet sich dabei ein Indolsystem.

¹⁾ C. A. Grob & J. Voltz, Helv. **33**, 1796 (1950).