

210. Über Steroide und Sexualhormone.

(89. Mitteilung¹⁾).

Einfache digitaloide Lactone mit Allo-cholan-Konfiguration

von Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und A. Fürst.

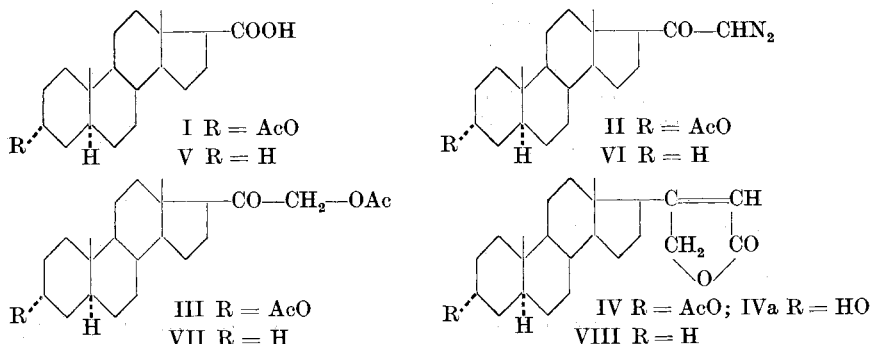
(30. X. 43.)

Das von *Ruzicka* und Mitarbeitern²⁾ aufgefundene Verfahren zur Herstellung ungesättigter Lactone vom Typus der herzwirksamen Digitalis-Genine wurde zur Synthese weiterer einfacher Analoga verwendet.

Ausgehend von der in der vorstehenden Arbeit¹⁾ beschriebenen 3 α -Acetoxy-allo-ätiocolansäure (I) konnte das 21-Diazo-keton (II), das 21-Acetoxy-keton (III) und daraus durch Umsetzung mit Bromessigester das $\Delta^{20,22}$ -3 α ,21-Dioxy-nor-allo-cholensäure-lacton (IVa) erhalten werden. Die Synthese verlief glatt und gibt zu keinen Bemerkungen Anlass, so dass für alles weitere auf den experimentellen Teil verwiesen sei.

In analoger Weise wurde anschliessend aus der isomeren 3 β -Oxysäure das $\Delta^{20,22}$ -3 β ,21-Dioxy-nor-allo-cholensäure-lacton hergestellt, das bereits früher³⁾ auf anderem Wege erhalten worden ist.

Damit sind jetzt die vier wichtigsten isomeren 3-Oxy-lactone bekannt, die konfigurativ dem Cholestanol, epi-Cholestanol, Koprostanol und epi-Koprostanol entsprechen. Drei davon sind von diesem Arbeitskreis⁴⁾ hergestellt und das vierte Isomere wurde vor kurzem von *Elderfield* und Mitarbeitern⁵⁾ beschrieben.



¹⁾ 88. Mitt. Helv. **26**, 2266 (1943).

²⁾ L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. **24**, 76 (1940).

³⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **25**, 79 (1942); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **25**, 425 (1942).

⁴⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv. **25**, 65 (1942); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **25**, 79 (1942); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **25**, 425 (1942).

⁵⁾ J. Fried, R. G. Linville und R. C. Elderfield, J. Org. Chem. **7**, 362 (1942).

Anschliessend bereiteten wir aus Allo-ätiocholansäure (V) auf dem gleichen Wege das $\Delta^{20,22}$ -Nor-allo-cholensäure-lacton (VIII), das als hydroxylfreier Grundkörper der Reihe von Bedeutung ist. Auch hier ist das zweite Isomere, das ungesättigte Lacton vom Cholan-Typus vor einiger Zeit von anderer Seite¹⁾ hergestellt und beschrieben worden.

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

Experimenteller Teil²⁾.

Herstellung des $\Delta^{20,22}$ - $3\alpha,21$ -Dioxy-nor-allo-cholensäure-lactons (IVa).

3α -Acetoxy- 21 -diazio-allo-pregnanon-(20) (II). 1 g 3α -Acetoxy-allo-ätiocholansäure wurde in Benzol mit Thionylchlorid 3 Stunden gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand zweimal in je 5 cm³ Benzol aufgenommen und jeweils wieder zur Trockne gebracht. Das jetzt krystallisierte Säurechlorid wurde in 10 cm³ Benzol gelöst und zu einer auf -10^0 gekühlten ätherischen Lösung von 3 Mol Diazomethan gegeben. Nach 20 Stunden wurden die Lösungsmittel im Vakuum verjagt, der Rückstand in wenig Benzol aufgenommen und durch 10 g schwach aktives Aluminiumoxyd filtriert, wodurch kleine Anteile die Krystallisation störender Verunreinigungen abgetrennt werden. Die Eluate wurden aus Essigester-Hexan umkrystallisiert. Zersp. 156 — 158^0 .

$[\alpha]_D = +141,6^0$; $139,1^0$ ($c = 0,960$; $1,013$ in Chloroform)
 $3,755$ mg Subst. gaben $9,816$ mg CO₂ und $2,956$ mg H₂O
 $3,793$ mg Subst. gaben $0,243$ cm³ N₂ (16^0 , 723 mm)
 C₂₃H₃₄O₃N₂ Ber. C $71,47$ H $8,87$ N $7,25\%$
 Gef. „ $71,34$ „ $8,81$ „ $7,20\%$

Die Verbindung zeigt das für α -Diazio-ketone typische Absorptionsspektrum im U.V.³⁾.

$3\alpha,21$ -Diacetoxy-allo-pregnanon-(20) (III). Das Diazoketon wurde mit Eisessig auf dem Wasserbade bis zum Aufhören der Stickstoffentwicklung erwärmt. Nach dem Verdampfen des Eisessigs im Vakuum wurde der Rückstand in Benzol-Petroläther $1:1$ aufgenommen und durch die zehnfache Menge schwach aktives, alkalifreies Aluminiumoxyd filtriert. Der Durchlauf wurde aus Benzol-Hexan umkrystallisiert. Er bildet farblose Nadeln vom Smp. 165^0 .

Zur Analyse musste das Präparat durch kurzes Schmelzen im Hochvakuum getrocknet werden.

$[\alpha]_D = +92,1^0$ ($c = 0,960$ in Chloroform)
 $3,634$ mg Subst. gaben $9,539$ mg CO₂ und $2,965$ mg H₂O
 C₂₅H₃₆O₅ Ber. C $71,73$ H $9,15\%$
 Gef. „ $71,63$ „ $9,13\%$

¹⁾ J. Fried, R. G. Linville und R. C. Elderfield, l. c.; Science **94**, 284 (1941).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv. **25**, 76 (1942).

3 α -Acetoxy-20,21-dioxy-nor-allo-cholensäure-lacton. 3 g Zinkflitter wurden getrocknet und mit etwas Jod aktiviert. Dann wurde eine Lösung von 2 g 3 α ,21-Diacetoxy-allo-pregnanon-(20) in 25 cm³ Benzol zugegeben. Zum Trocknen der Apparatur wurden nun 5 cm³ Benzol abdestilliert. Nach Zugabe von 6 g mit 5 cm³ Dioxan verdünntem Bromessigester wurde weiter Benzol abdestilliert, wobei die Reaktion rasch in Gang kam. Nach dem Abflauen derselben wurde noch 30 Minuten am Rückfluss gekocht, dann vom Zink abfiltriert und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure gekocht, bis alles Benzol weggedampft war. Das Reaktionsprodukt wurde nun in Äther aufgenommen, bei Zimmertemperatur mit Pyridin-Acetanhydrid nach-acetyliert und dann chromatographiert. Die ersten Eluate (1000 mg) zeigen einen positiven *Legal*-Test, während die späteren mit Äther eluierten Fraktionen (210 mg) sich hierbei negativ verhalten. Wurden diese aus Methanol umkrystallisiert, so erhielt man ein Präparat (vom Smp. 255° unter Wasserabspaltung), in welchem das 3 α -Acetoxy-20,21-dioxy-nor-allocholensäure-lacton vorliegt.

$$[\alpha]_D = +56^\circ \text{ (c = 1,093 in Chloroform)}$$

3,830 mg Subst. gaben 10,056 mg CO₂ und 3,171 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₅	Ber. C 71,73	H 9,15%
Gef. „	71,65	„ 9,26%

$\Delta^{20,22}$ -3 α -Acetoxy-21-oxy-nor-allo-cholensäure-lacton (IV). Das 20-Oxy-lacton lässt sich durch 20-stündiges Kochen mit Acetanhydrid in guter Ausbeute in ein ungesättigtes Lacton vom Smp. 226° überführen. Das gleiche Produkt wird auch aus denjenigen Fraktionen des obigen Chromatogrammes erhalten, die einen positiven *Legal*-Test geben. Der höchste Schmelzpunkt von 230° wurde nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol erhalten.

$$[\alpha]_D = +19^\circ \text{ (c = 0,920 in Chloroform)}$$

3,834; 3,707 mg Subst. gaben 10,518; 10,133 mg CO₂ und 3,125; 2,950 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₆ O ₄	Ber. C 74,96	H 9,06%
Gef. „	74,86; 74,60	„ 9,12; 8,90%

$\Delta^{20,22}$ -3 α ,21-Dioxy-nor-allo-cholensäure-lacton (IVa). 100 mg 3 α -Acetoxy-lacton wurden in 4 cm³ Dioxan gelöst und mit 2 cm³ 2-n. Salzsäure 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert, wonach die Substanz bei 243—244° schmolz. *Legal*-Test positiv.

$$[\alpha]_D = +10^\circ \text{ (c = 1,093 in Chloroform)}$$

3,794 mg Subst. gaben 10,697 mg CO₂ und 3,242 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₃	Ber. C 77,05	H 9,56%
Gef. „	76,94	„ 9,55%

Herstellung des $\Delta^{20,22}$ -3 β ,21-Dioxy-nor-allo-cholensäure-lactons.

3 β -Acetoxy-21-diazo-allo-pregnanon-(20)¹⁾. Dieses Diazo-keton wurde ähnlich wie vorn für die 3 α -Acetoxy-Verbindung beschrieben, aus 3 β -Acetoxy-allo-ätiocolansäure hergestellt. Nach dem Umkrystallisieren aus Methanol schmilzt die Verbindung bei 131—132°.

$[\alpha]_D = +134,4; 132,2^\circ$ ($c = 0,893; 1,013$ in Chloroform)
 3,789 mg Subst. gaben 9,958 mg CO₂ und 3,078 mg H₂O
 3,604 mg Subst. gaben 0,245 cm³ N₂ (18°, 726 mm)
 C₂₃H₃₄O₃N₂ Ber. C 71,47 H 8,87 N 7,25%
 Gef. „ 71,72 „ 9,09 „ 7,61%

3 β ,21-Diacetoxy-allo-pregnanon-(20)¹⁾ wurde aus dem Diazo-keton durch Umsetzung mit Eisessig erhalten. Umkrystallisiert aus Benzol-Hexan. Smp. 151—152,5°
 Zur Analyse wurde kurz im Vakuum geschmolzen.

$[\alpha]_D = +80,8^\circ$ ($c = 1,093$ in Chloroform)
 3,782 mg Subst. gaben 9,922 mg CO₂ und 3,070 mg H₂O
 C₂₅H₃₈O₅ Ber. C 71,73 H 9,15%
 Gef. „ 71,59 „ 9,08%

$\Delta^{20,22}$ -3 β -Acetoxy-21-oxy-nor-allo-cholensäure-lacton wurde durch Umsetzung des Diacetoxy-ketons mit Zink und Bromessigester erhalten. Entsprechend unseren früheren Erfahrungen²⁾ wurde das rohe Kondensationsprodukt durch Behandlung mit Acetanhydrid direkt in das ungesättigte Lacton vom Smp. 193—194° übergeführt. *Legal-Test* positiv.

$[\alpha]_D = +1^\circ$ ($c = 1,000$ in Chloroform)
 3,836 mg Subst. gaben 10,509 mg CO₂ und 3,096 mg H₂O
 C₂₅H₃₆O₄ Ber. C 74,96 H 9,06%
 Gef. „ 74,76 „ 9,03%

Herstellung des $\Delta^{20,22}$ -21-Oxy-nor-allo-cholensäure-lactons (VIII).

21-Diazo-allo-pregnanon-(20) (VI) wurde wie oben beschrieben aus Allo-ätiocolansäure (V) hergestellt. Nach der Filtration durch Aluminiumoxyd und dem Umkrystallisieren aus Methanol schmolz die Verbindung unter Zersetzung bei 120—121°.

$[\alpha]_D = +151,3^\circ$ ($c = 0,826$ in Chloroform)
 3,776; 3,495 mg Subst. gaben 10,667; 9,876 mg CO₂ und 3,294; 3,055 mg H₂O
 2,930 mg Subst. gaben 0,233 cm³ N₂ (20°, 729 mm)
 C₂₁H₃₂ON₂ Ber. C 76,78 H 9,82 N 8,53%
 Gef. „ 77,09; 77,11 „ 9,76; 9,78 „ 8,88%

21-Acetoxy-allo-pregnanon-(20) (VII)³⁾ schmilzt nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 200°.

¹⁾ T. Reichstein und J. v. Euw, *Helv.* **22**, 1209 (1939).

²⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, *Helv.* **25**, 80 (1942).

³⁾ R. E. Marker, *Am. Soc.* **62**, 2543 (1940), hat das gleiche Produkt durch Umsetzung von Allo-pregnanon-(20) mit Perschwefelsäure erhalten.

$[\alpha]_D = +101,8^{\circ}$ ($c = 0,933$ in Chloroform)
 3,633 mg Subst. gaben 10,191 mg CO_2 und 3,305 mg H_2O
 $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ Ber. C 76,62 H 10,07%
 Gef. „ 76,55 „ 10,18%

$\Delta^{20,22}$ -21-Oxy-nor-allo-cholensäure-lacton (VIII). Auf die Isolierung des 20-Oxy-lactons wurde verzichtet. Diejenigen Fraktionen, die einen positiven *Legal*-Test zeigten, wurden aus Methanol umkrystallisiert, wobei ein Präparat vom konstanten Smp. 170° erhalten wurde.

$[\alpha]_D = +1,3$ ($c = 0,920$ in Chloroform)
 3,630 mg Subst. gaben 10,711 mg CO_2 und 3,234 mg H_2O
 $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$ Ber. C 80,65 H 10,01%
 Gef. „ 80,52 „ 9,97%

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

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

211. Zur Kenntnis der Triterpene.

(84. Mitteilung¹⁾).

Neuer Beweis für die verschiedene Lage der Carboxylgruppe bei der Oleanolsäure und der Glycyrrhetinsäure

von *L. Ruzicka, O. Jeger* und *W. Ingold*.

(30. X. 43.)

In einer Anzahl von Mitteilungen dieser Reihe²⁾ haben wir den Beweis erbracht, dass die Carboxyl-Gruppe bei der Oleanolsäure und der Glycyrrhetinsäure an zwei verschiedenen Stellen des sonst vollständig übereinstimmenden Kohlenstoffgerüsts gebunden ist. Es wurde Formel Ia für die Oleanolsäure und Ib für die Desoxo-glycyrrhetinsäure abgeleitet³⁾. Parallel mit unseren Abhandlungen sind Mitteilungen erschienen von *Kon* und Mitarbeitern⁴⁾, in welchen die Formeln I'a für Oleanolsäure und I'b für Desoxo-glycyrrhetinsäure³⁾ befürwortet werden. *Kon* und Mitarbeiter stützen sich dabei in der Hauptsache auf die Resultate der Spreitung gewisser Derivate in monomolekularer Schicht auf Wasser. Wie wir schon wiederholt²⁾ hervorgehoben haben, widersprechen verschiedene chemische Reaktionen der *Kon*'schen Formulierung, die deshalb von uns abgelehnt wurde.

¹⁾ 83. Mitt. Helv. **26**, 2242 (1943).

²⁾ Helv. **26**, 265 (1943), ausserdem besonders **25**, 775 (1942); **26**, 280 (1943).

³⁾ Die Glycyrrhetinsäure enthält in Formel Ib am Kohlenstoffatom 11 (in Formel I' b am Kohlenstoffatom 22) eine Oxo-Gruppe.

⁴⁾ Soc. **1941**, 552; **1942**, 35, 532, 741.