

wurde eine Probe des Oxy-butenolids (VIIa) im Hochvakuum sublimiert. Das Sublimat schmolz bei 190—192°.

2,220 mg Subst. gaben 6,270 mg CO<sub>2</sub> und 1,889 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,37 H 9,74%

Gef. „ 77,08 „ 9,52%

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

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

## 17. Über Steroide und Sexualhormone.

(110. Mitteilung<sup>1</sup>).

### $\Delta^{20,22}$ -2, 3, 21-Trioxy-nor-allo-choleensäure-lacton-(23 → 21)

von Pl. A. Plattner und A. Fürst.

(23. XII. 44.)

Seit einiger Zeit haben wir unsere Arbeiten zur Synthese digitaloider Aglucone auf die Gewinnung mehrfach hydroxylierter Lactone orientiert<sup>2</sup>). In Verfolgung dieses Zieles wurde nun ein  $\Delta^{20,22}$ -2, 3, 21-Trioxy-nor-allo-choleensäure-lacton-(23 → 21) (VII) hergestellt.

Als Ausgangsprodukt für diese Synthese konnte die  $\Delta^{2,3}$ -Allo-ätiocolensäure (I) benutzt werden. Diese Säure stand uns in genügender Menge zur Verfügung, da ihr Methylester früher als Nebenprodukt der Epimerisierung von 3 $\beta$ -Oxy-allo-ätiocolensäure-methylester zur 3 $\alpha$ -Oxy-Verbindung<sup>3</sup>) erhalten worden war. Es wurde damals nicht entschieden, ob in dem bei dieser Reaktion entstehenden, ungesättigten Methylester die  $\Delta^{2,3}$ -Verbindung (Ia) oder das isomere  $\Delta^{3,4}$ -Derivat vorliegt. Durch Ozonisierung von (Ia) und nachfolgende Veresterung der entstandenen sauren Anteile mit Diazomethan konnten wir nun in guter Ausbeute den Trimethylester (II) vom Smp. 83° erhalten, dessen Konstitution als Iso-allo-ätiolithobiliansäure-Derivat schon früher<sup>3</sup>) festgelegt worden ist. Damit darf die Formel unseres Ausgangsproduktes als  $\Delta^{2,3}$ -Verbindung (I) als gesichert erachtet werden. Dies steht in bester Übereinstimmung mit der feststehenden Konstitution des Neo-cholestens ( $\Delta^{2,3}$ -Cholesten), welches bekanntlich bei der Abspaltung von Wasser aus Cholestanol bzw. epi-Cholestanol oder von HCl aus Cholestyl-chlorid entsteht<sup>4</sup>).

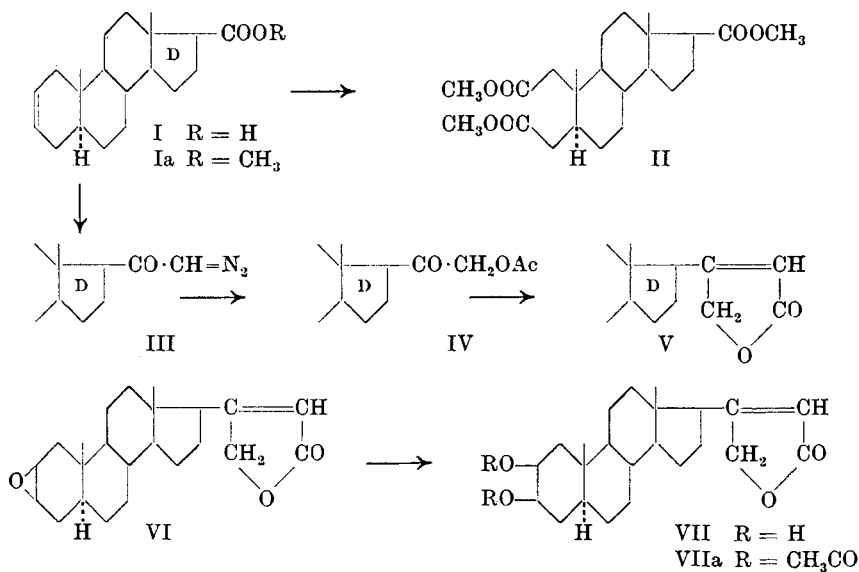
<sup>1</sup>) 109. Mitt. Helv. **28**, 167 (1945).

<sup>2</sup>) Vgl. dazu Helv. **27**, 186, 988, 1883 (1944).

<sup>3</sup>) Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **26**, 2266 (1943).

<sup>4</sup>) K. Hattori und T. Kawasaki, C. **1938**, II, 81; J. pharm. Soc. Japan, **57**, 160 (1937); W. Stoll, Z. physiol. Ch. **246**, 1 (1937); J. Mauthner, M. **30**, 643 (1909); R. E. Marker, O. Kamm, D. M. Jones und L. W. Mixon, Am. Soc. **59**, 1363 (1937).

Ausgehend von der Säure (I) wurde in üblicher Weise über Säurechlorid, Diazo-keton und Acetoxy-keton (vgl. Formelschema I, III  $\rightarrow$  IV) das zweifach ungesättigte  $\Delta^{2,3;20,22}$ -21-Oxy-nor-allocholadiensäure-lacton (V) hergestellt. Letzteres reagiert, entsprechend unseren Erfahrungen in einem ähnlichen Falle<sup>1)</sup>, nur mit einem Mol Benzopersäure, wobei die Doppelbindung der Lacton-Gruppe ebenfalls nicht angegriffen wird. Im entstehenden 2,3-Oxido-lacton (VI) scheint eine einheitliche Verbindung vorzuliegen, obwohl bei der Anlagerung des Sauerstoffatoms die Möglichkeit zur Bildung stereoisomerer Verbindungen besteht. Wenigstens konnte eine Auftrennung in Isomere selbst auf chromatographischem Wege nicht erzielt werden, also nach einem Verfahren, das bei der lange Zeit als einheitlich betrachteten Molekelverbindung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholesterinoxidacetat mit Erfolg verwendet worden war<sup>2)</sup>. Ob das  $\alpha$ - oder das  $\beta$ -Oxyd vorliegt<sup>3)</sup>, kann vorläufig nicht entschieden werden. Es sei ferner darauf hingewiesen, dass auch bei der Umsetzung von Neo-cholesten mit Benzopersäure scheinbar ein einheitliches 2,3-Oxido-cholestan entsteht<sup>4)</sup>.



Bei der Aufspaltung des 2,3-Oxido-lactons (VI) liess sich nur eine 2,3-Dioxy-Verbindung (VII) und das ihr entsprechende Diacetat (VIIa) in reiner Form isolieren, obwohl gewisse Anzeichen auf die

<sup>1)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 1883 (1944).

<sup>2)</sup> Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. 27, 513 (1944).

<sup>3)</sup> Vgl. dazu Pl. A. Plattner und W. Lang, Helv. 27, 1872 (1944).

<sup>4)</sup> K. Hattori und T. Kawasaki, J. pharm. Soc. Japan 57, 160 (1937); C. 1938, II, 81.

Anwesenheit isomerer Verbindungen hindeuteten. Auf Grund der Entstehungsweise muss wohl eine trans-Dioxy-Verbindung vorliegen, wobei aber zwischen den beiden Möglichkeiten ( $2\alpha$ ,  $3\beta$  bzw.  $2\beta$ ,  $3\alpha$ ) vorläufig nicht entschieden werden konnte. In diesem Zusammenhange mag erwähnt werden, dass auch bei den bedeutend leichter zugänglichen 2,3-Dioxy-cholestanen bzw. 2,3-Dioxy-androstan-Derivaten<sup>1) 2) 3)</sup> die sterischen Verhältnisse noch recht wenig untersucht sind.

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

### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

Ozonisierung des  $\Delta^{2,3}$ -Allo-ätiocholensäure-methylesters (Ia).

1 g Ester wurde in 30 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und bei  $-10^{\circ}$  mit 1,2 Mol Ozon oxydiert. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der ölige Rückstand in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst. Diese Lösung wurde mit einem Gemisch von 20 cm<sup>3</sup> Wasser, 0,5 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und 12 g 30-proz. Wasserstoffperoxyd am Wasserbad während 2 Stunden erwärmt. Nach Erkalten wurden die in geringer Menge vorhandenen neutralen Anteile abgetrennt. Die sauren Produkte konnten mit Diazomethan restlos in Neutralkörper übergeführt werden. Der entstandene rohe Methylester wog 700 mg und wurde an 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Der grösste Teil des Materials wurde mit Petroläther-Benzol-Gemischen eluiert, geringe Reste erst mit Benzol, dem 1% Äther beigemischt war. Aus sämtlichen Fraktionen konnte in guter Ausbeute der Iso-allo-ätiocholensäure-trimethylester (II) vom Smp.  $82-83^{\circ}$  isoliert werden. Das Produkt gab mit dem früher<sup>5)</sup> bei der Oxydation der  $3\beta$ -Oxy-allo-ätiocholensäure mit Chromsäure erhaltenen Trimethylester keine Schmelzpunktserniedrigung und zeigt auch identische spez. Drehung.

$$[\alpha]_D = +45,1^{\circ} \quad (c = 0,897 \text{ in Chloroform})$$

3,692 mg Subst. gaben 9,130 mg CO<sub>2</sub> und 2,906 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 67,62	H 8,88%
	Gef. „ 67,49	„ 8,81%

$\Delta^{2,3}$ -Allo-ätiocholensäure (I).

500 mg  $\Delta^{2,3}$ -Allo-ätiocholensäure-methylester<sup>6)</sup> wurden in 15 cm<sup>3</sup> Methanol mit 400 mg Kalilauge und wenig Wasser während 14 Stunden gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung und dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton erhielt man ein gut krystallisiertes Präparat, das bei  $208-209^{\circ}$  schmolz.

$$[\alpha]_D = +88,3^{\circ} \quad (c = 1,201 \text{ in Chloroform})$$

3,789 mg Subst. gaben 11,050 mg CO<sub>2</sub> und 3,356 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,42	H 10,00%
	Gef. „ 79,59	„ 9,91%

<sup>1)</sup> K. Hattori und T. Kawasaki, l. c.

<sup>2)</sup> R. E. Marker und L. Plambeck jr., Am. Soc. **61**, 1332 (1939).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und M. Furrer, Helv. **27**, 727, (1944).

<sup>4)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Sämtliche Analysenpräparate wurden im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet.

<sup>5)</sup> Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **26**, 2266 (1943).

<sup>6)</sup> Helv. **26**, 2273 (1943).

$\Delta^{2,3}$ -21-Diazo-*allo*-pregnenon-(20) (III).

Aus 1 g  $\Delta^{2,3}$ -*Allo*- $\alpha$ -tiocolensäure (I) konnten über das Säurechlorid 950 mg rohes Diazo-keton vom Zersetzungspunkt 137° erhalten werden. Das analysenreine Diazo-keton, umkrystallisiert aus Äther-Methanol, schmolz bei 140° (Zers.).

$[\alpha]_D = +178^\circ$  ( $c = 1,386$  in Chloroform)  
 3,578 mg Subst. gaben 10,108 mg CO<sub>2</sub> und 2,955 mg H<sub>2</sub>O  
 3,608 mg Subst. gaben 0,282 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 722 mm)  
 C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 77,25 H 9,26 N 8,58%  
 Gef. „ 77,10 „ 9,25 „ 8,62%

$\Delta^{2,3}$ -21-Acetoxy-*allo*-pregnenon-(20) (IV).

Das durch Umsetzung des Diazo-ketons mit Eisessig erhaltene und aus Benzol-Hexan umkrystallisierte Acetoxy-keton schmolz bei 180°.

$[\alpha]_D = +138,8^\circ$  ( $c = 1,358$  in Chloroform)  
 3,784 mg Subst. gaben 10,683 mg CO<sub>2</sub> und 3,240 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,05 H 9,56%  
 Gef. „ 77,07 „ 9,58%

$\Delta^{2,3; 20, 22}$ -21-Oxy-nor-*allo*-choladiensäure-lacton-(23→21) (V).

Das Lacton wurde nach der üblichen Methode<sup>1)</sup> aus dem Ketol-acetat mit Bromessigester und Zink hergestellt. Es schmolz bei 162°.

$[\alpha]_D = +35,5^\circ$  ( $c = 0,861$  in Chloroform)  
 3,700 mg Subst. gaben 10,978 mg CO<sub>2</sub> und 3,097 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,13 H 9,47%  
 Gef. „ 80,97 „ 9,37%

Oxydation des  $\Delta^{2,3; 20, 22}$ -21-Oxy-nor-*allo*-choladiensäure-lactons-(23→21)(V) mit Benzopersäure.

1,0 g Lacton (V) wurden in 6 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform gelöst, mit 1,1 Mol Benzopersäure in Chloroform versetzt und das Reaktionsgemisch 22 Stunden bei -10° sich selbst überlassen. Die Titration ergab, dass nach dieser Zeit genau 1 Mol Oxydationsmittel verbraucht worden war. Nun wurde in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung fünfmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann dreimal mit Wasser gewaschen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wog 1,1 g und zeigte einen Smp. von 213°.

$[\alpha]_D = +13,9^\circ$  ( $c = 1,070$  in Chloroform)

Das Rohprodukt wurde chromatographisch über 30 g mit Essigester neutralisiertem Aluminiumoxyd<sup>2)</sup> gereinigt.

Das Oxyd erwies sich als weitgehend einheitlich. Die Schmelzpunkte der einzelnen Fraktionen des Chromatogramms lagen zwischen 210 und 215°, die spez. Drehungen zwischen +15,4 und +15,1° (Chloroform). Die Fraktionen zeigten untereinander in der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan wurden 800 mg einer Spitzenfraktion von  $\Delta^{20, 22}$ -2,3-Oxido-21-oxy-nor-*allo*-cholensäure-lacton (VI) (Smp. 218°) erhalten. Zur zweiten Analyse wurde ein im Hochvakuum sublimiertes Präparat verwendet.

$[\alpha]_D = +15,2^\circ$  ( $c = 1,145$  in Chloroform)  
 3,784; 3,701 mg Subst. gaben 10,774; 10,479 mg CO<sub>2</sub> und 3,100; 2,972 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,49 H 9,05%  
 Gef. „ 77,70; 77,26 „ 9,17; 8,98%

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. Helv. 26, 2274 (1943).

<sup>2)</sup> Vgl. Helv. 27, 191 (1944); Anmerkung 1.

Aufspaltung des  $\Delta^{20,22}$ -2,3-Oxido-21-oxy-nor-allo-cholensäure-lactons-  
(23→21) (VI).

1200 mg des Oxyds (VI) wurden mit 10 cm<sup>3</sup> reinem Dioxan und 5 cm<sup>3</sup> Wasser im Einschlussrohr während 8 Tagen auf 160—170° erhitzt. Dann wurde das Dioxan-Wasser-Gemisch im Vakuum eingedampft und der schwach gelbe, krystallisierte Rückstand (1,05 g) chromatographiert.

Die ersten Fraktionen (Benzol) enthielten etwas unverändertes Ausgangsmaterial die Hauptmenge (960 mg) wurde erst mit Äther-Essigester-Gemischen eluiert. Alle diese Eluate schmolzen zwischen 275 und 280° und zeigten untereinander keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch gaben eine Anfangs- und eine Endfraktion das gleiche, weiter unten beschriebene Diacetat (VIIa). Das reinste Präparat von  $\Delta^{20,22}$ -2,3,21-Trioxo-nor-allo-cholensäure-lacton-(23→21) (VII) schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Aceton im Vakuum bei 305—307° (Zers.).

$$[\alpha]_D = +31,7^{\circ} \quad (c = 0,741 \text{ in Pyridin})$$

3,659 mg Subst. gaben 9,892 mg CO<sub>2</sub> und 3,011 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 73,76	H 9,15%
	Gef. „ 73,78	„ 9,21%

$\Delta^{20,22}$ -2,3-Diacetoxy-21-oxy-nor-allo-cholensäure-lacton-(23→21) (VIIa).

30 mg chromatographisch gereinigtes Dioxy-lacton vom Smp. 280° (Anfangsfraktion des Chromatogramms) wurden mit 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann goss man das Gemisch in Eiswasser und nahm es in Äther auf. Nach Auswaschen mit eiskalter verdünnter Salzsäure, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser wurde die ätherische Lösung getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Hexan umkrystallisiert. Smp. 170°.

$$[\alpha]_D = +50,0^{\circ} \quad (c = 0,723 \text{ in Chloroform})$$

3,722 mg Subst. gaben 9,626 mg CO<sub>2</sub> und 2,764 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. „ 70,58	„ 8,31%

30 mg Dioxy-lacton aus einer Endfraktion des Chromatogramms wurden auf gleiche Weise acetyliert. Die beiden Diacetate gaben in der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung und wiesen auch die gleiche spez. Drehung auf.

$$[\alpha]_D = +48,4^{\circ} \quad (c = 0,682 \text{ in Chloroform})$$

Saure Verseifung: 25 mg Diacetoxy-lacton (VIIa) löste man in 2,5 cm<sup>3</sup> reinem Dioxan und versetzte die Lösung mit 0,5 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure. Nachdem das Gemisch während einer Stunde auf 70—80° erwärmt worden war, wurde es im Vakuum eingedampft. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton schmolz die Substanz im evakuierten Röhrchen bei 285° und gab mit dem 2,3-Dioxy-lacton (VII) keine Schmelzpunktserniedrigung.

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

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