

## 112. Über Steroide und Sexualhormone.

(129. Mitteilung<sup>1</sup>).Synthese von 14,15-Oxido-Verbindungen der Steroid-Reihe;  
3 $\beta$ -Acetoxy-14,15-oxido-17-iso-allo-ätiocholensäure-methylester

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und J. Pataki.

(11. V. 46.)

Als Ausgangsmaterial für die Herstellung von 14-Oxy-Steroiden besitzen 14,15-Oxide dieser Körperklasse ein besonderes Interesse, sofern ihre reduktive Aufspaltung zu 14-Oxy-Derivaten gelingt<sup>2</sup>.

Vor kurzem<sup>3</sup>) haben wir in diesem Zusammenhang das Oxyd (X) des  $\Delta^{14}$ -3,12-Diacetoxy-cholensäure-methylesters (IX) der katalytischen Hydrierung unterworfen. Die erzielten Resultate waren jedoch nicht eindeutig und die entsprechenden Versuche wurden hauptsächlich wegen der schweren Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials unterbrochen. Die  $\Delta^{14}$ -3,12-Dioxy-cholensäure (IX) muss nämlich durch Verschiebung der Doppelbindung aus der entsprechenden, ebenfalls nicht sehr leicht zugänglichen 8,14-ungesättigten Säure (Apocholsäure) hergestellt werden, und die auf diesem Wege erzielten Ausbeuten sind recht gering.

Es hat sich nun gezeigt, dass man in 16,17-ungesättigte Verbindungen vom Typus (IV) durch Behandeln mit Brom-succinimid in guter Ausbeute eine zweite Doppelbindung in Stellung 14,15 einführen kann<sup>4</sup>). Diese im Ringe D zweifach ungesättigten Stereoiden, deren Kohlenstoffatom 20 in Form einer Carbonyl- oder Carboxyl-Gruppe vorliegt, bilden ein geeignetes Ausgangsmaterial für die Synthese von 14,15-Oxido-Verbindungen.

Wir haben die Verhältnisse am Beispiel des  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-allo-ätiocholensäure-methylesters (IVa) etwas näher untersucht. Als Ausgangsmaterial diente das 3 $\beta$ -Acetoxy-17-keto-androstan (I), welches wir nach der Vorschrift von Wenner und Reichstein<sup>5</sup>) aus *t*-Dehydro-androsteron-acetat bereiteten. Das Cyanhydrin (II) dieses Ketons wurde in der üblichen Weise hergestellt und als Acetat (IIa)<sup>6</sup>)

<sup>1</sup>) 128. Mitt. Helv. **29**, 727 (1946).

<sup>2</sup>) Über derartige Umsetzungen mit 11,12-, bzw. 5,6-Oxyden, vgl. G. H. Ott und T. Reichstein, Helv. **26**, 1799 (1943), bzw. L. Ruzicka und A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944) und Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

<sup>3</sup>) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und S. Holtermann, Helv. **28**, 1660 (1945).

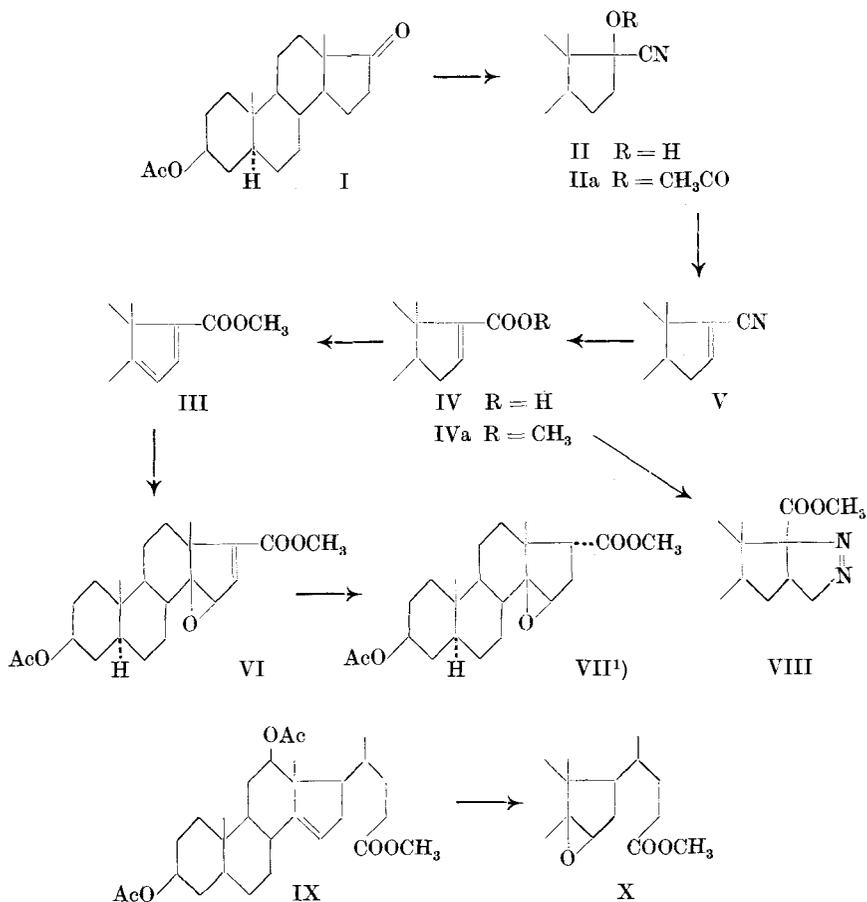
<sup>4</sup>) Vgl. Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. **29**, 727 (1946).

<sup>5</sup>) V. Wenner und T. Reichstein, Helv. **27**, 24 (1944).

<sup>6</sup>) S. Kuwada und M. Miyasaka, J. Pharm. Soc. Jap. **58**, 115 (1938); nach C. 1939, I. 1372.



zeigt allerdings, dass im Oxido-ester (VII) nicht ein Derivat der Allo-ätiocolansäure, sondern ein solches der 17-Iso-allo-ätiocolansäure vorliegt, d. h. das Carboxyl am C-Atom 17 besitzt nicht die gleiche Lage, die sonst der Seitenkette der natürlichen Sterine und damit auch den Produkten des oxydativen Abbaus derselben, wie z. B. dem Pregnenolon und der  $\Delta^{5-3\beta}$ -Oxy-ätiocolansäure zukommt. Auch die Lage der Oxido-Brücke in  $\beta$ -Stellung, wie sie in den Verbindungen (VI) und (VII) formuliert ist, liess sich auf Grund der weiteren Umsetzungen ziemlich sicher beweisen. Darüber wird in der folgenden Abhandlung berichtet.



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

<sup>1)</sup> Zur verwendeten Projektionsformel vgl. *Helv.* **29**, 942 (1946).

Experimenteller Teil<sup>1)</sup>. $3\beta,17$ -Diacetoxy-*allo*- $\Delta^3$ -*ti*ocholansäure-nitril (IIa).

5 g  $3\beta$ -Acetoxy-17-keto-androstan (I) wurden in 125 cm<sup>3</sup> Äthanol gelöst und mit 30 g fein pulverisiertem Kaliumcyanid versetzt. Nach Abkühlen auf 0° wurden 32 cm<sup>3</sup> Eisessig zugegeben und dann das Gemisch unter öfterem Umschwenken 1 Stunde bei 0° und 2 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Nun wurde mit 400 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, das ausgeflockte Cyanhydrin auf einer grossen Nutsche abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in Essigester aufgenommen, die Essigesterlösung dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Essigester abdestilliert. Ausbeute 5,2 g rohes Oxynitril (II); Zersp. 137°.

Zur Charakterisierung des Oxy-nitrils wurde aus einer Probe durch Behandeln mit Essigsäure-anhydrid-Pyridin in der Kälte das stabile Diacetat hergestellt, das zur Analyse dreimal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 75° während 20 Stunden über Phosphorperoxyd getrocknet wurde.

$$[\alpha]_D^{22} = -36,2^{\circ} \quad (c = 1,382 \text{ in Chloroform})$$

3,760 mg Subst. gaben 9,887 mg CO<sub>2</sub> und 2,926 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> O <sub>4</sub> N	Ber. C 71,79	H 8,79%
	Gef. „ 71,76	„ 8,71%

 $\Delta^{16}$ - $3\beta$ -Acetoxy-*allo*- $\Delta^3$ -*ti*ocholensäure-nitril (V).

10,4 g rohes Cyanhydrin (II) wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und mit 4 cm<sup>3</sup> Phosphoroxchlorid im Einschussrohr 1½ Stunden auf 150—155° erhitzt. Das dunkelbraune Reaktionsprodukt wurde in ein Gemisch von 200 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und Eis gegossen und mit viel Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen und nach Zusatz von Tierkohle mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren durch wenig Aluminiumoxyd wurde die schwach gelbe Lösung stark eingengt, worauf das Nitril auskrystallisierte. Es wurde nochmals aus Äther umkrystallisiert und schmolz dann bei 159—161°. Ausbeute 7,5 g (= 73%, bezogen auf  $3\beta$ -Acetoxy-17-keto-androstan). Weiteres Umkrystallisieren änderte den Schmelzpunkt nicht mehr; das Produkt wurde 12 Stunden bei 80° im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{18} = +19,0^{\circ} \quad (c = 1,107 \text{ in Chloroform})$$

3,770 mg Subst. gaben 10,655 mg CO<sub>2</sub> und 3,102 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 77,38	H 9,15%
	Gef. „ 77,13	„ 9,20%

 $\Delta^{16}$ - $3\beta$ -Acetoxy-*allo*- $\Delta^3$ -*ti*ocholensäure-methylester (IVa).

22 g des ungesättigten Nitrils (V) wurden mit 580 cm<sup>3</sup> Äthanol, 300 cm<sup>3</sup> Wasser und 110 g Natriumhydroxyd im Autoklaven 5 Stunden auf 180—184° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde dann mit Schwefelsäure angesäuert, die ausgeschiedene rohe Säure abgenutscht, mit Wasser und anschliessend mit wenig Essigester gewaschen. Ungetrocknetes Rohprodukt: 17 g  $\Delta^{16}$ - $3\beta$ -Oxy-*allo*- $\Delta^3$ -*ti*ocholensäure. Das Filtrat wurde mit Essigester extrahiert, aus dem durch Behandlung mit verdünnter Sodalösung weitere 9 g der rohen Säure gewonnen werden konnten.

Der Essigester enthielt noch 1,54 g neutrale Anteile, die nicht weiter untersucht wurden.

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

Die rohe Oxy-säure (26 g) wurde bei Zimmertemperatur mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert; die übliche Aufarbeitung lieferte 26,5 g rohe  $\Delta^{14;16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-*allo*- $\Delta^1$ -*äti*ocholensäure (IV). Diese wurde in Methanol gelöst und bei 0° vorsichtig tropfenweise bis zur bleibenden Gelbfärbung mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Verdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol eluierten Fraktionen ergaben nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol 12,6 g (= 52%) Methylester (IVa) vom Smp. 192—194°. Zur Analyse wurde noch dreimal aus Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 90° 20 Stunden über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Smp. 194—196°.

$$[\alpha]_D^{22} = +15,6^\circ \quad (c = 1,005 \text{ in Chloroform})$$

3,766 mg Subst. gaben 10,176 mg CO<sub>2</sub> und 3,091 mg H<sub>2</sub>O

$$\begin{array}{ll} \text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4 & \text{Ber. C } 73,76 \quad \text{H } 9,15\% \\ & \text{Gef. } \text{,, } 73,74 \quad \text{,, } 9,18\% \end{array}$$

Pyrazolin-Derivat (VIII). Die Äther- und Essigester-Eluate (2,1 g) des oben beschriebenen Chromatogramms ergaben neben öligen Produkten 500 mg feine Blättchen. Sie wurden dreimal aus Methanol umkrystallisiert; ihre Analysenwerte lassen auf ein Anlagerungsprodukt von Diazomethan an den 16,17-ungesättigten Ester (IVa) schliessen. Smp. 198—200°.

$$[\alpha]_D^{18} = +176,7^\circ \quad (c = 0,967 \text{ in Chloroform})$$

3,694 mg Subst. gaben 9,371 mg CO<sub>2</sub> und 2,948 mg H<sub>2</sub>O

$$\begin{array}{ll} \text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2 & \text{Ber. C } 69,20 \quad \text{H } 8,71\% \\ & \text{Gef. } \text{,, } 69,23 \quad \text{,, } 8,93\% \end{array}$$

#### $\Delta^{14;16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-*allo*- $\Delta^1$ -*äti*ocholadiensäure-methylester (III).

3,7 g  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-*allo*- $\Delta^1$ -*äti*ocholensäure-methylester (IVa) wurden in 80 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff mit 2 g Brom-succinimid (ber. 1,77 g) unter Belichtung<sup>1)</sup> 10 Minuten am Rückfluss gekocht. Es trat Entwicklung von Bromwasserstoff auf, und die Lösung färbte sich schwach gelb. Nach dem Erkalten wurde das Succinimid abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand in 20 cm<sup>3</sup> Pyridin 30 Minuten gekocht, wobei nach 20 Minuten 5 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid zugesetzt wurden. Die dunkelbraune Lösung wurde in Wasser gegossen, das Gemisch mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mit Kohle entfärbt. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde das erstarrte Rohprodukt der fraktionierten Krystallisation aus Methanol unterworfen, wobei neben 750 mg Ausgangsmaterial (IVa) vom Smp. 187—191° 2,33 g  $\Delta^{14;16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-*allo*- $\Delta^1$ -*äti*ocholadiensäure-methylester (III) vom Smp. 147—149,5° erhalten wurden (Ausbeute 77%). Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 140° sublimiert. Smp. 148,5—150,5°.

$$[\alpha]_D^{22} = +302,1^\circ \quad (c = 1,175 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ m}\mu; \log \varepsilon = 4,2$$

3,741 mg Subst. gaben 10,127 mg CO<sub>2</sub> und 2,915 mg H<sub>2</sub>O

$$\begin{array}{ll} \text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4 & \text{Ber. C } 74,16 \quad \text{H } 8,66\% \\ & \text{Gef. } \text{,, } 73,87 \quad \text{,, } 8,72\% \end{array}$$

<sup>1)</sup> Vgl. *Ch. Meystre, L. Ehmman, R. Neher und K. Miescher, Helv.* **28**, 1252 (1945). Versuche, bei denen ohne Belichtung bromiert wurde, lieferten im besten Falle eine Ausbeute von 50%.

$\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14,15-oxido-allo- $\Delta$ -tiocholensäure-methylester (VI).

2 g (5,36 Millimol)  $\Delta^{14;16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-allo- $\Delta$ -tiocholadiensäure-methylester (III), gelöst in 15 cm<sup>3</sup> Chloroform, wurden mit einer Lösung von 9 Millimol Benzopersäure in 20 cm<sup>3</sup> Chloroform versetzt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur im Dunkeln sich selbst überlassen. Die Lösung wurde hierauf unter Eiszusatz mit 300 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt, zweimal mit verdünnter Sodalösung und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der schwach gelbe, ölige Rückstand wurde in Äther gelöst und über 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert. Das so erhaltene farblose Öl (2,03 g) lieferte aus Methanol umkrystallisiert 1,73 g Prismen vom Smp. 114—116°. Aus der Mutterlauge liessen sich noch 120 mg des gleichen Produktes vom Smp. 113—115° gewinnen. Zweimal aus Methanol umkrystallisiert schmolz die Substanz bei 115—117°; sie wurde 80 Stunden bei 55° im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{23} = +47,8^\circ \quad (c = 1,039 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\max} = 233 \text{ m}\mu; \log \epsilon = 3,86$$

3,700 mg Subst. gaben 9,611 mg CO<sub>2</sub> und 2,765 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 71,10	H 8,30%
	Gef. ,, 70,89	„ 8,36%

3 $\beta$ -Acetoxy-14,15-oxido-17-iso-allo- $\Delta$ -tiocholensäure-methylester (VII) durch Hydrierung von  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14,15-oxido-allo- $\Delta$ -tiocholensäure-methylester (VI) mit Palladium-Calciumcarbonat.

115 mg  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-14,15-oxido-allo- $\Delta$ -tiocholensäure-methylester (VI) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 140 mg vorhydriertem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 15 Minuten war 1 Mol Wasserstoff verbraucht; die Aufnahme ging in stark verlangsamtem Tempo weiter und die Hydrierung wurde deshalb nach Verbrauch von 8,6 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (1,1 Mol) unterbrochen. Der Katalysator wurde über wenig Celite abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Der Rückstand (115 mg) wurde 8-mal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, und es wurden dabei schöne, flache Prismen vom Smp. 183—184° erhalten. Sie wurden 15 Stunden bei 70—80° im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{14} = +14,4^\circ \quad (c = 0,738 \text{ in Chloroform})$$

3,700 mg Subst. gaben 9,607 mg CO<sub>2</sub> und 2,884 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. ,, 70,89	„ 8,72%

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

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