

in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 170 mg vom Smp. 228°.

$$[\alpha]_D = -13,9^0 \quad (c = 0,936 \text{ in Chloroform})$$

3,612 mg Subst. gaben 9,916 mg CO₂ und 2,974 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₈ O ₃	Ber. C 74,96	H 9,27%
	Gef. ,, 74,92	,, 9,21%

3β, 5-Dioxy-6-methoxy-androstan-17-on.

120 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on wurden in 10 cm³ Methanol 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt und in Äther aufgenommen. Der krystallisierte Rückstand schmolz bei 216–217°. Nach dreimaligem Umkrystallisieren schmolz das 3β, 5-Dioxy-6-methoxy-androstan-17-on konstant bei 232–233°. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,316 mg Subst. gaben 8,655 mg CO₂ und 2,809 mg H₂O

C ₂₀ H ₃₂ O ₄	Ber. C 71,39	H 9,59%
	Gef. ,, 71,23	,, 9,48%

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

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

182. Über Steroide und Sexualhormone.

(146. Mitteilung.¹⁾)

Synthese eines digitaloiden Aglykons mit dem Kern der Cholsäure

von *H. Heusser* und *H. Wuthier*.

(28. VI. 47.)

Im Rahmen synthetischer Versuche in der Reihe der digitaloiden Aglykone sind vor einiger Zeit das β'-[3α, 7α, 12α-Trioxy-nor-cholanyl-(23)]-A^{α', β'}-butenolid (IV)²⁾), sowie drei ähnliche Homologe⁴⁾ beschrrieben worden, bei welchen zwischen den Steroid-Kern und die Lacton-Gruppe eine längere aliphatische Kette eingeschoben ist. Die entsprechenden Analoga, deren Butenolid-Rest gleich demjenigen der natürlichen Aglykone direkt mit dem Kohlenstoff-Atom 17 des Cyclopentano-perhydro-phenanthren-Gerüstes verknüpft ist, wurden im Laufe der Bearbeitung dieses Gebietes bis auf eine Ausnahme

¹⁾ 145. Mitt. Helv. **30**, 1454 (1947).

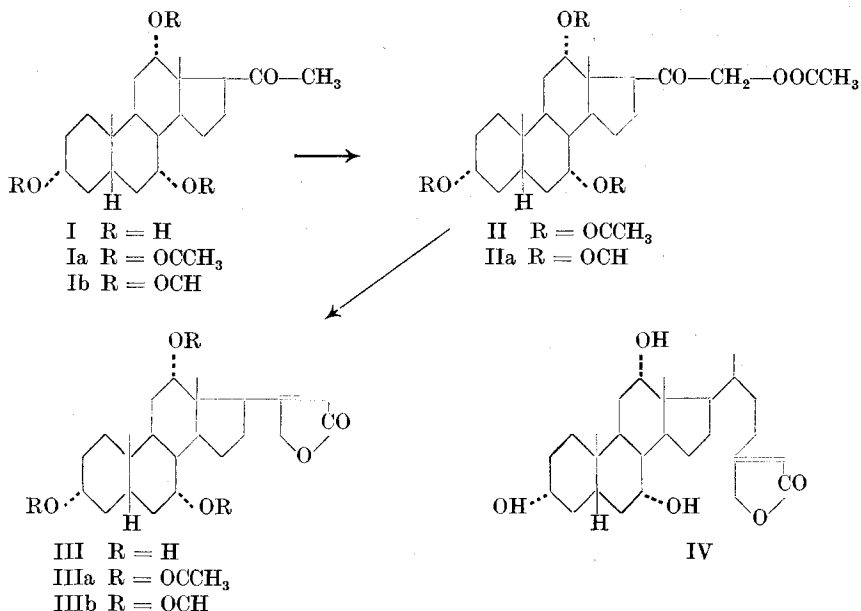
²⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner* und *H. Heusser*, Helv. **27**, 186 (1943).

³⁾ Für die Hydroxyl-Gruppe in Stellung 12 der Cholsäure wurde zu dieser Zeit cis-Stellung zum Methyl C 19 angenommen, woraus sich die Bezeichnung 12β-Oxy- ergab, die wir damals auch für unser Lacton verwendeten. Vor kurzem wurde nun bewiesen, [vgl. *W. P. Long* und *T. F. Gallagher*, J. Biol. Chem. **162**, 495 (1946); *M. Sorkin* und *T. Reichstein*, Helv. **29**, 1218 (1946)], dass diese Hydroxyl-Gruppe in Wirklichkeit die umgekehrte Lage einnimmt. Die Cholsäure wird deshalb neuerdings als 12α-Oxy-Verbindung bezeichnet.

⁴⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner* und *H. Heusser*, Helv. **25**, 435 (1942).

⁵⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner* und *H. Heusser*, Helv. **27**, 1173 (1944).

ebenfalls hergestellt¹⁾²⁾. Dieses fehlende Glied der Reihe ist das β' -[3 α ,7 α ,12 α -Trioxy-ätiocholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III), dessen Synthese zurückgestellt wurde, da die in Frage kommenden Ausgangsmaterialien bis heute relativ schwer zugängliche Körper waren.



Nachdem nun Methylketone vom Typus I durch den von *Miescher* und Mitarbeitern³⁾ gefundenen Abbau aus den entsprechenden Gallensäuren leicht herstellbar sind, haben wir uns entschlossen, das fehlende Glied (III) unserer Reihe aus 3 α ,7 α ,12 α -Trioxy-20-ketopregnan (I), dem Abbauprodukt der Cholsäure, herzustellen. Da das bereits beschriebene homologe Lacton (IV)⁴⁾ eine andeutungsweise digitalisähnliche Wirkung besitzt⁵⁾, verdient das analoge Butenolid (III) auch in bezug auf die zu erwartenden physiologischen Eigenschaften ein gewisses Interesse.

Als Ausgangsmaterial für unsere Synthese verwendeten wir, wie schon erwähnt, das Ätiocholyl-methylketon (I), dessen bekanntes

¹⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 1173 (1944).*

²⁾ *L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. 24, 76 (1941).*

³⁾ *Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 27, 1815 (1944); Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. 28, 1252 (1945); Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. 28, 1497 (1945); Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. 29, 33 (1946); Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 29, 627 (1946); Ch. Meystre, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 30, 1022 (1947); Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. 30, 1037 (1947).*

⁴⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 186 (1944).*

⁵⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

Triacetat (Ia) ¹⁾²⁾³⁾ wir erneut bereitet. Da bekanntlich die Acetoxy-Gruppen an C 7 und C 12 relativ schwer verseifbar sind, und es sich im Verlauf der Synthese als notwendig erwies, die Hydroxyle in (I) durch eine leichter verseifbare Ester-Gruppierung zu schützen, stellten wir aus (I) auch das Triformiat (Ib) her. Bei der Oxydation des Triacetates (Ia) mit Bleitetraacetat erhielten wir das Tetraacetat (II), dessen Krystallisation nicht gelang. Die analoge Oxydation des Triformiates (Ib) führte dagegen zum krystallisierten Triformylketol-acetat (IIa). Die Ketol-acetate (II) und (IIa) wurden nun in bekannter Weise mit Bromessigester und Zink zu den gesuchten Lactonen (IIIa) bzw. (IIIb) umgesetzt. Von diesen konnte nur das Triacetat (IIIa) in krystallisierter Form gefasst werden. Die Konstitution des amorphen Triformiates (IIIb) wurde auf indirektem Wege bewiesen, indem es durch vorsichtige alkalische Verseifung zum Trioxy-lacton (III) umgesetzt wurde. Dieses letztere lieferte nun bei der energischen Acetylierung das krystallisierte Triacetat (IIIa), so dass die Triformyl-Verbindungen (Ib), (IIa) und (IIIb) über das gesuchte Trioxy-lacton (III) mit den entsprechenden Acetaten (Ia), (II) und (IIIa) verknüpft werden konnten.

Experimentelle Schwierigkeiten, die den Abschluss dieser Arbeit verzögerten, waren hauptsächlich auf die mangelnde Krystallisationsfreudigkeit dieser Cholsäure-Derivate zurückzuführen⁴⁾. In manchen Fällen gelang trotz mehrmaliger chromatographischer Reinigung eine Krystallisation der entsprechenden Verbindungen nicht.

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

Experimenteller Teil.⁵⁾

3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-20-keto-pregnan (Ib).

6,55 g 3 α , 7 α , 12 α -Trioxy-20-keto-pregnan (I) wurden in Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Anschliessend wurden 13 cm³ 95-proz. Ameisensäure zugefügt und das Reaktionsgemisch im Ölbad 6 Stunden auf 60° erhitzt. Nach Verdampfen der Ameisensäure im Vakuum bei 60° und Trocknen des Rückstandes bei 100° wurde das teilweise krystallisierte Rohprodukt durch Adsorption an Aluminiumoxyd gereinigt. Die Benzol-Fractionen lieferten zusammen 5,05 g des gesuchten Triformiates (Ib) in Form von groben Krystallen, die bei 68–71° unter Abgabe von Lösungsmittel schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Benzol-Petroläther um-

¹⁾ *H. Morsmann, M. Steiger und T. Reichstein, Helv. 20, 3 (1937).*

²⁾ *M. Ehrenstein und Th. O. Stevens, J. Org. Chem. 5, 660 (1940).*

³⁾ *Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. 28, 1497 (1945).*

⁴⁾ Auf die gleichen Schwierigkeiten stiessen *W. S. Knowles, J. Fried und R. C. Elderfield* [*J. Org. Chem. 7, 383 (1942)*] im Rahmen ihrer ähnlichen synthetischen Arbeiten mit Cholsäure-Derivaten.

⁵⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhren bestimmt.

krystallisiert und vor dem Verbrennen im Vakuum bei 100° geschmolzen. Smp. 70—71° unter Lösungsmittelabgabe.

$$[\alpha]_D^{22} = +123^0 \quad (c = 0,716 \text{ in Chloroform})$$

3,424 mg Subst. gaben 8,305 mg CO₂ und 2,366 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7 \quad \text{Ber. C } 66,34 \quad \text{H } 7,89\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{66,19} \quad \quad \text{7,73\%} \end{array}$$

3 α , 7 α , 12 α , 21-Tetraacetoxy-20-keto-pregnen (II).

2,72 g 3 α , 7 α , 12 α -Triacetoxy-20-keto-pregnan (Ia) wurden in 30 cm³ trockenem Eisessig gelöst, mit 1 cm³ Acetanhydrid versetzt und nach Zusatz von 4,5 g 98-proz. Bleitetraacetat 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf 75—80° erwärmt. Anschliessend wurde auf Eis gegossen, wobei sich eine reichliche Menge Bleidioxyd ausschied. Das Rohprodukt wurde in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Auch durch sorgfältige chromatographische Reinigung gelang es nicht, das Tetraacetat (II) in krystallisierter Form zu fassen.

3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-21-acetoxy-20-keto-pregnan (IIa).

5,05 g 3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-20-keto-pregnan (Ib) wurden in Benzol gelöst und durch Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Anschliessend wurde in 50 cm³ trockenem Eisessig aufgenommen, 2 cm³ Acetanhydrid zugefügt und nach Zusatz von 12,4 g Bleitetraacetat 16 Stunden auf 80—85° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen (Ausscheidung von Bleidioxyd) und das Ketol-acetat mit Äther extrahiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 5,5 g eines amorphen Produktes, das zur weiteren Reinigung an Aluminiumoxyd adsorbiert wurde. Aus den ersten Petroläther-Benzol-(1:1)-Eluaten konnten 750 mg Ausgangsmaterial isoliert werden. Die Benzol-Fractionen lieferten zusammen 2,0 g des gesuchten Ketol-acetates, welches zur Analyse viermal aus Petroläther-Benzol umkrystallisiert und anschliessend 3 Tage im Hochvakuum bei 130° getrocknet wurde. Smp. 190—191°.

$$[\alpha]_D^{23} = +126^0 \quad (c = 1,593 \text{ in Chloroform})$$

3,731 mg Subst. gaben 8,626 mg CO₂ und 2,558 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_9 \quad \text{Ber. C } 63,40 \quad \text{H } 7,37\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{63,09} \quad \quad \text{7,67\%} \end{array}$$

β' -[3 α , 7 α , 12 α -Triacetoxy-ätiocholanyl-(17)]- Δ^{α} , β' -butenolid (IIIa).

3,21 g chromatographisch gereinigtes, amorphes 3 α , 7 α , 12 α , 21-Tetraacetoxy-20-keto-pregnan (II) wurden in 40 cm³ absolutem Benzol gelöst und zur Entfernung der letzten Wasserreste 6 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Dann wurden 5,5 g mit Jod angeätzte Zinkfritter, 30 cm³ absoluter Äther und 10,5 g Bromessigester zugefügt und weitere 5 cm³ Lösungsmittel abgedampft, worauf die Reaktion in Gang kam und ohne weiteres Erwärmen 20 Minuten anhält. Nach deren Abflauen wurden 20 cm³ Dioxan zugefügt und das Reaktionsgemisch 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Einrühren in eisgekühlte, verdünnte Salzsäure wurde durch Extraktion mit Äther wie üblich aufgearbeitet. Das anfallende Rohprodukt wurde in einem Gemisch von 20 cm³ Acetanhydrid und 20 cm³ Pyridin nachacetyliert, durch Behandeln mit Tierkohle entfärbt und zur weiteren Reinigung an Aluminiumoxyd adsorbiert. Die Benzol- und Äther-Eluate lieferten 510 mg Krystalle, die das gesuchte Triacetyl-butenolid (IIIa) darstellten. Es wurde zur Analyse fünfmal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und anschliessend 15 Stunden im Hochvakuum bei 140° getrocknet. Smp. 234—235°. Die Substanz gibt einen positiven Legal-Test.

$$[\alpha]_D^{22} = +85^0 \quad (c = 0,977 \text{ in Chloroform})$$

3,833 mg Subst. gaben 9,459 mg CO₂ und 2,689 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_8 \quad \text{Ber. C } 67,42 \quad \text{H } 7,80\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{67,34} \quad \quad \text{7,85\%} \end{array}$$

β' -[3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-ätiocholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha', \beta'}$ -butenolid (IIIb).

1,70 g 3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-21-acetoxy-20-keto-pregnan (IIa) vom Smp. 190–191° wurden in 20 cm³ absolutem Benzol gelöst und zur Trocknung der Substanz 5 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Dann wurden 3 g mit Jod angeätzte Zinkfitter, 15 cm³ trockener Äther und 6 g Bromessigester zugefügt und 3 cm³ Lösungsmittelgemisch abdestilliert, worauf die Reaktion in Gang kam und ohne weiteres Erwärmen ca. 20 Minuten anhält. Nach deren Abflauen wurden 10 cm³ Dioxan zugefügt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt. Es wurde in eisgekühlte, verdünnte Salzsäure eingerührt und das Produkt durch Extraktion mit Äther wie üblich aufgearbeitet. Die anfallende amorphe Substanz (1,77 g) wurde durch Erwärmen mit 95-proz. Ameisensäure nachformyliert und durch mehrmaliges Chromatographieren gereinigt. Trotz sorgfältiger Fraktionierung gelang es nicht, das Triformiat (IIIb) in kristallisierter Form zu fassen. *Legal*-Test positiv.

 β' -[3 α , 7 α , 12 α -Trioxy-ätiocholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha', \beta'}$ -butenolid (III).

451 mg chromatographisch gereinigtes amorphes β' -[3 α , 7 α , 12 α -Triformoxy-ätiocholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha', \beta'}$ -butenolid (IIIb) wurden in 50 cm³ reinem Dioxan gelöst und bei 95° tropfenweise mit 0,1-n. Natronlauge versetzt. Die Zugabe der Lauge wurde so dosiert, dass die Lösung des Butenolids stets nur schwach alkalisch auf Phenolphthalein reagierte. Insgesamt wurden 28,65 cm³ (= 3 Mol) 0,1-n. Natronlauge zugetropft, worauf mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert und im Vakuum zur Trockne eingedampft wurde. Die Substanz wurde in Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Nach sorgfältiger chromatographischer Reinigung gelang es, das gesuchte Lacton (III) aus Benzol-Petroläther umzufällen (180 mg).

Das amorphe Pulver schmolz von 140–150°, wobei bis ca. 200° Lösungsmittel abgegeben wurde. Zur Analyse wurde ein dreimal aus Benzol-Petroläther umgeflocktes Produkt im Hochvakuum bei 85° 2 Tage getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum bei 200° geschmolzen. Die Substanz gibt einen positiven *Legal*-Test.

$$[\alpha]_D^{22} = +27,7^0 \quad (c = 0,579 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\max} = 223 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4,10)$$

3,404 mg Subst. gaben 8,733 mg CO₂ und 2,685 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ Ber. C 70,74 H 8,78%

Gef. „ 70,01 „ 8,83%

Triacetat (IIIa). 83 mg Trioxy-lacton (III) wurden in einem Gemisch von 4 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid unter Feuchtigkeitsausschluss 12 Stunden auf 100–110° erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, das Rohprodukt in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung und nachfolgender Krystallisation aus Benzol-Petroläther wurde das bereits oben beschriebene Triacetat (IIIa) vom Smp. 234–235° erhalten.

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

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