

Zur Charakterisierung der Cyclanole eignen sich ihre Phenylurethane, welche stark verschiedene Schmelzpunkte besitzen.

Die Cyclanole führte man in ihre flüssigen Acetate über, deren Dichte, Refraktion und Molekular-Refraktion gemessen wurde. Die beobachteten Depressionen der Molekular-Refraktion von Cyclanol-acetaten und anderen vielgliedrigen Verbindungen mit einer mittleren Ringgliederzahl (8–12) werden als Konstellations-Effekte aufgefasst.

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

36. Über Steroide und Sexualhormone.

158. Mitteilung¹).

Über die reduktive Aufspaltung von Steroid-epoxyden mit Lithiumaluminiumhydrid III. Vereinfachte Synthesen von Derivaten des 5-Oxy-koprostans

von Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni.

(21. XII. 48.)

Wie vor kurzem gezeigt werden konnte²), führt die Hydrierung von 3 β -Oxy-4 β ,5-oxido-koprostan (VI) mit Lithiumaluminiumhydrid in einheitlicher Reaktion zu 3 β ,5-Dioxy-koprostan (VIII), welches in bezug auf die Asymmetriezentren 3 und 5 die interessante Konfiguration des Strophanthidins und verwandter Aglycone besitzt. Das als Ausgangsmaterial für diese Synthese verwendete 3 β -Oxy-4 β ,5-oxido-koprostan (VI) ist jedoch nicht sehr leicht zugänglich; es wird in geringer Menge bei der katalytischen Reduktion von 3-Keto-4 β ,5-oxido-koprostan (V) neben dem Hauptprodukt dieser Hydrierung, dem 3 α -Oxy-4 β ,5-oxido-koprostan (IV) erhalten³).

Wird andererseits das Keto-oxyd V einer direkten Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unterworfen, so bildet sich das gesuchte 3 β ,5-Dioxy-koprostan (VIII) ebenfalls nur als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von ca. 20%, während als Hauptprodukt der Reduktion das in Stellung 3 epimere 3 α ,5-Dioxy-koprostan (VII) auftritt.

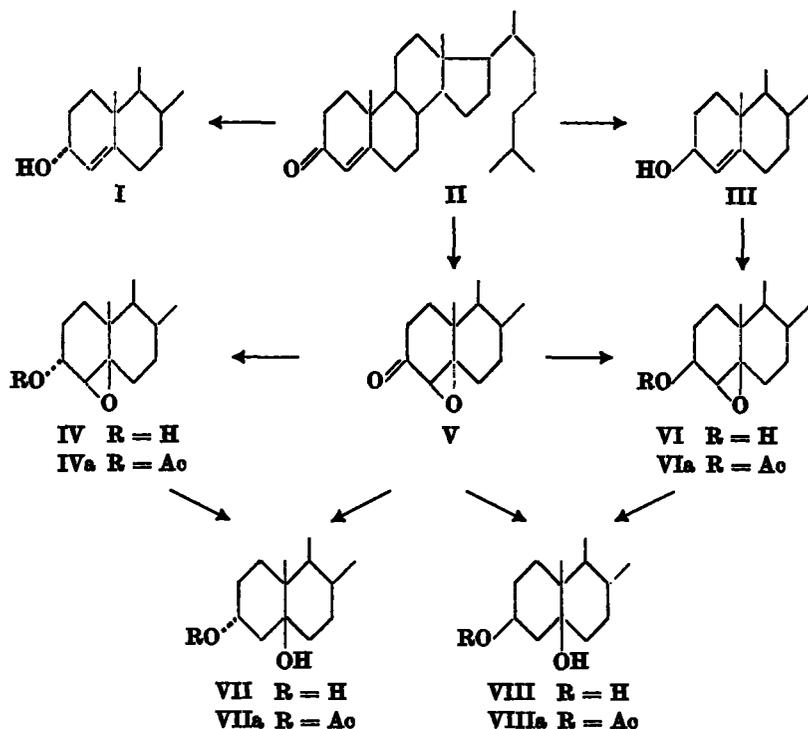
Es zeigte sich nun aber, dass Allo-cholesterin (III) (Δ^4 -3 β -Oxycholesten) bei der Oxydation mit Phtalmonopersäure in guter Ausbeute das 4 β ,5-Oxyd VI liefert, welches, wie erwähnt, leicht in 3 β ,5-Dioxy-koprostan (VIII) übergeführt werden kann.

¹) 157. Mitt. Helv. **31**, 2210 (1948).

²) Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1885 (1948).

³) Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1822 (1948).

Im Zusammenhang mit diesem positiven Oxydationsergebnis war es notwendig, eine grössere Menge Allo-cholesterin (III) zu verarbeiten, und es wurde deshalb ein neuer Weg zur Bereitung desselben, die Hydrierung von Cholestenon (II) mit Lithiumaluminiumhydrid, etwas näher untersucht. Das Rohprodukt dieser Hydrierung stellt ein Gemisch dar, aus dem durch Krystallisation ca. 25% der Additionsverbindung¹⁾ von Allo-cholesterin (III) und Epi-allocholesterin (I) abgetrennt werden konnten. Die Mutterlaugen lieferten dann beim Einengen ca. 50% an reinem Allo-cholesterin. Das β -Oxyd VI und mithin auch das $3\beta,5$ -Dioxy-koprostan (VIII) lassen sich also auf diesem Wege leicht herstellen. Für präparative Zwecke wurde dabei das rohe Hydrierungsprodukt von Cholestenon ohne weitere Reinigung direkt der Oxydation mit Phtalmonopersäure unterworfen, die rohen Oxyde acetyliert und durch Adsorption an Aluminiumoxyd gereinigt.



Nach dieser Methode gelang es, aus Cholestenon das 3β -Acetoxy- $4\beta,5$ -oxido-koprostan (VIa) mit einer Ausbeute von ca. 50% zu erhalten. Als Nebenprodukt wurde eine geringe Menge eines isomeren Oxyds gefunden, das jedoch nicht mit dem bekannten 3α -Acetoxy-

¹⁾ R. Schoenheimer und E. A. Evans, jr., J. Biol. Chem. **114**, 567 (1936); Am. Soc. **58**, 182 (1936).

4 β ,5-oxido-koprostan¹⁾ (IV a) identisch ist²⁾. Die Bildung dieses in Stellung 3 epimeren β -Oxyds liesse sich leicht erklären, da Epi-allo-cholesterin (I) im Hydrierungsprodukt von Cholestenon mit Lithiumaluminiumhydrid enthalten ist. Möglicherweise liegt in diesem neuen Isomeren aber ein α -Oxyd des Epi-allo-cholesterins vor. Der sterische Verlauf der Oxydation von Allo-cholesterin und Epi-allo-cholesterin würde dann verschieden erfolgen. Allo-cholesterin wird vorwiegend zum β -Oxyd (VI), Epi-allo-cholesterin vermutlich zum α -Oxyd oxydiert.

Nach Beendigung unserer Versuche wurden wir auf eine eben erschienene Veröffentlichung von *McKennis* und *Gaffney*³⁾ aufmerksam, welche gleichfalls die Hydrierung von Cholestenon mit Lithiumaluminiumhydrid beschreiben. Die von uns erzielten Resultate stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser amerikanischen Autoren.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (*A. B. K.*) dankt ferner der *Universität Bombay* und Hrn. *A. V. Quenim* von Panjim für Stipendien, die die Durchführung dieser Arbeit ermöglichten.

Experimenteller Teil⁴⁾.

Reduktion von 3-Keto-4 β ,5-oxido-koprostan (V) mit Lithiumaluminiumhydrid.

1,80 g 3-Keto-4 β ,5-oxido-koprostan (V)¹⁾ vom Smp. 117° wurden in 30 cm³ trockenem Äther gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren einer Lösung von 800 mg Lithiumaluminiumhydrid in 40 cm³ absolutem Äther zugefügt. Bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt, dann vorsichtig mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure versetzt, bis die Trennung in eine klare wässrige und eine ätherische Schicht erfolgte. Die ätherische Schicht lieferte nach üblicher Aufarbeitung 1,78 g Rohprodukt, welches mit einem Gemisch von 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid 48 Stunden bei 20° acetyliert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Wasser eingerührt und anschliessend durch Extraktion mit Äther aufgearbeitet. Die rohen Acetate (2,0 g) wurden durch Chromatographie an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität I–II) zerlegt.

a) 3 β -Acetoxy-5-oxy-koprostan (VIII a). Die Petroläther-Benzol-(4:1)-Fraktionen ergaben 475 mg eines krystallisierten Produktes, das nach dem Umlösen aus Äthanol bei 82–83° schmolz. Die Mischprobe mit dem früher beschriebenen Präparat von 3 β -Acetoxy-5-oxy-koprostan¹⁾ ergab keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) 3 α -Acetoxy-5-oxy-koprostan (VII a). Die Benzol-Äther-Fractionen lieferten 1365 mg eines gut krystallisierten Produktes, das nach dem Umlösen aus Äthanol bei 146–147° schmolz und im Gemisch mit dem früher beschriebenen⁵⁾ Präparat von 3 α -Acetoxy-5-oxy-koprostan (VII a) keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

¹⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser* und *A. B. Kulkarni*, *Helv.* **31**, 1822 (1948).

²⁾ Diese Verbindung ist ebenfalls verschieden von den beiden bekannten Oxyden des Cholesterin-acetats. Über die Konstitution dieses neuen Oxyds vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

³⁾ *H. Mc Kennis, jr.,* und *G. W. Gaffney*, *J. Biol. Chem.* **175**, 217 (1948).

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁵⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser* und *A. B. Kulkarni*, *Helv.* **31**, 1885 (1948).

Die Hydrierung von 3-Keto-4 β ,5-oxido-koprostan (V) mit LiAlH₄ liefert somit 68% 3 α ,5-Dioxy-koprostan (VII) und 23% 3 β ,5-Dioxy-koprostan (VIII). Bezogen auf Cholestenon als Ausgangsmaterial betragen die Ausbeuten 36% an 3 α ,5-Dioxy-koprostan (VII) und 12% an 3 β ,5-Dioxy-koprostan (VIII).

Reduktion von Cholestenon mit Lithiumaluminiumhydrid¹⁾.

2 g Cholestenon (II) wurden in 30 cm³ absolutem Äther gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren zu einer Lösung von 600 mg Lithiumaluminiumhydrid in 40 cm³ trockenem Äther gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch weitere 15 Minuten unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt, anschliessend das Reaktionsgemisch tropfenweise mit 20 cm³ Wasser und dann mit 30 cm³ 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Nach Zugabe von viel Äther wurde die ätherische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand (2,01 g) wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Additionsverbindung von Δ^4 -3 β -Oxy-cholesten (Allo-cholesterin) (III) und Δ^4 -3 α -Oxy-cholesten (Epi-allo-cholesterin) (I). Die erste Kristallfraktion wog 500 mg und schmolz bei 135–138°. Eine Probe wurde zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 48 Stunden bei 90° getrocknet. Smp. 141–142°. Vor dem Verbrennen wurde die Substanz im Vakuum geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{22} = +83,5^{\circ} \quad (c = 1,125 \text{ in Chloroform})$$

3,695 mg Subst. gaben 11,360 mg CO₂ und 3,957 mg H₂O

C₂₇H₄₆O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,90 H 11,98%

Es liegt die Additionsverbindung von Allo-cholesterin (III) und Epi-allo-cholesterin (I) vor²⁾.

Δ^4 -3 β -Oxy-cholesten (Allo-cholesterin) (III). Aus den Mutterlaugen der oben beschriebenen Kristallisation liessen sich durch fraktioniertes Umkristallisieren 1130 mg Kristalle gewinnen, die bei 129–130° schmolzen. Eine Probe wurde zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80° 48 Stunden getrocknet. Smp. 131–132°.

$$[\alpha]_D^{22} = +44,6^{\circ} \quad (c = 1,655 \text{ in Chloroform})$$

3,650 mg Subst. gaben 11,160 mg CO₂ und 3,901 mg H₂O

C₂₇H₄₆O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,44 H 11,96%

3 β -Oxy-4 β ,5-oxido-koprostan (VI) aus Allo-cholesterin (III). 250 mg Δ^4 -3 β -Oxy-cholesten (III) (Allo-Cholesterin) vom Smp. 130–131° wurden in 20 cm³ Äther gelöst und bei 0° mit 3 cm³ einer ätherischen Phtalmonpersäure-Lösung versetzt, die 12,24 mg aktiven Sauerstoff enthält. Die Reaktionslösung wurde 48 Stunden bei 0°, anschliessend 6 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand lieferte aus Methanol umkristallisiert 150 mg Nadeln, die bei 95–96° schmolzen. Die Substanz ist identisch mit dem früher³⁾ beschriebenen 3 β -Oxy-4 β ,5-oxido-koprostan (VI), welches durch katalytische Reduktion des Oxido-ketons erhalten wurde. Zur Analyse wurde eine Probe der Substanz noch zweimal aus Äthanol umkristallisiert und anschliessend bei 60° 48 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Smp. 95–96°.

$$[\alpha]_D^{20} = +5,4^{\circ} \quad (c = 1,105 \text{ in Chloroform})$$

3,680 mg Subst. gaben 10,826 mg CO₂ und 3,730 mg H₂O

C₂₇H₄₆O₂ Ber. C 80,54 H 11,52% Gef. C 80,28 H 11,34%

¹⁾ Vgl. H. Mc Kennis, jr. und G. W. Gaffney, jr., J. Biol. Chem. **175**, 217 (1948).

²⁾ R. Schoenheimer und E. A. Evans, jr., J. Biol. Chem. **114**, 567 (1936).

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulko-mi, Helv. **31**, 1822 (1948).

Präparative Herstellung von 3 β , 5-Dioxy-koprostan (VIII).

4,0 g Cholestenon (II) wurden in der oben beschriebenen Weise mit 1,2 g Lithium-aluminiumhydrid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt, welches ein Gemisch von Allo-cholesterin (III) und Epi-allo-cholesterin (II) darstellt, wurde ohne Reinigung der Oxydation mit Phtalmonopersäure unterworfen und die rohen Oxyde mit einem Gemisch von 10 cm³ Pyridin und 10 cm³ Acetanhydrid in der Kälte acetyliert. Die rohen Oxidoacetate (4,020 g) wurden zur Reinigung an 130 g Aluminiumoxyd (Aktivität II–III) chromatographiert.

a) 3 β -Acetoxy-4 β , 5-oxido-koprostan (VIa). Die Petroläther-Benzol-(4: 1)-Elate ergaben nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol 1,914 g reines 3 β -Acetoxy-4 β , 5-oxido-koprostan (VIa) vom Smp. 88–89°. Die Substanz erwies sich als identisch mit dem aus 3-Keto-4 β , 5-oxido-koprostan (V) bereiteten Präparat¹). Die Ausbeute an VIa beträgt auf diesem neuen Weg ca. 45%, bezogen auf das Ausgangsmaterial Cholestenon (II). Die Reduktion von VIa zu 3 β , 5-Dioxy-koprostan (VIII) wurde bereits beschrieben²); die Ausbeute dieser Stufe beträgt ca. 85%.

b) 3 α -Acetoxy-4 α , 5-oxido-cholestan³). Die Petroläther-Benzol-(1: 1 und 1: 4)-Fraktionen lieferten 254 mg einer krystallisierten Verbindung, die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol bei 91–92° schmolz. Die Substanz ist weder mit den beiden bekannten Oxyden des Cholesterin-acetats noch mit den β -Oxyden des Allo-cholesterin-acetats (VIa) und des Epi-allo-cholesterin-acetats (IVa) identisch. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 60° 48 Stunden getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +50,4^{\circ} \quad (c = 0,932 \text{ in Chloroform})$$

3,458 mg Subst. gaben 9,911 mg CO₂ und 3,387 mg H₂O

C₂₉H₄₈O₃ Ber. C 78,32 H 10,88% Gef. C 78,22 H 10,96%

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

Zusammenfassung.

Vereinfachte, von Cholestenon ausgehende Synthesen von 3 β , 5-Dioxy-koprostan (VIII) und 3 α , 5-Dioxy-koprostan (VII) werden beschrieben.

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

¹) Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1822 (1948).

²) Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1885 (1948).

³) Die Konstitution dieser Verbindung konnte inzwischen bewiesen werden. Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.