

In der Figur 10 ist die Abhängigkeit des Verteilungskoeffizienten von der Azulen-Konzentration für S-Guaj-azulen in einem System Schwefelsäure-Toluol dargestellt. Die auf der Abszisse angegebene Konzentration bedeutet die Anfangskonzentration C_s der Stammlösung.

Temperatur.

Alle Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt. Eine spezielle Kontrolle oder eine Thermostatierung wurde nicht vorgenommen.

Wir möchten an dieser Stelle den Mitarbeitern *K. Scheibli* und *W. Kolb* (Diplomarbeiten E.T.H. 1947 und 1948) bestens danken.

Zusammenfassung.

Die fraktionierte Verteilung verschiedener Azulene zwischen wässriger Schwefel- und Phosphorsäure einerseits, Petroläther und Toluol andererseits wurde untersucht. Der Verteilungskoeffizient K' ist eine lineare Funktion der *Hammitt*-Funktion H_0 der Säure.

Der H_0 -Wert für $K' = 1$ ist bei gegebenem Säure-Lösungsmittel-System eine für das betreffende Azulen sehr charakteristische Konstante, die sich zur Identifizierung von Azulenen gut eignet. In der *Craig*'schen Ausführungsform ergibt die fraktionierte Verteilung eine bequeme Methode zur Reinheitsprüfung der Azulene.

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

73. Über Steroide und Sexualhormone.

161. Mitteilung¹⁾.

Über die reduktive Aufspaltung von Steroid-epoxyden mit Lithiumaluminiumhydrid IV. Versuche an α - und β -Cholesterin-oxyd

von *Pl. A. Plattner*, *H. Heusser* und *M. Feurer*.

(I. II. 49.)

Die glatt verlaufende Reduktion von Steroid-epoxyden mit Lithiumaluminiumhydrid eröffnete, wie in vorhergehenden Mitteilungen dieser Reihe beschrieben wurde, neue Wege zur Partialsynthese der natürlichen 17α -Oxy-cortico-Steroide *J* und *O*²⁾ und zur Bereitung von 5-Oxy-koprostan-Derivaten³⁾, welche im Zusammenhang mit der Synthese und der Konstitutionsaufklärung digitaloider Aglykone ein gewisses Interesse besitzen. Diese Arbeiten stützten sich auf Modellversuche, die mit den leicht zugänglichen Oxyden des

¹⁾ 160. Mitt. Helv. **32**, 275 (1949).

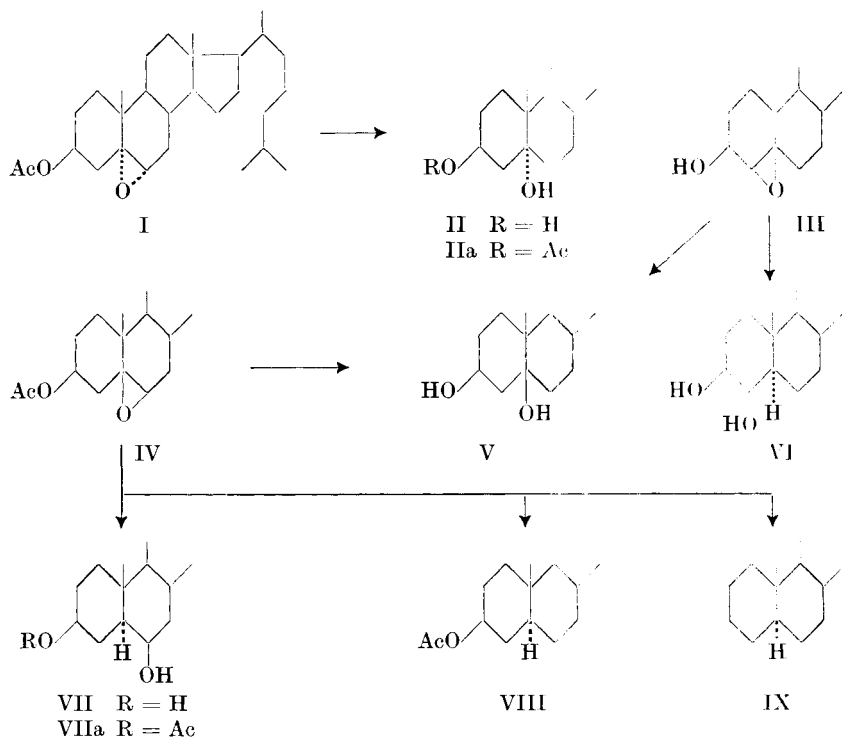
²⁾ *Pl. A. Plattner*, *H. Heusser* und *M. Feurer*, Helv. **31**, 2210 (1948).

³⁾ *Pl. A. Plattner*, *H. Heusser* und *A. B. Kulkarni*, Helv. **31**, 1885 (1948); **32**, 265 (1949).

Cholesterin-acetats (I) und (IV) durchgeführt wurden und über die hier kurz referiert werden soll.

Die katalytische Reduktion von α -Cholesterin-oxyd-acetat (I) verläuft einheitlich und liefert bekanntlich¹⁾ 3β -Acetoxy-5-oxystrophan (IIa) in guter Ausbeute. Ähnlich verhält sich dieses Oxyd bei der Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid; die letztere Methode bietet somit in diesem Falle gegenüber der katalytischen Hydrierung keinen wesentlichen Vorteil.

β -Cholesterin-oxyd-acetat (IV) wird von katalytisch erregtem Wasserstoff nur schwer angegriffen. Es liefert als Hauptprodukt, neben Ausgangsmaterial (IV), 3β -Acetoxy-strophan (VIII) und Strophan (IX) 44% 3β -Acetoxy- 6β -oxy-strophan (VIIa). Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid verläuft etwas einheitlicher. Neben 60% $3\beta,6\beta$ -Dioxy-strophan (VII) werden ca. 20% $3\beta,5$ -Dioxy-koprostan (V) gebildet. Die Konstitution dieser letzteren Verbindung, die bei der katalytischen Reduktion nicht aufgefunden wurde, ist bereits an anderer Stelle bewiesen worden⁵⁾; ihre Entstehung aus dem Cholesterin- β -oxyd bildet einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der sterischen Zuordnung der beiden Oxyde des Cholesterins.



¹⁾ Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, *Helv.* **27**, 513 (1944).

Obwohl das vorliegende Material noch kaum ausreicht, um weitgehende Folgerungen über den Verlauf der Reduktion von Epoxyden mit Lithiumaluminiumhydrid zu ziehen, so lassen sich doch folgende Tendenzen erkennen.

Bei sekundär-tertiären Epoxyden wird die Oxido-Brücke vornehmlich zwischen dem sekundären Kohlenstoff- und dem Sauerstoffatom geöffnet; es bilden sich somit in den meisten Fällen tertiäre Carbinole. So entstehen aus den β -Oxyden des Allocholesterins (III)¹⁾ und des Epi-allo-cholesterins¹⁾ Derivate des 3,5-Dioxy-koprostan; die katalytische Hydrierung bildet hier dagegen 3,4-Dioxy-Verbindungen^{1) 2)}. Auch die α -Oxyde des Cholesterins, des Allo-cholesterins²⁾ und des Epi-allo-cholesterins²⁾ liefern 5-Oxy-cholestan-Derivate, und schliesslich lässt sich das α -Oxyd des Δ^{16} -3 β -Oxy-20-keto-pregnens zu 17 α -Oxy-Steroiden aufspalten³⁾.

Eine Ausnahme bildet das β -Oxyd des Cholesterin-acetats (IV), dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid als Hauptprodukt (60%) 3 β ,6 β -Dioxy-cholestan (VII) neben nur 20% des tertiären Carbinols 3 β ,5-Dioxy-koprostan (V) liefert. Auch hier lässt sich aber das tertiäre Carbinol fassen, das bei der katalytischen Reduktion nicht gebildet wird. Mengenmässig entspricht das gebildete 3 β ,5-Dioxy-koprostan (V) ungefähr der Summe der Verbindungen mit vollständig eliminiertem Oxido-Sauerstoff [Cholestan (IX), Cholestanol-acetat (VIII)], die an dessen Stelle bei der katalytischen Hydrierung von β -Cholesterin-oxyd-acetat erhalten werden⁴⁾. Das Beispiel lässt deutlich erkennen, dass im Unterschied zur energischen katalytischen Hydrierung die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wenig zur vollständigen Eliminierung des Oxido-Sauerstoffes neigt, eine Beobachtung, die auch in anderen Fällen⁵⁾ bestätigt wurde.

Bei der reduktiven Aufspaltung der diskundären Epoxyde, wie 2 α ,3 α -Oxido- bzw. 2 β ,3 β -Oxido-cholestan, wurden mit Lithiumaluminiumhydrid und katalytisch erregtem Wasserstoff, abgesehen von Unterschieden in bezug auf die Ausbeuten, gleiche Resultate erhalten⁶⁾.

Zum Schlusse sei noch darauf hingewiesen, dass Lithiumaluminiumhydrid auch solche Oxyde noch leicht aufzuspalten scheint, welche bei der katalytischen Reduktion nicht oder nur sehr schwer reagieren.

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

1) *Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. 31, 1822, 1885 (1948).*

2) Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

3) *Pl. A. Plattner, H. Heusser und M. Feurer, Helv. 31, 2210 (1948).*

4) *Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. 27, 513 (1944).*

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

6) Vgl. *A. Fürst und Pl. A. Plattner, Helv. 32, 275 (1949).*

Experimenteller Teil¹⁾.

Reduktion von α -Cholesterin-oxyd-acetat (I) mit Lithiumaluminiumhydrid: $3\beta, 5$ -Dioxy-cholestan (II²⁾).

800 mg α -Cholesterinoxid-acetat vom Smp. 93⁰ wurden in 15 cm³ absolutem Äther gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren zu einer Lösung von 550 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 cm³ trockenem Äther gegeben. Nach einer Stunde Rühren unter Feuchtigkeitsausschluss wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Wasser und dann mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, bis die Trennung in eine klare wässrige und eine ätherische Schicht erfolgte. Die Ätherlösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand, aus Essigester umkristallisiert, ergab 636 mg Krystalle, die bei 224,5—225,5⁰ schmolzen. Aus den Mutterlaugen liessen sich weitere 52 mg vom Smp. 221—222⁰ isolieren. Ausbeute 95%.

Die Mischprobe mit authentischem $3\beta, 5$ -Dioxy-cholestan²⁾ zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals umkristallisiert und anschliessend 7 Tage bei 110⁰ im Hochvakuum getrocknet. Smp. 224,5—225,5⁰.

$$[\alpha]_D^{21} = +18,0^0 \quad (c = 1,252 \text{ in Chloroform})$$

3,630 mg Subst. gaben 10,627 mg CO₂ und 3,869 mg H₂O

C₂₇H₄₈O₂ Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 79,88 H 11,93%

Acetat IIa. 70 mg des oben beschriebenen Diols II wurden in 2 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid gelöst und über Nacht sich selbst überlassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (65 mg) bis zum konstanten Smp. von 179—180⁰ aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Die Substanz ist mit einem durch katalytische Hydrierung von 3β -Acetoxy-5,6 α -oxido-cholestan (I) gewonnenen Präparat²⁾ identisch.

Zur Analyse wurde eine Probe 96 Stunden im Hochvakuum bei 85⁰ getrocknet. Smp. 179—180⁰.

$$[\alpha]_D^{21} = +12,6^0 \quad (c = 1,078 \text{ in Chloroform})$$

3,646 mg Subst. gaben 10,413 mg CO₂ und 3,658 mg H₂O

C₂₉H₅₀O₃ Ber. C 77,97 H 11,28% Gef. C 77,94 H 11,23%

Reduktion von β -Cholesterin-oxyd-acetat (IV) mit Lithiumaluminiumhydrid.

1037 mg β -Cholesterin-oxyd-acetat²⁾ vom Smp. 110⁰ wurden in 20 cm³ trockenem Äther gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren einer Lösung von 700 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ absolutem Äther zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur noch 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt, anschliessend vorsichtig mit Wasser und dann mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Der Reaktionslösung wurde viel Äther zugefügt, die ätherische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand (942 mg) wurde aus Methanol umkristallisiert.

a) $3\beta, 6\beta$ -Dioxy-cholestan (VII). Die ersten beiden Krystallfraktionen wogen zusammen 360 mg und schmolzen bei 187—188⁰. Im Gemisch mit authentischem Material vom Smp. 187—188⁰²⁾ schmolz die Substanz genau gleich. Eine Probe wurde zur Analyse nochmals aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 90⁰ 90 Stunden getrocknet. Smp. 187—188⁰.

$$[\alpha]_D^{21} = +12,6^0 \quad (c = 1,063 \text{ in Chloroform})$$

3,730 mg Subst. gaben 10,955 mg CO₂ und 3,988 mg H₂O

C₂₇H₄₈O₂ Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 80,16 H 11,96%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

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

Diacetat. Die Mutterlaugen der oben beschriebenen Krystallisation (478 mg) wurden über Nacht mit einem Gemisch von 7 cm³ Acetanhydrid und 5 cm³ Pyridin acetyliert. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Wasser eingerührt und anschliessend durch Extraktion mit Äther aufgearbeitet. Die rohen Acetate wurden an 22 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographisch gereinigt.

Die Petroläther-Benzol (4:1 und 1:1)-Fraktionen (199 mg) schmolzen bei 133 bis 134°. Die Substanz ist mit einem durch katalytische Hydrierung von β -Cholesterin-oxyd-acetat (IV) gewonnenen Präparat¹⁾ identisch. Zur Analyse wurde eine Probe aus Essigester umkrystallisiert und anschliessend 48 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. 134—135°.

$$[\alpha]_D^{21} = -22,8^{\circ} \quad (c = 0,857 \text{ in Chloroform})$$

3,548 mg Subst. gaben 9,908 mg CO₂ und 3,395 mg H₂O

C₃₁H₅₂O₄ Ber. C 76,18 H 10,73% Gef. C 76,21 H 10,71%

b) 3 β , 5-Dioxy-koprostan (V). Die Petroläther-Benzol(4:1)-Fraktionen ergaben 269 mg eines amorphen Gemisches, das in 20 cm³ Methanol gelöst und mit 1 g Kaliumhydroxyd 2 Stunden gekocht wurde. Die Reaktionslösung wurde anschliessend in Wasser eingerührt und durch Extraktion mit Äther aufgearbeitet. Das amorphe Rohprodukt (229 mg) wurde an 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert.

Die Benzol-Äther(1:1)-Fraktionen (145 mg) ergaben Krystalle, die bei 142—144° schmolzen. Die Substanz ist mit authentischem 3 β , 5-Dioxy-koprostan²⁾ identisch. Eine Probe wurde aus Äthanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Smp. 148—149°.

$$[\alpha]_D^{21} = +52,8^{\circ} \quad (c = 1,232 \text{ in Chloroform})$$

3,742 mg Subst. gaben 10,983 mg CO₂ und 4,003 mg H₂O

C₂₇H₄₈O₂ Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 80,10 H 11,97%

Die Essigester-Fraktionen lieferten schliesslich noch 51 mg 3 β , 6 β -Dioxy-cholestan vom Smp. 182—183°, welches durch den Vergleich mit authentischem Material¹⁾ identifiziert wurde.

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

Zusammenfassung.

Die reduktive Aufspaltung der beiden epimeren Cholesterin-oxyd-acetate mit Lithiumaluminiumhydrid wurde untersucht. Das α -Oxyd I lieferte in einheitlicher Reaktion 3 β , 5-Dioxy-cholestan (II), während das β -Oxyd (IV) zu einem Gemisch von 3 β , 6 β -Dioxy-cholestan (VII) und 3 β , 5-Dioxy-koprostan (V) führte. Die Resultate der bisher durchgeführten Reduktionen von Steroid-epoxyden mit Lithiumaluminiumhydrid wurden diskutiert und mit den Ergebnissen der katalytischen Hydrierung verglichen.

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

¹⁾ Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

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