

## 37. Über Steroide und Sexualhormone.

177. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Ein neuer Weg zur Synthese von 11-Keto-Steroiden II. Versuche in der Androstan- und der Cholestan-Reihe

von H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger und O. Jeger.

(14. XII. 51.)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe wurde ein neuer, allgemein gangbarer Weg zur Synthese von 11-Keto-Steroiden beschrieben<sup>1)</sup>. Als Ausgangsmaterialien verwendeten wir Diene mit zwei Doppelbindungen in den Stellungen 7,8 und 9,11 des Gerüsts (vgl. Formel I). Solche Verbindungen sind bekanntlich aus im Ring B einfach ungesättigten Steroiden leicht zugänglich. In der erwähnten Arbeit<sup>1)</sup> veröffentlichten wir einen Teil unserer umfangreichen Versuche in der Ergosterin- und Cholensäure-Reihe, wobei erstmals genaue experimentelle Angaben über diese neue Synthese bekanntgegeben wurden<sup>2)</sup>.

Die angewandte Reaktionsfolge enthält einige theoretisch interessante Umlagerungen, deren Verlauf wir eingehend diskutierten<sup>1)</sup>. In diesem Zusammenhang soll lediglich nochmals darauf hingewiesen werden, dass während der neuen Synthese zuerst die Asymmetrie an den Ringverknüpfungsstellen 8 und 9 aufgehoben und nachher gleichzeitig wieder eingeführt wird, wobei in sterisch einheitlicher Reaktion die richtigen Konfigurationen an den Ringverknüpfungsstellen (C<sub>8</sub> und C<sub>9</sub>) ausgebildet werden. Diese wichtigen Tatsachen, welche für die Brauchbarkeit des neuen Verfahrens zur Herstellung von 11-Keto-Steroiden entscheidend sind, sollen in der vorliegenden Abhandlung nicht mehr diskutiert, sondern als gegeben betrachtet werden. Im Folgenden beschreiben wir die Resultate weiterer Versuche, welche in der Androstan- und der Cholestan-Reihe erzielt wurden.

<sup>1)</sup> 176. Mitt. H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kuvath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. **34**, 2106 (1951).

<sup>2)</sup> Vgl. dazu die vorläufigen Mitteilungen von E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chemerd, L. M. Aliminosa, R. L. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler, Am. Soc. **73**, 2396 (1951); L. F. Fieser, J. E. Herz & Wei-Yuan Huang, Am. Soc. **73**, 2397 (1951); L. F. Fieser, J. C. Babcock, J. E. Herz, Wei-Yuan Huang & W. P. Schneider, Am. Soc. **73**, 4053 (1951); G. Stork, J. Romo, G. Rosenkranz & C. Djerassi, Am. Soc. **73**, 3546 (1951); C. Djerassi, O. Mancera, G. Stork & G. Rosenkranz, Am. Soc. **73**, 4496 (1951), und R. C. Anderson, R. Budziarek, G. T. Newbold, R. Stevenson & F. S. Spring, Chem. and Ind. **1951**, 1035, in denen ähnliche Synthesen von 11-Keto-Steroiden ohne genauere experimentelle Angaben beschrieben werden.

## A. Versuche in der Androstan-Reihe.

## (Reaktionsschema A)

Als Ausgangsmaterial für die Versuche in der Androstan-Reihe verwendeten wir das  $\Delta^{7,8;9,11}$ - $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-androstadien (I), über dessen Herstellung *K. Heusler & A. Wettstein* gleichzeitig berichten<sup>1)</sup>2). Bei der Oxydation des Diens I mit Phtalmonopersäure in ätherischer Lösung wurde in guter Ausbeute ein Epoxyd gebildet, dem wir auf Grund unserer früheren Versuche in der Ergosterin-Reihe<sup>3)</sup> die Konstitution eines  $\Delta^{7,8}$ - $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-androstens (II) zuschreiben. Bei der Behandlung der Verbindung II mit Bortrifluorid-Ätherkomplex in absolutem Benzol entstand das  $\Delta^{8,9}$ - $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-11-keto-androsten (III), welches gleich wie das entsprechende  $\Delta^{8,9}$ -11-Keton der Ergosterin-Reihe<sup>3)</sup> ein UV.-Absorptionsmaximum bei 252 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,96$  (Fig. A, Kurve 3) aufweist. Allein auf Grund des

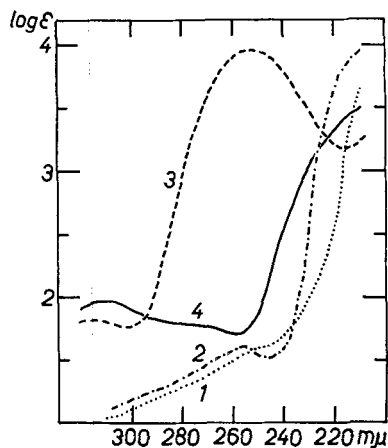


Fig. A.

- Kurve 1:  $\Delta^{7,8}$ - $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-androsten (II).  
 Kurve 2:  $\Delta^{8,9}$ - $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-7 $\xi,11\alpha$ -dioxy-androsten (IV).  
 Kurve 3:  $\Delta^{8,9}$ - $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-11-keto-androsten (III).  
 Kurve 4:  $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-7,11-diketo-8,9 $\alpha$ -oxido-androstan (V).

UV.-Absorptionsspektrums von III ist es jedoch nicht möglich, zwischen der Konstitution eines  $\Delta^{8,9}$ -7-Ketons und des isomeren  $\Delta^{8,9}$ -11-Ketons (III) zu entscheiden. Wir haben aber in der Ergosterin-Reihe festgestellt, dass beim Übergang eines  $\Delta^{7,8}$ -9,11 $\alpha$ -Epoxyds (vgl. II) zum entsprechenden  $\Delta^{8,9}$ -7-Keton eine geringe Verschiebung des Drehungs-

<sup>1)</sup> Helv. **35**, 284 (1952).

<sup>2)</sup> Auch den Herren Dr. *K. Miescher*, und Dr. *G. Anner* möchten wir nochmals für das rege Interesse, welches sie unseren Versuchen entgegenbrachten, sowie für ihre Hilfe bestens danken.

<sup>3)</sup> *H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger*, Helv. **34**, 2106 (1951).

vermögens in negativer Richtung zu beobachten ist ( $\Delta M_D = -167^\circ$ ), während der Übergang zum Isomeren  $\Delta^{8,9}$ -11-Keton von einer grösseren Verschiebung in positiver Richtung ( $\Delta M_D = +598^\circ$ ) begleitet wird<sup>1)</sup>. Die Verschiebung des molekularen Drehungsvermögens beim Übergang von II in III beträgt  $+617^\circ$ .

Über die Umlagerung von  $\Delta^{7,8,9,11\alpha}$ -Epoxyden der Steroid-Reihe (vgl. Formel II) zu den entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten 11-Ketonen (vgl. Formel III) mit anderen Reagenzien als Bortrifluorid-Ätherkomplex, sowie über die Reduktion dieser Verbindungen werden wir in einer späteren Abhandlung berichten.

Wird das Epoxyd II mit verd. Schwefelsäure in Dioxan-Lösung bei Zimmertemperatur behandelt, so entsteht das  $\Delta^{8,9}$ - $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy- $7\xi,11\alpha$ -dioxy-androsten (IV), welches bei der Oxydation mit überschüssiger Chromsäure in Eisessig-Lösung als Hauptprodukt der Reaktion das  $7,11$ -Diketo- $8,9\alpha$ -epoxyd V liefert. In den Mutterlaugen dieser Verbindung (V) konnte auf Grund des UV.-Absorptionsspektrums ( $\lambda_{\max} = 272 \text{ m}\mu$ ) das  $\Delta^{8,9}$ - $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy- $7,11$ -diketo-androsten nachgewiesen werden, welches wir jedoch nicht in reiner Form isolierten.

Die Reduktion des  $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy- $7,11$ -diketo- $8,9\alpha$ -oxido-androstans (V) mit Zink in Eisessig-Lösung führte in glatter Reaktion zum  $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy- $7,11$ -diketo-androstan (VI), in welchem sich die Keto-Gruppe in Stellung 7 über das 7-Mono-äthylendithioketal VII und dessen reduktive Entschwefelung in Dioxan-Lösung selektiv entfernen liess. Auf diesem Wege entstand das gesuchte Endprodukt unserer Reaktionsfolge in der Androstan-Reihe, das  $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-11-keto-androstan (VIII) vom Smp.  $154^\circ$ . Diese Verbindung ist wahrscheinlich identisch mit einem von *M. Steiger & T. Reichstein*<sup>2)</sup> durch Reduktion des  $3,11,17$ -Tri keto-androstans (IX) mit Raney-Nickel und anschliessender Acetylierung bereiteten Diacetoxy-keton vom Smp.  $162\text{--}163^\circ$ . Einen gleichen Unterschied der Smp. zeigten das Verseifungsprodukt von VIII, das Keto-diol VIIIa (Smp.  $236,5^\circ$ ) und das bei  $248^\circ$  schmelzende Hydrierungsprodukt von IX<sup>2)</sup>. Eine eindeutige Verknüpfung unserer partialsynthetisch gewonnenen 11-Keto-Steroide VIII und VIIIa mit der Verbindung IX und damit auch mit den natürlichen 11-Keto-Steroiden<sup>3)</sup> gelang erst durch Oxydation des Keto-diols VIIIa mit Chromsäure zum Triketon IX. Das so gewonnene Präparat erwies sich nun in allen seinen Eigenschaften mit der von *T. Reichstein* erstmals beschriebenen Verbindung als identisch<sup>2)4)</sup>.

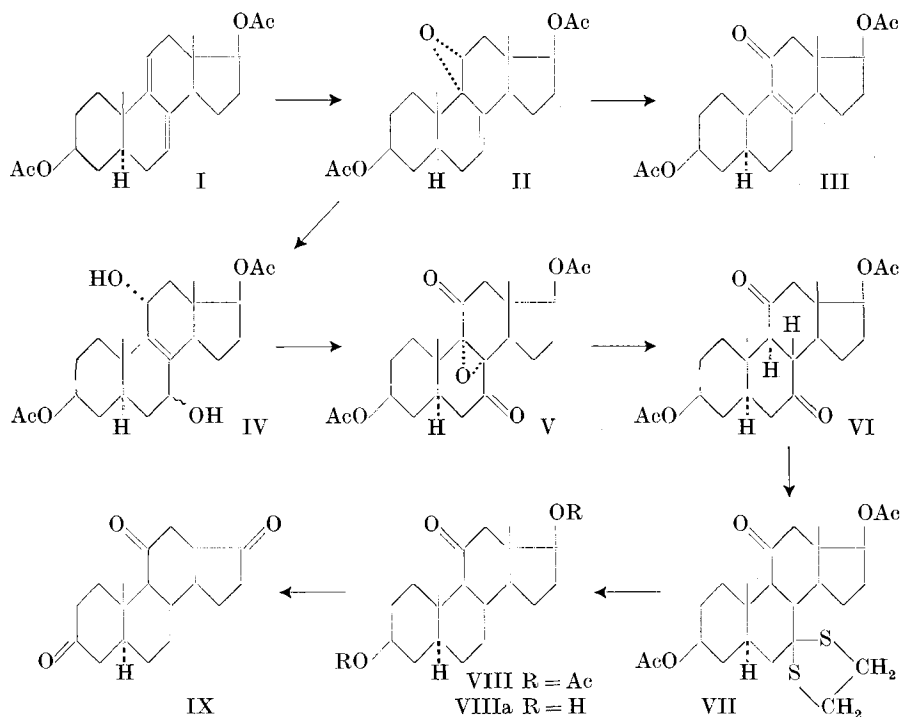
<sup>1)</sup> *H. Hüssler, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. 34, 2106 (1951).*

<sup>2)</sup> *M. Steiger & T. Reichstein, Helv. 20, 817 (1937), vgl. auch J. von Euw & T. Reichstein, Helv. 25, 988 (1942).*

<sup>3)</sup> Die Verbindung IX stellt ein Abbauprodukt von z. B. *Reichstein's* Substanzen M und Fa (nach *Kendall* F und E) dar. Vgl. dazu die Übersicht von *T. Reichstein & C. W. Shoppee* in „Vitamins and Hormones“, Vol. I, S. 370, Academic Press Inc. Publishers, New York 1943.

<sup>4)</sup> *Helv. 19, 402, 979 (1936).*

## Reaktionsschema A.



## B. Versuche in der Cholestan-Reihe.

## (Reaktionsschema B)

Die in dieser Reihe als Ausgangsmaterial verwendeten  $\Delta^{7,8:9,11}$ -Diene XI und XIa wurden aus  $\Delta^{5,6:7,8}$ - $3\beta$ -Benzoxy-cholestadien (Dehydro-cholesterin-benzoat)<sup>1) 2)</sup> durch dessen Hydrierung mit *Raney*-Nickel in ätherischer Lösung zum  $\Delta^{7,8}$ - $3\beta$ -Benzoxy-cholesten (Xa) und anschließende Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat bereitet. Im Falle des Dien-acetats XI wurde auf der Stufe des  $\Delta^{7,8}$ - $3\beta$ -Benzoxy-cholestens<sup>3)</sup> die Ester-Gruppierung (C<sub>3</sub>) verseift, der freie Alkohol acetyliert und das erhaltene Acetat X dehydriert.

In den bisher beschriebenen 3 Versuchsreihen haben wir, ausgehend von den  $\Delta^{7,8:9,11}$ -Dienen (vgl. z. B. Formel XI), die entsprechenden 11-Keto-Steroide (vgl. Formel XVII) über 5 Zwischenprodukte bereitet, die meistens in reiner Form isoliert wurden. In der Cholestan-Reihe (vgl. dazu das Reaktionsschema B) versuchten wir nun, das Verfahren präparativ einfacher zu gestalten, indem wir auf die Isolierung der Zwischenprodukte XII, XIII und XIV verzichteten.

<sup>1)</sup> A. Windaus, H. Lettré & Fr. Schenck, A. 520, 98 (1935).

<sup>2)</sup> Bereitet nach der Vorschrift von L. F. Fieser, M. Fieser & R. N. Chakravarti, Am. Soc. 71, 2226 (1949).

<sup>3)</sup> Fr. Schenck, K. Buchholz & O. Wiese, B. 69, 2696 (1936).

Wir gelangten so, ausgehend vom  $\Delta^{7,8;9,11}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-cholestadien (XI), zum 3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-cholestan (XV), in welchem die Keto-Gruppe in der Stellung 7 wiederum über das entsprechende Schwefel-Derivat XVI entfernt wurde, wobei das gesuchte Endprodukt, das 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-cholestan (XVII), entstand. Wir haben jedoch auch in dieser Reihe sämtliche Zwischenprodukte der Synthese zur Kontrolle in reiner Form isoliert.

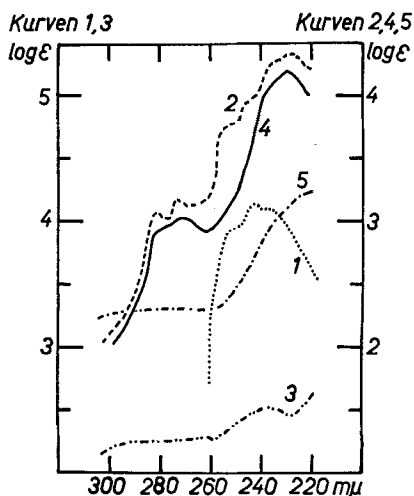


Fig. B.

- Kurve 1:  $\Delta^{7,8;9,11}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-cholestadien (XI).  
 Kurve 2:  $\Delta^{7,8;9,11}$ -3 $\beta$ -Benzoxy-cholestadien (XIa).  
 Kurve 3:  $\Delta^{7,8}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholesten (XII).  
 Kurve 4:  $\Delta^{7,8}$ -3 $\beta$ -Benzoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholesten (XIIa).  
 Kurve 5: 3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-8,9 $\alpha$ -oxido-cholestan (XIV).

In Übereinstimmung mit der angenommenen Konstitution stehen die IR.-Absorptionsspektren der Verbindungen XII, XIII, XV und XVII, welche in der Fig. C abgebildet sind<sup>1)</sup>.

Nachdem nun das von uns vorgeschlagene<sup>2)</sup> und entwickelte<sup>3)</sup> Verfahren zur Herstellung von 11-Keto-Steroiden in 4 verschiedenen Versuchsreihen mit Erfolg durchgeführt werden konnte, sollen in folgenden Abhandlungen mehr theoretische Probleme sowie neue Varianten dieser Synthese behandelt werden.

<sup>1)</sup> Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Hrn. A. Hübscher in Nujol-Paste mit einem Baird-, „double-beam“-Spektrographen aufgenommen. Herrn P.-D. Dr. Hs. H. Günthard danken wir für die Diskussion dieser Spektren.

<sup>2)</sup> W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 33, 1893 (1950).

<sup>3)</sup> H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. 34, 2106 (1951).

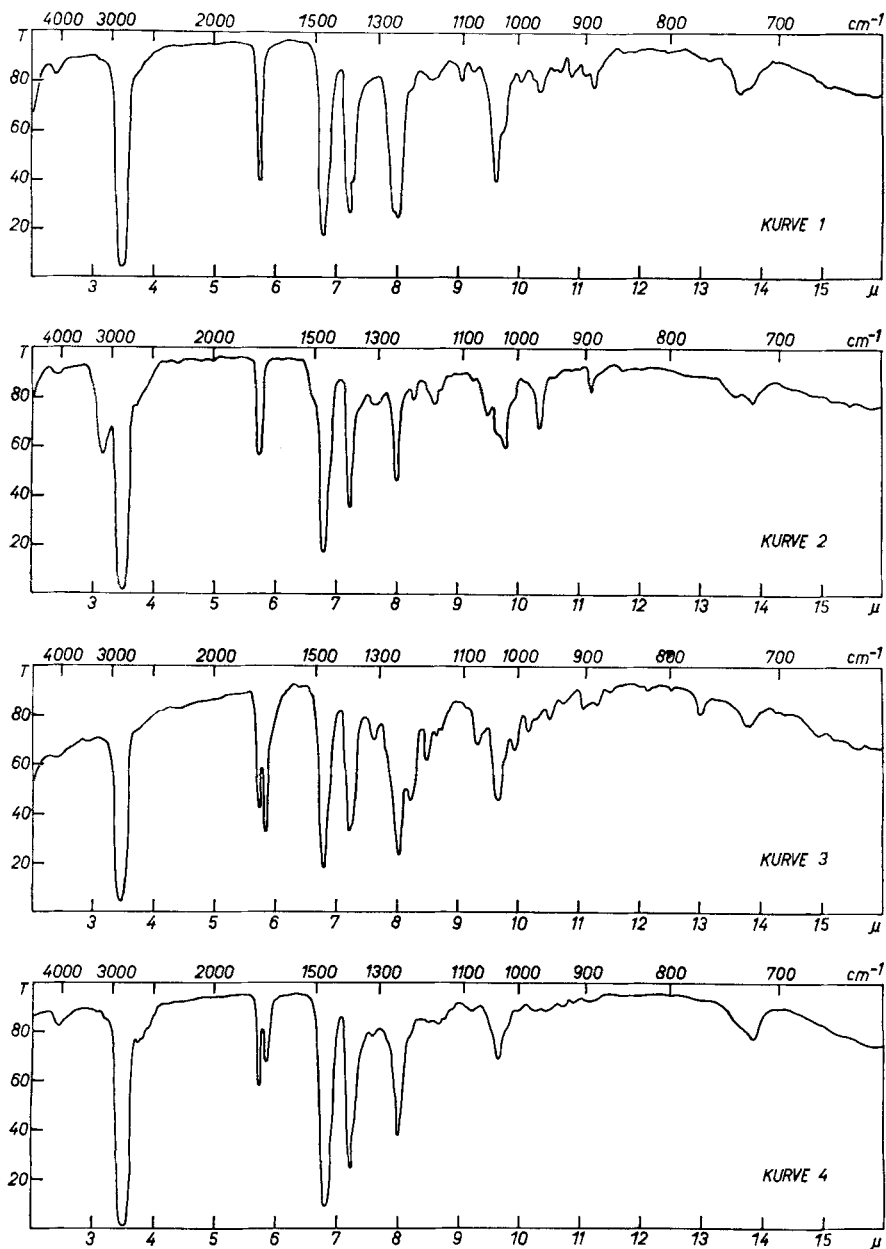


Fig. C.

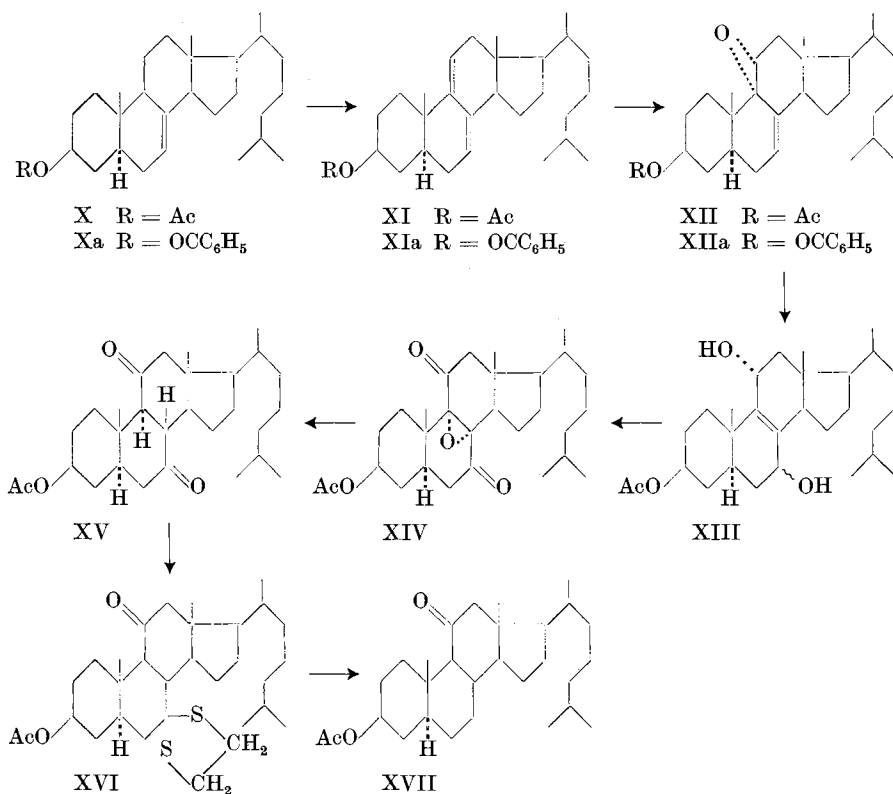
Kurve 1:  $\Delta^{7,8}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholesten (XII).

Kurve 2:  $\Delta^{8,9}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\xi$ ,11 $\alpha$ -dioxy-cholesten (XIII).

Kurve 3: 3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-cholestan (XV).

Kurve 4: 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-cholestan (XVII).

## Reaktionsschema B.



H. H. und O. J. danken der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

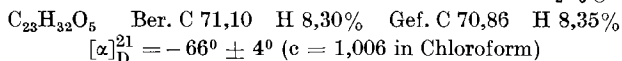
## A. Versuche in der Androstan-Reihe.

$\Delta^{7,8}$ - $3\beta$ , $17\beta$ -Diacetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-androsten (II). 3,325 g  $\Delta^{7,8}$ ;  $9,11$ - $3\beta$ , $17\beta$ -Diacetoxy-androstadien (I)<sup>2)</sup> vom Smp. 123–125° wurden in 30 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst und bei 5° mit 30,9 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Lösung von Phtalmonopersäure, enthaltend 0,000321 Äquivalente aktiven Sauerstoff pro cm<sup>3</sup>, versetzt. Die Lösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Tage bei 5° und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Titration der Lösung mit Natriumthiosulfat zeigte, dass ungefähr 90% der Persäure verbraucht waren. Dann wurde von der ausgeschiedenen Phtalsäure abfiltriert und mit 250 cm<sup>3</sup> Äther nachgewaschen. Das Filtrat wurde zweimal mit je 50 cm<sup>3</sup> 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und anschliessend die wässrigen Auszüge jeweils einmal mit Äther nachextrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der vereinigten Ätherlösungen erhielt man 3,485 g eines farblosen Öls, das aus Äther umgelöst 1,52 g  $\Delta^{7,8}$ - $3\beta$ , $17\beta$ -Diacetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-androsten (II) lieferte.

<sup>1)</sup> Die Smp. wurden im evakuierten Röhrchen im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert.

<sup>2)</sup> K. Heusler & A. Wettstein, *Helv.* **35**, 284 (1952).

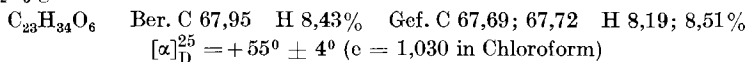
Zur Analyse wurde eine Probe aus Äther umkristallisiert. Die reine Substanz schmolz bei 152—153,5<sup>0</sup> und wurde im Hochvakuum bei 60<sup>0</sup> über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



In Feinsprit-Lösung zeigte dieses Präparat lediglich eine Endabsorption bei 210 m $\mu$  (Fig. A, Kurve 1).

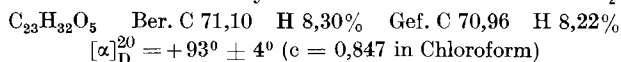
*1<sup>8</sup>, 9-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\xi$ , 11 $\alpha$ -dioxy-androsten (IV)*. 500 mg *1<sup>7</sup>, 8-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-9, 11 $\alpha$ -oxido-androsten (II)* vom Smp. 149—151<sup>0</sup> wurden in 15 cm<sup>3</sup> reinem Dioxan gelöst, 10 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt und die schwach trübe Lösung mit 0,75 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure versetzt und gut umgeschüttelt. Nach 15 Min. goss man die nunmehr völlig klare Lösung in einen mit 20 cm<sup>3</sup> 0,25-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 75 cm<sup>3</sup> Chloroform beschiedenen Scheidetrichter und schüttelte sofort gut durch. Die wässrige Lösung wurde abgetrennt und die Chloroformschicht noch zweimal mit Wasser gewaschen und anschliessend alle wässrigen Auszüge je einmal mit Chloroform nachextrahiert. Die vereinigten Chloroform-Lösungen wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 525 mg eines weissen kristallinen Rückstandes vom Smp. 180—200<sup>0</sup> (Sintern ab 176<sup>0</sup>).

Zur Analyse wurde eine Probe aus Aceton mehrmals umkristallisiert. Das reine, in langen filzigen Nadeln kristallisierende *1<sup>8</sup>, 9-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\xi$ , 11 $\alpha$ -dioxy-androsten* schmolz bei 208—210<sup>0</sup> (Sintern ab 206<sup>0</sup>) und wurde zur Analyse bei 60<sup>0</sup> im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



Im UV.-Spektrum zeigte die Substanz nur Endabsorption bei 210 m $\mu$  (Fig. A, Kurve 2).

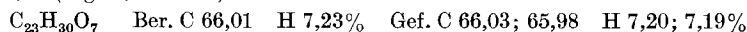
*1<sup>8</sup>, 9-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-11-keto-androsten (III)*. 100 mg *1<sup>7</sup>, 8-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-9, 11 $\alpha$ -oxido-androsten (II)* vom Smp. 149—151<sup>0</sup> löste man in 2,5 cm<sup>3</sup> abs. Benzol, gab einen Tropfen frisch destillierten Bortrifluorid-Ätherkomplex zu und liess 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde mit 50 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt und mit Wasser, Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden so 100 mg eines kristallisierten Rohproduktes erhalten, das aus Methanol und Äther-Hexan umkristallisiert wurde. Das reine *1<sup>8</sup>, 9-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-11-keto-androsten (III)* schmolz bei 177,5—179<sup>0</sup> und wurde zur Analyse bei 80<sup>0</sup> im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



In alkoholischer Lösung zeigte die Substanz im UV.-Spektrum ein Maximum bei 252 m $\mu$ , log  $\epsilon = 3,96$  (Fig. A, Kurve 3).

*3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-7, 11-diketo-8, 9 $\alpha$ -oxido-androstan (V)*. 690 mg *1<sup>8</sup>, 9-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\xi$ , 11 $\alpha$ -dioxy-androsten (IV)* wurden bei 15<sup>0</sup> mit einer Lösung von 500 mg Chromsäure in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Die Mischung liess man nach Zugabe von 10 Tropfen 2-n. Schwefelsäure über Nacht bei 15<sup>0</sup> stehen. Dann wurden 5 cm<sup>3</sup> Methanol und 5 cm<sup>3</sup> Wasser zugefügt und nach 2 Std. mit 500 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt und mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 583 mg neutrales Oxydationsprodukt in Form eines gelben Öls, aus dem durch Kristallisation aus Methanol rohes, kristallisiertes *3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-7, 11-diketo-8, 9 $\alpha$ -oxido-androstan (V)* isoliert wurde.

Zur Analyse wurde eine Probe aus Äthanol umkristallisiert. Die reine Substanz schmolz bei 171—172<sup>0</sup> und zeigte in äthanolischer Lösung im UV.-Absorptionsspektrum eine Schulter bei 280 m $\mu$ , log  $\epsilon = 1,80$  und ein schwaches Maximum bei 310 m $\mu$ , log  $\epsilon = 1,96$  (Fig. A, Kurve 4).



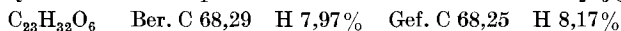
Die gelb gefärbten Mutterlaugen wiesen im UV.-Spektrum ein Maximum bei 272 m $\mu$  auf, das dem *1<sup>8</sup>, 9-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-7, 11-diketo-androsten* zugeschrieben werden kann<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Vgl. Helv. **34**, 2106 (1951).



*3β,17β-Diacetoxy-7,11-diketo-androstan (VI)*. 50 mg rohes *3β,17β-Diacetoxy-7,11-diketo-8,9-α-oxido-androstan (V)* wurden in 6 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 180 mg Zinkstaub versetzt, die Mischung langsam zum Sieden erhitzt und 1 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde vom überschüssigen Zinkstaub abfiltriert und mit 50 cm<sup>3</sup> Äther nachgewaschen. Der Eisessig wurde durch Waschen mit Wasser entfernt, die ätherische Lösung getrocknet und eingedampft. In dieser Weise erhielten wir 50 mg eines kristallisierten Rückstandes, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther das reine *3β,17β-Diacetoxy-7,11-diketo-androstan (VI)* vom Smp. 214—215° lieferte.

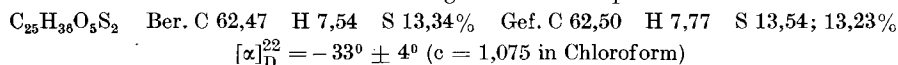
Zur Analyse wurde das Präparat bei 80° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



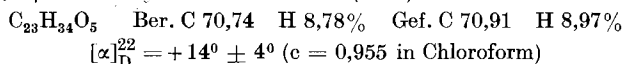
In analoger Weise erhielten wir aus 540 mg rohem gelb gefärbtem, neutralem Oxydationsprodukt V durch Behandeln mit 1,5 g Zinkstaub in 40 cm<sup>3</sup> Eisessig nach üblicher Aufarbeitung 492 mg eines teilweise kristallisierten, farblosen Rohproduktes, aus dem 207 mg reines *3β,17β-Diacetoxy-7,11-diketo-androstan (VI)* isoliert wurden.

*7-Mono-äthylendithioketal VII des 3β,17β-Diacetoxy-7,11-diketo-androstans (VI)*. 230 mg *3β,17β-Diacetoxy-7-11-diketo-androstan (VI)* wurden in 4,0 cm<sup>3</sup> Äthylendithiol gelöst, auf 0° abgekühlt und unter CaCl<sub>2</sub>-Verschluss stark gerührt, während ein kräftiger Strom trockenes Chlorwasserstoffgas über die Lösung geleitet wurde. Nach 1 Std. verdampfte man bei 0° das gelöste Chlorwasserstoffgas und bei erhöhter Temperatur das überschüssige Äthylendithiol im Vakuum. Der kristallisierte Rückstand lieferte nach dem Umlösen aus Methanol 271 mg des *7-Mono-äthylendithioketals VII* vom Smp. 193—196°.

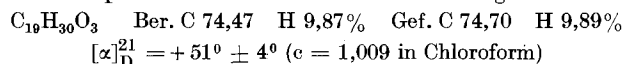
Zur Analyse gelangte ein mehrmals aus Methanol umkristallisiertes, bei 203—204° schmelzendes und bei 60° im Hochvakuum getrocknetes Präparat.



*3β,17β-Diacetoxy-11-keto-androstan (VIII)*. 270 mg *7-Mono-äthylendithioketal VII* des *3β,17β-Diacetoxy-7,11-diketo-androstans (VI)* wurden in 5 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit einer aus 10 g *Raney*-Legierung hergestellten Suspension von *Raney*-Katalysator W 2<sup>1)</sup> versetzt und mit weiteren 10 cm<sup>3</sup> Dioxan verdünnt. Dann wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. bei 110° Badtemperatur gekocht, abgekühlt, vom Katalysator abfiltriert und gut mit Benzol nachgewaschen. Nach dem Eindampfen des Filtrates im Vakuum blieben 190 mg eines kristallisierten Rückstandes zurück, der aus Äther-Pentan ungelöst wurde. Das reine *3β,17β-Diacetoxy-11-keto-androstan (VIII)* schmolz bei 153—154°<sup>2)</sup>.



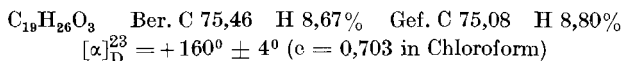
*3β,17β-Dioxy-11-keto-androstan (VIIIa)*. 135 mg rohes *3β,17β-Diacetoxy-11-keto-androstan (VIII)* wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit einer Lösung von 100 mg Kaliumhydroxyd in 1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 20 Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurde mit 70 cm<sup>3</sup> Chloroform verdünnt und mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Chloroform-Lösung hinterliess nach dem Trocknen und Eindampfen im Vakuum 130 mg eines halbfesten Rückstandes, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton das *3β,17β-Dioxy-11-keto-androstan (VIIIa)* vom Smp. 235,5—236,5°<sup>2)</sup> lieferte. Zur Analyse wurde das Präparat 16 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.



<sup>1)</sup> R. Mazingo, Org. Synth. **21**, 15 (1941).

<sup>2)</sup> M. Steiger & T. Reichstein, Helv. **20**, 817 (1937), beschreiben ein durch Reduktion von 3,11,17-Triketo-androstan mit *Raney*-Nickel hergestelltes *3β,17β-Dioxy-11-keto-androstan* vom Smp. 247—248°, das zu einem *3β,17ξ-Diacetoxy-11-keto-androstan* vom Smp. 162—163° acetyliert wurde. Möglicherweise sind die hier beschriebenen Substanzen identisch mit diesen bekannten Verbindungen.

3,11,17-Triketo-androstan (IX). 72 mg der aus den Mutterlaugen der obigen Verseifung gewonnenen Substanz (VIIIa) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 40 mg Chromtrioxyd in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig 22 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 72 mg eines schwach gelben Rohproduktes, das in einer Mischung von 0,8 cm<sup>3</sup> Hexan und 0,8 cm<sup>3</sup> Benzol an 2 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Aus den Benzol-Hexan-(1:1)- und Benzol-Fractionen wurden insgesamt 43 mg der rohen kristallisierten Substanz IX isoliert, die nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Pentan bei 174,5—176° schmolz. Zur Analyse wurde das Präparat 17 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

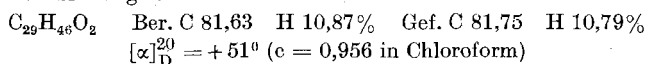


Bei der Bestimmung des Misch-Smp. mit 3,11,17-Triketo-androstan (IX) vom Smp. 180,5—181,2<sup>1)</sup> wurde keine Depression beobachtet.

### B. Versuche in der Cholestan-Reihe.

$\Delta^{7,8;9,11}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-cholestadien (XI)<sup>2)</sup>. 1,15 g  $\Delta^{7,8}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-cholesten (X)<sup>3)</sup> wurden in 16 cm<sup>3</sup> reinem Chloroform gelöst, bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 2,19 g Quecksilber(II)-acetat in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 5 Std. im Dunkeln unter zeitweisem Umschwenken aufbewahrt. Vom ausgeschiedenen Quecksilber(I)-acetat wurde abfiltriert, die Lösung mit Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Schicht wurde viermal mit Wasser, anschliessend wiederholt mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (1,23 g) wurde in Benzol gelöst und durch eine mit Benzol bereitete Säule von 20 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) filtriert. Die ersten Eluate (100 cm<sup>3</sup>) lieferten 1,12 g eines kristallisierten Rückstandes, der aus Äther-Methanol 710 mg feine Nadeln vom Smp. 114—115° ergab.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Äther-Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Mit Tetranitromethan färbt sich die Verbindung rotbraun.



In Feinsprit-Lösung zeigt das Dien XI im UV. ein Absorptionsmaximum bei 244 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 4,18 (Fig. B, Kurve 1).

$\Delta^{7,8;9,11}$ -3 $\beta$ -Benzoxy-cholestadien (XIa)<sup>4)</sup>. 4,1 g  $\Delta^{7,8}$ -3 $\beta$ -Benzoxy-cholesten (Xa)<sup>5)</sup>, hergestellt durch Hydrierung von  $\Delta^{5,6;7,8}$ -3 $\beta$ -Benzoxy-cholestadien<sup>7)</sup> mit Raney-Nickel in ätherischer Lösung, wurden in 58 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und in gleicher Weise wie beim Acetat X beschrieben, mit 7,8 g Quecksilber(II)-acetat in 180 cm<sup>3</sup> Eisessig dehydriert und aufgearbeitet. Das durch Aluminiumoxyd filtrierte Rohprodukt lieferte, aus Aceton-Methanol umkristallisiert, 2,5 g Prismen vom Smp. 132,5—133,5°.

<sup>1)</sup> Vgl. u.a. *J. von Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 988 (1942), die für diese Verbindung eine Drehung von  $+152^{\circ} \pm 2^{\circ}$  angeben. Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* danken wir für die Überlassung einer Probe dieser Substanz.

<sup>2)</sup> *A. Windaus, O. Linsert & H. J. Eckhardt*, *A.* **534**, 22 (1938).

<sup>3)</sup> *Fr. Schenck, K. Buchholz & O. Wiese*, *B.* **69**, 2696 (1936). Vgl. auch *O. Wintersteiner & M. Moore*, *Am. Soc.* **65**, 1503, 1507 (1943), sowie *W. Buser*, *Helv.* **30**, 1379 (1947).

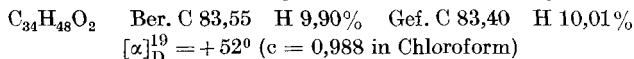
<sup>4)</sup> Den Herren Dr. *Armin Meyer* und *E. Behringer* danken wir für die Bereitung einer grösseren Menge der Verbindung X. Dr. *Meyer* hat ferner die orientierenden Versuche zur Herstellung des Diens XI durchgeführt.

<sup>5)</sup> Diese Verbindung wurde kürzlich von *L. F. Fieser, J. E. Herz & Wei-Yuan-Huang*, *Am. Soc.* **73**, 2397 (1951), in einer vorläufigen Mitteilung beschrieben.

<sup>6)</sup> *Fr. Schenck, K. Buchholz & O. Wiese*, *B.* **69**, 2696 (1936).

<sup>7)</sup> Hergestellt nach der Vorschrift von *L. F. Fieser, M. Fieser & R. N. Chakravarti*, *Am. Soc.* **71**, 2226 (1949).

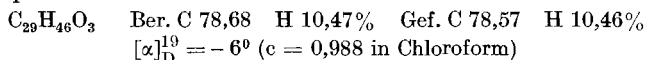
Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton-Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 4 Tage bei Zimmertemperatur getrocknet.



In Petroläther-Lösung zeigt das Dien-benzoat XIa ein UV.-Absorptionsspektrum mit einem Hauptmaximum bei 228 m $\mu$  [log  $\epsilon$  = 4,30] mit Nebenmaxima bei 225, 234, 250, 272 und 280 m $\mu$  (Fig. B, Kurve 2).

$\Delta^{7,8}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholesten (XII). 1 g  $\Delta^{7,8}; 9,11$ -3 $\beta$ -Acetoxy-cholestadien (XI) wurde in 35 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst und mit 5,8 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Phtalmonopersäure-Lösung (enthaltend 7,12 mg akt. „O“/cm<sup>3</sup>) bei 0° versetzt. Die Reaktionsmischung liess man 24 Std. bei 0° und anschliessend 48 Std. bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Der Ansatz wurde dann in einen mit Äther und wässrigem Natriumhydrogencarbonat beschickten Scheidetrichter gegossen, die ätherische Lösung zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther bei 27° im Wasserstrahlvakuum verdampft. Das erhaltene Rohprodukt (1,0 g) färbte sich mit Tetranitromethan rein gelb. Aus Aceton-Wasser lieferte es Platten (570 mg) vom Smp. 120–128°.

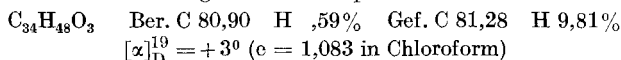
Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton-Wasser, dann einmal aus Aceton-Methanol umkristallisiert und anschliessend 16 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet, Smp. 135–136°.



In Feinsprit-Lösung weist das Präparat im UV. lediglich eine Endabsorption bei 220 m $\mu$  auf (Fig. B, Kurve 3).

$\Delta^{7,8}$ -3 $\beta$ -Benzoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholesten (XIIa). 1,0 g  $\Delta^{7,8}; 9,11$ -3 $\beta$ -Benzoxy-cholestadien (XIa) wurde in 35 cm<sup>3</sup> Äther mit 5,06 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Phtalmonopersäure-Lösung (enthaltend 7,12 mg akt. „O“/cm<sup>3</sup>) wie beim Acetat-dien XI beschrieben, oxydiert. Das Rohprodukt (1,025 g) lieferte aus wenig Aceton 744 mg Platten vom Smp. 146–150°.

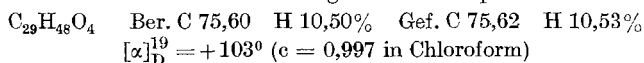
Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend 16 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Smp. 152–154°.



In Feinsprit-Lösung weist diese Substanz lediglich eine für Benzoate charakteristische UV.-Absorptionskurve mit Maxima bei 229 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,18) und bei 272 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3,03) auf (Fig. B, Kurve 4).

$\Delta^{8,9}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\xi$ ,11 $\alpha$ -dioxy-cholesten (XIII). 165 mg rohes, nicht umkristallisiertes  $\Delta^{7,8}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholesten (XII) wurden in 55 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure unter Umschwenken versetzt und anschliessend 10 Min. stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in einen mit Äther und Natriumhydrogencarbonat-Lösung beschickten Scheidetrichter eingerührt, die ätherische Schicht dreimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsprodukt wurde mit wenig Aceton bespritzt, worauf sich feine Nadeln ausbildeten. Diese wurden abgenutzt und lieferten aus Dioxan-Wasser umkristallisiert 58 mg rohes Diol XIII vom Smp. 190–193°.

Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 16 Std. bei 60° getrocknet. Smp. 241–243°.

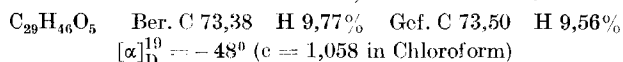


In Feinsprit-Lösung zeigt dieses Präparat lediglich eine UV.-Endabsorption bei 220 m $\mu$ .

Bei der Wiederholung dieses Ansatzes mit 200 mg reinem, kristallisiertem Oxyd XII wurden 109 mg reines En-diol XIII erhalten.

*3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-8,9 $\alpha$ -oxido-cholestan (XIV)*. 500 mg rohes  $\Delta^8,9$ -*3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\xi$ ,11 $\alpha$ -dioxy-cholesten (XIII)* wurden unter Eiskühlung mit 120 cm<sup>3</sup> einer Chromsäure-Eisessig-Lösung versetzt, die 1,02 mg akt. „O“/cm<sup>3</sup> und insgesamt 0,5 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure enthielt. Das Oxydationsgemisch wurde gut durchgerührt und 16 Std. bei 20° aufbewahrt. Anschliessend wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit Methanol zerstört, die Reaktionslösung in Wasser eingerührt und schliesslich in Äther aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 502 mg eines amorphen Produktes, das im UV. lediglich eine Endabsorption bei 220 m $\mu$  aufwies. Das Präparat wurde an einer Säule von 16 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) chromatographisch gereinigt, wobei die ersten Benzol-Eluate 76 mg des Oxido-diketons XIV ergaben.

Zur Analyse wurde eine Probe einmal aus Methanol-Wasser, dann zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 60° 16 Std. getrocknet. Smp. 108—109°. Mit Tetranitromethan versetzt, färbt sich diese Substanz nicht.

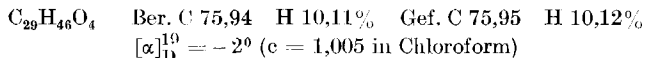


In Feinsprit-Lösung zeigt dieses Präparat eine breite Bande zwischen 270—300 m $\mu$ , log  $\epsilon = 2,1$  (Fig. B, Kurve 5).

Bei einer analog durchgeführten Oxydation mit 109 mg reinem En-diol XIII wurden durch Kristallisation des erhaltenen Rohproduktes 48 mg des Oxido-diketons XIV erhalten.

*3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-cholestan (XV)*. Bei der präparativen Bereitung dieses Diketons XV wurde auf die Isolierung der Zwischenstufen XII bis XIV verzichtet. Ausgehend von 1,2 g Dien-acetat XI wurden 1,3 g rohes Oxido-diketon XIV erhalten, welches in 130 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst mit 1 g Zinkstaub versetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 30 Min. zum Sieden erhitzt und dann 25 Min. am Rückfluss gekocht, wobei in gleichen Zeitabständen 5 Portionen von je 800 mg Zinkstaub zugegeben wurden. Nach Filtration wurde die Lösung in Äther aufgenommen, die ätherische Schicht viermal mit Wasser, dann mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das amorphe Rohprodukt wurde an einer Säule von 40 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) chromatographisch gereinigt, wobei die mittleren Petrol-äther-Benzol-(4:1)-Fraktionen (400 cm<sup>3</sup>) 257 mg kristallisiertes Diketon XV lieferten.

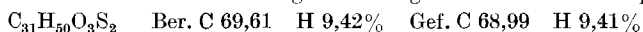
Zur Analyse wurde eine Probe fünfmal aus Aceton-Wasser umkristallisiert und anschliessend 7 Tage bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Feine Nadeln vom Smp. 169—170°.



Bei einer analog durchgeführten Reduktion von 34 mg reinem Oxido-diketon XIV wurden nach zweimaligem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton-Wasser 24 mg reines Diketon XV erhalten.

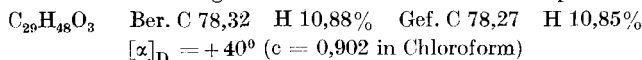
*7-Mono-äthylendithioketal XVI des 3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-cholestans (XV)*. 220 mg kristallisiertes *3 $\beta$ -Acetoxy-7,11-diketo-cholestan (XV)* wurden in 5,5 cm<sup>3</sup> Äthylendithioglykol gelöst und durch die Lösung während 1 Std. bei 0° ein trockener Chlorwasserstoffstrom geleitet. Anschliessend wurde der Chlorwasserstoff im Vakuum bei Zimmertemperatur grösstenteils abgesogen und dann in der Wärme das überschüssige Äthylendithiol entfernt. Der kristallisierte Rückstand wurde mit Methanol verrieben und filtriert. Die festen Anteile lieferten aus Chloroform-Methanol umgelöst 155 mg gut ausgebildete Nadeln, die bei 159° sinterten, sich bei 161—163° umwandeln, um definitiv bei 183—185° zu schmelzen.

Zur Analyse gelangte ein zweimal aus Chloroform-Methanol umkristallisiertes Präparat, welches im Hochvakuum 6 Tage bei 70° getrocknet wurde. Smp. 190—191°.



*3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-cholestan (XVII)*. Zu einer aus 5 g *Raney*-Legierung frisch bereiteten Suspension von *Raney*-Nickel in 20 cm<sup>3</sup> Dioxan gab man 102 mg 7-Mono-äthylendithioketal XVI, gelöst in 5 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan und erhitzte die Mischung 3 Std. am Rückfluss. Anschliessend wurde die Lösung vom Nickel abfiltriert und dieses gut mit Benzol

nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, der kristallisierte Rückstand (86 mg) zur Analyse zweimal aus Methanol umgelöst und anschliessend im Hochvakuum 16 Std. bei 40° getrocknet. Feine Nadeln vom Smp. 116–117°.



Die Analysen wurden im Mikrolaboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel (Leitung Dr. *H. Gysel*) und in der mikroanalytischen Abteilung des *organisch-chemischen Laboratoriums der ETH*. (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Als Ergänzung zu unserer kürzlich veröffentlichten Arbeit „Ein neuer Weg zur Synthese von 11-Keto-Steroiden“ (l. c.) geben wir in der vorliegenden Mitteilung weitere Resultate bekannt, die in der Androstan- und der Cholestan-Reihe erzielt wurden. Die Endprodukte dieser Versuche sind das 3,11,17-Triketo-androstan (IX) und das 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-cholestan (XVII).

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, Pharmazeutische Abteilung, und Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 38. Isolierung von Vitamin B<sub>12</sub> aus Leberextrakt sowie aus Rückständen der Streptomycinfabrikation.

Versuche mit Vitamin B<sub>12</sub>. III. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **O. Schindler** und **T. Reichstein**.

(14. XII. 51.)

Die Isolierung von Vitamin B<sub>12</sub> aus Leber ist von *Rickes* und Mitarb.<sup>2)</sup>, *Smith*<sup>3)</sup>, *Wijmenga* und Mitarb.<sup>4)</sup> und *Ellis* und Mitarb.<sup>5)</sup>, die Isolierung aus Rückständen der Streptomycin-Fabrikation und andern Gärlosungen von *Rickes* und Mitarb.<sup>6)</sup>, *Pierce* und Mitarb.<sup>7)</sup>,

<sup>1)</sup> 2. Mitt.: *O. Schindler*, *Helv.* **34**, 1356 (1951).

<sup>2)</sup> *E. L. Rickes*, *N. G. Brink*, *F. R. Koniuszy*, *Th. R. Wood* & *K. Folkers*, *Science* **107**, 396 (1948).

<sup>3)</sup> *E. L. Smith*, *Nature* **161**, 638 (1948); **162**, 144 (1948); *K. H. Fantes*, *J. E. Page*, *L. F. J. Parker* & *E. L. Smith*, *Proc. Royal Soc. London*, **136**, B, 592 (1949).

<sup>4)</sup> *H. G. Wijmenga*, *J. Lens* & *A. Middlebeek*, *Chem. Weekblad* **45**, 342 (1949).

<sup>5)</sup> *B. Ellis*, *V. Petrow* & *G. F. Snook*, *J. Pharm. Pharmacol.* **1**, 60 (1949).

<sup>6)</sup> *E. L. Rickes*, *N. G. Brink*, *F. R. Koniuszy*, *T. R. Wood* & *K. Folkers*, *Science* **108**, 634 (1948).

<sup>7)</sup> *J. V. Pierce*, *A. C. Page*, *E. L. R. Stokstad* & *T. H. Jukes*, *Am. Soc.* **71**, 2952 (1949).