

## 52. Über Steroide.

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

### Zur Herstellung von 11-Keto-Derivaten aus im Ring C unsubstituierten Steroiden

von K. Heusler und A. Wettstein.

(23. I. 53.)

In letzter Zeit haben Verfahren zur Einführung von Sauerstoff in 11-Stellung von im Ring C unsubstituierten Steroiden grosses Interesse gefunden. Ausser den biochemischen Oxydationsmethoden sind verschiedene Reaktionsreihen beschrieben worden, die eine solche Sauerstoff-Funktion auf rein chemischem Wege einzuführen vermögen. Unter diesen schien vor allem die Synthese ausgehend von Steroid-7;9,11-dienen über  $\Delta^{7-9,11\alpha}$ -Epoxyde und  $\Delta^{8-11}$ -Ketosteroide wegen der geringen Stufenzahl wertvoll. Die dabei erfolgende Umlagerung der Epoxyde unter der Einwirkung von Bortrifluorid-Ätherkomplex in Benzol wurde erstmals in der Ergosterin-Reihe von H. Heusser u. Mitarbeiter<sup>2)</sup> beschrieben und nachträglich auch in der Androstan-<sup>3)</sup> und Spirostan-Reihe<sup>4)5)</sup> durchgeführt. Zur Reduktion der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten 11-Ketone ist Lithium in flüssigem Ammoniak angegeben worden<sup>4)5)</sup>. Sie führt in glatter Reaktion zu den gesättigten 11-Ketonen, bei Gegenwart von Alkohol aber zu den 11 $\alpha$ -Oxy-Verbindungen mit natürlicher Konfiguration an den Asymmetriezentren 8 und 9<sup>5)</sup>.

Bei Nacharbeitung der Umlagerung der  $\Delta^{7-9,11\alpha}$ -Epoxyde mit Bortrifluorid-Ätherkomplex oder Eisen(III)-chlorid<sup>6)</sup> in Benzol fanden wir, dass diese Reaktion, besonders in der Ergosterin-Reihe, nicht einheitlich verläuft und dass die Isolierung des reinen  $\Delta^{8-11}$ -Ketons etwelche Schwierigkeiten bereitet<sup>7)</sup>. Wurde hingegen das  $\Delta^{7:22-3\beta}$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-ergostadien (I)<sup>2)</sup> mit Bortrifluorid

<sup>1)</sup> 112. Mitt., Helv. **36**, 376 (1953).

<sup>2)</sup> H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. **34**, 2106 (1951).

<sup>3)</sup> H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger, Helv. **35**, 295 (1952).

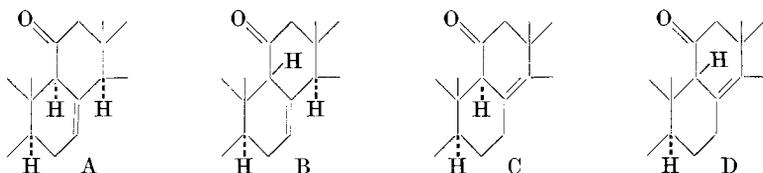
<sup>4)</sup> E. Schoenewaldt, L. Turnbull, E. M. Chamberlin, D. Reinhold, A. E. Erickson, W. V. Ruyle, J. M. Chemerda & M. Tishler, Am. Soc. **74**, 2696 (1952).

<sup>5)</sup> F. Sondheimer, R. Yashin, G. Rosenkranz & C. Djerassi, Am. Soc. **74**, 2696 (1952).

<sup>6)</sup> H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Helv. **35**, 936 (1952).

<sup>7)</sup> Nach privater Mitteilung von Herrn P. D. Dr. H. Heusser konnten neuerdings auch mit Bortrifluorid-Ätherkomplex in Benzol wesentlich bessere Ausbeuten als früher erzielt werden.

in Äther oder Dioxan behandelt, so entstand in praktisch quantitativer Ausbeute eine neue, mit dem  $\Delta^{8:22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostadien (III) isomere Verbindung vom Smp. 146–149°. Nach ihrem UV.-Spektrum enthält sie keine  $\alpha, \beta$ -ungesättigte, wohl aber eine isolierte Ketogruppe (schwaches Maximum bei 295 m $\mu$ ; vgl. Fig. 1, Kurve A). Es handelt sich also offenbar um ein  $\beta, \gamma$ -ungesättigtes Keton, wie später gezeigt wahrscheinlich um das  $\Delta^{7:22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -ergostadien (II), für das vorerst die folgenden Teilstruktur-Formeln in Betracht zu ziehen waren:



Von diesen scheinen C und D zwar wenig wahrscheinlich, lassen sich aber nicht von vornherein mit Sicherheit ausschliessen, haben doch *F. Sondheimer* u. Mitarbeiter<sup>1)</sup> beobachtet, dass beim Kochen der  $\Delta^8$ -11-Ketone der Spirostan-Reihe mit verdünnter Kalilauge die entsprechenden 14 $\beta$ -Derivate entstehen, was durch Enolisierung unter Verschiebung der Doppelbindung in 8,14-Stellung erklärt werden muss. Alkalische Isomerisierung zum  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Keton schied also als Strukturbeweis für das  $\beta, \gamma$ -ungesättigte Keton aus. Aus letzterem entstand sowohl mit Bortrifluorid-Ätherkomplex in Benzol als auch mit Chloroform-Salzsäure ein Gemisch<sup>2)</sup>, das überwiegend aus  $\alpha, \beta$ -ungesättigtem Keton bestand, aus dem aber das reine III ebenso schwierig abgetrennt werden konnte, wie nach der direkten Isomerisierung des Epoxyds I mit Bortrifluorid-Ätherkomplex in Benzol. Bei Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure in absolutem Äther liess sich hingegen das  $\alpha, \beta$ -ungesättigte  $\Delta^{8:22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostadien (III)<sup>3)</sup>, leicht in 85-proz. Ausbeute isolieren. Damit scheiden die Teilformeln C und D für das  $\beta, \gamma$ -ungesättigte Keton aus, da auch aus ihnen bei dieser Isomerisierung wohl 14 $\beta$ -Verbindungen entstanden wären.

Einen weiteren Hinweis auf die Lage der Doppelbindung im  $\beta, \gamma$ -ungesättigten Keton (7,8-Stellung) lieferte die Oxydation mit Phtalmonopersäure. Sie führte zu einem Keto-epoxyd IV vom Smp. 170,5–171,5<sup>0</sup> 4). Dieses konnte durch Behandlung mit Bortrifluorid-

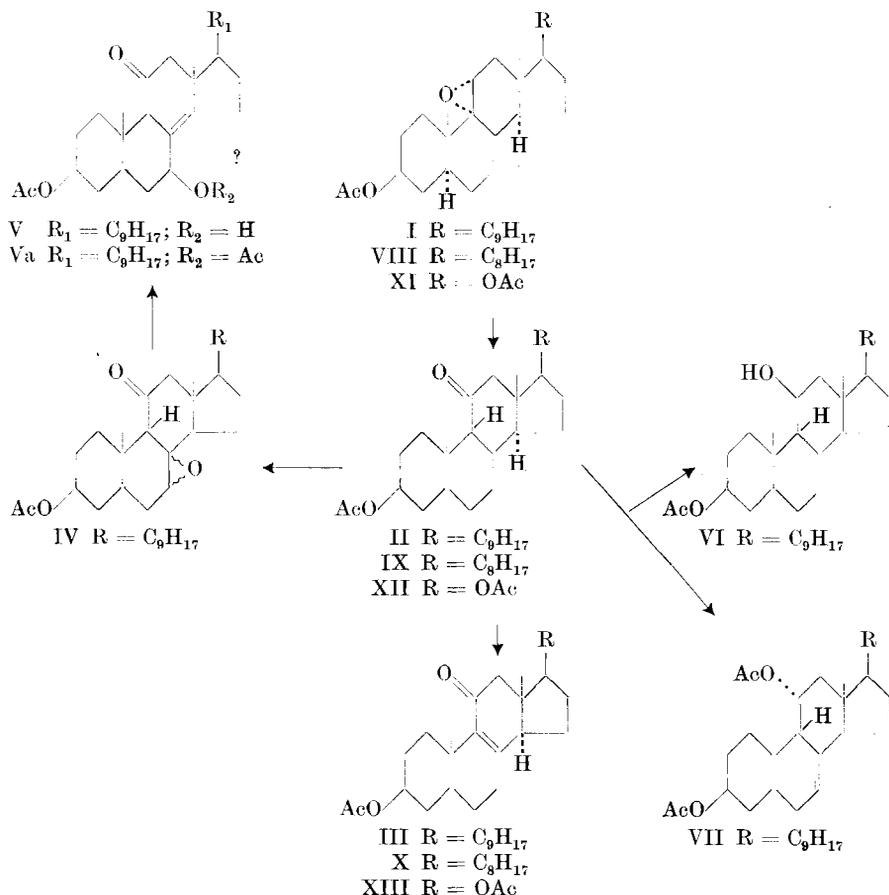
1) L. c.

2) Eine teilweise Umlagerung konnte auch durch Erhitzen mit Eisessig erzielt werden.

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

4) Die Entstehung eines solchen schien vorerst gegen eine 7-Doppelbindung zu sprechen, da 7,8-Epoxyde bisher nicht gewonnen werden konnten (vgl. z.B. *J. C. Eck & E. W. Hollingsworth*, *Am. Soc.* **64**, 140 (1942), sowie *O. Wintersteiner & M. Moore*, *ibid.* **65**, 1507 (1943)). Bei veränderter Konfiguration am Kohlenstoffatom 9 sind aber die Verhältnisse nicht mehr vergleichbar.

Ätherkomplex in Dioxan oder Benzol zu einer isomeren Verbindung vom Smp. 190–193° umgelagert werden. Letztere besitzt eine acetylierbare Hydroxylgruppe und zeigt, ebenso wie ihr Diacetat vom Smp. 153–155° und wie IV, im UV.-Spektrum nur die einer isolierten Keto-Gruppe zukommende schwache Bande bei 295 m $\mu$  (vgl. Fig. 1, Kurven E und F). Deshalb schreiben wir der neuen Verbindung die Struktur eines  $\Delta^{8,14;22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\xi$ -oxy-11-keto-ergostadiens (V)<sup>1)</sup> zu, und ihrem Acetat die Formel Va. Die Tatsache, dass aus dem Epoxyd IV eine Verbindung mit acylierbarer Hydroxylgruppe entstand, spricht überzeugend für die 7,8-Stellung der Doppelbindung im  $\beta,\gamma$ -unge-sättigten Keton II.



Die unnatürliche Konfiguration in 9-Stellung lässt, wie sich am Modell unschwer erkennen lässt, einen erheblichen Einfluss auf die

<sup>1)</sup> Die Bildung von V könnte auf das Vorliegen eines  $\beta$ -Epoxyds in IV hinweisen (Trans-Eliminierung). Dann wäre auch die Hydroxylgruppe in V  $\beta$ -ständig.

Reaktionsweise am Kohlenstoffatom 11 erwarten. In der Tat führte die Reduktion des  $\beta, \gamma$ -ungesättigten Ketons II mit Lithiumaluminiumhydrid, im Gegensatz zur Reduktion der 11-Keto-steroiden mit natürlicher Konfiguration an C<sub>9</sub>, nicht ausschliesslich zur 11 $\beta$ -Oxy-Verbindung, sondern zu einem Gemisch<sup>1)</sup>, aus dem nach Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur ein Mono- und ein Diacetat isoliert wurden. Da eine Isomerisierung in 9-Stellung höchst

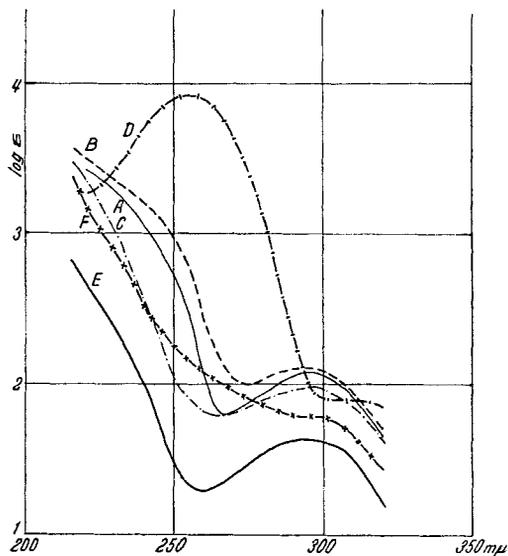


Fig. 1.

- A: — — —  $\Delta^7; 22\text{-}3\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -ergostadien (II).  
 B: — — —  $\Delta^7$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -cholesten (IX).  
 C: — · — ·  $\Delta^7$ -3 $\beta, 17\beta$ -Diacetoxy-11-keto-9 $\beta$ -andros-ten (XII).  
 D: — | — |  $\Delta^8$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-cholesten (X).  
 E: — — —  $\Delta^{22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-7, 8 $\xi$ -oxido-11-keto-9 $\beta$ -ergosten (IV).  
 F: — x — x  $\Delta^{8, 14}; 22\text{-}3\beta, 7\xi$ -Diacetoxy-11-keto-ergostadien (Va)  
 in 95-proz. Äthanol.

unwahrscheinlich ist<sup>2)</sup>, handelt es sich offenbar um das  $\Delta^7; 22\text{-}3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy-9 $\beta$ -ergostadien (VII) und das  $\Delta^7; 22\text{-}3\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -oxy-9 $\beta$ -ergostadien (VI). Letzterer Verbindung mit unter obigen Bedingungen nicht acetylierbarer Hydroxylgruppe schreiben wir also 11 $\beta$ -Konfiguration zu.

Das auf dem neuen Wege über das  $\beta, \gamma$ -ungesättigte Keton II durch Behandlung mit Schwefelsäure erhaltene bekannte  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Keton III konnte, in Anlehnung an die Methode von

<sup>1)</sup> Der Einfluss der 7-Doppelbindung auf die 11-Ketogruppe in normalen Steroiden ist unbekannt und könnte analog sein.

<sup>2)</sup> D. S. Noyce & D. B. Denny, Am. Soc. **72**, 5743 (1950).

*F. Sondheimer* u. Mitarbeiter<sup>1)</sup>, mit Lithium in flüssigem Ammoniak und Zugabe eines Alkohols in ausgezeichneter Ausbeute zum  $\Delta^{22-3\beta}$ ,  $11\alpha$ -Diacetoxy-ergosten<sup>2)</sup> vom Smp. 130,5—132° reduziert werden<sup>3)</sup>. So war es möglich, ausgehend vom Epoxyd I ohne Reinigung der Zwischenprodukte II und III in insges. 80-proz. Ausbeute zu dieser  $11\alpha$ -Acetoxy-Verbindung zu gelangen<sup>4)</sup>.

Entsprechende Umlagerungen der 7-ungesättigten  $9,11\alpha$ -Epoxyde wurden erstmals auch in der Cholestan-Reihe untersucht. Hier lieferte das  $\Delta^7-3\beta$ -Acetoxy- $9,11\alpha$ -oxido-cholesten (VIII)<sup>5)</sup> mit Bortrifluorid in Äther das  $\Delta^7-3\beta$ -Acetoxy- $11$ -keto- $9\beta$ -cholesten (IX) vom Smp. 111—113° (UV.-Absorption vgl. Fig. 1, Kurve B), welches bei der Behandlung mit Schwefelsäure in Äther in das neue  $\Delta^8-3\beta$ -Acetoxy- $11$ -keto-cholesten (X) vom Smp. 104—106° überging (vgl. Fig. 1, Kurve D).

Schliesslich sind, in Fortführung unserer früheren Untersuchungen<sup>6)</sup>, analoge Reaktionsfolgen auch in der Androstan-Reihe durchgeführt worden. Hier war jedoch das aus dem  $\Delta^7;9,11-3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-androstadien<sup>6)</sup> über das  $9,11\alpha$ -Epoxyd XI<sup>5)</sup> bereitete  $\Delta^7-3\beta,17\beta$ -Diacetoxy- $11$ -keto- $9\beta$ -androsten (XII) vom Smp. 146—149° (UV.-Absorption s. Fig. 1, Kurve C) weit weniger beständig als die beschriebenen  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ketone der Ergostan- und Cholestan-Reihe. Schon in der Schmelze wandelte es sich teilweise um und lieferte bei der Behandlung mit Schwefelsäure das bereits bekannte  $\Delta^8-3\beta,17\beta$ -Diacetoxy- $11$ -keto-androsten (XIII)<sup>6)</sup>. Die beim Übergang der  $\beta,\gamma$ -ungesättigten in die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone beobachteten Änderungen der molekularen Drehungen stimmen in allen Reihen nach Vorzeichen und Grössenordnung sehr gut überein (vgl. die nachstehende Tab. 1).

Die beobachtete Entstehung von  $\Delta^7-11$ -Keto- $9\beta$ -steroiden aus  $\Delta^7-9,11\alpha$ -Epoxyden unter Einwirkung von Bortrifluorid in Äther oder Dioxan ist an sich überraschend und kann zugleich zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Aufrichtung von Epoxyden zu Ketonen beitragen. Die Konfiguration unserer Ausgangsstoffe darf als gesichert angenommen werden<sup>7)</sup>. Für die Umwandlung des Epoxyds

1) L. c.

2) Vgl. *H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger*, *Helv.* **35**, 936 (1952).

3) Das Verfahren wurde von Herrn P. D. Dr. *H. Heusser* an der ETH., Zürich, im einzelnen ausgearbeitet und uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die experimentellen Angaben sollen in einer späteren Mitteilung publiziert werden.

4) Die neuen Verfahrensstufen sind zum Patent angemeldet.

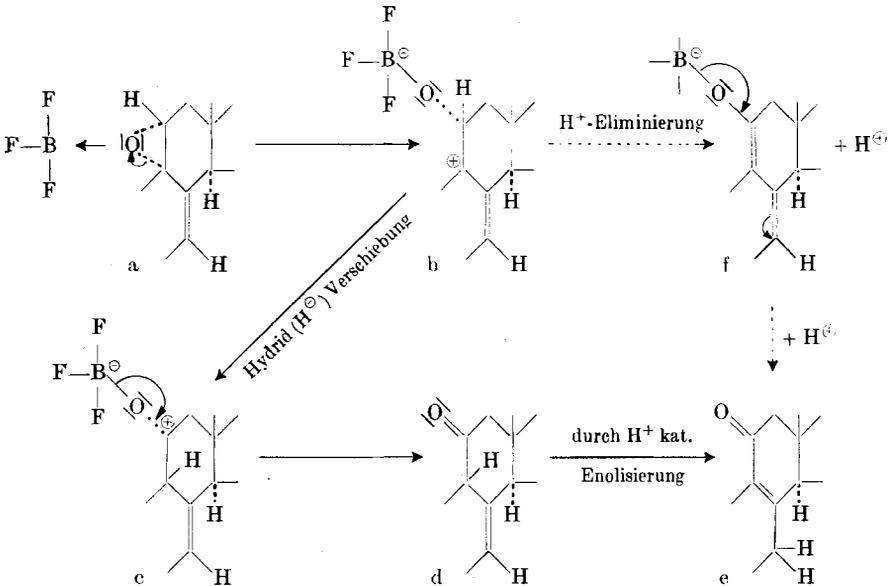
5) *H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger*, *Helv.* **35**, 295 (1952).

6) *K. Heusler & A. Wettstein*, *Helv.* **35**, 284 (1952).

7) Vgl. *H. Heusser, K. Eichenberger, D. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger*, *Helv.* **34**, 2106 (1951). Das in dieser Arbeit, S. 2111, gegebene Reaktionsschema (B) reicht offensichtlich nicht zur Erklärung unserer Befunde aus.

Tabelle 1.

	Smp.	$[\alpha]_D^{25}$	$M_D$	$\Delta$
$\Delta^{17}$ : 22-3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -ergostadien (II) . . . . .	146–148 <sup>o</sup>	– 144 <sup>o</sup>	– 655 <sup>o</sup>	
$\Delta^{17}$ : 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -cholesten (IX) . . . . .	111–113 <sup>o</sup>	– 133 <sup>o</sup>	– 589 <sup>o</sup>	
$\Delta^{17}$ : 3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-11-keto-9 $\beta$ -androsten (XII) . . . . .	146–149 <sup>o</sup>	– 175 <sup>o</sup>	– 680 <sup>o</sup>	
$\Delta^8$ : 22-3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostadien (III) . . . . .	131–131,5 <sup>o</sup>	+ 112 <sup>o</sup>	+ 509 <sup>o</sup>	+ 1164 <sup>o 2)</sup>
$\Delta^8$ : 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-cholesten (X) . . . . .	104–106 <sup>o</sup>	+ 126 <sup>o</sup>	+ 558 <sup>o 2)</sup>	+ 1147 <sup>o 2)</sup>
$\Delta^8$ : 3 $\beta$ , 17 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-androsten (XIII) . . . . .	177,5–179 <sup>o</sup>	+ 93 <sup>o</sup>	+ 361 <sup>o</sup>	+ 1041 <sup>o 2)</sup>
$\Delta^7$ : 22-3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -oxy-9 $\beta$ -ergostadien (VI) . . . . .	166–169 <sup>o</sup>	– 111 <sup>o</sup>	– 507 <sup>o</sup>	
$\Delta^7$ : 22-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -Diacetoxy-9 $\beta$ -ergostadien (VII) . . . . .	145,5–147 <sup>o</sup>	– 158 <sup>o</sup>	– 788 <sup>o</sup>	



(a) in das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Keton (d) scheidet ein enolisches Zwischenprodukt der Form (f) aus, da dieses sich zweifellos nicht in das  $\beta,\gamma$ ,

<sup>1)</sup> Bestimmt in Chloroform.

<sup>2)</sup>  $\Delta = M_D$  von  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Keton –  $M_D$  von  $\beta,\gamma$ -ungesättigtem Keton.

<sup>3)</sup>  $\Delta = M_D$  von X –  $M_D$  des 3 $\beta$ -Acetoxy-cholestans (letzteres nach *Fieser & Fieser*, Natural Products related to Phenanthrene, 3rd ed., New York 1949, p. 206: + 60<sup>o</sup>) = + 498<sup>o</sup>. Gute Übereinstimmung mit den in der Ergostanreihe (+ 493<sup>o</sup>; *H. Heusser* u. Mitarbeiter, *Helv.* **34**, 2106 (1951)) und der Androstanreihe (+ 376<sup>o</sup>; *H. Heusser* u. Mitarbeiter, *Helv.* **35**, 295 (1952)) gefundenen Werten.

sondern in das energieärmere  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton (e) umlagern würde<sup>1</sup>). Es scheint also, dass das Wasserstoffatom in 11 $\beta$ -Stellung nicht als Proton unter Bildung einer 9,11-Doppelbindung, sondern eher als Hydridion abgelöst wird. Die Struktur des Endproduktes, das das Wasserstoffatom in 9 $\beta$ -Stellung trägt, stützt diese Annahme, und der Reaktionsverlauf ist wohl so zu denken, dass gleichzeitig mit der Lösung der C<sub>9</sub>-O-Bindung (b) eine Hydridverschiebung von C<sub>11</sub> nach C<sub>9</sub> (c) und Ketonisierung (d) stattfindet (sog. „concerted reaction“<sup>2</sup>). Dieser Mechanismus ist in völliger Übereinstimmung mit dem stereochemisch einheitlichen Reaktionsverlauf.

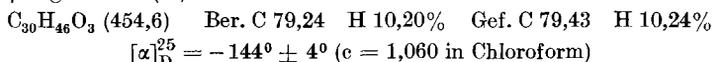
Die Tatsache, dass mit Bortrifluorid in Äther die Reaktion beim  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Keton stehen bleibt, in Benzol jedoch zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton führt, ist wohl darauf zurückzuführen, dass der Äther als relativ starke Lewis-Base die wirksame Konzentration der Lewis-Säure Bortrifluorid so stark abpuffert, dass sie zwar zur Aufrichtung des Epoxyds aber nicht mehr zur Enolisierung des Ketons ausreicht<sup>3</sup>).

### Experimenteller Teil<sup>4</sup>).

#### A. Versuche in der Ergostan-Reihe.

$\Delta^{17:22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -ergostadien (II): a) 5,0 g  $\Delta^{17:22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-ergostadien (I) vom Smp. 198—202° wurden in 200 cm<sup>3</sup> abs. Äther suspendiert und mit 0,8 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Bortrifluorid-Ätherkomplex versetzt. Durch gelegentliches Umschütteln verursachte man innert ungefähr 1½ Std. völlige Lösung, verdünnte nach insgesamt 2 Std. mit Äther und wusch mit n.-Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen resultierten 4,98 g eines kristallinen Rückstands vom Smp. 145—148°. Er zeigte im UV. wohl bei 295  $\mu$  ein Maximum, zwischen 230 und 270  $\mu$  aber keinerlei Bande, die auf eine Beimischung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Keton hätte schliessen lassen.

Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Aceton, dann aus Petroläther umkristallisiert und 15 Std. im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Das  $\Delta^{17:22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -ergostadien (II) schmolz dann bei 146—148°.



In alkoholischer Lösung zeigte reines II im UV.-Spektrum ein Maximum bei 295  $\mu$  von log  $\epsilon = 2,06$  (Fig. 1, Kurve A).

b) In analoger Weise erhielt man aus 2,0 g  $\Delta^{17:22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-ergostadien (I), gelöst in 80 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan, durch Zusatz von 0,4 cm<sup>3</sup> Bortrifluorid-Äther-

<sup>1</sup>) Das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Keton lässt sich ja, wie gezeigt wurde, durch Einwirkung von Säure über ein derartiges Enol in das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton überführen.

<sup>2</sup>) Einen ähnlichen Reaktionsablauf haben *T. A. Geissmann & R. I. Akawie* (Am. Soc. **73**, 1993 (1951)) bei der Bildung von Ketonen aus Halogenmagnesiumverbindungen von Halogenhydrinen vorgeschlagen. Vgl. auch den von *S. Winstein & R. B. Henderson* diskutierten Reaktionsmechanismus in: *R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds*, Vol. 1, J. Wiley and Sons, Inc., New York 1950, Seiten 48—52.

<sup>3</sup>) Aus obigem Reaktionsverlauf scheint hervorzugehen, dass die 7,8-Doppelbindung an den Stufen a  $\rightarrow$  d nicht teilnimmt; sie ist aber für den Eintritt der Reaktion dennoch wesentlich, wie vielfache experimentelle Erfahrung gezeigt hat.

<sup>4</sup>) Die Smp. sind im Kupferblock bestimmt und nicht korrigiert.

komplex das oben beschriebene  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Keton II. Die Reaktionszeit konnte auf über 24 Std. ausgedehnt werden, ohne dass die Bildung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Keton beobachtet wurde. Zur Isolierung von II wurde die Dioxanlösung in eine Mischung von 40 cm<sup>3</sup> gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 120 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen, einige Stunden in der Kälte aufbewahrt, die entstandene farblose Fällung abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 1,895 g II in Form glänzender Plättchen vom Smp. 146–148°. Sie erwiesen sich mit dem unter a) beschriebenen Produkt in jeder Beziehung als identisch.

$\Delta^8:22,3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostadien (III): a) 1,90 g rohes, nach der oben beschriebenen Methode a) hergestelltes  $\Delta^7:22,3\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -ergostadien (II) wurden in 100 cm<sup>3</sup> frisch über Natrium destilliertem Äther gelöst und mit einer Lösung von 1,0 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure in 25 cm<sup>3</sup> abs. Äther versetzt. Das Reaktionsgemisch bewahrte man 6 Std. im Dunkeln bei Zimmertemperatur auf<sup>1)</sup>, verdünnte die hellgelbe Lösung dann mit Äther, neutralisierte sie mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wusch sie mit Wasser. Nach dem Eindampfen der getrockneten ätherischen Lösung erhielt man 1,90 g eines gelblichen Rückstandes, der, wie mittels UV.-Spektrum festgestellt, 85%  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton enthielt ( $\log \epsilon = 3,88$  bei 253 m $\mu$ ; in Alkohol).

Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus Äthanol wurden, nach dem Abtrennen einer kleinen Menge schwerlöslicher Substanz, gut ausgebildete Nadeln erhalten, die das  $\Delta^8:22,3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostadien (III) darstellen.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Äthanol umkristallisiert und 14 Std. im Hochvakuum bei 60° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Die reine Substanz schmolz bei 131–131,5°<sup>2)</sup>.

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub> (454,6) Ber. C 79,24 H 10,20% Gef. C 79,21 H 10,29%

$[\alpha]_D^{22} = +112^\circ \pm 4^\circ$  (c = 1,190 in Chloroform)

In alkoholischer Lösung zeigte III bei 253 m $\mu$  ein Absorptionsmaximum von  $\log \epsilon = 3,95$ . Die relativ niedrige maximale Extinktion ist charakteristisch für alle  $\Delta^8$ -11-Ketone.

Bei der beschriebenen Umlagerung konnte als Lösungsmittel an Stelle von Äther auch Dioxan verwendet werden. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Herstellung des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ketons in Dioxan.

b) 200 mg des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ketons II wurden in 5 cm<sup>3</sup> abs. Benzol gelöst, mit 0,06 cm<sup>3</sup> destilliertem Bortrifluorid-Ätherkomplex versetzt und 20 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Die braune Lösung wurde dann mit Äther verdünnt, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt so einen halbfesten Rückstand, der nach dem UV.-Spektrum etwa 60%  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton enthält. Aus wenig Methanol liessen sich 120 mg eines bei 108 bis 113° schmelzenden Rohproduktes isolieren, das zur Hauptsache aus dem oben beschriebenen  $\Delta^8:22,3\beta$ -Acetoxy-11-keto-ergostadien (III) bestand.

$\Delta^{22,3\beta}$ -Acetoxy-7,8 $\xi$ -oxido-11-keto-9 $\beta$ -ergosten (IV): 1,0 g  $\Delta^7:22,3\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -ergostadien (II) wurde in 20 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst und bei 0° mit 5,5 cm<sup>3</sup> einer 0,5 Millimol „O“ pro cm<sup>3</sup> enthaltenden ätherischen Phtalmonopersäure-Lösung versetzt. Die Lösung wurde 24 Std. bei 0°, 24 Std. bei +10° und anschliessend 16 Std. bei Zimmertemperatur gehalten, da Titrationsen mit Thiosulfat zeigten, dass erst nach 64 Std. die berechnete Menge Persäure verbraucht war. Die Reaktionslösung goss man dann von der ausgeschiedenen Phtalsäure ab, verdünnte sie mit Äther, wusch sie mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, verdünnter Ferrosulfat-Lösung und

<sup>1)</sup> Spektrometrische Messungen zeigten, dass nach ½ Std. ca. 25%, nach 1 Std. 38%, nach 2½ Std. 68% und nach 3½ Std. 77%  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton entstanden waren. Nach ca. 5 Std. waren 85% Umwandlung erreicht und dieses Maximum blieb während weiteren 12 Std. nahezu konstant.

<sup>2)</sup> Smp. und Drehung stimmen praktisch überein mit den von E. Schoenewaldt et al., l. c., gefundenen Werten und beide liegen etwas höher als diejenigen von H. Heusser et al., Helv. 34, 2125 (1951).

Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Man erhielt 0,92 g eines farblosen, kristallisierten Rückstands aus dem durch Umkristallisieren aus Äther das reine, bei 170,5—171,5° schmelzende  $\Delta^{22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-7, 8 $\xi$ -oxido-11-keto-9 $\beta$ -ergosten (IV) erhalten wurde.

Zur Analyse trocknete man 24 Std. bei 60° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub> (470,7) Ber. C 76,55 H 9,85% Gef. C 76,43 H 9,56%

$[\alpha]_D^{27} = -74^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,781 in Chloroform)

Im UV.-Spektrum zeigte IV erwartungsgemäss bei 295 m $\mu$  eine schwache Bande (log  $\epsilon$  = 1,62) (Fig. 1, Kurve E). Bei der Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur blieb es unverändert.

Umlagerung von IV mit Bortrifluorid zu V: 165 mg  $\Delta^{22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-7, 8 $\xi$ -oxido-11-keto-9 $\beta$ -ergosten (IV) wurden in 10 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan gelöst, mit 0,085 cm<sup>3</sup> destilliertem Bortrifluorid-Ätherkomplex versetzt und 6 Std. unter Feuchtigkeitsabschluss auf 80° erwärmt. Die gelbe Lösung wurde dann mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, wobei ein öliges Niederschlag ausfiel, mit Äther verdünnt und die ätherische Lösung nach dem Abtrennen der wässrigen Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand konnten mit Aceton Kristalle vom Smp. 184—190° erhalten werden. Zur Isolierung der reinen Substanz wurde aber das gesamte Rohprodukt in einem Gemisch von 2,5 cm<sup>3</sup> Benzol und 5 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst und an 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen wurden nur ölige Fraktionen eluiert, während die Äther-Eluate (70 mg) nach zweimaligem Umkristallisieren Kristalle vom Smp. 190—193° lieferten.

Zur Analyse trocknete man 14 Std. bei 60° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub> (470,7) Ber. C 76,55 H 9,85% Gef. C 76,23 H 10,08%

$[\alpha]_D^{24} = +76^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,608 in Chloroform)

Die vielleicht noch nicht ganz einheitliche Substanz zeigte im UV. keine starke Absorption zwischen 220 und 320 m $\mu$ . Es lag vermutlich das  $\Delta^{8,14}$ :22-3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\xi$ -oxy-11-keto-9 $\beta$ -ergostadien (V) vor.

Die gleiche Verbindung erhielten wir auch durch Einwirkung von 0,1 cm<sup>3</sup> Bortrifluorid-Ätherkomplex auf eine Lösung von 200 mg des Keto-epoxyds IV in 10 cm<sup>3</sup> abs. Benzol. Das UV.-Spektrum des Rohproduktes zeigte bei 252 m $\mu$  eine starke Bande (log  $\epsilon$  = 3,55), so dass neben der Verbindung V auch die isomere  $\Delta^8$ -11-Keto-7-oxy-Verbindung entstanden sein dürfte. Die letztere wurde jedoch nicht in reiner Form isoliert.

Acetylierung von V: 14 mg der Verbindung V wurden mit 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin 14 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Diacetat, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 153—155° schmolz und zur Analyse 24 Std. bei 70° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet wurde.

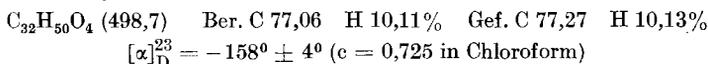
C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> (512,7) Ber. C 74,96 H 9,44% Gef. C 75,19 H 9,76%

Es dürfte sich um das  $\Delta^{8,14}$ :22-3 $\beta$ , 7 $\xi$ -Diacetoxy-11-keto-ergostadien (Va) handeln. Im UV. zeigt es zwischen 215 und 320 m $\mu$  nur eine auf die isolierte Ketogruppe zurückzuführende Schulter bei 295 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 1,78) (Fig. 1, Kurve F).

Reduktion von II mit Lithium-aluminium-hydrid zu VI und VII: 1,0 g  $\Delta^{17}$ :22-3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -ergostadien (II) wurde in 35 cm<sup>3</sup> frisch über Natrium destilliertem Äther gelöst und unter Rühren innert 10 Min. zu einer Lösung von 0,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 75 cm<sup>3</sup> Äther getropft. Nach Ablauf einer Std. liess man unter Rühren und Kühlen mit Eis 5,0 cm<sup>3</sup> Essigester und dann 50 cm<sup>3</sup> 30-proz. Essigsäure zufließen. Darauf wurde die ätherische Schicht abgetrennt, mit 0,5 n.-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand trockneten wir im Hochvakuum.

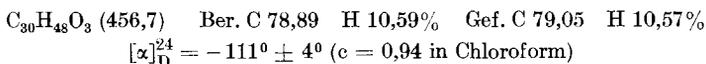
814 mg des erhaltenen Rohproduktes wurden mit einem Gemisch von 6 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 6 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 22 Std. bei Zimmertemperatur acetyliert. Dann wurde

mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit n.-Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieb ein halbfester Rückstand zurück, der im UV. die für 7; 9,11-Diene typische Absorptionskurve mit Maxima bei 235, 242 und 248  $\mu$  aufwies, jedoch in recht geringer Intensität (entsprechend einem Gehalt an Dien von 5%). 950 mg dieses Rohprodukts wurden in 20  $\text{cm}^3$  Hexan gelöst und auf eine Säule von 40 g neutralem Aluminiumoxyd gegeben. Die mit Hexan und Hexan-Benzol 9:1 eluierten Fraktionen lieferten nur Spuren von Verunreinigungen. Die mit Hexan-Benzol 4:1 und 2:1 eluierten Fraktionen enthielten ausser kleinen Mengen von in Methanol schwerlöslichem, offenbar dem Ausgangsmaterial beigemengtem  $\Delta^7$ :<sup>22</sup>-3 $\beta$ -Acetoxy-ergostadien vom Smp. 173–175°,  $[\alpha]_D^{23} = -17^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,576$  in Chloroform), als weit überwiegendes Produkt eine in Form von Nadeln kristallisierende Verbindung, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 145,5–147° schmolz. Zur Analyse wurde sie 12 Std. bei 40° im Hochvakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.



Es handelt sich offenbar um das  $\Delta^7$ :<sup>22</sup>-3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-9 $\beta$ -ergostadien (VII).

Die Eluate mit Benzol und Benzol-Äther-Gemisch 4:1 lieferten aus Äther-Methanol oder aus Aceton verfilzte Nadeln. Zur Analyse wurden sie einmal aus Aceton und zweimal aus Methanol umkristallisiert und 12 Std. bei 60° im Hochvakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Smp. 166–169°.

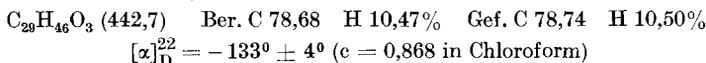


Offensichtlich liegt das  $\Delta^7$ :<sup>22</sup>-3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -oxy-9 $\beta$ -ergostadien (VI) vor.

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

$\Delta^7$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -cholesten (IX): 500 mg  $\Delta^7$ -3 $\beta$ -Acetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-cholesten (VIII) wurden in 20  $\text{cm}^3$  frisch über Natrium destilliertem Äther gelöst, mit 0,08  $\text{cm}^3$  Bortrifluorid-Ätherkomplex versetzt und 4 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Dann wurde die farblose Reaktionslösung mit Äther verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen kristallisierten Rückstand, der aus praktisch reinem  $\Delta^7$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-9 $\beta$ -cholesten (IX) bestand.

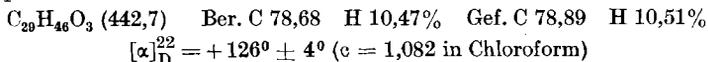
Zur Analyse wurde zweimal aus Aceton und einmal aus Äther-Methanol umkristallisiert. Das in filzigen Nadeln vom Smp. 111–113° erhaltene IX trocknete man 12 Std. im Hochvakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$ .



Im UV.-Spektrum zeigte IX das für isolierte Ketogruppen typische Maximum bei 295  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,10$ ). (Fig. 1, Kurve B).

$\Delta^8$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-cholesten (X): 200 mg  $\beta$ ,  $\gamma$ -ungesättigtes Keton IX wurden in 10  $\text{cm}^3$  abs. Äther gelöst, mit 2  $\text{cm}^3$  einer Lösung von 1  $\text{cm}^3$  konz. Schwefelsäure in 25  $\text{cm}^3$  abs. Äther versetzt und 6 Std. bei Zimmertemperatur im Dunkeln aufbewahrt. Zur Aufarbeitung wurde die farblose Lösung mit Äther verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen farblosen kristallisierten Rückstand, der gemäss seinem UV.-Spektrum etwa 90%  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigtes Keton enthält ( $\log \epsilon$  bei 253  $\text{m}\mu = 3,88$ ). Umkristallisieren aus Methanol lieferte Kristalle vom Smp. 102,5–104°. Zur Analyse wurde noch an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mengenmässig geringen Hexan-Eluate zeigten mit Tetranitromethan eine tiefbraune Färbung, die auf bereits im Ausgangsmaterial vorhandenes 7; 9,11-Dien zurückzuführen ist. Alle folgenden, mit Hexan-Benzol und Benzol eluierten Fraktionen zeigten Smp. zwischen 100° und 105°. Durch Umkristallisieren aus Methanol

und wässrigem Aceton erhielt man daraus das  $\Delta^8$ -3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-cholesten (X) vom Smp. 104—106°, das man 14 Std. im Hochvakuum bei 70° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> trocknete.

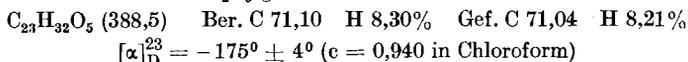


Im UV.-Spektrum zeigt X in äthanolischer Lösung eine starke Bande bei 254 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3,92) (Fig. 1, Kurve D).

### C. Versuche in der Androstan-Reihe.

$\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-11-keto-9 $\beta$ -androsten (XII): 976 mg  $\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-9,11 $\alpha$ -oxido-androsten (XI) wurden in 40 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst, mit 0,16 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Bortrifluorid-Ätherkomplex versetzt und 21,5 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann verdünnten wir die farblose Reaktionslösung mit Äther. wuschen sie mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Man erhielt 955 mg eines kristallisierten Rohproduktes vom Smp. 142—145°.

Zur Analyse wurde aus wässrigem Aceton und aus Äther umkristallisiert. Das reine  $\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-11-keto-9 $\beta$ -androsten (XII) kristallisierte in rhombischen Plättchen vom Smp. 146—149°. Mit dem reinen Ausgangsmaterial vom Smp. 152—153,5° ergab es eine starke Smp.-Erniedrigung. Das neue  $\beta$ , $\gamma$ -ungesättigte Keton XII scheint sich schon beim Schmelzen teilweise umzuwandeln, da die aus der Schmelze erstarrte Substanz erst bei 158—165° wieder schmolz. Die Analysensubstanz wurde im Hochvakuum 12 Std. bei 50° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



Die UV.-Absorptionskurve (Fig. 1, Kurve C) zeigt das erwartete, für eine isolierte Ketogruppe typische Maximum bei 295 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 1,98).

$\Delta^8$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-11-keto-androsten (XIII): 250 mg rohes  $\beta$ , $\gamma$ -ungesättigtes Keton XII wurden in 10 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst und mit 2 cm<sup>3</sup> einer Lösung von 1 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure in 25 cm<sup>3</sup> abs. Äther versetzt. Die Lösung hielt man 5 Std. im Dunkeln bei Zimmertemperatur, wusch sie dann mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der kristallisierte Rückstand wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert, schmolz nun bei 172—173° und gab im Gemisch mit einem durch direkte Umlagerung des Epoxyds XI mit Bortrifluorid in Benzol hergestellten Präparat vom Smp. 175—177° keine Smp.-Erniedrigung.

Die Analysen, Drehungsbestimmungen und Aufnahmen der UV.-Spektren wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

### SUMMARY.

A study of the transformation of  $\Delta^7$ -9,11 $\alpha$ -oxidosteroids into  $\Delta^8$ -11-ketosteroids leads to a new two-step process giving excellent yields. Thus  $\Delta^8$ -11-ketones of the ergostane, androstane and, for the first time, also of the cholestane series are prepared.  $\Delta^7$ -11-ketosteroids appear as intermediates which, according to their reactions, seem to belong to the 9 $\beta$ -series. On the basis of this observation a reaction mechanism for the isomerisation of epoxides into ketones is presented.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.