

b) Aus $\Delta^2; 8,14; 9$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-octahydro-phenanthren (VIII): Eine Lösung von 2 g des Keto-triens VIII in 50 cm³ Essigsäure-äthylester wurde nach Zugabe von 200 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle-Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff geschüttelt. Das Reaktionsprodukt setzten wir in der oben beschriebenen Weise mit Semicarbazid-hydrochlorid um und erhielten dabei eine bei 228—229° (Zers.) schmelzende Verbindung, die mit dem Semicarbazon VIIb keine Erniedrigung des Smp. gab.

$C_{17}H_{27}ON_3$	Ber. C 70,55	H 9,40	N 14,52%
	Gef. „ 70,62	„ 9,29	„ 14,47%

Das aus dem Semicarbazon durch Spaltung mit Brenztraubensäure in 50-proz. Essigsäure gewonnene Keton war nach Smp. (50—51°) und Misch-Smp. (50—51°) mit dem Keton VIIa identisch.

$C_{16}H_{24}O$	Ber. C 82,70	H 10,41%	Gef. C 82,69	H 10,38%
-----------------	--------------	----------	--------------	----------

Sein Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umlösen aus Benzol-Äthanol bei 211,5—214° (Zers.) und zeigte mit dem Dinitrophenylhydrazon VIIc keine Smp.-Erniedrigung.

$C_{22}H_{28}O_4N_4$	Ber. C 64,06	H 6,84	N 13,58%
	Gef. „ 64,06	„ 7,05	„ 13,57%

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

Zusammenfassung.

Das $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (Ia) vom Smp. 135,5—136,5° liess sich auf eindeutigen Wege mit dem $\Delta^2; 8,14; 9$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-octahydro-phenanthren (VIII) von Woodward verknüpfen. Damit ist der Beweis für die sterische Übereinstimmung von Ia mit den Ringen B, C und D der Steroide erbracht worden.

Forschungslaboratorien der CIBA-Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

82. Über Steroide.

115. Mitteilung¹⁾.

Über die Herstellung und Reduktion von Δ^8 -11-Keto-Steroiden

von K. Heusler, H. Heusser und R. Anliker.

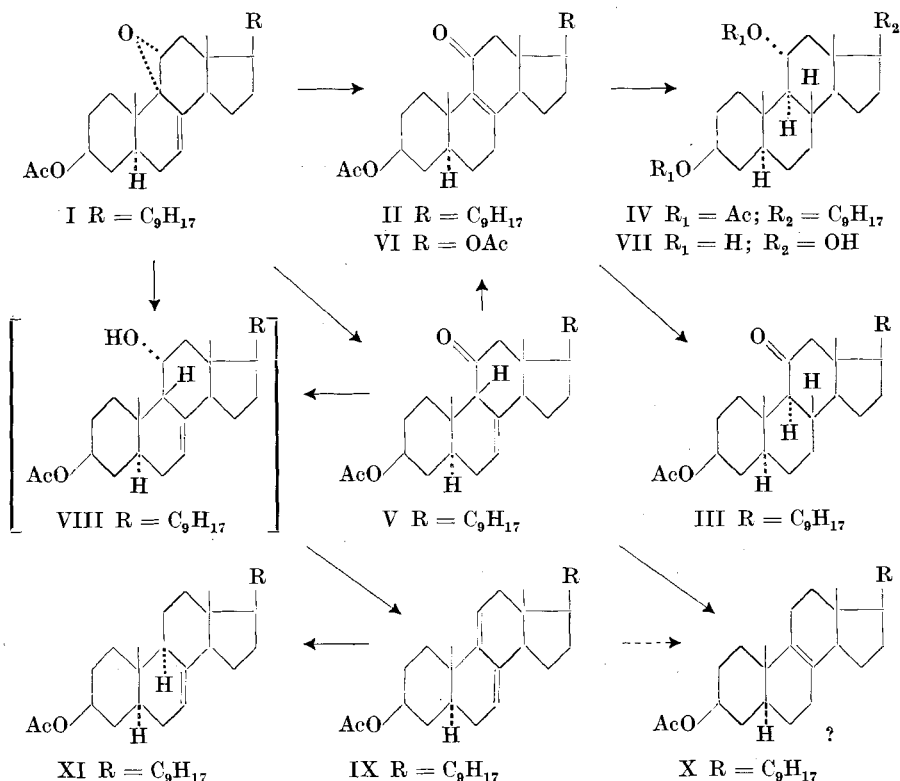
(13. III. 53.)

Aus Δ^7 -9,11 α -Oxido-Steroiden vom Typus I entstehen unter der Einwirkung von Bortrifluorid-Äther-Komplex in benzolischer Lösung bei Zimmertemperatur 8,9-ungesättigte 11-Ketone II. Diese Isomerisierung wurde erstmals in der Ergostan-Reihe durchgeführt²⁾; sie

¹⁾ 114. Mitt. s. Helv. **36**, 398 (1953).

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

hat später öfters Anwendung gefunden¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ und gewann besonders an Interesse, als es *Schoenewaldt* und Mitarbeitern²⁾ sowie *Sondheimer* und Mitarbeitern³⁾ gelang, die Doppelbindung in den erhaltenen 8,9-ungesättigten 11-Keto-Steroiden mit Lithium in flüssigem Ammoniak reaktiv zu entfernen. Es entstehen so im Kern gesättigte 11-Ketone vom Typus III, bei Anwesenheit von Alkoholen während der Reduktion 11 α -Oxy-Steroide IV. Sterisch führt diese Reaktion zu den natürlichen Konfigurationen an den Ringverknüpfungsstellen C-8 und C-9.



Im Hinblick auf diese lediglich in vorläufigen Mitteilungen publizierte Reduktionsmethode für α , β -ungesättigte 11-Ketone vom Typus II haben wir die in präparativer Hinsicht nicht restlos befriedigende direkte Isomerisierung des Epoxyds I erneut untersucht⁵⁾.

¹⁾ H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger, *Helv.* **35**, 295 (1952).

²⁾ E. Schoenewaldt, L. Turnbull, E. M. Chamberlin, D. Reinhold, A. E. Erickson, W. V. Ruyle, J. M. Chernerda & M. Tishler, *Am. Soc.* **74**, 2696 (1952).

³⁾ F. Sondheimer, R. Yashin, G. Rosenkranz & C. Djerassi, *Am. Soc.* **74**, 2697 (1952).

⁴⁾ R. Budziarek, F. Johnson & F. S. Spring, *Soc.* **1952**, 3410.

⁵⁾ *Helv.* **36**, 398 (1953).

Weiter geben wir im folgenden unsere experimentellen Resultate mit der von *Schoenewaldt*¹⁾ und *Sondheimer*²⁾ empfohlenen, mit ausgezeichnete Ausbeute verlaufenden und von uns erstmals auch in der Androstanreihe angewandten Reduktion von Δ^8 -11-Keto-Steroiden (II und VI) mit Lithium in flüssigem Ammoniak bekannt.

In einer vorangehenden Mitteilung dieser Reihe konnten *K. Heusser & A. Wettstein*³⁾ zeigen, dass eine stufenweise Umlagerung des Epoxyds I in das α, β -ungesättigte Keton II über das β, γ -ungesättigte Isomere V mit sehr guter Ausbeute (85%) erreicht werden kann. Für die erste Stufe (I \rightarrow V) dieser Reaktionsfolge wurde Bortrifluorid in Äther oder Dioxan, für die Isomerisierung von V zu II vorzugsweise konzentrierte Schwefelsäure in Äther verwendet. Die unnatürliche Konfiguration am Kohlenstoffatom 9 des β, γ -ungesättigten Ketons V wurde aus weitem Umsetzungen abgeleitet und ein Reaktionsmechanismus für die Isomerisierung der 9,11 α -Epoxyde zur Diskussion gestellt.

In weiteren Versuchen zeigte es sich nun, dass bei einer direkten Isomerisierung von I zu II praktisch dieselben Ausbeuten wie bei der stufenweisen erreicht werden können, wenn mit Bortrifluorid-Äther-Komplex in Benzol bei erhöhter Temperatur unter Stickstoff gearbeitet wird. Das Rohprodukt der Isomerisierung wies im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 253 m μ ; $\log \epsilon = 3,91$ auf, was einem Gehalt an α, β -ungesättigtem Keton II von ca. 85% entspricht. Für die nachfolgende Reduktion wurde dieses Rohprodukt, wie übrigens auch das Rohprodukt der stufenweisen Isomerisierung (I \rightarrow V \rightarrow II), ohne weitere Reinigung in Äther-Dioxan, einer Lösung von Lithium in flüssigem Ammoniak, zugefügt. Wurde das Reaktionsprodukt nach Verdampfen des Ammoniaks in Wasser eingetragen, so erhielten wir nach Acetylierung des Rohproduktes in guter Ausbeute das bekannte Δ^{22} -3 β -Acetoxy-11-keto-ergosten (III)⁴⁾.

In präparativer Hinsicht besonders günstig erwies sich jedoch die Reduktion des α, β -ungesättigten Ketons II mit Lithium in flüssigem Ammoniak und anschließende Zugabe von Propanol⁵⁾. Nach Acetylierung des rohen Reduktionsproduktes liess sich das Δ^{22} -3 β ,11 α -Di-acetoxy-ergosten (IV)⁶⁾ in nahezu quantitativer Ausbeute gewinnen. Bezogen auf das eingesetzte Epoxyd I betrug die erzielten Ausbeuten an der 3,11-Diacetoxy-Verbindung IV, im Falle der direkten Isomerisierung von I zu II 75%, und beim Weg über das β, γ -ungesättigte Keton V insgesamt 80%.

1) *E. Schoenewaldt, L. Turnbull, E. M. Chamberlin, D. Reinhold, A. E. Erickson, W. V. Ruyle, J. M. Chemerda & M. Tischler, Am. Soc. 74, 2696 (1952).*

2) *F. Sondheimer, R. Yashin, G. Rosenkranz & C. Djerassi, Am. Soc. 74, 2697 (1952).*

3) *Helv. 36, 398 (1953).*

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

5) Vgl. dazu Fussnote 2.

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

Entsprechende Reduktionsversuche wurden auch in der Androstan-Reihe mit dem Δ^8 - 3β , 17β -Diacetoxy-11-keto-androsten (VI)¹⁾ durchgeföhrt. Bei Zugabe von n-Propanol erhielten wir das noch unbekannte 3β , 11α , 17β -Trioxy-androstan (VII) vom Smp. 228–230°. Sein Triacetat konnte nicht in kristallisierter Form erhalten werden. Durch Oxydation des freien Triols VII mit Chrom(VI)-oxyd entstand das 3, 11 , 17 -Tri keto-androstan, welches mit der von *T. Reichstein*³⁾ erstmals beschriebenen Verbindung identisch war. Damit konnte gezeigt werden, dass die Reduktion von Δ^8 -11-Keto-Steroiden mit Lithium in flüssigem Ammoniak auch in der Androstan-Reihe denselben sterischen Verlauf nimmt wie in der Ergostan- und Spirostan-Reihe und auch hier zu den richtigen Konfigurationen an den Ringverknüpfungsstellen C-8 und C-9 föhrt.

Einen nicht ohne weiteres vorauszusehenden Reaktionsverlauf nahm die Reduktion des β , γ -ungesättigten Ketons V mit Lithium in flüssigem Ammoniak unter Zusatz von n-Propanol. Nach Acetylierung des Rohproduktes entstand eine Verbindung vom Smp. 181 bis 182°. Auf Grund der Analysenwerte und des molekularen Drehungsvermögens ($M_D = +57^\circ$) könnte es sich hier um das noch unbekannte Δ^8 : 22 - 3β -Acetoxy-ergostadien (X) handeln⁴⁾. Die Bildung dieser Verbindung liesse sich erklären, wenn man annimmt, dass unter den angewandten Reaktionsbedingungen die 11-Keto-Gruppe in V reduziert und im entstandenen Alkohol VIII das 11α -ständige Hydroxyl mit dem 9β -Wasserstoffatom unter Bildung des Diens IX abgespalten wird. Bei der 1,4-Addition von Lithium müsste dann die Verbindung IX in das Δ^8 : 22 - 3β -Acetoxy-ergostadien X übergehen⁵⁾.

In analoger Weise lässt sich der Verlauf der Reduktion des Epoxyds I mit *Raney*-Nickel interpretieren. Nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Sie föhrte zum bekannten Δ^7 - 3β -Acetoxy-ergosten (XI), welches wir auch durch eine direkte Reduktion von Ergosterin-D-acetat (IX) mit *Raney*-Nickel bereiten konnten. Die Annahme ist deshalb berechtigt, dass im

¹⁾ Helv. **36**, 398 (1953).

²⁾ *H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger*, Helv. **35**, 295 (1952).

³⁾ *T. Reichstein*, Helv. **19**, 402; 979 (1936); *M. Steiger & T. Reichstein*, Helv. **20**, 817 (1937); *H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger*, Helv. **35**, 295 (1952).

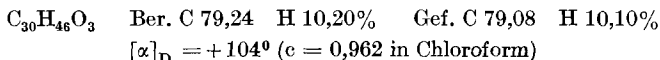
⁴⁾ Das molekulare Drehungsvermögen von Δ^{22} - 3β -Acetoxyergosten beträgt nach *D. H. R. Barton, J. D. Cox & N. J. Holness* (Soc. **1949**, 1771) – 75° , nach Messungen in unserem Laboratorium – 62° . Der Übergang zur Verbindung X ist somit von einer M_D -Differenz von $+132^\circ$ bzw. $+119^\circ$ begleitet. Dieser Betrag stimmt gut mit dem für die Einführung einer 8,9-Doppelbindung bei 5α -Steroiden gefundenen Wert von $+96^\circ$ überein (vgl. dazu *D. H. R. Barton & W. Klyne*, Chem. & Ind. **1948**, 755).

⁵⁾ Die Frage, ob sich Ergosterin-D-acetat IX selbst mit Lithium in flüssigem Ammoniak zur 8,9-ungesättigten Verbindung X reduzieren lässt, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Epoxyd I primär eine Öffnung des Oxido-Ringes zwischen C-9 und der Sauerstoffbrücke erfolgt, unter Bildung des 11α -Oxy-Steroids VIII mit unnatürlicher Konfiguration an C-9. Diese Verbindung VIII geht unter Verlust von Wasser in Ergosterin-D-acetat (IX) über, welches bei der weiteren Hydrierung die einfach ungesättigte Verbindung XI liefert. Bei der katalytischen Hydrierung erfolgt somit die Anlagerung von Wasserstoff an das Dien-System von IX selektiv an die 9,11-Doppelbindung¹). Analog verläuft bekanntlich auch die Anlagerung von Sauerstoff mittels Persäuren. Dass sich ferner die Doppelbindung in der Seitenkette des Ergosterins unter besonderen Bedingungen mit *Raney*-Nickel reduktiv entfernen lässt, ist bekannt²)³).

Experimenteller Teil⁴).

Δ^8 ; 22 - 3β -Acetoxy- 11 -keto-ergostadien (II)⁵) durch direkte Isomerisierung des Epoxyds I. 8,5 g Δ^7 ; 22 - 3β -Acetoxy- $9,11\alpha$ -oxido-ergostadien (I) vom Smp. 202—204⁰ wurden in 600 cm³ absolutem, thiophenfreiem Benzol gelöst und unter Stickstoff mit 7 cm³ Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt. Die farblose Lösung wurde 6 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht, wobei sie sich gelb färbte. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in einen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beschickten Scheidetrichter gegossen und mit Äther verdünnt. Die nun nahezu farblose ätherische Schicht wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zum Teil kristallisierte Rohprodukt (8,5 g) zeigte in äthanolischer Lösung im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 253 m μ , log ϵ = 3,91. Zur Analyse wurde eine Probe 3mal aus Methanol umkristallisiert. Die feinen Nadeln schmolzen bei 125—127⁰. Sie wurden 16 Std. bei 80⁰ im Hochvakuum getrocknet.



In alkoholischer Lösung zeigte das analysenreine Präparat ein UV.-Absorptionsmaximum bei 253 m μ ; log ϵ = 3,95.

¹) Diese Beobachtung wurde bereits in der Literatur referiert. Vgl. z. B. *R. Budziarek, F. Johnson & F. S. Spring, Soc. 1952, 3410*; *P. Bladon, R. B. Clayton, C. W. Greenhalgh, H. B. Henbest, E. R. H. Jones, B. J. Lovell, G. Silverstone, G. W. Wood, & G. F. Woods, Soc. 1952, 4883* sowie *D. H. R. Barton & J. D. Cox, Soc. 1949, 219*. Bei der Verwendung von *Raney*-Nickel hängt offenbar der Verlauf der Hydrierung von Ergosterin-D sehr stark von der Aktivität des verwendeten Katalysators und der Wahl des Lösungsmittels ab. So konnten z. B. *G. D. Laubach & K. J. Brunings (Am. Soc. 74, 705 (1952))* bei einem Versuch, Ergosterin-D in Dioxan-Lösung mit *Raney*-Nickel zu reduzieren, keine Wasserstoffaufnahme beobachten.

²) Vgl. *H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. 34, 2106 (1951)*; *P. Bladon, J. M. Fabian, H. B. Henbest, H. P. Koch & G. W. Wood, Soc. 1951, 2402*.

³) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen haben auch *R. Budziarek, F. Johnson & F. S. Spring (Soc. 1953, 534)* die katalytische Hydrierung von Δ^7 ; $9,11$ -Dienen vom Typus IX und den entsprechenden Epoxyden (vgl. I) untersucht.

⁴) Die Smp. wurden im evakuierten Röhrchen im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert.

⁵) Vgl. *H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. 34, 2106 (1951)*; *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)*; *R. Budziarek, F. Johnson & F. S. Spring, Soc. 1952, 3410*; *K. Heusler & A. Wettstein, Helv. 36, 398 (1953)*.

Δ²²-3β-Acetoxy-11-keto-ergosten (III)¹ durch Reduktion des α,β-ungesättigten Ketons II mit Lithium in flüssigem Ammoniak²). In einem Dreihals-Kolben wurde sorgfältig getrocknetes und vorgekühltes Ammoniakgas kondensiert. Bei –45° wurden in das flüssige Ammoniak (1500 cm³) unter heftigem Umrühren mit einem Vibrator rasch 1,04 g blanke Lithium-Schnitzel eingetragen. Gleichzeitig wurde eine Lösung von 4,8 g rohem, durch direkte Isomerisierung von I bereitetem Δ⁸;²²-3β-Acetoxy-11-keto-ergostadien (II; log ε = 3,91 bei 253 mμ) in 100 cm³ Äther-Dioxan 1:1 in die dunkelblaue Lithiumlösung eingetropf. Das Reaktionsgemisch wurde bei –45° während 2 Std. heftig durchgemischt und anschliessend durch Wegnahme der Aussenkühlung vom Ammoniak weitgehend befreit. Während des Abdampfens des Ammoniaks wurden sukzessive 200 cm³ absoluter Äther zugesetzt und anschliessend die Reaktionslösung auf Eis gegossen. In der Kälte wurde das Gemisch bis zur kongosauren Reaktion mit Salzsäure versetzt und durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde nach erfolgter Nachacetylierung an einer Säule von 110 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol-Fractionen (4,0 g) lieferten nach dem Umkristallisieren aus Methanol 3,1 g Δ²²-3β-Acetoxy-11-keto-ergosten (III) vom Smp. 123°. Zur Analyse wurde eine Probe noch 3mal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 16 Std. im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Smp. 124–125°. Im Gemisch mit authentischem Material zeigte das Präparat keine Erniedrigung des Smp.

C₃₀H₄₈O₃ Ber. C 78,89 H 10,60% Gef. C 78,51 H 10,54%

[α]_D²⁰ = +12° (c = 0,835 in Chloroform)

Δ²²-3β,11α-Diacetoxy-ergosten (IV)³. In einem Dreihals-Kolben von 1 l wurden 500 cm³ Ammoniak kondensiert, das man durch zwei Kaliumhydroxyd-Türme getrocknet hatte. Bei einer Temperatur von –40° bis –50° gab man 1 g blanken Lithium-Draht auf einmal zu und dann unter kräftigem Durchmischen mit einem Vibromischer innert weniger Min. tropfenweise eine Lösung von 1,55 g rohem, durch stufenweise Isomerisierung⁴ des Epoxyds I bereitetem Δ⁸;²²-3β-Acetoxy-11-keto-ergostadien (II) in 30 cm³ abs. Dioxan und 30 cm³ abs. Äther. Nach einer weiteren Std. Durchmischen bei –40 bis –50° wurden innert 40 Min. 45 cm³ n-Propanol zugefropt und während der ersten 20 Min. ausserdem weitere 0,8 g Lithium-Draht in kleinen Portionen zugesetzt. Zum Schluss trat völlige Entfärbung der Lösung ein. Es wurde mit 150 cm³ abs. Äther versetzt, das Kühlbad entfernt und das Ammoniak durch Durchleiten von Stickstoff und Erwärmen in einem Wasserbad von 25–30° möglichst schnell abgetrieben. Dann gab man weitere 100 cm³ abs. Äther zu und, unter Rühren mit dem Vibromischer, 80 cm³ Wasser. Schliesslich fügte man unter Eiskühlung zu der entstandenen klaren, farblosen Lösung 70 cm³ 18-proz. Salzsäure zu und trennte die kongosaure, wässrige Schicht ab. Sie wurde einmal mit Äther nachextrahiert. Die ätherischen Lösungen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Zur völligen Trocknung löste man den Rückstand in Toluol und dampfte dieses Lösungsmittel im Vakuum wieder ab.

Das Rohprodukt wurde in einem Gemisch von 10 cm³ Pyridin und 10 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum auf ca. 5 cm³ eingengt, mit Äther verdünnt und die ätherische Lösung mit Wasser, n.-Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand gewann man mit Methanol (inkl. Chromatographie der Mutterlaugen) 1,405 g rohes Δ²²-3β,11α-Diacetoxy-ergosten (IV) vom Smp. 122–126° (82% d. Th., bezg. auf das 9,11α-Epoxyd (I)).

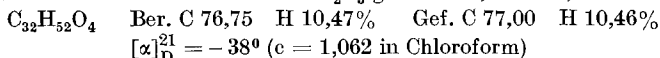
¹) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. **34**, 2106 (1951).

²) Vgl. dazu E. Schoenewaldt und Mitarbeiter l. c. sowie F. Sondheimer und Mitarbeiter l. c.

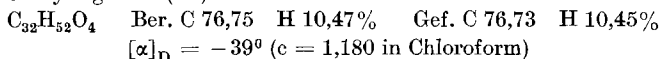
³) H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Helv. **35**, 936 (1952).

⁴) K. Heusler & A. Wettstein, Helv. **36**, 398 (1953).

Zur Analyse wurde eine Probe an Aluminiumoxyd chromatographiert. Nach Verwerfen der ersten Hexanfraktion erhielt man IV, das 3mal aus Methanol umkristallisiert und 14 Std. bei 60° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet, bei 130,5—132° schmolz.

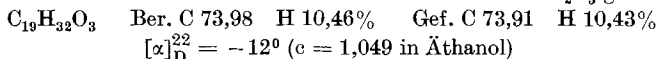


Eine in gleicher Weise durchgeführte Reduktion des rohen α, β -ungesättigten Ketons II, welches entsprechend den Angaben dieser Arbeit durch direkte Isomerisierung des Epoxyds I bereitet worden war, lieferte in einer Ausbeute von insgesamt 75% das Δ^{22} - $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy-ergosten (IV).

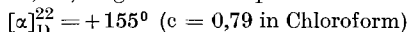


3\beta, 11\alpha, 17\beta-Trioxy-androstan (VII). Die Reduktion des Δ^8 - $3\beta, 17\beta$ -Diacetoxy-11-keto-androstens (VI)¹ wurde analog der beschriebenen Reduktion in der Ergosterin-Reihe durchgeführt. 750 mg α, β -ungesättigtes Keton VI wurden in 20 cm³ abs. Äther gelöst und zu einer Lösung von 500 mg Lithium in 200 cm³ flüssigem Ammoniak unter kräftigem Durchmischen getropft. Nach 1 Sdt. begann man mit dem Zutropfen von 20 cm³ n-Propanol und gab gleichzeitig weitere 300 mg Lithium in Portionen zu. Danach trat sofort Entfärbung der blauen Lösung ein. Man setzte 75 cm³ Äther zu, trieb das Ammoniak durch Einleiten von Stickstoff und gelindes Erwärmen im Wasserbad ab, verdünnte den Rückstand mit 50 cm³ Chloroform, liess 30 cm³ Wasser zutropfen und mischte das Gemisch gut durch, wobei die Lithiumsalze völlig in Lösung gingen. Unter Kühlen wurde mit 32 cm³ 18-proz. Salzsäure kongosauer gemacht, mit Äther und Chloroform verdünnt, die wässrige Lösung abgetrennt und die organische Schicht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen blieben 642 mg einer beinahe farblosen, in Äther sehr schwer löslichen Masse zurück.

Dieses Rohprodukt wurde direkt mit 3 cm³ Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid 22 Std. bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung blieben 715 mg eines Öles zurück, das in Hexan gelöst und an 20 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Da keine der erhaltenen Eluate kristallisierten, wurden die mit Hexan-Benzol 2:1 und mit Benzol eluierten Fraktionen (290 mg) in 7,5 cm³ Methanol gelöst, mit einer Lösung von 300 mg Kaliumhydroxyd in 3 cm³ Wasser versetzt und 5 Std. bei 80° verseift. Die Reaktionslösung neutralisierte man mit Eisessig und dampfte sie zur Trockene ein. Der Rückstand wurde mit Wasser angeeigt, filtriert und mit Wasser nachgewaschen, schliesslich aus wässrigem Methanol, dann aus Essigester-Methanol umkristallisiert. Das reine *3\beta, 11\alpha, 17\beta*-Trioxy-androstan (VII) schmolz bei 228—230°². Zur Analyse wurde eine Probe 14 Std. im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet.



3, 11, 17-Triketo-androstan. Die Mutterlaugen des Triols VII wurden zur Trockene eingedampft und der Rückstand (190 mg) mit 165 mg Chromtrioxyd in 14 cm³ 95-proz. Essigsäure 23 Std. bei Zimmertemperatur oxydiert. Das überschüssige Oxydationsmittel wurde durch Zugabe von Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch im Vakuum auf 5 cm³ eingeeengt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 175 mg eines kristallinen Rückstandes, welcher nach 3maligem Umkristallisieren aus Äther bei 175—177° schmolz. Im Gemisch mit authentischem *3, 11, 17*-Triketo-androstan vom Smp. 180,5—181,2°³) zeigte dieses Präparat keine Smp.-Erniedrigung.



¹) H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger, Helv. 35, 295 (1952); K. Heusler & A. Wettstein, Helv. 36, 398 (1953).

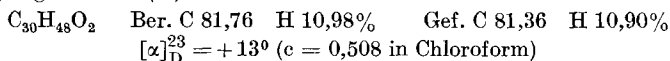
²) Auch die mit Hexan-Benzol 9:1 und mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen (330 mg) lieferten beim Verseifen in sehr guter Ausbeute dasselbe Triol VII.

³) Herrn Prof. Dr. T. Reichstein danken wir auch an dieser Stelle für die Überlassung einer Probe dieser Substanz.

Reduktion von Δ^7 ; 22 - 3β -Acetoxy-11-keto-9 β -ergostadien (V) mit Lithium in Ammoniak. 1,0 g Δ^7 ; 22 - 3β -Acetoxy-11-keto-9 β -ergostadien (V), gelöst in 45 cm³ abs. Äther, wurde, wie oben beschrieben, zu einer Lösung von 500 mg Lithium-Draht in 200 cm³ flüssigem Ammoniak getropft. Dann mischte man 21 Std. bei –50 bis –40° durch und gab 30 cm³ n-Propanol und 20 cm³ abs. Äther zu. Nach der völligen Entfärbung wurde der Ammoniak abgetrieben und die Reaktionsmasse mit Äther verdünnt und mit 50 cm³ Wasser zersetzt. Die wässrige Schicht säuerte man mit 30 cm³ 18-proz. Salzsäure an, trennte sie ab und arbeitete die ätherische Schicht wie oben beschrieben auf.

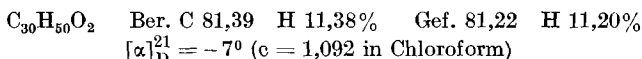
Der Rückstand wurde mit 7,5 cm³ Acetanhydrid und 7,5 cm³ Pyridin 60 Std. bei Zimmertemperatur acetyliert. Durch übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol konnten 190 mg eines Rohkristallisates isoliert werden.

Zur Analyse wurde das Präparat aus Aceton, dann 2mal aus Hexan umkristallisiert und 24 Std. bei 60° über P₂O₅ getrocknet. Smp. des wahrscheinlich vorliegenden Δ^7 ; 22 - 3β -Acetoxy-ergostadiens (X): 181–182°.

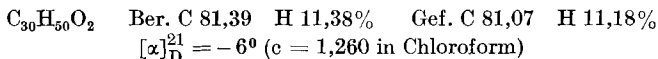


Die Substanz zeigte im UV.-Spektrum nur eine Endabsorption bei 215 m μ . Die Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxyd lieferte kleine Mengen kristallisierter Substanzen, die nicht näher untersucht wurden. In den Hexanfraktionen konnte kein Δ^{22} - 3β ,11 α -Diacetoxy-ergosten (IV) gefunden werden.

Δ^7 - 3β -Acetoxy-ergosten XI. a) Durch Hydrierung von Δ^7 ; 22 - 3β -Acetoxy-9,11 α -oxido-ergostadien mit Raney-Nickel in Essigester. 500 mg Epoxyd I vom Smp. 204–206° wurden in 80 cm³ Essigester gelöst und mit 1 g frisch vorbereitetem, noch feuchtem (Feinsprit) Raney-Nickel unter Wasserstoff geschüttelt. Die Aufnahme des 1. Mol. Wasserstoff erfolgte innerhalb von 4 Std. Nach Zugabe von neuem Katalysator (1 g) konnte die Aufnahme von weiteren 2 Mol. Wasserstoff innerhalb von insgesamt 7 Std. beobachtet werden, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der kristallisierte Rückstand aus Äther-Methanol umkristallisiert. Nach viermaligem Umkristallisieren schmolzen die gut ausgebildeten Platten (120 mg) konstant bei 162–164°. Sie zeigten im Gemisch mit einem authentischen Präparat von XI keine Erniedrigung des Smp. Zur Analyse wurde eine Probe 20 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.



b) *Durch Reduktion von Ergosterin-D-acetat (IX) mit Raney-Nickel in Essigester.* 300 mg Ergosterin-D-acetat wurden in 40 cm³ Essigester gelöst und mit 1 g frisch vorbereitetem, feuchtem (Feinsprit) Raney-Nickel unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 7 Std. waren etwas weniger als 2 Mol. Wasserstoff verbraucht, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Die übliche Aufarbeitung und 3malige Umkristallisation aus Äther-Methanol lieferte ein Präparat vom Smp. 161–162°. Zur Analyse wurde es 20 Std. im Hochvakuum bei 70° getrocknet.



Die in Nujol-Paste auf einem Baird-"double-beam"-Spektrographen aufgenommenen IR.-Absorptionsspektren der unter a) und b) beschriebenen Präparate von Δ^7 - 3β -Acetoxy-ergosten XI erwiesen sich als identisch¹⁾.

Die Analysen, Drehungsbestimmungen und Aufnahmen der UV.-Spektren wurden in der mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chem. Laboratoriums der ETH. (Leitung W. Manser) und im Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft in Basel (Leitung Dr. H. Gysel) ausgeführt.

¹⁾ Herrn Prof. Dr. Hs. H. Günthard danken wir bestens für die Aufnahme und Diskussion dieser Spektren.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit weiteren Untersuchungen über die Isomerisierung von Δ^7 -9,11 α -Oxido-Steroiden (I) zu Δ^8 -11-Ketonen (II) wird die mit ausgezeichneter Ausbeute verlaufende Reduktion letzterer Verbindungen in der Ergosterin- und Androstanreihe zu 8,9-gesättigten 11-Keto- bzw. 11 α -Oxy-Steroiden mit natürlicher Konfiguration an den Ringverknüpfungsstellen C-8 und C-9 ausführlich beschrieben.

Neue Ergebnisse über die katalytische Hydrierung von Δ^7 -9,11 α -Oxido-Verbindungen (I), sowie die Reduktion von Δ^7 -11-keto-9 β -Steroiden (V) mit Lithium in flüssigem Ammoniak werden diskutiert.

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

83. Zur Frage der Konstitution des Allo-DL-3-phenylserins

von M. Viscontini und E. Fuchs.

(13. III. 53.)

Im Jahre 1899 teilte *E. Erlenmeyer* mit, dass es ihm gelungen sei, nach der Umkristallisation des DL-3-Phenylserins, Smp. 196°, aus der Mutterlauge ein anderes DL-Phenylserin, Smp. 187–188°, zu isolieren¹⁾. Er schrieb dem neuen Produkt, allerdings ohne Beweis, die Konfiguration des Allo-DL-3-phenylserins zu. Die beiden Phenylserine zeigten im allgemeinen gleiche Eigenschaften, das Allo-DL-phenylserin war jedoch zweimal löslicher in Wasser als das DL-Phenylserin. Beide Verbindungen zersetzten sich teilweise unter Vakuum bei 100°, so dass das Trocknen und die Elementaranalysen einige Schwierigkeiten boten. Die Existenz des Allo-DL-phenylserins von *Erlenmeyer* ist seither immer bezweifelt worden, um so mehr, als ein durch alkalische Verseifung des Allo-DL-phenylserin-äthylesters hergestelltes Allo-DL-phenylserin von *Elphimoff-Felkin* et al.²⁾ beschrieben wurde, welches bei 260° schmolz. Zur gleichen Zeit hatten wir auch durch die Verseifung des Allo-DL-phenylserin-äthylesters (I) ein Phenylserin II mit dem Smp. 187–188° erhalten³⁾. Die Eigenschaften dieses Phenylserins sind identisch mit denjenigen, welche *Erlenmeyer*

1) A. 307, 70 (1899).

2) *I. Elphimoff-Felkin, H. Felkin, B. Tschoubar & Z. Welvert*, Bl. 1952, 252.

3) *M. Viscontini & E. Fuchs*, Helv. 36, 1 (1953).