

Prom. Nr. 2432

Beitrag zur Kenntnis des Lanostadienols

Von der
**Eidgenössischen Technischen
Hochschule in Zürich**

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Technischen Wissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

MIROSLAV VASE MIJOVIĆ

Jugoslavischer Staatsangehöriger

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

Korreferent: Herr P.-D. Dr. O. Jeger

Juris-Verlag Zürich

1956

Leer - Vide - Empty

Mojim dragim roditeljima

Leer - Vide - Empty

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka,

möchte ich für seine grosszügige Unterstützung und sein Interesse meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Privatdozent Dr. O. Jeger, unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, bin ich für die vielen Ratschläge und Anregungen zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. Hs. H. Günthard danke ich bestens für die Diskussion der IR.-Spektren.

Der Serbischen Akademie der Wissenschaften in Belgrad verdanke ich die Ermöglichung, meine Studien in Zürich zu vollenden.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

THEORETISCHER TEIL	9
I. Einleitung	9
II. Der Bau der Ringe A, B und C	11
III. Ueber die Konstitution und Haftstelle des Seitenkette und die Grösse des Ringes D	17
IV. Synthese des Lanostadienols aus Cholesterin	22
V. Eigene Arbeiten	26
A) Ueber die Dehydrierung eines Gemisches von Lanosten und $\Delta^{7,9}$ -Lanostadien	26
B) Umwandlungen in den Ringen B und C des Lanostenols	28
C) Herstellung von 14-Methyl-11-keto-progesteron aus Lanostadienol	43
EXPERIMENTELLER TEIL	46
a) Darstellung des Gemisches der Kohlenwasserstoffe Lanosten und $\Delta^{7,9}$ -Lanostadien aus "Isocholesterin"-acetat	46
Dehydrierung des Gemisches von Lanosten und $\Delta^{7,9}$ -Lanostadien mit Selen	47
b) Umwandlungen in den Ringen B und C des Lanostadienols	48
Zusammenfassung	59

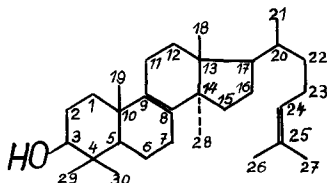
Leer - Vide - Empty

THEORETISCHER TEIL

I. Einleitung

Die Struktur des tetracyclischen ungesättigten sekundären Alkohols Lanostadienol $C_{30}H_{50}O$ (I) aus dem Wolf fett der Schafe und aus den Mutterlaugen von der technischen Herstellung des Ergosterins aus Hefe (dort als Kryptosterin bezeichnet) ist heute vollständig aufgeklärt.

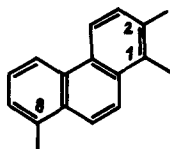
Die Konstitutionsformel (I) des Lanostadienols wurde im hiesigen Laboratorium durch Abbau festgelegt¹⁾. Später fand dieser Konstitutionsvorschlag eine eindeutige Bestätigung in der Synthese des Dihydr lanostadienols (II), welche in neuester Zeit von R. B. Woodward und Mitarbeitern²⁾ beschrieben wurde.



I³⁾

Einen ersten Blick in die Struktur des Lanostadienols gab die Dehydrierung mit Selen. Sie wurde von verschiedenen Autoren⁴⁾ mehrmals und eingehend untersucht. Bei allen Versuchen gelang es lediglich das 1,2,8-Trimethyl-phenanthren (III) in reiner Form zu isolieren.

- 1) W. Voser, Diss. ETH, 1953; W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 35, 2414 (1952).
- 2) R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives & R. B. Kelly, *Am. Soc.* 76, 2852 (1954).
- 3) Die Numerierung der Kohlenstoffatome des Lanostangerüsts ist derjenigen des klassischen Steroidgerüsts angepasst.
- 4) H. Schulze, *Z. physiol. Ch.* 238, 35 (1936); C. Doree & V. A. Petrow, *Soc.* 1936, 1562; L. Ruzicka, *Ed. Rey & A. C. Muhr, Helv.* 27, 472 (1944); C. A. Muhr, Diss. ETH, 1945.

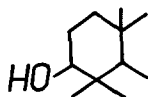


III

Auf Grund dieser Dehydrierungsergebnisse stand fest, dass drei von vier Ringen in einem Perhydrophenanthren-Gerüst vorliegen¹⁾. Die Grösse und die Konstitution des vierten Ringes dagegen wurde erst einige Zeit später von W. Voser und Mitarbeitern²⁾ aufgeklärt.

Die Deutung der Dehydrierungsergebnisse in bezug auf die Verteilung der Methylgruppen ist mit einer gewissen Unsicherheit verbunden gewesen.

Von den früheren Dehydrierungen der pentacyclischen Triterpene war nämlich bekannt, dass die Gruppierung IV, deren Anwesenheit im Ring A des Lanostadienols (I) von M. Montavon³⁾ bewiesen wurde, (vgl. dazu S.11) eine Retro-pinakolinumlagerung



IV

unter Wanderung der Methylgruppe verursachen kann. Eine eindeutige Abklärung der Frage des Ursprungs der Methylgruppe in Stellung 2 des 1,2,8-Trimethylphenanthrens (III) wurde erst in der vorliegenden Promotionsarbeit erreicht. Darüber wird eingehend auf der Seite 26 referiert.

1) W. Voser, M. V. Mijović, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 34, 1585 (1951).

2) W. Voser, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 35, 66 (1952).

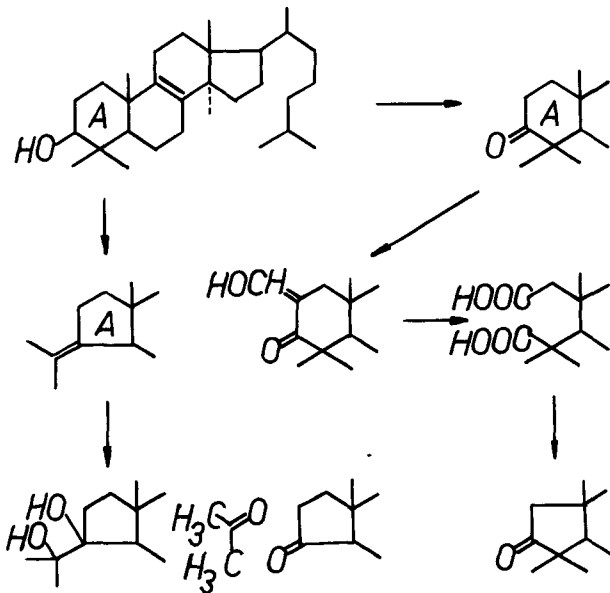
3) L. Ruzicka, M. Montavon & O. Jeger, *Helv.* 31, 818 (1948).

II. Der Bau der Ringe A, B und C

Die Sauerstofffunktion im Lanostadienol wurde schon früh als ein sekundäres Hydroxyl charakterisiert¹⁾, das leicht acylierbar ist. L. Ruzicka und Mitarbeiter²⁾ folgerten aus den Ergebnissen ihrer Untersuchungen, dass diese Hydroxyl-Gruppe in einem sechs- oder höher gliedrigen Ring gebunden ist und durch eine Kette von mindestens drei Kohlenstoffatomen von den Doppelbindungen der Molekel getrennt sein muss.

Ueber die Grösse des hydroxylierten Ringes erhielt man Auskunft durch Arbeiten von A. C. Muhr²⁾ und besonders von M. Montavon³⁾, dem es gelungen ist, durch eine in Tabelle 1 dargestellte Abbaufolge die Konstitution des Ringes A und insbesondere seine Grösse nachzuweisen.

Tabelle 1



1) C. Doree & D. C. Garatt, *J. Soc. Chem. Ind.* 52, 141 T; 355 T (1933); L. J. Bellamy & C. Doree, *Soc.* 1941, 172; R. E. Marker & Mitarbeiter, *Am. Soc.* 59, 1368 (1937); L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* 24, 530 (1941).

2) L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* 27, 472 (1944).

3) L. Ruzicka, M. Montavon & O. Jeger, *Helv.* 31, 818 (1948); C. Doree, J. F. McGhie & F. Kurzer, *Soc.* 1947, 1467; 1949, 167.

Von den zwei Doppelbindungen des Lanostadienols (I) lässt sich nur eine katalytisch hydrieren¹⁾, wobei das Lanostenol $C_{30}H_{52}O$ (II) entsteht. Für die zweite, katalytisch nicht hydrierbare Doppelbindung haben C. B. Roth und O. Jeger²⁾ anhand des IR.-Absorptionsspektrums des Kohlenwasserstoffes Lanosten (LXI) gezeigt, dass sie vierfach substituiert ist.

Die wichtigsten Ergebnisse bei der Aufklärung des Ringsystems des Lanostadienols wurden beim klassischen oxydativen Abbau erreicht, der von den beiden in verschiedenen Teilen der Molekel liegenden Doppelbindungen ausging. Besonders eingehend untersucht wurden die Oxydationsprodukte des Lanostenol-acetats (IIa), die durch verschiedene Oxydationsmittel erhalten wurden wie z. B. Selendioxyd in siedendem Eisessig³⁾, mit Benzopersäure bei Zimmertemperatur⁴⁾, mit N-Bromsuccinimid⁵⁾, mit Chrom(VI)-oxyd^{6, 7)}, mit Ozon⁶⁾ und mit Wasserstoffperoxyd⁸⁾. Bei der Oxydation mit den ersten drei Reagenzien erhält man ein zweifach ungesättigtes Acetat, $C_{32}H_{52}O_2$, Va, das mit dem $\Delta^{7,9}$ -Lanostadienol-acetat³⁾⁹⁾ aus dem Wollfett der Schafe identisch ist. Anhand des UV.-Absorptions- und des IR.-Absorptionsspektrums liegen hier die beiden Doppelbindungen in verschiedenen Ringen vor und mindestens eine dieser Doppelbindungen ist dreifach durch Kohlenstoffreste substituiert. Es ist daher ersichtlich, dass bei verschiedenen Reaktionen, die zur Herstellung des $\Delta^{7,9}$ -Lanostadienol-acetates Va führten, eine Allylumlagerung stattfinden muss¹⁰⁾¹¹⁾.

Die energische Oxydation des Dihydroagnosterin-acetats Va mit Chrom(VI)-oxyd¹²⁾ sowie die unter gleichen Bedingungen ausgeführte Oxydation des Lanostenol-acetats IIa, ferner die milde Ozonisation des letzteren und die Oxydation mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung ergaben das einfach ungesättigte Acetoxylanostendion (VI), das eine sehr interessante transoide En-1,4-dion-Gruppierung in den Ringen B und C enthält. Diese Verbindung nahm bei den Arbeiten, die zur Aufklärung der Konstitution der Ringe B, C und D führten, eine Schlüsselstellung ein.

- 1) L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* 27, 472 (1944).
- 2) C. B. Roth & O. Jeger, *Helv.* 32, 1620 (1949).
- 3) L. J. Bellamy & C. Doree, *Soc.* 1941, 176.
- 4) M. J. Birchenough & J. F. McGhie, *Soc.* 1949, 2038.
- 5) C. Doree, J. F. McGhie & F. Kurzer, *Soc.* 1949, 570.
- 6) L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* 27, 472 (1944).
- 7) H. Wieland & E. Joost, *A.* 546, 103 (1941).
- 8) W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 33, 1893 (1950).
- 9) L. Ruzicka, R. Dénss & O. Jeger, *Helv.* 29, 204 (1946).
- 10) W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 33, 1893 (1950).
- 11) C. Doree, J. F. McGhie & F. Kurzer, *Soc.* 1949, 570.
- 12) L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* 27, 472 (1944).

Die Oxydation von Acetoxy-lanostendion (VI) mit Selendioxyd führte zum zweifach ungesättigten Acetoxy-lanostadien-dion (VII). Durch weitere energische Behandlung dieses Oxydationsproduktes mit Selendioxyd in Dioxan-Lösung im Bombenrohr wurde noch eine zusätzliche Sauerstofffunktion in die Stellung 12 eingeführt. Die Bildung des Acetoxy-lanostadien-trions (VIII) findet ohne Umlagerung des Ringsystems statt. Die Reduktion des Acetoxy-lanostendions (VI) mit Zink in Eisessig lieferte das gesättigte Acetoxy-lanostandion (IX). Die Entfernung der 1,4-Diketo-Gruppierung führte in der Folge zur Herstellung des Lanostans (XIII) des Grundkohlenwasserstoffes dieser Reihe. Dieser Kohlenwasserstoff wurde auf folgenden zwei Wegen erhalten:

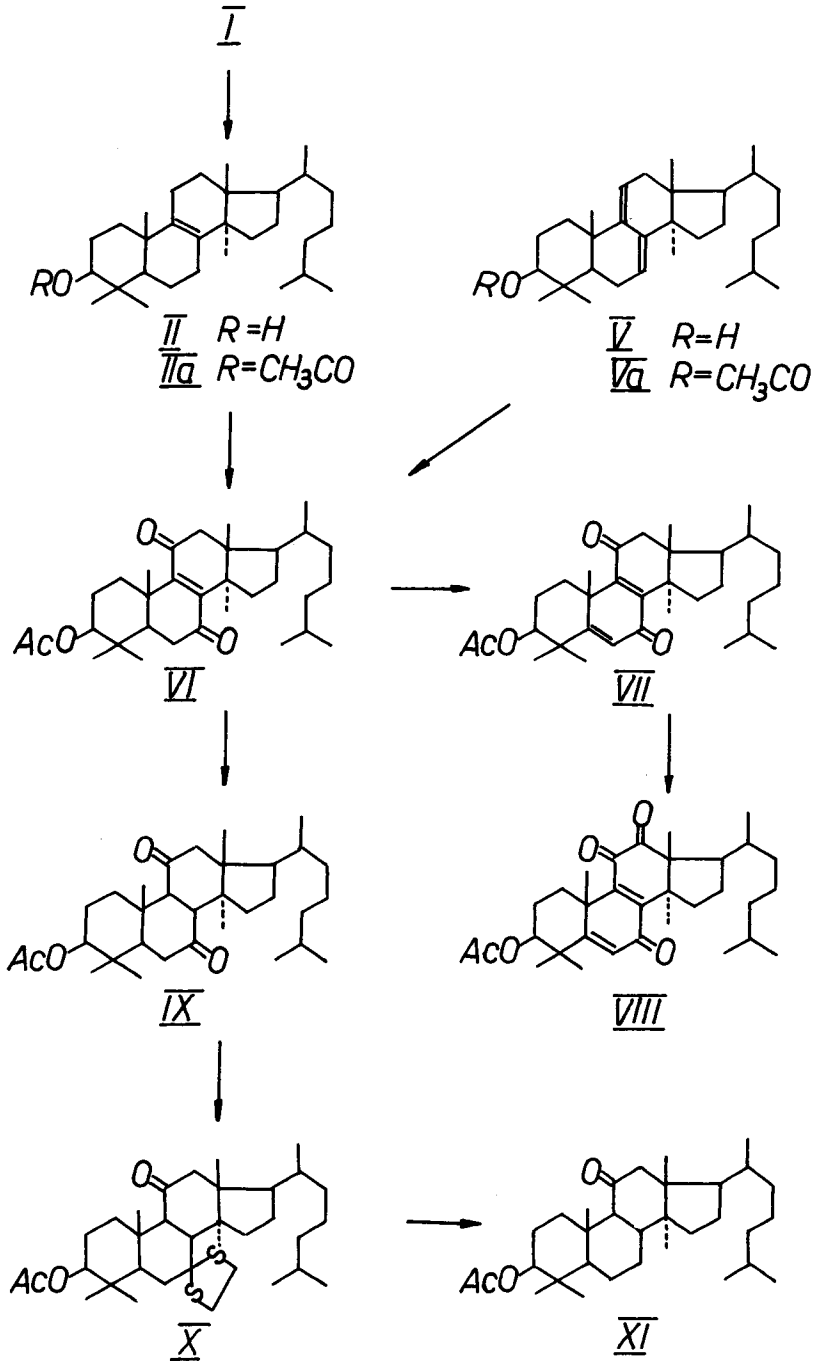
Das Acetoxy-lanostan-dion (IX) wurde mit Aethylen-dithioglykol und Salzsäure in das Monothioketal (X) übergeführt. Die reduktive Entschwefelung von X mit Raney-Nickel ergab das Acetoxy-lanostanon (XI), das seinerseits verseift und durch milde Oxydation in das Lanostan-dion (XII) übergeführt wurde. In dieser Verbindung wurden schliesslich die zwei Carbonylgruppen nach Clemmensen reduziert.

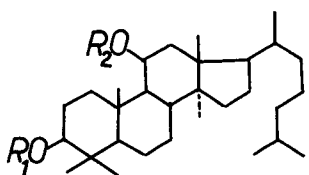
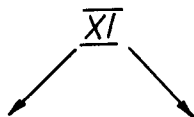
Andererseits wurde das Acetoxy-lanostanon (XI) mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Das entstandene Diol XIV lieferte mit Acetanhydrid in Pyridin ein Monoacetat XIVa, aus dem mittels Phosphoroxychlorid Wasser abgespalten werden konnte (vgl. Formel XV). Die so eingeführte Doppelbindung konnte mit Platin-katalysator hydriert werden. Nachfolgende Verseifung des Acetats XVI in XVIa, Oxydation zum Keton XVII und anschliessende Reduktion nach Wolff-Kishner führte zum schon erwähnten Grundkohlenwasserstoff XIII.

Die bisher beschriebenen Versuche geben vollständigen Aufschluss über die Konstitution der Ringe A, B und C des Lanostadienol-Gerüstes, ohne dass jedoch die anguläre Methylgruppe in Stellung 10 experimentell erfasst werden konnte. Dies ist erst viel später E. Kyburz und B. Riniker¹⁾ gelungen. Ausgehend von Lanosten-trion (XVIII) konnte durch Oxydation mit alkalischem Wasserstoffperoxyd der Ring C oxydativ geöffnet werden, wobei die ungesättigte Keto-dicarbonsäure XIX²⁾ erhalten wurde. Die letztgenannte Säure wurde nach vorangehender Hydrierung (vgl. Formel XX) mit Diazomethan verestert (vgl. Formel XXI) und pyrolysiert. Das erhaltene bicyclische Spaltstück XXII wurde schliesslich zur Verbindung XXIII reduziert. Das letzte Abbauprodukt konnte mit einem Produkt bekannter Konstitution, das aus Manool (XXIV) bereitet wurde,

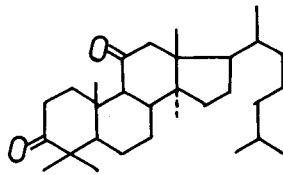
1) E. Kyburz, Diss. ETH 1954; E. Kyburz, B. Riniker, H. R. Schenk, H. Heusser & O. Jeger, *Helv.* 36, 1891 (1953).

2) E. Kyburz, M. V. Mijović, W. Voser, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 35, 2073 (1952).

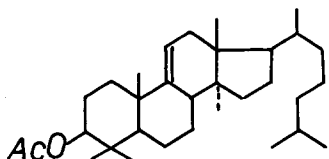




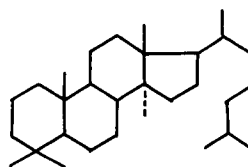
XIV $R_1=R_2=H$
XIVa $R_1=CH_3CO$



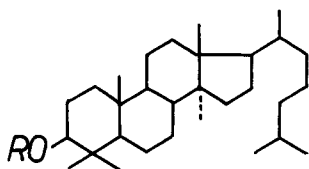
XVII



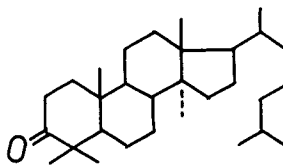
XV



XIII

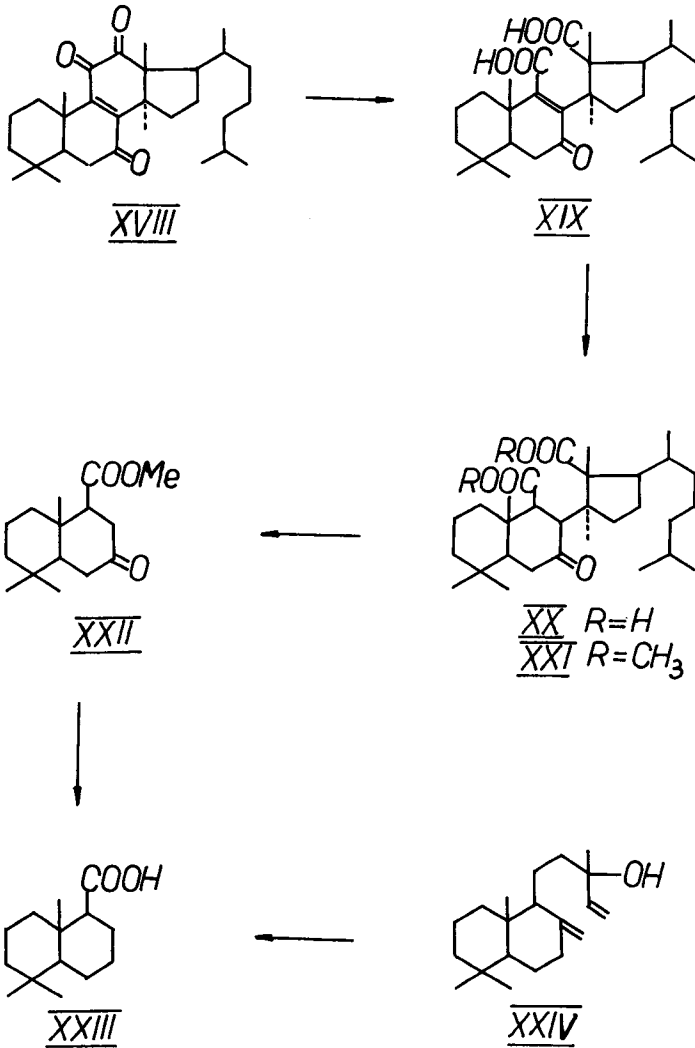


XVI $R=CH_3CO$
XVIa $R=H$



XVII

verglichen werden. Die Identität der beiden Produkte bestätigt nicht nur die Annahme über den Sitz der Methylgruppe in Stellung 10, sondern dient noch gleichzeitig als Beweis für die trans-Verknüpfung der Ringe A und B des Lanostadienols (I).

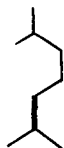


III. Ueber die Konstitution und Haftstelle der Seitenkette und die Grösse des Ringes D

Die Tatsache, dass die reaktionsfähige Doppelbindung des Lanostadienols (I) ausserhalb des Ringsystems liegt, wurde schon früh in verschiedenen Arbeiten bewiesen. Die Entstehung von Aceton und einer Trisnor-säure XXV beim Abbau des Lanostadienols mit Ozon¹⁾, Wasserstoffperoxyd²⁾ und Osmiumtetroxyd³⁾ lässt die Deutung zu, dass diese Doppelbindung in einer Isopropyliden-Gruppe liegt.

W. Voser⁴⁾ konnte ein einfaches Verfahren zur Herstellung analoger Trisnor-säuren ausarbeiten, wodurch der Weg zum Abbau der ganzen Seitenkette und zur vollständigen Aufklärung der Konstitution des Lanostadienols geöffnet wurde.

Als Ausgangsmaterial dieses Abbaus wurde der Trisnor-lanostendion-säuremethylester (XXVI) verwendet, der aus dem rohen "Isocholesterin" leicht herstellbar ist. Der Methylester XXVI wurde zuerst mit Zink in siedender Eisessig-Lösung zum Trisnor-lanostandion-säuremethylester (XXVII) reduziert und dieser anschliessend mit Phenylmagnesiumbromid umgesetzt. Das resultierende Carbinol XXVIII wurde der Wasserabspaltung unterzogen. In das entstandene Diphenyläthen-Derivat XXIX wurde eine zweite Doppelbindung eingeführt, und das Diphenylbutadien-Derivat XXX anschliessend mit Chrom(VI)-oxyd bei 20^o oxydiert. Aus dem Oxydationsgemisch gelang es neben β, β -Diphenyl-acrolein leicht das gesuchte Triketon XXXI zu isolieren. Diese Verbindung XXXI gab bei der Oxydation mit Kaliumhypoiodid Jodoform und eine einbasische Säure XXXII. Aus diesen Abbauresultaten geht klar hervor, dass im Lanostadienol die Seitenkette



vorliegt. Durch weiteren Abbau des Triketons XXXI war es W. Voser⁵⁾ möglich, auch die Grösse des Ringes D im Lanostadienol zu bestimmen. Die Ver-

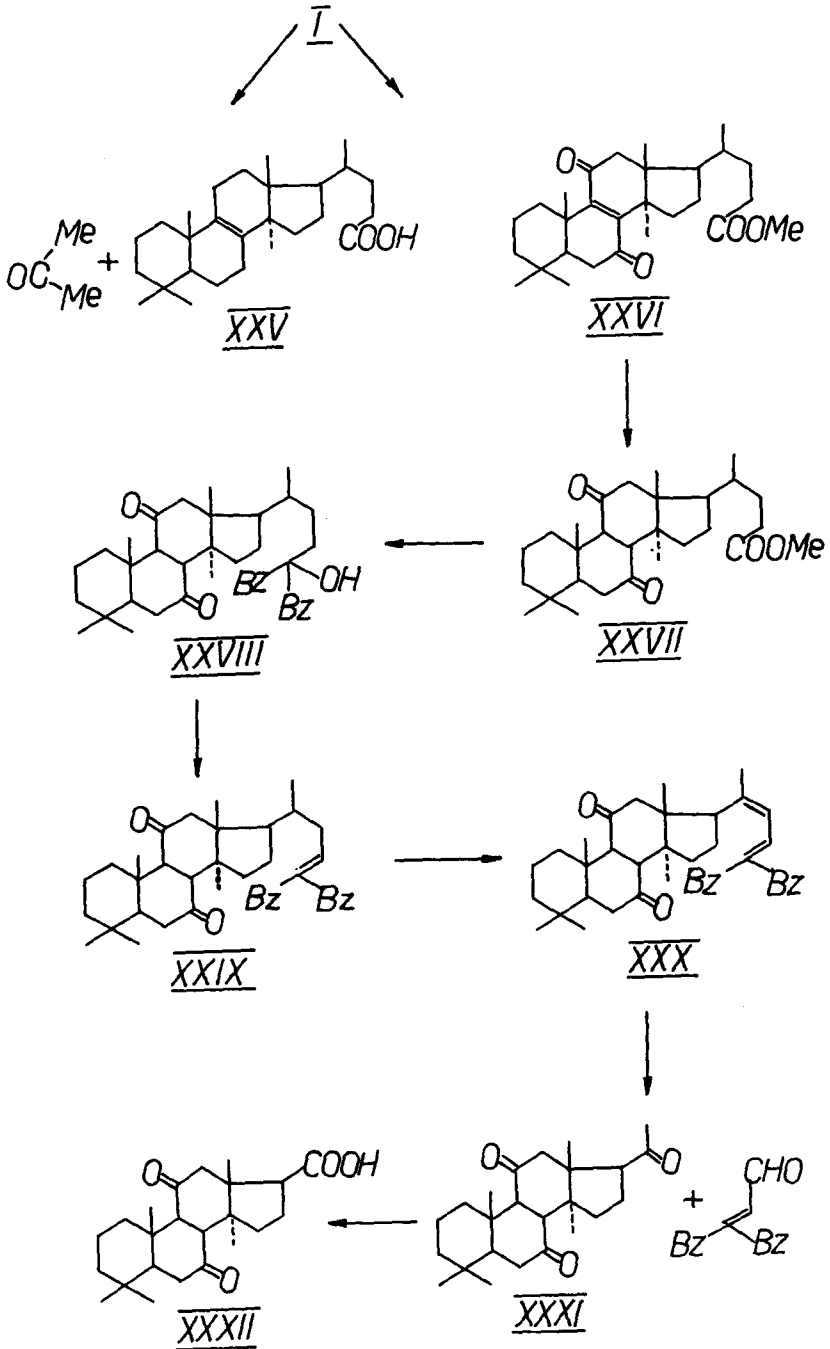
1) L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* 27, 472 (1944); H. Wieland & W. Benend, *Z. physiol. Ch.* 274, 215 (1942).

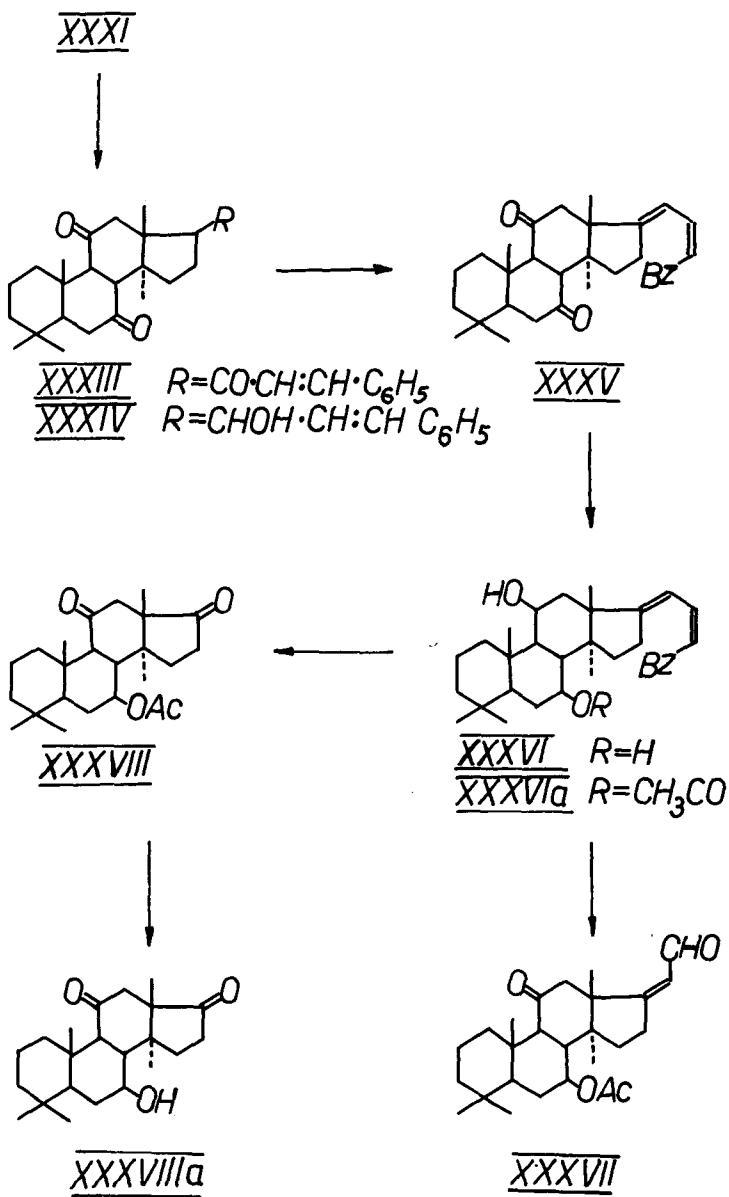
2) H. Wieland & E. Joost, *A.* 546, 103 (1941).

3) L. Ruzicka, R. Deness & O. Jeger, *Helv.* 29, 204 (1946).

4) W. Voser, *Diss. ETH* 1953; W. Voser, M. V. Mijović, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 34, 1585 (1951).

5) W. Voser, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 35, 66 (1952).





bindung XXXI wurde mit Benzaldehyd und Natriumäthylat in die Benzalverbindung XXXIII übergeführt und diese nach Meerwein-Ponndorf zum Oxy-diketon XXXIV reduziert, welches beim Erhitzen in Eisessig-Lösung leicht Wasser abspaltet. Das dabei gebildete Phenyl-butadien-Derivat XXXV wurde nacheinander reduziert und acetyliert und (vgl. Formel XXXVI und XXXVIa) das erhaltene Diolmonoacetat XXXVIa ozonisiert. Es gelang so, neben einem Acetoxy-ketoaldehyd XXXVII das gesuchte Acetoxy-diketon XXXVIII darzustellen.

Aus dem IR.-Absorptionsspektrum des durch Verseifung von XXXVIII erhaltenen Oxy-diketons XXXVIIIa lässt sich ableiten, dass eine der beiden Carbonyl-Gruppen in einem fünfgliedrigen Ring vorliegt. Da aus den früheren Untersuchungen bereits abgeleitet werden konnte, dass von den vier Ringen des Gerüsts die drei ersten (A, B und C) sechsgliedrig sind, folgt daraus, dass der Ring D ein Fünfring sein muss.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde im Lanostadienol (I) auf rein chemischem Wege ein Cyclopentano-perhydro-phenanthren-Gerüst nachgewiesen, in welchem 17 Kohlenstoffatome enthalten sind. Die übrigen 13 C-Atome sind wie folgt verteilt:

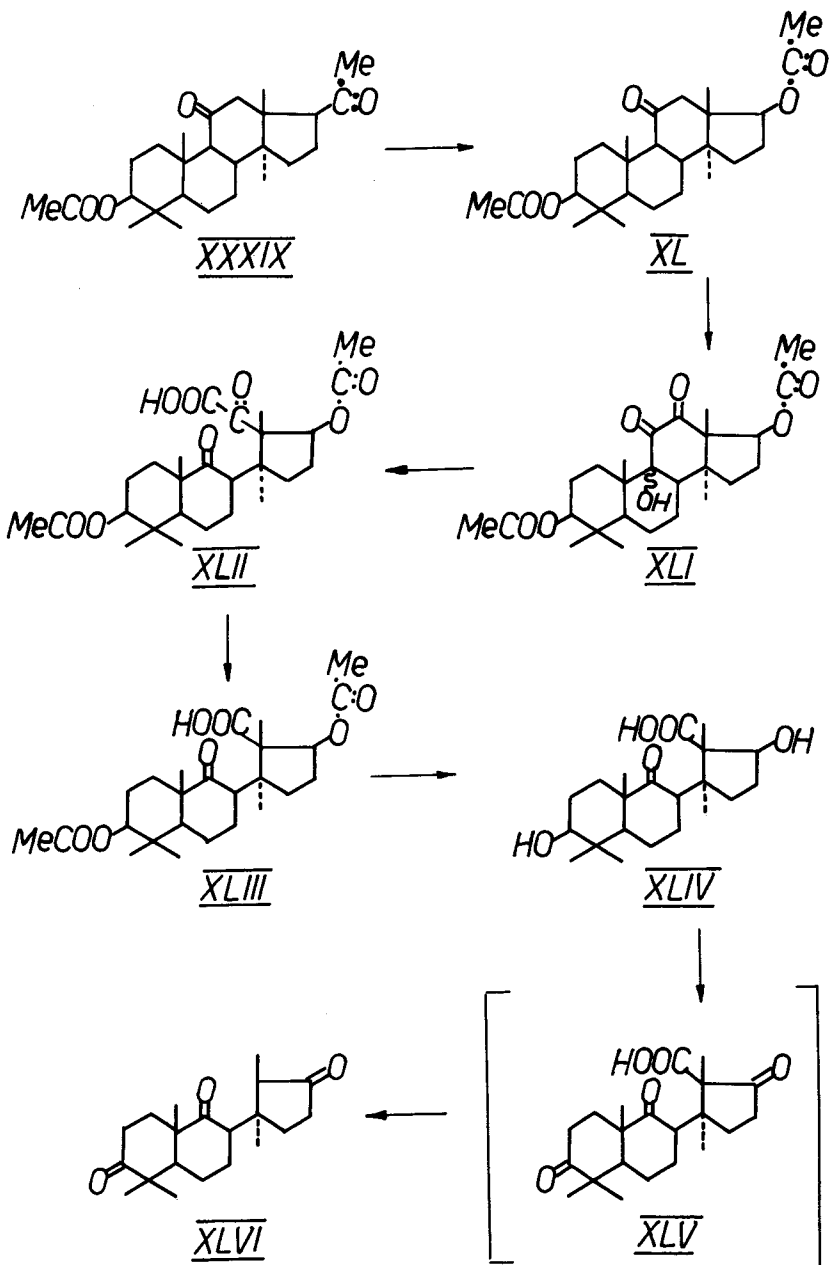
- 2 Kohlenstoffatome in einer Dimethyl-Gruppierung in Stellung 4,
- 3 Kohlenstoffatome als Methyl-Gruppen in den Stellungen 10, 13 und 14 sowie
- 8 Kohlenstoffatome in der langen Seitenkette.

Der Nachweis der Haftstelle der Isooctenyl-Seitenkette wurde von W. Voser¹⁾ folgendermassen durchgeführt:

Das Acetoxy-diketon XXXIX enthält eine Acetyl-Seitenkette, die durch Oxydation mit Benzopersäure in Anwesenheit von Schwefelsäure in einen Acetoxy-Rest (vgl. Formel XL) umgewandelt wurde. Durch die Oxydation des Diacetoxy-ketons XL mit Selendioxyd in Dioxan-Lösung bei 180° konnten zwei zusätzliche Sauerstoff-Funktionen eingeführt werden. Diese liegen im Ringe C als eine Ketogruppe und als ein tertiäres Hydroxyl vor (vgl. Formel XLI).

Bei der Behandlung der Verbindung XLI mit Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung bei 0° findet die Oeffnung des Ringes C zwischen der tertiären Hydroxyl- (C₉) und der benachbarten Carbonyl-Gruppe (C₁₁) statt, wobei die Diacetoxy-diketo-carbonsäure XLII entsteht. Als eine α -Keto-carbonsäure lässt sich dieses Abbauprodukt mit Blei(IV)-acetat weiter oxydieren. Unter Verlust eines weiteren Kohlenstoffatoms bildet sich dabei die Nor-diacetoxy-keto-carbonsäure XLIII. Das letztere Abbauprodukt wurde zur freien Dioxy-Verbindung XLIV ver-

1) W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **35**, 2414 (1952).



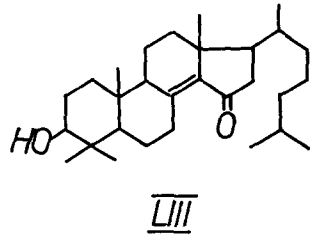
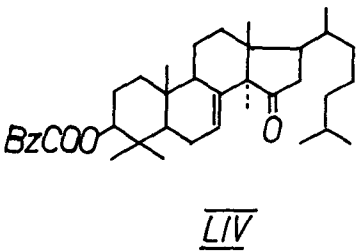
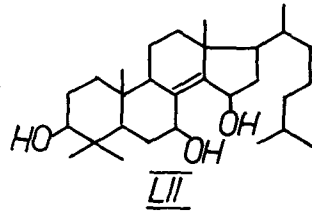
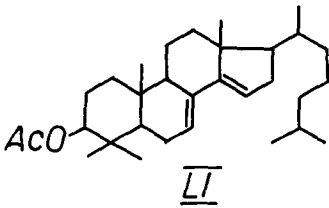
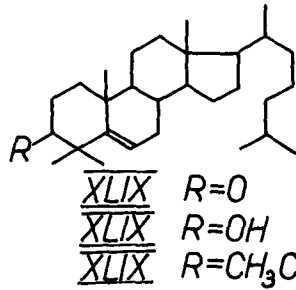
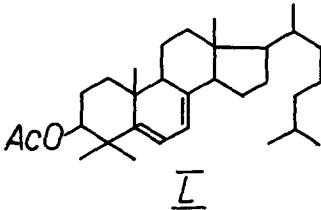
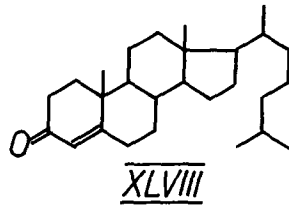
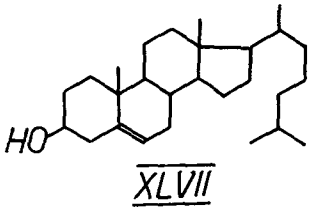
seift und diese mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig-Lösung bei 20° weiter oxydiert. Die gebildete Triketo-säure XLV konnte nicht isoliert werden, da sie spontan Kohlendioxyd abspaltete. Die Bildung des Endproduktes dieser Reaktionsfolge, des tricyclischen Triketons XLVI, ist ein endgültiger Beweis dafür, dass die Seitenkette des Lanostadienols am Kohlenstoffatom 17 des Cyclopentano-perhydrophenanthren-Ringsystems gebunden ist.

IV. Synthese des Lanostadienols aus Cholesterin

In den drei ersten Kapiteln wurde gezeigt, wie es gelungen ist, durch einen klassischen Abbau auf rein chemischem Wege alle 30 Kohlenstoffatome des Lanostadienol-Gerüsts zu fassen und die Strukturformel (I) sicherzustellen. Die augenfällige Aehnlichkeit des Lanostadienols mit den Steroiden legte seine experimentelle Verknüpfung mit der letzteren Gruppe von Naturstoffen nahe. Dieses Ziel konnte grundsätzlich auf zwei Wegen erreicht werden: Durch Einführung der drei Methylgruppen in die Stellungen 4 und 14 des Cholesterins (XLVII) lässt sich ein Produkt mit dem Grundgerüst des Lanostadienols erhalten. Andererseits würde die Entfernung der genannten drei Methylgruppen aus dem Lanostadienol zu einem Vertreter der Steroide führen. Woodward und Mitarbeiter¹⁾ verfolgten den erstgenannten Weg und es gelang ihnen auf elegante Art das Lanostenol totalsynthetisch herzustellen.

Im Δ^4 -Cholestenon (XLVIII) haben die genannten Autoren das geeignete Ausgangsmaterial zur Einführung der geminalen Dimethylgruppierung erkannt. Diese Verbindung lässt sich in tert. Butylalkohol in Anwesenheit von tert. Kaliumbutylat mit Methyljodid in guter Ausbeute methylieren. Dadurch wurden in einer Stufe zwei Methylgruppen in die Stellung 4 des Cholestangerüsts eingeführt, wobei nun die Doppelbindung im Ring B zwischen den C-Atomen 5-6 (vgl. Formel XLIX) liegt. Nach der anschliessenden Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Acetylierung (vgl. Formel XLIXa und b) wurde die Verbindung XLIXb mit N-Bromsuccinimid in das Dien L übergeführt. Dieses wurde mit Salzsäure in Chloroformlösung bei -40° isomerisiert, wobei es das isomere $\Delta^{7,14}$ -Dien LI lieferte. Das letztere Produkt wurde mit Phtalmonopersäure oxydiert und anschliessend einer Hydrolyse

1) R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives & R. B. Kelly, Am.Soc. 76, 2852 (1954).



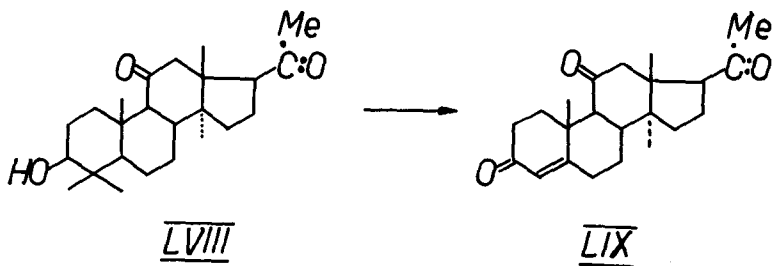
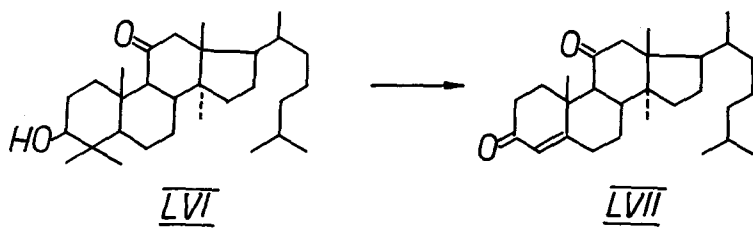
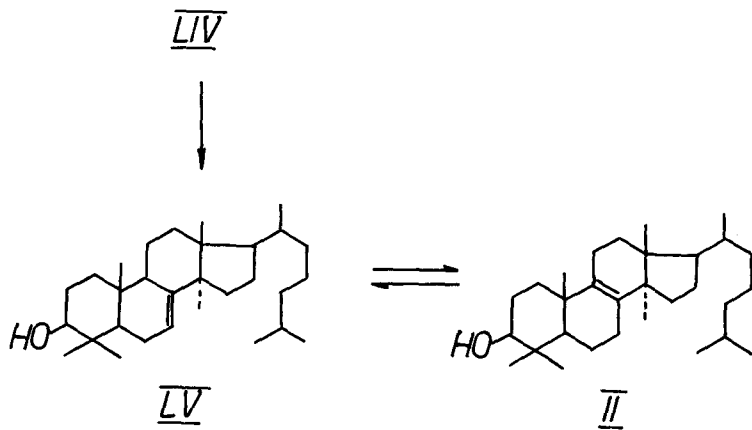
mit Alkali unterworfen. Das so erhaltene Triol LII ging unter dem Einfluss von Säure in das α, β -ungesättigte Keton LIII über. Nach vorangehender Benzoylierung der Oxy-Gruppe in Stellung 3 wurde analog wie am Anfang der Synthese das α, β -ungesättigte Keton LIII methyliert, wobei die anguläre Methylgruppe an C-14 eingeführt wurde (vgl. Formel LIV). Eine modifizierte Wolff-Kishner-Reduktion lieferte das Δ^7 -Lanostenol (LV), das zum $\Delta^{8,9}$ -Lanostenol (II) isomerisiert werden konnte. Die Verbindung II erwies sich mit dem in der Natur vorkommenden Produkt als identisch.

Durch die oben beschriebene Synthese wurde eindeutig die von W. Voser und Mitarbeitern¹⁾ vorgeschlagene und bewiesene Formel bestätigt und das Lanostadienol konfiguratv mit den Steroiden verknüpft.

Den Arbeiten von Woodward und Mitarbeitern sind in unserem Laboratorium Versuche zur Ueberführung des Lanostadienols in Steroid-ähnliche Verbindungen vorangegangen. So haben Voser und Mitarbeiter²⁾ durch Entfernung der geminalen Dimethylgruppierung aus 11-Keto-3-oxy-lanostan (LVI) ein C₁₄-Homologes des entsprechenden Steroids LVII hergestellt. Auf analogem Wege wurde auch das Methylketon LVIII in das 11-Keto-14-methyl-progesteron LIX übergeführt. Da diese Umwandlung einen Teil der vorliegenden Promotionsarbeit darstellt, wird sie im nachfolgenden Abschnitt besprochen.

1) W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 35, 2414 (1952).

2) W. Voser, D. E. White, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 35, 830 (1952).



V. Eigene Arbeiten

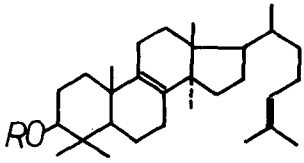
A. Ueber die Dehydrierung eines Gemisches von Lanosten und $\Delta^{7,9}$ -Lanostadien

Die Dehydrierung mit Selen ist bei der Konstitutionsaufklärung des Lanostadienols von grosser Wichtigkeit gewesen. Wie schon auf Seite 9 erwähnt, wurde sie deshalb eingehend von verschiedenen Autoren mehrmals wiederholt. Bei allen Versuchen, wie auch später bei der Dehydrierung, die ich durchgeführt habe, gelang es lediglich, das 1, 2, 8-Trimethylphenanthren (III) zu isolieren. Auf Grund dieser Dehydrierungsergebnisse stand fest, dass drei von vier Ringen des Lanostadienols in einem Perhydro-phenanthren-Gerüst vorliegen.

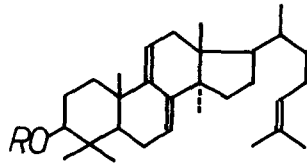
Die Isolierung eines tricyclischen Dehydrierungsproduktes erhob die Frage über den Bau des vierten Ringes und über die Gründe, die zu seiner Abspaltung bei der Dehydrierung führten. Die Antwort auf diese Frage ist gleichzeitig mit der Deutung der Dehydrierungsergebnisse in bezug auf die Verteilung der Methyl-Substituenten und ihres Ursprungs verbunden.

Als Ausgangsmaterial bei allen bisherigen Dehydrierungen¹⁾ diente das "Isocholesterin" oder seine Bestandteile, die bekanntlich die typische terpenartige Konstitution des Ringes A besitzen (vgl. S.11). Die geminalen Methyl-Gruppen in α -Stellung zum Hydroxyl verursachten aber eine gewisse Unsicherheit in der Interpretation der Dehydrierungsergebnisse. Von den früheren Dehydrierungen von tetracyclischen Triterpenen war es nämlich bekannt, dass der Verlauf der Dehydrierung im Ring A in zwei Richtungen vor sich gehen kann: entweder findet die Abspaltung einer der beiden Methylgruppen statt oder ein Methyl wandert bei der unter Retropinakolin-Umlagerung stattfindenden Wasserabspaltung an das ursprünglich hydroxylierte Kohlenstoffatom. Daher musste bis jetzt auch bei der Bildung von 1, 2, 8-Trimethyl-phenanthren aus Lanostadienol einer von den beiden Dehydrierungsmechanismen in Betracht gezogen werden. Im ersten Fall entspricht das Methyl in Stellung 2 des 1, 2, 8-Trimethyl-phenanthrens einem Ringkohlenstoffatom oder einer Methyl-Gruppe im Lanostadienol, welche an das Kohlenstoffatom 13 des Lanostangerüsts gebunden war; im zweiten Fall liegt dieses Methyl als eine der geminalen Methyl-Gruppen des Ringes A im Naturstoff vor. Diese Unsicherheit in der Deutung der Dehydrierungsergebnisse wurde dadurch aufgehoben, dass man in der vorliegenden Arbeit das Gemisch der Kohlenwasserstoffe Lanosten (LXI) und $\Delta^{7,9}$ -Lanostadien (LXII) als Ausgangsmaterial für die Dehydrierung ver-

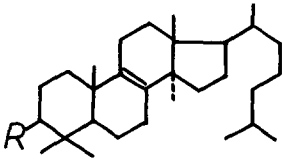
1) Vgl. Fussnote 4, S. 9.



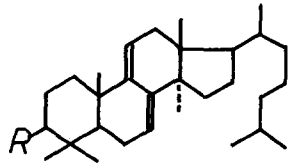
I R=H
Ia R=CH₃CO



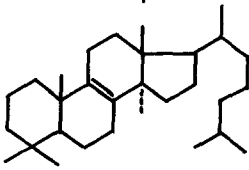
LX R=H
LXa R=CH₃CO



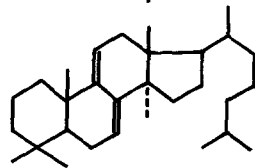
II R=OH
IIa R=CH₃COO
IIb R=O



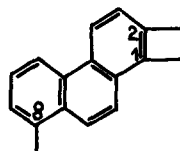
V R=OH
Va R=CH₃COO
Vb R=O



LXI



LXII



III

wendete. Eine Wasserabspaltung mit Wanderung der Methylgruppe ist in diesem Fall ausgeschlossen.

Gestützt auf die Tatsache, dass die Bestandteile des "Isocholesterins" (Lanostadienol (I), Lanostenol (II), Agnostatrienol (LX) und Agnostadienol (V)) das gleiche Kohlenstoffgerüst besitzen, habe ich zuerst das "Isocholesterin"acetat mit Raney-Nickel unter Druck hydriert. Aus dem Gemisch von vier ungesättigten Acetaten resultierten so nur noch zwei, IIa und Va, die nun in der Seitenkette gesättigt sind. Dieses Gemisch wurde zu den entsprechenden Alkoholen II und V verseift und letztere mit Chrom(VI)-oxyd nach Kiliani bei 0° zu den entsprechenden Ketonen I Ib und Vb oxydiert. Die Ketone wurden schliesslich nach Wolff-Kishner zu dem Gemisch der Kohlenwasserstoffe Lanosten (LXI) und $\Delta^{7,9}$ -Lanostadien (LXII) reduziert.

Dieses Gemisch wurde dann bei genau kontrollierten Bedingungen mit Selen dehydriert. Aus dem Dehydrierungsprodukt gelang es, 1,2,8-Trimethylphenanthren (III) durch Chromatographie und Reinigung über das Trinitrobenzolat zu isolieren. Der Kohlenwasserstoff war nach Schmelzpunkt, Mischprobe und dem IR.-Absorptionsspektrum mit einem Vergleichspräparat identisch.

Da wie schon erwähnt, bei dieser Dehydrierung keine Retropinakolinumlagerung vorkommen kann, so folgt daraus, dass im Lanostadienol am C-Atom 13 eine Methylgruppe oder ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist¹⁾.

B. Umwandlungen in den Ringen B und C des Lanostenols

Die Erfahrungen, die bei der Einführung einer Sauerstofffunktion in den Ring C des Lanostan-Gerüsts gesammelt worden waren²⁾, haben auch zur Durchführung ähnlicher Versuche bei den Steroiden veranlasst³⁾. Die angewandte Reaktionsfolge, die beim Lanostadienol und analog gebauten tetracyclischen Naturstoffen der Triterpenreihe einheitlich verläuft, konnte auf die Steroide übertragen werden, doch zeigte es sich dabei, dass die direkte Oxydation von $\Delta^{7,8;9,11}$ -Dien-Verbindungen

1) Dieses Ergebnis wurde gleichzeitig und unabhängig durch D. H. R. Barton, J. S. Fawcett & B. R. Thomas, Soc. 1951, 3147, bestätigt.

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

3) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. 34, 2106 (1951); H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger, Helv. 35, 295 (1952); H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, Helv. 35, 936 (1952).

mit Chrom(VI)-oxyd für präparative Zwecke nicht besonders geeignet ist¹⁾. Dieselbe Oxydation wurde in der Zwischenzeit von L. F. Fieser und Mitarbeitern²⁾ ebenfalls auf $\Delta^{7,8;9,11}$ -Steroid-Diene übertragen.

Die Schwierigkeiten, welche bei der direkten Oxydation von $\Delta^{7,8;9,11}$ -Steroid-Dienen auftraten, konnten in der Folge leicht umgangen werden, indem die Einführung der Sauerstofffunktion in den Ring C stufenweise vorgenommen wurde. Von besonderer Bedeutung war dabei die Feststellung, dass $\Delta^{7,8;9,11}$ -Diene bei der vorsichtigen Oxydation mit Phtalmonopersäure Monoepoxyde liefern, die sich auf verschiedenen Wegen in glatter Reaktionsfolge in 11-Keto- bzw. 11 α -Oxy-Steroide umwandeln lassen³⁾⁴⁾⁵⁾.

Ich versuchte nun, ähnliche Umsetzungen in der Lanostadienol-Reihe durchzuführen, und erhielt dabei die folgenden Resultate:

Die milde Oxydation von Dihydro-agnosterin-acetat (Va) mit Phtalmonopersäure in ätherischer Lösung führte in einheitlicher Reaktion zu einem Epoxyd LXIII⁶⁾, welches in Uebereinstimmung mit der zugeheilten Konstitution im UV. keine charakteristische Absorption aufweist (Fig. A, Kurve 1)⁷⁾. Im IR.-Spektrum dieser Verbindung (Fig. D, Kurve 4)⁸⁾ ist in der 1700 cm^{-1} -Region nur die charakteristische Bande der Acetat-Gruppierung im Ring A bei 1732 cm^{-1} zu beobachten.

Das α, β -ungesättigte Ring-B-Keton LXIV entsteht bekanntlich in geringer Ausbeute als Nebenprodukt bei der Oxydation des Lanostenol-acetats (IIa) mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig⁹⁾. Ich fand nun, dass der weitaus ergiebigste Weg

1) Unveröffentlichte Versuche aus unserem Laboratorium.

2) L. F. Fieser, J. E. Herz & Wei-Yuan Huang, *Am. Soc.* **73**, 2397 (1951).

3) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, *Helv.* **34**, 2106 (1951); H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger, *Helv.* **35**, 295 (1952); H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, *Helv.* **35**, 936 (1952).

4) E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chermersda, L. M. Aliminosa, R. L. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler, *Am. Soc.* **73**, 2396 (1951).

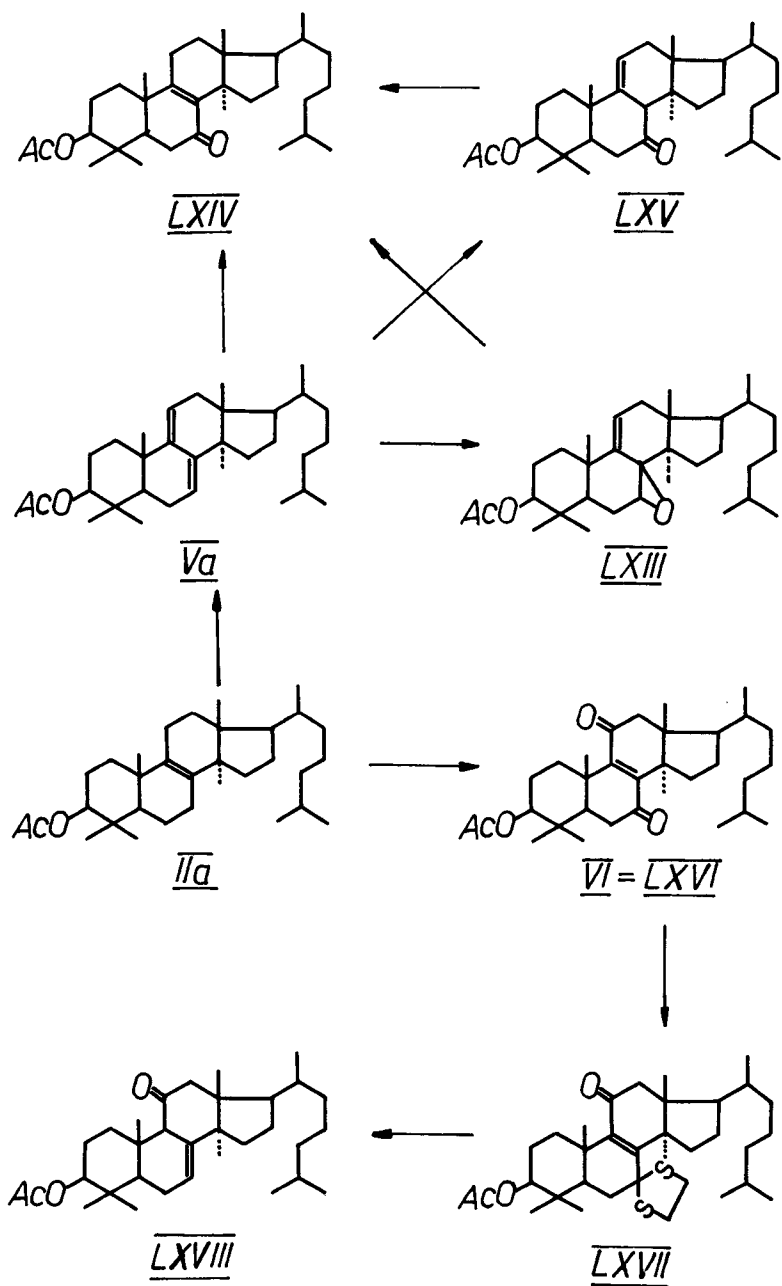
5) R. C. Anderson, R. Budziarek, G. T. Newbold, R. Stevenson & F. S. Spring, *Chem. and Ind.* 1951, 1035.

6) Anders verläuft nach Befunden von M. J. Birchenough & J. F. McGhie, *Soc.* 1950, 1249, die Oxydation des Dihydro-agnosterin-acetats mit Benzopersäure. Es bildet sich hauptsächlich dabei das Acetoxy-lanostenon (LXIV) und das Epoxyd LXIII kann nur in kleiner Ausbeute isoliert werden.

7) Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

8) Die IR.-Absorptionsspektren wurden auf einem Baird-"double-beam"-Spektrographen aufgenommen.

9) L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* **27**, 472 (1944).



zur Herstellung dieser Verbindung LXIV in der Oxydation des Dihydro-agnosterinacetats (Va) mit Wasserstoffperoxyd in Eisessiglösung bei Zimmertemperatur besteht. Das Zwischenprodukt dieser Oxydation, das bisher unbekannte β, γ -ungesättigte Ring-B-Keton LXV kann leicht in reiner Form gefasst werden. Die Verschiebung der Doppelbindung in Konjugation zur Keto-Gruppe gelingt glatt durch Behandlung von LXV mit Säuren, wobei sich dasselbe α, β -ungesättigte Ring-B-Keton LXIV bildet.

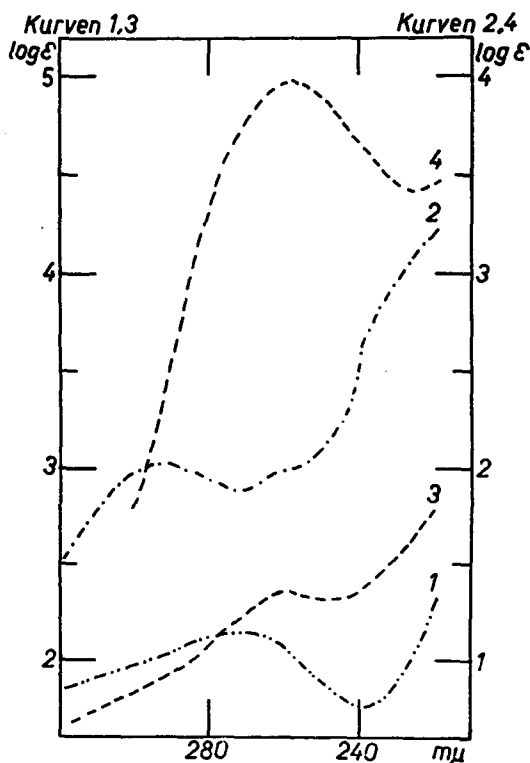


Fig. A

Kurve 1: Epoxyd $C_{32}H_{52}O_3$ (LXIII)

Kurve 2: β, γ -unges. Ring-B-Keton $C_{32}H_{52}O_3$ (LXV)

Kurve 3: Isomeres β, γ -unges. Ring-C-Keton $C_{32}H_{52}O_3$ (LXVIII)

Kurve 4: Isomeres α, β -unges. Ring-C-Keton $C_{32}H_{52}O_3$ (LXIX)

1) L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, Helv. 27, 472 (1944).

In Uebereinstimmung mit der zugeteilten Konstitution weist das β, γ -ungesättigte Ring-B-Keton LXV im UV.-Absorptionsspektrum (Fig. A, Kurve 2) lediglich eine für isolierte Carbonyl-Gruppen charakteristische Bande geringer Intensität bei 280 - 290 $m\mu$ auf. Das α, β -ungesättigte Ring-B-Keton LXIV zeigt dagegen bekanntlich ein UV.-Absorptionsmaximum bei 2500 $m\mu$ $\log \epsilon = 4,08$ ¹⁾.

Dass es sich beim α, β -ungesättigten Keton LXIV tatsächlich um ein Ring-B-Keton handelt, geht daraus hervor, dass diese Verbindung Keton-Derivate liefert, während das isomere α, β -ungesättigte Ring-C-Keton LXIX von Carbonyl-Reagenzien nicht verändert wird. In Uebereinstimmung mit diesen Befunden reagiert auch im En-1,4-diketon LXVI nur die Carbonyl-Gruppe im Ring B mit Carbonyl-Reagenzien. Zu den gleichen Schlussfolgerungen über die Lage der Keto-Gruppe im α, β -ungesättigten Ring-B-Keton LXIV gelangten kürzlich auch J. F. Cavalla, J. F. McGhie & M. K. Pradhan²⁾, sowie D. H. R. Barton, J. S. Fawcett & B. R. Thomas³⁾ auf Grund von Abbaureaktionen.

Die Konstitution der Oxydationsprodukte LXIII und LXV des Dihydro-agnosterin-acetats (Va) ergibt sich zwangsläufig aus deren Ueberführung in das α, β -ungesättigte Ring-B-Keton LXIV. In diesen beiden Verbindungen LXIII und LXV befindet sich somit die neu eingeführte Sauerstofffunktion ebenfalls im Ring B.

Von Interesse ist es, darauf hinzuweisen, dass der Verlauf der Oxydation von Ring-B/C-Dienen vom Typus Va mit Phtalmonopersäure von der Konstitution und den sterischen Verhältnissen in den Ringen A und B der Ausgangssubstanz stark abhängig ist. Während der Sauerstoff in der Lanostan-Reihe praktisch ausschliesslich und in der Cholensäure-Reihe⁴⁾ vorwiegend in den Ring B eintritt, bilden sich beim Ergosterin D und analog gebauten Verbindungen der Cholestan- und Androstan-Reihe Ring-C-Oxyde⁵⁾.

Zur Vervollständigung meiner Versuche habe ich auch im Acetoxy-lanostendion (LXVI) die Carbonyl-Gruppe im Ring B über das Monoäthylendithioetal LXVII und dessen reduktive Entschwefelung selektiv entfernt. Dabei entstand in hoher Ausbeute ein mit dem β, γ -ungesättigten Ring-B-Keton LXV isomeres Keton LXVIII, welches sich durch Behandlung mit Bortrifluorid-Aether-Komplex

1) L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, Helv. 27, 472 (1944).

2) Soc. 1951, 3142.

3) Soc. 1951, 3147.

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

5) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. 34, 2106 (1951); H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger, Helv. 35, 295 (1952).

in Benzollösung oder mit verd. methylalkoholischer Kalilauge zu einem α, β -ungesättigten Keton umlagern liess. Diese letztere Verbindung, welche im UV. ein Absorptionsmaximum bei $259 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,0$ (Fig. A, Kurve 4) aufweist, ist vom bereits beschriebenen α, β -ungesättigten Ring-B-Keton LXIV verschieden; es muss sich daher um das isomere α, β -ungesättigte Ring-C-Keton LXIX handeln.

Von theoretischem Interesse ist, dass bei der reduktiven Entschwefelung des Mono-äthylendithioketals LXVII gleichzeitig mit der Reduktion eine Verschiebung der Doppelbindung von der α, β - in die β, γ -Stellung zum Carbonyl im Ring C stattfindet. Eine ganz analoge Verschiebung der Doppelbindung von α, β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen wurde bereits früher in unserem Laboratorium bei der Reduktion von α, β -ungesättigten Ketonen und Aldehyden nach Wolff-Kishner festgestellt¹⁾. Es soll in weiteren Versuchen abgeklärt werden, ob die Wanderung der Doppelbindung bei der reduktiven Entschwefelung auf Verbindungen vom Typus LXVII mit einer Keto-Gruppe in der γ - und einer Doppelbindung in α, β -Stellung zum Thioketal-Ring, beschränkt ist, oder ob diese Wanderung der Doppelbindung auch bei der Reduktion von Thioketalen einfacher, α, β -ungesättigter Monoketone erzwungen werden kann²⁾.

1) G. Lardelli & O. Jeger, Helv. 32, 1817 (1949).

2) Unter üblichen Bedingungen tritt eine solche Wanderung der Doppelbindung bei der reduktiven Entschwefelung des Äthylendithioketals des Δ^4 -3-Ketocholestens nicht ein; vgl. H. Hauptmann, Am.Soc. 69, 562 (1949).

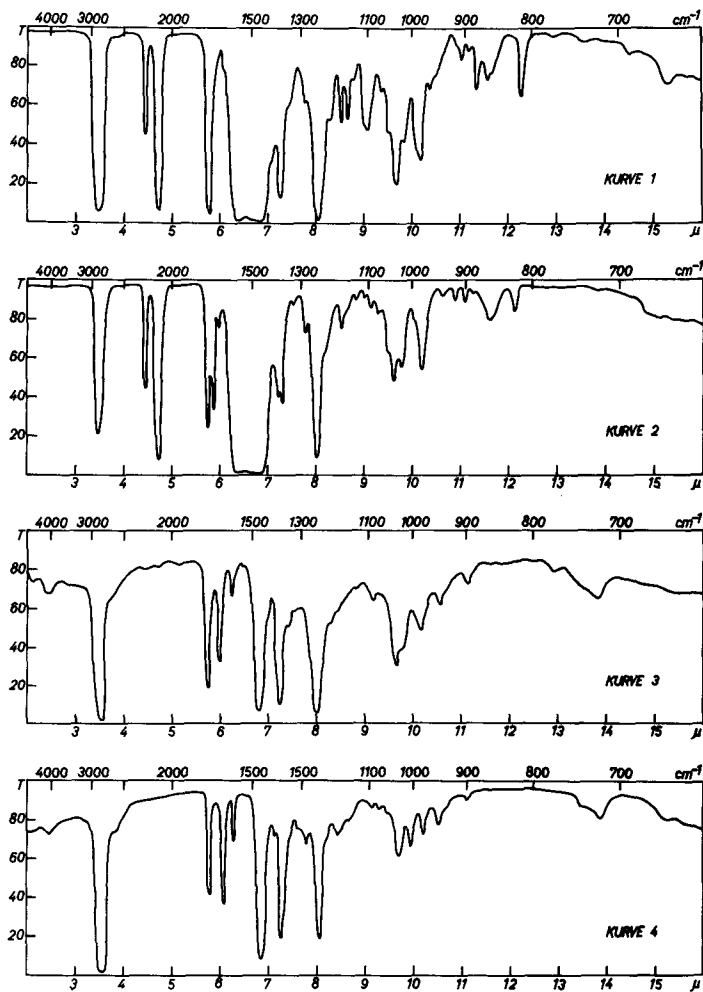


Fig. B 1)

- Kurve 1: β, γ -unges. Ring-B-Keton $C_{32}H_{52}O_3$ (LXV)
Kurve 2: Isomeres β, γ -unges. Ring-C-Keton $C_{32}H_{52}O_3$ (LXVIII)
Kurve 3: α, β -unges. Ring-B-Keton $C_{32}H_{52}O_3$ (IV) (LXIV)
Kurve 4: Isomeres α, β -unges. Ring-C-Keton $C_{32}H_{52}O_3$ (LXIX)

1) Die Kurven 1 und 2 wurden in Schwefelkohlenstoff-Lösung, die Kurven 3 und 4 in Nujol-Paste aufgenommen.

Diskussion der IR.-Absorptionsspektren der beiden isomeren Verbindungspaare LXV, LXVIII und LXIV, LXIX. Im IR.-Spektrum der beiden β , γ -ungesättigten Ketone LXV und LXVIII (Fig. B, Kurven 1 und 2) findet man in der 1700 cm^{-1} -Region die Acetat-Banden bei 1739 bzw. 1733 cm^{-1} neben den Absorptionen des gesättigten Sechsring-Ketons 1724 cm^{-1} (Schulter)¹⁾ bzw. 1706 cm^{-1} . Ferner kann bei 1645 cm^{-1} bzw. 1672 cm^{-1} die ν (CC) und bei 815 cm^{-1} bzw. 824 cm^{-1} die δ (CH)-Frequenz der isolierten, dreifach substituierten Doppelbindung beobachtet werden. Die isomeren α , β -ungesättigten Ketone LXIV und LXIX (Fig. B, Kurven 3 und 4) zeigen bei 1736 cm^{-1} und 1250 cm^{-1} die Absorption des Acetat-Restes im Ring A. Ferner findet man in den beiden IR.-Spektren ein Dublett der α , β -ungesättigten Carbonyl-Gruppierung bei 1656 und 1592 cm^{-1} bzw. bei 1650 und 1618 cm^{-1} :

Die isomeren α , β -ungesättigten Ketone LXIV und LXIX liefern bei der Behandlung mit Acetanhydrid und p-Toluolsulfosäure die isomeren Enol-Acetate LXXI und LXX, die wiederum praktisch ein identisches UV.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei $244\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,25$ (Fig. C, Kurven 1 und 2) aufweisen.

Im IR.-Spektrum des Enol-acetats LXXI (Fig. D, Kurve 1) treten Banden bei 1741 (Schulter), 1733 , 1650 und 1562 cm^{-1} auf, die von den Gruppierungen Enol-acetat, Acetat und $-\text{CH}=\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\text{C}}=\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\text{C}}-(\text{OAc})$ herrühren dürften²⁾. Im IR.-Spektrum des isomeren Enol-acetats LXX (Fig. D, Kurve 2) findet man in der 1600 cm^{-1} -Region ganz analoge Banden wie in dem Spektrum der Verbindung LXXI, auch hier lassen sich die Acetoxy- und die Enol-acetoxy-Gruppe getrennt nachweisen (Bandengruppen bei 1756 , 1745 , 1248 und 1220 cm^{-1}).

Die beiden Enol-acetate LXXI und LXX werden übrigens in ausgezeichneter Ausbeute erhalten, wenn man anstelle der α , β -ungesättigten Verbindungen LXIV und LXIX die entsprechenden β , γ -ungesättigten Ketone LXV und LX mit Acetanhydrid und p-Toluolsulfosäure behandelt.

Das Enol-acetat LXXI liefert bei der Oxydation mit Phtalmonopersäure ein Epoxy $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_5$ (LXXII), das schon beim kurzen Erwärmen in Methanol, welches

- 1) Eine so hohe ν (CO)-Frequenz eines isolierten Sechsring-Ketons ist in der Lano-
stan-Reihe bisher noch nicht beobachtet worden.
- 2) Das IR.-Spektrum der Verbindung LXXI zeigt zwei auffallende Merkmale. Die
von der Enol-acetat- und Acetat-Gruppe in der 1700 cm^{-1} -Region herrührenden
Banden scheinen nur schwach aufgespalten ($1741/1733\text{ cm}^{-1}$), dagegen treten in
der 1250 cm^{-1} -Region wesentliche Frequenzunterschiede auf, indem die (CO-O)-
Bande der gewöhnlichen Acetoxy-Gruppe bei 1250 und die des Enol-acetats bei
 1220 cm^{-1} erscheint. Gleichzeitig wird die Frequenz der Butadien-Gruppierung
beeinflusst. Die bei vielen Butadienen bei 1650 cm^{-1} liegende (CC)- Absorption
wird erheblich verstärkt und die normalerweise bei 1600 cm^{-1} liegende Bande
des Butadien-Systems geschwächt und nach tieferen Frequenzen (1562 cm^{-1}) ver-
schoben.

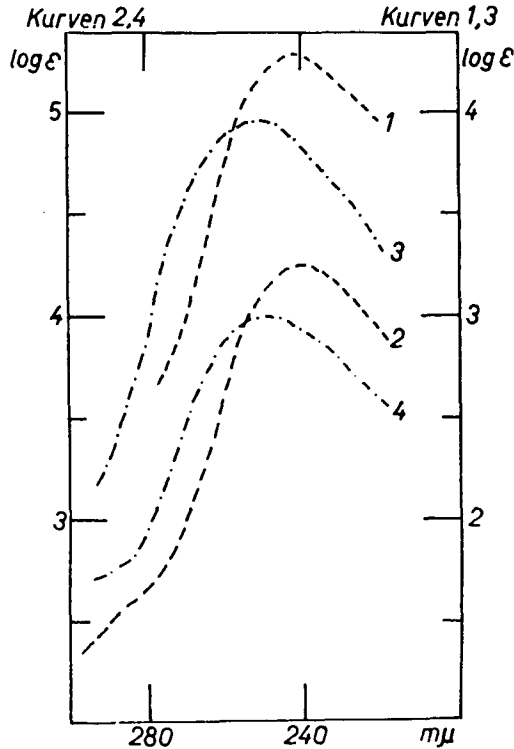
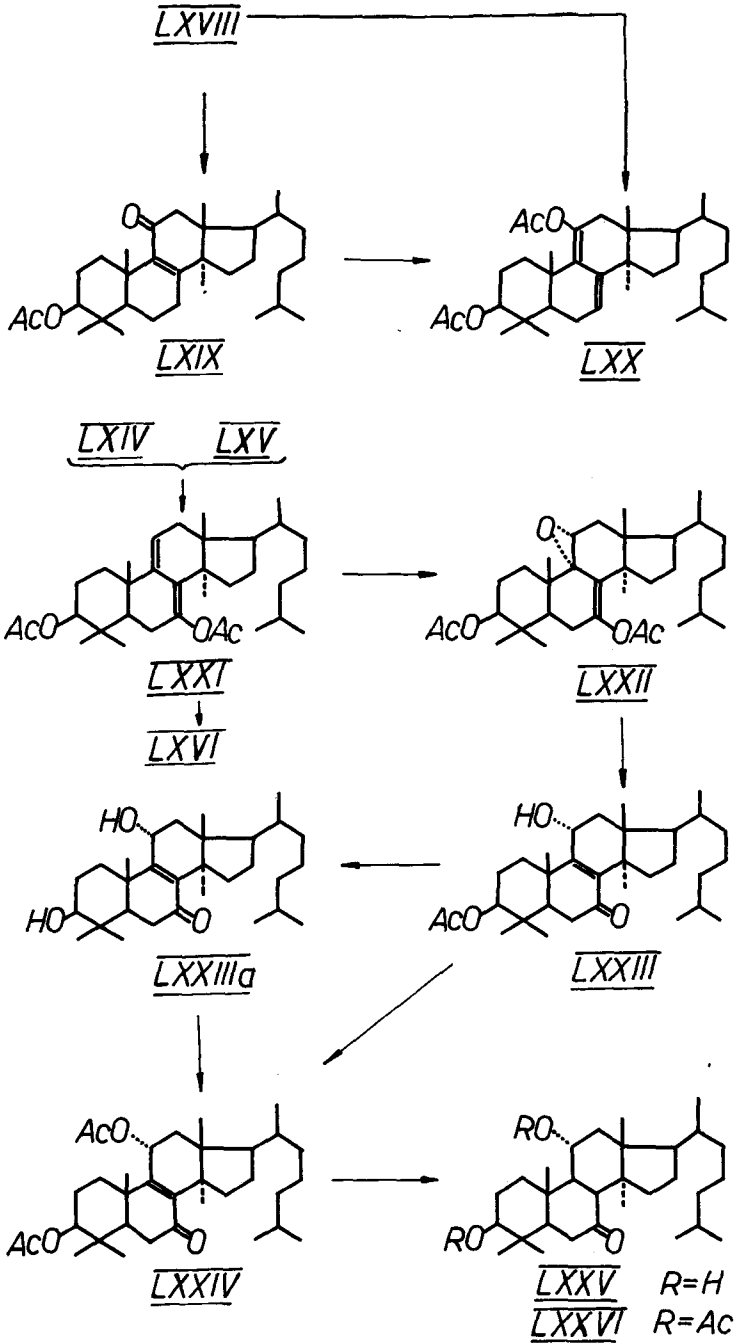


Fig. C

- Kurve 1: Enol-acetat LXXI
- Kurve 2: Enol-acetat LXX
- Kurve 3: α, β -unges. γ -Oxy-keton LXXIII
- Kurve 4: α, β -unges. Diacetoxy-keton LXXIV

ca. 1-proz. Essigsäure enthält in das α, β -ungesättigte γ -Oxy-keton LXXIII übergeht¹⁾. Auf diese Weise gelingt es, in den Ring C des Gerüsts eine acylierbare Hydroxyl-Gruppe einzuführen; die Verbindung LXXIII gibt bei der Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin das Diacetat LXXIV.

1) Das Epoxyd LXXII, welches ein Zwischenprodukt beim Uebergang des Enol-acetats LXXI in das α, β -ungesättigte γ -Oxy-keton XIII darstellt, wird in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Die experimentellen Ergebnisse dieser Versuche stehen daher in einem gewissen Gegensatz zu Untersuchungen, welche in der Steroid-Reihe durchgeführt wurden (vgl. dazu C. Djerassi, O. Mancera, G. Stork & G. Rosenkranz, Am.Soc. 73, 4496 (1951)).



Das Epoxyd LXXII weist im UV.-Absorptionsspektrum lediglich eine Endabsorption bei $220 \text{ m}\mu$ auf. Im IR.-Absorptionsspektrum dieser Verbindung (Fig. D, Kurve 3) treten in Uebereinstimmung mit der zugeteilten Konstitution in der 1700 cm^{-1} -Region gut ausgeprägte Absorptionen der Enol-acetat- (1745 cm^{-1} , Schulter) und Acetat-Gruppe (1733 cm^{-1}) auf; ferner findet man bei 1252 cm^{-1} die ν (CO-O)-Bande der Acetat-Gruppierung und bei 1220 cm^{-1} diejenige des Enol-acetats. Daher habe ich von den beiden in Betracht kommenden Epoxyden, Ring-B-Epoxyd bzw. Ring-C-Epoxyd, (LXXII), nur das letztere formuliert.

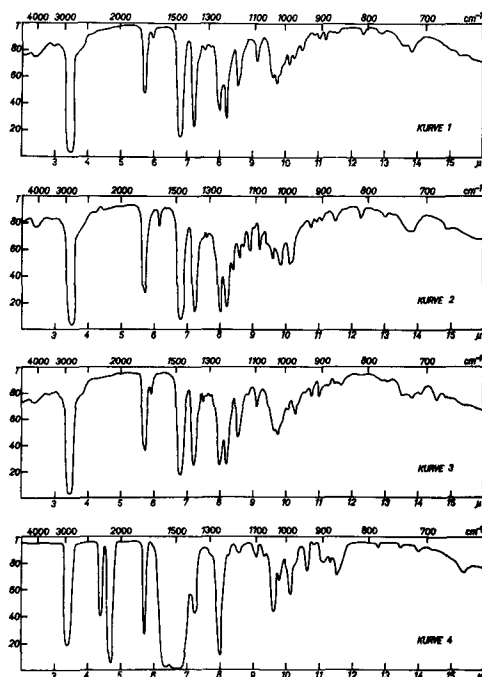


Fig. D ¹⁾

- Kurve 1: Enol-Acetat LXXI
- Kurve 2: Enol-Acetat LXX
- Kurve 3: Epoxyd $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_5$ (LXXII)
- Kurve 4: Epoxyd $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_3$ (LXIII)

1) Die Kurven 1-3 wurden in Nujol-Paste, die Kurve 4 in Schwefelkohlenstoff-Lösung aufgenommen.

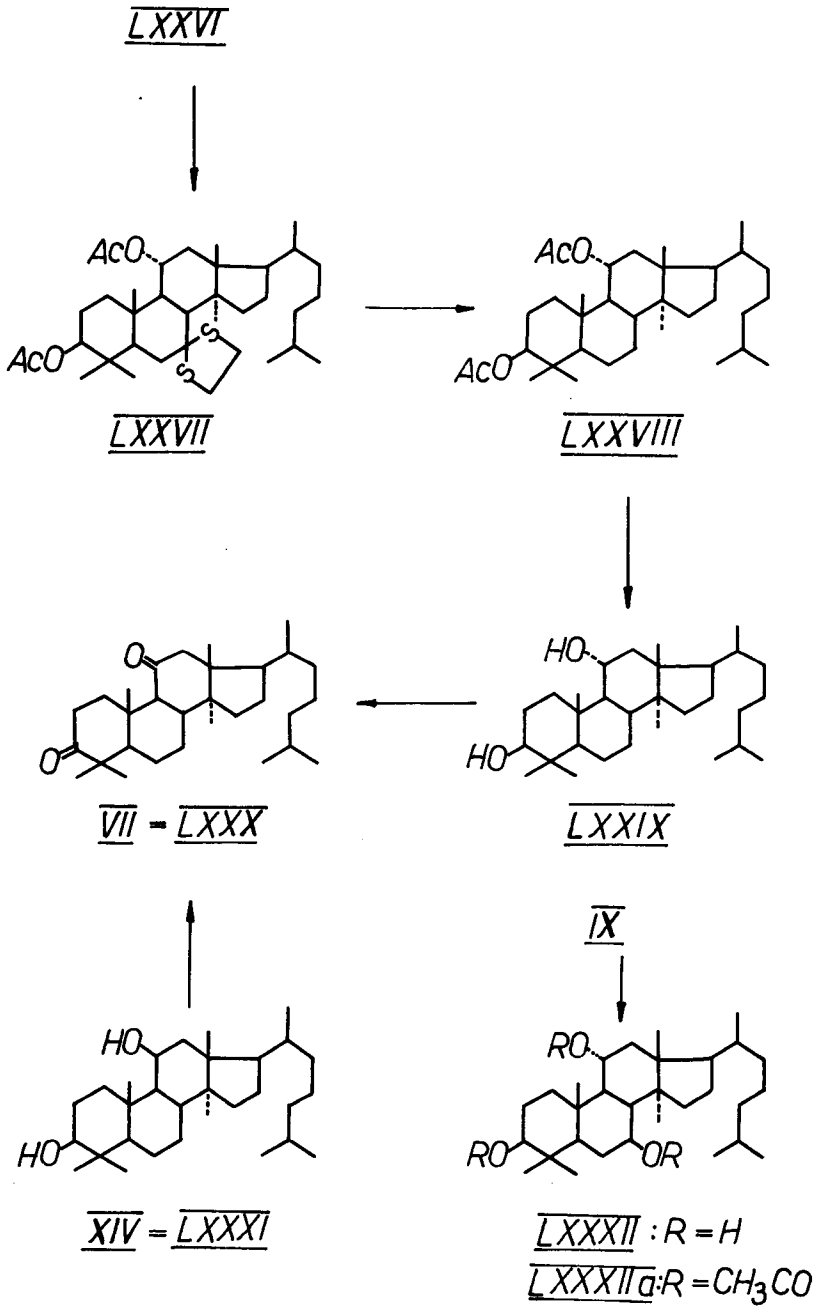
Das α , β -ungesättigte γ -Oxy-keton LXXIII, sowie das Diacetat LXXIV weisen im UV.-Absorptionsspektrum ein gleiches Maximum bei $252 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,00$ (Fig. C, Kurven 3 und 4) auf. Im IR.-Absorptionsspektrum des Diols LXXIII (Fig. E, Kurve 1) findet man bei ca. 3300 cm^{-1} die sehr starke Bande der Hydroxyl-Gruppen und in der $1600 - 1700 \text{ cm}^{-1}$ -Region das Dublett des α , β -ungesättigten Ketons bei 1661 und 1600 cm^{-1} . Im IR.-Spektrum des Diacetats LXXIV tritt die Bande der Estergruppierungen in den Ringen A und C stark auf, dagegen fehlt erwartungsgemäss die Frequenz des freien Hydroxyls (vgl. Fig. E, Kurve 2).

Die Absättigung der Doppelbindung im α , β -ungesättigten γ -Oxy-keton LXXIII gelingt leicht mit Platin-Katalysator und Wasserstoff in schwach alkalischer Lösung¹⁾. Dabei bildet sich unter gleichzeitiger Verseifung der Acetat-Gruppierung im Ring A das gesättigte Dioxy-keton LXXV, welches unter den üblichen Bedingungen ein Diacetat LXXVI liefert.

Sowohl das Dioxy-keton LXXV als auch sein Derivat LXXVI weisen im UV.-Absorptionsspektrum eine für isolierte Carbonyl-Gruppen charakteristische breite Bande bei 280 bis $290 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,0$ auf. Im IR.-Spektrum des Dioxy-ketons LXXV findet man bei 3420 cm^{-1} und 1030 cm^{-1} die intensiven Absorptionen der beiden Hydroxyle und bei 1703 cm^{-1} die Bande des isolierten Ring-B-Ketons (Fig. E, Kurve 3). Das Diacetat LXXVI weist dagegen neben dieser Keto-Bande die starke Absorption der beiden Acetat-Reste bei 1732 cm^{-1} auf.

Die Entfernung der Carbonyl-Gruppe im Diacetat LXXVI konnte auch hier über das Mono-äthylendithioetal LXXVII und dessen reduktive Entschwefelung durchgeführt werden. Es entstand dabei in sehr guter Ausbeute das gesuchte Endprodukt unserer Reaktionsfolge, das Diacetoxy-lanostan (LXXVIII), dessen IR.-Absorptionsspektrum in der Fig. E, Kurve 4 abgebildet ist. Diese Verbindung liess sich auf zwei verschiedenen Wegen, a) durch alkalische Verseifung oder b) durch Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid in das freie Lanostandiol (LXXIX) überführen. In dem letzteren (LXXIX) sind beide Oxy-Gruppen acylierbar, im Gegensatz zu einem früher beschriebenen isomeren Lanostandiol LXXXI, in welchem

1) Bei Versuchen, die Doppelbindung in der Verbindung LXXIII mit Palladium als Katalysator in neutraler oder saurer Lösung abzusättigen, trat entweder keine Reduktion oder teilweise Eliminierung der Sauerstofffunktion in den Ringen B und C ein.



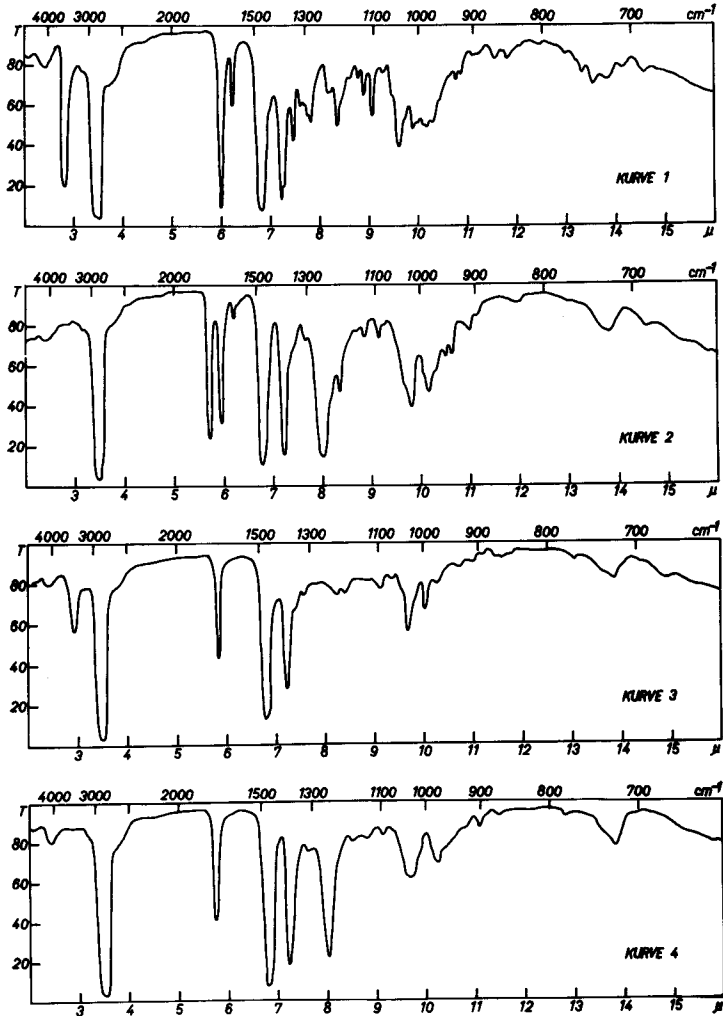


Fig. E¹⁾

- Kurve 1: α, β -unges. γ -Oxy-ke-ton LXXIIIa
- Kurve 2: α, β -unges. γ -Acetoxy-ke-ton LXXIV
- Kurve 3: ges. γ -Oxy-ke-ton LXXV
- Kurve 4: Diacetoxy-lanostan $C_{34}H_{58}O_4$ (LXXVIII)

1) Die Kurven 1-4 wurden in Nujol-Paste aufgenommen.

sich lediglich das Hydroxyl im Ring A verestern liess¹⁾²⁾. Aus den beiden isomeren Lanostandiolen LXXIX und LXXXI entsteht bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd das bereits früher beschriebene Lanostandion (LXXX)³⁾ mit den Carbonyl-Gruppen in den Ringen A und C⁴⁾.

Die beiden isomeren Diole LXXIX und LXXXI weisen im Ring A mit Sicherheit dieselbe Konstitution und Konfiguration auf. Ferner dürften die Ringe B und C in diesen beiden Verbindungen auf die gleiche Weise verknüpft sein. Somit bleibt als einzige Möglichkeit für den Unterschied bei den beiden Diolen LXXIX und LXXXI eine Isomerie des Hydroxyls im Ring C. Die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der Oxy-Gruppen dieser beiden epimeren Lanostandiole (LXXIX und LXXXI) findet eine Parallele im analogen Verhalten der 11 α , - und 11- β -Hydroxy-Steroide.

Nachdem diese Reaktionsfolge beendet und in den *Helvetica Chimica Acta* veröffentlicht worden war, haben Barton und Mitarbeiter⁵⁾ ein einfaches Verfahren zur Herstellung von 11 α -Oxy-Verbindungen der Lanostadienol-Reihe beschrieben. Dieses gründet sich auf die Tatsache, dass die sterisch relativ stark gehinderte Carbonyl-Gruppe in Stellung 11 des Lanostan-Gerüsts bei der katalytischen Reduktion oder bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in ein axiales Hydroxyl umgewandelt wird, während die Reduktion mit Alkalimetall in Alkohol zu äquatorialen Oxy-Gruppen führt. Diese Regelmässigkeit, die an zahlreichen Beispielen der Steroid-Reihe beobachtet wurde, konnte auch auf das Acetoxy-lanostandion (IX) übertragen werden. In diesem Falle entstand in guter Ausbeute das entsprechende Triol LXXXII, welches das Triacetat LXXXIIa lieferte.

1) W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 33, 1892 (1950).

2) Bereits J. F. Cavalla & J. F. McGhie, *Soc.* 1951, 744, beschrieben ein Lanostan-Derivat, in welchem sich eine acylierbare Hydroxylgruppe im Ring C befindet. Sie erhielten diese Verbindung durch Reduktion des En-1,4-dions LXVI mit Lithiumaluminiumhydrid und fanden, dass das erhaltene Reduktionsprodukt mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur ein Triacetat C₃₆H₅₈O₆ liefert. Da es sich bei diesem Ring-C-Alkohol um einen Allylalkohol handelt, kann vorläufig nicht entschieden werden, ob die Reduktion des Carbonyls im Ring C beim En-1,4-dion LXVI einen andern sterischen Verlauf nimmt, als die analoge Reduktion von im Kern gesättigten Ring-C-Ketonen; vgl. dazu *Helv.* 33, 1893 (1950).

3) W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 33, 1892 (1950).

4) Von Interesse ist, dass auch die Carbonyl-Gruppe im Ring C des Lanostan-Gerüsts sich durch Reduktion nach Wolff-Kishner entfernen lässt. Vgl. dazu die im experimentellen Teil dieser Arbeit beschriebene Entfernung der Keto-Gruppe im Acetoxy-lanostanon (*Helv.* 33, 1893 (1950)).

5) C. S. Barnes, D. H. R. Barton, A. R. H. Cole, J. S. Fawcett & B. R. Thomas, *Chem. and Ind.* 1952, 426.

C. Herstellung von 14-Methyl-11-keto-progesteron aus Lanostadienol

Wie schon erwähnt (vgl. S. 24) ist es W. Voser, D. E. White, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka¹⁾ gelungen, die geminalen Methyl-Gruppen im Ring A des Lanostadienols zu entfernen. Dabei wurde über mehrere Zwischenstufen das Δ^4 -14-Methyl-3,11-diketo-cholesten (LVII) erhalten, welches in bezug auf die Ringe A, B und C, die Sauerstofffunktionen an den Kohlenstoffatomen 3 und 11 sowie die Doppelbindung im Ring A konstitutionell den biologisch wichtigen 11-Keto-corticosteroiden entspricht. Es war deshalb von Interesse, aus Lanostadienol auch ein Steroidhormon-Homologes herzustellen, welches den biologisch wichtigen 11-Keto-corticosteroiden entspricht. Es war deshalb von Interesse, aus Lanostadienol auch ein Steroidhormon-Homologes herzustellen, um die biologische Wirkung dieser Verbindung, die sich von den entsprechenden natürlichen Vertretern nur durch eine zusätzliche Methylgruppe am Kohlenstoff 14 des Gerüsts unterscheidet, mit der Wirksamkeit der Steroidhormone vergleichen zu können.

Im Folgenden berichte ich als Mitglied einer Gruppe, die sich am hiesigen Institut mit ausgedehnten Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und biologischer Wirksamkeit von Steroidhormonen beschäftigt, über die Herstellung des 14-Methyl-11-keto-progesterons (LIX) aus Lanostadienol (I).

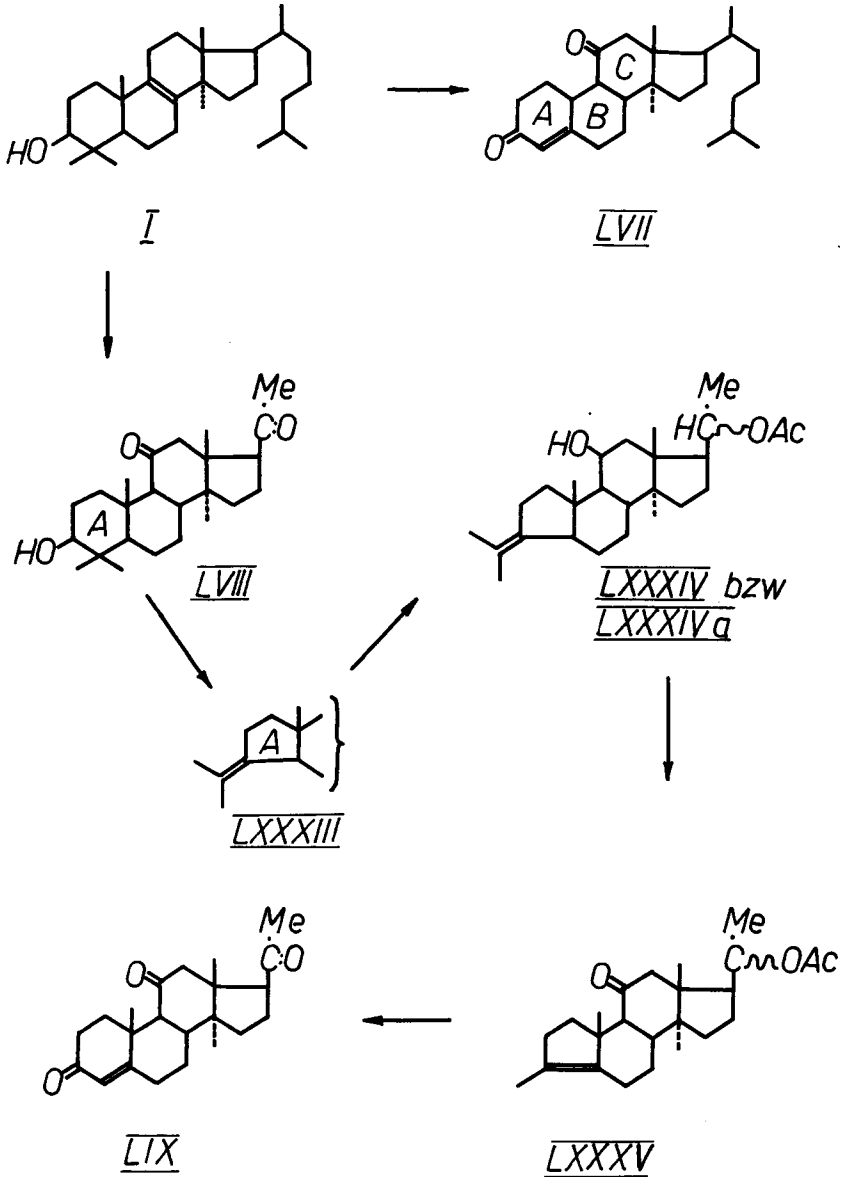
Das als Ausgangsmaterial für diese Versuche verwendete Oxy-diketon LVIII haben wir bereits früher mit Hilfe einer mehrstufigen Reaktionsfolge aus dem Lanosterin (I) bereitet²⁾. Wie das Lanosterin (I) selbst reagiert auch das Oxy-diketon LVIII mit Phosphorpentachlorid unter Wasserabspaltung und gleichzeitiger Retropinakolinumlagerung, wobei die Isopropyliden-Verbindung LXXXIII (Smp. 143-145°; $[\alpha]_D = +102^\circ$, $c = 0,71$ in Chloroform) entsteht. Die nachfolgende Reduktion der Isopropyliden-Verbindung LXXXIII mit Lithiumaluminiumhydrid führte, nach Acetylierung des rohen Reduktionsproduktes, zu den beiden am Kohlenstoffatom 20 stereoisomeren 11 β -Oxy-20-acetoxy-Derivaten LXXXIV bzw. LXXXIVa vom Smp. 241-244° ($[\alpha]_D = +35^\circ$, $c = 1,03$ in Chloroform), bzw. Smp. 182-184° ($[\alpha]_D = +40^\circ$, $c = 1,12$ in Chloroform).

Für die weiteren Umsetzungen wurde das Gemisch der beiden Monoacetate LXXXIV und LXXXIVa verwendet. Mit Hilfe einer 7-stufigen Reaktionsfolge:

- a) Oxydation mit Osmiumtetroxyd, b) Spaltung des gebildeten Glykols mit Blei(IV)-acetat, c) Nachacetylierung des Oxydationsproduktes, d) Umsetzung

1) W. Voser, D. E. White, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 2073 (1952).

2) W. Voser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 497, 503 (1952).



des gebildeten A-Nor-14-methyl-3-keto-11 β , 20 ξ -dioxy-pregnan-20-monoacetats mit Methylmagnesiumjodid, e) Nachacetylierung an C-20, f) Oxydation des sekundären Hydroxyls an C-11, g) Dehydratisierung des entstandenen A-Nor-3 ξ , 14-Dimethyl-11-keto-3, 20 ξ -dioxy-pregnan-20-monoacetats mit Fullererde in Xyllollösung,

konnte aus der Isopropyliden-Verbindung V bezw. Va das einfach ungesättigte A-Nor-11-keto-20 ξ -acetoxy-pregnen-Derivat LXXXV bereitet werden (Smp. 206-208 $^{\circ}$; $[\alpha]_D = +126^{\circ}$, $c = 1,08$ in Chloroform). Es wurde nicht festgelegt, ob die Verbindung LXXXV in bezug auf die Konfiguration an C-20 dem Isomeren LXXXIV oder LXXXIVa entspricht.

Durch die Anwendung der in Modellversuchen¹⁾ bereits erprobten Reaktionen liess sich aus der Verbindung LXXXV das gesuchte Endprodukt, 14-Methyl-11-keto-progesteron LIX, in folgenden 4 Stufen gewinnen:

a) Oxydation der Verbindung LXXXV mit Osmiumtetroxyd, b) Spaltung des gebildeten Glykols mit Blei(IV)-acetat, c) Behandlung des entstandenen tricyclischen Diketons mit Kaliumhydroxyd in Dioxan-Wasser, wobei gleichzeitig mit der Schliessung des Ringes A Verseifung der Ester-Gruppierung an C-20 stattfindet, d) Oxydation des sekundären Hydroxyls an C-20.

Das 14-Methyl-11-keto-progesteron (LIX) schmilzt bei 233-235 $^{\circ}$; $[\alpha]_D = +302^{\circ}$ ($c = 1,30$ in Chloroform), (C₂₂H₃₀O₃ Ber. C 77,15 H 8,83%, Gef. C 76,96 H 8,61%). Die Verbindung zeigt im UV.-Absorptionsspektrum in Feinspritzlösung ein Maximum bei 239 m μ ($\log \epsilon = 4,17$).

Das 14-Methyl-11-keto-progesteron (LIX) zeigte im Corner-Allen-Test die gleiche biologische Wirksamkeit wie das 11-Keto-progesteron. Da bekanntlich die hormonale Aktivität von Progesteron stark von der Konfiguration abhängt, konnte dieser biologische Befund als ein weiterer Hinweis über den identischen sterischen Bau des Cholestanols und des Lanostanols gewertet werden.

1) W. Voser, D.E. White, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 35, 830 (1952).

EXPERIMENTELLER TEIL

a) Darstellung des Gemisches der Kohlenwasserstoffe Lanosten und $\Delta^{7,9}$ -Lanostadien aus "Isocholesterin"-acetat

Das Isocholesterin-acetat wurde in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Raney-Nickel bei 100° und 80 Atm. hydriert.

40 g einmal aus Essigester umkristallisiertes Dihydro-"Isocholesterin"-acetat wurden mit 1,6 l 1-n. äthanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss verseift. Um ein gelatinöses Ausfallen des Reaktionsproduktes zu verhindern, wurde die Lösung mit 300 cm^3 Methanol versetzt und dann erkalten gelassen. Die verfilzten, farblosen Nadeln wurden abfiltriert, mit viel Wasser neutral gewaschen, in Benzol aufgenommen, die Benzol-Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die stark eingeeengte alkoholische Mutterlauge wurde noch mit Wasser versetzt und ausgeäthert.

Das rohe Verseifungsprodukt wurde in Portionen von 10 g in 300 cm^3 Benzol und 50 cm^3 reinem, über Chromsäure destilliertem Eisessig gelöst und die Lösung unter Eiskühlung und sehr kräftiger Durchmischung innerhalb 10 Minuten mit 100 cm^3 einer nach Kiliani aus 60 g Natriumbichromat, 270 cm^3 Wasser und 80 g konz. Schwefelsäure bereiteten Oxydationsmischung versetzt, sodass die Temperatur nie über 10° stieg. Nach beendigter Zugabe wurde unter steter Kühlung und Durchmischung noch weitere 10 Minuten reagieren gelassen und anschliessend der Chromsäureüberschuss vorsichtig durch Zugabe einer 20-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung zerstört. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man ein schwach gelbes Reaktionsprodukt, das in Petroläther gelöst und durch die 10-fache Menge Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert wurde.

Die Petroläther-Eluate wurden in Portionen von 8 g mit 40 cm^3 trockenem Alkohol und 8 cm^3 Hydrazinhydrat 1 Stunde am Rückfluss gekocht und dann mit einer aus 8 g Natrium und 110 cm^3 trockenem Alkohol bereiteten Natriumäthylat-Lösung über Nacht im Einschlussrohr auf 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Salzsäure angesäuert, das ausgefallene Reduktionsprodukt in Petroläther aufgenommen, die Petroläther-Lösung mit Wasser gewaschen, eingedampft, das kristalline Gemisch der Kohlenwasserstoffe in trockenem Petroläther gelöst, durch 20-

fache Menge Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert und die Petroläther-Eluate einmal aus Methylen-chlorid-Methanol umkristallisiert. Das IR.-Absorptionsspektrum des so gewonnenen Produktes zeigte weder die Anwesenheit einer Carbonyl- noch einer Hydroxylbande.

Dehydrierung des Gemisches von Lanosten LXI und $\Delta^{7,9}$ -Lanostadien LXII mit Selen. Zur Dehydrierung wurden 10 g Substanz mit 20 g Selen vermischt, das Gemisch im Hochvakuum getrocknet und während 12 Stunden auf $330-340^{\circ}$ erhitzt. Das Dehydrierungsprodukt wurde in Aether aufgenommen, die Lösung vom Selen abfiltriert und der Aether vorsichtig abgedampft. Die leichtflüchtigen Anteile der Dehydrierungsprodukte wurden im Hochvakuum abdestilliert (Badtemperatur bis 230°). Den Destillationsrückstand chromatographierte man sodann durch die 30-fache Menge Aluminiumoxyd (Akt. I), wobei mit Aether 1,02 g eines zwischen $83-128^{\circ}$ schmelzenden Eluates erhalten wurden. Dieses wurde ins Trinitrobenzolat übergeführt; nach siebenmaliger Kristallisation aus Aethanol schmolz das Trinitrobenzolat konstant bei $188-190^{\circ}$. Das Präparat gab mit dem Trinitrobenzolat des 1,2,8-Trimethyl-phenanthrens vom Smp. $192-194^{\circ}$ keine Schmelzpunktserniedrigung. Es wurde nun an Aluminiumoxyd (Akt. I) zerlegt. Der mit Petroläther-Benzol (9:1) eluierte Kohlenwasserstoff schmolz bei $136-138^{\circ}$. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol stieg der Schmelzpunkt auf $141-142^{\circ}$. Eine Mischprobe mit den 1,2,8-Trimethyl-phenanthren zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die IR.-Absorptionsspektren der beiden Präparate waren in allen Einzelheiten identisch. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° sublimiert.

1,960 mg Subst. gaben 6,607 mg CO_2 und 1,312 mg H_2O

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}$ Ber. C 92,68 H 7,32% Gef. C 91,99 H 7,49%

Es liegt das 1,2,8-Trimethyl-phenanthren (III) vor.

b) Umwandlungen in den Ringen B und C des
Lanostadienols¹⁾

Epoxyd $C_{32}H_{52}O_3$ (LXIII). 4,53 g Dihydro-agnosterin-acetat (Va) löste man in 220 cm³ abs. Aether und versetzte die Lösung mit 62 cm³ einer ätherischen Phtalmonopersäure-Lösung (enthaltend 5,2 mg akt. Sauerstoff/cm³). Nachdem das Oxydationsgemisch 6 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden war, arbeitete man auf, indem die ätherische Lösung nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gründlich gewaschen wurde. Das erhaltene rohe Oxydationsprodukt schmolz bei 148-151°.

Zur Analyse gelangte eine aus Aether umkristallisierte und im Hochvakuum 24 Stunden bei 40° getrocknete Probe vom konstanten Smp. 185-186°. Dieses Präparat gab mit Tetranitromethan eine rein gelbe Farbreaktion.

3,671 mg Subst. gaben 10,671 mg CO₂ und 3,553 mg H₂O
 $C_{32}H_{52}O_3$ Ber. C 79,28 H 10,81% Gef. C 79,33 H 10,83%
 $[\alpha]_D = -8^\circ$ (c = 1,32)

β, γ -unges. Ring-B-Keton LXV. 1,8 g Dihydro-agnosterin-acetat (Va) wurden in 400 cm³ Eisessig und 6 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd suspendiert und das Gemisch 3 Tage bei 20° gut geschüttelt. Die nun klare Lösung wurde in 4 l Wasser eingerührt, der amorphe Niederschlag abfiltriert, in Aether aufgenommen und die ätherische Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene neutrale Oxydationsprodukt (1,79 g) lieferte nach Anspritzen mit Methanol Kristalle vom unscharfen Smp. 84-110°. Nach viermaliger Kristallisation aus Aether-Methanol schmolzen diese konstant bei 153-154°.

Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum 48 Stunden bei 70° getrocknetes Präparat, welches mit Tetranitromethan eine zitronengelbe Farbreaktion zeigte.

3,946 mg Subst. gaben 11,478 mg CO₂ und 3,821 mg H₂O
 $C_{32}H_{52}O_3$ Ber. C 79,28 H 10,81% Gef. C 79,38 H 10,84%
 $[\alpha]_D = +119^\circ$ (c = 0,85)

1) Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

α, β -unges. Ring-B-Keton (LXIV). (Acetoxy-lanostenon)¹⁾.

a) 230 mg des β, γ -unges. Ring-B-Ketons LXV wurden in 5 cm³ abs. Benzol gelöst und mit 6 Tropfen Bortrifluorid-Aether-Komplex versetzt. Die Reaktionslösung liess man 84 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, verdünnte dann mit Aether und arbeitete wie üblich auf. Das Reaktionsprodukt (220 mg) schmolz bei 125-133°. Zur Analyse gelangte ein 4-mal aus Methylenechlorid-Methanol umkristallisiertes Präparat vom Smp. 149-150°, welches im Hochvakuum 48 Stunden bei 70° getrocknet wurde. Dieses Präparat färbte sich nicht mit Tetranitromethan und zeigte in der Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial LXV eine Schmelzpunktsenkung von 20°.

3,584 mg Subst. gaben 10,409 mg CO₂ und 3,478 mg H₂O

C₃₂H₅₂O₃ Ber. C 79,28 H 10,81% Gef. C 79,26 H 10,86%

$[\alpha]_D^{20} = +20^{\circ}$ (c = 1,30)

b) 300 mg des Epoxyds LXIII wurden in 7,5 cm³ absolutem Benzol gelöst und die Lösung mit 5 Tropfen Bortrifluorid-Aether-Komplex versetzt. Nach 72-stündigem Stehenlassen bei 20° arbeitete man wie unter a) auf. Das Rohprodukt (295 mg) wurde an einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen eluierten Fraktionen wurden dreimal aus Methylenechlorid-Methanol umkristallisiert. Analysiert wurde ein Präparat vom Smp. 148-149°.

3,748 mg Subst. gaben 10,902 mg CO₂ und 3,606 mg H₂O

C₃₂H₅₂O₃ Ber. C 79,28 H 10,81% Gef. C 79,38 H 10,77%

Oxim. Das durch Erhitzen von 1 g Keton LXV mit 1 g Hydroxylaminhydrochlorid in 10 cm³ Pyridin und 40 cm³ Aethanol bereitete Derivat kristallisierte aus Methylenechlorid-Methanol in Nadeln vom Smp. 162-163°.

3,790 mg Subst. gaben 10,663 mg CO₂ und 3,602 mg H₂O

5,560 mg Subst. gaben 0,140 cm³ N₂ (719 mm/22°)

C₃₂H₅₃O₃N Ber. C 76,90 H 10,69% N 2,80%

Gef. C 76,78 H 10,63% N 2,76%

In Feinsprit-Lösung weist dieses Präparat ein UV.-Absorptionsmaximum bei 255 m μ , log ϵ = 4,10 auf.

1) L. Ruzicka, E. D. Rey & A. C. Muhr, Helv. 27, 472 (1944).

Monoäthylendithioketal LXVII des Acetoxy-lanostendions (LXVI). 1,07 g Substanz wurden in 3 cm³ Chloroform und 2 cm³ Äthylen-dithioglykol gelöst und durch die Lösung bei 0° während 2 Stunden ein intensiver Chlorwasserstoffstrom geleitet. Nachher wurden der Chlorwasserstoff und das Chloroform bei Zimmertemperatur in Wasserstrahlvakuum abgesogen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Methanol gut gewaschen und der amorphe, gelbliche Rückstand (1,030 g) vom Smp. 200°-201° in wenig Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von kochendem Methanol-kristallisierte das Reaktionsprodukt entweder in wattigen Nadeln oder in Prismen, die beide bei 205-206° schmolzen. Zur Analyse gelangte ein noch zweimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 2 Tage bei 70° getrocknetes Präparat.

4,213 mg Subst. gaben 10,900 mg CO₂ und 3,420 mg H₂O

3,580 mg Subst. verbrauchten 1,270 cm³ 0,02-n. KJO₃ (S-Bestimmung)

C₃₄H₅₄O₃S₂ Ber. C 71,04 H 9,47 S 11,13%
Gef. C 70,60 H 9,08 S 11,38%

$[\alpha]_D = +94^\circ$ (c = 1,18)

Isomeres β , γ -unges. Ring-C-Keton LXVIII¹⁾. Zu einer Suspension von aus 15 g Legierung frisch bereitetem Raney-Nickel in 30 cm³ abs. Dioxan gab man 550 mg des Monoäthylendithioketals LXVII und erhitze die Mischung während 6 Stunden am Rückfluss. Anschliessend wurde vom Raney-Nickel abfiltriert und dieses mit Benzol gründlich nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und das Reaktionsprodukt (440 mg vom Smp. 80-90°) an einer Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen (9:1 und 4:1) erhaltenen Eluate (330 mg) vom Smp. 122-123° wurden aus Methanol dreimal umkristallisiert und 2 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,622 mg Subst. gaben 10,506 mg CO₂ und 3,545 mg H₂O

C₃₂H₅₂O₃ Ber. C 79,28 H 10,81% Gef. C 79,15 H 10,95%

$[\alpha]_D = +78^\circ$ (c = 1,08)

1) Mitbearbeitet von E. Kyburz.

α, β -unges. Ring-C-Keton LXIX. a) 130 mg des β, γ -unges. Ring-C-Ketons LXVIII wurden in 5 cm³ abs. Benzol gelöst und die Lösung mit 5 Tropfen Bortrifluorid-Aether-Komplex versetzt. Nach 60-stündigem Stehen bei 20° wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Das schwach gelbe, glasige Rohprodukt kristallisierte aus Methanol-Wasser in feinen, verfilzten Nadeln vom Smp. 124-129°, die eine hellgelbe Farbreaktion mit Tetranitromethan zeigten. Zur Analyse gelangte ein zweimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 50 Stunden bei 80° getrocknetes Präparat vom Smp. 130-132°.

3,695 mg Subst. gaben 10,734 mg CO₂ und 3,588 mg H₂O

C₃₂H₅₂O₃ Ber. C 79,28 H 10,81% Gef. C 79,28 H 10,87%

$[\alpha]_D = +148^\circ$ (c = 1,00)

b) 80 mg Substanz LXVIII wurden mit 20 cm³ 0,1-n. Kalilauge 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Die durch Kristallisation aus Methanol-Wasser erhaltenen verfilzten Nadeln vom Smp. 129-131° waren nach Mischprobe, spez. Drehung und dem UV.-Absorptionsspektrum ($\lambda_{\max} = 259 \mu\mu$, log $\epsilon = 4,00$) mit dem unter a) beschriebenen Präparat identisch.

$[\alpha]_D = +151^\circ$ (c = 0,80)

Enol-acetat LXX. 260 mg des β, γ -unges. Ring-C-Ketons LXVIII und 100 mg p-Toluol-sulfosäure wurden in 20 cm³ Acetanhydrid gelöst und die Lösung in einem Destillierkolben 4 1/2 Stunden derart erhitzt, dass ständig das Lösungsmittel abdestillierte. Der dunkelbraune Kolbenrückstand wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, dann in Aether aufgenommen, die ätherische Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet und schliesslich mit Aktivkohle entfärbt. Das erhaltene Rohprodukt wurde an einer Säule von 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen wurden insgesamt 150 mg Substanz eluiert, die viermal aus Methanol-Wasser umkristallisiert wurde. Das bei 95 - 96° konstant schmelzende Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 2 Tage bei 60° getrocknet; es färbte sich mit Tetranitromethan rotbraun.

3,737 mg Subst. gaben 10,598 mg CO₂ und 3,487 mg H₂O

C₃₄H₅₄O₄ Ber. C 77,52 H 10,33% Gef. C 77,39 H 10,44%

$[\alpha]_D = +83^\circ$ (c = 1,10)

Enol-acetat LXXI. a) 200 mg des α, β -unges. Ring-B-Ketons LXIV und 100 mg p-Toluolsulfosäure, gelöst in 20 cm³ Acetanhydrid, wurden in gleicher Weise wie bei der Herstellung des Enol-acetats LXX beschrieben behandelt. Das erhaltene Reaktionsprodukt (162 mg vom Smp. 141-148^o) wurde aus Aether-Methanol viermal umkristallisiert, wonach es konstant bei 153-154^o schmolz. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum 2 Tage bei 70^o getrocknete Probe, welche mit Tetranitromethan eine rotbraune Farbreaktion zeigte.

3,682 mg Subst. gaben 10,511 mg CO₂ und 3,349 mg H₂O

C₃₄H₅₄O₄ Ber. C 77,52 H 10,33% Gef. C 77,90 H 10,18%

$[\alpha]_D = + 110^o$ (c = 1,41)

b) Durch gleiche Behandlung von 250 mg des β, γ -unges. Ring-B-Ketons LXV in 30 cm³ Acetanhydrid, unter Zusatz von 125 mg p-Toluolsulfosäure und Kristallisation des Rohproduktes (205 mg) aus Aether-Methanol, wurden Kristalle vom Smp. 153-154^o erhalten, die nach Smp. und Mischprobe mit dem unter a) beschriebenen Präparat identisch waren.

3,610 mg Subst. gaben 10,249 mg CO₂ und 3,350 mg H₂O

C₃₄H₅₄O₄ Ber. C 77,52 H 10,33% Gef. C 77,49 H 10,38%

$[\alpha]_D = + 108^o$ (c = 1,08)

c) Das Enol-acetat LXXI kann für präparative Zwecke direkt aus den bei der Oxydation von Dihydro-agnosterin-acetat (Va) mit Wasserstoffperoxyd erhaltenen Rohprodukt bereitet werden. So lieferten z. B. 4,8 g dieses letzteren nach der Behandlung in 300 cm³ Acetanhydrid unter Zusatz von 1,5 g p-Toluolsulfosäure und üblicher Aufarbeitung 3,26 g des Enol-acetats LXX vom Smp. 151-152^o.

Oxydation des Enol-acetats LXXI mit Phtalmonopersäure zum Epoxyd LXXII. 1 g Substanz LXXI löste man in 30 cm³ abs. Aether und versetzte die Lösung mit 27 cm³ einer ätherischen Phtalmonopersäure-Lösung, die 5,2 mg akt. Sauerstoff/cm³ enthält. Nachdem das Oxydationsgemisch 74 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden war, arbeitete man es auf, indem die ätherische Lösung nacheinander mit verd. Natrium-hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen wurde. Das bei 100-110^o schmelzende Rohprodukt (980 mg) wurde in Petroläther gelöst und an einer Säule von 30 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Mit Petroläther und Petroläther-Benzol-(7:1)- und (1:1)-Ge-

mischen liessen sich insgesamt 951 mg Substanz vom Smp. 108-109^o eluieren. Zur Analyse gelangte ein dreimal chromatographiertes und im Hochvakuum über Nacht bei 60^o getrocknetes Präparat vom Smp. 109-111^o, welches mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion gab.

3,917 mg Subst. gaben 10,834 mg CO₂ und 3,600 mg H₂O

C₃₄H₅₄O₅ Ber. C 75,23 H 10,03% Gef. C 75,48 H 10,28%

$$[\alpha]_D = +13^{\circ} \quad (c = 1,11)$$

α, β -unges. γ -Oxy-keton LXXIII. 500 mg des Epoxydes LXXII wurden in 50 cm³ Methanol und 0,5 cm³ Eisessig gelöst und die Lösung 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Danach wurde zur Trockene eingedampft und der kristallisierende Rückstand aus Aether-Hexan umgelöst; erhalten wurden 440 mg Substanz vom Smp. 184-185^o. Zur Analyse gelangte ein dreimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 24 Stunden bei 70^o getrocknetes Präparat vom Smp. 185-186^o, welches mit Tetranitromethan keine Farbreaktion zeigte.

3,638 mg Subst. gaben 10,225 mg CO₂ und 3,386 mg H₂O

C₃₂H₅₂O₄ Ber. C 76,75 H 10,47% Gef. C 76,70 H 10,41%

$$[\alpha]_D = +6,5^{\circ} \quad (c = 1,26)$$

Das gleiche, nach Analyse, Smp. und Mischprobe identische Präparat LXXIII kann ferner als Nebenprodukt bei der Isolierung des Epoxydes LXXII erhalten werden. Es wird im Chromatogramm (vgl. oben) mit einem Aether-Benzol-(7:1)-Gemisch eluiert; dieses rohe Präparat schmilzt bei 181-182^o.

Diol LXXIIIa. 75 mg des α, β -ungesättigten γ -Oxy-ketons LXXIII wurden in 30 cm³ 0,1-n. äthanolischer Kalilauge gelöst und 18 Stunden bei 20^o stehengelassen. Nach der Aufarbeitung wurden aus Aether-Hexan Nadeln vom Smp. 227-228^o erhalten, welche zur Analyse im Hochvakuum 48 Stunden bei 75^o getrocknet wurden.

3,611 mg Subst. gaben 10,372 mg CO₂ und 3,533 mg H₂O

C₃₀H₅₀O₃ Ber. C 78,55 H 10,99% Gef. C 78,39 H 10,95%

$$[\alpha]_D = +5,5^{\circ} \quad (c = 1,10)$$

Diacetat LXXIV. 120 mg des α , β -unges. γ -Oxy-ketons LXXIII wurden mit 2 cm³ Acetanhydrid und 2 cm³ Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert und das Reaktionsgemisch in üblicher Weise aufgearbeitet. Zur Analyse gelangte ein aus Methanol umkristallisiertes und im Hochvakuum 48 Stunden bei 80^o getrocknetes Präparat vom Smp. 131-132^o.

3,764 mg Subst. gaben 10,390 mg CO₂ und 3,373 mg H₂O

C₃₄H₅₄O₅ Ber. C 75,23 H 10,03% Gef. C 75,32 H 10,03%

$[\alpha]_D = +41^o$ (c = 1,20)

Gesättigtes Dioxy-keton LXXV. 120 mg des α , β -unges. γ -Oxy-ketons LXXIII wurden in 40 cm³ 0,1-n. äthylalkoholischer Kalilauge gelöst und mit Platin-Katalysator (80 mg) bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit Eisessig schwach angesäuert, der Alkohol im Vakuum weitgehend eingedampft und der Rückstand in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene, rohe Hydrierungsprodukt (115 mg) schmolz bei 193-199^o. Zur Analyse gelangte ein aus Hexan dreimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 2 Tage bei 70^o getrocknetes Präparat vom Smp. 215-216^o.

3,672 mg Subst. gaben 10,520 mg CO₂ und 3,653 mg H₂O

C₃₀H₅₂O₃ Ber. C 78,20 H 11,38% Gef. C 78,18 H 11,13%

$[\alpha]_D = +21^o$ (c = 1,26)

Diacetat LXXVI. 115 mg des gesättigten Dioxyketons LXXV wurden mit Acetanhydrid-Pyridin in üblicher Weise bei 20^o acetyliert. Aus Methanol-Wasser wurden Kristalle vom Smp. 133-134^o erhalten, welche zur Analyse 48 Stunden bei 70^o im Hochvakuum getrocknet wurden.

3,678 mg Subst. gaben 10,098 mg CO₂ und 3,431 mg H₂O

C₃₄H₅₆O₅ Ber. C 74,95 H 10,36% Gef. C 74,93 H 10,44%

$[\alpha]_D = +30^o$ (c = 1,22)

Mono-äthylendithioketal LXXVII des Diacetoxy-ketons LXXVI. 310 mg Substanz (LXXVI) wurden in 2 cm³ Chloroform und 0,5 cm³ Äthylen-dithioglykol gelöst und durch die Lösung während 2 Stunden trockener

Chlorwasserstoff geleitet. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum bei 20° weitgehend eingedampft, der Rückstand mit wenig Methanol versetzt und die Kristalle abfiltriert. Das erhaltene Rohprodukt löste man in wenig siedendem Methylenchlorid und versetzte die Lösung mit kochendem Methanol. Dabei schieden sich zu Sternen vereinigte Nadeln aus. Zur Analyse gelangte ein zweimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 48 Stunden bei 60° getrocknetes Präparat vom Smp. 226-227°.

3,749 mg Subst. gaben 9,590 mg CO₂ und 3,231 mg H₂O

3,522 mg Subst. verbrauchten bei der S-Bestimmung

1,116 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₃₆H₆₀O₄S₂ Ber. C 69,63 H 9,74 S 10,33%

Gef. C 69,81 H 9,64 S 10,16%

[α]_D = + 8,5° (c = 1,19)

Diacetoxy-lanostan (LXXVIII). Zu einer Suspension von Raney-Nickel, bereitet aus 15 g Legierung, in 30 cm³ abs. Dioxan, wurden 260 mg des Mono-äthylen-dithioketals LXXVII zugegeben und das Gemisch 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurden 210 mg Kristalle vom Smp. 112-118° erhalten, die in Petroläther gelöst und durch eine Säule von 6 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert wurden. Zur Analyse gelangte ein aus Methanol dreimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 2 Tage bei 80° getrocknetes Präparat vom Smp. 127-128°.

3,712 mg Subst. gaben 10,466 mg CO₂ und 3,647 mg H₂O

C₃₄H₅₈O₄ Ber. C 76,93 H 11,01% Gef. C 76,94 H 10,99%

[α]_D = ± 0° (c = 1,23)

b) Die Verbindung LXXIX kann auch durch 2-stündige Verseifung des Diacetats LXXVIII, mit 0,1-n. methanolischer Kalilauge erhalten werden; Smp. 195-196°.

Reacetylierung. 120 mg des Dioxy-lanostans (LXXIX) wurden mit 4 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid über Nacht acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das erhaltene Acetylierungsprodukt dreimal aus Methanol umkristallisiert. Nach Smp. (127-128°) und Mischprobe liegt das Diacetoxy-lanostan

(LXXVIII) vor.

$$[\alpha]_D = + 11^\circ \quad (c = 1,05)$$

Lanostandion (LXXX). 225 mg des Diols LXXIX wurden in 2 cm³ Methylchlorid gelöst, die Lösung bei Zimmertemperatur mit 200 mg Chrom(VI)-oxyd in 30 cm³ Eisessig versetzt und 14 Stunden stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das erhaltene, neutrale Oxydationsprodukt in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 7 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. Aus Methylchlorid-Methanol kristallisierten Nadeln vom Smp. 120-123⁰, welche nach der Mischprobe mit einem früher beschriebenen Präparat des Lanostandions (LXXX)¹⁾ sich als identisch erwiesen.

3,742 mg Subst. gaben 11,161 mg CO₂ und 3,871 mg H₂O

C₃₀H₅₀O₂ Ber. C 81,39 H 11,39% Gef. C 81,40 H 11,58%

$$[\alpha]_D = + 69^\circ \quad (c = 0,91)$$

Acetoxy-lanostendion (LXVI) aus dem Enolacetat LXXI. 200 mg Substanz LXXI wurden in wenig Methylchlorid gelöst und die Lösung mit 95 mg Chrom(VI)-oxyd in 10 cm³ Eisessig versetzt. Nachdem das Gemisch 48 Stunden bei 20⁰ aufbewahrt worden war, arbeitete man es in üblicher Weise auf. Das bei 125-142⁰ schmelzende Rohprodukt wurde viermal aus Methylchlorid-Methanol umkristallisiert. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum 2 Tage bei 70⁰ getrocknetes Präparat vom Smp. 155-156⁰.

3,829 mg Subst. gaben 10,787 mg CO₂ und 3,501 mg H₂O

C₃₂H₅₀O₄ Ber. C 77,06 H 10,11% Gef. C 76,88 H 10,23%

$$[\alpha]_D = + 96^\circ \quad (c = 1,00)$$

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe, spez. Drehung und dem UV.-Absorptionsspektrum ($\lambda_{\max} = 272 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,96$) liegt das En-1,4-dion LXVI²⁾ vor.

Oxim. 1,4 g Acetoxy-lanostendion (LXVI) wurden in 75 cm³ abs. Aethanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 1,4 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 14 cm³ Pyridin 4 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das

1) W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* 33, 1893 (1950).

2) L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, *Helv.* 27, 472 (1944).

Reaktionsgemisch im Vakuum etwas eingeengt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das gelbe Rohprodukt, das aus Methanol nur schlecht kristallisierte und in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln, sogar in Petroläther gut löslich war, wurde in Petroläther gelöst und an einer Säule von 40 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemisch (1:1) und Benzol liessen sich 150 mg Substanz eluieren, die fast reines Ausgangsmaterial darstellten. Die Benzol-Aether-(2:1)- und Aether-Fractionen lieferten aus Methanol-Wasser ein scharf schmelzendes, in flachen, kurzen Nadeln kristallisierendes Produkt, Smp. 145-146°. Zur Analyse gelangte ein viermal aus Methanol-Wasser umkristallisiertes und im Hochvakuum bei 100° 50 Stunden getrocknetes Präparat vom Smp. 147 bis 148°. Durch das Trocknen stieg der Smp. auf 180-181°.

3,779 mg Subst. gaben 10,320 mg CO₂ und 3,355 mg H₂O
 5,154 mg Subst. gaben 0,145 cm³ N₂ (20°/730 mm)

C₃₂H₅₁O₄N Ber. C 74,81 H 10,01 N 2,73%
 Gef. C 74,52 H 9,93 N 3,15%

UV.-Absorptionsspektrum $\lambda_{\max} = 291 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,16$.

Oxim-acetat. 400 mg des obigen Oxims wurden mit 4 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Aus Methylenchlorid-Methanol wurden feine, schwach gelbe Nadeln erhalten, die bei 164-167° unscharf schmolzen. Das Analysenpräparat wurde viermal umkristallisiert und im Hochvakuum 50 Stunden bei 100° getrocknet.

3,572 mg Subst. gaben 9,588 mg CO₂ und 3,095 mg H₂O
 3,874 mg Subst. gaben 0,097 cm³ N₂ (21°/729 mm)

C₃₄H₅₃O₅N Ber. C 73,47 H 9,61% N 2,52%
 Gef. C 73,25 H 9,70% N 2,79%

Reduktion des Acetoxy-lanostanons¹⁾ nach Wolff-Kishner. 200 mg Acetoxy-ke-ton wurden mit 2,5 cm³ Hydrazinhydrat und 500 mg Natrium in 13 cm³ absolutem Aethanol über Nacht im Bombenrohr auf ca. 210° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ein kristallines Rohprodukt vom Smp. 161-162° erhalten. Durch chromatographische Reinigung gelang es nicht, eine einheitliche Verbindung zu isolieren. Das gesamte Material wurde daher in der üblichen Weise mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig-Lösung oxydiert. Das rohe Oxydations-

1) Mitbearbeitet von W. Voser.

produkt schmolz bei 116-118⁰. Es wurde an 6 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) adsorbiert. Mit 150 cm³ Petroläther-Benzol (7:1) konnten 140 mg Substanz vom Smp. 121-123⁰ eluiert werden. Nach dreimaliger Umkristallisation aus Methylencchlorid-Methanol schmolzen die erhaltenen farblosen Blättchen bei 124-126⁰ und gaben mit authentischem Lanostanon¹⁾ (Ring-A-Keton) keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Analysenpräparat wurde 50 Stunden bei 100⁰ im Hochvakuum getrocknet.

3,675 mg Subst. gaben 11,284 mg CO₂ und 4,043 mg H₂O

C₃₀H₅₂O Ber. C 84,04 H 12,23% Gef. C 83,78 H 12,31%

$[\alpha]_D = + 26^0$ (c = 0,98)

Herrn W. Manser, unter dessen Leitung die Mikroanalysen ausgeführt wurden, danke ich für seine wertvolle Mitarbeit.

Herrn A. Hübscher danke ich besonders für die Aufnahme der IR.-Spektren.

1) Helv. 33, 1893 (1950); für das früher auf anderem Wege erhaltene Präparat wurden Smp. 127-128⁰ und $[\alpha]_D = + 27^0$ gefunden.

Zusammenfassung

1. Die Ungewissheit über die Herkunft des Methyls in Stellung 2 des bei der Dehydrierung von Lanostadienol mit Selen erhaltenen 1,2,8-Trimethyl-phenanthrens, das sich entweder auf eine Retropinakolinumlagerung einer der beiden geminalen Methylgruppen im Ring A oder auf eine Methylgruppe bzw. ein Ringkohlenstoffatom des Lanostadienol-Skelettes zurückführen liess, wurde abgeklärt. Da die in der vorliegenden Arbeit ausgeführte Dehydrierung eines Gemisches der Kohlenwasserstoffe Lanosten und Agnostadien, bei welcher die Retropinakolinumlagerung ausgeschlossen wird, ebenfalls das 1,2,8-Trimethyl-phenanthren ergab, wurde die oben erwähnte Alternative zu Gunsten einer Methylgruppe bzw. eines Ringkohlenstoffatoms in Stellung 2 der aromatischen Verbindung entschieden.
2. Es wird eine Methode zur Einführung einer acylierbaren Oxy-Gruppe in den Ring C des Lanostan-Gerüsts beschrieben. Ausgehend von Dihydro-agnosterin-acetat (Va) ist es über 6 Zwischenstufen (LXV, LXXI, LXXII, LXXIII, LXXVI, LXXVII) gelungen, das Dioxy-lanostan (LXXIX) zu bereiten, welches in bezug auf die eingeführte Sauerstofffunktion im Ring C des Gerüsts den 11α -Oxy-Steroiden entspricht.
3. Es wird über die Herstellung des ersten Steroidhormon-Homologen, des 14-Methyl-11-keto-progesteron (LIX), aus Lanostadienol berichtet.

Lebenslauf

Ich wurde am 29. Januar 1921 in Belgrad, Jugoslavien, geboren. Nach Absolvierung der Primarschule und 8 Jahren Mittelschule in Belgrad bestand ich 1939 die Maturitätsprüfung. Anschliessend begann ich meine Studien an der Abteilung für Chemie der Technischen Hochschule in Zagreb, die ich nach einem durch den zweiten Weltkrieg bedingten fünfjährigen Unterbruch erst 1945 an der Chemie-Abteilung der Tschechischen Technischen Hochschule in Prag fortsetzen konnte und mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker im Sommer 1948 abschloss. In der Folge hatte ich zwei Jahre lang eine Assistentenstelle am Chemischen Institut der Serbischen Akademie der Wissenschaften in Belgrad inne und absolvierte im Winter 1950 daselbst die staatliche Assistentenprüfung. Seit Februar 1951 arbeitete ich im Organisch-chemischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka an der vorliegenden Arbeit.

Zürich, im November 1954

Miroslav V. Mijović