

aus Methanol umkrystallisiert, 65 mg doppelt ungesättigten Ester (VIII) vom Smp. 150—151°. Die Mischprobe mit authentischem Material¹⁾ vom Smp. 147—149,5° schmolz bei 147—151°.

b) aus Δ^{14} -3 β -Acetoxy-5-*allo*- Δ^5 -*äti*ocholensäure-methylester (VII). 65 mg Δ^{14} -3 β -Acetoxy-5-*allo*- Δ^5 -*äti*ocholensäure-methylester (VII), erhalten aus dem Oxy-ester (IV) durch Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid-Pyridin in 58-proz. Ausbeute²⁾ wurden mit 40 mg N-Brom-succinimid unter Belichtung bromiert und dann wie oben aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt wurde über 2,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol eluierten, krystallisierten Anteile (55 mg) ergaben aus Methanol umkrystallisiert 45 mg doppelt ungesättigten Ester (VIII) vom Smp. 144—146°. Die Mischprobe mit authentischem Material zeigte den gleichen Schmelzpunkt.

Hydrierung von Δ^{14} :¹⁶-3 β -Acetoxy-5-*allo*- Δ^5 -*äti*ocholadiensäure-methylester (VIII).

3 β -Acetoxy-5-*allo*- Δ^5 -*äti*ocholensäure-methylester (III) und 3 β -Acetoxy-17-*iso*-5,14-*diallo*- Δ^5 -*äti*ocholensäure-methylester (V).

300 mg des doppelt ungesättigten Esters (VIII) vom Smp. 146—147,5° wurden in 50 cm³ Feinsprit mit 30 mg vorhydriertem Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Aufnahme: 41,7 cm³, ber. 40,4 cm³. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das rohe Hydrierungsprodukt chromatographiert, wobei aber keine einheitlichen Fraktionen erhalten wurden. Durch fraktioniertes Umkrystallisieren konnten jedoch aus dem Isomerenmischungs isoliert werden:

a) Nadeln vom Smp. 129,5—130°, welche nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als 3 β -Acetoxy-17-*iso*-5,14-*diallo*- Δ^5 -*äti*ocholensäure-methylester (V) identifiziert wurden und

b) grobe Platten vom Smp. 151—151,5°, die sich nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als 3 β -Acetoxy-5-*allo*- Δ^5 -*äti*ocholensäure-methylester (III) erwiesen.

Das Gemisch dieser beiden Ester schmolz bei 105—120°.

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

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

114. Über Steroide und Sexualhormone.

(131. Mitteilung³⁾)

Über 14-*Allo*-Steroide; 5,14-*Diallo*-17-*iso*- Δ^5 -*äti*ocholensäure

von Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier.

(11. V. 46.)

Im Laufe von Untersuchungen, die in der vorangehenden Abhandlung³⁾ dieser Reihe beschrieben sind, wurde ein neues Isomeres der 3 β -Oxy-5-*allo*- Δ^5 -*äti*ocholensäure (I) (Smp. 252°) erhalten, welches sich von der schon lange bekannten 3 β -Oxy-5-*allo*- Δ^5 -*äti*ocholensäure

¹⁾ Helv. **29**, 936 (1946).

²⁾ Beim Ester (VI) genügt 1-stündiges Erwärmen auf dem Wasserbad zur quantitativen Wasserabspaltung, während beim Ester (IV) mehrere Stunden erwärmt werden musste und die Ausbeute wesentlich geringer war.

³⁾ 130. Mitt. Helv. **29**, 942 (1946).

deutlich unterschied, indem beispielsweise die Acetyl-methyl-ester der beiden Säuren verschiedene Schmelzpunkte und verschiedene spez. Drehungen aufwiesen und auch im Gemisch eine klare Schmelzpunktserniedrigung ergaben. Die physikalischen Konstanten der neuen Säure, für welche wir im folgenden die Konstitution einer 3 β -Oxy-17-iso-5,14-diallo-ätiocholansäure¹⁾ ableiten, sind in der Tabelle A mit denjenigen der bekannten 3 β -Oxy-5-allo-ätiocholansäure verglichen.

Tabelle A.

Derivat	5-Allo-ätiocholansäure		17-Iso-5,14-diallo-ätiocholansäure	
	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
3 β -Oxy-säure	249 ⁰		251–252,5	+ 41,2 ⁰ (Dioxan)
3 β -Acetoxy-methylester.	148,5–150 ⁰	+ 36 ⁰ (CHCl ₃)	130,5–132,5 ⁰	+ 24,1 ⁰ (CHCl ₃)

Dass die neue Säure (I)²⁾ sich in bezug auf die Konfiguration des an C 17 stehenden Carboxyls von den normalen, d. h. den durch Abbau der Seitenkette der natürlichen Sterine erhältlichen Ätiosäuren unterscheidet, ist auf Grund ihrer Entstehung bei der Hydrierung einer Δ^{14} -17-Iso-ätiosäure bereits in der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe bewiesen worden. Unentschieden blieb dagegen die Frage, ob sie nicht noch zusätzlich eine verschiedene Konfiguration am C-Atom 14 besitzt.

Die 17-Iso-ätiosäuren sind infolge ihrer schweren Zugänglichkeit bis jetzt nur wenig untersucht worden. Insbesondere ist die 3 β -Oxy-17-iso-5-allo-ätiocholansäure, mit der unser Präparat möglicherweise hätte identisch sein können, noch unbekannt³⁾. Dagegen ist die hydroxyl-freie Verbindung, die 17-Iso-5-allo-ätiocholansäure bzw. deren Methylester (VIa) von *von Euw* und *Reichstein*⁴⁾ beschrieben worden. Diese Autoren weisen darauf hin, dass zwischen den Methylestern der normalen Säuren und denjenigen der 17-Iso-säuren ein grosser Drehungsunterschied besteht. Die Iso-säuren zeigen in Dioxan eine um rund 100⁰ kleinere spez. Drehung (D-Linie). Wie aus Tabelle A ersichtlich, beträgt der Drehungsunterschied bei den Methylestern des von uns verglichenen Säure-Paars nur etwa 12⁰, so dass anzunehmen war, dass zusätzlich noch an einem zweiten Asymmetriezentrum (C 14) ein Unterschied bestehe.

¹⁾ Zur Bezeichnung „5-allo“, bzw. „5,14-diallo“, vgl. Helv. **29**, 942 (1946).

²⁾ Zur verwendeten Projektionsformel, vgl. Helv. **29**, 942 (1946).

³⁾ Anm. bei der Korrektur: Der Acetoxy-methylester dieser Verbindung ist inzwischen von *Reichstein* hergestellt worden. Wir danken Herrn Prof. *T. Reichstein* für die Überlassung seines Präparates (Smp. 114–115⁰; $[\alpha]_D = + 36,8^0$, CHCl₃). Im Gemisch mit der Verbindung (Ib) tritt eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

⁴⁾ *J. von Euw* und *T. Reichstein*, Helv. **27**, 1851 (1944).

Um diese Schlussfolgerung sicherzustellen, haben wir die neue Oxy-säure (I) in die hydroxylfreie Verbindung (V) übergeführt. Diese Umwandlung liess sich auf 3 verschiedenen Wegen erzielen. a) Durch thermische Zersetzung des Anthrachinon- β -carbonsäure-Derivates (I c) wurde unter Abspaltung der Oxy-Gruppe aus Stellung 3 der Δ^2 -ungesättigte Methylester (II) erhalten, dessen Hydrierung den gesättigten Methylester (V) lieferte. Dieses Verfahren ergab die besten Ausbeuten und die saubersten Produkte. b) Ein zweites Präparat von (V) wurde durch Oxydation der Oxy-säure (I) mit Chromtrioxyd zur Ketosäure (III), Reduktion nach *Clemmensen* und Veresterung mit Diazomethan hergestellt. c) In geringer Ausbeute liess sich (V) auch, nach Ersatz des Hydroxyls in (Ia) durch Brom, durch katalytische Entbromung mit *Raney*-Nickel und Alkali erhalten.

Die Endprodukte aller 3 Umsetzungen waren unter sich identisch, unterscheiden sich aber von dem von *von Euw* und *Reichstein* beschriebenen Methylester (VIa) insbesondere in der spez. Drehung sehr stark (vgl. Tabelle B, b_2 und b_4)¹⁾. Dieser Unterschied kann nur auf einer Verschiedenheit des Asymmetriezentrums C 14 beruhen, so dass der neuen Säure die Konstitution einer 14-Allo-Verbindung mit cis-Verknüpfung der Ringe C und D zukommen muss.

Derartig gebaute Verbindungen sind verschiedentlich bei Total-synthesen in der Reihe der weiblichen Sexualhormone erhalten worden, z. B. *d*-Iso-equilenin²⁾, *l*-Iso-equilenin³⁾ und das Oestron-Isomere von *Dane* und *Schmitt*⁴⁾.

*Kuno Meyer*⁵⁾ beschreibt in einer eben erschienenen Veröffentlichung verschiedene Abbauprodukte des Gitoxygenins. Unter diesen befindet sich auch der $\Delta^{14;16}$ -3 β -Acetoxy-ätiocholadiensäure-methylester, für dessen Hydrierungsprodukt die vermutliche Konstitution eines 3 β -Acetoxy-14-allo-ätiocholansäure-methylesters angegeben wird⁶⁾. Nach unseren Versuchen⁷⁾ muss es sich hier um den 3 β -Acetoxy-17-iso-14-allo-ätiocholansäure-methylester handeln. Somit sind auch in dieser Reihe drei der vier möglichen, in 14 und 17 isomeren 3 β -Acetoxy-ätiocholansäure-methylester bekannt. In der Tabelle B sind die spez. Drehungen dieser Isomeren (a_1 ; a_2 ; a_4) zusammengestellt. Die Drehungsverschiebungen stehen in bester Übereinstimmung mit den in der 5-Allo-ätiocholansäure-Reihe (b_1 ; b_2 ; b_4) gefundenen Werten.

¹⁾ Anm. bei der Korrektur: Inzwischen konnte auch eine Mischprobe mit dem *Reichstein*'schen Produkt durchgeführt werden, die eine starke Schmelzpunktniedrigung gab. Wir danken Herrn Prof. T. *Reichstein* für die Durchführung derselben.

²⁾ *H. Hirschmann* und *O. Wintersteiner*, *J. Biol. Chem.* **126**, 737 (1938).

³⁾ *W. E. Bachmann*, *W. Cole* und *A. L. Wilds*, *Am. Soc.* **62**, 824 (1940).

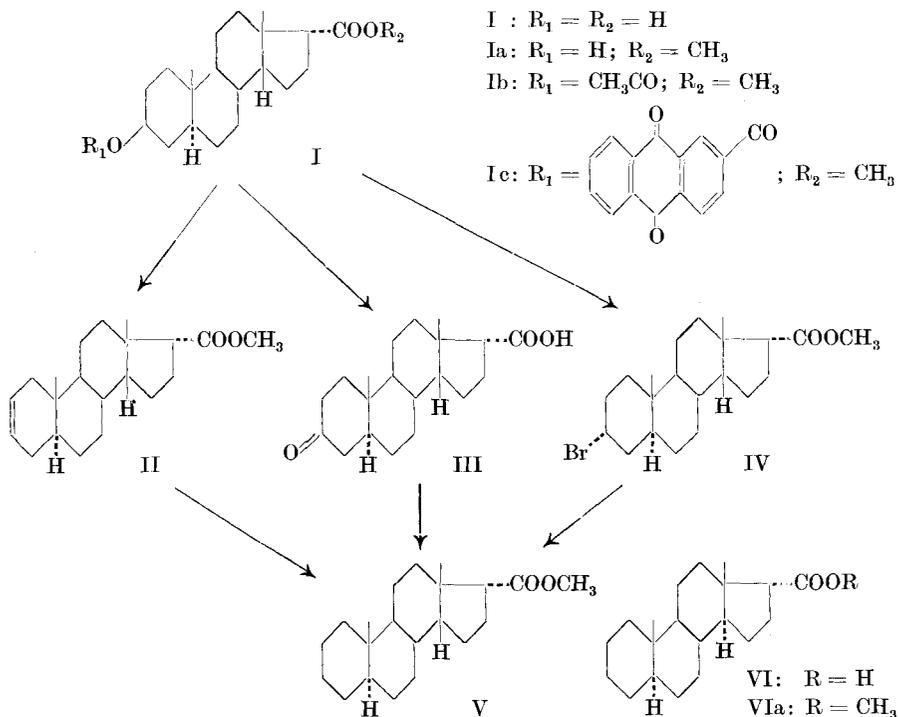
⁴⁾ *E. Dane* und *J. Schmitt*, *A.* **537**, 246 (1939).

⁵⁾ *Kuno Meyer*, *Helv.* **29**, 718 (1946).

⁶⁾ *Kuno Meyer* verwendet die Bezeichnung 14-epi an Stelle von 14-allo-. Vgl. S. 950, Anm. 1. ⁷⁾ Vgl. dazu *Helv.* **29**, 942 (1946).

Tabelle B.

Konfiguration in 17 bzw. 14			
17 (normal) 14 (normal)	a ₁ Smp. 125—126 ⁰ 1) + 54 ⁰ (Aceton) ¹⁾	b ₁ Smp. 144—145 ⁰ 3) + 53,3 ⁰ (CHCl ₃) ⁴⁾ + 48,7 ⁰ (Dioxan) ³⁾	
17 (iso) 14 (normal)	a ₂ Smp. 110—112 ⁰ 2) - 28 ⁰ (CHCl ₃) ²⁾	b ₂ Smp. 134—135 ⁰ 3) - 40,8 ⁰ (Dioxan) ³⁾	
17 (normal) 14 (allo)	a ₃ unbekannt	b ₃ unbekannt	
17 (iso) 14 (allo)	a ₄ Smp. 158,5—159,5 ⁰ 2) + 31,6 ⁰ (CHCl ₃) ²⁾	b ₄ Smp. 130—130,5 ⁰ 5) + 36,9 ⁰ (CHCl ₃) ⁵⁾ + 25,9 ⁰ (Dioxan) ⁵⁾	



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

¹⁾ T. Reichstein und H. G. Fuchs, *Helv.* **23**, 658 (1940).

²⁾ Kuno Meyer, *Helv.* **29**, 718 (1946).

³⁾ J. von Euw und T. Reichstein, *Helv.* **27**, 1851 (1944).

⁴⁾ Pl. A. Plattner und A. Fürst, *Helv.* **26**, 2266 (1943).

⁵⁾ Experimenteller Teil dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Anthrachinon- β -carbonsäure-Derivat (Ic) des 3 β -Oxy-17-iso-5,14-diallo-ätiocholansäure-methylesters (Ia).

450 mg des 3 β -Acetoxy-esters (Ib)²⁾ wurden in 50 cm³ 5-proz. methanolischer Salzsäure gelöst und 17 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Nach dem Absaugen des Methanols im Vakuum wurde der rohe, schlecht kristallisierte Oxyester (Ia) in 8 cm³ Pyridin gelöst, mit einer heissen Lösung von 450 mg Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid in 10 cm³ Benzol versetzt und 4 Stunden auf dem Dampfbad am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde dann filtriert, mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Sodalösung ausgeschüttelt und von ausgefallenem, schwerlöslichem Natriumsalz der Anthrachinon- β -carbonsäure abfiltriert. Nach dem Waschen der klaren Lösung mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther verdampft und der kristallisierte, gelbe Rückstand (740 mg) aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Es wurden 610 mg eines gelben Produktes vom Smp. 249—252⁰ erhalten. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol schmolz der Ester bei 258,5—259⁰. Zur Analyse wurde er 20 Stunden im Hochvakuum bei 115⁰ getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 10,485 mg CO₂ und 2,382 mg H₂O

C ₃₆ H ₄₀ O ₆	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. ,, 75,50	,, 7,03%

4²-17-Iso-5,14-diallo-ätiocholansäure-methylester (II).

590 mg Anthrachinon- β -carbonsäure-ester (Ic) wurden in einem kleinen Claisen-Kolben mit Wurstanatz im Wasserstrahlvakuum (12 mm Hg) im CO₂-Strom im Metallbad langsam auf 300⁰ erhitzt und innerhalb 45 Minuten bis auf einen kleinen Rest destilliert. Das Destillat wurde mit wenig Chloroform in einen Scheidetrichter gespült, mit viel Äther versetzt und die Lösung von der fast unlöslichen Anthrachinon- β -carbonsäure abfiltriert. Die Lösung wurde hierauf mit verdünnter Sodalösung durchgeschüttelt, von wenig ausfallendem Natriumsalz der Anthrachinon- β -carbonsäure abfiltriert, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Es wurden 370 mg gelbliches, kristallisiertes Rohprodukt erhalten, das über 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wurde.

Die ersten, mit Petroläther-Benzol 4:1 eluierten Fraktionen ergaben 310 mg eines kristallisierten, farblosen Produktes, welches mit Tetranitromethan deutliche Gelbfärbung zeigte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol wurden 225 mg Blättchen vom Smp. 144—145⁰ erhalten. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum 180 Stunden bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxyd getrocknet. Smp. 144—145⁰.

$[\alpha]_D = +106^0$ (c = 0,352 in Chloroform)

3,653 mg Subst. gaben 10,645 mg CO₂ und 3,343 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₂ O ₂	Ber. C 79,70	H 10,19%
	Gef. ,, 79,52	,, 10,24%

17-Iso-5,14-diallo-ätiocholansäure-methylester (V) durch Hydrierung des ungesättigten Esters (II).

150 mg des ungesättigten Esters (II) wurden in 15 cm³ Eisessig mit 15 mg Platinoxyd bei Zimmertemperatur in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Aufnahme 19 cm³, ber. 16 cm³. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Aceton-Methanol ergaben sich 130 mg schöne Blättchen vom Smp. 128,5—129⁰, die zur Analyse noch einmal

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

²⁾ Helv. **29**, 942 (1946).

Die ersten mit Petroläther-Benzol 4:1 eluierten Fraktionen ergaben 50 mg eines Öles, welches mit Methanol krystallisierte. Smp. 112—117°. Das Produkt wurde bei 80° im Hochvakuum sublimiert. Das Sublimationsprodukt krystallisierte aus Aceton-Methanol-Wasser in rechteckigen Blättchen vom Smp. 127—128°. Die Mischproben mit den über den Anthrachinon- β -carbonsäure-ester (Ic) und über das Bromid (IV) erhaltenen Produkten ergab Identität.

17-Iso-5,14-diallo-ätiocholansäure-methylester (V)
hergestellt über das Bromid (IV).

320 mg 3 β -Acetoxy-17-iso-5,14-diallo-ätiocholansäure-methylester (Ib) wurden in 20 cm³ 1-proz. methanolischer Kalilauge 24 Stunden bei Zimmertemperatur partiell verseift. Nach Verdünnen mit Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, die alkalische Lösung mit Äther extrahiert, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene farblose Öl (275 mg) krystallisierte mit Methanol. Es wurde in 10 cm³ absolutem Benzol mit 0,2 cm³ Phosphortribromid 3 Stunden am Rückfluss gekocht, die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und in Äther aufgenommen. Die gewaschene und getrocknete Lösung ergab nach dem Eindampfen 310 mg eines öligen Produktes, welches eine stark positive *Beilstein*-Probe zeigte.

Das rohe Bromierungsprodukt (IV) wurde in 30 cm³ Alkohol gelöst und mit *Raney*-Nickel aus 1 g Legierung in Gegenwart von 300 mg Natriumhydroxyd und 2 cm³ Wasser bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Die Lösung wurde hierauf vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol verdampft, die Lösung mit Wasser versetzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen und Trocknen der Ätherlösung wurde sie eingengt und mit einigen Tropfen Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach dem Eindampfen der Lösung blieben 195 mg öliger Rückstand, der über 6 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde.

Die Petroläther-Fractionen ergaben zusammen 111 mg farbloses Öl, welches aus Methanol krystallisierte. Das Produkt ergab, zweimal aus Aceton-Methanol umkrystallisiert, 45 mg Blättchen vom Smp. 129—130,5°.

$$[\alpha]_D = +33,3^{\circ} \quad (c = 0,996 \text{ in Chloroform})$$

Die Mischproben mit den Präparaten aus der thermischen Spaltung des Anthrachinon- β -carbonsäure-esters (Ic) und der Reduktion der Ketosäure (III) nach *Clemmensen* ergab Identität.

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

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