

stand, aus dem nach Umkrystallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle 1 g gelbliche Krystalle isoliert werden können. Der Schmelzpunkt liegt nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 97°. Eine Mischprobe mit Benzil zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Umsetzung des Triketons mit Benzol und Schwefelsäure ergab auch bei 0° nur Benzil¹⁾.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

153. Über Steroide und Sexualhormone.

(133. Mitteilung²⁾).

Verseifungsgeschwindigkeiten in Stellung 14 und 17 isomerer Ätiosäure-methylester

von H. Heusser, Kd. Meier und L. Ruzicka.

(29. VI. 46.)

M. Sorkin und *T. Reichstein*³⁾ haben gezeigt, dass in der Desoxy-cholsäure die Hydroxyl-Gruppe an C 12 und die Seitenkette an C 17 in trans-Stellung zueinander liegen. Die Annahme, dass die erwähnte Oxy-Gruppe die β -Stellung (Lage oberhalb der Projektionsebene) einnehme, welche sich auf Röntgenaufnahmen von *G. Giacomello*⁴⁾ stützt, führte zur Zuweisung einer 17- α -Seitenkette an die genannte Säure und somit auch an die übrigen natürlichen Steroide.

In den vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe^{5) 6) 7)} haben wir die Carboxyl-Gruppe der „normalen“ 3 β -Acetoxy-5- α -ätiocholsäure (natürliche Konfiguration an C 17) in 17- β -Stellung angenommen⁸⁾ und einige neue Gründe für diese Annahme bekannt gegeben. Obwohl wir uns bewusst sind, dass der Vergleich der Verseifungsgeschwindigkeiten epimerer Carbonsäure-ester kein sehr sicheres Mittel zur Bestimmung der Konfigurationen ist, haben wir die Verseifungsgeschwindigkeiten der drei bekannten in Stellung 14 bzw. 17

¹⁾ Diphenyl-triketon und siedende konz. Schwefelsäure: *A. Schönberg, R. C. Azzam, Soc. 1939, 1428.*

²⁾ 132. Mitt., *Helv. 29, 1195 (1946).*

³⁾ *M. Sorkin und T. Reichstein, Helv. 27, 1631 (1944).*

⁴⁾ *G. Giacomello, G. 69, 790 (1939).*

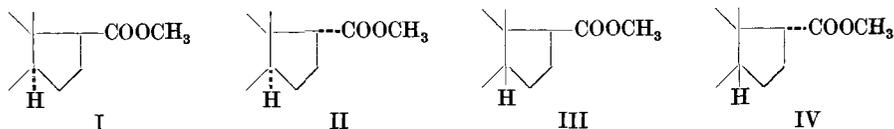
⁵⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und J. Pataki, Helv. 29, 936 (1946).*

⁶⁾ *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. 29, 942 (1946).*

⁷⁾ Dieselben, *Helv. 29, 949 (1946).*

⁸⁾ Vgl. dazu *T. F. Gallagher und W. P. Long, J. Biol. Chem. 162, 507 (1946)*, die die gleiche Formulierung begründen, sowie die röntgenographischen Untersuchungen an Cholesteryl-jodid von *C. H. Carlisle und D. Crowfoot, Proc. Royal Soc. [A] 184, 64 (1945).*

isomeren 5-Allo-ätiocholansäure-methylester gemessen, um weitere Anhaltspunkte für die Stellung der Seitenkette zu erhalten.



Am Raummodell betrachtet, erschienen uns die Carbomethoxy-Gruppen der Verbindungen (I), (III) und (IV) etwa in gleichem Masse sterisch gehindert, während die Ester-Gruppe in (II) durch ihre Nachbarschaft zu den Wasserstoff-Atomen in 12α und 14α in ihrer Reaktionsfähigkeit ziemlich stark gehemmt erscheint. In Übereinstimmung mit diesen Modellbetrachtungen wurden unter den angewandten Bedingungen der 5-Allo-ätiocholansäure-methylester (I)¹⁾ und der 5,14-Diallo-17-iso-ätiocholansäure-methylester (IV)²⁾ etwa in gleichem Masse verseift, während der 5-Allo-17-iso-ätiocholansäure-methylester (II)³⁾ sich als bedeutend schwerer verseifbar erwies. Die Ergebnisse sind in der Tabelle A zusammengefasst.

Tabelle A.

Sterische Lage der Substituenten an C 14 und C 17	Relative Verseifbarkeit der Ester nach Betrachtungen am Raummodell	Experimentell gefundene Werte; % verseifter Ester
14α (normal); 17β (normal) (I)	gut	48,33; 44,11
14α (normal); 17α (iso) (II)	schlecht	17,83
14β (allo); 17β (normal) (III)	gut	unbekannt
14β (allo); 17α (iso) (IV)	gut	48,64

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

Experimenteller Teil⁴⁾.

17-Iso-5-allo-ätiocholansäure-methylester (II)⁵⁾ durch Isomerisierung von Allo-ätiocholansäure-methylester (I) mit Natrium-äthylat.

740 mg Allo-ätiocholansäure-methylester wurden mit Natrium-äthylat, bereitet aus 1 g Natrium und 15 cm³ 96-proz. Äthanol, im Einschussrohr 22 Stunden auf 200—210° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Essigesterlösung ergaben sich 700 mg

¹⁾ *J. von Euw* und *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1851 (1944); *Pl. A. Plattner* und *A. Fürst*, *Helv.* **26**, 2266 (1943).

²⁾ *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka*, *H. Heusser*, *J. Pataki* und *Kd. Meier*, *Helv.* **29**, 949 (1946).

³⁾ Die Verbindung wurde von *J. von Euw* und *T. Reichstein* [*Helv.* **27**, 1851 (1944)] bereits beschrieben und ist in unserem Institut durch Isomerisierung von (I) hergestellt worden.

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁵⁾ Vgl. *J. von Euw* und *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1851 (1944).

krystallisiertes Produkt, aus welchem durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol 380 mg reine Allo-ätiocolansäure vom Smp. 233—234°¹⁾ abgetrennt werden konnten.

Die Mutterlaugen wurden vereinigt, in Äther gelöst und mit Diazomethan verestert. Es wurden 320 mg rohes Estergemisch erhalten, welches an der 60-fachen Menge (18 g) Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) sorgfältig chromatographiert wurde. Die ersten zehn mit reinem Petroläther eluierten Fraktionen ergaben zusammen 110 mg 17-Iso-5-allo-ätiocolansäure-methylester vom Smp. 129—131,5°. Dreimal aus Aceton-Methanol umkrystallisiert, schmolz der in langen, dicken Prismen erhaltene Ester bei 134—135°. Zur Analyse wurde er bei 90° im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_D^{20} = -32^{\circ} \quad (c = 1,268 \text{ in Chloroform})$$

3,634 mg Subst. gaben 10,538 mg CO₂ und 3,504 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O ₂	Ber. C	79,19	H	10,76%
	Gef. „	79,13	„	10,79%

Verseifungsversuche:

a) 5-Allo-ätiocolansäure-methylester (I).

22,440; 24,782 mg Subst. wurden in je 5 cm³ 0,1-n. alkohol. Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss gekocht und anschliessend die unverbrauchte Kalilauge mit 0,1-n. Schwefelsäure zurück titriert.

Theoretischer Verbrauch	0,705; 0,778 cm ³ 0,1-n. KOH
Gefundener Verbrauch	0,311; 0,376 cm ³ 0,1-n. KOH
Verseift wurden	44,11; 48,33%

Durch Ansäuern der Reaktionslösung mit Salzsäure, Extraktion mit Äther und Methylierung der freien Säure mit Diazomethan konnte der Ester (I) quantitativ regeneriert werden.

b) 5-Allo-17-iso-ätiocolansäure-methylester (II).

24,444 mg Subst. wurden wie unter a) beschrieben verseift:	
Theoretischer Verbrauch	0,768 cm ³ 0,1-n. KOH
Gefundener Verbrauch	0,137 cm ³ 0,1-n. KOH
Verseift wurden	17,83%

Aus der Reaktionslösung konnten durch Ansäuern mit Salzsäure, Extraktion mit Äther und Nachmethylierung mit Diazomethan 20 mg von (II) regeneriert werden.

c) 5,14-Diallo-17-iso-ätiocolansäure-methylester (IV).

22,195 mg Substanz wurden analog a) verseift:	
Theoretischer Verbrauch	0,697 cm ³ 0,1-n. KOH
Gefundener Verbrauch	0,339 cm ³ 0,1-n. KOH
Verseift wurden	48,64%

Aus der Reaktionslösung konnte der Ester (IV) nach Behandlung wie oben quantitativ regeneriert werden.

Die Analyse und die Verseifungsversuche wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

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

¹⁾ Vgl. *J. von Euw* und *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1851 (1944).