

102. Über Steroide.

61. Mitteilung¹⁾.

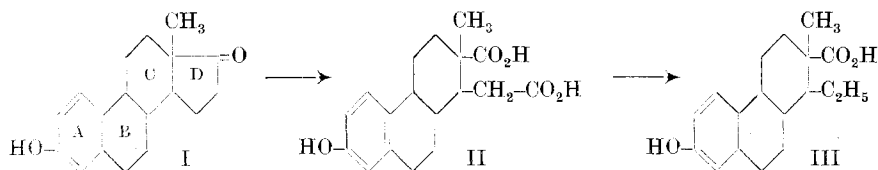
Von androgenen Hormonen abgeleitete „Doisynolsäuren“.

Über oestrogene Carbonsäuren XVIII

Von J. Heer und K. Miescher.

(15. III. 47.)

Die kürzlich gelungene Überführung oestrogenen Hormone über die zweibasischen Marrianolsäuren zu den einbasischen Doisynolsäuren²⁾ (siehe Formeln I bis III) legte den Gedanken nahe, Verbindungen herzustellen, die sich von den androgenen Steroidketonen ableiten lassen.



I. Überführung von *t*-Dehydro-androsteron in die $\Delta^{9,14}$ -13-Methyl-tetrahydro-doisynol-(7 β)-säure³⁾ und in die $\Delta^{9,14}$ -13-Methyl-tetrahydro-doisynon-(7)-säure.

Durch Aufspaltung des *t*-Dehydro-androsterons mittels Kaliumhypoiodit⁴⁾ gewannen wir die $\Delta^{9,14}$ -13-Methyl-tetrahydro-marrianol-(7 β)-säure ($\Delta^{9,14}$ -2,13-Dimethyl-2-carboxy-7 β -oxy-dodecahydrophenanthryl-1-essigsäure) und führten sie über den acetylierten Dimethylester Va in den Halbesther Vb über, den wir schliesslich zu Vc acetylierten. Mit Hilfe von Oxalylchlorid gewannen wir aus Vc das Säurechlorid VI und reduzierten es nach *Rosenmund* zum $\Delta^{9,14}$ -7 β -Acetyl-13-methyl-tetrahydro-marrianolsäure-halbaldehyd (VII), den wir durch sein Oxim kennzeichneten. Reduktion des Aldehyds nach *Wolff-Kishner* ergab die freie $\Delta^{9,14}$ -13-Methyl-tetrahydro-

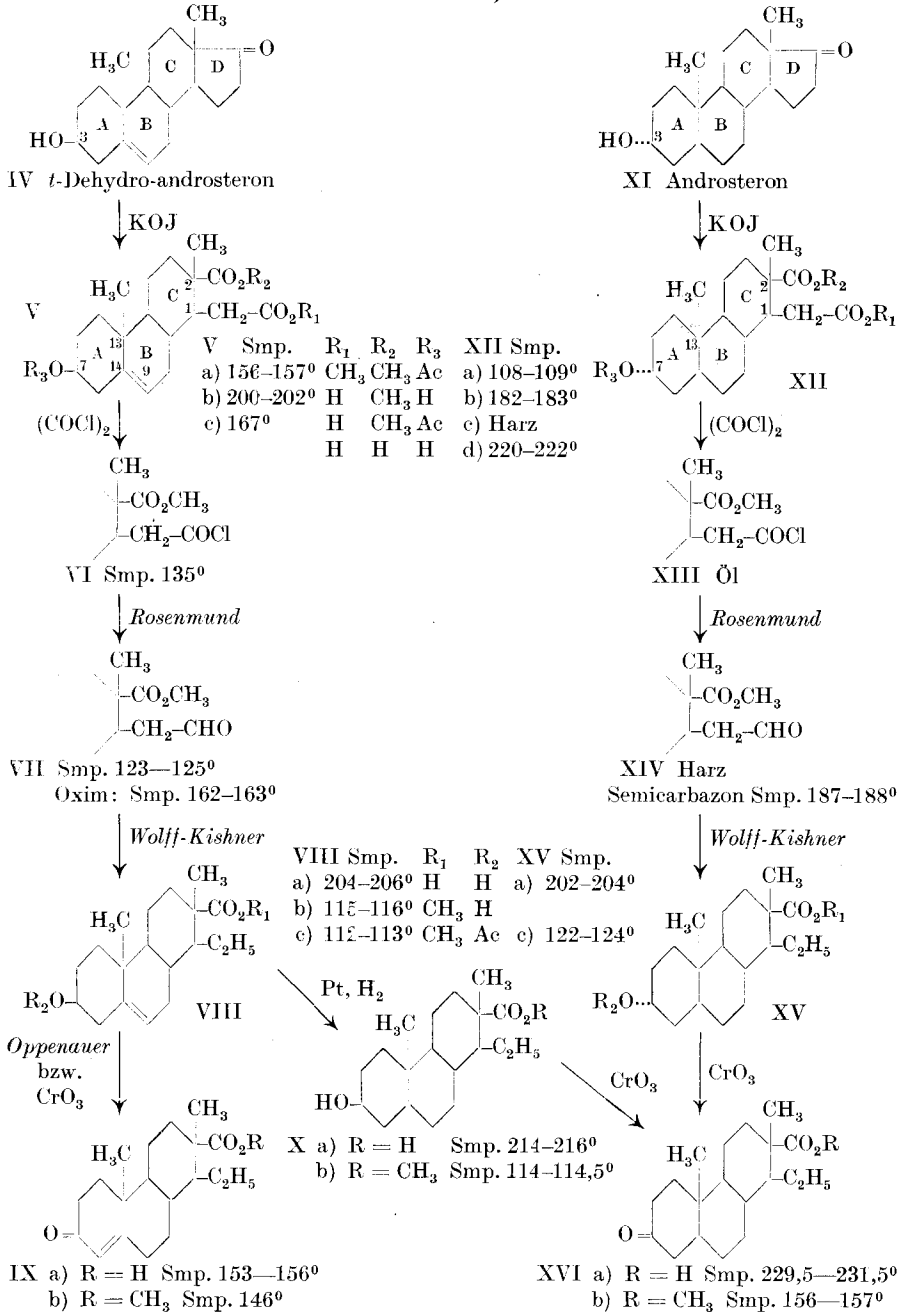
¹⁾ 60. Mitt. und XVII siehe Helv. **30**, 777 (1947).

²⁾ J. Heer und K. Miescher, Helv. **29**, 1895 (1946).

³⁾ Des Zusammenhanges wegen wählten wir neben der Genfer Nomenklatur eine solche, die sich eng an die früher von uns verwendete anlehnt, wobei wir vorläufig von der Annahme ausgehen, dass die sterische Anordnung der Ringe C und D beim Oestron und den männlichen Hormonen übereinstimmt. Mit α und β sei die sterische Lage der 7-Oxygruppe festgelegt, entsprechend der 3-Oxygruppe der verwendeten androgenen Hormone.

⁴⁾ A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher, Helv. **24**, 332 E (1941). In dieser Arbeit wird die Dicarbonsäure als Δ^5 -3*t*-Oxy-ätiobiliensäure bezeichnet.

Tabelle*).



*) Der Tabelle liegt die Annahme zugrunde, dass bei den Säuren die Verknüpfung der Ringe A, B und C dieselbe ist, wie in den entsprechenden Ringketonen *t*-Dehydroandrosteron und Androsteron.

doisynol-(7 β)-säure (VIIIa) ($\Delta^{9,14}$ -1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 β -oxy-dodecahydro-phenanthren-2-carbonsäure). Sie schmolz bei 204—206° und besass in Alkohol eine Drehung von $[\alpha]_D^{21} = -81^\circ$. Durch Veresterung mit Hilfe von Diazomethan stellten wir den Methylester VIIIb und durch nachfolgende Acetylierung von VIIIb das Acetat VIIIc dar. Im Gegensatz zu den Derivaten mit freier Oxygruppe zeigten die Acetylverbindungen Gelbfärbung mit Tetranitromethan.

Unter vorübergehendem Schutz der Doppelbindung mit Brom oxydierten wir die freie Oxycarbonsäure VIIIa mit Chromtrioxyd in Eisessig und gewannen eine Ketosäure vom Smp. 153—156° und der Drehung $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$ in Alkohol, welche wahrscheinlich der $\Delta^{8,14}$ -Tetrahydro-doisynon-(7)-säure (IXa) ($\Delta^{8,14}$ -1-Äthyl-2,13-dimethyl-7-oxo-dodecahydro-phenanthren-2-carbonsäure) entspricht. Ihr Methylester IXb schmolz bei 146°.

Zum selben Keto-ester IXb gelangten wir — wenn auch mit schlechterer Ausbeute —, indem wir direkt den Oxy-ester VIIIb nach *Oppenauer* behandelten. Daneben entstand eine Verbindung, welche mit 90-proz. Trichloressigsäure intensive Blaufärbung gab und wohl ein Dien darstellt, welches durch Abspaltung von Wasser entstanden sein musste.

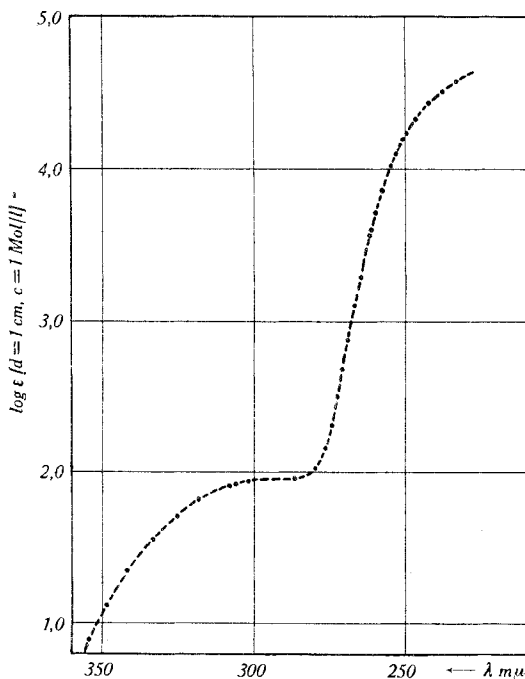


Fig. 1.

Das U.V.-Spektrum¹⁾ der Ketosäure IXa in Alkohol zeigte im kurzwelligen Bereich die für α, β -ungesättigte Ketone typische Absorption (Fig. 1). Die Extinktion weist bei 230 $m\mu$ in der Nähe des Maximums einen Wert von $\log \epsilon = 4,6$ auf, während sie beim Testosteron 4,1²⁾ (Maximum von 238 $m\mu$) beträgt.

Die Hydrierung der Oxysäure VIIIa führte unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zur 13-Methyl-hexahydro-*doisynol*-(7 β)-säure (Xa) (1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 β -oxy-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure). Ihr Methylester Xb schmolz bei 114–115,5⁰. Schliesslich oxydierten wir die freie Oxysäure Xa mit Chromtrioxyd zur gesättigten 13-Methyl-hexahydro-*doisynon*-(7)-säure (XVIa) (1-Äthyl-2,13-dimethyl-7-oxo-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure). Wir gewannen daraus durch Behandlung in ätherischer Diazomethanlösung den Methylester XVIb vom Smp. 156–157⁰.

Die Säuren VIIIa, IXa und Xa stellen Analoga zum *t*-Dehydroandrosteron, zum Testosteron und zum *t*-Androsteron dar.

II. Überführung von Androsteron in die 13-Methyl-hexahydro-*doisynol*-(7 α)-säure.

Wir oxydierten Androsteron (XI) mit Hilfe von Kaliumhypodjodit zur 13-Methyl-perhydro-*marrianol*-(7 α)-säure³⁾ (2,13-Dimethyl-2-carboxy-7 α -oxy-perhydro-phenanthryl-1-essigsäure) und acetylierten die 7 α -Oxygruppe. Der gut krystallisierende acetylierte Dimethylester XIIa ging durch milde Verseifung in den Halbester XIIb über. Durch Verseifung in stark alkalischer Lösung und bei 130⁰ gewann man aus dem Dimethylester die freie Dicarbonsäure XIIId. Wir acetylierten die Hydroxylgruppe des Halbesters XIIb und behandelten die Estersäure XIIc mit Oxalylehlorid in Benzol. Das rohe Säurechlorid XIII wurde dann analog den früheren Beispielen nach *Rosenmund* zum Halbaldehyd XIV reduziert. Dieser stellte ein Öl dar, welches im Hochvakuum aus einem Bad von 170⁰ destillierte und eine Drehung aufwies von $[\alpha]_D^{22} = -19^0$ in Alkohol; wir charakterisierten ihn durch sein Semicarbazon. Schliesslich wurde der Aldehyd XIV nach *Wolff-Kishner* in die freie 13-Methyl-hexahydro-*doisynol*-(7 α)-säure (XVa) (1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 α -oxy-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure) vom Smp. 202–204⁰ übergeführt. Sie besass eine Drehung von $[\alpha]_D^{22} = -9^0$ in Alkohol. Mit Diazomethan und durch nachfolgende Acetylierung gewannen wir den 7 α -Acetyl-13-methyl-hexahydro-*doisynolsäure*-methylester XVc in farblosen Plättchen.

¹⁾ Das U.V.-Spektrum wurde in freundlicher Weise von Herrn Prof. *Almasy*, Zürich, aufgenommen.

²⁾ *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, *Helv.* **18**, 1268 (1935).

³⁾ In Analogie zu der von *A. Wettstein* verwendeten Nomenklatur könnte man die Säure als 3 α -Oxy-ätio-allo-bilianaure bezeichnen.

Durch Oxydation der freien Oxysäure XVa mit Chromsäure in Eisessig gelangten wir zur Ketosäure XVIa, welche mit ätherischem Diazomethan in den bei 156—157° schmelzenden Methylester der 13-Methyl-hexahydro-doisyron-(7)-säure (XVIb) überging. Letzterer erwies sich als identisch mit dem Keto-ester, den wir aus der ungesättigten 7 β -Oxysäure VIIIa durch Hydrierung der Doppelbindung und nachfolgende Oxydation gewonnen hatten.

Die Oxysäure XVa und die Ketosäure XVIa stellen Analoga des Androsterons und des Androstan-dions dar.

III. Physiologische Wirksamkeit.

Die Säuren VIII, IX, X, XV und XVI wurden von Dr. *E. Tschopp* an unserer biologischen Abteilung im Hahnenkammtest geprüft. Sie erwiesen sich aber alle bis zu Dosen von 1 mg als völlig unwirksam. Desgleichen fiel die Prüfung der Säure VIII auf oestrogene Wirkung völlig negativ aus. Dieses Resultat entspricht den Erwartungen; hatte es sich doch immer wieder gezeigt, dass die Spezifität der Androgene eine viel strengere ist als diejenige der Oestrogene.

Experimenteller Teil¹⁾.

I. Überführung von *t*-Dehydro-androsteron in $\Delta^{9,14}$ -13-Methyl-tetrahydro-doisyron-(7 β)-säure.

$\Delta^{9,14}$ -2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 β -oxy-dodekahydro-phenanthryl-1-essigsäure. (Vb) ($\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-ätio-biliensäure-halbest. er).

2,5 g acetylierter Dimethylester Va²⁾ wurden in einer Lösung von 2,5 g Kaliumcarbonat, 8 cm³ Wasser und 32 cm³ Methanol 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Man goss die Reaktionslösung in Wasser, entfernte mittels Äther 0,8 g unverseiften Dimethylester und gewann nach dem Ansäuern der wässrigen Lösung 1,05 g Rohsäure in Form eines farblosen Krystallisates. Aus verdünntem Methanol schmolz die $\Delta^{9,14}$ -2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 β -oxy-dodekahydro-phenanthryl-1-essigsäure bei 200—202° und wurde zur Analyse 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 68,54 \quad \text{H } 8,63\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 68,66 \quad \quad \text{„ } 8,55\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = -78^{\circ} \quad (c = 0,919 \text{ in Alkohol}) \end{array}$$

$\Delta^{9,14}$ -2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 β -acetyloxy-dodekahydro-phenanthryl-1-essigsäure (Vc).

Eine Mischung von 750 mg Halbest. Vb, 2 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid liess man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Die übliche Aufarbeitung ergab 850 mg Rohprodukt, welches aus verdünntem Methanol umkrystallisiert wurde. Die $\Delta^{9,14}$ -2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 β -acetyloxy-dodekahydro-phenanthryl-1-essigsäure schmolz bei 167°.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6 \quad \text{Ber. C } 67,31 \quad \text{H } 8,22\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 67,33 \quad \quad \text{„ } 8,44\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = -85^{\circ} \quad (c = 0,950 \text{ in Alkohol}) \end{array}$$

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Vgl. *A. Wettstein*, l. c.

Säurechlorid VI.

1 g Halbester Vc wurde in einer Lösung von 7 cm³ Benzol mit 2 cm³ Oxalylchlorid versetzt und bis zum Aufhören der Salzsäureentwicklung auf dem Wasserbade erwärmt. Man destillierte das Lösungsmittel im Vakuum ab, gab erneut etwas Benzol dazu und dampfte wieder ein. Der kristallisierte Rückstand wurde aus Benzol-Pentan umgelöst. Das 1^{9,14}-2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 β -acetyloxy-dodekahydro-phenanthryl-1-essigsäurechlorid kristallisierte in schönen Nadeln und schmolz bei 135° (Sintern ab 126°).

C ₂₂ H ₃₁ O ₅ Cl	Ber. C 64,30	H 7,60	Cl 8,63%
	Gef. „ 64,39	„ 7,61	„ 8,62%

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -80^{\circ} \quad (c = 1,003 \text{ in Chloroform})$$

1^{9,14}-2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 β -acetyloxy-dodekahydro-phenanthryl-1-acetaldehyd (VII).

Durch eine Mischung von 1,2 g Säurechlorid VI, 600 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle und 15 cm³ Toluol leitete man nach der Methode von *Rosenmund* Wasserstoff bei 100–120°. Innerhalb $\frac{3}{4}$ Stunden wurden ca. 70% der Theorie Salzsäure abgespalten. Man filtrierte vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und behandelte den Rückstand mit *Girard*-Reagens T. Neben 70 mg nicht-ketonischen Nebenprodukten gewannen wir 880 mg Rohaldehyd. Aus Aceton-Pentan schmolzen die Krystalle des 1^{9,14}-2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 β -acetyloxy-dodekahydro-phenanthryl-1-acetaldehyds bei 123–125°.

C ₂₂ H ₃₂ O ₅	Ber. C 70,18	H 8,57%
	Gef. „ 70,00	„ 8,55%

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -77^{\circ} \quad (c = 0,814 \text{ in Alkohol})$$

Die Reaktion mit 1,4-Dioxy-naphthalin ergab die für Aldehyde typische Rotfärbung. Wir stellten nach der üblichen Methode das schön kristallisierte Oxim vom Smp. 162–163° dar.

C ₂₂ H ₃₃ O ₅ N	Ber. C 67,49	H 8,50	N 3,58%
	Gef. „ 67,47	„ 8,37	„ 3,72%

Reduktion des Halbaldehyds VII zur 1^{9,14}-1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 β -oxy-dodekahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VIIIa).

Eine Mischung von 3,8 g Halbaldehyd VII, 0,75 g Hydrazinhydrat und 5 g Natrium in 100 cm³ Glykol wurde unter einem schwachen Stickstoffstrom 24 Stunden im Bad von 190° erhitzt. Hierauf gossen wir die beinahe farblose Reaktionslösung in Wasser, ätherten Spuren einer Neutralsubstanz aus, säuerten die alkalische Lösung an und nahmen die ausgefallene Carbonsäure in Äther auf. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels gewann man 2,45 g kristallisierte Rohsäure. Aus verdünntem Methanol umgelöst, schmolz die 1^{9,14}-1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 β -oxy-dodekahydro-phenanthren-2-carbonsäure bei 204–206°.

C ₁₉ H ₃₀ O ₃	Ber. C 74,47	H 9,87%
	Gef. „ 74,59	„ 9,76%

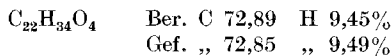
$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -81^{\circ} \quad (c = 0,966 \text{ in Alkohol})$$

Löste man wenig Säure VIIIa in konz. Schwefelsäure, so färbte sich die Lösung sofort braunrot und spaltete beim Erwärmen auf dem Wasserbad Kohlendioxyd ab. Sie zeigte mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Ihr mittels Diazomethan hergestellter Methyl ester VIIIb schmolz bei 115–116° (aus Methanol).

C ₂₀ H ₃₂ O ₃	Ber. C 74,96	H 10,06%
	Gef. „ 74,71	„ 10,06%

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -82^{\circ} \quad (c = 1,015 \text{ in Alkohol})$$

Acetylierung des Methylester VIIIb in Pyridin und Acetanhydrid führte zum Acetylderivat VIIIc vom Smp. 112—113°.

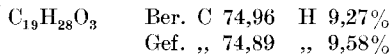


$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -82^{\circ} \quad (c = 0,995 \text{ in Alkohol})$$

Das Acetylderivat VIIIc zeigte mit Tetranitromethan Gelbfärbung.

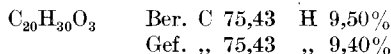
19,14-1-Äthyl-2,13-dimethyl-7-oxo-dodekahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IXa).

a) Mit Chromsäure: 1,62 g Oxysäure VIIIa in 5 cm³ Eisessig wurden tropfenweise mit 0,62 g Brom in 6 cm³ Eisessig versetzt. Hierauf dampfte man wiederholt im Vakuum ein, um überschüssiges Brom zu entfernen. Schliesslich gab man 10 cm³ Eisessig zu und versetzte vorsichtig mit einer Lösung von 400 mg Chromtrioxyd in 4 cm³ Eisessig. Man liess über Nacht stehen, wobei sich ein Krystallbrei abschied. Am anderen Tag goss man die Reaktionsmasse in Wasser, nahm in Äther auf, wusch gründlich mit Wasser und dampfte die farblose ätherische Lösung im Vakuum ein. Der krystallisierte Rückstand, welcher sich als ziemlich zersetzlich erwies, wurde in 15 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 5 g Zinkstaub gelinde auf dem Wasserbad erwärmt. Schliesslich filtrierte man vom Zink ab, goss das Filtrat in Wasser und nahm das ausgefällte Rohprodukt in Äther auf. Vorsichtig entfernte man mit Hilfe von verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung die letzten Reste Eisessig und destillierte das Lösungsmittel ab. Der krystallisierte Rückstand (760 mg) wurde mehrere Male aus verdünntem Methanol umgelöst. Die reine *19,14*-1-Äthyl-2,13-dimethyl-7-oxo-dodekahydro-phenanthren-2-carbonsäure schmolz bei 153—156°.



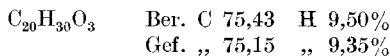
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +58^{\circ} \quad (c = 0,960 \text{ in Alkohol})$$

Mit konz. Schwefelsäure zeigte sich schwache Gelbfärbung und Abspaltung von Kohlendioxyd in der Kälte. Mit Tetranitromethan gab die Säure keine Gelbfärbung. Ihr mit Hilfe von Diazomethan hergestellter Methylester (IXb) krystallisierte aus Petroläther in kleinen Nadeln vom Smp. 146°.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +45^{\circ} \quad (c = 0,985 \text{ in Alkohol})$$

b) Nach *Oppenauer*: Eine Mischung von 330 mg Oxy-ester VIIIb, 200 mg Aluminium-isopropylat und 3 cm³ Cyclohexanon in 10 cm³ Toluol wurde ½ Stunde am Rückfluss gekocht. Die Lösung trübte sich dabei von ausfallendem Aluminiumoxyd. Sie wurde in Wasser gegossen und mit Wasserdampf destilliert. Den Rückstand schüttelte man mit Äther aus und gewann nach dem Abdestillieren des Äthers 330 mg öliges Rohprodukt. Die Trennung nach *Girard* lieferte 150 mg Keton (Krystalle und Harz) neben 150 mg Nichtketon. Wir lösten die Ketonfraktion in 20 cm³ Petroläther-Benzol 8:2 und filtrierten durch 1 g Aluminiumoxyd. Das farblose Filtrat hinterliess nach dem Eindampfen 70 mg Krystalle, welche aus Petroläther umgelöst, bei 146° schmolzen und mit dem oben beschriebenen Keto-ester IXb keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

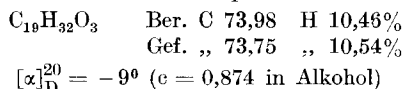


$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +49^{\circ} \quad (c = 1,479 \text{ in Alkohol})$$

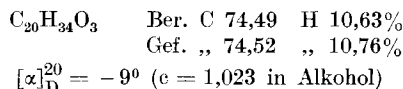
Eine Spur des öligen Nichtketones in 1 cm³ 90-proz. Trichloressigsäure gelöst, bewirkte Blaufärbung.

Hydrierung der Oxysäure VIIIa zur 1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 β -oxy-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure (Xa).

300 mg Oxysäure VIIIa wurden in einer Mischung von 5 cm³ Alkohol und 5 cm³ Eisessig in Gegenwart von 50 mg Platinoxid hydriert. Nach Aufnahme von etwas mehr als 1 Mol Wasserstoff blieb die Hydrierung stehen. Man filtrierte vom Katalysator ab und gewann aus dem Filtrat in üblicher Weise das Hydrierungsprodukt (300 mg Krystallisat). Aus verdünntem Methanol krystallisierte die 1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 β -oxy-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure in Nadeln vom Smp. 214—216°.

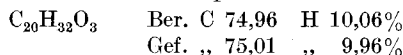


In der Kälte gab die Säure Xa keine Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure; erst in der Wärme erfolgte schwache Gelbfärbung. Ihr mit Hilfe von Diazomethan hergestellter Methylester schmolz bei 114—114,5°.



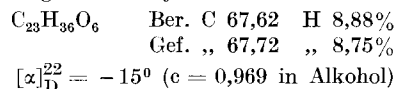
1-Äthyl-2,13-dimethyl-7-oxo-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XVIb).

Eine Lösung von 90 mg Oxysäure Xa in 1 cm³ Eisessig wurde mit einer Lösung von 45 mg Chromtrioxyd in 2 cm³ Eisessig versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Am andern Tag goss man die Reaktionslösung in Wasser, schüttelte mit Äther aus, wusch mit Wasser und behandelte die ätherische Lösung mit überschüssigem Diazomethan. Der Eindampfungsrückstand betrug 90 mg Harz und wurde mit *Girard*-Reagens T in 60 mg Ketonfraktion und 30 mg Neutralfraktion getrennt. Aus verdünntem Methanol krystallisierte der 1-Äthyl-2,13-dimethyl-7-oxo-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in platten Nadeln vom Smp. 156—157°.

II. Überführung von Androsteron in die 1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 α -oxy-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure.

2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 α -acetyloxy-perhydro-phenanthryl-1-essigsäure-methylester (XIIa). (7 α -Acetyloxy-ätio-allo-biliansäure-dimethylester).

Zu einer Mischung von 10 g Androsteron (XI) vom Smp. 177,5—181° in 300 cm³ Methanol gab man gleichzeitig eine Lösung von 15 g Jod in 200 cm³ Methanol und eine solche von 25 g Kaliumhydroxyd in 60 cm³ Wasser und 120 cm³ Methanol, wobei dafür gesorgt wurde, dass Jod stets im Überschuss blieb. Nach 1 1/2 Stunden war die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit 500 cm³ Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Neutralwaschen der ätherischen Lösung dampfte man sie ein. Der Rückstand, 11,9 g Öl, wurde in einer Mischung von 10 g Kaliumhydroxyd, 2 cm³ Wasser und 18 cm³ Alkohol im Bad von 140° verseift. Man gewann so 11,5 g Rohsäure, welche mittels Diazomethan in den Methylester übergeführt wurde. Da der letztere nicht krystallisierte, wurde er in 10 cm³ Pyridin und 10 cm³ Acetanhydrid acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab aus Methanol 7,6 g platte lange Nadeln vom Smp. 108—109°, welche den 2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 α -acetyloxy-perhydro-phenanthryl-1-essigsäure-methylester darstellten.



2,13-Dimethyl-2-carboxy-7 α -oxy-perhydro-phenanthryl-1-essigsäure (XIIId).

300 mg Ester XIIa wurden $\frac{1}{2}$ Stunde in einem Gemisch von 2 g Kaliumhydroxyd, 5 cm³ Alkohol und wenig Wasser im offenen Kölbchen im Ölbad von 130° erhitzt. Nachdem die Reaktionslösung zu einem Krystallbrei erstarrt war, goss man Wasser dazu und säuerte die klare Lösung an. Die ausfallende 2,13-Dimethyl-2-carboxy-7 α -oxy-perhydro-phenanthryl-1-essigsäure krystallisierte aus verdünntem Methanol in farblosen kleinen Nadeln. Diese sinterten bei 141° zusammen, wurden wieder fest und schmolzen dann bei 220—222°. Zur Analyse wurde eine Stunde bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 67,43 \quad \text{H } 8,94\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } ,, 67,42 \quad ,, 9,09\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{21} = -27^{\circ} \quad (c = 1,089 \text{ in Alkohol}) \end{array}$$

2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 α -oxy-perhydro-phenanthryl-1-essigsäure (XIIb).

Liess man eine Mischung von 20,6 g acetyliertem Dimethylester XIIa, 7 g Kaliumhydroxyd, 125 cm³ Methanol und 25 cm³ Wasser 1 Stunde auf dem heissen Wasserbad stehen, so gewann man nach der üblichen Aufarbeitung neben 7,25 g Dimethylester 12 g rohen Halbester. Aus Aceton krystallisierte die 2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 α -oxy-perhydro-phenanthryl-1-essigsäure in kleinen dicken Rhomboedern vom Smp. 182—183°.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 68,15 \quad \text{H } 9,15\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } ,, 68,13 \quad ,, 9,01\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = -27^{\circ} \quad (c = 1,075 \text{ in Alkohol}) \end{array}$$

2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 α -acetyloxy-perhydro-phenanthryl-1-essigsäure (XIIc).

Man liess eine Mischung von 5 g Halbester XIIb, 10 cm³ Acetanhydrid und 10 cm³ Pyridin 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erwärmte noch 10 Minuten auf dem Wasserbad. Dann versetzten wir die Reaktionslösung mit Wasser und arbeiteten auf die übliche Weise auf. Wir erhielten die 2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 α -acetyloxy-perhydro-phenanthryl-1-essigsäure in Form eines Harzes. Zur Analyse destillierten wir das Rohprodukt aus einem Bad von 200—220° im Hochvakuum (0,1—0,3 mm).

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6 \quad \text{Ber. C } 66,98 \quad \text{H } 8,69\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } ,, 67,02 \quad ,, 8,98\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18^{\circ} \quad (c = 0,94 \text{ in Alkohol}) \end{array}$$

2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 α -acetyloxy-perhydro-phenanthryl-1-acetaldehyd (XIV).

Eine Lösung von 3,7 g acetyliertem Halbester XIIc in 5 cm³ Benzol wurde mit 3 cm³ Oxalylchlorid übergossen und bis zum Aufhören der Gasentwicklung gelinde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Benzols blieb das ölige Säurechlorid XIII zurück. Dieses behandelte man in einer Mischung von 2 g Palladium-Tierkohle in 30 cm³ Toluol bei 110—120° nach *Rosenmund* mit durchströmendem Wasserstoff. Nachdem ca. 75% der Theorie Salzsäure abgespalten war, filtrierten wir vom Katalysator ab, dampften die Lösung im Vakuum ein und behandelten den Rückstand mit *Girard*-Reagens T. Neben etwas unveränderter Carbonsäure und öligen Neutralprodukten gewann man 2,08 g Rohaldehyd.

Der 2,13-Dimethyl-2-carbomethoxy-7 α -acetyloxy-perhydro-phenanthryl-1-acetaldehyd war ein Harz und wurde zur Analyse aus einem Bad von 170° im Hochvakuum (0,1 mm) destilliert.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 69,87 \quad \text{H } 9,05\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } ,, 69,81 \quad ,, 9,24\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = -19^{\circ} \quad (c = 0,943 \text{ in Alkohol}) \end{array}$$

Sein Semicarbazon schmolz bei 187—188°.

$C_{23}H_{37}O_5N_3$	Ber. C 63,42	H 8,56	N 9,65%
	Gef. „ 63,22	„ 8,67	„ 9,64%

1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 α -oxy-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVa).

Eine Mischung von 1,93 g Aldehyd XIV, 2,5 g Natrium und 0,5 cm³ Hydrazinhydrat in 50 cm³ Glykol wurde 20 Stunden auf 190° gehalten. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben und ergab 1,08 g Rohsäure. Aus verdünntem Methanol gewann man 750 mg platte Nadeln vom Smp. 202—204°. Zur Analyse wurde die 1-Äthyl-2,13-dimethyl-7 α -oxy-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{19}H_{32}O_3$	Ber. C 73,98	H 10,46%
	Gef. „ 73,79	„ 10,53%

$$[\alpha]_D^{21} = -9^{\circ} \quad (c = 0,968 \text{ in Alkohol})$$

Mit konz. Schwefelsäure erfolgte in der Kälte keine Farbreaktion. Veresterung mit Diazomethan und Acetylierung führte die freie Carbonsäure in den acetylierten Carbonsäure-ester XVe über. Er schmolz aus Methanol umgelöst bei 122—124°.

$C_{22}H_{36}O_4$	Ber. C 72,49	H 9,96%
	Gef. „ 72,49	„ 10,06%

Die Verbindung zeigte keine optische Drehung.

1-Äthyl-2,13-dimethyl-7-oxo-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVIa).

Man oxydierte 300 mg Oxysäure XVa in 5 cm³ Eisessig mit 300 mg Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur und gewann 280 mg Rohsäure, welche aus verdünntem Methanol krySTALLISIERT bei 229,5—231,5° schmolz. Zur Analyse wurde die 1-Äthyl-2,13-dimethyl-7-oxo-perhydro-phenanthren-2-carbonsäure 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{19}H_{30}O_3$	Ber. C 74,47	H 9,87%
	Gef. „ 74,23	„ 9,78%

Die Substanz drehte die Ebene des polarisierten Lichtes nicht.

Ihr mittels Diazomethan hergestellter Methylester XVIb schmolz bei 156—157° und erniedrigte den Schmelzpunkt des oben beschriebenen durch Hydrierung und nachfolgende Oxydation der ungesättigten Säure VIIa erhaltenen Keto-esters nicht.

$C_{20}H_{32}O_3$	Ber. C 74,96	H 10,06%
	Gef. „ 74,56	„ 10,16%

Die Analysen und Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.