

81. Über Steroide.

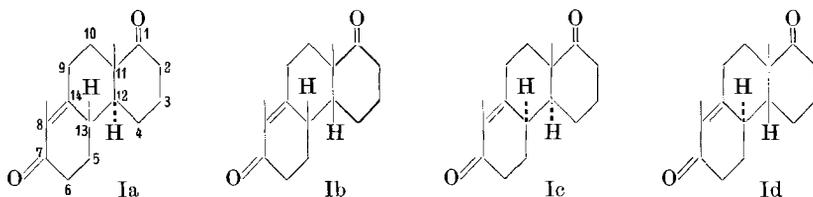
114. Mitteilung¹⁾.Die sterische Verknüpfung eines $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthrens mit den Steroiden.

Totalsynthetische Versuche in der Steroidreihe II

von P. Wieland, G. Anner und K. Miescher.

(12. III. 53.)

Vor kurzem²⁾ beschrieben wir die Herstellung von 2 der 4 theoretisch möglichen racemischen $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthrene (Ia–Id).

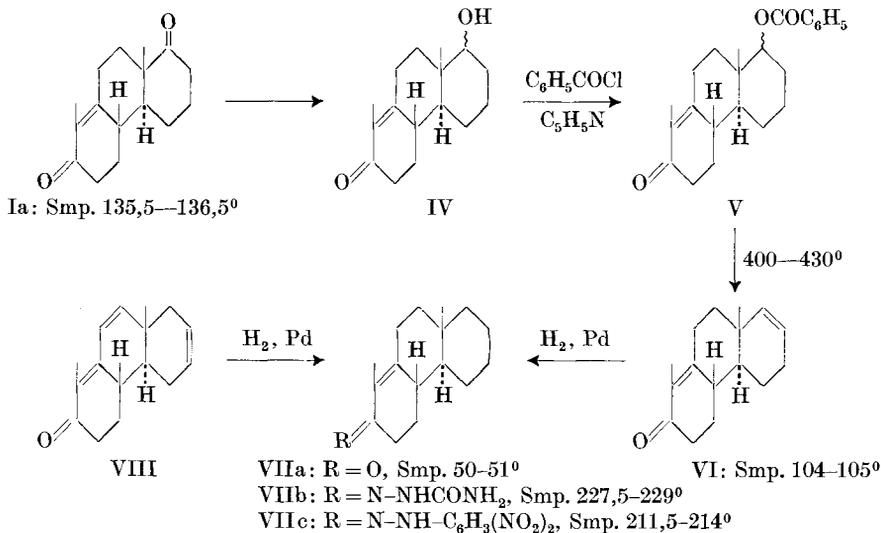
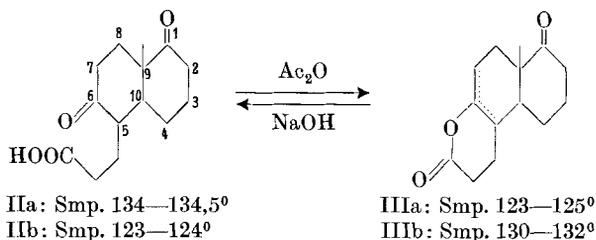


In der vorliegenden Mitteilung soll nun über den sterischen Bau dieser zwei Diketone vom Smp. 135,5–136,5° bzw. 88–89° berichtet werden. Bereits aus gewissen Reaktionen der beiden β -(1,6-Dioxo-9-methyl-5-decalyl)-propionsäuren (II) (IIa: Smp. 134–134,5°, IIb: Smp. 123–124°), aus denen die genannten Diketone hergestellt wurden, konnten einige Anhaltspunkte über ihren sterischen Bau gewonnen werden. So erhielt man beim Kochen der beiden Säuren mit Essigsäureanhydrid zwei isomere kristalline Enol-lactone, IIIa und IIIb, die auch nach mehrmaligem Umkristallisieren keinen konstanten Smp. zeigten, was darauf hinweisen könnte, dass es sich dabei gemäss der vorgeschlagenen Schreibweise für IIIa und IIIb um ein Gemisch von Enol-lactonen mit verschiedener Lage der Doppelbindung handelt. Während das Enol-lacton IIIa bei der Behandlung mit Natriumhydroxyd auf Anrieb reine Säure IIa ergab, resultierte bei derselben Reaktion aus dem isomeren Enol-lacton IIIb ein Gemisch, aus dem sich die Säure IIb in Form ihres schön kristallisierten Methylesters abtrennen liess. Daneben gelang es, aus der Mutterlauge einen weiteren mit den Methylestern der Säuren IIa und IIb isomeren Methylester vom Smp. 62,5–65° zu isolieren. Die Bildung dieses neuen Methylesters ist auf eine Isomerisierung der Säure IIb am

¹⁾ 113. Mitt., s. Helv. **36**, 376 (1953).

²⁾ P. Wieland, H. Überwasser, G. Anner & K. Miescher, Helv. **36**, 376 (1953).

Kohlenstoffatom 5 zurückzuführen¹). Da dabei kein Übergang in die Säure IIa stattgefunden hatte, wie dies bei ausschliesslicher Isomerie der beiden Säuren IIa und IIb am Kohlenstoffatom 5 zu erwarten gewesen wäre, kann geschlossen werden, dass IIa einerseits und IIb und die dem Methylester vom Smp. 62,5–65° zugrunde liegende Säure andererseits sich in der Ringverknüpfung im Decalinsystem unterscheiden. Dem einen Diketon käme somit die Formel Ia oder Ic zu, während bei dem andern zwischen den Formeln Ib und Id zu unterscheiden wäre.



Da in der Ia entsprechenden Säure eine äquatoriale Bindung der Seitenkette mit dem Decalinsystem vorliegt, dürfte diese Säure gegenüber der Ic entsprechenden mit polarer Bindung stabiler sein²). Eine gleiche Unterscheidung zwischen der Ib und Id zugehörigen Säure ist schwieriger, da in beiden Fällen infolge der cis-Verknüpfung der Ringe die Seitenkette sowohl eine polare wie eine äquatoriale Lage einnehmen kann. Damit wird für das aus der stabilen Säure

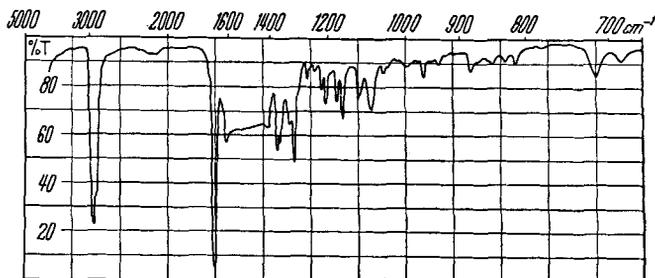
¹) Dieser Methylester wurde bis jetzt noch nicht zum entsprechenden tricyclischen Diketon aufgebaut.

²) D. H. R. Barton, Exper. 6, 316 (1950).

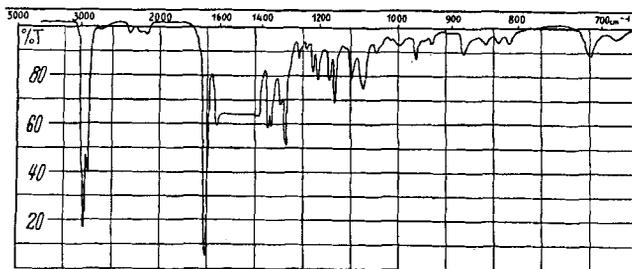
hergestellte Diketon die Formel Ia wahrscheinlich gemacht, während für das andere vorläufig die Formeln Ib und Id in Frage kommen. Der experimentelle Beweis, dass dem höher schmelzenden, aus der Säure IIa erhaltenen Diketon vom Smp. 135,5–136,5° tatsächlich die Formel Ia zukommt, ist uns nun wie folgt gelungen.

Als Ausgangsstoff verwendeten wir das bei der Reduktion des höher schmelzenden Diketons Ia nach *Meerwein-Ponndorf* gebildete Gemisch der beiden am Kohlenstoffatom 1 isomeren Carbinole IV. Diese lieferten bei der Umsetzung mit Benzoylchlorid in Pyridin die

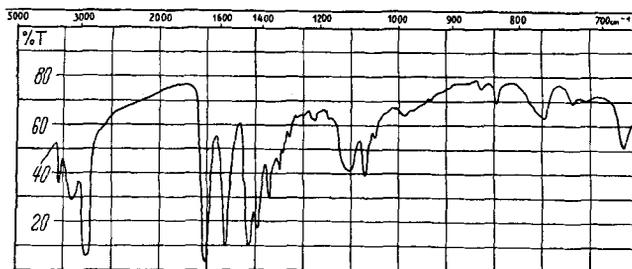
$\Delta^{8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (VIIa) aus Ia.



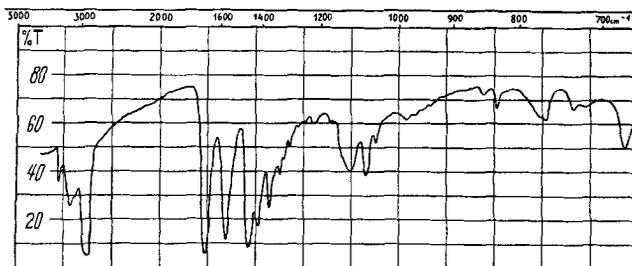
$\Delta^{8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (VIIa) aus VIII.



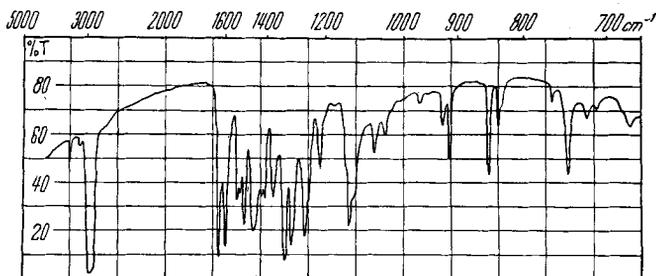
$\Delta^{8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren-semicarbazon (VIIb) aus Ia.



$\Delta^{8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren-semicarbazon (VIIb) aus VIII.



$\Delta^{8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dinitrophenyl-hydrazone (VIIc) aus Ia.



$\Delta^{8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dinitrophenyl-hydrazone (VIIc) aus VIII.

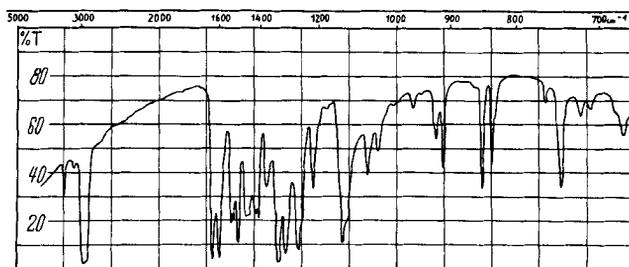


Fig. 1.

Die Spektren wurden in einem Perkin-Elmer-Spektrographen aufgenommen. Als Lösungsmittel für die ersten 2 Spektren diente Schwefelkohlenstoff (C_M ca. 0,14, Schichtdicke 0,216 mm). Das Lösungsmittel ist kompensiert mit einer gleichen Schichtdicke im Vergleichsstrahlengang. Die übrigen Spektren wurden in Nujol aufgenommen.

entsprechenden Benzoate V, die für die thermische Abspaltung von Benzoesäure nicht getrennt wurden. Durch Pyrolyse bei $400-430^\circ$ erhielten wir das $\Delta^{1;8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-decahydro-phenanthren (VI) vom Smp. $104-105^\circ$. Es zeigte immer noch die für die α, β -ungesättigte Carbonylgruppe charakteristische UV.-Absorption bei $250 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,22$). Wurde die Hydrierung des Keto-diens VI in Gegenwart eines Palladium-Katalysators in Essigsäure-äthylester nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff unterbrochen und das Hydrierungsprodukt mit Semicarbazid-acetat behandelt, so konnte das $\Delta^{8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren in Form seines schön kristallisierten Semicarbazons VIIb vom Smp. $227,5-229^\circ$ (Zers.) leicht und in guter Ausbeute abgetrennt werden. Das aus dem Semicarbazon VIIb mit Brenztraubensäure regenerierte Keton VIIa schmolz bei $50-51^\circ$ und gab ein bei $211,5-214^\circ$ (Zers.) schmelzendes Dinitrophenylhydrazon VIIc.

Ausgehend vom $\Delta^{2;8,14;9}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-octahydro-phenanthren (VIII¹) gelangten wir durch Hydrierung unter den für das Keto-dien VI angegebenen Bedingungen nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff und Behandlung mit Semicarbazid-acetat zu einem nach

¹) Herrn Prof. R. B. Woodward danken wir für die freundliche Überlassung dieses Präparates.

Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum¹⁾ (Fig. 1) mit VIIb identischen Semicarbazon. Auch das daraus mit Brenztraubensäure freigesetzte Keton sowie sein Dinitrophenylhydrazon stimmten nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem Keton VIIa und seinem Dinitrophenylhydrazon VIIc überein.

Die oben geschilderten Umwandlungen haben gezeigt, dass das Diketon vom Smp. 135,5–136,5° sterisch dem dreifach ungesättigten Keton VIII entspricht und dass ihm damit Formel Ia zukommt. VIII ist von *R. B. Woodward* und Mitarbeitern²⁾ auf eindeutigem Wege in natürlich vorkommende Steroide übergeführt worden, womit auch die sterische Übereinstimmung von Ia mit den Ringen B, C und D der Steroide bewiesen ist.

Unser zweites Diketon vom Smp. 88–89° muss danach Formel Ib oder Id besitzen.

Experimenteller Teil³⁾.

Enol-lacton IIIa aus β -(1,6-Dioxo-9-methyl-5-decalyl)-propionsäure (IIa): 22,5 g der Säure IIa kochten wir mit 50 cm³ Essigsäureanhydrid im Stickstoffstrom $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss. Dann wurde das Essigsäureanhydrid bei Normaldruck entfernt und der Rückstand bei 0,03 mm destilliert. Das bei 158–161° übergehende Destillat wurde aus Äther umkristallisiert. Die erste Fraktion des Enol-lactons IIIa schmolz bei 112–118°, während die aus der Mutterlauge erhaltenen Kristalle bei 93–96° schmolzen. Zur Analyse gelangte ein mehrfach aus Benzol-Äther umkristallisiertes und unter 0,05 mm Druck und 110° Badtemperatur sublimiertes Präparat vom Smp. 123–125°.

$C_{14}H_{18}O_3$ Ber. C 71,77 H 7,74% Gef. C 72,02 H 7,81%

54 g rohes Enol-lacton IIIa wurden in 250 cm³ Äthanol heiss gelöst. Nach dem Abkühlen gaben wir 250 cm³ 1-n. Natronlauge zu und liessen über Nacht bei 0° stehen. Dann wurde mit Salzsäure bis zur schwach lakmussauren Reaktion versetzt und im Vakuum weitgehend eingengt. Nach Zugabe von mehr Salzsäure und Abkühlen mit Eis wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Phosphorperoxyd im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Die in nahezu quantitativer Ausbeute erhaltene Säure schmolz bei 134–136° und gab mit der als Ausgangsmaterial für die Gewinnung des Enol-lactons IIIa verwendeten Säure IIa keine Erniedrigung des Smp.

Enol-lacton IIIb aus β -(1,6-Dioxo-9-methyl-5-decalyl)-propionsäure (IIb): Aus 1,5 g der Säure IIb und 3 cm³ Essigsäureanhydrid erhielt man in der für die Herstellung von IIIa beschriebenen Weise das Enol-lacton IIIb. Das erste Kristallisat schmolz bei 105–112° und gab mit dem Enol-lacton IIIa eine Erniedrigung des Smp. Weitere Kristallisationen aus Äther führten zu einem bei 130–132° schmelzenden Präparat.

$C_{14}H_{18}O_3$ Ber. C 71,77 H 7,74% Gef. C 71,42 H 7,56%

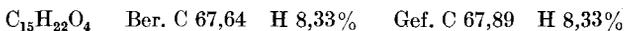
Die Verseifung von 3,64 g rohem Enol-lacton IIIb erfolgte unter den für das isomere Enol-lacton IIIa angegebenen Bedingungen. Nach Veresterung des erhaltenen Säuregemisches mit Diazomethan und Umkristallisieren der Methylester aus Äther er-

¹⁾ Die Ausführung der IR.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. *E. Ganz* aus unseren physikalischen Laboratorien.

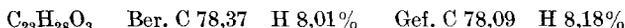
²⁾ *R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler & W. M. McLamore*, Am. Soc. **73**, 2403 (1951); **74**, 4223 (1952).

³⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Als Lösungsmittel für die UV.-Spektren diente Äthanol.

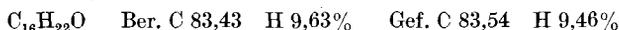
hielten wir als erste Kristallisation 2,25 g des Methylesters der Ausgangssäure IIb vom Smp. 91—93°. Die zweite Kristallisation schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 62,5—65° und gab mit den Methylestern der Säuren IIa und IIb eine Erniedrigung des Smp.



$\Delta^{8,14}$ -1-Benzoyloxy-7-oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (V): Zu einer Lösung von 550 mg des Gemisches der am Kohlenstoffatom 1 isomeren $\Delta^{8,14}$ -1-Oxy-7-oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthrene (IV) in 5 cm³ Pyridin gaben wir unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung 0,5 cm³ Benzoylchlorid. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde mit Eis und Äther versetzt, die ätherische Lösung anschliessend nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Benzoatgemisch V destillierte im Kragenkolben unter 0,02 mm Druck bei einer Badtemperatur von 170°.

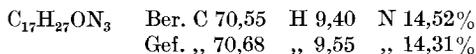


$\Delta^{1;8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-decahydro-phenanthren (VI): 2,35 g $\Delta^{8,14}$ -1-Benzoyloxy-7-oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (V) destillierten wir unter einem Druck von 110 mm durch ein auf 400—430° geheiztes Glasrohr. Das Destillat wurde in Äther aufgenommen und mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde im Hickman-Kolben bei einer Badtemperatur von 120—140° und unter 0,02 mm Druck destilliert. Nach Zugabe von Petroläther zum Destillat kristallisierte das $\Delta^{1;8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-decahydro-phenanthren (VI). Es schmolz nach Umlösen aus Petroläther bei 104—105°.

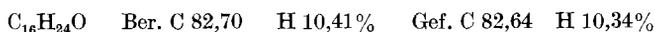


$$\lambda_{\text{max.}} 250 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4,22).$$

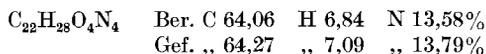
$\Delta^{8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (VIIa): a) Aus $\Delta^{1;8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-decahydro-phenanthren (VI): 460 mg des Ketodiens VI wurden nach Zugabe von 20 cm³ reinem Essigsäure-äthylester und 100 mg eines 10-proz. Palladium-Tierkohle-Katalysators bis zur Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydriert. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingedampft, in 25 cm³ Methanol gelöst und mit einer Lösung von 750 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 1,5 g Natriumacetat in 7,5 cm³ Wasser behandelt. Kurz darauf setzte die Kristallisation des Semicarbazons VIIb ein. Es schmolz nach Umlösen aus Dioxan-Wasser bei 227,5—229° (Zers.).



Zu 400 mg des so erhaltenen Semicarbazons VIIb und 240 mg Natriumacetat gab man eine Lösung von 0,265 cm³ Brenztraubensäure in 18,8 cm³ 50-proz. Essigsäure. Nach Istündigem Kochen versetzten wir die Reaktionslösung mit 2-n. Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion und schüttelten mehrmals mit Äther aus. Der Rückstand der mit 2-n. Sodalösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen destillierte im Kragenkolben unter 0,05 mm Druck bei einer Badtemperatur von 140°. Nach mehrmaligem Umlösen des Destillates aus wenig tiefsiedendem Petroläther bei –20° schmolz das $\Delta^{8,14}$ -7-Oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (VIIa) bei 50—51°.



Das Dinitrophenylhydrazon VIIc kristallisierte aus Benzol-Äthanol in roten Blättchen vom Smp. 211,5—214° (Zers.).



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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung.

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

Forschungslaboratorien der CIBA-Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

82. Über Steroide.

115. Mitteilung¹⁾.

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

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

(13. III. 53.)

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

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

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