

137. Über Steroide und Sexualhormone.

(101. Mitteilung¹⁾).

Über die $\Delta^{5,16}$ - 3β -Oxy-äthiocholadiensäure und einige ihrer Umwandlungsprodukte

von L. Ruzicka, E. Hardegger und C. Kauter.

(29. VI. 44.)

Als Ausgangsmaterial für die vorliegende Untersuchung benötigten wir eine grössere Menge $\Delta^{5,16}$ - 3β -Oxy-äthiocholadiensäure (IIa). Diese zweifach ungesättigte Oxy-säure ist durch Verseifung des $\Delta^{5,16}$ - 3β -Acetoxy-17-cyan-androstadiens (I) mit wässrig-methanolischer Lauge zugänglich²⁾³⁾. Kürzlich wurde übrigens die Oxy-säure (IIa) auch bei der Oxydation von $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien- 3β -ol-20-on mit Hypojodit erhalten⁴⁾.

Die Verseifung des Nitrils (I) verläuft, wie auch aus den Angaben der Patentliteratur³⁾ hervorgeht, wenig einheitlich. Die gesuchte Oxy-säure (IIa) entstand unter den besten, im Versuchsteil angegebenen Bedingungen, nur in etwa 40-proz. Ausbeute. Sie wurde zweckmässig als Acetoxy-säure (IIc) ($C_{22}H_{30}O_4$) aus dem Gemisch der sauren Verseifungsprodukte abgetrennt. Die durch verschiedene Derivate charakterisierte Oxy-säure (IIa) zeigt das für α, β -ungesättigte Carbonsäuren charakteristische U.V.-Absorptionsspektrum ($\lambda_{\text{max.}}$ 230 m μ , $\log \epsilon = 4,1$).

Aus den bei der Verseifung des Nitrils (I) in grosser Menge anfallenden Nebenprodukten liess sich nach der Acetylierung relativ leicht und in krystallisierter Form eine bei 217—218° schmelzende Acetoxy-säure der Zusammensetzung $C_{23}H_{34}O_5$ isolieren. Nach Behandlung der daneben entstandenen amorphen Produkte mit Diazomethan konnte ein Pyrazolin-Derivat (XI d) in geringer Menge erhalten werden. Die letztere Verbindung ist wahrscheinlich mit einem als „ Δ^5 -3,17-Diacetoxy-äthiochen-17-carbonsäure-methylester“ beschriebenen³⁾ Präparat, welches ebenfalls bei der Einwirkung von Diazomethan auf die acetylierten Verseifungsprodukte des Nitrils (I) erhalten wurde, identisch.

Die Acetoxy-säure $C_{23}H_{34}O_5$ vom Smp. 217—218° zeigte im U.V.-Absorptionspektrum zwischen 220 m μ und 240 m μ keine selektive Bande. Das Präparat enthält demnach, im Gegensatz zur Acetoxy-säure (IIc), keine zur Carboxyl-Gruppe konjugierte Doppelbindung. Die Methoxyl-Bestimmung nach Zeisel ergab die Anwesenheit einer Methoxy-Gruppe. Die Überführung der Acetoxy-methoxy-säure $C_{23}H_{34}O_5$ in die α, β -ungesättigte Acetoxy-säure (IIc) bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum weist auf das Vorliegen einer β -Methoxy-carbonsäure hin. Die Acetoxy-methoxy-säure $C_{23}H_{34}O_5$

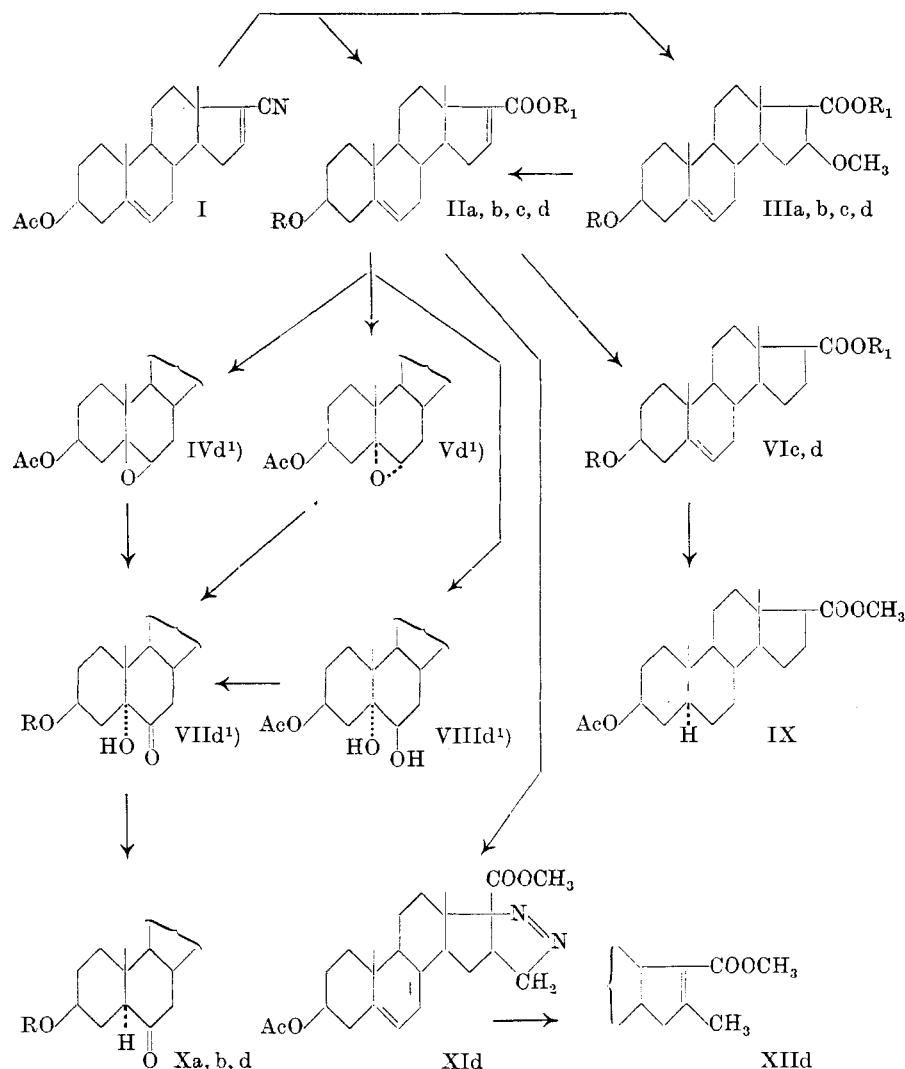
¹⁾ 100. Mitt. Helv. **27**, 1149 (1944).

²⁾ A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé, B. **71**, 1487 (1938); Schwz. P. 223773, F. P. 871942.

³⁾ D. R. P. Anmeldg. Sch 117182.

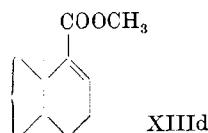
⁴⁾ R. E. Marker und R. B. Wagner, B. C. A. **1943**, A II, 14.

ist somit wahrscheinlich als $\Delta^5,3\beta$ -Acetoxy-16-methoxy-äthiocholensäure (IIIc) zu bezeichnen, wobei keine Aussagen über die sterischen Verhältnisse an den C-Atomen 16 und 17 gemacht werden können.



Die Indices a, b, c, d bedeuten:

- a: R = H, $R_1 = H$
- b: R = H, $R_1 = CH_3$
- c: R = CH_3CO , $R_1 = H$
- d: R = CH_3CO , $R_1 = CH_3$



¹⁾ Vgl. weiter unten über die Ungewissheit der Konfiguration an den Atomen 5 und 6 bei IV, V, VII und VIII.

Bei der katalytischen Hydrierung der Acetoxy-säure (IIc) und des Acetoxy-methylesters (IId) mit Platinoxyd in Eisessig entstanden unter Aufnahme von je 1 Mol Wasserstoff die $\Delta^{5,3\beta}$ -Acetoxy-ätiocolensäure (Vic) bzw. der Ester (VId) in quantitativer Ausbeute. Nur bei höherer Temperatur führte die Hydrierung von (IId) unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff zum 3β -Acetoxy-allo-ätiocolansäure-methylester (IX). Dieser Weg zur selektiven Hydrierung der Doppelbindung im Ringe D ist bedeutend einfacher, als die Vorschrift von *Butenandt* (l. c.), der die schwerlöslichen Alkalosalze der Oxy-säure (IIa) in alkalisch-wässriger Lösung mit *Raney*-Nickel und Wasserstoff behandelt.

Die Reaktionsfähigkeit der 16,17-ständigen Doppelbindung zeigte sich besonders deutlich bei der Einwirkung von Diazomethan auf den Acetoxy-methylester (IId). Es entstand dabei in glatter Reaktion eine stickstoffhaltige Verbindung. Das in Anlehnung an analoge Reaktionen¹⁾ als Pyrazolin-Derivat (XId) formulierte Reaktionsprodukt zersetzte sich bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum unter Abgabe des gesamten Stickstoffs. Das krystallisierte Destillat erwies sich im U.V.-Absorptionsspektrum als α, β -ungesättigter Ester (λ max. 233 m μ , log $\epsilon = 4,1$), dem die Konstitution des $\Delta^{5,16}$ - 3β -Acetoxy-16-methyl-ätiocoladiensäure-methylesters (XIIId) oder des $\Delta^{5,17}$ - 3β -Acetoxy-D-homo-androstadien-17a-carbonsäure-methylesters (XIIId) zukommen dürfte. Zugunsten der Formel (XIIId) spricht die spez. Drehung der neuen Verbindung, die sich nur wenig von jener des Acetoxy-esters (IId) unterscheidet.

Eine aus dem Oxy-methylester (IIb) bei längerer Einwirkung von überschüssigem Diazomethan erhaltene, stickstoffhaltige Verbindung der Bruttoformel C₂₃H₃₄O₃N₂, die demnach zwei C-Atome mehr enthält als das Ausgangsmaterial, wurde nicht näher untersucht.

Mit Benzopersäure entstanden aus dem $\Delta^{5,16}$ - 3β -Acetoxy-ätiocoladiensäure-methylester (IId) zu gleichen Teilen die beiden stereoisomeren Oxido-Verbindungen (IVd und Vd), die sich chromatographisch trennen liessen. Der Drehungsunterschied der beiden Isomeren beträgt -49° . Dieser Betrag steht, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, in guter Übereinstimmung mit den entsprechenden Werten bei den Oxyden des trans-Dehydro-androsteron-acetats²⁾ und des Cholesterin-acetats³⁾. In Analogie zu diesen 5,6-Oxido-Verbindungen wurde deshalb die stärker linksdrehende Substanz als α -5,6-Oxido-ester (Vd) und das andere Präparat als β -5,6-Oxido-ester (IVd) bezeichnet⁴⁾.

¹⁾ K. v. Auvers und O. Ungemach, B. **66**, 1205 (1933); K. v. Auvers und F. König, A. **496**, 27 (1932).

²⁾ L. Ruzicka und A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944).

³⁾ Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

⁴⁾ Zur Bezeichnung α - und β -, sowie zur vorläufig (aber willkürlich) gewählten Projektionsformel, vgl. Helv. **27**, 514 Anm. 2 (1944).

5,6-Oxido-Verbindungen von	[α] _D in Chloroform			[M] _D ¹⁾ ($\alpha - \beta$)
	α -Oxyd	β -Oxyd	($\alpha - \beta$)	
trans-Dehydro-androsteron-acetat . . .	- 11°	+ 47°	- 58°	- 201°
Cholesterin-acetat	- 46,2°	- 0,7°	- 45,5°	- 199°
$\Delta^{5,16}\cdot 3\beta$ -Acetoxy-äti-choladiensäure-methylester	- 56°	- 7°	- 49°	- 190°

Neben den beiden Oxyden (IVd und Vd) fanden wir in dem Umsetzungsprodukt des Acetoxy-esters (IIId) noch das 3β -Acetoxy-5,6-trans-diol²⁾ (VIIId) und eine nicht weiter untersuchte Verbindung $C_{23}H_{32}O_6$. Letztere weist gegenüber den Oxyden (IVd und Vd) einen um 1 Atom höheren Sauerstoffgehalt auf.

Die beiden isomeren Oxido-Verbindungen (IVd und Vd) wurden, ebenso wie das Acetoxy-diol (VIIId), mit Chromsäure in Eisessig zum gleichen Oxy-keton³⁾ (VIIId) oxydiert.

In Vorversuchen an dem aus $\Delta^5\cdot 3\beta$ -Acetoxy-äti-cholensäure-methylester (VIId) leicht zugänglichen⁴⁾ 3β -Acetoxy-5-oxy-6-keto-allo(?)-äti-cholansäure-methylester³⁾ wurde festgestellt, dass sich die Oxy-Gruppe am C-Atom 5 mit Bromwasserstoff-Eisessig und Zink durch Wasserstoff ersetzen lässt. Aus dem ungesättigten Oxyketon (VIIId) entstand auf diese Weise der $\Delta^{16}\cdot 3\beta$ -Acetoxy-6-keto-allo-äti-cholensäure-methylester (XId), der bei der Einwirkung von Alkali zur $\Delta^{16}\cdot 3\beta$ -Oxy-6-keto-allo-äti-cholensäure (Xa) verseift wurde.

Die Zugehörigkeit der Keto-säure (Xa) und ihrer Derivate zur Allo-cholan-Reihe ergibt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit aus früheren Untersuchungen⁵⁾ über die Oxydationsprodukte der Hyo-desoxy-cholsäure. Die dabei erhaltenen, der Cholan-Reihe angehörenden 6-Keto-Verbindungen lagerten sich bei der Behandlung mit verdünntem Alkali oder mit Mineralsäure in die stabilen 6-Keto-Derivate der Allo-cholan-Reihe um.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ $[M]_D = \frac{[\alpha]_D \cdot M}{100}$; vgl. dazu *H. Landolt*, Das optische Drehungsvermögen, Braunschweig, 1898, 2. Aufl., S. 6.

²⁾ Für die Hydroxyle in 5,6 ist aus Analogiegründen trans-Stellung anzunehmen. Dagegen ist ungewiss, ob ein Cholan- oder Allo-cholan-Derivat vorliegt.

³⁾ Auch in diesem Falle ist die Konfiguration am C 5 ungewiss.

⁴⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

⁵⁾ *A. Windaus* und *A. Bohne*, *A. 433*, 278 (1923); *A. Wieland* und *E. Dane*, *Z. physiol. Ch.* **212**, 41 (1932).

Experimenteller Teil¹⁾.

Alkalische Verseifung von $\Delta^5,16\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-17-cyan-androstadien}$ (I).

28 g reines Acetoxy-nitril (I)²⁾, 140 g Natriumhydroxyd, 500 cm³ Methanol und 450 cm³ Wasser wurden im Autoklaven unter Stickstoff (90—100 Atm. N₂ bei 20°) 15 Stunden auf 165° erhitzt (ca. 160 Atm.). Die Reaktionsprodukte wurden nach dem Ansäuern mit 4-n. Schwefelsäure in 3 Liter Essigester aufgenommen. Der mit Wasser gewaschenen Essigester-Lösung entzog man die sauren Anteile (20 g) mit 1-n. Kaliumcarbonat. Die im Essigester zurückgebliebenen stickstoffhaltigen Neutralkörper (6 g) gaben — erneut wie oben verseift — nochmals 3 g saure Produkte.

Die vereinigten Roh-Säuren (23 g) wurden in 60 cm³ Acetanhydrid und 8 cm³ Pyridin 90 Minuten unter Rückfluss gekocht. Aus den acetylierten Rohsäuren konnten durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester 12 g reine $\Delta^5,16\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-äthiocholansäure}$ (IIc) in filzigen Nadeln vom Smp. 255° abgetrennt werden. Zur Analyse wurde die Säure 24 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -50^\circ \text{ (c = 0,91 in Chloroform)}$$

3,732 mg Subst. gaben	10,087 mg CO ₂	und 2,837 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₃₀ O ₄	Ber. C 73,71	H 8,44%
	Gef. , , 73,76	, 8,51%

Aus den Mutterlaugen kristallisierten nach mehreren Wochen noch 0,7 g $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-16-methoxy-äthiocholansäure}$ (IIIC). Aus Aceton kristallisierte die Acetoxy-methoxy-säure (IIIC) in langen Nadeln vom Smp. 217—218°. Zur Analyse wurde das Präparat 8 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -68^\circ \text{ (c = 1,26 in Chloroform)}$$

4,011 mg Subst. gaben	10,41 mg CO ₂	und 3,14 mg H ₂ O
C ₂₃ H ₃₄ O ₅	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. , , 70,83	, 8,76%

Die aus Essigester nicht kristallisierbaren Anteile (12 g) der acetylierten Roh-Säuren wurden mit Diazomethan behandelt und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Äther 1:1 eluierten Fraktionen kristallisierten in Blättchen vom Smp. 159—161°. Zur Analyse wurde der $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-16-methoxy-äthiocholansäure-methylester}$ (IIId) 8 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -58^\circ \text{ (c = 1,21 in Chloroform)}$$

4,040 mg Subst. gaben	10,56 mg CO ₂	und 3,2 mg H ₂ O
3,182 mg Subst. verbrauchten	4,715 cm ³	0,02-n. Na ₂ S ₂ O ₃
C ₂₄ H ₃₆ O ₅	Ber. C 71,25	H 8,97 OCH ₃ 15,34%
	Gef. , , 71,33	, 8,86 , , 15,32%

Aus den Fraktionen, welche mit Chloroform-Äther (1:4) vom Aluminiumoxyd abgelöst wurden, erhielt man aus wässrigem Aceton 30 mg körnige Krystalle vom Smp. 212—214° (Zers.). Das Pyrazolin-Derivat (XId) wurde zur Analyse 20 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

3,875 mg Subst. gaben	9,856 mg CO ₂	und 2,870 mg H ₂ O
3,392 mg Subst. gaben	0,210 cm ³	N ₂ (22°, 724 mm)
C ₂₄ H ₃₄ O ₄ N ₂	Ber. C 69,53	H 8,28 N 6,76%
	Gef. , , 69,41	, 8,29 , , 6,82%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Smp. 210°, $[\alpha]_D = -68^\circ$ (c = 1,20 in Chloroform).

Derivate der $\Delta^{5,16}\text{-}3\beta\text{-Oxy-}\ddot{\text{a}}\text{tiocholadiens}\text{-s}\text{äure}$ (IIa).

Aus 2,5 g Acetat (IIc) vom Smp. 255° erhielt man die freie Oxy-säure (IIa) in quantitativer Ausbeute durch 15-stündiges Kochen mit 2,5 g Kaliumcarbonat, 70 cm³ Dioxan und 35 cm³ Wasser. Die Oxy-säure (IIa) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Essigester oder Dioxan bei 248—250°. Zur Analyse wurde das Präparat bei 180° im Hochvakuum sublimiert, wobei der Smp. auf 240° sank.

$$[\alpha]_D = -40^\circ \text{ (c} = 0,33 \text{ in Methanol)}$$

3,780 mg Subst. gaben 10,510 mg CO₂ und 3,009 mg H₂O

$$\begin{array}{ll} \text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3 & \text{Ber. C } 75,91 \text{ H } 8,92\% \\ & \text{Gef. } , 75,88 \text{ } , 8,91\% \end{array}$$

Methylester (IIb). Das Präparat wurde aus der in Essigester gelösten Oxy-säure (IIa) mit der berechneten Menge Diazomethan erhalten. Aus Aceton krystallisierte der Methylester (IIb) in Nadeln vom Smp. 160—161°, die zur Analyse bei 130° im Hochvakuum sublimiert wurden.

$$[\alpha]_D = -50^\circ \text{ (c} = 0,90 \text{ in Chloroform)}$$

3,982 mg Subst. gaben 11,12 mg CO₂ und 3,29 mg H₂O

$$\begin{array}{ll} \text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3 & \text{Ber. C } 76,32 \text{ H } 9,15\% \\ & \text{Gef. } , 76,21 \text{ } , 9,25\% \end{array}$$

Acetoxy-methylester (IId). Das Präparat wurde aus der Acetoxy-säure (IIc) mit der berechneten Menge Diazomethan in Äther hergestellt. Es krystallisierte aus Aceton in Platten vom Smp. 152—153°, die zur Analyse 50 Stunden bei 105° im Hochvakuum getrocknet wurden.

$$[\alpha]_D = -69^\circ \text{ (c} = 1,16 \text{ in Chloroform)}$$

3,720 mg Subst. gaben 10,099 mg CO₂ und 2,91 mg H₂O

$$\begin{array}{ll} \text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4 & \text{Ber. C } 74,16 \text{ H } 8,66\% \\ & \text{Gef. } , 74,09 \text{ } , 8,75\% \end{array}$$

Pyrazolin (XId). Die Verbindung entstand aus dem Acetoxy-methylester (IId) mit überschüssigem Diazomethan bei Zimmertemperatur schon nach 1 Stunde in grösserer Menge. Nach dem Auskristallisieren des Acetoxy-methylesters (IId) blieb das Pyrazolin in den Mutterlaugen. Man erhielt es daraus in langen, feinen Nadelchen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 222—223° (Zers.¹) schmolzen, und die zur Analyse 8 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet wurden.

$$[\alpha]_D = +112^\circ \text{ (c} = 0,81 \text{ in Chloroform)}$$

3,729 mg Subst. gaben 9,474 mg CO₂ und 2,788 mg H₂O

$$\begin{array}{ll} 3,590 \text{ mg Subst. gaben } 0,223 \text{ cm}^3 \text{ N}_2 \text{ (220, 724 mm)} & \\ \text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2 & \text{Ber. C } 69,53 \text{ H } 8,28 \text{ N } 6,76\% \\ & \text{Gef. } , 69,33 \text{ } , 8,37 \text{ } , 6,85\% \end{array}$$

Homo-acetoxy-methylester (XId). Das Pyrazolin (XId) wurde im Kugelrohr bei 10 mm Hg über freier Flamme destilliert. Das fast farblose Destillat krystallisierte aus Aceton in Blättchen vom Smp. 176—177°. Zur Analyse wurde das stickstoff-freie Präparat 8 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -64^\circ \text{ (c} = 0,84 \text{ in Chloroform)}$$

3,750 mg Subst. gaben 10,244 mg CO₂ und 3,008 mg H₂O

$$\begin{array}{ll} \text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4 & \text{Ber. C } 74,57 \text{ H } 8,87\% \\ & \text{Gef. } , 74,55 \text{ } , 8,97\% \end{array}$$

Aus dem Oxy-ester (IIb) entstand bei 15-stündigem Stehen mit überschüssigem Diazomethan ein stickstoffhaltiges Präparat, das nach dem Umkristallisieren aus Benzol

¹) Der Zersetzungspunkt ist stark von der Geschwindigkeit des Erhitzens abhängig.

bei 173—174° schmolz. Die Substanz wurde zur Analyse 8 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

2,057 mg Subst. gaben 5,401 mg CO₂ und 1,604 mg H₂O
3,211 mg Subst. gaben 0,205 cm³ N₂ (17°, 723 mm)
5,705 mg Subst. verbrauchten 4,507 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
C₂₃H₃₄O₃N₂ Ber. C 71,47 H 8,87 N 7,26 OCH₃ 8,03%
Gef. „, 71,65 „, 8,73 „, 7,15 „, 8,17%

Derivate der $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-}16\text{-methoxy-}\alpha\text{-tiocholensäure}$ (IIIa).

Die freie Oxy-säure (IIIa) wurde erhalten, indem man 100 mg reinen Acetoxy-säure-methylester (IIIc) (siehe unten) vom Smp. 160—161° mit 200 mg Natriumhydroxyd, 3 cm³ Methanol und 0,5 cm³ Wasser 90 Minuten unter Rückfluss kochte. Aus Dioxan erhielt man die Oxy-säure (IIIa) in Krystallen vom Smp. 295—296°. Das Analysen-präparat wurde 8 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

3,505 mg Subst. gaben 9,299 mg CO₂ und 2,894 mg H₂O
C₂₁H₃₂O₄ Ber. C 72,38 H 9,26%
Gef. „, 72,40 „, 9,24%

Von einer Bestimmung der spez. Drehung wurde wegen der ungenügenden Löslichkeit der Oxy-säure — die Verbindung ist nur in heissem Methanol und Dioxan löslich — abgesehen.

Methylester (IIIb). 70 mg Oxy-säure (IIIa) vom Smp. 294—296° wurden in 30 cm³ heissem Methanol gelöst und nach dem Erkalten tropfenweise mit der berechneten Menge einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt. Der Methylester krystallisierte aus Essigester in feinen Nadeln vom Smp. 176—177°. Zur Analyse wurde das Präparat 8 Stunden bei 120° und 0,01 mm Hg getrocknet.

$[\alpha]_D = -54^\circ$ (c = 1,38 in Chloroform)
3,614 mg Subst. gaben 9,661 mg CO₂ und 3,050 mg H₂O
C₂₂H₃₄O₄ Ber. C 72,89 H 9,46%
Gef. „, 72,95 „, 9,44%

Acetoxy-methylester (IIId). 100 mg reine, in 5 cm³ Essigester gelöste Acetoxy-säure (IIIc) wurden tropfenweise bis zur Gelbfärbung mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Der Acetoxy-methylester krystallisierte aus Aceton in Blättchen vom Smp. 159—161°. Er war nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit dem als Nebenprodukt bei der Verseifung von $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}17\text{-cyan-androstadien}$ (I) erhaltenen Präparat identisch.

$\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}\alpha\text{-tiocholadiensäure}$ (IIc) aus $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}16\text{-methoxy-}\alpha\text{-tiocholensäure}$ (IIIc).

90 mg reine Acetoxy-methoxy-säure (IIIc) vom Smp. 218° wurden in Gegenwart von 50 mg Naturkupfer C mehrmals bei 280—300° und 14 mm Hg destilliert. Das glasige Destillat nahm man in Äther auf, wusch je dreimal mit 1-n. Kaliumcarbonat und Wasser, trocknete die ätherische Lösung mit Natriumsulfat und dampfte ein. Das aus den alkalischen Auszügen isolierte und aus Aceton oder Essigester umkrystallisierte Präparat (IIc) schmolz bei 250—255°. Es wurde zur Analyse 6 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

3,645 mg Subst. gaben 9,816 mg CO₂ und 2,742 mg H₂O
C₂₂H₃₀O₄ Ber. C 73,71 H 8,44%
Gef. „, 73,50 „, 8,41%

Die Mischprobe mit $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}\alpha\text{-tiocholadiensäure}$ (IIc) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Partielle Hydrierung der $\Delta^{5,16}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}\alpha\text{-äthiocholadiensäure}$ (IIc).

100 mg Acetoxy-dien-säure (IIc) wurden in 7,5 cm³ Eisessig in Gegenwart von Platin aus 20 mg Platinoxyd katalytisch hydriert. Nach 1 Stunde und nach der Aufnahme von 7,2 cm³ Wasserstoff (Ber. 7,05 cm³ H₂ bei 21°, 729 mm Hg) kam die Hydrierung zum Stillstand. Das Hydrierungsprodukt krystallisierte aus Aceton in Nadeln vom Smp. 246—247°. Es erwies sich in der Mischprobe, in der spez. Drehung ($[\alpha]_D = -22^\circ$ in Aceton) und in der Bruttozusammensetzung mit $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}\alpha\text{-äthiocholensäure}$ anderer Herkunft identisch.

Acetoxy-methylester (VId). Für den aus der Acetoxy-säure (VIc) mit Diazo-methan bereiteten Acetoxy-methylester (VId) vom Smp. 153—154° (aus Aceton umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 130° sublimiert) fanden wir

$$[\alpha]_D = -24^\circ \text{ (c = 1,23 in Chloroform)}$$

3,866 mg Subst. gaben 10,442 mg CO₂ und 3,164 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,71 „ 9,16%

Der Acetoxy-methylester (VId) entsteht auch in quantitativer Ausbeute bei der katalytischen Hydrierung des Acetoxy-methylesters (IId) mit Platin in Eisessig.

Totale Hydrierung des $\Delta^{5,16}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}\alpha\text{-äthiocholadiensäure-}\beta\text{-methylesters}$ (IIId).

Das durch katalytische Hydrierung des Acetoxy-methylesters (IIId) mit Platin in Eisessig bei 70—80° hergestellte Präparat krystallisierte aus Aceton in grossen Platten, manchmal auch in Nadeln, vom Smp. 149—150°. Zur Analyse wurden die Krystalle 8 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +36^\circ \text{ (c = 1,60 in Chloroform)}$$

3,700 mg Subst. gaben 9,934 mg CO₂ und 3,205 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,27 „ 9,69%

Das Präparat (IXd) erwies sich nach Mischprobe und spez. Drehung mit einem Vergleichspräparat anderer Herkunft identisch.

5,6-Oxyde des $\Delta^{5,16}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}\alpha\text{-äthiocholadiensäure-}\beta\text{-methylesters}$ (IVd und Vd).

21,5 g $\Delta^{5,16}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-}\alpha\text{-äthiocholadiensäure-}\beta\text{-methylester}$ (IIId) löste man in 450 cm³ reinem Chloroform, gab 115 cm³ Benzopersäure-Lösung (entsprechend einem Überschuss von 10%) zu und liess 16 Stunden bei 17° stehen. Nun destillierte man das Chloroform ab und nahm den Rückstand in Äther auf. Die ätherische Lösung wurde dreimal mit je 150 cm³ eiskalter 2-n. Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 cm³ Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und an 450 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

Die aus Aceton umkrystallisierten Benzol-Eluate (9,7 g) gaben 6,8 g reines β -Oxyd (IVd). Das bei 104—105° schmelzende Analysenpräparat wurde 8 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -70^\circ \text{ (c = 1,15 in Chloroform)}$$

3,770 mg Subst. gaben 9,794 mg CO₂ und 2,827 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₅ Ber. C 71,10 H 8,30%

Gef. „ 70,90 „ 8,39%

Die aus Aceton umkrystallisierten Äther-Eluate (7,5 g) gaben 6,3 g reines α -Oxyd (Vd), vom Smp. 168—170°. Zur Analyse wurde das Präparat 5 bzw. 15 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -56^\circ \text{ (c = 1,12 in Chloroform)}$$

3,714; 3,767 mg Subst. gaben 9,654; 9,826 mg CO₂ und 2,833; 2,832 mg H₂O
C₂₃H₃₂O₆ Ber. C 71,10 H 8,30
Gef. , 70,94; 71,18 , 8,54; 8,41%

Aus den mit Äther-Chloroform (4:1) eluierbaren Anteilen¹⁾ wurden durch Umkrystallisieren aus Aceton 50 mg einer bei 174—176° schmelzenden Verbindung isoliert, die 1 Atom Sauerstoff mehr enthält als die Oxyde (IVd) und (Vd). Das Analysenpräparat wurde 5 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,684; 3,715 mg Subst. gaben 9,226; 9,308 mg CO₂ und 2,616; 2,650 mg H₂O
C₂₃H₃₂O₆ Ber. C 68,29 H 7,97%
Gef. , 68,34; 68,38 , 7,95; 7,97%

Aus den mit Äther-Methanol (1:1) erhaltenen Eluaten (3,2 g) konnten durch Behandeln mit Aceton 0,9 g Δ^{16} -3 β -Acetoxy-5,6-dioxy-allo(?)-äthiocholensäure-methylester (VIIId) vom Smp. 216—217° abgetrennt werden. Zur Analyse wurde das Präparat 5 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = -24,5^\circ$ (c = 1,03 in Chloroform)

3,753 mg Subst. gaben 9,320 mg CO₂ und 2,855 mg H₂O
C₂₃H₃₄O₆ Ber. C 67,95 H 8,43%
Gef. , 67,77 , 8,51%

Δ^{16} -3 β -Acetoxy-5-oxy-6-keto-allo(?)-äthiocholensäure-methylester (VIIId)
aus (Vd) bzw. (IVd), bzw. (VIIId).

100 mg α -Oxyd des $\Delta^{5,16}$ -3 β -Acetoxy-äthio-choladiensäure-methylesters vom Smp. 168—170° löste man in 5 cm³ Eisessig und gab eine Lösung von 20 mg Chromtrioxyd in 3 cm³ 90-proz. Essigsäure zu. Nach 5 Stunden wurden 100 cm³ Wasser zugefügt, wobei das Oxydationsprodukt (VIIId) in weissen Flocken ausfiel. Nach dem Abfiltrieren wurde der Rückstand mit viel Wasser gewaschen, bei 100° getrocknet und dann aus Aceton umkrystallisiert. Das Präparat schmolz bei 249—250°. Es wurde zur Analyse 5 Stunden bei 160° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = -60^\circ$ (c = 1,08 in Chloroform)

3,792 mg Subst. gaben 9,478 mg CO₂ und 2,705 mg H₂O
C₂₃H₃₂O₆ Ber. C 68,29 H 7,97%
Gef. , 68,21 , 7,98%

Die wie oben durchgeführte Oxydation des β -Oxyds (IVd), sowie des Δ^{16} -3 β -Acetoxy-5,6-dioxy-allo(?)-äthiocholensäure-methylesters (VIIId) gab nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung identische Oxydationsprodukte.

Δ^{16} -3 β -Acetoxy-6-keto-allo-äthiocholensäure-methylester (Xd) aus (VIIId).

100 mg Δ^{16} -3 β -Acetoxy-5-oxy-6-keto-allo(?)-äthiocholensäure-methylester (VIIId) vom Smp. 249—250° löste man in 5 cm³ Eisessig, versetzte mit 5 cm³ 33-proz. Bromwasserstoff-Eisessig und gab 2 g granuliertes Zink in kleinen Portionen zu. Unter starken Erwärmern setzte eine heftige Wasserstoffentwicklung ein, während sich die Lösung schwach gelblich färbte. Nach 5 Stunden dampfte man die Essigsäure im Vakuum ab und versetzte den Rückstand mit 50 cm³ Wasser. Die in weissen Flocken ausgeschiedene Substanz wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser, gesättigter Kaliumhydrogen-carbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung wurde eingedampft. Der braune schmierige Rückstand (80 mg) kry-stallisierte teilweise beim Verreiben mit Aceton. Die mit Petroläther gewaschenen Kry-

¹⁾ Aus einem andern Ansatz mit 186 mg $\Delta^{5,16}$ -3 β -Acetoxy-äthiocholadiensäure-methylester (IId) und 30% Überschuss an Benzopersäure.

stalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 224—226°. Das Präparat (40 mg) wurde zur Analyse 6 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = -33^\circ$ (c = 0,68 in Chloroform)

3,818 mg Subst. gaben 9,939 mg CO₂ und 2,856 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₅ Ber. C 71,10 H 8,30%

Gef. „ 71,04 „ 8,37%

Oxy-säure (Xa). 300 mg Acetoxy-methylester (Xd) wurden mit 300 mg Natriumhydroxyd, 10 cm³ Methanol und 1 cm³ Wasser 1 Stunde gekocht. Die Oxy-säure schmolz nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 256—258°. Das Analysenpräparat wurde 5 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = -8^\circ$ (c = 0,34 in Aceton)

3,846 mg Subst. gaben 10,112 mg CO₂ und 2,845 mg H₂O

C₂₀H₂₈O₄ Ber. C 72,26 H 8,49%

Gef. „ 71,75 „ 8,28%

Oxy-säure-methylester (Xb). 100 mg Oxy-säure (Xa) wurden, in Äther suspendiert, mit der berechneten Menge Diazomethan tropfenweise versetzt. Der bei 150—160° im Hochvakuum sublimierte Oxy-ester schmolz bei 178—179°.

3,731 mg Subst. gaben 9,943 mg CO₂ und 2,873 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₄ Ber. C 72,80 H 8,73%

Gef. „ 72,73 „ 8,62%

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

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

138. Über Steroide und Sexualhormone.

(102. Mitteilung¹)).

Über Homologe der digitaloiden Aglucone mit einer Methyl-Gruppe in α -Stellung des Lacton-Ringes

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser.

(29. VI. 44.)

In früheren Mitteilungen dieser Reihe ist die Synthese von Homologen der digitaloiden Aglucone beschrieben worden, bei denen zwischen das Cyclopentano-hydrophenanthren-Gerüst und die Lacton-Gruppe eine längere aliphatische Kette —C₄H₈— eingeschoben ist (Formel-Typus III)²). Aus verschiedenen Gründen schien auch die Herstellung von solchen Homologen von Interesse, welche sich von den natürlichen Verbindungen (Formel-Typus I) und den genannten

¹) 101. Mitt. Helv. **27**, 1164 (1944).

²) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. **25**, 435 (1942); Helv. **27**, 186 (1944).