

178. Über Steroide.

(71. Mitteilung)¹⁾

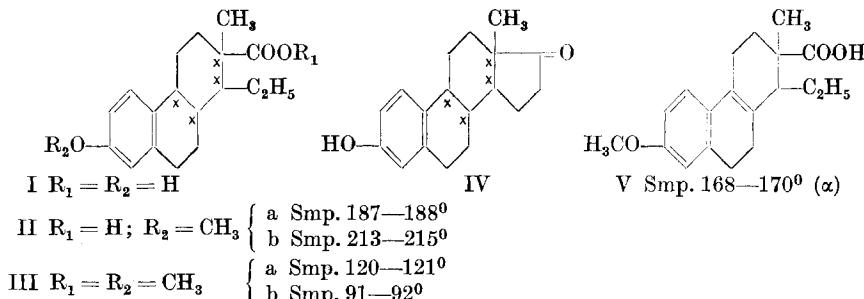
Die Totalsynthese von racemischen Doisynolsäuren.

Über oestrogene Carbonsäuren XXI²⁾

von G. Anner und K. Miescher.

(27. VI. 47.)

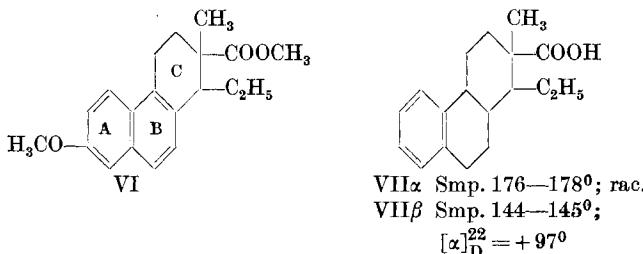
In kürzlichen Veröffentlichungen berichteten wir über erste, noch unbefriedigende Versuche zur Herstellung einheitlicher Octahydro-phenanthrencarbonsäuren vom Doisynolsäuretypus I³⁾, die wie Oestron (IV) 4 asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen. Die Mitteilung weiterer Ergebnisse wurde damals in Aussicht gestellt. Im folgenden soll nun die Gewinnung von 5 der 8 theoretisch möglichen racemischen Doisynolsäuren beschrieben werden.



Zunächst nahmen wir in Anlehnung an unsere früheren Befunde das Problem der Reduktion der ditertiären Doppelbindung der wirksamen α -Monodehydro-doisynolsäure (V) erneut auf. Von den verschiedenen Reduktionsmethoden bewährte sich schliesslich diejenige mit Natrium nach einer auch von *R. Robinson*⁴⁾ empfohlenen Modifikation des Verfahrens am besten. Eine feine Suspension des Methylesters der α -Säure V in Alkohol und flüssigem Ammoniak bei ca. -40° wurde mit metallischem Natrium versetzt. Nachdem alles Natrium gelöst war, arbeitete man auf und verseifte die Carbomethoxygruppe in üblicher Weise. Aus der als Öl erhaltenen Rohsäure liessen sich in relativ schlechter Ausbeute zwei Octahydro-phenanthrencarbonsäuren a und b der Formel II vom Smp. $187-188^\circ$ und $213-215^\circ$ abtrennen, deren Methylester IIIa und IIIb bei $120-121^\circ$ bzw. 91° bis 92° schmolzen.

¹⁾ 70. Mitteilung, siehe *J. R. Billeter und K. Miescher*, Helv. **30**, 1409 (1947).²⁾ XX, siehe *J. Heer und K. Miescher*, Exper. **3**, 322 (1947).³⁾ *G. Anner und K. Miescher*, Exper. **2**, 409 (1946), Helv. **29**, 1889 (1946).⁴⁾ *R. Robinson*, Kolloquiumsvortrag, 4. IX. 46., E.T.H. Zürich.

Die niedriger schmelzende Säure IIa erwies sich nach Versuchen von *E. Tschopp* in unserer biologischen Abteilung im Oestrustest an der kastrierten weiblichen Ratte mit einem oralen wie subcutanen Schwellenwert von $0,05\gamma$ als der bisher wirksamste racemische Vertreter aller von uns untersuchten oestrogenen Carbonsäuren. Einzig die linksdrehende α -Bisdehydro-doisynolsäure kommt ihr gleich. Der Schwellenwert der höher schmelzenden Säure IIb betrug dagegen bloss 100γ und ist vielleicht nur durch Beimischung von IIa bedingt (?). Da sich der als Ausgangsmaterial für beide Säuren dienende Methylester von V durch milde Dehydrierung in den Methylester VI der wirksamen rac. α -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure überführen liess¹⁾, sollten in den beiden Hydrierungsprodukten die Substituenten am Ring C die gleiche sterische Konfiguration, d. h. cis-Stellung von Äthyl und Carboxyl aufweisen. Bei der Dehydrierung der Methylester IIIa und IIIb wurde tatsächlich in beiden Fällen der Methyläther des rac. α -Bisdehydro-doisynolsäure-methylesters (VI) erhalten.

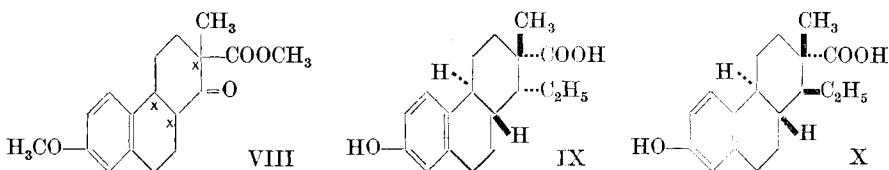


In diesem Zusammenhang seien noch kurz einige Beobachtungen erwähnt, die bei den verschiedenen Hydrierungsversuchen mit der Säure V und ihrem Methylester gemacht wurden. V ging bei 80° und 15 Atmosphären Wasserstoffdruck in Gegenwart von 0,35-proz. Natronlauge und *Rupe*-Nickel unter Methoxylabspaltung in eine Desoxy-doisynolsäure VII α vom Smp. 176—178° über. Unter den gleichen Bedingungen wurde auch, ausgehend vom Methyläther der „natürlichen“ (+) Doisynolsäure aus Oestron, eine Desoxysäure VII β vom Smp. 144—145° und der Drehung $[\alpha]_D^{22} = +97^\circ$ erhalten. Bei der synthetischen Desoxysäure befinden sich Äthyl und Carboxyl in cis-, bei der natürlichen dagegen in trans-Stellung. Behandelte man den Methylester von V mit Wasserstoff in methylalkoholischer Lösung in Gegenwart von *Rupe*-Nickel bei 110° und 48 Atmosphären, so trat praktisch nur Dehydrierung zu VI ein.

Zweckmässiger geht man zur Synthese der Doisynolsäuren vom 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure-ester VIII aus. Er war allerdings bisher nur als öliges Racematge-

¹⁾ Siehe auch *J. Heer* und *K. Miescher*, Helv. **30**, 550 (1947).

misch¹⁾²⁾ isoliert worden, weist aber den grossen Vorteil auf, dass Ring B bereits tetrahydriert ist.



Zur Herstellung des Methylesters (VIII) benützten wir die vereinfachte Synthese von W. E. Bachmann²⁾. Das in dieser Weise erhaltenen ölige Racematgemisch — auf Grund der 3 asymmetrischen Kohlenstoffatome sind 4 Racemate möglich — liess sich überraschenderweise relativ leicht in drei gut krystallisierte Keto-ester A bis C zerlegen³⁾. Eine vierte Fraktion wurde bisher nur einmal in Form glänzender Plättchen vom Smp. 101—102° erhalten. Sie erwies sich aber als dimorphe Form des Keto-esters A. Die Frage, ob auch ein vierter Racemat D im Reaktionsgemisch vorliegt, bleibt vorläufig noch unentschieden. In Tabelle 1 sind die physikalischen Daten der Keto-ester A bis C aufgeführt.

Tabelle 1.

Keto-ester A	Smp. 133—135° (101—102°)	lange Prismen glitzernde Plättchen
Keto-ester B	Smp. 87—89°	kurze Prismen
Keto-ester C	Smp. 127—128°	rhombische Platten

Analog dem ersten Verfahren zur Synthese der Bisdehydro-doisynolsäure⁴⁾ wurden die Keto-ester A bis C mittels Acetylen in die Äthinyl-Carbinole XI übergeführt, deren Acetylendreifachbindung sich glatt hydrieren liess. Für die Wasserabspaltung aus den erhaltenen Äthyl-carbinolen XII, die auch durch direkte Umsetzung mit einem Äthylmagnesiumhalogenid erhalten wurden, eignete sich besonders die Behandlung mit einer Mischung von Phosphoroxychlorid und Pyridin bei etwa 140°. Sie konnte aber auch mit wasserfreier Oxalsäure in siedendem Eisessig durchgeführt werden. Anschliessend wurde zweckmäßig die Carbomethoxygruppe direkt verseift und dann die semicyclische Doppelbindung von XIII hydriert. Letztere reagiert jedoch, verglichen mit der entsprechenden der Tetra- oder Hexahydro-phenanthren-Reihe, bedeutend träger. Ausgehend von den drei Keto-estern A bis C sind theoretisch 6 racemische Doisynolsäuren möglich, wovon 5 hergestellt werden konnten, 2 davon nur in Form

¹⁾ R. Robinson und J. Walker, Soc. 1936, 747.

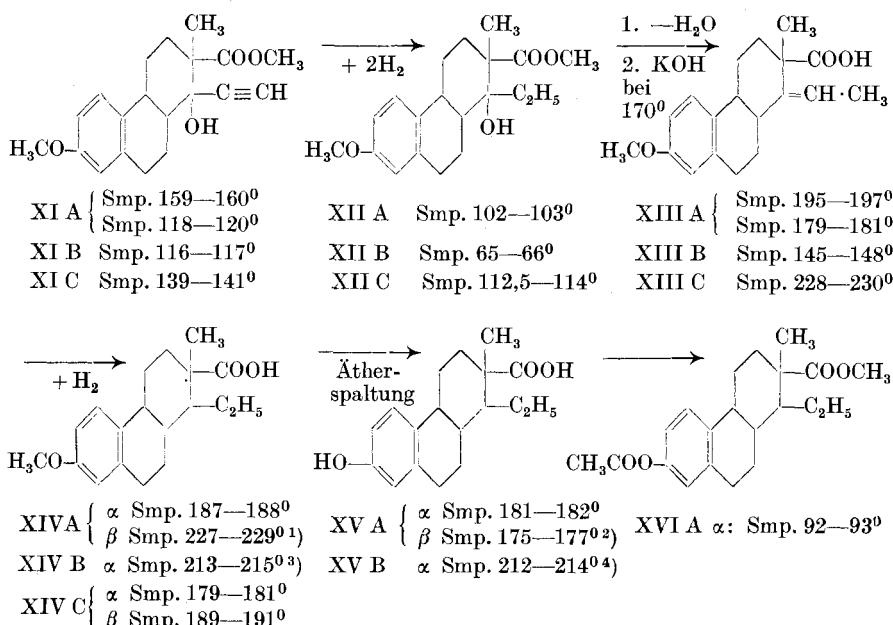
²⁾ W. E. Bachmann und Mitarbeiter, Am. Soc. 64, 974 (1942).

³⁾ vgl. unsere vorläufige Mitteilung in Exper. 3, 279 (1947).

⁴⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. 30, 550 (1947).

ihrer 7-Methyläther. Die auf diesem Wege gewonnenen Methoxysäuren XIV A α und XIV B α sind identisch mit den am Anfang erwähnten beiden Hydrierungsprodukten IIa und IIb der Säure V. Im übrigen ergeben sich die Zusammenhänge aus untenstehendem Formelschema.

Formelschema.



Die Konfiguration der erhaltenen racemischen Doisynolsäuren steht einzig bei den aus Keto-ester A gewonnenen beiden Racematen XVA α und XVA β einigermassen fest⁵⁾. Da XVA β bloss mit der „natürlichen“ (+) Doisynolsäure keine Schmelzpunktserniedrigung gibt, sehen wir sie vorläufig als Racemat der „natürlichen“ (+) Doisynolsäure an und weisen ihr Formel X, entsprechend der Konfiguration des Oestrons, zu. Dem hochwirksamen Isomeren XVA α entspräche dann Formel IX mit cis-Stellung von Äthyl und Carboxyl. In Übereinstimmung damit liess sich XVA β gleich wie die „natürliche“ Doisynolsäure zur unwirksamen trans- und XVA α zur wirksamen cis-Bisdehydro-doisynolsäure dehydrieren.

¹⁾ Racemat der „natürlichen“ 7-Methyl-doisynolsäure (?).

²⁾ Racemat der „natürlichen“ Doisynolsäure (?).

³⁾ Racemat der 7-Methyl-lumi-doisynolsäure (?).

⁴⁾ Racemat der lumi-Doisynolsäure (?).

⁵⁾ Eine eingehendere Erörterung der sterischen Verhältnisse der Doisynolsäuren erfolgte anlässlich eines Referates von K. M. am internat. Kongress für reine und angew. Chemie in London (21. VII. 47.).

Auf Grund der Mischproben und des Dehydrierungsergebnisses dürfte die aus dem Keto-ester B hergestellte Doisynolsäure XVB α , deren Methyläther XIVB sich als identisch mit der durch Reduktion des Methylesters der α -Monodehydro-doisynolsäure (V) gewonnenen Säure IIb erwies, das Racemat der lumi-Doisynolsäure¹⁾ darstellen.

Über die physiologischen Untersuchungen der beschriebenen Verbindungen soll später ausführlicher berichtet werden.

Erwies sich in der Reihe der rac. Mono- und Bisdehydro-doisynolsäuren einzig das Diastereomere mit cis-Stellung von Äthyl und Carboxyl als wirksam, so sind bei den vom Keto-ester A sich ableitenden rac. Doisynolsäuren beide Formen aktiv. Aber das cis-Derivat übertrifft das trans-Derivat um etwa das 40-fache. Die fast unwirksame Säure XVB α aus Keto-ester B (Racemat der lumi-Doisynolsäure) beweist jedoch, dass cis-Stellung der beiden Substituenten an Ring C für die Wirkung nicht genügt, sondern auch die sterische Lage an den Asymmetriezentren C₁₁ und C₁₂ eine entscheidende Rolle spielt.

Die Versuche zur Spaltung der Doisynolsäure (XVA β), der wir die Strukturformel X zuwiesen, in die Antipoden, sind noch nicht abgeschlossen. Falls sich der (+) Antipode, wie wir vermuten, mit der „natürlichen“ (+) Doisynolsäure als identisch erweisen sollte, würde der sterisch einheitliche Keto-ester A für die synthetische Gewinnung des natürlichen Oestrons besonders geeignet erscheinen.

Als auffallendstes Ergebnis dieser Arbeit sei festgehalten, dass von den diastereomeren Doisynolsäuren (1-Äthyl-2-methyl-7-oxy-octahydro-phenanthren-2-carbonsäuren), deren Totalsynthesen erstmalig gelungen ist, nicht die sterisch dem natürlichen Oestron entsprechende die wirksamste ist, sondern ein Isomeres mit cis-Stellung von Äthyl und Carboxyl.

Experimenteller Teil.²⁾.

I. Synthese von Doisynolsäuren aus der α -Monodehydro-doisynolsäure.

Reduktion des Methylesters von V.

Zu einer Suspension von 1 g Methylester der Säure V in 10 cm³ Alkohol und ca. 20 cm³ flüssigem Ammoniak gab man bei ca. -40° 0,5 g metallisches Natrium in 6 Portionen. Nach etwa 10 Minuten wurde eine klare Lösung erhalten. Man liess hierauf das Ammoniak verdampfen, fügte Äther zu und wusch die ätherische Lösung mit verdünnter Soda- und Natronlauge. Der ca. 1 g betragende Neutralteil wurde anschliessend in einer Kalischmelze bei 170° verseift. Aus dem nach Ansäubern erhaltenen ölichen Säuregemisch krystallisierte eine erste Fraktion sofort auf Zusatz von Methanol, eine zweite hingegen erst nach längerer Zeit. Es handelt sich um zwei diastereomere 7-Methyl-doisynolsäuren IIa und IIb.

¹⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 1342 (1945).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

7-Methyl-doisynolsäure IIa: Farblose Krystalle vom Smp. 187—188° (aus Methanol).

C ₁₉ H ₂₆ O ₃	Ber. C 75,46	H 8,67%
	Gef. „ 75,51	„ 8,40%

7-Methyl-doisynolsäure IIb: Wasserklares Prismen vom Smp. 213—215° (aus Aceton).

C ₁₉ H ₂₆ O ₃	Ber. C 75,46	H 8,67%
	Gef. „ 75,50	„ 8,64%

Der aus IIb mittels Diazomethan gewonnene Methylester IIIb bildet lange Nadeln vom Smp. 91—92° (aus Methanol).

C ₂₀ H ₂₈ O ₃	Ber. C 75,91	H 8,92%
	Gef. „ 75,88	„ 9,08%

Dehydrierung des Methylesters der Säure V zu VI.

a) Mit Palladium-Kohle bei 290°.

50 mg Methylester der Säure V wurden mit 50 mg Palladium-Kohle auf 290° erhitzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung trennte man vom Katalysator ab und filtrierte über Aluminiumoxyd. Beim Eluieren mit einem Gemisch von Benzol und Petroläther wurde der α -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (VI) vom Smp. 76—78° erhalten.

b) Mit Rupe-Nickel bei 110°.

1,9 g Methylester der Säure V wurden in 100 cm³ Methanol gelöst und im Autoklaven in Gegenwart von 2 g Rupe-Nickel während 6 Stunden auf 110° und 48 Atmospären Wasserstoffdruck erhitzt. Darauf arbeitete man wie unter a) angegeben auf und gewann neben etwas unverändertem Ausgangsmaterial den α -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (VI) vom Smp. 76—78°. Trotz des hohen Druckes trat keine Hydrierung ein.

II. Synthetische und „natürliche“ Desoxy-doisynolsäure (VII α u. VII β).

a) 0,77 g Methyläther der α -Monodehydro-doisynolsäure (V) wurde in 0,35-proz. wässriger Natronlauge gelöst und in Gegenwart von ca. 2 g Rupe-Nickel bei einem Anfangsdruck von 10 Atmospären Wasserstoff während 4 Stunden im Autoklaven auf 80° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die 1-Äthyl-2-methyloctahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VII α) in üblicher Weise isoliert. Aus Methanol oder Äther-Petroläther umgelöst, schmolz sie bei 176—178°.

C ₁₈ H ₂₄ O ₂	Ber. C 79,37	H 8,88%
	Gef. „ 79,50	„ 9,02%

b) Bei der analogen Behandlung des Methyläthers der „natürlichen“ (+) Doisynolsäure aus Oestron wurde nach Umlösen aus Methanol eine bei 145—146° schmelzende Desoxysäure VII β von der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{22} = +97$ (Alkohol) erhalten.

C ₁₈ H ₂₄ O ₂	Ber. C 79,37	H 8,88%
	Gef. „ 78,96	„ 8,85%

III. Isolierung der Keto-ester A bis C (VIII).

Das nach den Angaben von W. E. Bachmann und Mitarbeitern¹⁾ hergestellte Racematgemisch des 7-Methoxy-1-oxo-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters (VIII) wurde in Aceton gelöst und stehen gelassen, wobei etwa $\frac{1}{3}$ auskristallisierte. Durch nochmaliges Umlösen dieser Fraktion aus Aceton wurde der reine Keto-ester A vom Smp. 133—135° in Form von langen Prismen erhalten.

C ₁₈ H ₂₂ O ₄	Ber. C 71,50	H 7,33%
	Gef. „ 71,52	„ 7,51%

¹⁾ Am. Soc. 64, 974 (1942).

Die Aceton-Mutterlauge des rohen Keto-esters A lieferte beim Abkühlen ein weiteres Krallatisat, das zur Hauptsache aus Keto-ester A bestand. Daneben wurde eine neue Fraktion B gewonnen, die nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton in rhombischen Platten krallisierte, bei 127—128° schmolz und mit Keto-ester A gemischt, eine starke Schmelzpunktserniedrigung ergab.

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber. C 71,50	H 7,33%
	Gef. „ 71,47	„ 7,10%

Die nach Abtrennung der zweiten Fraktion erhaltene Mutterlauge versetzte man nun mit Methanol, engte ein und liess auskrallisieren. Die so gewonnenen Krallalle wurden mehrmals aus Methanol umgelöst, bis der Schmelzpunkt konstant bei 87—89° blieb (Keto-ester C, kryst. in kurzen Prismen).

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber. C 71,50	H 7,33%
	Gef. „ 71,39	„ 7,23%

In einem anderen Versuch konnte eine vierte Fraktion isoliert werden. Sie schmolz nach Umlösen aus Aceton-Methanol konstant bei 101—102° und bildete glitzernde Plättchen.

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber. C 71,50	H 7,33%
	Gef. „ 71,29	„ 7,51%

Die Mischprobe mit Keto-ester A schmolz bei 130°, diejenige mit Keto-ester B bei 104°. Mit Keto-ester C wurde dagegen eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes erhalten. Diese Fraktion erwies sich als dimorphe Form von Keto-ester A, da nach Lösen in Aceton und Impfen mit Keto-ester A der Schmelzpunkt auf 133—135° stieg.

IV. Synthese der rac. Doisynolsäuren XV α und XV β aus Keto-ester A.

a) Umsetzung des Keto-esters A mit Acetylen zu XI A.

In eine Natriumacetylid-Lösung, hergestellt aus 5 g Natrium, 100 cm³ flüssigem Ammoniak und einem kleinen Überschuss Acetylen, gab man bei —50° eine Suspension von 10 g Keto-ester A in 150 cm³ Äther, rührte die Mischung 2 Stunden bei dieser Temperatur, liess das Ammoniak bei Raumtemperatur verdampfen und goss auf eiskalte Ammoniumchlorid-Lösung. Darauf wurde mit viel Äther extrahiert und das Lösungsmittel nach Waschen mit Wasser und Trocknen verdampft. Der krallisierte Rückstand liess sich durch Umlösen aus Aceton und Methanol in die zwei epimeren 7-Methoxy-1-oxy-1-äthynyl-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäuremethylester (XIA) vom Smp. 159—160° und Smp. 118—120° auftrennen, wobei das höher schmelzende mengenmäßig stark überwog.

Äthynylcarbinol XIA vom Smp. 159—160°: lange Nadeln aus Aceton.

$C_{20}H_{24}O_4$	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. „ 73,18	„ 7,25%

Äthynylcarbinol XIA vom Smp. 118—120°: wasserklare Platten aus Methanol.

$C_{20}H_{24}O_4$	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. „ 73,02	„ 7,30%

b) Hydrierung von XIA zu XII A.

7,8 g des bei 159—160° schmelzenden Äthynylcarbinols XIA wurden in 250 cm³ Methanol in Gegenwart von 0,8 g vorhydriertem Platinoxyd bei Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator filtriert, die Lösung eingeeigt und krallisierten gelassen. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen 7-Methoxy-1-oxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phen-

anthren-2-carbonsäure-methylesters (XIIA) lag nach weiterem Umlösen aus Methanol bei 102–103°.

$C_{20}H_{28}O_4$ Ber. C 72,26 H 8,49%
Gef. „, 72,30 „, 8,43%

Ein epimeres Carbinol XIIA wurde nicht isoliert.

c) Umsetzung des Keto-esters A mit Äthylmagnesiumjodid zu XIIA.

6,04 g Keto-ester A, gelöst in 75 cm³ Benzol, tropfte man bei 0° zu einer Grignard-Lösung, erhalten aus 0,72 g Magnesium, 4,6 g Äthyljodid und 75 cm³ Äther. Anschliessend wurde noch ½ Stunde auf dem Wasserbad gekocht, gekühlt und mit Eis und Salzsäure zersetzt. Das in üblicher Weise isolierte Rohcarbinol stellt ein Öl dar, das nach Impfen mit dem unter b) gewonnenen Carbinol XIIA vom Smp. 102–103° teilweise krystallisierte. Das so erhaltene Produkt war mit XIIA identisch. Der nicht krystallisierte Anteil wurde nicht weiter untersucht.

d) Wasserabspaltung aus dem Äthylcarbinol XIIA vom Smp. 102–103° und anschliessende Verseifung der Carbomethoxygruppe zu XIIIA.

1 g des Carbinols XIIA vom Smp. 102–103° löste man in 10 cm³ Pyridin und kochte die Mischung nach Zugabe von 1 cm³ Phosphoroxychlorid ½ Stunde. Dann wurde gekühlt, auf Eis gegossen, überschüssige Salzsäure zugegeben und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wusch man mit verdünnter Salzsäure und Wasser und verdampfte sie nach dem Trocknen. Da das so gewonnene Rohprodukt nicht krystallisierte, wurde dasselbe ohne weitere Reinigung in einer Kalischmelze bei 170° verseift. Die Rohsäure XIIIA konnte durch Krystallisation aus Aceton und Methanol in zwei stereoisomere Fraktionen der 7-Methoxy-1-äthyliden-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phen-anthren-2-carbonsäure (XIIIA) getrennt werden, wobei die erste mengenmässig stark überwog.

Erste Fraktion: Rhomben vom Smp. 195–197° (aus Aceton).

$C_{19}H_{24}O_3$ Ber. C 75,97 H 8,05%
Gef. „, 76,05 „, 8,17%

Zweite Fraktion: Nadeln vom Smp. 179–181° (aus Methanol); gab mit der ersten Fraktion gemischt eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

$C_{19}H_{24}O_3$ Ber. C 75,97 H 8,05%
Gef. „, 76,17 „, 8,19%

e) Hydrierung der beiden isomeren Säuren XIIIA zu XIVAα und XIVAβ.

0,72 g der höher schmelzenden Säure XIIIA wurde in 120 cm³ Methanol in Gegenwart von 1,2 g vorhydriertem Platinoxyd bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtrierte man vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat ein. Der krystalline Rückstand wurde aus viel Aceton umgelöst, wobei die 7-Methoxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XIVAβ) vom Smp. 227–229° in feinen Nadeln erhalten wurde.

$C_{19}H_{26}O_3$ Ber. C 75,46 H 8,67%
Gef. „, 75,36 „, 8,68%

Sie gab, mit dem Methyläther der „natürlichen“ (+)-7-Methyl-doisynolsäure vom Smp. 194–195° gemischt, keine Schmelzpunktserniedrigung.

Der mittels Diazomethan hergestellte Methylester der Säure XIVAβ schmolz bei 49–50° (aus Petroläther).

$C_{20}H_{28}O_3$ Ber. C 75,91 H 8,92%
Gef. „, 75,73 „, 8,65%

Durch wiederholtes Umlösen des Mutterlaugenrückstandes von XIVAβ aus Methanol wurde die isomere Säure XIVAα vom Smp. 187–188° gewonnen. Die Mischprobe

mit der „natürlichen“ (+)7-Methyl-doisynolsäure vom Smp. 194—195° schmolz bei 153—160°.

$C_{19}H_{26}O_3$	Ber. C 75,46	H 8,67%
	Gef. „ 75,68	„ 8,93%

Der in üblicher Weise gewonnene Methylester von XIVA α stellt lange Nadeln vom Smp. 120—121° dar.

$C_{20}H_{28}O_3$	Ber. C 75,91	H 8,92%
	Gef. „ 75,82	„ 8,94%

In analoger Weise liess sich das niedriger schmelzende Stereoisomere der Säure XIIIIA zum Gemisch der beiden gesättigten Säuren XIVA α und XIVA β hydrieren.

f) Ätherspaltung von XIVA α (= X) und XIVA β (= IX) zu den freien Oxysäuren XVA α und XVA β .

1 g der Methoxysäure XIVA α wurde mit 10 g Pyridinhydrochlorid während 4 Stunden im Oelbad auf 180° erhitzt. Zur erkalteten Schmelze gab man Äther und Salzsäure, wusch den Äther mit Salzsäure, etwas gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknete und verdampfte ihn. Nach Umlösen aus Methanol wurde die α -7-Oxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVA α) in Form derber Krystalle vom Smp. 181—182° erhalten.

$C_{18}H_{24}O_3$	Ber. C 74,97	H 8,39%
	Gef. „ 74,78	„ 8,37%

In analoger Weise wurde, ausgehend von XIVA β , die isomere β -Oxysäure XVA β , die aus Methanol in Plättchen vom Smp. 175—177° krystallisiert, gewonnen.

$C_{18}H_{24}O_3$	Ber. C 74,97	H 8,39%
	Gef. „ 74,74	„ 8,34%

Im Gegensatz zu XVA α gab XVA β , mit der „natürlichen“ (+)Doisynolsäure vom Smp. 199—200° gemischt, keine Schmelzpunktterniedrigung.

g) Acetylierung des Methylesters von XVA α zu XVI α .

Der aus 0,2 g XVA α mittels Diazomethan hergestellte Oxysäure-methylester wurde ohne weitere Reinigung in einer Mischung von 2 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 5 Stunden aus dem Wasserbad erwärmt. Die gekühlte Mischung goss man auf Eis und Salzsäure, gab Äther zu, wusch die ätherische Lösung mit Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, und verdampfte sie nach dem Trocknen. Der α -7-Acetoxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XVI α) krystallisierte nach Filtration über Aluminiumoxyd aus Methanol in Form von Prismen vom Smp. 92—93°.

$C_{21}H_{28}O_4$	Ber. C 73,22	H 8,19%
	Gef. „ 73,13	„ 8,04%

h) Dehydrierung des Methylesters von XIVA α zum cis- und desjenigen von XIVA β zum trans-Bisdehydro-doisynolsäure-methylester (VI).

Eine Lösung von 0,3 g Methylester von XIVA α vom Smp. 120—121° in 10 cm³ Aceton erhielt man in Gegenwart von 0,3 g Palladium-Kohle während 8 Stunden im zugeschmolzenen Glasrohr auf 260—280°. Der Rohrinhalt wurde nach dem Erkalten vom Katalysator getrennt, das Filtrat zur Trockne verdampft und der Rückstand in einer Mischung von Benzol und Petroläther über Aluminiumoxyd filtriert. Der so gereinigte Ester schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 76—78° und war mit dem rac. α -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (cis) identisch.

In analoger Weise wurde der Methylester von XIVA β zum rac. β -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (trans) vom Smp. 117—118° dehydriert.

V. Synthese der rac. Doisynolsäure XVB α aus Keto-ester B.

Der Aufbau von XVB α aus Keto-ester B wurde gemäss den Angaben unter IV durchgeführt. Der Einfachheit halber haben wir die erhaltenen Resultate, d. h. die Schmelzpunkte, die zum Umkristallisieren verwendeten Lösungsmittel und die Werte der mikroanalytischen Bestimmungen tabellarisch zusammengefasst.

Name und Bruttoformel ¹⁾	Smp.	Lösungsmittel	Analysenresultat
Äthinylcarbinol XI B $C_{20}H_{24}O_4$	116—117 0	Methanol	Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. „, 73,08 „, 7,64%
Äthylcarbinol XII B $C_{20}H_{28}O_4$	65—66 0	Petroläther	Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. „, 72,30 „, 8,63%
unges. Säure XIII B $C_{19}H_{24}O_3$	145—148 0	Petroläther	Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. „, 75,84 „, 8,37%
ges. α -Säure XIV B α $C_{19}H_{26}O_3$	213—215 0	Aceton	Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. „, 75,30 „, 8,57%
Methylester von XIVB α ²⁾ $C_{20}H_{28}O_3$	91—92 0	Methanol	Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. „, 75,88 „, 9,08%
α -Oxysäure XV B α ³⁾ $C_{18}H_{24}O_3$	212—214 0	Methanol	Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. „, 74,84 „, 8,13%

VI. Synthese der rac. 7-Methyl-doisynolsäuren (XIVC α und XIVC β) aus Keto-ester C.

Die Ergebnisse der vom Keto-ester C ausgehenden Synthese sind wiederum tabellarisch zusammengestellt.

Name und Bruttoformel (7-Methylätherderivate)	Smp.	Lösungsmittel	Analysenresultat
Äthinylcarbinol XI C $C_{20}H_{24}O_4$	139—141 0	Methanol	Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. „, 73,10 „, 7,48%
Äthylcarbinol XII C $C_{20}H_{28}O_4$	112,5—114 0	Methanol	Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. „, 72,30 „, 8,34%
unges. Säure XIII C $C_{19}H_{26}O_3$	228—230 0	Aceton	Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. „, 76,07 „, 8,16%
ges. Säure XIV C α	179—181 0	Methanol	Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. „, 75,51 „, 8,42%
ges. Säure XIV C β $C_{19}H_{26}O_3$	189—191 0	Methanol	Gef. „, 75,02 „, 8,43%

¹⁾ Mit Ausnahme der Oxysäure XV B α handelt es sich stets um 7-Methyläther.

²⁾ Gibt mit dem Methyläther des lumi-Doisynolsäure-methylesters vom Smp. 109 0 keine Schmelzpunktserniedrigung.

³⁾ Gibt mit der lumi-Doisynolsäure vom Smp. 152—154 0 keine Schmelzpunktserniedrigung.

Dehydrierung des Methylesters von XIV $C\beta$, 0,2 g der Säure XIV $C\beta$ wurde mittels Diazomethan verestert und der Ester ohne weitere Reinigung in 10 cm³ Aceton in Gegenwart von 0,2 g Palladium-Kohle bei 260–280° dehydriert und aufgearbeitet. Der nach Umlösen aus Methanol bei 116–117° schmelzende Ester war identisch mit dem β -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (trans).

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

179. Über Steroide und Sexualhormone.

(143. Mitteilung¹⁾).

Über die Stereochemie des Strophanthidins und des Periplogenins

von Pl. A. Plattner, A. Segre und O. Ernst.

(28. VI. 47.)

Strophanthidin und Periplogenin besitzen, wie es Jacobs und Mitarbeiter²⁾ durch Umwandlung der α -Iso-strophanthidsäure in Isoplogensäure wahrscheinlich machen konnten, in den Ringen A und B die gleichen sterischen Verhältnisse. Die beiden Aglykone werden heute meist als Derivate des 3 α , 5-Dioxy-koprostanos (vgl. Formel I des Strophanthidins) formuliert³⁾.

Die Zuordnung der α -Konfiguration an die Hydroxyl-Gruppe in C 3 scheint besonders auf das Verhalten des Strophanthidins gegenüber Digitonin begründet worden zu sein⁴⁾. Ferner wiesen R. Tschesche und K. Bohle darauf hin,

„dass im Strophanthidin und allen sich von ihm ableitenden Verbindungen der sog. α -Reihe die OH-Gruppe an C 3 und die Aldehyd-Gruppe bzw. Carboxyl-Gruppe C 18 keine Neigung zeigen, in ein Lactol oder Lacton überzugehen“⁵⁾.

Erst wenn diese Stoffe mit Alkali behandelt werden, findet eine Umlagerung zu den Verbindungen der sog. β -Reihe statt, die dann leicht Ringschlüsse von C 18 zu C 3 eingehen. Diese Isomerisierung

¹⁾ 142. Mitt. Helv. **30**, 1342 (1947).

²⁾ W. A. Jacobs, R. C. Elderfield, T. B. Grave und E. W. Wignall, J. Biol. Chem. **91**, 617 (1931); W. A. Jacobs und R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. **91**, 625 (1931).

³⁾ Vgl. W. H. Strain, in Gilman, Org. Chemistry, New York 1943, S. 1431.

⁴⁾ Vgl. dazu R. Tschesche und K. Bohle, B. **68**, 2253 (1935) sowie R. Tschesche, Ergeb. der Physiologie, **38**, 51, München (1936).

⁵⁾ R. Tschesche und K. Bohle, B. **69**, 2443 (1936). W. A. Jacobs und A. Collins, J. Biol. Chem. **59**, 713 (1924) haben allerdings im Gegensatz zu dieser Aussage aus Strophanthidin durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure cyclische Acetale erhalten, die als Derivate des Mono- bzw. Dianhydro-strophanthidins formuliert werden. Eine Umlagerung des Hydroxyls an C 3 von der α - in die β -Stellung bei dieser Reaktion scheint aber wenig wahrscheinlich.