

40. Über Steroide.

74. Mitteilung¹⁾.

Abbauprodukte der Sterinoxydation III²⁾. Untersuchung der Säure-Fraktion aus Cholesterin

von P. Wieland und K. Miescher.

(20. XII. 47.)

Obwohl aus dem Gemisch, welches bei der Oxydation von Cholesterin-acetat-dibromid mit Chromsäure entsteht, bereits eine beträchtliche Anzahl von Verbindungen isoliert und identifiziert worden ist³⁾, so überwiegen die Mutterlaugenprodukte mengenmässig immer noch über die isolierten Verbindungen. Wir haben uns deshalb neuerdings der Untersuchung der sauren Anteile zugewendet, welche nach Abtrennung der Δ^5 - 3β -Oxy-cholensäure (I)⁴⁾ und der Δ^5 - 3β -Oxy-äio-cholensäure (II)⁵⁾ verbleiben. Die genannten Restsäuren wurden in 2 Teilen untersucht. Der erste Teil bestand aus den Säuren, welche in Wasser schwer lösliche Natriumsalze geben, der zweite Teil aus denjenigen, die in Wasser leicht lösliche Natriumsalze bilden.

Aus den schwer löslichen Natriumsalzen konnte in geringer Ausbeute eine Säure isoliert werden, welche nach Analyse und Schmelzpunkt (292—293°) mit der Δ^5 - 3β -Oxy-bisnor-cholensäure (IIIa)⁶⁾ übereinstimmte. Auch ihr Methylester-acetat (IIIb)⁶⁾ gab mit einem authentischen Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Bei der katalytischen Hydrierung von IIIb mit Platin in Eisessig entstand der 3β -Acetoxy-bisnor-allo-cholansäure-methylester (IV)⁷⁾, dessen Drehung und Schmelzpunkt sich ebenfalls mit den in der Literatur angegebenen Werten deckte. Überdies zeigte die Mischprobe mit authentischem IV keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

¹⁾ 73. Mitteilung, siehe Exper. **4**, 25 (1948).

²⁾ II. siehe J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **30**, 1409 (1947).

³⁾ Vgl. die Zusammenstellung in ²⁾.

⁴⁾ L. Ruzicka und A. Wetstein, Helv. **18**, 986 (1935).

⁵⁾ F.P. 845 795 (*Ciba*) und andere Patente.

⁶⁾ E. Fernholz, A. **507**, 128 (1933); K. Fujii und T. Matsukawa, J. Pharm. Soc. Japan **56**, 93 (1936), C. **1936** II, 3305; A. Butenandt und G. Fleischer, B. **70**, 96 (1937); T. Mitui, Bull. Agric. Chem. Soc. Japan **14**, 24 (1938), C. **1938** II, 3813; E. Fernholz und H. E. Stavely, Am. Soc. **62**, 428 (1940); A. M. Lyon und W. Bergmann, J. org. Chem. **7**, 428 (1942); W. Cole und P. L. Julian, Am. Soc. **67**, 1369 (1945). Im F.P. 845 795 (*Ciba*) und in anderen Patenten wurde die Isolierung der Δ^5 - 3β -Oxy-bisnor-cholensäure aus den Säuren, welche bei der Cholesterinoxydation entstehen, bereits erwähnt.

⁷⁾ E. Fernholz, A. **507**, 128 (1933); P. Wieland und K. Miescher, Helv. **30**, 1876 (1947).

Da die Δ^5 - 3β -Oxy-bisnor-cholensäure (IIIa) auf einfache Weise zum Δ^5 - 3β -Oxy-pregn-20-on abgebaut werden kann¹⁾, bildet sie ein wertvolles Ausgangsmaterial für die Herstellung von Progesteron.

Bei der Aufarbeitung der Säuren, welche in Wasser leicht lösliche Natriumsalze bilden, isolierten wir 2 weitere Säuren, von denen die eine bereits bekannt ist. Es handelt sich um die früher von *S. Kuwada*²⁾ ebenfalls aus den Oxydationsprodukten von Cholesterin isolierte Δ^5 - 3β -Oxy-ätiol-biliensäure (Va). Der Schmelzpunkt unserer Säure (251°) stimmte mit der Literaturangabe überein; des weiteren gab das Dimethylester-acetat (Vb) mit einem authentischen Vergleichspräparat, welches durch Oxydation von *t*-Dehydro-androsteron-acetat mit Kaliumhypojodit erhalten worden war³⁾, keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die zweite Säure vom Smp. $217—218^\circ$, deren Analysenwerte auf die Bruttoformel $C_{24}H_{36}O_6$ stimmten, ist bis jetzt noch nicht beschrieben worden. Aus der Äquivalentgewichtsbestimmung sowie aus der Bildung eines krystallinen Dimethylester-acetats, welches sich mit Tetranitromethan in Chloroform gelb färbt und keine aktiven Wasserstoffatome enthält (*Zerewitinoff*), ging hervor, dass es sich um eine ungesättigte Oxy-dicarbonsäure handelt, welche noch ein weiteres Wasserstoff-Atom enthält. Bei der Hydrierung des Dimethylester-acetats mit Platinoxyd-Katalysator in Alkohol entstand eine Verbindung, welche gegen Tetranitromethan immer noch ungesättigt war, hingegen 2 Wasserstoff-Atome mehr und 1 Mol Methanol weniger enthielt als das Ausgangsmaterial. Dieser Befund lässt sich so erklären, dass das letzte Wasserstoffatom der neuen Säure als Carbonylgruppe vorliegt, welche bei der Hydrierung zu einer Hydroxyl-Gruppe reduziert wird, worauf unter Abspaltung von Methanol Lactonisierung mit einer der beiden Carbomethoxy-Gruppen eintritt. Da das Dimethylester-acetat unter normalen Bedingungen nicht mit Ketonreagentien reagierte, ist die Ketogruppe offenbar sterisch besonders gehindert⁴⁾.

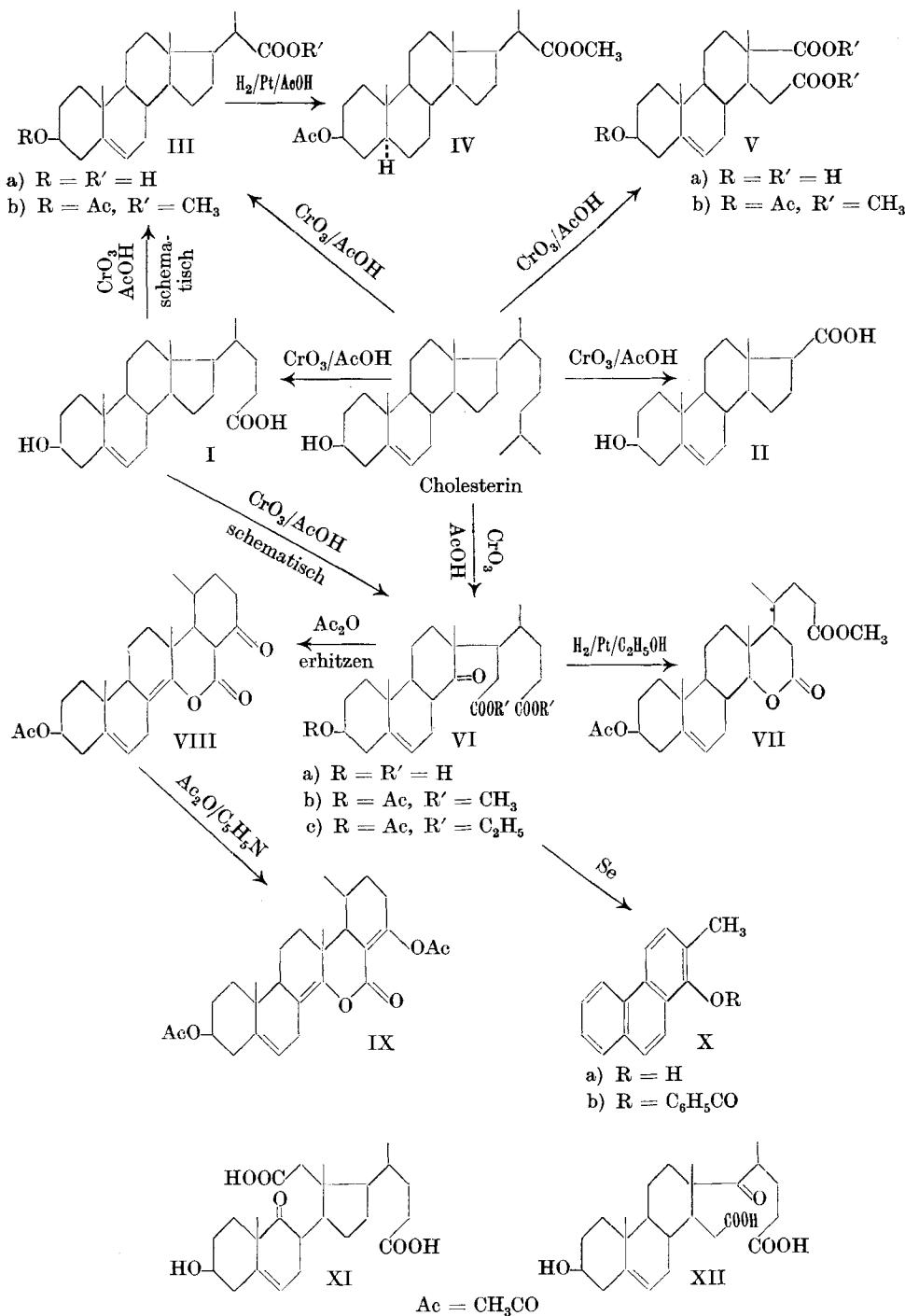
Nachdem die experimentellen Befunde für die Säure $C_{24}H_{36}O_6$ die Konstitution einer ungesättigten Oxy-keto-dicarbonsäure wahrscheinlich machten, wurden die Strukturformeln VI, XI und XII in Betracht gezogen. Zwischen ihnen konnte auf Grund der Ergebnisse, welche beim Erhitzen der Säure mit Acetanhydrid erhalten wurden, entschieden werden. Es entstand so eine krystalline Verbindung, welche aus dem Ausgangsmaterial durch Acetylierung der

¹⁾ *A. Butenandt, U. Westphal und H. Cobler, B.* **67**, 1611 (1934); *G. Ehrhart, H. Ruschig und W. Aumüller, Z. angew. Ch.* **52**, 363 (1939); *H. Ruschig, Med. und Chem.* **4**, 327 (1942).

²⁾ *S. Kuwada, J. Pharm. Soc. Japan* **56**, 14 (1936), C. **1936** I, 4737.

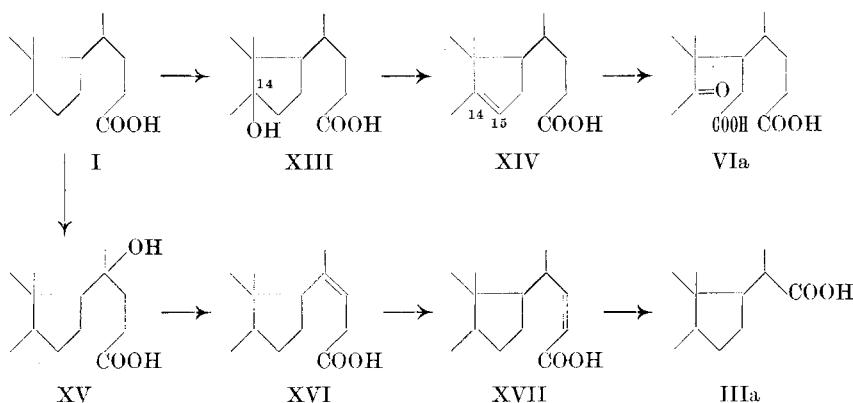
³⁾ *A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher, Helv.* **24**, 354 E (1941).

⁴⁾ Vgl. z. B. *H. Lettré, Z. physiol. Ch.* **218**, 67 (1933).



Hydroxyl-Gruppe und gleichzeitige Abspaltung von 2 Mol Wasser hervorging. Mit Ferrichlorid in Alkohol gab sie eine rotviolette Färbung, was für die Anwesenheit einer β -Dicarbonyl-Gruppierung sprach. Dementsprechend lieferte sie mit Acetanhydrid in Pyridin ein Enol-Acetat. Diese Befunde lassen sich in befriedigender Weise nur unter Annahme der Strukturformel der Δ^5 -3 β -Oxy-14//15-cholen-14-on-15, 24-disäure¹⁾ (VIa) für die Säure erklären. Ihr Dimethylester-acetat ist dann als VIb und dessen Hydrierungsprodukt als VII zu schreiben. Beim Behandeln von VIa mit Acetanhydrid entsteht das β -Keto-lacton VIII, welches sich ins Enol-acetat IX überführen lässt.

Eine Stütze dieser strukturellen Formulierungen lieferte die Dehydrierung des Diäthylester-acetats (VIc) mit Selen. Dabei konnten wir, nach Benzoylierung der phenolischen Anteile, 2-Methyl-phenanthrol-(1)-benzoat (Xb) isolieren, welches im Schmelzpunkt (176—178°) und Mischschmelzpunkt mit einem von *A. L. Wilds* und *L. W. Beck*²⁾ auf anderem Wege hergestellten Präparaten übereinstimmte. Durch alkalische Verseifung von Xb wurde das freie 2-Methyl-phenanthrol-(1) (Xa) erhalten, das nach Schmelzpunkt (124—126°) und Mischschmelzpunkt ebenfalls einem von den genannten Autoren gewonnenen Präparat entsprach. Bei der Dehydrierung von XII wäre die Entstehung von 1,2-Dimethyl-phenanthrol-(7)³⁾ bzw. seinem Benzoat zu erwarten. Die Eigenschaften dieser Verbindungen sind von denjenigen unserer Dehydrierungsprodukte deutlich verschieden. Aus XI kann überhaupt kein Phenanthrol entstehen.



¹⁾ Zur Schreibweise vgl. *Sobotka*, Chemistry of the Steroids, 1938, S. 164.

²⁾ *A. L. Wilds* und *L. W. Beck*, Am. Soc. **66**, 1688 (1944). Wir danken diesen Autoren für die freundliche Überlassung von Vergleichspräparaten bestens.

³⁾ 1,2-Dimethyl-phenanthrol-(7): Smp. 197—198°, Benzoat: Smp. 211—212°; *A. Butenandt*, *H. A. Weidlich* und *H. Thompson*, B. **66**, 601 (1933); J. Soc. Chem. Ind. **52** I, 289 (1933); *R. D. Haworth* und *G. Sheldrick*, Soc. **1934**, 864.

Der Säure $C_{24}H_{36}O_6$ kommt also mit grösster Wahrscheinlichkeit die Strukturformel VIIa zu. Sie würde demnach ein Produkt der Weiteroxydation von $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-cholensäure}$ (I)¹⁾ darstellen, welche ebenfalls bei der Oxydation von Cholesterin entsteht. Gemäss dem Schema von *J. R. Billeter* und *K. Miescher*²⁾ lässt sich ihre Bildung über die Zwischenprodukte XIII und XIV erklären.

In diesem Zusammenhange sei noch auf die weite Verbreitung von 14-Oxy-steroiden, z. B. bei herzwirksamen Glukosiden in der Natur, sowie den leichten Übergang der natürlichen und synthetischen 14-Oxy-Verbindungen in die entsprechenden 14,15-ungesättigten Verbindungen hingewiesen.

Auch die $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-bisnor-cholensäure}$ (IIIa) lässt sich als Oxydationsprodukt der $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-cholensäure}$ (I) auffassen, sofern man annimmt, dass die weitere Oxydation an C_{20} angreift, und die entstandene Oxysäure XV³⁾ Wasser unter Bildung einer Doppelbindung nach C_{22} verliert. Die zweifach ungesättigte Säure XVI würde sich leicht in die Säure XVII mit Konjugation der Doppelbindung zur Carboxylgruppe umlagern, ähnlich wie sich Vinyllessigsäure unter Säureeinfluss in Crotonsäure umwandelt⁴⁾. XVII würde oxydativ in IIIa übergehen. Jedenfalls handelt es sich blos um einen sehr untergeordneten Reaktionsweg, da IIIa im Vergleich zu VIIa in einer etwa 50mal geringeren Ausbeute isoliert wurde.

Experimenteller Teil⁵⁾.

$\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-bisnor-cholensäure}$ (IIIa).

Als Ausgangsmaterial dienten die bei der Oxydation von Cholesterin erhaltenen Säuren, welche in Wasser schwer lösliche Natriumsalze bilden. Nach Abtrennung der $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-cholensäure}$ (I) und der $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-ätiö-cholensäure}$ (II) wurden die verbliebenen Säuren in Form ihrer Methylester im Hochvakuum destilliert. Bei einer Temperatur von 130—230° destillierten aus 100 g 43 g eines gelben viscosen Öles, welches zur Verseifung mit einer Lösung von 100 g Kaliumhydroxyd in 600 cm³ Methanol 16 Stunden unter Rückfluss gekocht wurde. Nach Zusatz von 1 Liter Wasser destillierten wir den Methylalkohol im Vakuum zum grössten Teil ab. Die erhaltene wässrig-alkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt.

Zur Isolierung der $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-bisnor-cholensäure}$ (IIIa) schüttelten wir die ätherische Lösung 20mal mit einer 1-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Die Auszüge wurden angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Waschen, Trocknen und Eindringen der ätherischen Lösung auf ein kleines Volumen krystallisierten 80 mg $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-Oxy-bisnor-cholensäure}$ (IIIa). Durch Behandeln der Mutterlauge mit 2-n. Natronlauge und Zersetzen der gebildeten schwer löslichen Natriumsalze mit Schwefelsäure konnten noch weitere 220 mg von etwas weniger reiner Säure IIIa gewonnen werden.

¹⁾ Siehe Fussnote ⁴⁾, Seite 211.

²⁾ I. c. Siehe z. B. auch *R. Meyer*, B. 11, 1787 (1878).

³⁾ Deren Bildung ist durch den Nachweis ihres Lactons unter den Oxydationsprodukten des Cholesterins bewiesen. *K. Miescher* und *W. H. Fischer*, Helv. 22, 155 (1939); *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, I. c.

⁴⁾ *F. Fichter* und *F. Sonneborn*, B. 35, 938 (1902).

⁵⁾ Alle Schmelzpunkte wurden mit verkürzten Thermometern bestimmt.

Zur Analyse wurde aus Dioxan umgelöst und bei 170—180° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 292—293°.

$C_{22}H_{34}O_3$ Ber. C 76,26 H 9,89%
Gef. „ 76,28 „ 9,63%

Methylester-acetat IIIb: Eine Lösung von 50 mg IIIa in Dioxan versetzten wir bei 0° mit ätherischer Diazomethan-Lösung. Das Reaktionsprodukt wurde während einer Stunde mit 1,5 cm³ Acetanhydrid und 2 cm³ Pyridin bei 60° acetyliert. Aus Methanol umgelöst schmolz der Δ^5 -3 β-Acetoxy-bisnor-cholensäure-methylester (IIIb) bei 137—138°.

$C_{25}H_{38}O_4$ Ber. C 74,59 H 9,52%
Gef. „ 74,57 „ 9,58%

$[\alpha]_D^{21} = -64^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,946 in Chloroform)

Δ^5 -3 β-Acetoxy-bisnor-allo-cholansäure-methylester (IV).

50 mg IIIb wurden in 10 cm³ Eisessig unter Verwendung von 50 mg Platinoxydkatalysator hydriert. Das Hydrierungsprodukt schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 131—132°.

$C_{25}H_{40}O_4$ Ber. C 74,21 H 9,97%
Gef. „ 74,03 „ 9,80%
 $[\alpha]_D^{22} = -5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,07 in Chloroform)

Δ^5 -3 β-Oxy-14//15-cholen-14-on-15,24-disäure (VIa).

Das Ausgangsmaterial bildeten die bei der Oxydation von Cholesterin anfallenden Säuren, welche in Wasser leicht lösliche Natriumsalze bilden.

Eine Lösung von 100 g dieser Säuren in 2 Liter Methanol versetzten wir mit 100 g Bleidiacetat in 300 cm³ Methanol. Die gebildeten schwer löslichen Bleisalze wurden nach Abfiltrieren in 1 Liter Methanol suspendiert und unter Röhren während 4 Stunden mit Schwefelwasserstoff behandelt. Nach Abfiltrieren von Bleisulfid wurde das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand (33 g) lösten wir in Aceton, worauf sich die Δ^5 -3 β-Oxy-14//15-cholen-14-on-15,24-disäure (VIa) nach einiger Zeit in Form eines gelben Pulvers abschied. Die von der Mutterlauge befreite und mit Aceton gewaschene Säure wog 5,05 g. (Über die Gewinnung der Δ^5 -3 β-Oxy-äthio-biliensäure (Va) aus dem Filtrat siehe weiter unten.)

Zur Analyse wurde VIa aus Alkohol umkristallisiert und 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 217—218° (Zersetzung).

$C_{24}H_{36}O_6$ Ber. C 68,54 H 8,63% Äq.Gew. 210,26
Gef. „ 68,53 „ 8,57% „ 210
 $[\alpha]_D^{26} = -94^\circ \pm 6^\circ$ (c = 0,602 in Alkohol)

Auf einfachere Weise und in besserer Ausbeute kann VIa erhalten werden, wenn man die als Ausgangsmaterial dienenden Säuren direkt in der 1½-fachen Menge Aceton löst und zur Krystallisation 10—14 Tage stehen lässt. Aus 1 kg Ausgangsmaterial wurden so 60 g VIa erhalten.

Dimethylester-acetat VIb: 2 g Säure VIa wurden in 20 cm³ absolutem Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung bei —10° verestert. Nach Eindampfen der Reaktionslösung acetylierten wir den ölichen Rückstand 4 Stunden mit einer Mischung von 4 cm³ Acetanhydrid und 10 cm³ Pyridin. Darauf wurde bei 50° im Vakuum eingedampft, mit Äther versetzt und die ätherische Lösung nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen der ätherischen Lösung chromatographierten wir den ölichen Rückstand an 60 g Aluminiumoxyd (neutral). Die mit Benzol-Petroläther (1:6) erhaltenen Fraktionen krystallisierten nach einiger Zeit. Aus Äther-Petroläther um-

krystallisiert schmolz VIb bei 90—91°. Mit Tetranitromethan in Chloroform entstand eine Gelbfärbung.

$C_{28}H_{42}O_7$	Ber. C 68,54	H 8,63	OCH ₃ 12,66%	Mol.Gew. 490,6
	Gef. „ 68,26	„ 8,70	„ 12,66%	„ 498
	$[\alpha]_D^{27} = -86^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,967 in Chloroform)			

Lacton VII.

490 mg Dimethylester-acetat VIb wurden unter Verwendung von 50 mg Platinoxyd-Katalysator in 20 cm³ Alkohol katalytisch hydriert. Innert 24 Stunden wurden etwa 1,5 Mol Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam¹⁾. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum verblieb ein farbloses Öl. Aus wenig Methanol wurden 40 mg verfilzter Nadeln vom Smp. 147—9° erhalten. Das analysenreine Präparat schmolz bei 154—5°. Mit Tetranitromethan in Chloroform entstand eine Gelbfärbung.

$C_{27}H_{40}O_6$	Ber. C 70,40	H 8,75	OCH ₃ 6,74%	
	Gef. „ 70,23	„ 8,88	„ 6,64%	
	$[\alpha]_D^{21} = +28^\circ \pm 6^\circ$ (c = 0,35 in Alkohol)			

Cyclisierung von VIa zu VIII mit Acetanhydrid.

2 g Säure VIa kochten wir mit 5 cm³ Acetanhydrid eine Stunde unter Rückfluss. Nach Abdestillieren des Acetanhydrides bei Normaldruck wurde der Rückstand 1 1/2 Stunden bei 11 mm auf 200° erhitzt und anschliessend im Hochvakuum destilliert. Bis zu einer Temperatur von 250° destillierte ein Öl, welches nicht krystallisierte. Die zwischen 250 und 270° übergehende Fraktion wurde in Methanol gelöst, worauf VIII in Form von gelb gefärbten Nadeln auskrystallisierte (230 mg). Zur Analyse wurde aus Chloroform-Methanol umgelöst und bei 175° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 223—225° (Zersetzung). Mit alkoholischer Ferrichlorid-Lösung entstand eine rot-violette Färbung, während sich eine Lösung von VIII in Chloroform mit Tetranitromethan intensiv gelb färbte.

$C_{26}H_{34}O_5$	Ber. C 73,21	H 8,04%	
	Gef. „ 73,05	„ 7,95%	
	$[\alpha]_D^{20} = +52^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,20 in Chloroform)		

Acetat IX: 50 mg der Verbindung VIII wurden mit 1 cm³ Pyridin und 0,75 cm³ Acetanhydrid über Nacht stehen gelassen. Darauf wurde im Vakuum eingedampft und mit Wasser und Äther versetzt. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der organischen Lösung verblieb ein Öl, welches aus Methanol in Blättchen vom Smp. 149—150° krystallisierte. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 170—180° sublimiert und erneut aus Methanol umgelöst.

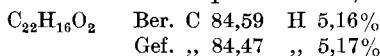
$C_{28}H_{36}O_6$	Ber. C 71,77	H 7,74%	
	Gef. „ 72,04	„ 7,66%	
	$[\alpha]_D^{20} = +39^\circ \pm 6^\circ$ (c = 0,361 in Chloroform)		

2-Methyl-phenanthrol-(1)-benzoat (Xb) aus VIc.

8 g des rohen Acetoxy-diäthylesters VIc (erhalten aus VIa durch Verestern mit Alkohol-Schwefelsäure und anschliessendem Acetylieren des Reaktionsproduktes mit Acetanhydrid-Pyridin) wurden mit 15 g Selen versetzt. Die erhaltene Mischung erhitzten wir

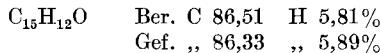
¹⁾ Wurde in alkoholischer Lösung, welche 5% Eisessig enthielt, hydriert, so kam die Hydrierung nach Aufnahme von ca. 3 Mol Wasserstoff zum Stillstand. Nach Chromatographie der Hydrierungsprodukte an Aluminiumoxyd wurde in geringer Menge eine gegen Tetranitromethan gesättigte Verbindung vom Smp. 158—159° isoliert, welche wahrscheinlich das in 5,6 gesättigte Analogon des Lactons VII darstellt ($C_{27}H_{42}O_6$: Ber. C 70,10, H 9,15%, gef. C 70,37, H 9,44%).

im evakuierten Bombenrohr während 25 Stunden auf 310—320°. Nach Lösen des Reaktionsproduktes in Äther wurden der ätherischen Lösung die sauren Anteile durch Ausschütteln mit 30-proz. Natronlauge entzogen. Beim Ansäuern der alkalischen Auszüge schied sich eine braune, amorphe Masse aus. Nach Abfiltrieren und Auflösen des Rückstandes in Äther schüttelten wir die ätherische Lösung nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, n. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser aus. Das braun gefärbte Öl (300 mg), welches nach Trocknen und Eindampfen der organischen Lösung verblieb, wurde in 2 cm³ Pyridin gelöst und während einer Stunde mit 0,5 cm³ Benzoylchlorid bei 55° benzoyliert. Zur Zerstörung des überschüssigen Benzoylchlorids wurde mit 0,2 cm³ Wasser versetzt und weitere 15 Minuten auf 55° erhitzt. Nach Zusatz von Wasser und Äther schüttelten wir die organische Lösung nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und Wasser aus. Die getrocknete ätherische Lösung hinterliess beim Eindampfen ein braunes Öl, welches an 15 g Aluminiumoxyd (neutral) chromatographiert wurde. Mit Benzol-Petroläther (3:10) wurden Fraktionen erhalten, welche auf Zusatz von Petroläther krystallisierten. Zur Analyse wurde das 2-Methyl-phenanthrol-(1)-benzoat (Xb) aus Äther-Petroläther und Chloroform-Methanol bis zum konstanten Smp. 176—178°¹⁾ umkristallisiert.



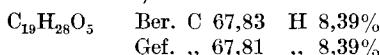
2-Methyl-phenanthrol-(1) (Xa).

Eine Mischung von 14 mg 2-Methyl-phenanthrol-(1)-benzoat (Xb) und 2 cm³ 5-proz. alkoholischer Kalilauge erhitzten wir in einem zugeschmolzenen Rohr unter Stickstoffatmosphäre so lange auf 80°, bis sich alles gelöst hatte (1 Stunde). Die gelb gefärbte Lösung blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zusatz von verdünnter Salzsäure und Ausschütteln mit Äther wurde die ätherische Lösung zur Entfernung der gebildeten Benzoësäure gründlich mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete organische Lösung hinterliess beim Eindampfen ein farbloses Öl, welches aus Benzol-Petroläther krystallisierte. Nach Sublimieren des erhaltenen 2-Methyl-phenanthrols-(1) (Xa) bei 85° im Hochvakuum lag der Smp. bei 124—126°¹⁾.



Δ^5 -3 β -Oxy-äthio-biliensäure (Va).

Die Acetonmutterlauge, welche nach Abtrennung von VIa (siehe früher) verblieb, hinterliess beim Eindampfen einen dunkel gefärbten Rückstand. Dieser wurde in 100 cm³ Methanol gelöst und bei Siedetemperatur mit einer Lösung von 25 g Kaliumhydroxyd in 250 cm³ Methanol versetzt. Dabei schied sich das in Methanol schwer lösliche Kaliumsalz der Δ^5 -3 β -Oxy-äthio-biliensäure (Va) ab. Nach Filtrieren und Nachwaschen mit Methanol wurde der Filterrückstand in Wasser gelöst. Aus der wässerigen Lösung fiel Va beim Ansäuern in leicht filtrierbarer Form aus. Die gewaschene und getrocknete Säure schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 251°²⁾.



$$[\alpha]_D^{27} = -74^\circ \pm 3^\circ \quad (\text{c} = 1,18 \text{ in Alkohol})$$

Die Trennung von VIa und Va kann auch in umgekehrter Reihenfolge geschehen, indem man Va zuerst aus dem rohen Säuregemisch in Form seines in Methanol schwerlöslichen Kaliumsalzes abtrennt. VIa kann dann in der früher beschriebenen Weise aus

¹⁾ Thermoelektrisch unter dem Mikroskop bestimmt. A. L. Wilds und L. W. Beck, Am. Soc. **66**, 1688 (1944), geben für Xb Smp. 174,5—175,5° und für Xa Smp. 124,5—125° an.

²⁾ S. Kuwada, J. Pharm. Soc. Japan **56**, 14 (1936), C. **1936** I, 4737; T. Mitui, Bull. Agric. Chem. Soc. Japan **14**, 24 (1938), C. **1938** II, 3813.

der Mutterlauge durch Auflösen der freien Säuren in Aceton gewonnen werden. Eine weitere Trennungsmöglichkeit beruht auf der Tatsache, dass VIa im Gegensatz zu Va in überschüssigem methanolischem Bleidiacetat löslich ist. Die erhaltenen schwer löslichen Bleisalze (siehe früher) werden einige Stunden mit überschüssigem methanolischen Blei-acetat behandelt. Nach Abfiltrieren werden Rückstand und Filtrat getrennt mit Schwefelwasserstoff behandelt. Die erhaltenen 2 Säurefraktionen werden in Aceton gelöst, wobei aus der ersteren (Rückstand) Va auskristallisiert, während aus der letzteren (Filtrat) VIa erhalten wird. Die nach diesem Verfahren erzielten Ausbeuten an Va und VIa sind jedoch geringer.

Dimethylester-acetat Vb: 900 mg *A⁵-3 β-Oxy-äthio-biliensäure* (Va) wurden in 10 cm³ absolutem Methylalkohol gelöst und bei -10° mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Nach Eindampfen der Reaktionslösung lösten wir den Rückstand in 10 cm³ Pyridin und 7,5 cm³ Acetanhydrid. Die Lösung blieb 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde sie im Vakuum eingedampft und mit Äther und Wasser versetzt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschene ätherische Lösung hinterliess beim Eindampfen einen kristallinen Rückstand, welcher aus Methanol in langen Nadeln krySTALLisierte. Smp. 150—151^o¹⁾.

C₂₃H₃₄O₆ Ber. C 67,95 H 8,43%

Gef. „, 67,75 „, 8,26%

[α]_D²⁷ = -88° ± 4° (c = 0,734 in Chloroform)

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

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

41. Über Steroide.

75. Mitteilung²⁾.

Hexahydro-phenanthren-dicarbonsäuren. Über oestrogene Carbonsäuren XXII³⁾

von J. Heer und K. Miescher.

(20. XII. 47.)

Voraugehende Arbeiten über die Totalsynthese von Doisynolsäuren⁴⁾⁵⁾ führten zu dem unerwarteten Ergebnis, dass insbesondere in den Reihen der Mono- und der Bisdehydrosäuren, mit einer oder zwei Doppelbindungen im Ring B, oestrogene Wirksamkeit nur dann auftritt, wenn sich Äthyl- und Carboxylgruppe in der für oestrogene Hormone „unnatürlichen“ eis-Stellung befinden. Die Konfiguration

¹⁾ S. Kuwada, J. Pharm. Soc. Japan **56**, 14 (1936), C. **1936** I, 4737; A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher, Helv. **24**, 354 E (1941).

²⁾ 74. Mitt., siehe P. Wieland und K. Miescher, Helv. **31**, 211 (1948).

³⁾ XXI, siehe G. Anner und K. Miescher, Helv. **30**, 1422 (1947).

⁴⁾ G. Anner und K. Miescher, Helv. **29**, 1889 (1946); **30**, 1422 (1947).

⁵⁾ J. Heer und K. Miescher, Helv. **29**, 1895 (1946); **30**, 550 (1947).