

RÉSUMÉ¹⁾.

On a préparé par dégradation du sclaréol, le bicyclohomofarnésal, le bicyclohomofarnésol, et la tétraméthyl-1,1,6,10-éthyl-5 oxido-6,5²-décaline.

Genève, laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*
(*Succs de Chuit, Naef & Cie*).

162. Über Steroide und Sexualhormone.

170. Mitteilung²⁾.

Synthese von 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat

von **H. Heusser, Nelly Frick** und **Pl. A. Plattner**.

(5. VI. 50.)

In zwei vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe haben wir über die Synthesen des 14-Allo-17-iso-progesterons³⁾ und des 14-Allo-17-epi-testosterons⁴⁾ berichtet, die sich beide von den entsprechenden natürlichen Hormonen durch eine andere Verknüpfungsart der Ringe C und D und eine verschiedene räumliche Anordnung der Substituenten am Kohlenstoffatom 17 unterscheiden. Die Gründe, die uns zur Herstellung dieser Hormon-Isomeren veranlassten, haben wir seinerzeit³⁾⁴⁾ eingehend diskutiert. Im Folgenden berichten wir über ein weiteres Glied dieser Reihe, das 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteronacetat (IX), das zum Abschluss des ursprünglich aufgestellten Programmes hergestellt wurde. Wie die früher beschriebenen Isomeren des Testosterons und des Progesterons unterscheidet sich auch diese Verbindung IX vom natürlichen Desoxy-corticosteron-acetat (VIII) durch einen verschiedenen räumlichen Bau der Asymmetriezentren 14 und 17.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetats (IX) wurde der kürzlich beschriebene $\Delta^{5;14;16}$ -3 β -Acetoxy-ätiocolatriensäure-methylester (I)⁵⁾ gewählt. Die katalytische Absättigung des konjugierten Systems im Ring D dieser Verbindung konnte unter relativ milden Bedingungen mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator⁶⁾ in Feinsprit durchgeführt werden. Auf diese Weise gelang es, die Doppelbindung in Stellung 5 auch

¹⁾ Ajouté lors de la correction des épreuves.

²⁾ 169. Mitt. Helv. **33**, 1093 (1950).

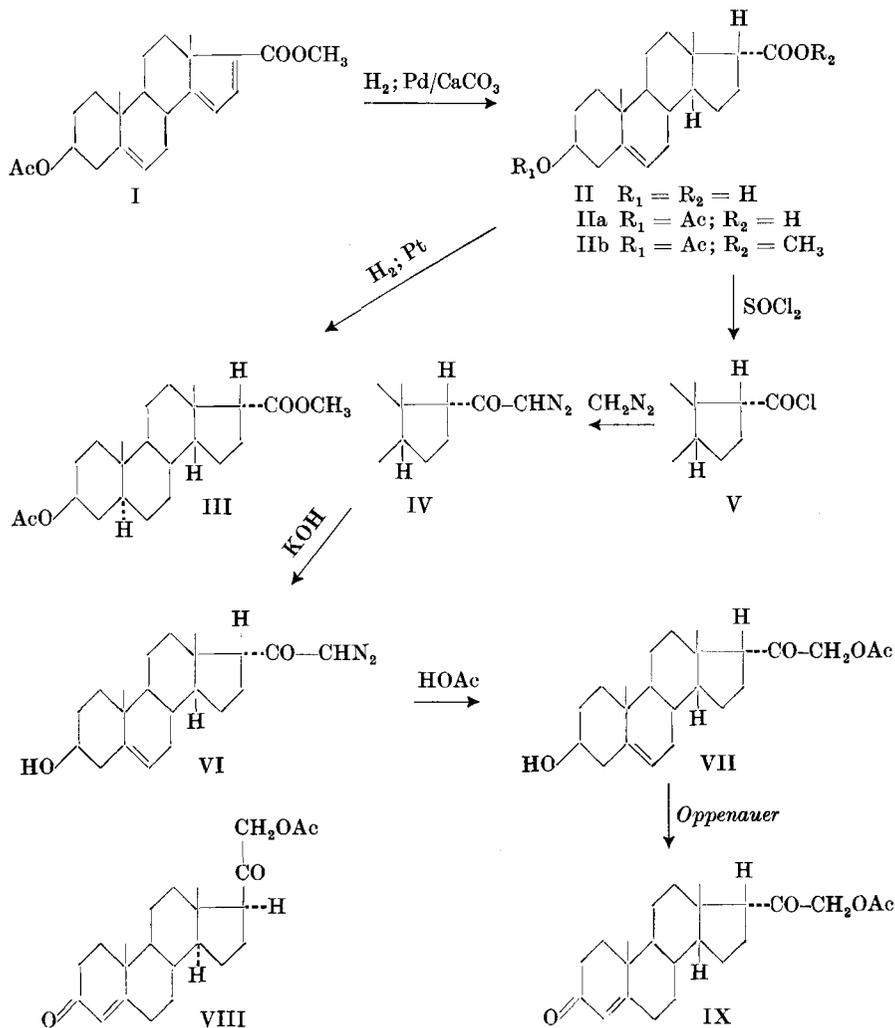
³⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre*, Helv. **31**, 249 (1948).

⁴⁾ *H. Heusser, K. Eichenberger & A. B. Kulkarni*, Helv. **32**, 2145 (1949).

⁵⁾ *H. Heusser, E. V. Jensen, Nelly Frick & Pl. A. Plattner*, Helv. **32**, 1326 (1949).

⁶⁾ Hergestellt nach *M. Busch & H. Stöve*, B. **49**, 1063 (1916).

ohne vorübergehenden Schutz zu erhalten. Dem Hydrierungsprodukt von I kommt auf Grund der Erfahrungen, die bereits früher in der 5-Allo-ätiocholansäure¹⁾-, Ätiocholansäure²⁾ und Pregnenolon-Reihe³⁾ gemacht wurden, die Konstitution eines Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocholansäure-methylesters (IIb) zu. In Übereinstimmung mit dieser Konfigurationszuteilung besitzt der Ester IIb gegenüber dem an C 14 und C 17 normal gebauten Isomeren (Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätiocholansäure-



¹⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946); **29**, 949 (1946); J. Press & T. Reichstein, Helv. **30**, 2127 (1947).

²⁾ Kuno Meyer, Helv. **29**, 718 (1946); **30**, 1976 (1947).

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, Helv. **31**, 249 (1948).

methylester) ein nur um wenige Grade ($+10^{\circ}$) verschobenes spezifisches Drehungsvermögen. Der noch unbekanntes $\Delta^{5-3}\beta$ -Acetoxy-17-iso-ätiocholensäure-methylester mit normaler trans-Verknüpfung der Ringe C und D müsste nach den Untersuchungen von Reichstein¹⁾ eine Verschiebung von über 70° nach negativen Werten aufweisen. Es liess sich übrigens leicht beweisen, dass der Ester IIb die 14-Allo-17-iso-Konfiguration besitzt. Er lieferte bei der energischen Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig den bekannten 3β -Acetoxy-5,14-diallo-17-iso-ätiocholensäure-methylester (III)²⁾, dessen Konstitution gesichert ist.

Der weitere Verlauf der Synthese war durch die Arbeiten von Steiger & Reichstein³⁾ gegeben. Die Verseifung des 14-Allo-17-iso-esters IIb zur Oxy-säure II bot keine Schwierigkeiten, doch konnte das Acetat IIa dieser Säure nicht direkt gewonnen werden. Auch unter milden Bedingungen wurde stets das Anhydrid gebildet, das sich jedoch durch längeres Kochen mit Dioxan-Wasser zur gesuchten Acetoxy-säure IIa spalten liess. In bekannter Weise wurde das Säurechlorid V bereitet, welches mit Diazomethan das $\Delta^{5-3}\beta$ -Acetoxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (IV) bildete. Nach Verseifung der Acetat-Gruppe in Stellung 3 wurde die entstandene Verbindung VI mit Eisessig zum 21-Acetoxy-14-allo-17-iso-pregnenolon (VII) verkocht. Die anschliessende Oxydation nach Oppenauer führte schliesslich zum gesuchten 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat (IX). Da sich die hier beschriebenen Verbindungen durch ein besonders schlechtes Kristallisationsvermögen auszeichnen, war es notwendig, die Stufen VII und IX einer sorgfältigen und verlustreichen chromatographischen Reinigung zu unterwerfen, um schliesslich zu kristallisierten Produkten zu gelangen. Die erzielten Ausbeuten waren dann entsprechend gering.

Wie in der Progesteron- sind nun auch in der Desoxy-corticosteron-Reihe drei der vier möglichen, an den Kohlenstoffatomen 14 und 17 isomeren Verbindungen bekannt. Die Differenzen der spezifischen Drehungsvermögen verlaufen in beiden Reihen parallel. Sie sind, zusammen mit anderen physikalischen Daten, in der Tabelle A zusammengestellt.

Der Rockefeller Foundation in New York und der CIBA Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (H. H.) dankt ferner der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie für ein Stipendium, das die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

¹⁾ J. von Euw & T. Reichstein, Helv. 27, 1851 (1944); M. Sorkin & T. Reichstein, Helv. 29, 1209 (1946). Vgl. auch M. Sorkin & T. Reichstein, Helv. 29, 1218 (1946).

²⁾ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, Helv. 29, 942 (1946).

³⁾ M. Steiger & T. Reichstein, Helv. 20, 1164 (1937).

Tabelle A.

		1	2	3	$\Delta[M]_D$	$\Delta[M]_D$
Konfiguration		14 normal 17 normal	14 normal 17 iso	14 allo 17 iso	$[M]_D^1 - [M]_D^2$	$[M]_D^1 - [M]_D^3$
Progesteron-Reihe	Smp.	128 ⁰¹⁾ 121 ⁰²⁾	145 ⁰⁷⁾	107 ⁰¹⁰⁾	+ 606 ⁰	+ 195 ⁰
	$[\alpha]_D$	+ 193 ⁰ (A) ⁴⁾ + 201 ⁰ (C) ³⁾	± 0 ⁰ (A) ⁷⁾	+ 139 ⁰ (C) ¹⁰⁾		
	$[M]_D$	+ 606 ⁰ (A) + 631 ⁰ (C)	± 0 ⁰ (A)	+ 436 ⁰ (C)		
Desoxy-corticosteron-acetat-Reihe	Smp.	159 ⁰⁵⁾	138 ⁰⁸⁾ 174 ⁰⁹⁾	137 ⁰¹¹⁾	+ 736 ⁰	+ 238 ⁰
	$[\alpha]_D$	+ 177 ⁰ (A) ⁵⁾ + 174 ⁰ (D) ⁶⁾	- 21 ⁰ (An) ⁸⁾	+ 113 ⁰ (C) ¹¹⁾		
	$[M]_D$	+ 658 ⁰ (A) + 647 ⁰ (D)	- 78 ⁰ (An)	+ 420 ⁰ (C)		

A = Alkohol; C = Chloroform; D = Dioxan; An = Aceton.

Experimenteller Teil¹²⁾.

Δ^5 -3- β -Acetoxy-14-allo-17-iso- Δ^10 -cholesterolsäure-methylester (IIb). 2,00 g Δ^5 ,¹⁴;¹⁶-3- β -Acetoxy- Δ^10 -cholesterolsäure-methylester (I)¹³⁾ wurden in 130 cm³ Feinspirit gelöst und mit 2,00 g eines 2,5-proz. Pd/CaCO₃-Katalysators unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2³/₄ Stunden waren 262 cm³ Wasserstoff verbraucht, worauf die Hydrierung praktisch zum Stillstand kam. Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand (1,99 g) lieferte, aus Methanol umkristallisiert, 1,205 g Nadeln vom Smp. 108—108,5⁰. Aus den Mutterlauge liessen sich noch weitere 555 mg des gleichen Produktes isolieren.

Zur Analyse wurde das Präparat noch einmal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 15 Stunden bei 70⁰ getrocknet. Smp. 108—108,5⁰.

$$[\alpha]_D^{19} = -12,7^{\circ} \quad (c = 0,806 \text{ in Chloroform})$$

3,889 mg Subst. gaben 10,490 mg CO₂ und 3,092 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,61 H 8,90%

¹⁾ A. Butenandt & U. Westphal, B. **67**, 1440 (1934).

²⁾ Dimorphe Form, vgl. A. Butenandt & J. Schmidt, B. **67**, 2088 (1934).

³⁾ Vgl. z. B. P. Wieland & K. Miescher, Helv. **32**, 1768 (1949).

⁴⁾ Vgl. z. B. A. Butenandt & U. Westphal, B. **67**, 2085 (1934).

⁵⁾ M. Steiger & T. Reichstein, Helv. **20**, 1164 (1937).

⁶⁾ J. von Euv & T. Reichstein, Helv. **25**, 988 (1942).

⁷⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul, B. **72**, 1112 (1939).

⁸⁾ C. W. Shoppee, Helv. **23**, 925 (1940).

⁹⁾ Dimorphe Form, vgl. Fussnote 8.

¹⁰⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, Helv. **31**, 249 (1948).

¹¹⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

¹²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

¹³⁾ H. Heusser, E. V. Jensen, Nelly Frick & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 1326 (1949).

3 β -Acetoxy-5,14-diallo-17-iso-ätiocolensäure-methylester (III)¹). 23 mg Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure-methylester (IIb) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 10 mg Platinoxid (Adams) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 Stunden kam die Hydrierung zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Hydrierungsprodukt bei 129–130° und zeigte in der Mischprobe mit authentischem 3 β -Acetoxy-5,14-diallo-17-iso-ätiocolensäure-methylester (III)¹) keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{14} = +24,1^\circ \quad (c = 1,049 \text{ in Chloroform})$$

Δ^5 -3 β -Oxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure (II). 1,736 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure-methylester (IIb) wurden in 40 cm³ 5-proz. äthanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingeleitet und mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Lösung lieferte 92 mg neutrale Anteile, die nicht näher untersucht wurden. Die wässrige Phase wurde mit 2-n. Salzsäure versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der Essigester-Lösung konnten 1,349 g der Oxy-Säure II als kristallisierter Rückstand isoliert werden. Eine Probe der Substanz schmolz nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 246–248°.

Anhydrid-acetat. 1,34 g rohe Δ^5 -3 β -Oxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure (II) wurden in 20 cm³ Pyridin gelöst, mit 10 cm³ Acetanhydrid versetzt und bei Zimmertemperatur 12 Stunden aufbewahrt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch bei 80° im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (1,517 g) erwies sich in den üblichen Lösungsmitteln als ausserordentlich schwer löslich. Aus viel Essigester lieferte er feine Nadeln, die bei 233–234° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch 2mal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend 2 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 240–241°.

$$[\alpha]_D^{19} = -2,4^\circ \quad (c = 0,589 \text{ in Chloroform})$$

3,562 mg Subst. gaben 9,781 mg CO₂ und 2,802 mg H₂O

C₄₄H₆₂O₇ Ber. C 75,18 H 8,89% Gef. C 74,94 H 8,81%

Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure (IIa). 1,5 g rohes Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäureanhydrid wurden in einem Gemisch von 100 cm³ Dioxan und 20 cm³ Wasser 17 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdünnen mit viel Essigester wurden der Lösung die sauren Anteile mit eisgekühlter Natriumcarbonat-Lösung entzogen. Die alkalische Lösung wurde mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Schicht lieferte nach dem Waschen und Trocknen 1,407 g rohe Acetoxy-säure IIa. Im Essigester verblieben 150 mg neutrale Anteile, die nach einer Wiederholung der Operation weitere 103 mg Acetoxy-säure IIa ergaben. Die vereinigten sauren Anteile lieferten aus Essigester 978 mg Nadeln vom Smp. 174–175°. Aus den Mutterlaugen konnten noch weitere 405 mg eines weniger reinen Produktes vom Smp. 170–172° isoliert werden. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Äther-Pentan umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 70° 48 Stunden getrocknet. Smp. 175–176°.

$$[\alpha]_D^{19} = +4,4^\circ \quad (c = 0,478 \text{ in Chloroform})$$

3,670 mg Subst. gaben 9,836 mg CO₂ und 2,898 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₄ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,14 H 8,84%

Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure-chlorid (V). 1,383 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-14-allo-17-iso-ätiocolensäure (IIa) wurden unter Eiskühlung mit 9 cm³ Thionylchlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht bei 0° aufbewahrt. Die Lösung wurde im Vakuum bei 20° eingedampft und der Rückstand durch mehrmaliges

¹) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, Helv. 29, 942 (1946).

Zusetzen von absolutem Benzol und Abdampfen im Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Das rohe Säurechlorid (1,416 g) kristallisierte in Nadeln und schmolz bei langsamem Erhitzen bei 203–210° unter Gelbfärbung; bei raschem Erhitzen lag der Schmelzpunkt unter 160°. Das Säurechlorid ist gut löslich in Benzol, weniger gut in Äther.

Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (IV). 1,416 g rohes Säurechlorid V wurden in 20 cm³ absolutem Benzol gelöst und bei 0° in eine Lösung von 2,73 g Diazomethan in 140 cm³ Äther eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0°, 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und anschliessend im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (1,608 g) wurde in Äther aufgenommen, die Lösung filtriert, eingeeengt und mit Pentan versetzt. Das ausgeschiedene amorphe Pulver schmolz bei 112–115° unter Zersetzung.

Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (VI). Das rohe Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (IV) wurde in 42 cm³ Methanol gelöst, mit 21 cm³ einer 5-proz. methanolischen Kalilauge versetzt und über Nacht bei 20° aufbewahrt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur auf ein kleines Volumen eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung lieferte nach Waschen, Trocknen und Eindampfen im Vakuum einen amorphen Rückstand, der, aus wenig Äther umgefällt, bei 113–122° unter Zersetzung schmolz. Das Produkt wurde roh weiterverarbeitet.

Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-acetoxy-14-allo-17-iso-pregnen (VII). Das rohe Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-diazo-14-allo-17-iso-pregnen (VI) wurde in 13 cm³ Eisessig eingetragen, die Lösung langsam auf 90° erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen, die Benzollösung unter Eiskühlung mit 2-n. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe, gelbe Rückstand (1,222 g) wurde durch Adsorption an 40 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II) gereinigt. Die Benzol-Äther- und Äther-Fractionen lieferten 853 mg des gesuchten 21-Acetoxyketons VII, das nach mehrmaligem Umfällen aus Essigester in Nadeln vom Smp. 192–194° (402 mg) kristallisierte. Zur Analyse wurde das Präparat noch 3mal aus Essigester umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 60 Stunden bei 85° getrocknet; Smp. 196–197°.

$$[\alpha]_D^{19} = -23,8^\circ \quad (c = 0,513 \text{ in Chloroform})$$

3,776 mg Subst. gaben 10,169 mg CO₂ und 3,066 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₄ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,49 H 9,09%

14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteron-acetat (IX). 130 mg Δ^5 -3 β -Oxy-20-keto-21-acetoxy-14-allo-17-iso-pregnen (VII) wurden mit 2,6 cm³ absolutem Aceton, 460 mg Aluminium-tert.-butylat, 4,1 cm³ Benzol und 2,6 cm³ Äther 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde mit Benzol verdünnt, die benzolische Lösung mit 2-n. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand (124 mg) wurde zur Reinigung an 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol 1:1 liessen sich 58 mg 14-Allo-17-iso-desoxy-corticosteronacetat (IX) neben 9 mg Ausgangsmaterial VII eluieren. Das Hauptprodukt, das in allen üblichen Lösungsmitteln ausserordentlich leicht löslich war, lieferte aus wenig Benzin (Kp. 100–110°) 39 mg Nadeln vom Smp. 136–137°. Zur Analyse wurde das Präparat noch 3mal aus Benzin umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 70° 24 Stunden getrocknet; Smp. 138°.

$$[\alpha]_D^{18} = +113,1^\circ \quad (c = 0,780 \text{ in Chloroform})$$

3,648 mg Subst. gaben 9,897 mg CO₂ und 2,803 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,03 H 8,53%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit zeigte ein Maximum bei 241 m μ (log ϵ = 4,23).

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

Zusammenfassung.

Es wird ein neues isomeres Desoxy-corticosteron-acetat beschrieben, das sich vom natürlichen Hormon durch *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D und durch Isomerie am Kohlenstoffatom 17 unterscheidet.

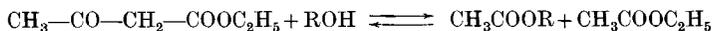
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

163. Nouvelles synthèses de la pseudo-ionone et de la pseudo-irone

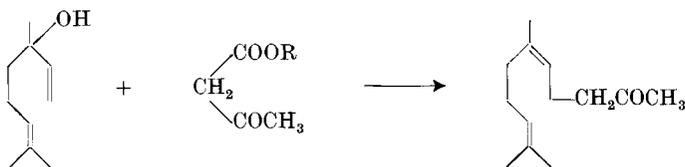
par Charles Tavel.

(8 X 48)¹⁾

En cherchant à acétyler certains alcools par le truchement de l'équilibre:

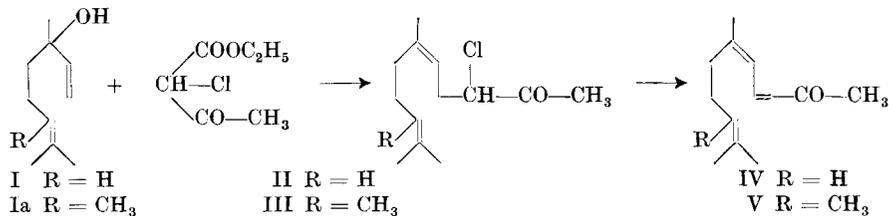


*Carroll*²⁾ découvrait fortuitement une réaction inattendue: le linalol chauffé avec l'ester acétylacétique en présence de faibles quantités d'un catalyseur alcalin fournissait, avec un rendement de 41%, de la dihydro-pseudo-ionone.



Il pouvait être intéressant, dans le cas de la synthèse de l'irone, de faire usage de cette réaction, à condition de réussir à créer la double liaison manquant en α - β .

Ceci s'est révélé possible par l'emploi, à la place d'ester acétylacétique, d' α -monochloracétylacétate d'éthyle. On obtient ainsi directement, partant du méthyl-linalol (Ia), l' α -monochloro-hydro-pseudo-irone (III), qui, traitée à la pyridine, livre la pseudo-irone (V).



¹⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert le 8 VI 50 par la rédaction à la demande du déposant, la Maison *Firmenich & Cie* (*Succrs de Chuit, Naef & Cie*), Genève.

²⁾ *M. F. Carroll*, Soc. 1940, 704.