

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

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

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 Umkrystallisieren aus Aceton bei 256—258°. Das Analysenpräparat wurde 5 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

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

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 Oxysäure (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.

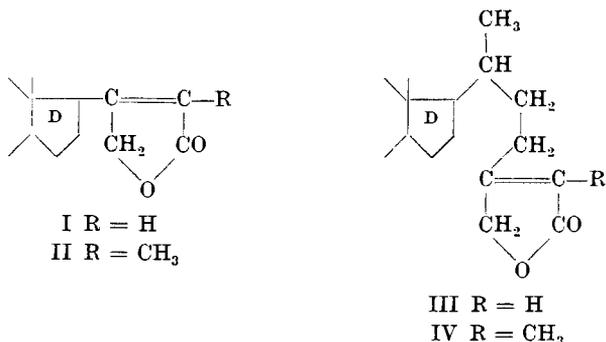
(29. VI. 44.)

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).

Lactonen (III) durch eine zusätzliche Substitution in α -Stellung des Lacton-Ringes unterscheiden (Typus II bzw. IV).



Derartige, in α -Stellung durch eine Methyl-Gruppe substituierte Butenolide sind leicht zugänglich, wenn an Stelle des bei den früheren Synthesen stets verwendeten Bromessigesters¹⁾ α -Brompropionsäure-ester auf die entsprechenden Ketol-acetate zur Einwirkung gebracht wird.

Es wurden in dieser Weise das β' -[Δ^5 -3 β -Oxy-ätiocholeryl-(17)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (vgl. II) und das β' -[Δ^5 -3 β -Oxy-norcholeryl-(23)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (vgl. IV) hergestellt. Die als Ausgangsmaterial für diese Umsetzungen dienenden Ketol-acetate waren bereits bekannt²⁾³⁾. Die Kondensation nach *Reformatsky* verlief glatt und mit guten Ausbeuten.

Das β' -[Δ^5 -3 β -Oxy-norcholeryl-(23)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (IV) sowie sein Acetat besitzen in Chloroform ungefähr die gleichen molaren resp. spez. Drehungen, wie die entsprechenden Verbindungen ohne α' -Methyl-Gruppe. Auf diese Tatsache ist in einer früheren⁴⁾ Mitteilung in einem etwas weiteren Rahmen bereits hingewiesen worden.

Beim β' -[Δ^5 -3 β -Oxy-ätiocholeryl-(17)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (II) scheint dagegen die zusätzliche Methyl-Gruppe des Lacton-Ringes einen deutlich merkbaren Einfluss auf die Drehung auszuüben, da hier die Lacton-Gruppe direkt am Asymmetrie-Zentrum C 17 sitzt.

Wie erwartet, zeigen die beiden neuen Lactone im Verhältnis zu den entsprechenden Verbindungen ohne Substitution in α' -Stellung eine gewisse Verschiebung der U.V.-Absorptionsmaxima nach längeren Wellenlängen. Diese bleibt mit etwa 5 m μ für eine zusätzliche Substitution am konjugierten System aber relativ geringfügig.

¹⁾ Vgl. *L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. 24, 76 (1941).*

²⁾ *T. Reichstein und C. Montigel, Helv. 22, 1219 (1939).*

³⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 25, 435 (1942).*

⁴⁾ *Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 750 (1944).*

Zu erwähnen ist ferner, dass die in α -Stellung ein zusätzliches Methyl tragenden Lactone im *Legal*-Test keine oder doch nur eine ganz schwache Rosafärbung geben. Bekanntlich verhalten sich auch die einfachen bekannten α, α -disubstituierten $\Delta^{\beta, \gamma}$ -Butenolide im *Legal*-Test negativ¹⁾. Unser Befund bestätigt demnach die Ansicht, dass für das Auftreten des *Legal*-Testes die Anwesenheit eines α -Wasserstoff-Atomes am Lacton-Ring notwendig ist²⁾.

Im Verhalten gegen alkalische Silber-diammin-Lösung (*Tollens*) sowie im *Knudson-Dresbach*-Test³⁾ zeigt sich dagegen zwischen den Lactonen mit Substitution in α -Stellung und den unsubstituierten kein wesentlicher Unterschied.

Über die physiologische Prüfung der beiden neuen Lactone wird später in grösserem Zusammenhange berichtet werden.

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

Experimenteller Teil⁴⁾.

β' -[Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätiocholenyl-(17)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha', \beta'}$ -butenolid.

Aus einem Ansatz von 9,0 g mit Jod aktivierten Zinkfiltern, 6,5 g Δ^5 -3 β ,21-Diacetoxy-20-keto-pregnen und 80 cm³ absolutem Benzol wurden zum Trocknen der Apparatur 5 cm³ Benzol abdestilliert. Darauf fügte man 18 g α -Brom-propionester, in 25 cm³ absolutem Dioxan⁵⁾ gelöst, zu und destillierte weitere 10 cm³ Benzol ab. Dabei setzte eine Reaktion ein, die ca. 15 Minuten dauerte. Anschliessend wurde noch $\frac{1}{2}$ Stunde bei einer Ölbadtemperatur von 135° am Rückfluss gekocht. Nun wurde mit absolutem Äthanol verdünnt, vom unverbrauchten Zink abgenutscht und dann das Reaktionsgemisch nach Zusatz von 25 cm³ konz. Salzsäure 2 Stunden sich selbst überlassen. Die Lösung wurde nun im Vakuum eingeeengt, das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers erhielt man 10,0 g Rohprodukt, das über Nacht mit 75 cm³ Acetanhydrid am Rückfluss gekocht wurde. Das nach dem Entfernen des Acetanhydrids im Vakuum verbleibende Produkt (10,5 g) wurde zur Reinigung an 250 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Benzol- und Äther-Eluate ergaben nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol 3,57 g einer in langen Spiessen krystallisierenden Verbindung vom Smp. 194—195°. Diese wurde noch dreimal aus Alkohol umkrystallisiert, wobei der Smp. auf 195,5—196,5° stieg. Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$[\alpha]_D^{20} = -59,2^{\circ}; -59,9^{\circ}; [M]_D^{20} = -244^{\circ}; -247^{\circ}$ ($c = 0,990; 1,142$ in Chloroform)

3,674 mg Subst. gaben 10,190 mg CO₂ und 2,950 mg H₂O

C₂₆H₃₆O₄ Ber. C 75,69 H 8,80%
Gef. „ 75,69 „ 8,98%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 227 m μ ($\log \epsilon = 4,35$) auf. Das Produkt zeigt im *Legal*-Test nur eine ganz schwache Rosafärbung.

¹⁾ W. A. Jacobs, A. Hoffmann und E. L. Gustus, J. Biol. Chem. **70**, 1 (1926).

²⁾ L. F. Fieser, The Chemistry of Natural Products related to Phenanthren, New York, 1936, S. 266.

³⁾ Vgl. R. Tschesche, Ergebnisse der Physiologie, **38**, 36 (1936).

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

⁵⁾ K. Hess und H. Frahm, B. **71**, 2629 (1938).

β' -[Δ^5 -3 β -Oxy-ätiocholeryl-(17)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid.

500 mg β' -[Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätiocholeryl-(17)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid wurden in 20 cm³ Dioxan gelöst und mit 7 cm³ 2-n. Salzsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nun wurde in der Wärme bis zur leichten Trübung mit Wasser versetzt. Beim Abkühlen schieden sich 425 mm lange farblose Nadeln vom Smp. 230—231° aus. Das Produkt wurde noch viermal aus Dioxan-Wasser umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 232—233° stieg, und anschliessend zur Analyse 48 Stunden im Hochvakuum bei 100° über Phosphorperoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = -72,0^{\circ}; -72,6^{\circ}; [M]_D^{20} = -266^{\circ}; -269^{\circ} \quad (c = 0,823; 0,902 \text{ in Chloroform})$$

3,811 mg Subst. gaben 10,890 mg CO₂ und 3,153 mg H₂O

$$\begin{array}{l} C_{24}H_{34}O_3 \quad \text{Ber. C } 77,80 \quad \text{H } 9,25\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 77,98 \quad \quad \text{„ } 9,26\% \end{array}$$

Das Produkt zeigt nur eine sehr schwache Färbung im *Legal*-Test.

β' -[Δ^5 -3 β -Acetoxy-nor-choleryl-(23)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid.

Analog der oben beschriebenen Umsetzung wurden 3,0 g Δ^5 -3 β ,25-Diacetoxy-24-keto-25-homo-cholen¹⁾ mit 4,5 g Zinkflittern und 9,0 g α -Brompropionester in Reaktion gebracht. Nach der Wasserabspaltung mit Acetanhydrid wurde das Rohprodukt an Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Man erhielt nach Umkrystallisieren aus Alkohol 1,05 g feine Nadeln vom Smp. 184—185°. Zur Analyse wurde 12 Stunden im Hochvakuum bei 80° über Phosphorperoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{14} = -41,6^{\circ}; [M]_D^{14} = -195^{\circ} \quad (c = 1,493 \text{ in Chloroform})$$

3,778 mg Subst. gaben 10,630 mg CO₂ und 3,222 mg H₂O

$$\begin{array}{l} C_{30}H_{44}O_4 \quad \text{Ber. C } 76,88 \quad \text{H } 9,46\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 76,78 \quad \quad \text{„ } 9,54\% \end{array}$$

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 222 m μ (log ϵ = 4,3) auf. Das Produkt verhält sich im *Legal*-Test negativ.

β' -[Δ^5 -3 β -Oxy-nor-choleryl-(23)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid.

Saure Verseifung von 260 mg β' -[Δ^5 -3 β -Acetoxy-nor-choleryl-(23)]- α' -methyl- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid mit Dioxan-Salzsäure ergab nach dem Krystallisieren aus Äthanol 210 mg feine Blättchen vom Smp. 217—218°. Zur Analyse wurde dreimal aus Alkohol umkrystallisiert und anschliessend 48 Stunden im Hochvakuum bei 80° über Phosphorperoxyd getrocknet.

$$[\alpha]_D^{14} = -43,8^{\circ}; [M]_D^{14} = -187^{\circ} \quad (c = 1,153 \text{ in Chloroform})$$

3,810 mg Subst. gaben 10,983 mg CO₂ und 3,419 mg H₂O

$$\begin{array}{l} C_{28}H_{42}O_3 \quad \text{Ber. C } 78,82 \quad \text{H } 9,92\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 78,67 \quad \quad \text{„ } 10,04\% \end{array}$$

Das Produkt verhält sich im *Legal*-Test negativ.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

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

¹⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 25, 437 (1942).