

### 37. Über Steroide und Sexualhormone.

(124. Mitteilung<sup>1)</sup>)

#### Steroid-Verbindungen vom Typus des $\alpha$ -Angelica-Lactons

von Pl. A. Plattner, H. Heusser und W. Oeschger.

(26. XII. 45.)

Das unter dem Namen  $\alpha$ -Angelica-Lacton (IX) bekannte Enol-lacton der Lävulinsäure zeigt, wie auch das isomere  $\beta$ -Angelica-Lacton (X), in mancher Hinsicht ein ähnliches chemisches Verhalten wie die Aglykone der Digitalis-Stoffe. Die beiden Lactone IX und X sind deshalb schon frühzeitig zum Vergleich mit den herzwirksamen Stoffen herangezogen worden. Nach neueren Untersuchungen<sup>2)</sup> kommt ihnen übrigens eine gewisse, wenn auch geringe Herzwirkung zu. Analog gebaute Butenolide, die am  $\gamma$ -Kohlenstoffatom an Stelle der Methyl-Gruppe einen Steroid-Rest tragen, sind bis heute nicht bekannt. Wir beschreiben hier die Synthese zweier solcher Lactone (IV und VII).

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-21-brom-pregnen (I) bzw. sein Acetat lieferten durch Umsetzung mit Natrium-malonester und nachfolgende Verseifung die [ $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-pregnenyl-(21)]-malonsäure (II). Trotz vielfacher Bemühungen gelang es uns nicht, diese Dicarbonsäure in analysenreiner Form zu erhalten, dagegen gibt der gut krystallisierte Dimethylester (IIa) stimmende Analysenwerte. Beim Schmelzen im Vakuum oder bei der Sublimation im Hochvakuum ging die Malonsäure (II) in die  $\gamma'$ -[ $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-ätio-chenyl-(17)]- $\gamma'$ -keto-buttersäure (III) über, die weiter durch Herstellung des Methylesters (IIIa) und des Acetyl-methylesters (IIIb) charakterisiert wurde. Beim Behandeln der Keto-buttersäure (III) mit einem Gemisch von Acetanhydrid und Acetylchlorid trat, unter gleichzeitiger Acetylierung der Hydroxyl-Gruppe in Stellung 3, Lactonisierung zum Butenolid (IV) ein. Da die Lacton-Gruppe in dieser Verbindung ausserordentlich leicht hydrolytisch aufgespalten wird, schlugen sämtliche Versuche zur Herstellung des 3-Oxy-lactons durch partielle Verseifung in 3-Stellung fehl. Unter sehr milden Bedingungen konnte keine Reaktion beobachtet werden; bei energischerer Behandlung des Butenolids (IV) mit Säuren oder Alkali wurde die Keto-buttersäure (III) zurückgebildet.

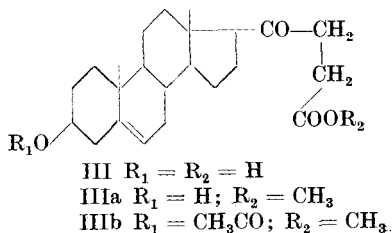
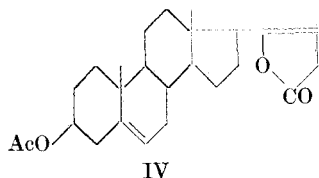
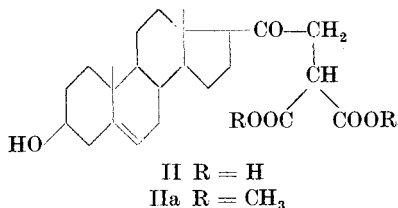
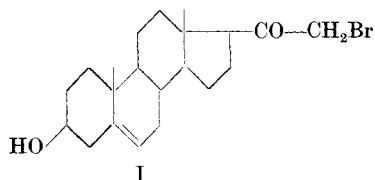
<sup>1)</sup> 123. Mitt. Helv. **29**, 248 (1946).

<sup>2)</sup> O. Kraye, R. Mendez, E. Moisset de Espanes und R. P. Linstead, J. Pharmacol. Exp. Therap. **74**, 372 (1942); K. K. Chen, F. A. Steldt, J. Fried und R. C. Elderfield, J. Pharmacol. Exp. Therap. **74**, 381 (1942).

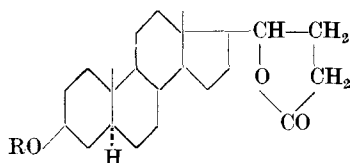
Aus Analogiegründen teilen wir der Verbindung die Formel IV eines  $\beta, \gamma$ -ungesättigten Lactons zu. Eine Verschiebung der Doppelbindung durch Erhitzen mit Triäthylamin, wie sie bei den Angelica-Lactonen beobachtet wurde<sup>1)</sup>, liess sich nicht erreichen.

Da eine Festlegung der Lage der Doppelbindung im Lacton-Ring der Verbindung IV durch die Anwesenheit einer zweiten Doppelbindung (5, 6) in der Molekel erschwert wird, haben wir auch das im Steroid-Kern gesättigte Butenolid (VII) hergestellt. Als Ausgangsmaterial verwendeten wir den Methylester (IIIa) der ungesättigten Ketosäure (III), dessen partielle Hydrierung am besten in Essigester bei Verwendung von Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator gelang. Der erhaltene gesättigte Methylester (Vb) wurde dann zur freien Säure (V) verseift. Hydrierung unter anderen Bedingungen führte zu Gemischen oder, bei Verwendung von Platin und Eisessig und vollständiger Hydrierung bis zum Stillstand, zum gesättigten Lacton (VI), von dem zur Charakterisierung noch das Acetat (VIa) hergestellt wurde.

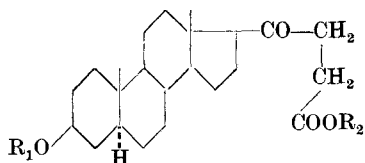
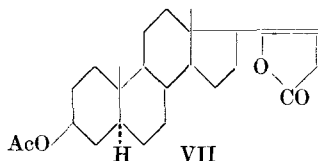
Die gesättigte Ketosäure (V) gab bei analoger Behandlung wie oben das acetylierte Lacton (VII). Dieses addiert Brom sehr rasch und ist demnach wohl als  $\beta, \gamma$ -ungesättigt anzusprechen. Bei der Ozonisierung des Lactons (VII) wurden nur saure Bestandteile gebildet, aus denen allerdings keine krystallisierten Produkte erhalten werden konnten. Dieser Befund spricht gegen eine semicyclische Lage der Doppelbindung (vgl. Formel VIII). Auch die U.V.-Absorptionsspektren der beiden Lactone (IV und VII) weisen auf das Vorliegen  $\beta, \gamma$ -ungesättigter Verbindungen hin. Das entsprechende experimentelle Material werden wir im Zusammenhang mit einer Untersuchung der Angelica-Lactone später bekannt geben.



<sup>1)</sup> J. Thiele, R. Tischbein und E. Lossow, A. **319**, 180 (1901).



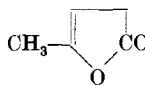
VI R = H

VIa R = CH<sub>3</sub>COV R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = HVa R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>CO; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>Vb R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

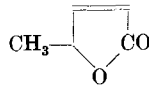
VII



VIII



IX



X

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

[ $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-pregnenyl-(21)]-malonsäure (II).

1,0 g Malonester, 75 mg pulverisiertes Natrium und 3 cm<sup>3</sup> absolutes Benzol wurden bis zur völligen Lösung des Natriums am Rückfluss gekocht. Zum erkalteten Ansatz wurden 1,14 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-21-brom-pregnen<sup>2)</sup> (I) in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol zugefügt. Nach 3-stündigem Kochen wurde mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 1,8 g gelbes Öl, war halogenfrei.

Das Rohprodukt wurde in 25 cm<sup>3</sup> 12-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss gekocht, das ausgeschiedene Kaliumsalz der Dicarbonsäure (II) (1,5 g) abgenutscht und mit Methanol und Äther gewaschen. Das Salz wurde durch Kochen mit 30 cm<sup>3</sup> 10-proz. wässriger Kalilauge gelöst und aus der siedenden Lösung die freie Säure durch Ansäuern ausgeschieden. Die aus Äther umkrystallisierte Dicarbonsäure (730 mg) zeigte einen Smp. von 243—245°. Aus den Mutterlaugen konnten weitere 100 mg der Säure (Smp. 241—243°) gewonnen werden.

Trotz wiederholten Umkrystallisierens aus Aceton-Pentan und Äthanol wurden bei der Verbrennung stets zu tiefe C-Werte gefunden. Smp. des reinsten Präparates: 245—246°.

$$[\alpha]_D^{16} = +34,0^{\circ} \quad (c = 0,64 \text{ in Feinsprit})$$

Dimethylester (IIa). Der mit Diazomethan hergestellte Dimethylester schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol bei 117°. Zur Analyse wurde das Präparat 10 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum geschmolzen.

3,533 mg Subst. gaben 9,084 mg CO<sub>2</sub> und 2,798 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 69,93 H 8,58%

Gef. „ 70,17 „ 8,86%

$$[\alpha]_D = +34,7^{\circ} \quad (c = 0,649 \text{ in Feinsprit})$$

$\gamma'$ -[ $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-ätio-cholenyl-(17)]- $\gamma'$ -keto-buttersäure (III).

2,0 g [ $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-20-keto-pregnenyl-(21)]-malonsäure (II) wurden im Wasserstrahlvakuum 15 Minuten auf 250—260° erhitzt. Die Schmelze liess sich durch Kochen mit

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>2)</sup> T. Reichstein und G. Fuchs, *Helv.* **23**, 658 (1940).

50 cm<sup>3</sup> 10-proz. methanolischer Kalilauge in Lösung bringen. Das aus der eingecengten Lösung beim Ansäuern anfallende Produkt wurde in Äther aufgenommen. Aus der gewaschenen ätherischen Lösung schieden sich beim Einengen 1,15 g der Säure in kristalliner Form aus. Smp. 241—242°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum sublimiert. Smp. 243—243,5°.

2,435 mg Subst. gaben 6,578 mg CO<sub>2</sub> und 1,987 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,72 „ 9,13%

$[\alpha]_D^{20} = +45,5^{\circ}$  ( $c = 0,435$  in Feinsprit)

Methylester (IIIa). Der mit Diazomethan bereitete Methylester schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren bei 117—118°. Zur Analyse wurde das Präparat 20 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum geschmolzen.

3,647 mg Subst. gaben 9,900 mg CO<sub>2</sub> und 3,069 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,19 H 9,34%

Gef. „ 74,08 „ 9,42%

$[\alpha]_D^{20} = +43,8^{\circ}$  ( $c = 0,395$  in Feinsprit)

Methylester-acetat (IIIb). Das durch Acetylierung des Methylesters mit Pyridin-Acetanhydrid hergestellte Derivat schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 142,5—143,5° und wurde zur Analyse 16 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,775 mg Subst. gaben 10,019 mg CO<sub>2</sub> und 2,961 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,52 H 8,90%

Gef. „ 72,43 „ 8,78%

$[\alpha]_D^{20} = +44,5^{\circ}$  ( $c = 0,392$  in Feinsprit)

$\gamma'$ -[ $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\beta'}$ -butenolid (IV).

1,40 g  $\gamma'$ -[ $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-ätio-cholenyl-(17)]- $\gamma'$ -keto-buttersäure wurden in einer zuge-schmolzenen Ampulle mit 4,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid, welches 0,1% Acetylchlorid enthielt, 1½ Stunden auf 100° erhitzt und anschliessend über Nacht bei -10° stehen gelassen. Dabei schieden sich kugelige Krystallkonglomerate aus. Diese wurden abgenutscht und aus Methanol umkrystallisiert. Ausbeute 890 mg vom Smp. 165—169°. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 172—175°.

Zur Analyse (a) wurde eine Probe dieses Präparates im Hochvakuum bei 155° sublimiert.

Eine weitere Probe wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten Petroläther-Benzol-Eluate lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Methanol in 50-proz. Ausbeute feine Nadeln vom Smp. 185—187°. Das Präparat wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet (Analyse b).

3,648 (a); 3,603 (b) mg Subst. gaben 10,072; 9,922 mg CO<sub>2</sub> und 2,863; 2,858 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 75,34 H 8,60%

Gef. „ 75,35; 75,15 „ 8,78; 8,88%

$[\alpha]_D^{16} = -40,1^{\circ}$  ( $c = 0,598$  in Feinsprit)

Verseifungs- und Umlagerungsversuche mit  $\gamma'$ -[ $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\beta'}$ -butenolid (IV).

Sämtliche Versuche, die Acetoxy-Gruppe in Stellung 3 des  $\beta,\gamma$ -Butenolids (IV) partiell zu verseifen, schlugen fehl. Bei der Behandlung des Lactons (IV) mit 6-proz. methanolischer Salzsäure bei 20° konnte als einheitliches Reaktionsprodukt der Keto-säure-methylester (IIIa) gefasst werden. In Dioxan-Salzsäure bei 20° reagierte das Lacton (IV) nicht. In Dioxan-Salzsäure bei 55° wurde neben der Ketosäure (III) nur Ausgangs-material isoliert. Auch Verseifungsversuche mit verdünntem Alkali führten nicht zum Ziel.

Bei der Behandlung des Lactons (IV) mit Triäthylamin im Einschlussrohr bei 90° wurde die Doppelbindung des Butenolid-Restes nicht verschoben. Es konnte nur unverändertes Ausgangsmaterial isoliert werden.

$\gamma'$ -[3 $\beta$ -Oxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]-butanolid (VI).

320 mg ungesättigte Ketosäure (III) vom Smp. 240—242° wurden in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 65 mg vorreduziertem Platinoxid bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme (2 Mol) hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung lieferte die Krystallisation des Rohproduktes aus Äther 305 mg feine Blättchen vom Smp. 242—244°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 210° sublimiert. Smp. 246—246,5°.

3,692 mg Subst. gaben 10,361 mg CO<sub>2</sub> und 3,264 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,62 H 10,07%

Gef. „ 76,58 „ 9,89%

$[\alpha]_D^{20} = -21,9^{\circ}$  ( $c = 0,433$  in Feinsprit)

Acetat (VIa). 20 mg Oxy-lacton (VI) wurden in 0,15 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid, das 0,1-proz. Acetylchlorid enthielt, eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Anschliessend wurde mit Wasser zersetzt, der Krystallbrei abgenutscht, aus Alkohol umkrystallisiert und zur Analyse ein Teil des Präparates im Hochvakuum bei 180° sublimiert. Smp. 203—204°.

3,729 mg Subst. gaben 10,174 mg CO<sub>2</sub> und 3,194 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,59 H 9,52%

Gef. „ 74,45 „ 9,58%

$[\alpha]_D^{20} = -23,0^{\circ}$  ( $c = 0,567$  in Feinsprit)

$\gamma'$ -[3 $\beta$ -Oxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\gamma'$ -keto-buttersäure (V).

250 mg der ungesättigten Ketosäure (III) vom Smp. 240—242° wurden in 45 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 40 mg vorhydriertem Platinoxid bis zur Aufnahme von 1,1 Mol Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Säure durch Zusatz von Wasser ausgefällt und abgenutscht. Durch anschliessendes häufiges Umkrystallisieren aus Äthanol-Äther wurde in schlechter Ausbeute die gesättigte Ketosäure (V) erhalten. Zur Analyse wurde die Säure im Hochvakuum bei 200° sublimiert. Smp. 252—254°<sup>1)</sup>.

2,292 mg Subst. gaben 6,162 mg CO<sub>2</sub> und 1,993 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,37 „ 9,73%

$[\alpha]_D^{20} = +67,1^{\circ}$  ( $c = 0,167$  in Feinsprit)

Methylester-acetat (Va) 350 mg des ungesättigten Acetoxy-methylesters (IIIb) wurden, wie die Säure (III) hydriert. Nach eingehender chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd krystallisierte die Substanz aus Alkohol in gut ausgebildeten Nadeln vom Smp. 120—122°. Das Präparat wurde zur Analyse 24 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,550 mg Subst. gaben 9,440 mg CO<sub>2</sub> und 2,972 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,19 H 9,32%

Gef. „ 72,56 „ 9,37%

$[\alpha]_D^{20} = +69,0^{\circ}$  ( $c = 0,560$  in Feinsprit)

Methylester (Vb). 460 mg ungesättigter Ketosäure-methylester (IIIa) wurden in 40 cm<sup>3</sup> Essigester mit 500 mg 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator bis zum völligen Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Vom Katalysator wurde abfiltriert

<sup>1)</sup> Wie dies zwischen  $\Delta^5$ -ungesättigten Verbindungen und den entsprechenden Derivaten der „allo“-Reihe häufig der Fall ist, gibt die Ketosäure III in der Mischprobe mit der Säure V keine Schmelzpunktniedrigung, jedoch zeigt der deutlich höhere Schmelzpunkt, dass kein Ausgangsmaterial vorliegt.

und das Rohprodukt aus Alkohol umkrystallisiert. Die Nadeln (400 mg) schmolzen bei 140—143°<sup>1)</sup>. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Alkohol umkrystallisiert und vor dem Verbrennen im Vakuum geschmolzen.

3,666 mg Subst. gaben 9,904 mg CO<sub>2</sub> und 3,189 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,80 H 9,81%

Gef. „ 73,72 „ 9,73%

$[\alpha]_D = +66,8^{\circ}$  ( $c = 0,494$  in Feinsprit)

Bei der alkalischen Verseifung des Methylesters wurde die bereits oben beschriebene Ketosäure (V) vom Smp. 252—254° erhalten.

$\gamma'$ -[3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta$ io-allo-cho lanyl-(17)]- $\Delta\gamma'\beta'$ -butenolid (VII).

310 mg der gesättigten Ketosäure (V) wurden wie die Säure (III) lactonisiert. Das Rohprodukt wurde viermal aus Methanol umkrystallisiert und zur Analyse im Hochvakuum bei 170° sublimiert. Smp. 195—197°.

3,786 mg Subst. gaben 10,399 mg CO<sub>2</sub> und 3,080 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,96 H 9,06%

Gef. „ 74,96 „ 9,10%

$[\alpha]_D^{20} = +31,1^{\circ}$  ( $c = 0,467$  in Feinsprit)

Die Ozonisation des Lactons (VII) lieferte nur saure Bestandteile, die jedoch auch nach Reacetylierung und Veresterung mit Diazomethan nicht zur Krystallisation gebracht werden konnten.

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

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

### 38. Recherches sur l'ozonation du cholestérol

par M. Berenstein, A. Georg et E. Briner.

(27 XII 45).

A la suite des travaux de *Harries* relatifs à l'action de l'ozone sur des corps organiques non saturés, plusieurs expérimentateurs ont eu recours à ce gaz en vue de reconnaître la présence de doubles liaisons dans le cholestérol et d'en déterminer le nombre. Les résultats auxquels ils sont parvenus marquant des différences assez grandes, il nous a paru intéressant et utile de reprendre l'étude de ce sujet, bien que, depuis lors, on ait établi — par des méthodes autres que l'ozonation — que la molécule de cholestérol comporte une seule double liaison. Ainsi le but principal de nos recherches a été d'élucider les causes des divergences auxquelles il vient d'être fait allusion et de préciser les conditions expérimentales qui conduisent à la production d'un ozonide normal.

<sup>1)</sup> Zeigt mit IIIb, das einen ähnlichen Schmelzpunkt besitzt, eine starke Schmelzpunktserniedrigung.