

175. Steroide und Sexualhormone

153. Mitteilung¹⁾.

Über einige Benzo-perhydro-cyclopenteno-phenanthren-Derivate

von L. Ruzicka, V. Prelog und J. Battegay.

(19. VI. 48.)

Vor kurzem wurde in unserem Laboratorium ein Verfahren ausgearbeitet, welches gestattet, aus α -Oxymethylen-ketonen durch Kondensation mit Aceton-dicarbonsäure-ester die substituierten Phenol-o,o'-dicarbonsäuren und daraus durch Decarboxylierung die entsprechenden Phenole zu gewinnen²⁾. Durch Anwendung dieses Verfahrens auf einige α -Oxymethylen-ketone der Steroid-Reihe haben wir nun mehrere Verbindungen hergestellt, in welchen ein zusätzlicher Benzol-Ring an das Steroid-Gerüst angegliedert ist. Die so erhaltenen, bisher unbekannten Benzo-perhydro-cyclopenteno-phenanthren-Derivate sollen auf ihre physiologische Wirksamkeit geprüft werden.

Das bekannte α -Oxymethylen-cholestanon³⁾ gab durch die Kondensation mit Aceton-dicarbonsäure-diäthylester den Diäthylester der [Benzo-1',2':2,3-cholestan]-ol-(4')-dicarbonsäure-(3',5') (I), aus welchem durch Verseifung die freie Dicarbonsäure II und daraus durch Decarboxylierung das [Benzo-1',2':2,3-cholestan]-ol-(4') (III) hergestellt werden konnte.

Als weitere Ausgangsprodukte dienten das Androstanol-(3 β)-on-(17), das $\Delta^{5,6}$ -Androstenol-(3 β)-on-(17) sowie das Oestron, aus welchen durch Umsetzung mit Äthyl-formiat und Natrium-methylat in Benzol⁴⁾ die bisher nicht oder nur unvollständig beschriebenen 16-Oxymethylen-Derivate IV, VI und VIII⁵⁾ gewonnen wurden. Durch Kondensation mit Aceton-dicarbonsäure-diäthylester und Verseifung und Decarboxylierung der nicht krystallinen Zwischenprodukte wurden daraus die Phenole V, VII mit [Benzo-1',2':16,17-androstan]-Gerüst und IX mit [Benzo-1',2':16,17-oestran]-Gerüst hergestellt. Das [Benzo-1',2':16,17- $\Delta^{5,6}$ -androsten]-diol-(3 β ,4') (VII)

Wir danken der CIBA Aktiengesellschaft in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ 152. Mitt. Helv. **31**, 1183 (1948). Aus Versehen wurde diese Abhandlung als 151 Mitt. bezeichnet. 151. Mitt. s. Helv. **31**, 1176 (1948).

²⁾ V. Prelog, O. Metzler und O. Jeger, Helv. **30**, 675 (1947); V. Prelog, L. Ruzicka und O. Metzler, Helv. **30**, 1883 (1947).

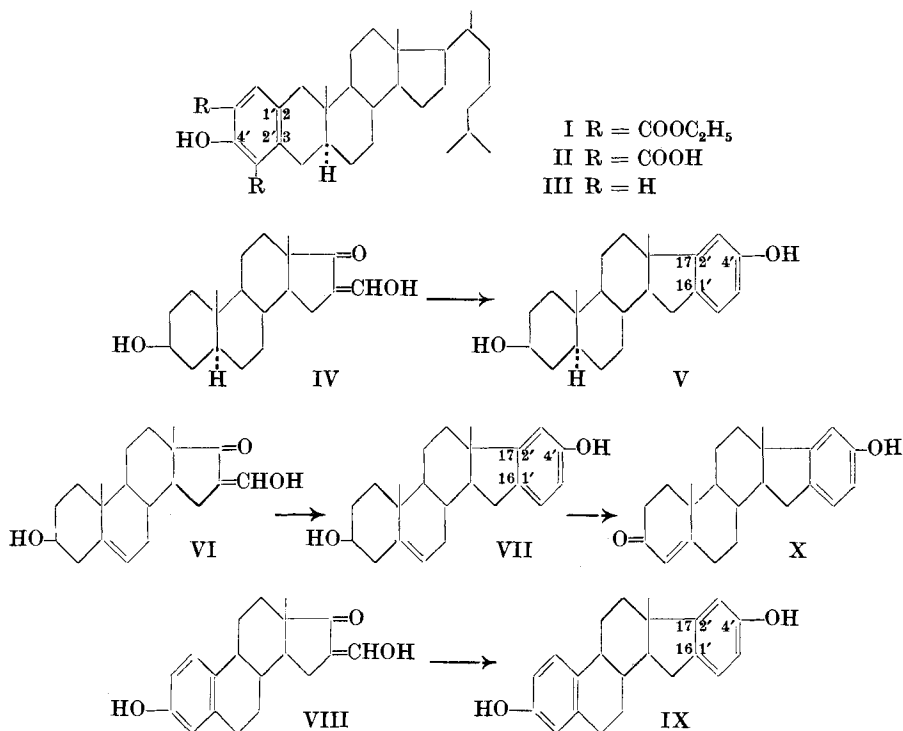
³⁾ E. T. Stiller und O. Rosenheim, Soc. **1938**, 357; M. W. Goldberg und H. Kirchstetter, Helv. **26**, 299 (1943).

⁴⁾ A. L. Wilds und C. Djerassi, Am. Soc. **68**, 1717 (1946).

⁵⁾ Vgl. Schweiz. Pat. 211.292 der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

führten wir durch Oxydation nach *Oppenauer* in das α, β -ungesättigte Keton-phenol X über.

Bisher waren nur monocyclische α -Oxymethylen-ketone mit Aceton-dicarbonsäure-ester kondensiert worden. Die oben angeführten Beispiele zeigen, dass sich das Verfahren auch zur Synthese komplizierterer, polycyclischer Phenole eignet.



Experimenteller Teil¹⁾.

α -Oxymethylen-cholestanon-(3)²⁾.

Zu einer Suspension von 2,8 g bei 130° im Hochvakuum getrocknetem, krystall-alkoholfreiem Natrium-methylat in 200 cm³ absolutem Benzol und 10 cm³ absolutem Äthyl-formiat³⁾ gab man eine Lösung von 10 g Cholestanon-(3)⁴⁾ in 90 cm³ Benzol und erhitze das Gemisch 15 Minuten im Ölbad unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wurden weitere 10 cm³ Äthyl-formiat zugegeben und das Gemisch nochmals 15 Minuten erhitzt. Das mit Eis und verdünnter Salzsäure zersetzte Reaktionsgemisch schüttelte man mit Äther aus. Der Rückstand nach dem Eindampfen der mit Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten, ätherischen Auszüge wurde aus Chloroform-Alkohol umkrySTALLISIERT. Smp. 179–180°, Ausbeute 6,9 g.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung mit dem *Hilger*-Quarzspektrographen aufgenommen.

²⁾ Vgl. *M. W. Goldberg* und *H. Kirchensteiner*, *Helv.* **26**, 299 (1943).

³⁾ Vgl. *Org. Syntheses*, Coll. Vol. **2**, 6, 180 (1944).

⁴⁾ Hergestellt nach *W. F. Bruce*, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. **2**, 139 (1944).

[Benzo-1', 2':2, 3-cholestan]-ol-(4')-dicarbonsäure-(3', 5').

Diäthylester (I). Eine Lösung von 0,305 g Natrium in 115 cm³ absolutem Alkohol wurde mit 2,8 g Aceton-dicarbonsäure-diäthylester und 5,0 g feingepulvertem α -Oxymethylen-cholestanon-(3) versetzt und das Gemisch zwei Stunden im Ölbad unter Rückfluss erhitzt. Nach kurzer Zeit löste sich das α -Oxymethylen-cholestanon-(3) auf, und nach etwa 10 Minuten begannen sich gelbe Krystalle aus der Lösung auszuscheiden. Nach dem Abkühlen wurde das krystalline Reaktionsprodukt abgesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen; Smp. 293—294°, Ausbeute 4,21 g. 4,0 g dieses Produktes wurden unter Erwärmen in 100 cm³ Alkohol unter Zugabe von etwas Eisessig gelöst. Nach dem Abkühlen krystallisierten 3,0 g schwach gelblicher Nadeln vom Smp. 120—121°. Aus den Mutterlaugen konnten weitere 0,24 g der gleichen Verbindung erhalten werden. Zur Analyse wurde 5-mal aus Alkohol umgelöst und bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{23} = +57^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,78 \text{ in Chloroform})$$

3,692 mg Subst. gaben 10,331 mg CO₂ und 3,205 mg H₂O

3,890 mg Subst. verbr. 4,086 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃-Lösung

C₃₇H₅₆O₅ Ber. C 76,51 H 9,72 C₂H₅O 15,52%

Gef. „ 76,36 „ 9,71 „ 15,77%

Das Absorptionsspektrum im U.V. zeigte ein Absorptionsmaximum bei 320 m μ (log ϵ = 3,8).

Freie Säure (II). 0,60 g Diäthylester in 50 cm³ Methanol wurden 24 Stunden mit 18 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss verseift. Das Verseifungsgemisch wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausgefallene Säure abfiltriert. Aus 0,54 g Rohprodukt erhielten wir durch einmaliges Umlösen aus Aceton 0,41 mg der krystallinen Säure, welche zur Analyse viermal aus Aceton umgelöst und bei 120° im Hochvakuum getrocknet wurde; Smp. 250—251°.

$$[\alpha]_D^{25} = +69^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,70 \text{ in Chloroform})$$

3,671 mg Subst. gaben 10,156 mg CO₂ und 3,012 mg H₂O

C₃₃H₄₈O₅ Ber. C 75,53 H 9,22%

Gef. „ 75,50 „ 9,18%

Das Absorptionsmaximum lag bei 320 m μ (log ϵ = 3,75).

[Benzo-1', 2':2, 3-cholestan]-ol-(4') (III).

1,45 g der Dicarbonsäure II wurden in einem Nitratbad mit 8 cm³ frisch destilliertem Chinolin etwa ½ Stunde auf 210—235° erhitzt. Das Decarboxylierungsprodukt wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Den nach dem Eindampfen der ätherischen Auszüge zurückgebliebenen Rückstand sublimierte man im Hochvakuum. Bei 140° gingen 1,15 g eines fast farblosen Sublimates über, welches in Chloroform gelöst und durch 25 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) filtriert wurde. Im ersten (250 cm³) Eluat befand sich eine kleine Menge eines braunen Öls, während die späteren Fraktionen 1 g einer krystallinen Verbindung enthielten, welche zur Analyse fünfmal aus Aceton-Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 170° sublimiert wurde; Smp. 191 bis 192°.

$$[\alpha]_D^{23} = +65^{\circ} (\pm 3^{\circ}) \quad (c = 0,60 \text{ in Chloroform})$$

3,746 mg Subst. gaben 11,710 mg CO₂ und 3,699 mg H₂O

C₃₁H₄₈O Ber. C 85,36 H 11,08%

Gef. „ 85,31 „ 11,05%

Das Absorptionsspektrum zeigt ein Absorptionsmaximum bei 285 m μ (log ϵ = 3,5).

16-Oxymethylen-androstanol-(3 β)-on-(17) (IV).

Eine Suspension von 1,7 g krystallalkoholfreiem Natriummethylat in 50 cm³ absolutem Benzol wurde mit einer Lösung von 30 cm³ absolutem Äthyl-formiat und 5 g Androstanol-(3 β)-on-(17) zuerst ½ Stunde stehengelassen und dann 1 Stunde unter Rück-

fluss erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch zersetzte man mit Eis und schüttelte mit Äther aus. Das α -Oxymethylen-keton wurde aus der alkalischen, wässrigen Lösung unter Eiskühlung mit konzentrierter Salzsäure gefällt. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung in kalter 5-proz. Kalilauge gelöst und mit Salzsäure gefällt; Ausbeute 4,43 g. Nach Umlösen aus Alkohol und dreimaliger Sublimierung im Hochvakuum schmolz die Verbindung bei 223,5—225,5° (Zers., Hochvakuum).

$$[\alpha]_D^{15} = +15^\circ (\pm 8^\circ) \quad (c = 0,265 \text{ in Feinsprit})$$

3,566 mg Subst. gaben 9,889 mg CO₂ und 3,094 mg H₂O

C ₂₀ H ₃₀ O ₃	Ber. C 75,42	H 9,50%
	Gef. „ 75,68	„ 9,70%

Das Absorptionsmaximum im U.V. liegt bei 270 m μ (log ϵ = 3,9).

p-Nitranil. Das durch kurzes Erwärmen einer konzentrierten Lösung von p-Nitranilin und 16-Oxymethylen-androstanol-(3 β)-on-(17) in Eisessig hergestellte Derivat schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Eisessig-Wasser bei 275° (Zers., Hochvakuum). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 140° getrocknet.

3,672 mg Subst. gaben 9,548 mg CO₂ und 2,592 mg H₂O

C ₂₆ H ₃₄ O ₄ N ₂	Ber. C 71,20	H 7,81%
	Gef. „ 70,96	„ 7,90%

[Benzo-1', 2':16, 17-androstan]-diol-(3 β , 4') (V).

2,0 g 16-Oxymethylen-androstanol-(3 β)-on-(17) wurden mit 1,28 g Aceton-dicarbon-säure-diäthylester und einer Lösung von 0,260 g Kalium in 12 cm³ absolutem Alkohol 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch versetzte man mit Wasser und verdünnter Salzsäure und schüttelte die ausgefallene, farblose Fällung mit Äther aus. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers wurde in Chloroform gelöst und über 130 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) filtriert. Mit Chloroform und Chloroform-Methanol liessen sich 1,97 g eines farblosen Syrups eluieren, welcher nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte und sofort weiter verarbeitet wurde.

1,90 g des erwähnten, syrupartigen Produktes wurden 35 Stunden mit 70 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss verseift. Die auf übliche Weise erhaltenen und durch Umfällen aus Kaliumhydrogencarbonat-Lösung mit verdünnter Salzsäure gereinigten sauren Verseifungsprodukte wogen 0,87 g.

0,80 g dieser Säuren wurden in 5,5 cm³ frisch destilliertem Chinolin 20 Minuten auf 220° erhitzt, wobei eine lebhaft Kohlendioxyd-Entwicklung stattfand. Durch kurzes Erhitzen auf 235° wurde die Reaktion beendet. Das Decarboxylierungsprodukt nahm man in Äther auf, schüttelte zur Entfernung des Chinolins gründlich mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser aus und dampfte den Äther ab. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und über 25 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) filtriert. Die vereinigten Chloroform- und Chloroform-Methanol-(100:1)-Elate gaben beim Eindampfen und Sublimieren im Hochvakuum 0,31 g eines gelblichen Produktes, welches zur Analyse aus Aceton umkrystallisiert und nochmals im Hochvakuum sublimiert wurde; Smp. 232—233°.

$$[\alpha]_D^{17} = +27^\circ (\pm 4^\circ) \quad (c = 0,452 \text{ in Feinsprit})$$

3,907 mg Subst. gaben 11,642 mg CO₂ und 3,318 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₂ O ₂	Ber. C 81,13	H 9,47%
	Gef. „ 81,32	„ 9,50%

Das Absorptionsspektrum zeigte im U.V. ein für Phenole typisches Absorptionsmaximum bei 280 m μ (log ϵ = 3,5).

Aus 40 mg der reinen Verbindung wurde durch Acetylierung mit 0,14 cm³ Acetanhydrid und 0,14 cm³ absolutem Pyridin bei Zimmertemperatur das Diacetat hergestellt, welches zur Analyse zweimal aus Alkohol umkrystallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurde; Smp. 156—156,5°.

3,680 mg Subst. gaben 10,292 mg CO₂ und 2,842 mg H₂O

C ₂₇ H ₃₆ O ₄	Ber. C 76,38	H 8,55%
	Gef. „, 76,32	„, 8,64%

Das Absorptionsmaximum im U.V. lag bei 270 mμ (log ε = 3,3).

16-Oxymethylen-Δ^{5,6}-androsthenol-(3 β)-on-(17) (VI).

Aus 5,0 g Δ^{5,6}-Androsthenol-(3 β)-on-(17)-acetat wurden auf analoge Weise, wie bei der entsprechenden gesättigten Verbindung beschrieben, 4,35 g des rohen 16-Oxymethylen-Δ^{5,6}-androsthenol-(3 β)-ons-(17) erhalten, welches man zur Analyse aus Alkohol umkrystallisierte und im Hochvakuum sublimierte; Smp. 238—239° (Zers.).

$[\alpha]_D^{11} = -58^0 (\pm 3^0)$ (c = 0,75 in Feinsprit)

4,149 mg Subst. gaben 11,515 mg CO₂ und 3,328 mg H₂O

C ₂₆ H ₂₈ O ₃	Ber. C 75,91	H 8,92%
	Gef. „, 75,74	„, 8,98%

Das Absorptionsmaximum im U.V. lag bei 265 mμ (log ε = 3,9).

Das p-Nitranil bildete aus Eisessig-Wasser orangefarbene Nadelchen, welche bei 264° (Zers., Hochvakuum) schmolzen. Zur Analyse wurde bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

3,978 mg Subst. gaben 10,430 mg CO₂ und 2,574 mg H₂O

C ₂₆ H ₃₂ O ₄ N ₂	Ber. C 71,53	H 7,39%
	Gef. „, 71,55	„, 7,24%

[Benzo-1', 2':16, 17-Δ^{5,6}-androsthen]-diol-(3 β, 4') (VII).

Die Reaktionen wurden auf analoge Weise wie bei der entsprechenden gesättigten Verbindung ausgeführt.

Aus 3,6 g 16-Oxymethylen-Δ^{5,6}-androsthenol-(3 β)-on-(17) wurden durch Kondensation mit 2,3 g Aceton-dicarbonssäure-diäthylester mit einer Lösung von 0,29 g Natrium in 7 cm³ absolutem Alkohol 3,85 g des nicht krystallinen Phenol-dicarbonssäure-diäthylesters erhalten. Dieser gab nach Verseifung und chromatographischer Reinigung 1,98 g der freien Phenol-dicarbonssäure, welche ebenfalls nicht krystallin war. Durch Decarboxylierung wurden daraus 0,62 g des aus Aceton in farblosen, glänzenden Nadeln krystallisierenden Phenols vom Smp. 246—247° gewonnen.

$[\alpha]_D^{18} = -54,5^0 (\pm 3^0)$ (c = 0,596 in Feinsprit)

3,600 mg Subst. gaben 10,744 mg CO₂ und 2,828 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₀ O ₂	Ber. C 81,61	H 8,93%
	Gef. „, 81,45	„, 8,79%

Das Absorptionsmaximum im U.V. liegt bei 280 mμ (log ε = 3,6).

Das Diacetat wurde zur Analyse zweimal aus Alkohol umgelöst und im Hochvakuum sublimiert.

3,672 mg Subst. gaben 10,327 mg CO₂ und 2,663 mg H₂O

C ₂₇ H ₃₄ O ₄	Ber. C 76,74	H 8,11%
	Gef. „, 76,75	„, 8,12%

Das Absorptionsmaximum im U.V. liegt bei 270 mμ (log ε = 3,3).

[Benzo-1', 2':16, 17-Δ^{4,5}-androsthen]-ol-(4')-on-(3) (X).

0,20 g [Benzo-1', 2':16, 17-Δ^{5,6}-androsthen]-diol-(3 β, 4') wurden mit 2 cm³ frisch destilliertem Cyclohexan und etwa 50 mg Aluminium-isopropylat in 10 cm³ absolutem Toluol 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit 2 cm³ einer konzentrierten Kalium-natrium-tartrat-Lösung versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Durch Ausschütteln mit Äther erhielt man aus dem Kolbenrückstand 0,20 g einer farblosen, krystallinen Verbindung, welche zur Analyse mehrmals aus Alkohol umgelöst und im Hochvakuum sublimiert wurde; Smp. 270—271°.

$$[\alpha]_D^{20} = +97^0 (\pm 3^0) \quad (c = 0,762 \text{ in Feinsprit})$$

3,923 mg Subst. gaben 11,774 mg CO₂ und 2,920 mg H₂O

C₂₃H₂₈O₂ Ber. C 82,10 H 8,39%

Gef. „ 81,90 „ 8,33%

Das Absorptionsspektrum im U.V. zeigte drei Absorptionsmaxima: 240 mμ (log ε = 4,4); 280 mμ (log ε = 3,6) und 320 mμ (log ε = 2,1).

16-Oxymethylen-oestron (VIII).

Aus 0,50 g Oestron wurde auf übliche Weise durch Kondensation mit 5 cm³ Äthylformiat und 0,47 g krystalllösungsmittelfreiem Natrium-methylat in 50 cm³ absolutem Benzol 0,38 g 16-Oxy-methylen-oestron gewonnen. Zur Analyse wurde mehrere Male im Hochvakuum sublimiert; Smp. 228—229°.

$$[\alpha]_D^{20} = +127^0 (\pm 3^0) \quad (c = 0,64 \text{ in Feinsprit})$$

3,535 mg Subst. gaben 9,910 mg CO₂ und 2,337 mg H₂O

C₁₉H₂₂O₃ Ber. C 76,48 H 7,43%

Gef. „ 76,50 „ 7,40%

Das Absorptionsmaximum im U.V. lag bei 270 mμ (log ε = 4,1).

Das aus Eisessig-Wasser in gelben Krystallen erhaltene p-Nitranil des 16-Oxy-methylen-oestrone schmolz bei 304—305° (Zers., Hochvakuum). Es wurde zur Analyse bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,892 mg Subst. gaben 10,266 mg CO₂ und 2,180 mg H₂O

C₂₅H₂₈O₄N₂ Ber. C 71,75 H 6,26%

Gef. „ 71,98 „ 6,27%

[Benzo-1', 2':16, 17-Δ^{1,3,5}-oestratrien]-diol-(3, 4') (IX).

Aus 0,455 g 16-Oxymethylen-oestron wurden nach der bei den Androstan-Derivaten angegebenen Vorschrift 0,187 mg des krystallinen Endproduktes erhalten, welches aus Chloroform in farblosen Nadeln vom Smp. 204—204,5° krystallisierte.

$$[\alpha]_D^{20} = +91^0 (\pm 4^0) \quad (c = 0,486 \text{ in Feinsprit})$$

2,056 mg Subst. gaben 6,200 mg CO₂ und 1,382 mg H₂O

C₂₂H₂₄O₂ Ber. C 82,46 H 7,55%

Gef. „ 82,29 „ 7,52%

Die Verbindung besitzt ein Absorptionsmaximum im U.V. bei 280 mμ (log ε = 3,8).

Das Diacetat erhielt man durch Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur. Es wurde zur Analyse aus Alkohol umgelöst und im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_D^{21} = +75^0 (\pm 6^0) \quad (c = 0,342 \text{ in Feinsprit})$$

3,959 mg Subst. gaben 11,158 mg CO₂ und 2,406 mg H₂O

C₂₆H₂₈O₄ Ber. C 77,20 H 6,98%

Gef. „ 76,97 „ 6,81%

Das Absorptionsmaximum des Diacetates liegt bei 270 mμ (log ε = 3,5).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Hr. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Durch Kondensation von Aceton-dicarbonsäure-ester mit α-Oxy-methylen-Derivaten der Steroid-ketone und Decarboxylierung der entstandenen Phenol-o,o'-dicarbonsäuren wurden einige Phenole hergestellt, in welchen ein zusätzlicher Benzolring an das Steroid-Gerüst angelagert ist.

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