

feine Nadeln vom Smp. 126—127°, die zur Analyse 12 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und vor dem Verbrennen im Vakuum geschmolzen wurden.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36,0^{\circ} \quad (c = 1,146 \text{ in Chloroform})$$

3,766; 3,755 mg Subst. gaben 9,945; 9,897 mg CO<sub>2</sub> und 2,938; 2,935 mg H<sub>2</sub>O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 72,08 \quad \text{H } 8,71\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{72,07; } 71,93 \quad \quad \text{8,73; } 8,74\% \end{array}$$

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 243 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,05) und die Keton-Bande bei 310 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 1,8) auf. Vgl. Fig. A., Kurve 3, Helv. **29**, 475 (1946).

Hydrierung von  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-*allo*-pregnen (VII).

100 mg  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-*allo*-pregnen (VII) wurden mit 150 mg 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in 15 cm<sup>3</sup> Feinsprit hydriert. Schon nach 3 Minuten war die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff verbraucht. Der nach dem Verdampfen des Feinsprits verbleibende Rückstand lieferte, aus Methanol umkrystallisiert, 90 mg feine Nadeln vom Smp. 147,5—150°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend 24 Stunden im Hochvakuum bei 105° getrocknet. Smp. 151—153°. Die Substanz erwies sich in allen ihren Eigenschaften mit 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-*allo*-pregnan (VIII)<sup>1)</sup> als identisch.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +88,3^{\circ} \quad (c = 1,081 \text{ in Chloroform})$$

3,646 mg Subst. gaben 9,555 mg CO<sub>2</sub> und 2,969 mg H<sub>2</sub>O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 71,73 \quad \text{H } 9,15\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{71,51} \quad \quad \text{9,11\%} \end{array}$$

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

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

## 67. Über Steroide und Sexualhormone.

(126. Mitteilung<sup>2)</sup>)

### Die Einwirkung von N-Brom-succinimid auf digitaloide Aglykone

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser.

(12. II. 46.)

Bei der energischen Hydrolyse von Gitoxin<sup>3)</sup> oder Oleandrin<sup>4)</sup> mit Mineralsäuren wird unter Spaltung der Glykosid-Bindung und gleichzeitiger zweimaliger Wasserabspaltung als hauptsächlichstes Reaktionsprodukt ein dreifach ungesättigtes Lacton, das Dianhydrogitoxigenin (IV) gebildet. Das U.V.-Absorptionsspektrum dieser Verbindung weist ein Maximum bei 340 m $\mu$ <sup>5)</sup> auf. Wir haben nun vor

<sup>1)</sup> T. Reichstein und J. v. Eeuw, Helv. **22**, 1209 (1939); Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und A. Fürst, Helv. **26**, 2274 (1943).

<sup>2)</sup> 125. Mitt. Helv. **29**, 468 (1946).

<sup>3)</sup> M. Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmak. **112**, 261 (1926); C. **1926**, II, 771.

<sup>4)</sup> A. Windaus und U. Westphal, Nachr. Ges. Wiss. Gött. **1925**, 78; W. Neumann, B. **70**, 1547 (1937).

<sup>5)</sup> R. Tschesche, B. **70**, 1554 (1937).

kurzem ein bei der Einwirkung von Brom-succinimid auf  $\Delta^{20,22}$ - $3\beta$ -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (V) in geringer Ausbeute erhaltenes Lacton beschrieben<sup>1)</sup>, das mit seinem U.V.-Absorptionsmaximum bei  $273\text{ m}\mu$ , zwischen Dianhydro-gitoxigenin und den einfach ungesättigten digitaloiden Lactonen (I;  $\lambda_{\text{max}} = 220\text{ m}\mu$ )<sup>2)</sup> steht. Diesem Lacton wurde die Formel III zugewiesen.

Um einerseits einen Beweis für die angenommene Konstitutionsformel (III) zu erhalten und anderseits zu einem Ausgangsmaterial für Synthesen von dem Dianhydro-gitoxigenin entsprechenden dreifach ungesättigten Lactonen (vgl. Formel IV) zu gelangen, haben wir die Einwirkung von Brom-succinimid auf ungesättigte Lactone vom Typus I untersucht. Obwohl ein tertiär gebundenes Wasserstoffatom nach den Angaben der Literatur nur schwer mit Brom-succinimid reagieren soll<sup>3)</sup>, verlief in diesem Falle die Reaktion ohne Schwierigkeiten, besonders wenn sie entsprechend den Angaben von *K. Miescher* und Mitarbeitern unter Belichtung durchgeführt wurde.

Nach Bromierung mit Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff und nachfolgender Bromwasserstoffabspaltung durch Kochen mit Pyridin wurde aus dem einfach ungesättigten Lacton (I) das doppelt ungesättigte Lacton (III) in einer Ausbeute von 63% erhalten. Im U.V.-Absorptionsspektrum wies aber das Präparat neben der erwarteten Bande bei  $273\text{ m}\mu$  noch ein zweites Maximum mit geringerer Intensität bei  $338\text{ m}\mu$  auf (Fig. A, Kurve 1). Dieses zweite Maximum wird, wie wir nachweisen konnten, durch die Anwesenheit kleiner Mengen (ca. 2%) des dreifach ungesättigten Lactons (IV) hervorgerufen, welches sich durch Umkrystallisieren, Chromatographieren und Sublimieren nicht vollständig entfernen liess. Über die Synthese dieses Lactons werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Da das durch Einwirkung von Brom-succinimid hergestellte Präparat von III sich, wie erwähnt, im U.V.-Spektrum etwas vom früher erhaltenen doppelt ungesättigten Lacton unterschied, so haben wir noch eine zweite Synthese des letzteren durchgeführt. Diese ging von  $\Delta^{16,3\beta,21}$ -Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (II)<sup>4)</sup> aus, das in bekannter Weise<sup>5)</sup> mit Bromessigester und Zink nach *Reformatsky* umgesetzt wurde. Die Ausbeute an III betrug auf diesem Wege 26%. Das Präparat weist, wie erwartet, im U.V.-Absorptionsspektrum nur ein Maximum bei  $273\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,4$ ) auf (Fig. A, Kurve 2) und ist im übrigen mit den beiden auf anderem Wege

<sup>1)</sup> *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. 28, 1360 (1945).*

<sup>2)</sup> Vgl. *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. 25, 79 (1942).*

<sup>3)</sup> Vgl. *K. Ziegler, A. Späth, E. Schauf, W. Schumann und E. Winkelmann, A. 551, 80 (1942); Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. 28, 1252 (1945).*

<sup>4)</sup> *Pl. A. Plattner, H. Heusser und E. Angliker, Helv. 29, 468 (1946).*

<sup>5)</sup> *L. Ruzicka und Mitarbeiter, Helv. 25, 79, 435 (1942); 27, 186, 988 (1944).*

erhaltenen Verbindungen identisch. Die saure Verseifung des acetylierten Aglykons (III) in Dioxan-Salzsäure führte zum  $\beta'$ -[ $\Delta^{16,3\beta}$ -Oxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (IIIa).

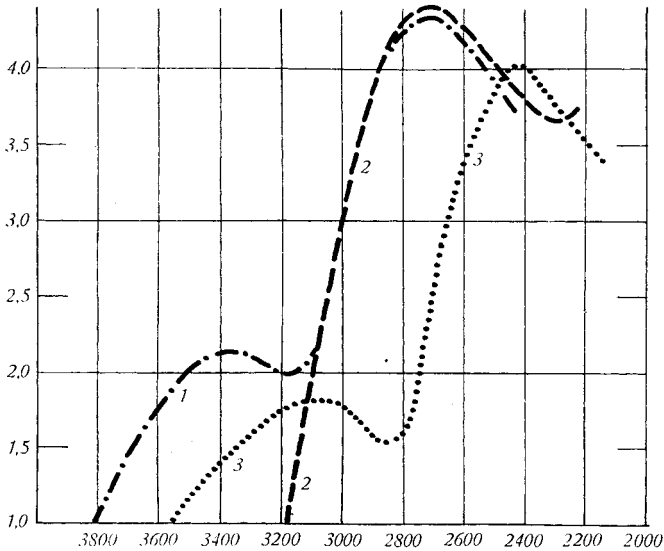
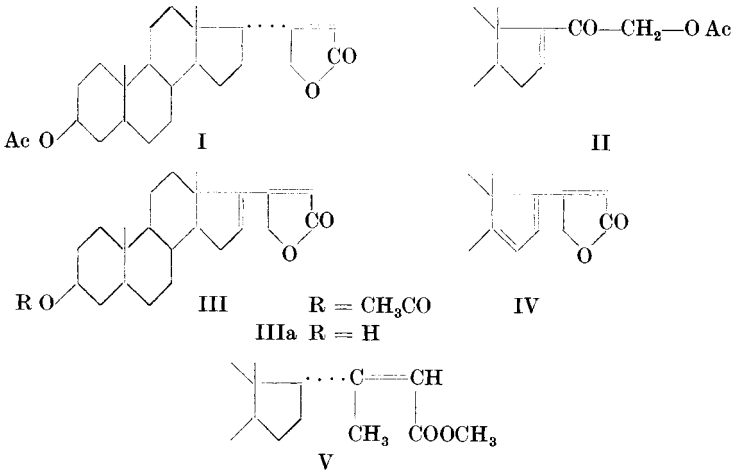


Fig. A.

- Kurve 1:  $\beta'$ -[ $\Delta^{16,3\beta}$ -Acetoxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III); aus der Bromierung des Lactons (I) mit Bromsuccinimid.
- Kurve 2: Gleiches Lacton (III) durch Einwirkung von Bromessigester auf das Ketonacetat (II) erhalten.
- Kurve 3:  $\Delta^{16,3\beta,21}$ -Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (II).



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

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

$\beta'$ -[3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid<sup>2)</sup> (I).

4,9 g 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnan<sup>3)</sup> wurden mit 3,84 g Zink und 5,89 g (= 3 Äquiv.) Bromessigester in der mehrfach beschriebenen Weise<sup>2)</sup> umgesetzt. Nach dem Behandeln der Rohprodukte mit Acetanhydrid und nachträglicher Reinigung durch Adsorption an Aluminiumoxyd wurden nach Krystallisation aus Aceton-Benzin 1,29 g des gesuchten Lactons vom Smp. 191,5—192,5<sup>0</sup> erhalten. Aus den Mutterlaugen krystallisierten noch weitere 500 mg des gleichen Produktes mit einem Smp. von 189—190,5<sup>0</sup> aus. Ausbeute 38%.

$\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III)<sup>3)</sup>.

1,32 g  $\beta'$ -[3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (I) wurden in 15 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff mit 600 mg Brom-succinimid (98-proz.) unter Belichtung am Rückfluss gekocht. Nach 20 Minuten war die Reaktion beendet. Nun wurde vom Succinimid abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der krystalline Rückstand wurde darauf zuerst 2 Stunden in 30 cm<sup>3</sup> Pyridin, anschliessend weitere 10 Minuten nach Zusatz von 20 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen zur Trockne im Vakuum wurde der krystalline Rückstand in einem Gemisch von Essigester-Äther aufgenommen, mit 2-n. Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, mit wenig Tierkohle versetzt und durch Aluminiumoxyd filtriert. Es wurde so ein krystallines Präparat (1,19 g) erhalten, das zweimal aus Chloroform-Essigester umkrystallisiert 560 mg schwach gelbe Nadeln vom Smp. 235—238<sup>0</sup> lieferte. Die Mutterlaugen ergaben nach chromatographischer Reinigung noch weitere 270 mg des gleichen Produktes. Zur Analyse wurde das Präparat zweimal im Hochvakuum bei 210<sup>0</sup> sublimiert.

$[\alpha]_D^{23,24} = +37,2^0$ ;  $+36,6^0$  ( $c = 0,918$ ; 0,440 in Chloroform)

3,710 mg Subst. gaben 10,225 mg CO<sub>2</sub> und 2,889 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. „ 75,21 „ 8,71%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist zwei Maxima bei 273 m $\mu$  und 338 m $\mu$  auf; log  $\epsilon = 4,20$  bzw. 2,42 (Kurve 1).

$\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III) aus  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (II)<sup>4)</sup>.

Die Umsetzung von 460 mg  $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-allo-pregnen (II)<sup>4)</sup> mit 750 mg Bromessigester und 650 mg Zinkfällern in einem Gemisch von 10 cm<sup>3</sup> Benzol und 5 cm<sup>3</sup> Dioxan lieferte, nach üblicher Aufarbeitung<sup>2)</sup> und Reinigung des Rohproduktes durch Adsorption an Aluminiumoxyd, 120 mg des weiter oben beschriebenen Lactons (III). Dieses wurde zweimal aus Chloroform-Alkohol umkrystallisiert und schmolz dann bei 236—238<sup>0</sup>. Die Substanz ist identisch mit den Verbindungen, die durch Bromierung von  $\Delta^{20,22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (V)<sup>3)</sup> oder  $\beta'$ -[3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (I)<sup>5)</sup> mit Brom-succinimid erhalten wurden. Das U.V.-Absorptionsspektrum weist ein Maximum bei 273 m $\mu$ , log  $\epsilon = 4,4$ , auf.

$\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Oxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (IIIa).

80 mg  $\beta'$ -[ $\Delta^{16}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (III), gelöst in 20 cm<sup>3</sup> Dioxan, wurden mit 7 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt.

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

<sup>2)</sup> L. Ruzicka und Mitarbeiter, Helv. **25**, 79, 435 (1942); **27**, 186, 988 (1944).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **28**, 1360 (1945).

<sup>4)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser und E. Angliker, Helv. **29**, 468 (1946).

<sup>5)</sup> Beschrieben in dieser Arbeit.

Anschließend wurde die Lösung im Vakuum auf das halbe Volumen eingengt und bei Siedehitze bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Die nach dem Erkalten der Lösung ausgeschiedenen Nadeln (70 mg) wurden dreimal aus Aceton-Benzin umkrystallisiert und zur Analyse 16 Stunden bei 85° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 235—237°.

$$[\alpha]_D^{24}; 23^\circ = +30,5^\circ; +32,1^\circ \quad (c = 0,604; 0,876 \text{ in Chloroform})$$

3,742 mg Subst. gaben 10,609 mg CO<sub>2</sub> und 3,058 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,48	H 9,05%
	Gef. „ 77,37	„ 9,14%

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

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

## 68. Über Steroide und Sexualhormone.

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

### Herstellung des $\beta$ -(cis-p-Oxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolids

von E. Hardegger, H. Heusser und F. Blank.

(12. II. 46.)

Die in der Überschrift genannte Verbindung (V) ist ein Stereoisomeres des vor kurzem beschriebenen<sup>2)</sup>  $\beta$ -(trans-p-Oxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolids (II). Beide Verbindungen (II und V) wurden als Modelle für vergleichende Untersuchungen mit den Herzgiften der Digitalis-Strophanthus-Gruppe synthetisiert. Wie die letzteren, besitzen die Präparate (II und V) einen für die Wirksamkeit der natürlichen Herzgifte als notwendig erachteten  $\alpha, \beta$ -ungesättigten, 5-gliedrigen Lacton-Ring, dessen  $\beta$ -C-Atom mit einem alicyclischen Ring verbunden ist. Das die freie Hydroxyl-Gruppe tragende C-Atom des alicyclischen Ringes ist in (II) und (V), wie das für die Herzgifte charakteristische *hydroxylierte* C-Atom 14, durch eine Kette von drei C-Atomen vom Lacton-Ring getrennt.

Von den Modellverbindungen (II und V) besitzt (V) mit cis-Stellung von Lacton-Ring und freier Oxy-Gruppe erhöhtes Interesse, da auch in den natürlichen Herzgiften die cis-Anordnung dieser beiden Substituenten als gesichert angesehen werden kann<sup>3)</sup>.

Die Herstellung des cis-Lactons (V) gelang, wie aus dem Formelschema ersichtlich ist, auf zwei voneinander unabhängigen Wegen aus (IV) bzw. (II). Die Umsetzung des Ketol-acetats (I) nach *Reformatski* führte zum  $\beta$ -substituierten  $\beta$ -Oxy-butyrolacton (IVa). Für

<sup>1)</sup> 126. Mitt. Helv. **29**, 473 (1946).

<sup>2)</sup> E. Hardegger, Pl. A. Platner und F. Blank, Helv. **27**, 793 (1944).

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. W. A. Jacobs und E. L. Gustus, J. Biol. Chem. **74**, 811 (1927).