

143. Über Steroide und Sexualhormone.

(132. Mitteilung¹).

Herstellung weiterer Modell-Lactone für digitaloide Aglucone

von E. Hardegger.

(27. VI. 46.)

Bei der vor kurzem²) beschriebenen Herstellung des β -(cis-p-Oxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolids wurde als Nebenprodukt das zweifach ungesättigte Lacton (I) erhalten. Die Verbindung (I) erwies sich als ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Gewinnung der β -substituierten Butenolide (II, III, IV, V), von denen drei in kristallisierter Form isoliert wurden³).

Die Oxydation von (I) mit Osmiumtetroxyd führte in fast quantitativer Ausbeute zu zwei isomeren Verbindungen $C_{10}H_{14}O_4$, deren Diacetate sich chromatographisch leicht trennen liessen. Die getrennten Diacetate besitzen ein gleichartiges U.V.-Absorptionsspektrum (λ_{\max} 218 m μ , $\log \epsilon = 4,0$), welches erwartungsgemäss den α, β -ungesättigten Lacton-Ring anzeigt. Auf Grund ihrer Entstehungsweise dürften den beiden Diacetaten die Strukturformeln (IIa) und (IIIa) mit cis-Anordnung der Acetoxy-Gruppen zukommen. Es ist bemerkenswert, dass das in überwiegender Menge (ca. 80% der Oxydationsprodukte) gebildete Diacetat vom Smp. 95° an Aluminiumoxyd schwächer adsorbiert wird, als das bei 116° schmelzende Diacetat (ca. 20% der Oxydationsprodukte) gleicher Bruttozusammensetzung. Das Verhalten der Diacetate (IIa) und (IIIa) bei der Adsorption an Aluminiumoxyd sowie Betrachtungen an Kalottenmodellen von (II, IIa, III, IIIa) lassen es aussichtslos erscheinen, aus dem Vergleich physikalischer Konstanten der Dioxy- bzw. Diacetoxy-lactone, der einen Verbindung die cis-cis-Form (II)⁴) bzw. trans-trans-Form (III)⁵) zuzuordnen.

Zur Herstellung der cis-trans-Diacetoxy-lactone (IV) und (V) wurde (I) mit Benzopersäure oxydiert. Entgegen den Erfahrungen an (IIa) und (IIIa) trat bei der chromatographischen Fraktionierung der flüssigen Oxido-Verbindungen kein erkennbarer Trennungseffekt ein. Die in verschiedene Fraktionen aufgeteilten Oxydationsprodukte wurden zur Aufspaltung des Oxydringes mit Acetanhydrid be-

¹) 131. Mitt., Helv. **29**, 949 (1946).

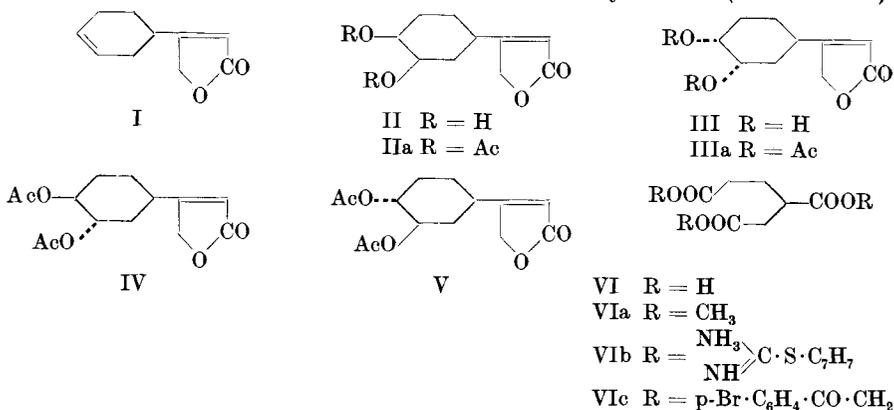
²) E. Hardegger, H. Heusser und F. Blank, Helv. **29**, 477 (1946).

³) Die Reindarstellung des vierten Butenolids (IV bzw. V) konnte wegen Mangel an Substanz nicht zu Ende geführt werden.

⁴) Als β -(cis-m,cis-p-Dioxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid zu bezeichnen.

⁵) Als β -(trans-m,trans-p-Dioxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid zu bezeichnen.

handelt. Aus den getrennt mit Acetanhydrid behandelten Fraktionen konnte nur ein krystallisiertes Diacetoxy-lacton (IV¹) bzw. V²) isoliert werden. Die nicht krystallisierten Mutterlaugen³), die bei der Verbrennung ebenfalls auf C₁₄H₁₈O₆ stimmende C,H-Werte gaben, enthielten voraussichtlich das vierte Diacetoxy-lacton (V bzw. IV).



Die drei Acetoxy-lactone (IIa, IIIa und IV bzw. V) gaben in den Mischproben starke Schmelzpunktserniedrigungen. Durch saure Verseifung wurden aus (IIa) und (IIIa) die krystallisierten, in Wasser leicht löslichen Dioxy-lactone (II) und (III) erhalten, die mit Acetanhydrid-Pyridin bzw. Acetanhydrid-Acetylchlorid wieder in die Diacetate (IIa) und (IIIa) zurückgeführt werden konnten. Hingegen gelang es nicht, beim Abbau von kleinen Mengen (II bzw. III) die Tricarbonsäure (VI) zu fassen, womit die den Lactonen (I, II, III, (IV, V) zugeschriebenen Strukturformeln streng bewiesen wären. Die vor Beginn der Abbauversuche als Vergleichssubstanz synthetisch hergestellte Säure (VI) wurde durch die Derivate (VIa, VIb und VIc) charakterisiert.

Bei allen in dieser Arbeit beschriebenen Lactonen fiel der *Legal*-Test positiv aus.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der Dioxy-lactone (II) und (III) soll später berichtet werden.

Der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁴).

β -(m,p-Diacetoxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolide (IIa) und (IIIa) aus (I).

Zu 1,64 g Cyclohexenyl-butenolid (I) in 90 cm³ absolutem Äther wurden 2,5 g Osmiumtetroxyd gegeben. Die klare Lösung trübte sich nach wenigen Minuten. Der Ansatz wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann im Vakuum

¹) Als β -(trans-m, cis-p-Diacetoxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid zu bezeichnen.

²) Als β -(cis-m, trans-p-Diacetoxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid zu bezeichnen.

³) Vgl. Fussnote 3, S. 1195.

⁴) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

vom Äther befreit. Der in 30 cm³ Methanol aufgenommene Rückstand wurde mit einer Lösung von 4 g Na₂SO₃ in 18 cm³ Wasser und 6 cm³ 40-proz. NaHSO₃-Lösung versetzt und umgeschüttelt. Die Zersetzung des Osmiumsäure-esters erfolgte schon nach wenigen Sekunden unter Abscheidung des schwarzen Na₂O₈(SO₃)₃. Nach 30 Minuten wurde mit 50 cm³ Methanol versetzt und durch „Hyflo Supercel“ filtriert. Das zur Trockne eingedampfte Filtrat wurde mit je 10 cm³ Methanol dreimal ausgekocht. Die mit Methanol extrahierten Anteile wurden mit 2 cm³ Ac₂O und einigen Tropfen Acetylchlorid über Nacht bei 20° gehalten. Dann wurde das Acetylierungsgemisch im Vakuum eingedampft. Der in Äther aufgenommene Rückstand wurde neutral gewaschen. Er wog 2,24 g. Bei der chromatographischen Trennung der neutralen Anteile an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) wurde mit Benzol in mehreren Fraktionen ein Diacetat C₁₄H₁₈O₆ vom Smp. 95° isoliert. Zur Analyse wurde das aus Essigester-Petroläther in langen Nadeln kristallisierende Präparat (1,8 g) im Hochvakuum bei 170° destilliert.

3,742 mg Subst. gaben 8,165 mg CO₂ und 2,143 mg H₂O
 C₁₄H₁₈O₆ Ber. C 59,56 H 6,43%
 Gef. „ 59,55 „ 6,41%

Aus den folgenden, mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen wurden nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Essigester-Petroläther 250 mg eines isomeren Diacetats C₁₄H₁₈O₆ vom Smp. 116° erhalten. Das in Körnern kristallisierende Präparat wurde zur Analyse bei 150° im Hochvakuum destilliert.

3,737 mg Subst. gaben 8,138 mg CO₂ und 2,137 mg H₂O
 C₁₄H₁₈O₆ Ber. C 59,56 H 6,43%
 Gef. „ 59,43 „ 6,40%

In der Mischprobe gaben die beiden bei 95° und bei 116° schmelzenden Diacetate C₁₄H₁₈O₆ eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Der *Legal*-Test verlief mit beiden Präparaten positiv.

β -(m,p-Dioxy-cyclohexyl)-A ^{α} -butenolide (II) und (III) aus (IIa) und (IIIa)

1,8 g Diacetoxy-cyclohexyl-butenolid vom Smp. 95° und 35 cm³ 6-proz. methanolische Salzsäure wurden 24 Stunden bei 20° stehen gelassen und dann im Hochvakuum zur Trockne eingedampft. Das an 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) adsorbierte Dioxy-lacton wurde mit Äther-Chloroform aus der Säule herausgewaschen. Das mehrmals aus Methanol-Essigester kristallisierte und 32 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknete Präparat schmolz bei 126—127°. Das Analysenpräparat wurde vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,814 mg Subst. gaben 8,425 mg CO₂ und 2,444 mg H₂O
 C₁₀H₁₄O₄ Ber. C 60,59 H 7,12%
 Gef. „ 60,29 „ 7,18%

Aus dem bei 116° schmelzenden Diacetat C₁₄H₁₈O₆ wurde auf gleiche Weise das bei 104—105° schmelzende Dioxy-butenolid erhalten. Das Präparat wurde wie oben getrocknet und vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,692 mg Subst. gaben 8,185 mg CO₂ und 2,399 mg H₂O
 C₁₀H₁₄O₄ Ber. C 60,59 H 7,12%
 Gef. „ 60,50 „ 7,27%

Die beiden Dioxy-butenolide (II und III) gaben in der Mischprobe miteinander und mit jedem der beiden Diacetoxybutenolide (IIa und IIIa) eine starke Schmelzpunktserniedrigung. (II) und (III) sind in Wasser leicht löslich; sie geben einen positiven *Legal*-Test.

Acetylierung: Die beiden Dioxy-butenolide mit dem Smp. 126° bzw. 105° wurden bei Zimmertemperatur mit Ac₂O und einigen Tropfen Acetylchlorid oder besser mit Pyridin und Ac₂O wieder in die zugehörigen bei 95° bzw. 116° schmelzenden Diacetate umgewandelt.

β -(m,p-Diacetoxy-cyclohexyl)- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolid (IV) bzw. (V).

455 mg Cyclohexenyl-butenolid (I) wurden mit 7 cm³ 0,4175-m. Benzopersäure in Chloroform 16 Stunden bei -10° und 8 Stunden bei 20° im Dunkeln stehen gelassen. Nach Zugabe von 1 cm³ 1-n. KJ-Lösung zum Oxydationsgemisch wurde das ausgeschiedene Jod mit 3,0 cm³ 0,1-n. Thiosulfat entfernt. Nach Zugabe von Essigester wurden die Oxydationsprodukte dreimal mit KHCO₃-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wog 560 mg. Er wurde chromatographisch in mehrere Fraktionen zerlegt. Die einzelnen Fraktionen wurden mit Ac₂O (total 2 cm³) je 3 Stunden gekocht oder nach *E. Knoevenagel*¹⁾ mit Ac₂O + 1% FeCl₃ 24 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Ac₂O im Vakuum — bzw. vorangegangenen Abstumpfen des FeCl₃ mit krystallisiertem Natriumacetat — und üblicher Aufarbeitung wogen die Neutralkörper insgesamt 610 mg. Die mit Essigester-Petroläther aus den einzelnen Fraktionen erhaltenen Krystalle schmolzen bei $100-101^{\circ}$. Sie gaben in der Mischprobe untereinander keine und mit den Diacetoxy-butenoliden (IIa) und (IIIa) eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Das Analysenpräparat wurde bei 170° im Hochvakuum destilliert.

3,698 mg Subst. gaben 8,064 mg CO₂ und 2,142 mg H₂O
 C₁₄H₁₈O₆ Ber. C 59,56 H 6,43%
 Gef. „ 59,51 „ 6,48%

Die bei der Behandlung mit Essigester-Petroläther nicht krystallisierenden Mutterlaugen²⁾ wurden zur Analyse bei 180° im Hochvakuum destilliert.

3,927 mg Subst. gaben 8,558 mg CO₂ und 2,269 mg H₂O
 C₁₄H₁₈O₆ Ber. C 59,56 H 6,43%
 Gef. „ 59,47 „ 6,46%

Beide Präparate gaben einen positiven *Legal*-Test.

Derivate der Tricarbonensäure (VI)³⁾.

Die aus 1,2,2,4-Butantetracarbonsäure-tetra-äthylester durch alkalische Verseifung und Decarboxylierung bereitete 1,2,4-Butantricarbonsäure wurde über den mit Diazomethan hergestellten Trimethylester (VIa) (Sdp. $110-114^{\circ}$, 0,2 mm) gereinigt.

3,606 mg Subst. gaben 6,823 mg CO₂ und 2,250 mg H₂O
 C₁₀H₁₆O₆ Ber. C 51,72 H 6,94%
 Gef. „ 51,63 „ 6,98%

Die aus dem Trimethylester hergestellte Säure (VI) schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei $123-123,5^{\circ}$.

Tris-benzylthiuroniumsalz (VIb). Das aus Alkohol-Wasser umkrystallisierte Salz schmolz bei 161° . Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei 20° und 0,01 mm getrocknet.

3,810 mg Subst. gaben 7,332 mg CO₂ und 2,001 mg H₂O
 C₃₁H₄₀O₆N₆S₃·H₂O Ber. C 52,57 H 5,96%
 Gef. „ 52,52 „ 5,88%

Tris-p-bromphenacylester. Das aus Alkohol umkrystallisierte und 20 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknete Analysenpräparat schmolz bei $143-144^{\circ}$.

3,894 mg Subst. gaben 6,786 mg CO₂ und 1,107 mg H₂O
 C₃₁H₂₅O₉Br₃ Ber. C 47,66 H 3,23%
 Gef. „ 47,56 „ 3,18%

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

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

¹⁾ A. 402, 111 (1913).

²⁾ Auch diese Fraktionen krystallisieren nachträglich teilweise; doch war wegen Mangel an Substanz eine Reinigung nicht mehr durchzuführen.

³⁾ Mitbearbeitet von den HH. *M. Senti*, *J. Kopp* und *H. Hirsbrunner*.