

22. Über Steroide und Sexualhormone.

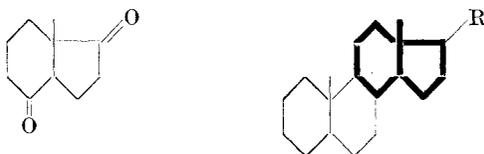
(135. Mitteilung¹⁾)

Versuche zur Herstellung von 8-Methyl-hydrindan-1,4-dion²⁾

von M. W. Goldberg, F. Hunziker, J. R. Billeter und H. R. Rosenberg.

(29. X. 46.)

Das 8-Methyl-hydrindan-1,4-dion besteht aus einem bicyclischen System mit angularer Methylgruppe, wie es in den Ringen C und D der Steroide vorliegt:



Die Versuche zur Herstellung des 8-Methyl-hydrindan-1,4-dions wurden deshalb von uns im Hinblick auf synthetische Arbeiten in der Steroid-Reihe unternommen. Die vorliegenden Untersuchungen wurden aus äußeren Gründen 1939 abgebrochen und seither nicht mehr fortgesetzt. Im folgenden sind die bisher erzielten Ergebnisse³⁾ kurz zusammengestellt. Der Gang der Versuche ist aus dem Formelschema (I—IX) ersichtlich.

Die Herstellung des schon bekannten Oxal-adipinesters⁴⁾ (I) wurde durch die Anwendung von Kaliumäthylat an Stelle von Natriumäthylat als Kondensationsmittel in der Ausbeute verbessert.

Mit Platin und Wasserstoff wurde der Keto-ester (II) fast quantitativ zum Oxy-ester (IV) hydriert.

Um sicher zu gehen, dass bei der energischen Reduktion des 1-Oxy-2-methyl-pentan-1,2,5-tricarbonsäure-triäthylesters (IV) mit konz. Jodwasserstoffsäure und Phosphor zur Tricarbonsäure (Va) keine Umlagerung eintrat, reduzierten wir auf analogem Wegen den α,α -Dimethyl-äpfelsäure-ester (VI) zu der eindeutig identifizierten α,α -Dimethyl-bernsteinsäure. Wie zu erwarten war, ist in den beiden Tricarbonsäure-estern (IV) und (V) je eine Estergruppe schwer ver-seifbar.

¹⁾ 134. Mitt. Helv. **29**, 2023 (1946).

²⁾ Vgl. dazu C. D. Nenitzescu und E. Cioranescu, B. **75**, 1765 (1942).

³⁾ F. Hunziker, Diss. E.T.H. Zürich 1939; H. R. Rosenberg, Diss. E.T.H. Zürich 1936.

⁴⁾ Literaturzitate im experimentellen Teil.

*D. K. Banerjee*¹⁾ auf anderem Wege hergestellt und ebenfalls der Esterkondensation mit Natrium in Benzol unterworfen. Dabei entstand in unseren und in *Banerjee's*¹⁾ Versuchen ziemlich einheitlich eine Verbindung der Bruttozusammensetzung $C_{13}H_{20}O_5$, für welche die drei angegebenen Strukturformeln (VIIa—c) in Betracht zu ziehen sind. Wir haben die Konstitution dieser Verbindung nicht näher untersucht²⁾, sondern sie in Form ihrer Natriumverbindung mit β -Chlorpropionsäure-ester zum Keto-tricarbonsäure-ester (VIIIa bis VIIIc) kondensiert, aus dem bei der Verseifung unter gleichzeitiger Decarboxylierung die bei 118° scharf schmelzende Ketodicarbonsäure (IX a—c) $C_{11}H_{16}O_5$ erhalten wurde. Zahlreiche Ansätze, den Diäthylester dieser Säure zu cyclisieren³⁾, verliefen erfolglos⁴⁾. Es war uns deshalb nicht möglich, bei den Verbindungen VII, VIII und IX eine Entscheidung zugunsten einer der vorgeschlagenen Strukturformeln a, b oder c zu treffen.

Der CIBA Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Oxal-adipinester (I)⁶⁾. 19,5 g Kalium, 23 g absoluter Alkohol und 300 cm³ absoluter Äther wurden 20 Stunden gekocht. Dann wurden unter Kühlung 74 g trockener Oxalsäure-diäthylester und darauf 101 g Adipinsäure-diäthylester zuge tropft. Nach einstündigem Kochen entstand eine klare Lösung der Kaliumverbindung des Oxal-adipinesters (I). Die Kaliumverbindung wurde nach Zugabe von mehr Äther mit Eiswasser ausgeschüttelt und die wässerigen Anteile mit frischem Äther gewaschen. Beim Ansäuern der vereinigten wässerigen Auszüge fiel der Oxal-adipinester (I) als Öl aus. Er wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers im Vakuum bei 20° blieben 111 g (73% der Theorie) Oxal-adipinester als rötliches Öl zurück. In mehreren Ansätzen bewegten sich die Ausbeuten an I zwischen 65—85% der Theorie.

1-Oxo-2-methyl-pentan-1,2,5-tricarbonsäure-triäthylester (II).

111 g Oxal-adipinester (I) wurden mit Kaliumäthylat aus 14,3 g Kalium und 16,7 g absolutem Alkohol in 300 cm³ absolutem Äther umgesetzt. Nachdem sich unter Erwärmen die Kaliumverbindung von I gebildet hatte, wurde der Äther im Vakuum bei 29° entfernt. Der Rückstand, ein zähes, rotbraunes Öl, wurde mit 105 g Methyljodid 48 Stunden gekocht, wobei sich Kaliumjodid abschied. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, mit eiskalter 2-n. Natronlauge und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Im Hochvakuum destillierte das Präparat als leicht grünlich gefärbtes Öl bei 156—158°. Die Ausbeute an II betrug in verschiedenen Ansätzen je 70—80 g.

$$n_D^{22} = 1,446$$

4,227 mg Subst. gaben 8,84 mg CO₂ und 2,95 mg H₂O

3,443 mg Subst. gaben 7,661 mg AgJ

$C_{15}H_{24}O_7$ Ber. C 56,95 H 7,65 3 OC₂H₅ 42,73%
Gef. „ 57,07 „ 7,81 „ 42,68%

¹⁾ C. 1941, I. 2392; die Originalarbeit, J. Indian Chem. Soc. 17, 453 (1940), war uns nicht zugänglich.

²⁾ Die von *D. K. Banerjee* (l. c.) in Aussicht gestellte Konstitutionsaufklärung von VII ist bis heute nicht erschienen.

³⁾ Das gewünschte 8-Methyl-hydrindan-1,4-dion hätte aus IXa entstehen sollen.

⁴⁾ *F. Hunziker*, Diss. E.T.H. Zürich, 1939.

⁵⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert; die Siedepunkte sind nicht korrigiert.

⁶⁾ Vgl. *F. Adickes*, B. 58, 211 (1925); *H. Gault*, Bl. [4] 11, 382 (1912); *W. Wislicenus* und *A. Schwanhäusser*, A. 297, 110 (1897); *L. S. Dedussenko*, C. 1931, I, 1444.

1-Methoxy-4-oxy-5-methyl-octan-4,5,8-tricarbonsäure-triäthylester (III)¹⁾.

Zu 4,53 g II wurde bei 0° unter Rühren die *Grignard*'sche Verbindung aus 3 g 3-Methoxy-propyl-jodid-(1)²⁾ und 0,35 g Magnesium in 8 cm³ absolutem Äther tropfenweise zugegeben. Es entstand eine gelbe Fällung. Nun wurde der Ansatz 15 Stunden bei 20° stehen gelassen und dann unter Rühren 1 Stunde gekocht. Nach Zugabe von verdünnter Schwefelsäure und Äther wurde das Präparat mit eiskalter 1-n. Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Die Destillation im Hochvakuum gab 0,70 g tiefsiedenden Vorlauf, 1,55 g Ausgangsmaterial (II) — identifiziert durch CH-Bestimmung und Brechungsindex — und 0,70 g eines farblosen, im Hochvakuum bei 172—173° siedenden Öls, dessen Analyse der erwarteten Zusammensetzung entsprach.

| | |
|--|---|
| 3,635 mg Subst. gaben 7,79 mg CO ₂ und 2,85 mg H ₂ O | |
| 2,638 mg Subst. gaben 6,447 mg AgJ | |
| C ₁₉ H ₃₄ O ₈ | Ber. C 58,44 H 8,78 (1 OCH ₃ + 3 OC ₂ H ₅) 42,57% |
| | Gef. „ 58,48 „ 8,77 „ 43,25% |

1-Oxy-2-methyl-pentan-1,2,5-tricarbonsäure-triäthylester (IV).

Der Keto-ester (II) wurde in der doppelten Menge Feinsprit gelöst und mit 2% Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt. Nach beendeter Hydrierung (die Wasserstoffaufnahme betrug ca. 1 Mol H₂) wurde die Lösung vom Platin abfiltriert und bei 12 mm eingedampft. Der Rückstand, ein farbloses Öl, destillierte im Hochvakuum bei 155—156°. Die Ausbeute war fast quantitativ.

| | |
|--|---|
| | n _D ²¹ = 1,4515 |
| 3,746 mg Subst. gaben 7,78 mg CO ₂ und 2,80 mg H ₂ O | |
| 2,994 mg Subst. gaben 6,694 mg AgJ | |
| C ₁₅ H ₂₆ O ₇ | Ber. C 56,59 H 8,23 3 OC ₂ H ₅ 42,46% |
| | Gef. „ 56,68 „ 8,36 „ 42,88% |

2-Methyl-pentan-1,2,5-tricarbonsäure-triäthylester (V)³⁾.

5 g Oxy-ester (IV) wurden mit 25 g Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) und 5 g rotem Phosphor im Einschlußrohr 15 Stunden auf 190° erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmasse bestand aus einer hellen wässrigen Lösung, einer öligen Schicht von Äthyljodid und noch etwas Phosphor. Der überschüssige Phosphor wurde abfiltriert und mit Wasser und Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand, ein zähes, klares Öl, wurde mit Alkohol und Salzsäure verestert. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Neutralöl lieferte bei der Destillation im Hochvakuum neben wenig Vor- und Nachlauf eine bei 140—145° siedende Fraktion (0,55 g, n_D²¹ = 1,450), die Ausgangsmaterial (IV) darstellt, und eine bei 128—131° siedende Fraktion (2,0 g, n_D^{25,5} = 1,4425); die letztere wurde analysiert.

| | |
|--|----------------------|
| 3,754 mg Subst. gaben 8,16 mg CO ₂ und 2,88 mg H ₂ O | |
| C ₁₅ H ₂₆ O ₈ | Ber. C 59,58 H 8,67% |
| | Gef. „ 59,32 „ 8,58% |

Partielle Verseifung von IV und V.

Die beiden Ester IV und V wurden mit je 150 cm³ Natronlauge (30 cm³ wässrige 0,1-n. NaOH mit Alkohol auf 150 cm³ aufgefüllt) 8 Stunden gekocht. Der Überschuss an

¹⁾ Vgl. *R. Robinson* und *J. Walker*, *Soc.* **1937**, 65.

²⁾ Aus dem Chlorid [vgl. *E. Haworth* und *W. H. Perkin jun.*, *Soc.* **65**, 597 (1894)] in geringer Abänderung der Vorschrift von *J. Hamonet*, *Bl.* [3] **33**, 525 (1905), hergestellt.

³⁾ Vgl. *D. K. Banerjee*, *C.* **1941**, I, 2392.

Lauge wurde mit 0,1-n. Schwefelsäure auf Phenolphthalein titriert und der Laugeverbrauch gegenüber einer 8 Stunden gekochten Blindprobe bestimmt.

| | |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 48,4 mg Oxy-ester IV verbrauchten | 3,15 cm ³ 0,1-n. NaOH |
| für 2-COOR berechnet | 3,04 cm ³ 0,1-n. NaOH |
| 74,6 mg Ester V verbrauchten | 5,15 cm ³ 0,1-n. NaOH |
| für 2-COOR berechnet | 4,92 cm ³ 0,1-n. NaOH |

Reduktion von α,α -Dimethyl-äpfelsäure-diäthylester (VI) zu α,α -Dimethyl-bernsteinsäure-diäthylester¹⁾.

5 g α,α -Dimethyl-äpfelsäure-diäthylester²⁾ (Sdp. bei 0,5 mm 118°, $n_D^{21} = 1,4357$) wurden mit 25 g Jodwasserstoffsäure und 5 g rotem Phosphor im Einschlußrohr 15 Stunden auf 190° erhitzt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Der in geringer Menge erhaltene α,α -Dimethyl-bernsteinsäure-diäthylester siedete bei 9 mm zwischen 94 und 94,5°.

| |
|---|
| 5,269 mg Subst. gaben 11,48 mg CO ₂ und 4,28 mg H ₂ O |
| C ₁₀ H ₁₈ O ₄ Ber. C 59,38 H 8,97% |
| Gef. ,, 59,46 ,, 9,09% |

Verseifung: Durch 16-stündiges Kochen mit der 10-fachen Menge 20-proz. Salzsäure. Nach dem Abdampfen der Salzsäure im Vakuum krystallisierte der Rückstand. Er wurde aus Benzol umkrystallisiert und bei 100° im Hochvakuum sublimiert. Das bei 140–141° schmelzende Präparat gab in der Mischprobe mit α,α -Dimethyl-bernsteinsäure anderer Herkunft keine Schmelzpunktserniedrigung.

| |
|--|
| 4,308 mg Subst. gaben 7,79 mg CO ₂ und 2,69 mg H ₂ O |
| C ₆ H ₁₀ O ₄ Ber. C 49,31 H 6,90% |
| Gef. ,, 49,35 ,, 6,99% |

Cyclisierung des 2-Methyl-pentan-1,2,5-tricarbonsäure-triäthylesters (V³⁾) zu VII.

3 g Ester (V) wurden mit 0,28 g granuliertem Natrium in 10 cm³ absolutem Benzol bis zum Verschwinden des Natriums 2 Stunden gekocht und über Nacht bei 20° stehen gelassen. Die Natriumverbindung wurde sodann mit Eiswasser und verdünnter Salzsäure zersetzt. Die ölige Schicht wurde in Äther aufgenommen und nacheinander mit gesättigter KHCO₃-Lösung, mit 2-n. Sodalösung und mit eiskalter 1-n. Natronlauge gewaschen. Im Äther blieben 0,25 g Neutralkörper. Die angesäuerten Lauge-Auszüge gaben 1,8 g (70% der Theorie) Öl VII, das im Hochvakuum bei 125–150° destillierte.

| |
|--|
| 4,154 mg Subst. gaben 9,29 mg CO ₂ und 2,84 mg H ₂ O |
| C ₁₃ H ₂₀ O ₅ Ber. C 60,92 H 7,87% |
| Gef. ,, 61,03 ,, 7,65% |

Kondensation von VII mit β -Chlorpropionester. 1,45 g des cyclischen β -Keto-esters (VII) wurden zu einer Auflösung von 0,14 g Natrium in 2,5 cm³ absolutem Alkohol gegeben und 0,85 g β -Chlorpropionester zugefügt. Die klare Lösung schied nach kurzer Zeit Kochsalz ab. Nach 244 Stunden bei 20° wurde das in Äther aufgenommene Kondensationsprodukt (VIII) mehrmals mit Eiswasser gewaschen. Der im Äther verbliebene Neutralkörper (1 g) destillierte im Hochvakuum bei 130–160° als farbloses Öl.

| |
|--|
| 3,950 mg Subst. gaben 8,792 mg CO ₂ und 2,815 mg H ₂ O |
| C ₁₈ H ₂₈ O ₇ Ber. C 60,66 H 7,92% |
| Gef. ,, 60,74 ,, 7,98% |

Verseifung und Decarboxylierung von VIII zu IX. 5 g des Kondensationsprodukt VIII wurden mit 50 cm³ 20-proz. wässriger Salzsäure 8 Stunden unter Rückfluss

¹⁾ Mitbearbeitet von *W. Rüetschi*.

²⁾ *B. Rassow* und *R. Bauer*, *B.* **41**, 963 (1908); *J. pr.* [2] **80**, 92 (1909).

³⁾ *Vgl. D. K. Banerjee*, *C.* **1941**, I, 2392.

gekocht. Die klare Lösung wurde im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Der grösstenteils krystallisierte Rückstand war leicht löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform, Essigester und Wasser, unlöslich in Petroläther. Zum Umkrystallisieren eignete sich Benzol, woraus die Säure (IX) in rosettenartig angeordneten Nadeln (1,6 g) vom Smp. 115° krystallisierte. Aus der Mutterlauge krystallisierten nach einigem Stehen noch 0,3 g Säure von fast gleichem Schmelzpunkt. Die viermal umkrystallisierte Säure schmolz bei 118°. Sie wurde zur Analyse bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

4,408 mg Subst. gaben 9,35 mg CO₂ und 2,78 mg H₂O
 C₁₁H₁₈O₅ Ber. C 57,88 H 7,07%
 Gef. „ 57,88 „ 7,06%

Diäthylester. Der mit HCl und Alkohol hergestellte Ester siedete im Hochvakuum bei 120—125°.

3,763 mg Subst. gaben 8,752 mg CO₂ und 2,864 mg H₂O
 C₁₅H₂₄O₅ Ber. C 63,36 H 8,51%
 Ber. „ 63,47 „ 8,52%

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikrochemischen Abteilung unter der Leitung von Dr. M. Furter von H. Gubser ausgeführt.

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

23. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

(74. Mitteilung¹⁾).

Konfiguration der Cortico-Steroide²⁾

von J. von Euw und T. Reichstein.

(29. X. 46.)

Die nachfolgenden Ausführungen sind als zusammenfassender Nachtrag zur letzten Übersicht³⁾ über diesen Gegenstand, sowie zu den seither erschienenen Einzelpublikationen anzusehen. Sie betreffen den räumlichen Bau in 3-, 11- und 17-Stellung. Alles übrige ist bereits früher abgeklärt worden.

3-Stellung.

Alle Steroide der Nebenniere⁴⁾ enthalten Sauerstoff in 3-Stellung. Soweit er als HO-Gruppe vorliegt, ist diese in allen bisher isolierten

¹⁾ 73. Mitteilung, J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **29**, 1913 (1946).

²⁾ Formulierung der Lage der Substituenten an den Ringen C und D entspr. Helv. **29**, 1218 (1946).

³⁾ T. Reichstein, C. W. Shoppee, „Vitamins and Hormones“, Vol. I, p. 345 (New York 1943).

⁴⁾ Genau untersucht sind bisher nur Rinder-Nebennieren. M. H. Kuizenga, J. W. Nelson, S. C. Lyster, D. J. Ingle, J. Biol. Chem. **160**, 15 (1945), fanden in Schweine-Nebennieren teilweise dieselben Stoffe, aber in höherer Konzentration. Vgl. auch M. H. Kuizenga, A. N. Wick, D. J. Ingle, J. W. Nelson, G. F. Cartland, J. Biol. Chem. **147**, 561 (1943).