

314. Versuche zur Synthese von Verbindungen der Steroidreihe.3. Mitteilung¹⁾.**Strukturbeweis und Derivate des 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydro-phenanthrens**von **C. A. Grob, W. Jundt** und **H. Wicki**.

(19. X. 49.)

Wir beschrieben kürzlich die Herstellung einer Verbindung $C_{17}H_{20}O_3$ durch Kondensation von 1-Methyl-2-keto-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (I) mit der *Mannich*'schen Base, für welche vorläufig die Konstitution des 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydro-phenanthrens (II) angenommen wurde²⁾. Wir haben nun durch folgende Abbauprobversuche sicherstellen können, dass tatsächlich das obige Phenanthrenderivat entstanden war.

Das α, β -ungesättigte Keton II wurde mit Platin in Äthanol zum öligen gesättigten Keton III hydriert, in welchem die Ringe A—B aus Analogiegründen³⁾ cis-verknüpft sein dürften. Die weitere Hydrierung über *Raney*-Nickel führte zu einem öligen Produkt, welches in guter Ausbeute ein einheitliches Phenylurethan lieferte, so dass jedenfalls einer der beiden möglichen epimeren Alkohole IV überwiegend entsteht.

Das rohe Hydrierungsprodukt IV liess sich mit Selen zum noch unbekanntem 1,4-Dimethoxyphenanthren (V) dehydrieren, dessen Struktur auf 2 Arten bewiesen wurde. Einerseits führte Ätherspaltung mit nachfolgender Zinkstaubdestillation zu Phenanthren. Andererseits liess sich V auf folgendem, eindeutigem Wege aufbauen. 1,4-Diketo-1,4,5,6,7,8,10,11,12,13-dekahydro-phenanthren (VI), welches nach *Cook* und *Lawrence*⁴⁾ durch Diensynthese aus 1-Vinyl-cyclohexen und Benzochinon herstellbar ist, wurde mit Zinn(II)-chlorid-Salzsäure zu 1,4-Dioxy-5-6,7,8,10,13-hexahydro-phenanthren (VIIa) isomerisiert. Letzteres wurde mit Dimethylsulfat in den öligen Dimethyläther VIIb übergeführt, der sich über Palladium-Kohle glatt zu 1,4-Dimethoxy-phenanthren (V) dehydrieren liess. Diese Verbindung resp. das daraus erhältliche Pikrat waren identisch mit obigem Selen-Dehydrierungsprodukt resp. dessen Pikrat.

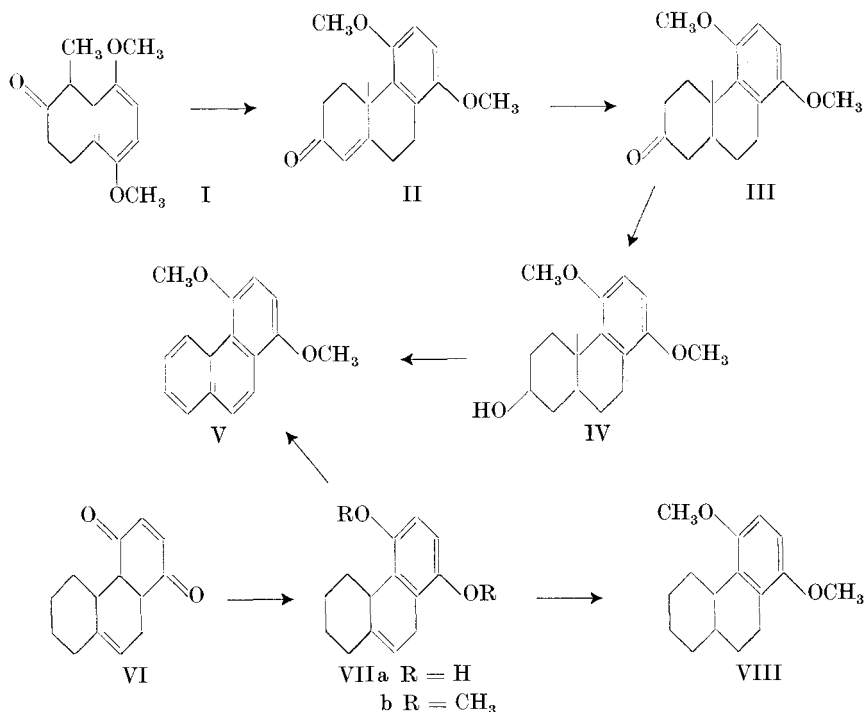
¹⁾ 2. Mitt. *C. A. Grob* und *H. Wicki*, *Helv.* **31**, 1706 (1948).

²⁾ *C. A. Grob* und *W. Jundt*, *Helv.* **31**, 1691 (1948).

³⁾ *J. W. Cornforth* und *R. Robinson*, *Soc.* **1946**, 676, sowie *Nature* **160**, 737 (1947).

⁴⁾ *J. W. Cook* und *C. A. Lawrence*, *Soc.* **1938**, 58.

Der Dimethyläther VIIb, welcher gemäss seiner Entstehung als 1,4-Dimethoxy-5,6,7,8,10,13-hexahydro-phenanthren zu formulieren ist, besitzt die angegebene Struktur mit isolierter Doppelbindung, indem sein UV.-Spektrum (λ_{\max} 288, $\log \epsilon$ 3,52) gut mit demjenigen des Hydrochinon-dimethyläthers (λ_{\max} 289, $\log \epsilon$ 3,44) übereinstimmt.

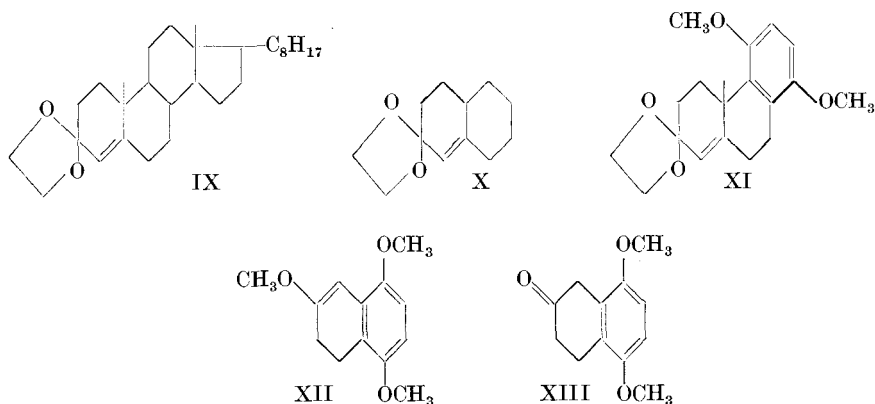


Es zeigte sich jedoch, dass er mit geringen Mengen eines Monomethyläthers verunreinigt war, der sich weder durch Destillation noch durch alkalische Extraktion entfernen liess. So wurde nach der sterisch einheitlich verlaufenden Hydrierung des Dimethyläthers VIIb über Platin in Äthanol oder Eisessig neben dem erwarteten Dimethoxyoctahydro-phenanthren (VIII) ein entsprechender, krystalliner Monomethyläther isoliert, wobei wir annehmen, dass sich in letzterem die freie Hydroxylgruppe in 4-Stellung befindet.

Im Hinblick auf den weiteren Aufbau des Steroidgerüsts interessierten wir uns für Methoden zum Schutze einer α, β -ungesättigten Ketongruppe, wie sie beispielsweise in der tricyclischen Verbindung II vorliegt. In Anbetracht der bei α, β -ungesättigten Ketonen geringen Tendenz zur Ketalbildung wählten wir die leichter herstellbaren cyclischen Äthylenketale¹⁾. Das Äthylenketal IX

¹⁾ E. J. Salmi, B. **71**, 1803 (1938); B. **72**, 604 (1939); M. Kühn, J. pr. **156**, 103 (1940).

des Cholestenons ist kürzlich in einem Patent¹⁾ beschrieben worden. Nach diesem wird Cholestenon mit Äthylenglykol in Gegenwart von p-Toluolsulfosäure kondensiert, unter Entfernung des Reaktionswassers durch azeotrope Destillation mit Benzol. Durch Verwendung von Toluol konnte die Ausbeute von 45 auf 54% erhöht werden. Die analoge Umsetzung von 2-Keto- $\Delta^{1:9}$ -octalin, resp. des tricyclischen Phenanthrenderivates II ergab die Ringketale X und XI in 85-resp. 66-proz. Ausbeute.



Wir benötigten ferner Anhaltspunkte über die Leichtigkeit der Hydrolyse von Äthylenketalen wie XI in verdünnter Salzsäure, besonders aber im Vergleich zu Enoläthern vom Typus des von uns früher beschriebenen, 1,4,6-Trimethoxy-7,8-dihydro-naphthalins (XII)²⁾. Wir haben deshalb die Geschwindigkeit der Hydrolyse der beiden obigen Verbindungen an der zeitlichen Änderung der UV.-Absorption in ca. 1,8-proz. alkoholisch-wässriger Salzsäure bei Raumtemperatur verfolgt. Eine geeignete Wellenlänge liess sich leicht durch Vergleich der Spektren des Ketals, resp. des Enoläthers mit denjenigen der zugehörigen Ketone II und XIII (Fig. 1 und 2) aussuchen³⁾.

Die gemessenen Extinktionsänderungen ergaben, dass die Hydrolyse des Enoläthers XII schon nach 7 Minuten beendet ist. Das Acetal XI wird nach dieser Zeit zu ca. 6% gespalten, nach einer Stunde etwa zur Hälfte. Nach 4–5 Stunden ist die Spaltung vollständig. Diesen Daten kann man entnehmen, dass es möglich wäre,

¹⁾ *M. B. Fernholz*, U.S. 2378918 (1945); C. A. **39**, 5051 (1945).

²⁾ *C. A. Grob* und *H. Wicki*, *Helv.* **31**, 1706 (1948). Auf Grund des UV.-Spektrums (Fig. 2) ist diese Verbindung wie XII zu formulieren und nicht, wie es in der erwähnten Mitteilung geschah, als 5,8-Dihydroverbindung. Letztere müsste ähnlich wie Hydrochinon-dimethyläther (λ_{\max} siehe Text) absorbieren. Die Behandlung mit Natriummethylat bei der Bildung des Dimethyläthers führt demnach zur Wanderung der Doppelbindung in Konjugation zum Benzolring.

³⁾ Siehe experimenteller Teil.

entsprechend gebaute Enoläther in Anwesenheit einer Äthylenketalgruppe in präparativ brauchbarer Weise partiell zu hydrolysieren.

Wir danken der *Ciba- und Jacques Brodtbeck-Sandreuter-Stiftung* für die Unterstützung dieser Arbeit.

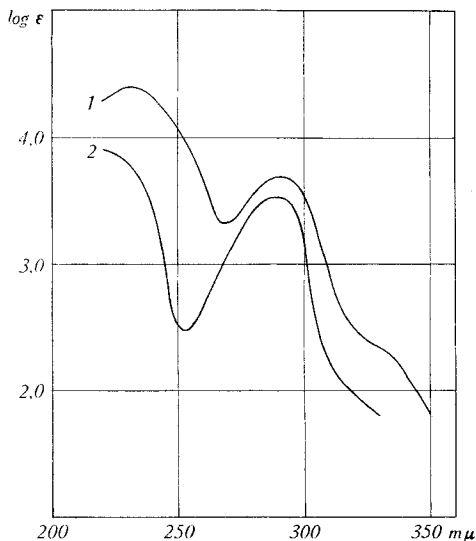


Fig. 1.

Kurve 1. UV.-Spektrum des Ketons II. λ_{\max} 232 und 290 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,41$ resp. 3,7. Kurve 2. UV.-Spektrum des Äthylenacetals XI. λ_{\max} 288 $m\mu$; $\log \epsilon = 3,54$; beide in 95-proz. Alkohol.

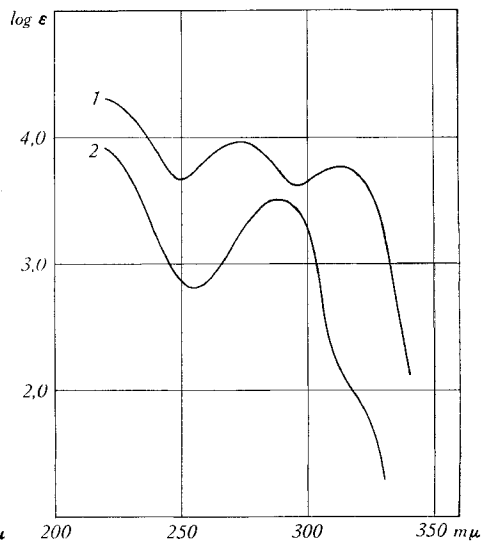


Fig. 2.

Kurve 1. UV.-Spektrum des Enoläthers XII. λ_{\max} 273 und 312 $m\mu$; $\log \epsilon = 3,97$ resp. 3,77. Kurve 2. UV.-Spektrum des Ketons XIII. λ_{\max} 289 $m\mu$; $\log \epsilon = 3,52$; beide in 50-proz. Alkohol.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Hydrierung von 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydro-phenanthren (II).

1,1 g II vom Smp. 118–120° wurden in 50 cm^3 reinem Äthanol mit 110 mg vorhydriertem Platinoxid bei 22° hydriert. Nach Aufnahme von ca. 1,1 Mol H_2 wurde die Lösung filtriert und direkt mit frisch vorbereitetem und vorhydriertem *Raney*-Nickel weiterhydriert. Nach einer halben Stunde war die Aufnahme mit insgesamt 209 cm^3 H_2 (theor. 2 Mol = 200 cm^3) beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde der Alkohol am Vakuum entfernt. Der Rückstand (1,1 g) war ein farbloses, zähes Öl (wahrscheinlich IV), das nicht kristallisierte. 100 mg der Substanz IV wurden nach der Durchlaufmethode an 2,5 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit Petroläther/Benzol 1:9 konnten 70 mg Öl eluiert werden. Mit Benzol allein wurde nur sehr wenig Substanz erhalten, hingegen wurden mit Gemischen von Benzol/Äther 4:1 bis 1:1 noch 20 mg Öl eluiert. Die beiden Fraktionen stellen wahrscheinlich Isomere des Alkohols IV dar, konnten aber nicht kristallisiert werden.

Phenylurethan von IV. 80 mg „Alkohol“ IV wurden mit 70 mg Phenylisocyanat und 0,5 cm^3 Petroläther unter Feuchtigkeitsabschluss $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasser-

bad gelinde erwärmt, dann einen Tag bei 40° stehen gelassen. Darauf wurden 2 cm³ Ligroin zugegeben, aufgekocht und heiss vom ungelösten Diphenylharnstoff filtriert. Das Filtrat wurde eingeeignet und 3 Tage bei Zimmertemperatur unter Feuchtigkeitsabschluss stehen gelassen. Es hatten sich einige Krystalle gebildet. Beim Anreiben und Versetzen mit Petroläther krystallisierte das Phenylurethan langsam in feinen, weissen Nadeln vom Smp. 81—83° (80 mg); nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Petroläther Smp. 82—83°. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 40° und 0,01 mm getrocknet.

2,301 mg Subst. gaben 6,11 mg CO₂ und 1,58 mg H₂O

2,200 mg Subst. gaben 0,074 cm³ N₂ (31°, 742 mm)

C ₂₄ H ₂₉ O ₄ N	Ber. C 72,88	H 7,39	N 3,54%
(395,48)	Gef. ,, 72,52	„ 7,68	„ 3,69%

Die Substanz war leicht löslich in Äther, Äthanol, Benzol, Chloroform, ziemlich schwer in kaltem Petroläther.

Dehydrierung von IV zu 1,4-Dimethoxy-phenanthren (V).

1,0 g IV wurden in einem kleinen Kölbchen mit angeschmolzenem Steigrohr mit 1,5 g Selen 10 Stunden auf 310—320° erhitzt. Das dunkle Reaktionsprodukt wurde mehrere Male mit heissem Benzol ausgezogen, letztere Benzollösung mit 2-n. HCl und mit 2-n. NaOH ausgeschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Die jetzt blaugrüne Benzollösung lieferte nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Abdampfen im Vakuum 500 mg eines braunen, leichtflüssigen Öls, das noch etwas Selen enthielt. Dieses Öl wurde an 15 g Al₂O₃ chromatographiert. Gemische von Petroläther/Benzol 10:1 bis 4:1 eluierten farblose Ölfractionen, die langsam krystallisierten (zusammen 250 mg). Weitere Eluierung ergab nur noch öliges Material. Obige krystallisierten Fraktionen ergaben aus Äthanol weisse Nadeln, Smp. 118—121°. Nach Sublimation bei 80—90° und 0,02 mm und nochmaligem Umlösen aus Äthanol Smp. 121—122°. Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 50° und 0,02 mm getrocknet.

3,836 mg Subst. gaben 11,376 mg CO₂ und 2,076 mg H₂O

4,360 mg Subst. verbrauchten 10,865 cm³ Na₂S₂O₃-0,02-n. (Zeisel-Vieböck)

C ₁₆ H ₁₄ O ₂	Ber. C 80,65	H 5,92	2 OCH ₃ 26,04%
(238,27)	Gef. ,, 80,93	„ 6,06	„ 25,78%

Eine Mischprobe mit dem ursprünglichen Hexahydro-phenanthrenderivat II vom Smp. 120—121° ergab eine starke Depression (87—95°). Das 1,4-Dimethoxy-phenanthren (V) war gut löslich in Benzol und heissem Äthanol, ziemlich schlecht in kaltem Aceton.

Pikrat des 1,4-Dimethoxy-phenanthrens. 50 mg V wurden in wenig Äthanol gelöst und 80 mg Pikrinsäure in heissem Äthanol zugegeben. Es bildeten sich sofort braune, glänzende Nadeln, Smp. 161—163°. Es wurde noch zweimal aus Äthanol mit wenig Chloroform umkrystallisiert, Smp. 164—166°. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 50° und 0,02 mm getrocknet.

4,446 mg Subst. gaben 9,160 mg CO₂ und 1,380 mg H₂O

3,310 mg Subst. gaben 0,260 cm³ N₂ (23°, 746 mm)

C ₂₂ H ₁₇ O ₉ N ₃	Ber. C 56,52	H 3,66	N 8,99%
(467,38)	Gef. ,, 56,22	„ 3,47	„ 8,89%

Abbau von 1,4-Dimethoxy-phenanthren (V) zu Phenanthren.

150 mg V vom Smp. 121—122° wurden in 3 cm³ Eisessig mit 1,5 cm³ Jodwasserstoff (d = 1,94) 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die dunkle Lösung wurde am Vakuum zur Trockne abgedampft, mit Wasser, das wenig Natriumhydrogensulfid enthielt, versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit hydrogensulfidhaltigem Wasser, verd. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde der Äther abdestilliert. Der Rückstand (150 mg braunes Öl) wurde in einem kleinen Kölbchen mit Zinkstaub versetzt und über rotglühenden Zinkstaub destilliert. An den kälteren Stellen setzte sich etwas Sublimat ab. Es wurde alles in Äther aufgenommen

und vom Zinkstaub abfiltriert. Nach dem Ausschütteln mit 1-n. NaOH und mit Wasser wurde der Äther getrocknet und abdestilliert. Der gelbliche, krystalline Rückstand wurde in Petroläther-Benzol 2:1 an Al_2O_3 gereinigt, um eventuell noch vorhandene phenolische Substanz zu entfernen. Nach Sublimation bei 45—50° und 0,02 mm und Umkrystallisieren aus Äthanol schmolzen die weissen Blättchen bei 96—98°. Eine Mischprobe mit sublimiertem (45—50°/0,02 mm) und aus Äthanol umkrystallisiertem Phenanthren vom Smp. 98—100° ergab keine Depression (96—100°). Die Substanz gab mit Pikrinsäure ein gelbes Pikrat.

1,4-Dioxy-hexahydro-phenanthren (VIIa) aus
1,4-Diketo-dekahydro-phenanthren (VI)¹⁾.

5 g VI vom Smp. 84—85° wurden in 120 cm³ Äthanol gelöst und die Luft durch N_2 verdrängt. Darauf wurden 0,4 g Zinn(II)-chlorid in 2 cm³ konz. Salzsäure und 5 cm³ Wasser zugegeben und die gelbe Lösung 1 Stunde auf dem Wasserbad in N_2 -Atmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Die fast farblose Lösung wurde am Vakuum eingeeengt und nach Zugabe von Wasser ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit 2-n. HCl und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und destilliert. Das gelbliche Öl erstarrte zu einer fast weissen Masse. Aus Benzol krystallisierten 4,8 g feine, weisse Nadeln, Smp. 169—174° (Ausb. 96%). Die Substanz war leicht löslich in Äther und in Alkohol, schwer in Petroläther. In 1-n. NaOH löste sie sich unter Braunfärbung. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol hatten die Nadeln den Smp. 175—177°. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 80° und 0,02 mm getrocknet.

3,998 mg Subst. gaben 11,390 mg CO_2 und 2,694 mg H_2O
 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (216,27) Ber. C 77,75 H 7,46% Gef. C 77,75 H 7,54%

In Anlehnung an frühere Arbeiten²⁾ wurde versucht, die Umlagerung mit Natrium-methylatunter gleichzeitiger Methylierung auszuführen. Die Ausbeute war schlecht.

1,4-Dimethoxy-hexahydro-phenanthren (VIIb).

5,4 g VIIa, Smp. 174—176°, wurden unter N_2 in 1-n. NaOH gelöst, unter Rühren sofort mit 5 cm³ Dimethylsulfat versetzt und mit 10-proz. NaOH alkalisch gemacht. Die hellbraune Lösung erwärmte sich. Nach 5 Minuten wurden nochmals 3 cm³ Dimethylsulfat und NaOH zugegeben, ebenso nach einer weiteren halben Stunde. Nach einstündigem Stehen wurde ausgeäthert, die Ätherlösung 6mal mit 1-n. NaOH, 3mal mit 2-n. HCl und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und destilliert. Der Rückstand, ein hellbraunes, zähes Öl (4,3 g), destillierte im Schwert-Claisen-Kolben bei 135—137° und 0,09 mm; 3,9 g, entspr. 78%. Das hellgelbe, sehr zähe Öl krystallisierte nicht. Es färbte sich in Lösungsmitteln an der Luft dunkelblau. Zur Analyse wurde 2mal im Molekular-kolben bei 118—120° und 0,03 mm destilliert.

4,887 mg Subst. gaben 14,085 mg CO_2 und 3,508 mg H_2O
 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (244,32) Ber. C 78,65 H 8,25% Gef. C 78,65 H 8,03%

1,4-Dimethoxy-phenanthren (V) aus VIIb.

950 mg VIIb wurden mit 500 mg Palladiumkohle (20-proz.) im Metallbad langsam auf 290° erhitzt. Während 1¾ Stunden wurden 260 cm³ H_2 entwickelt (theor. 280 cm³). Nach dem Abkühlen wurde in Methanol aufgenommen, die Kohle abgenutscht und diese mehrere Male mit heissem Methanol und mit Äther gewaschen. Nach dem Einengen im Vakuum fielen weisse Nadeln aus (550 mg); aus Äthanol umgelöst, Smp. 121—122°. Ein Mischsmp. mit dem auf anderem Wege hergestellten Präparat vom Smp. 121—122° ergab keine Depression. Der Smp. und Mischsmp. beider Pikrate war 164—166°.

¹⁾ J. W. Cook und C. A. Lawrence, loc. cit. Wir danken Herrn M. Ziegler für die Bereitung dieser Verbindung.

²⁾ C. A. Grob und H. Wicki, loc. cit.

1,4-Dimethoxy-octahydro-phenanthren (VIII).

920 mg VIIb wurden in 10 cm³ Äthanol über 100 mg vorhydriertem PtO₂-Katalysator bei 23° hydriert. Aufnahme 100 cm³ (theor. 95 cm³). Es wurde filtriert und im Vakuum eingengt, wobei aus der blauen Lösung 450 mg (49%) weisse Nadeln, Smp. 98—102°, ausfielen. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkrystallisiert und bei 75—80° und 0,04 mm sublimiert, Smp. 106—107°. Obige blau gefärbte Mutterlauge ergab beim Eindampfen nur öliges Material.

4,388 mg Subst. gaben 12,536 mg CO₂ und 3,429 mg H₂O

3,170 mg Subst. verbrauchten 7,632 cm³ Na₂S₂O₃-0,02-n. (*Zeisel-Vieböck*)

C ₁₆ H ₂₂ O ₂	Ber. C 78,01	H 9,00	2 OCH ₃	25,20%
(246,34)	Gef. „ 77,96	„ 8,75	„	24,91%

Die Hydrierung in Äther oder Eisessig ergab ungefähr die gleiche Ausbeute an kristallisiertem Produkt.

380 mg Mutterlaugeprodukt dieser Hydrierungen wurden an 10 g Al₂O₃ nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Mit Petroläther/Benzol 99:1 wurden 110 mg weisse Nadeln von Smp. 100—102° eluiert, die nach dem Umkrystallisieren bei 106—107° schmolzen und sich mit der nach der Hydrierung direkt krystallisierten Substanz identisch erwiesen. Mit Petroläther/Benzol 1:1 und mit reinem Benzol wurden 200 mg eines bräunlichen Öls erhalten, das beim Stehen krystallisierte. Aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, schmolzen die weissen Nadelchen bei 123—124°. Die restliche Substanz wurde mit Methanol als braunes Öl eluiert.

Das Material vom Smp. 123—124° wurde zur Analyse bei 100—105° und 0,01 mm sublimiert, nochmals aus Petroläther umkrystallisiert und 15 Stunden bei 60° und 0,01 mm getrocknet (Smp. 123—124°).

4,432 mg Subst. gaben 12,63 mg CO₂ und 3,37 mg H₂O

8,537 mg Subst. verbrauchten 11,14 cm³ Na₂S₂O₃-0,02-n. (*Zeisel-Vieböck*)

C ₁₆ H ₂₂ O ₂	(246,34)	Di-äther	Ber. C 78,01	H 9,00	2 OCH ₃	25,20%
C ₁₅ H ₂₀ O ₂	(232,21)	Mono-äther	Ber. „ 77,55	„ 8,68	1 „	13,36%
			Gef. „ 77,76	„ 8,51	„	13,49%

Die Substanz war leicht löslich in Äthanol, Methanol, Äther und Benzol.

Ketal des 2-Keto- $\Delta^{1:9}$ -oktalin (X).

2-Keto- $\Delta^{1:9}$ -oktalin¹⁾ wurde aus 2-Dimethylaminomethyl-cyclohexanon²⁾ dargestellt.

In einem kleinen Kolben mit Wasserabscheider wurden 1,7 g des Oktalins, Sdp. 71—74°/0,08 mm, 2 g Äthylenglykol und ca. 0,03 g p-Toluolsulfosäure in 20 cm³ trockenem Toluol zum Sieden erhitzt. Die Wasserabscheidung war nach 1 ½ Stunden beendet. (Glykol destilliert bei der Temperatur des siedenden Toluols in geringen Mengen azeotrop über und täuscht eine Wasserabscheidung vor; es muss im Überschuss verwendet werden.)

Das Reaktionsprodukt wurde mit 2-n. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Toluols am Vakuum wurde das Ketal im Hochvakuum zweimal destilliert. Farblose, ätherisch riechende Flüssigkeit vom Sdp. 68—70°/0,05 mm. Ausbeute: 1,72 g (85%). Zur Analyse wurde aus der Fraktion 68—70° ein im Molekularkolben am Hochvakuum destillierter Mittellauf benutzt.

4,370 mg Subst. gaben 11,921 mg CO₂ und 3,590 mg H₂O

C₁₂H₁₈O₂ Ber. C 74,20 H 9,20% Gef. C 74,44 H 9,19%

Ketal des Cholestenons (IX).

500 mg Cholestenon vom Smp. 79—80°, 4 g Äthylenglykol und ca. 0,02 g p-Toluolsulfosäure in 20 cm³ trockenem Toluol wurden in einem Kölbchen mit Wasserabscheider 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde wie oben aufgearbeitet.

¹⁾ E. C. Du Feu, F. J. Mc. Quillin und R. Robinson, Soc. 1937, 53.

²⁾ C. Mannich, W. Koch und F. Borkowsky, B. 70, 355 (1937).

Rohausbeute: 590 mg schwach gelb gefärbter Krystalle, Smp. 120—125°. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton erhielt man 300 mg (54%) reines Ketal vom Smp. 133—134°. Aus der Mutterlauge wurden ca. 200 mg Ausgangsprodukt zurückgewonnen (Ausbeute an Ketal bezogen auf umgesetztes Cholestenon also 90%). Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

4,008 mg Subst. gaben 11,923 mg CO₂ und 3,949 mg H₂O
 C₂₉H₄₈O₂ Ber. C 81,31 H 11,21% Gef. C 81,18 H 11,03%

Ketal des 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydro-phenanthrens (XI).

850 mg II, Smp. 118—120°, 4 g Äthylenglykol und ca. 0,03 g p-Toluolsulfosäure in 20 cm³ trockenem Toluol wurden in einem Kölbchen mit Wasserabscheider 3½ Stunden unter Rückfluss erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Man erhielt 1,0 g eines zähen, roten Öls, das in einer Mischung von Benzol und Petroläther (Sdp. 50—60°) gelöst auf eine Säule von 10 g Al₂O₃ gebracht wurde. Mit ca. 50 cm³ Petroläther/Benzol 10:1 wurden 0,9 g fast farbloses, öliges Ketal eluiert. Letzteres wurde mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und mit 2—3 Tropfen kaltem Petroläther angerieben. Begann nach einiger Zeit die Krystallisation, so wurde mit einer Mischung von Äther/Petroläther verdünnt und der Krystallbrei kalt stehen gelassen. Es krystallisierten 650 mg (66%) nahezu reines Ketal in mikrokristalliner Form aus. Es war in Äther gut, in Petroläther schwer löslich und schmolz roh bei 78—80°. Zur Analyse wurde viermal aus Äther/Petroläther umgelöst und 5 Stunden am Hochvakuum bei 50° getrocknet (Smp. 83—84°).

1,916 mg Subst. gaben 5,063 mg CO₂ und 1,286 mg H₂O
 C₁₈H₂₄O₄ Ber. C 72,20 H 7,57% Gef. C 72,12 H 7,51%

Saure Spaltung des 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydro-phenanthren-ketals (XI).

1,490 mg analysenreines, am Hochvakuum getrocknetes Ketal XI wurden in 100 cm³ einer ca. 1,8-proz. wässrig-alkoholischen Salzsäure (50 cm³ 1-n. HCl mit 95-proz. Alkohol auf 100 cm³ aufgefüllt) gelöst. Diese Lösung wurde sofort in einem Beckman-Spektrophotometer Mod. DU untersucht. Bei der Wellenlänge $\lambda = 253 \mu\mu$ wurde die Absorption zuerst alle 5 Minuten, später alle 15 Minuten gemessen, bis sich keine Änderung mehr zeigte, d. h. bis die Absorption mit der des freien Ketons übereinstimmte, was nach 5 Stunden der Fall war. Die Extinktion für t=0 wurde durch Extrapolation ermittelt.

Saure Spaltung des 1,4,6-Trimethoxy-7,8-dihydro-naphtalins (XII).

1,405 mg analysenreines Trimethoxy-dihydro-naphtalin wurden in ca. 1,8-proz. wässrig-alkoholischer Salzsäure gelöst (hergestellt wie oben) und die Absorption bei der Wellenlänge $\lambda = 255 \mu\mu$ sofort gemessen. Nach 2 Minuten waren schon über 80% des Enoläthers gespalten, nach 7 Minuten war die Verseifung vollständig.

Präparative Spaltung der Ringketale.

Das Phenanthrenketal XI liess sich präparativ sowohl durch kurzes Kochen in verdünnter Salzsäure als auch durch Kochen in Aceton, dem eine Spur p-Toluolsulfosäure zugesetzt wurde, quantitativ verseifen, wobei die zweite Methode vorzuziehen ist, da im Gegensatz zur Salzsäurespaltung, nur eine unbedeutende Gelbverfärbung des regenerierten Ketons eintritt.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Organisch-chemischen Anstalt, Basel (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

Zusammenfassung.

Die Konstitution des früher erhaltenen 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydro-phenanthrens (II) wurde durch Reduktion zum gesättigten Alkohol IV und anschliessende Selen-Dehydrierung zu 1,4-Dimethoxy-phenanthren bewiesen. Letztere Verbindung wurde zu Phenanthren abgebaut und ferner auf eindeutigem Wege synthetisiert. Im Zusammenhang mit dieser Synthese wurde ein neues 1,4-Dimethoxy-hexahydro-phenanthren (VIIb) und ein entsprechendes Octahydro-derivat VIII hergestellt.

Es wurde ferner die Herstellung der Äthylenketale des 4-Cholesten-3-ons, des 2-Keto- $\Delta^{1:9}$ -octalins und des Phenanthrenderivates II studiert. Die Hydrolysegeschwindigkeit letzterer Verbindung in verdünnter Salzsäure wurde gemessen und mit derjenigen des Enoläthers XII verglichen. Da letzterer um ein mehrfaches schneller gespalten wird, ergibt sich die Möglichkeit, entsprechend gebaute Enoläther in Gegenwart einer Äthylenketalgruppe partiell zu hydrolysieren.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

315. Untersuchungen über Organextrakte und Harn.

17. Mitteilung¹⁾.

Über die Isolierung von Progesteron aus dem Corpus luteum des Wales

von V. Prelog und P. Meister.

(20. X. 49.)

Seitdem das Progesteron fast gleichzeitig von mehreren Forschergruppen aus dem Corpus luteum des Schweines isoliert worden war²⁾ und durch die teilsynthetische Herstellung aus den Sterinen und gewissen Sapogeninen verhältnismässig leicht zugänglich geworden ist, hat man die Corpora lutea nicht mehr eingehender chemisch untersucht³⁾.

¹⁾ 16. Mitt. Helv. **32**, 2082 (1949).

²⁾ K. H. Slotta, H. Ruschig und E. Fels, B. **67**, 1270 (1934); M. Hartmann und A. Wettstein, Helv. **17**, 878, 1365 (1934); A. Butenandt und U. Westphal, B. **67**, 1440 (1934); W. M. Allen und O. Wintersteiner, Science **80**, 190 (1934); J. biol. Chem. **107**, 321 (1934).

³⁾ Vgl. L. Fieser und M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, 3rd Ed., New York 1949, S. 382ff.