

Alkalische Verseifung der Couminginsäure.

50 mg Couminginsäure wurden in 6 cm³ Alkohol gelöst und nach Zusatz von 4 cm³ n. Kalilauge anderthalb Stunden bei aufgesetztem Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Dann wurde der Alkohol im Vakuum weggedampft und der wässrige Rückstand nach Ansäuern mit Schwefelsäure im Scheidetrichter wiederholt mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, eingeengt, mit Diazomethan verestert und wie üblich gereinigt. Aus der Ätherlösung konnte der bei 188—189° schmelzende Methylester der Cassainsäure erhalten werden, der bei der Mischprobe mit dem Vergleichspräparat keine Depression ergab.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *Hs. Gubser*) ausgeführt.

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

8. Über Steroide und Sexualhormone.

(66. Mitteilung¹⁾).

Herstellung von Lactonen vom Typus der Digitalis-Genine

von L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst.

(28. XII. 40.)

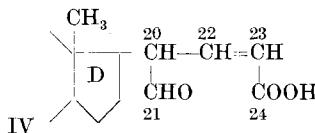
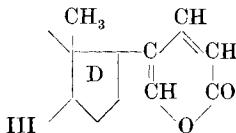
Die Aglucone der meisten pflanzlichen Herzgifte der Steroidreihe weisen als charakteristisches Merkmal am Kohlenstoffatom 17 eine ungesättigte γ -Lacton-Gruppierung auf, die durch nachstehende Teilformel I veranschaulicht wird.



Die Doppelbindung im Lactonring befindet sich in β , γ -Stellung zur Carbonylgruppe, und man hat es daher eigentlich mit Enol-lactonen der entsprechenden Aldehydsäuren (II) zu tun. Zu dieser Gruppe von Stoffen gehören die Aglucone der Digitalis- und Strophanthus-Glucoside, die 23 Kohlenstoffatome aufweisen und somit als Derivate der Nor-cholansäure betrachtet werden können. Anders gebaut sind die Aglucone der Scilla-Glucoside mit 24 Kohlenstoffatomen und gewisse Krötengifte, die in Stellung 17 einen zweifach

¹⁾ 65. Mitt. Helv. **23**, 1518 (1940).

ungesättigten sechsgliedrigen Lactonring aufweisen. Es liegen in ihnen Derivate des α -Pyrons vor (III), die man sich durch Lactonisierung der Enolform einer $\Delta^{22,23}$ -21-Oxo-cholensäure (IV) entstanden denken kann¹⁾.



Eine Teilsynthese dieser wichtigen Stoffe, ausgehend von leicht zugänglichen Verbindungen der Steroidreihe, ist bisher noch nicht ausgeführt worden. Die im Folgenden beschriebenen Versuche wurden in der Absicht ausgeführt, einen Weg zur Ermöglichung solcher Umwandlungen aufzufinden; sie bezweckten vorerst die Ausarbeitung einer Methode zur Einführung der typischen γ -Lacton-Gruppierung der Digitalis-Glucoside in die Stellung 17 des Steroid-Ringsystems. Obzwar unsere Versuche noch nicht abgeschlossen sind, möchten wir dennoch die erzielten Teilergebnisse publizieren, insbesondere im Hinblick auf ähnliche Bestrebungen von *Elderfield* und Mitarbeitern²⁾.

Geeignete Ausgangsstoffe zur Herstellung von Verbindungen mit der gewünschten Lactongruppe liegen in den 21-Oxy-pregnan-20-on-Derivaten vor, also in den Steroiden mit einer Ketol-Gruppierung in Stellung 17. Der am leichtesten zugängliche Stoff dieser Reihe ist zur Zeit das Δ^5 -3-Oxy-21-acetoxy-pregnanon-(20)³⁾, das als Zwischenprodukt bei der technischen Herstellung des Desoxy-corticosteron-acetats gewonnen wird. Wir benützten es daher für unsere ersten Versuche. Das daraus hergestellte Δ^5 -3,21-Diacetoxy-pregnanon-(20) (V) wurde in benzolischer Lösung mit Bromessigester und Zink nach *Reformatzky* umgesetzt, wobei es uns durch chromatographische Trennung der nachacetylierten Reaktionsprodukte gelang, in ziemlich guter Ausbeute eine Verbindung vom Smp. 173–174° und einer spez. Drehung von –49,5° (in Dioxan) zu isolieren, deren Analyse die Bruttoformel C₂₅H₃₄O₄ ergab. Bei der Verseifung wurden 2 Äquivalente Lauge verbraucht, und da das Absorptionsspektrum⁴⁾ der neuen Verbindung eine Bande mit einem Maximum bei etwa 2230 Å aufweist (log ε = 4,34), die für α , β -ungesättigte Carboxylverbindungen charakteristisch ist, kann mit ziemlicher Sicherheit angenommen wer-

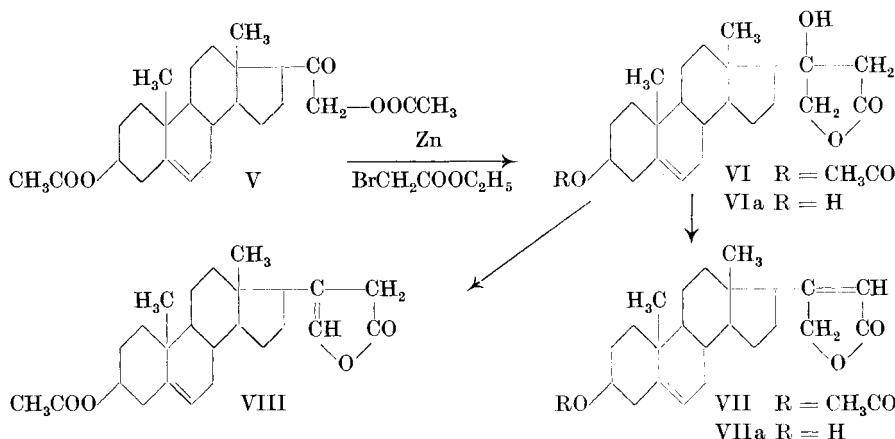
¹⁾ Die Konstitutionsaufklärung der Herzgifte verdanken wir in der Hauptsache den Arbeiten von *Jacobs*, *Stoll*, *Tschesche*, *Wieland*, *Windaus* u. a. Es kann hier nicht näher darauf eingegangen werden, und es sei daher auf die zusammenfassenden Darstellungen von *A. Stoll* (The Cardiac Glycosides, London 1937) und *R. Tschesche* (Ergebnisse d. Physiol. **38**, 31 (1936)) verwiesen.

²⁾ *Science* **91**, 435 (1940).

³⁾ *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 1164 (1937).

⁴⁾ Das Absorptionsspektrum wurde von Frl. Dr. *E. Pfanner* unter Verwendung einer alkoholischen Lösung aufgenommen.

den, dass in ihr ein nach VII konstituiertes Lacton vorliegt. Es würde sich also um das Lacton der $\Delta^{5,6}; 20,22$ -3-Acetoxy-21-oxy-nor-choladiensäure handeln.



Die Bildung des α , β -ungesättigten Lactons VII verläuft über das entsprechende 20-Oxy-lacton VI, das bei der Einwirkung von Bromessigester und Zink auf das Ketol-acetat V primär entsteht, formal unter Abspaltung von Essigester. Das in 3-Stellung acetylierte Oxy-lacton VI kann aus dem Gemisch der Reaktionsprodukte ebenfalls erhalten werden. Es schmilzt bei 255–258°, verbraucht bei der Verseifung 2 Äquivalente Lauge und weist eine spez. Drehung von -19° in Dioxan auf. Die Abspaltung der tertiären Hydroxylgruppe in 20 tritt teilweise schon während der Reaktion ein und verläuft wohl unter Bildung der beiden möglichen ungesättigten Lactone VII und VIII¹).

Beim genaueren Studium der günstigsten Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen konnte festgestellt werden, dass es am zweckmässigsten ist, das Gemisch der gebildeten krystallisierten Reaktionsprodukte zuerst in Pyridin mit Acetanhydrid zu verestern. Anschliessend kann man dann die acetylierten Lactone VI und VII durch Chromatographieren glatt trennen (vgl. Versuch 2 in Benzol). Wird die Behandlung mit Acetanhydrid unterlassen, so ist die Trennung der Reaktionsprodukte schwieriger (vgl. Versuch 1 in Benzol). Man erhält dann durch Krystallisation und Chromatographieren neben unreinem 3-Acetoxy-20-oxy-lacton VI eine Verbindung $C_{23}H_{32}O_3$ vom Smp. 260° , die das α , β -ungesättigte 3-Oxy-lacton VIIa vorstellt. Durch Acetylierung wird daraus das schon erwähnte 3-Acetoxy-lacton VII vom Smp. $173-174^\circ$ gebildet. Bei der Umsetzung nach *Reformatzky* bzw. während der Aufarbeitung wird somit die Acetat-

¹⁾ Über das β, γ -ungesättigte Lacton VIII soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

gruppe in Stellung 3 teilweise verseift, wodurch die Trennung der Reaktionsprodukte erschwert wird. Auffallenderweise ist es uns bisher nicht gelungen, aus solchen nicht nachacetylierten Versuchen das α , β -ungesättigte 3-Acetoxy-lacton VII zu erhalten, sondern nur dessen Verseifungsprodukt VIIa. Umgekehrt war das 20-Oxy-lacton nur in Form des entsprechenden Acetyl-derivates VI erhältlich; das 3,20-Dioxy-lacton VIa konnte aus dem Gemisch noch nicht isoliert werden.

Im experimentellen Teil ist ferner ein in Dioxan ausgeführter Versuch beschrieben, der weniger gut verlief. Als einziges Reaktionsprodukt war dabei nur das α , β -ungesättigte 3-Oxy-lacton VIIa erhältlich.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Δ^5 -3,21-Diacetoxy-pregnemon-(20)²⁾

5 g 3-Oxy-21-acetoxy-pregnemon-(20)³⁾ wurden in 10 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 5 cm³ Acetanhydrid versetzt, am Wasserbade schwach erwärmt und dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 250 cm³ Methanol heiß gelöst, filtriert und die Lösung auf ca. 150 cm³ eingeeengt. Beim Erkalten krystallisierte die Substanz in schönen Blättchen, die abgenutscht und mit kaltem Methanol gewaschen wurden. Ausbeute 5 g. Smp. 165—167°. Aus den Mutterlaugen konnten nach Einengen weitere 0,3 g gewonnen werden.

Einwirkung von Bromessigester auf Δ^5 -3,21-Diacetoxy-pregnemon-(20).

a) Versuch in Dioxan.

1 g Δ^5 -3,21-Diacetoxy-pregnemon-(20) wurden zusammen mit 1 g Zinkflittern während 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Dann fügte man 20 cm³ absolutes Dioxan hinzu und liess 2,1 g Bromessigester zulaufen. Man erwärmte nun vorsichtig, bis die Reaktion in Gang kam, und kochte dann noch 10 Minuten unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 30 cm³ absolutem Äthylalkohol, filtrierte vom Zink ab und fügte dann zum Reaktionsgemisch Äther und verdünnte Salzsäure hinzu. Die wässrige Schicht wurde noch dreimal mit Äther ausgezogen, die vereinigten Ätherlösungen mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in etwas Äther gelöst und an eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd adsorbiert. Mit Hexan und Benzol

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Hochvakuum bestimmt. In offenen Röhrchen werden tiefere Schmelzpunkte beobachtet.

²⁾ Diese Verbindung ist auf einem anderen Wege schon früher hergestellt worden. Vgl. T. Reichstein und C. Montigel, Helv. **22**, 1212 (1939).

³⁾ M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 1164 (1937).

konnte nichts eluiert werden. Es wurde dann mit Äther, Aceton und Aceton-Methanol ausgewaschen. Letzteres eluierte eine Substanz, die schlecht umkristallisierbar war; Smp. 190-220°. Das Produkt wurde daher nochmals unter Verwendung von 15 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei man durch Auswaschen mit Petroläther, Benzol und Äther geringe Mengen einer schlecht krystallisierenden Substanz erhielt. Erst mit Aceton konnte eine gut krystallisierte, gegen 240° schmelzende Verbindung erhalten werden, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 258-260° schmolz.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

3,310 mg Subst. gaben 9,351 mg CO₂ und 2,706 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₃ Ber. C 77,49 H 9,05%

Gef. „ 77,10 „ 9,15%

Da die Substanz hygroskopisch war, wurde eine zweite Probe bei 72° 14 Stunden im Schiffchen unter Durchleiten von trockener Luft getrocknet.

4,411; 3,787 mg Subst. gaben 12,50; 10,74 mg CO₂ und 3,57; 3,11 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₃ Ber. C 77,49 H 9,05%

Gef. „ 77,34; 77,39 „ 9,06; 9,19%

b) Versuche in Benzol.

Versuch 1.

3 g Δ^5 -3,21-Diacetoxy-pregenon-(20) wurden zusammen mit 4,5 g Zinkflittern im Hochvakuum während 12 Stunden bei 90° getrocknet. Dann fügte man 30 cm³ thiophenfreies, absolutes Benzol hinzu, wovon 3 cm³ abdestilliert wurden, und in einem Guss 9 g Bromessigester. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig erwärmt, wobei nach kurzer Zeit eine heftige Reaktion eintrat, die etwa 10 Minuten anhielt. Dann erhitzte man noch 1/2 Stunde unter Rückfluss, fügte 2 cm³ absoluten Alkohol hinzu und kochte noch 1 Stunde auf dem Wasserbade. Danach wurden 25 cm³ der Lösung abdestilliert, der Kolbeninhalt in 60-70 cm³ absolutem Äthylalkohol gelöst und vom Zinkrückstand abfiltriert. Das klare Filtrat wurde im Vakuum auf etwa 30 cm³ eingeengt und in einem Scheidetrichter mit Äther und verdünnter Salzsäure versetzt. Nach kurzem Schütteln schied sich aus der Ätherlösung in Form von ziemlich groben Körnern ein gelblicher Niederschlag ab. Er wurde abfiltriert, mit Äther bis zum Verschwinden der gelben Farbe, dann mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und schliesslich im Vakuum getrocknet. Die rohe Substanz schmolz bei etwa 180-190°. Durch viermaliges Umkristallisieren aus Äthylalkohol liess sich daraus eine bei 250-257° schmelzende Substanz isolieren. Sie wurde zur Analyse im Schiffchen bei 89° 4 Stunden im trockenen Luftstrom getrocknet. Das Präparat war hygroskopisch.

4,310 mg Subst. gaben 11,37 mg CO₂ und 3,42 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₅ Ber. C 72,08 H 8,71%

Gef. „ 71,99 „ 8,88%

$[\alpha]_D = -14,7^\circ (\pm 3^\circ)$; (c = 0,68 in Dioxan)

Das Analysenergebnis stimmte zufällig auf das Lacton der $\Delta^{5,6}$ -3-Acetoxy-20,21-dioxy-nor-cholensäure, jedoch handelte es sich um ein uneinheitliches Präparat, das bei der Mischprobe mit dem reinen Lacton VI eine Schmelzpunktserniedrigung gab. Bei der Wiederholung des Versuches wurden etwas höher schmelzende Produkte erhalten, in denen auf Grund der Analysenresultate mit Bestimmtheit Gemische vorlagen.

Die Mutterlaugen wurden eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung einer mit Benzol bereiteten Säule aus 35 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Substanz war in Benzol schwer löslich, jedoch blieb nur ein kleiner Teil beim Ausziehen mit diesem Lösungsmittel ungelöst; dieser löste sich in Aceton. Mit Benzol und Äther konnte aus der Säule nichts eluiert werden. Beim Ausziehen mit Äther-Aceton (8 : 2) wurden zuerst Nadeln vom Smp. 260—262° erhalten, anschliessend mit Aceton Tafeln vom Smp. 250—254° und schliesslich nochmals die Nadeln vom Smp. 260°. Beide Nadel-Fraktionen gaben bei der Mischprobe keine Erniedrigung.

Die Nadeln vom Smp. 260° erwiesen sich als identisch mit der beim Dioxan-Versuch isolierten Substanz. Bei der Mischprobe wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert und 13 Stunden bei 72° im trockenen Luftstrom getrocknet.

4,158 mg Subst. gaben 11,79 mg CO₂ und 3,33 mg H₂O
C₂₃H₃₂O₃ Ber. C 77,49 H 9,05%
 Gef. „ 77,38 „ 8,96%
[α]_D = -46,6° ($\pm 2^0$); (e = 0,987 in Dioxan)

Es liegt somit das Lacton der $\Delta^{5,6}$; $20,22$ -3,21-Dioxy-nor-choladiensäure vor.

Acetat. 20 mg der Nadeln vom Smp. 260° wurden in der üblichen Weise mit Acetanhydrid in Pyridin verestert. Das durch Eindampfen gewonnene Acetat wurde aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 173—174°.

3,987 mg Subst. gaben 10,97 mg CO₂ und 2,98 mg H₂O
C₂₅H₃₄O₄ Ber. C 75,34 H 8,60%
 Gef. „ 75,09 „ 8,36%

Die Tafeln vom Smp. 250—254° erwiesen sich als Gemisch. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

3,772 mg Subst. gaben 9,969 mg CO₂ und 3,123 mg H₂O
C₂₅H₃₆O₅ Ber. C 72,08 H 8,71%
 Gef. „ 72,12 „ 9,26%

Bei der Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin bei etwa 60° entstand aus den Tafeln vom Smp. 250—254° zur Hauptsache das oben beschriebene Acetat vom Smp. 173—174°. Die Reinigung des gebildeten Acetats erfolgte durch Chromatographierung an Alumi-

niumoxyd. Das Acetat liess sich mit Benzol-Äther (95 : 5) aus der Säule eluieren. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

4,176 mg Subst. gaben	11,49 mg CO ₂ und	3,19 mg H ₂ O
C ₂₅ H ₃₄ O ₄	Ber. C 75,34	H 8,60%
	Gef. „ 75,09	„ 8,55%

Versuch 2.

4 g $\Delta^{5,21}$ -Diacetoxy-pregnemon-(20) wurden mit 6 g Zinkflittern und 12 g Bromessigester in der oben beschriebenen Weise in 40 cm³ absolutem Benzol zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung erfolgte genau gleich wie im Versuch 1. Es konnten 2,40 g des in Äther schwer löslichen Reaktionsproduktes abgetrennt werden. Auf Grund der im ersten Versuch gemachten Erfahrungen wurde nun das gesamte Reaktionsprodukt mit Acetanhydrid in Pyridin durch kurzes Erwärmen auf 60° acetyliert. Das durch Eindampfen gewonnene Gemisch der Acetate wurde unter Verwendung einer mit Benzol bereiteten Säule aus 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol liess sich aus der Säule nichts herauslösen. Mit Äther (220 cm³) wurde das bei 173—174° schmelzende Lacton der $\Delta^{5,6; 20,22}$ -3-Acetoxy-21-oxy-nor-choladiensäure erhalten und mit Aceton (100 cm³) das bei 255—258° schmelzende Lacton der $\Delta^{5,6}$ -3-Acetoxy-20,21-dioxy-nor-cholensäure.

Das Lacton vom Smp. 173—174° wurde zur Analyse zweimal aus Alkohol umkristallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet. 4,171; 4,754 mg Subst. gaben 11,50; 13,12 mg CO₂ und 3,18; 3,69 mg H₂O 20,442 mg Subst. wurden mit 1,2 cm³ 0,5-n. KOH 36 Std. gekocht. Verbraucht 1,020 cm³

0,1-n. KOH

C ₂₅ H ₃₄ O ₄	Ber. C 75,34	H 8,60%	Äqu.-Gew. 199,26
	Gef. „ 75,24; 75,31	„ 8,53; 8,69%	„ 200,4

$[\alpha]_D = -49,5^\circ (\pm 1,5^\circ)$; (c = 1,206 in Dioxan)

Das bei 255—258° schmelzende Lacton wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert und zur Analyse 7 Stunden bei 72° im trockenen Luftstrom getrocknet. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung ist nicht scharf, da sie sich beim Erhitzen unter Gasentwicklung zersetzt. Bei der Mischprobe mit dem bei 260—262° schmelzenden Lacton der $\Delta^{5,6; 20,22}$ -3,21-Dioxy-nor-choladiensäure wird eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

4,022 mg Subst. gaben 10,64 mg CO₂ und 3,12 mg H₂O

20,722 mg Subst. wurden mit 1,2 cm³ 0,5-n. KOH 36 Std. gekocht. Verbraucht 0,974 cm³

0,1-n. KOH

C ₂₅ H ₃₆ O ₅	Ber. 72,08	H 8,71%	Äqu.-Gew. 208,27
	Gef. 72,19	„ 8,68%	„ 212,7

$[\alpha]_D = -18,9^\circ (\pm 2^\circ)$; (c = 1,053 in Dioxan)

Die Analysen sind in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *Hans Gubser*) ausgeführt worden.

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