

wobei sich die Krystalle lösten, und 4 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Sodalösung und wenig Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösungen hinterliessen beim Eindampfen nur wenig amorphen Rückstand.

Die alkalischen Anteile und Waschwasser wurden mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge wurden eingedampft und der im Hochvakuum getrocknete Rückstand (72 mg) aus Essigester-Äther, dann aus Dioxan-Äther umkrystallisiert. Es resultierten 63 mg blassgelbe Nadelchen vom Smp. 178—179°. Colchicein (II) aus (I) und Mischprobe ebenso. Die spez. Drehung nach Trocknen im Hochvakuum betrug:

$$[\alpha]_D^{14} = -252,7^0 \pm 3^0 \quad (c = 1,021 \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

$$10,357 \text{ mg Subst. zu } 1,0141 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{14} = -2,58^0 \pm 0,02^0.$$

Gleich gereinigtes Colchicein (II) aus (I) zeigte:  $[\alpha]_D^{14} = -252,5^0 \pm 3^0$  ( $c = 1,192$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$$12,084 \text{ mg Subst. zu } 1,0141 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{14} = -3,01^0 \pm 0,02^0.$$

Ein anderer analoger Ansatz wurde nur 75 Minuten erhitzt, worauf noch etwa die Hälfte *iso*-Colchicin unverändert zurückerhalten wurde.

Die Mikroanalyse wurde im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

### 36. Über Steroide und Sexualhormone.

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

#### Synthetische Versuche in der Periplogenin-Strophanthidin-Reihe

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

(26. XII. 45.)

Eine Reihe von Aglykonen der Digitalis-Gruppe besitzen in Stellung 5 des Steroid-Kernes eine Hydroxyl-Gruppe. Die am besten untersuchten derselben sind Periplogenin (V) und Strophanthidin. Aber auch die noch weniger erforschten Genine des Ouabains, Antiarins und Calotropins sollen ein solches tertiäres Hydroxyl besitzen. Periplogenin und Strophanthidin, bei denen nach Untersuchungen von Jacobs und Mitarbeitern<sup>2)</sup> in den Ringen A und B die gleichen sterischen Verhältnisse vorliegen, werden meist als Derivate des 3 $\alpha$ -Oxy-5-oxy-koprostans formuliert. Verschiedene Reaktionen des Strophanthidins, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll<sup>3)</sup>, können allerdings mit einem solchen sterischen Bau der Molekel nicht leicht erklärt werden.

<sup>1)</sup> 122. Mitt. Helv. **29**, 199 (1946).

<sup>2)</sup> W. A. Jacobs, R. C. Elderfield, T. B. Grave und E. W. Wignall, J. Biol. Chem. **91**, 617 (1931); W. A. Jacobs und R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. **91**, 625 (1931).

<sup>3)</sup> Vgl. W. Lang, Diss. ETH. 1945.

Nachdem vor einiger Zeit in diesem Institut eine Methode zur Einführung von Oxy-Gruppen in Stellung 5 des Steroid-Kernes ausgearbeitet worden ist<sup>1)</sup>, schien es uns von Interesse, die Herstellung synthetischer Digitalis-Lactone mit dieser tertiären 5-Oxy-Gruppe zu versuchen. Man gelangt damit zu Vergleichsverbindungen, die auch aus dem natürlichen Periplogenin (V) relativ leicht zugänglich sind.

In Verfolgung dieses Arbeitsplanes haben wir das  $\beta'$ -[3 $\beta$ ,5-Dioxy-ätio-*allo*-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha,\beta'}$ -butenolid (IVa) hergestellt, das mit 14-Desoxy-periplogenin oder einem Stereoisomeren (an C<sub>3</sub> bzw. C<sub>5</sub>) desselben identisch sein müsste.

Als Ausgangsmaterial diente uns  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-ketopregnen (I)<sup>2)</sup>, das wir der Oxydation mit Benzopersäure unterwarfen. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen, die bei der Oxydation ähnlicher  $\Delta^5$ -Verbindungen<sup>1)</sup> mit Benzopersäure gemacht wurden, bildeten sich auch hier zwei stereoisomere Oxyde (II und IIa), die durch Krystallisation und Adsorption an Aluminiumoxyd getrennt werden konnten. Die sterische Zuordnung zur Cholestan- bzw. Koprostan-Reihe lässt sich auf Grund des Drehungsvermögens der beiden Oxyde eindeutig vornehmen, da auch hier die früher beobachteten Drehungsverschiebungen<sup>1)</sup> auftreten (vgl. Tabelle 1).

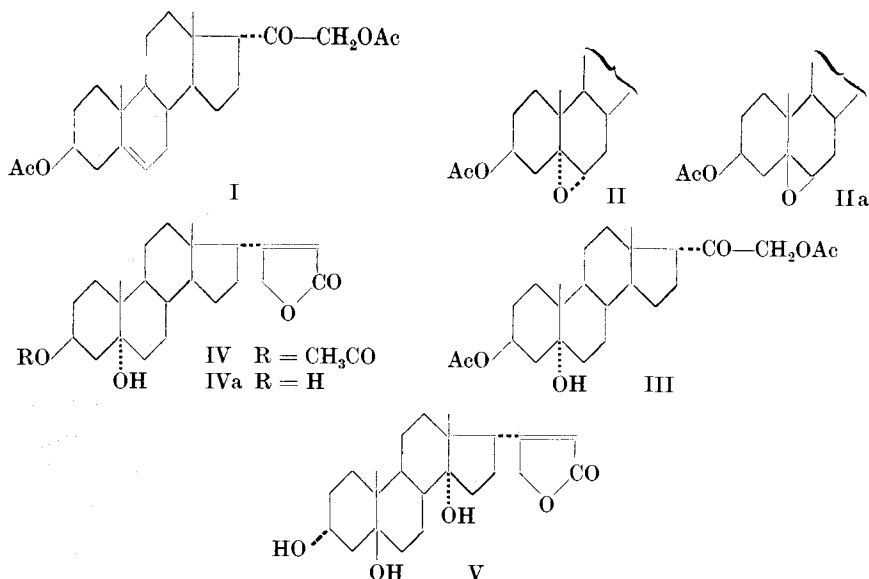
Bei der reduktiven Aufspaltung des Oxyd-Ringes in der Verbindung II wird gleichzeitig die Keto-Gruppe am Kohlenstoffatom 20 angegriffen<sup>3)</sup>. Wir sahen uns deshalb gezwungen, die Hydrierung bis zur Bildung des 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5,20-dioxy-*allo*-pregnans weiterzuführen. Aus dem rohen Hydrierungsprodukt, das wohl ein Gemisch der isomeren 20-Oxy-Verbindungen darstellt, wurde eines der Isomeren durch Acetylierung und Krystallisation rein hergestellt. Im übrigen wurde das Hydrierungsprodukt nicht näher untersucht, sondern der direkten Oxydation mit Chromtrioxyd unterworfen. Nach chromatographischer Reinigung konnte dann das 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5-oxy-20-keto-*allo*-pregnan (III) in guter Ausbeute isoliert werden. Das Ketol-acetat (III) lieferte nun bei der Umsetzung mit Bromessigester und Zink in Äther-Benzol das 3-Acetoxy-5-oxy-lacton (IV), das mit methanolischer Salzsäure in der Kälte zum 3,5-Dioxy-lacton (IVa) verseift wurde.

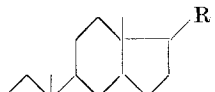



Die Drehungsverschiebungen, die bei den einzelnen Umsetzungen auftreten, nehmen, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, den erwarteten Verlauf.

<sup>1)</sup> Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, *Helv.* **27**, 513, 1872 (1944); L. Ruzicka und A. C. Muhr, *Helv.* **27**, 503 (1944).

<sup>2)</sup> T. Reichstein und C. Montigel, *Helv.* **22**, 1212 (1939); L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, *Helv.* **24**, 76 (1941).

<sup>3)</sup> Vgl. L. Ruzicka und A. C. Muhr, *Helv.* **27**, 503 (1944).

**Tabelle 1.**

	1	2	3	Differenz 1—2	Differenz 2—3
	R =  $[M]_D$	R =  $[M]_D$	R =  $[M]_D$	$\Delta [M]_D$	$\Delta [M]_D$
4 <sup>5</sup> -3 $\beta$ -Acetoxy- . . . . .	- 182 <sup>0 1)</sup>	+ 127 <sup>0 3)</sup>	- 237 <sup>0 4)</sup>	+ 309 <sup>0</sup>	- 364 <sup>0</sup>
3 $\beta$ -Acetoxy-5,6 $\alpha$ -oxido- .	- 205 <sup>0 2)</sup>	+ 97 <sup>0 3)</sup>	- 267 <sup>0 4a)</sup>	+ 302 <sup>0</sup>	- 364 <sup>0</sup>
3 $\beta$ -Acetoxy-5,6 $\beta$ -oxido- .	- 5 <sup>0 2a)</sup>	+ 304 <sup>0 3)</sup>	- 72 <sup>0 4b)</sup>	+ 309 <sup>0</sup>	- 376 <sup>0</sup>
3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -oxy- . .	+ 48 <sup>0 2b)</sup>	+ 346 <sup>0 3)</sup>	- 39 <sup>0 3)</sup>	+ 298 <sup>0</sup>	- 385 <sup>0</sup>

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

## Experimenteller Teil<sup>5)</sup>.

3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5,6 $\alpha$ -oxido-20-keto-allo-pregnan (II) und 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5,6 $\beta$ -oxido-20-keto-pregnan (IIa).

10 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-20-keto-pregnen (I) wurden in 60 cm<sup>3</sup> trockenem Chloroform gelöst. Dann wurden zur vollständigen Trocknung 6 cm<sup>3</sup> Chloroform abdestilliert

<sup>1)</sup> *H. Wieland* und Mitarbeiter, A. **548**, 27 (1941).

<sup>2a</sup>)  $[\alpha]_D = -1,0^0$ ; <sup>2b</sup>)  $[\alpha]_D = +10,7^0$ .

<sup>3)</sup>  $[\alpha]_D$  im experimentellen Teil dieser Arbeit.

<sup>4)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. **27**, 1883 (1944),  $[\alpha]_D = -59,0^\circ$ ;

$$4a) [\alpha]_D = -64,5^0; \quad 4b) [\alpha]_D = -17,5^0.$$

<sup>5)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

und darauf bei  $-10^{\circ}$  die berechnete Menge von Benzopersäure in 60 cm<sup>3</sup> Chloroform langsam zugegeben. Nach 20 Stunden war die Benzopersäure verbraucht. Der Ansatz wurde mit Äther verdünnt und unter Eiskühlung mit Soda und Wasser gewaschen. Der nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende kristalline Rückstand (10,3 g) zeigte eine Drehung von  $+29,7^{\circ}$ , was einem Gemisch von ca. 82% „ $\alpha$ “-Oxyd (II) und 18% „ $\beta$ “-Oxyd (IIa) entspricht. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Essigester konnten 4,95 g reines 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5,6 $\alpha$ -oxido-20-keto-allo-pregnan (II) erhalten werden. Das Produkt krystallisierte in schönen Nadeln und hatte einen Smp. von 180—182°. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum 48 Stunden bei 70° getrocknet.

3,704 mg Subst. gaben 9,414 mg CO<sub>2</sub> und 2,751 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 69,42 H 8,39%  
Gef. „ 69,36 „ 8,31%

$[\alpha]_D^{22} = +22,8^{\circ}; +22,3^{\circ}$  ( $c = 0,789; 1,103$  in Chloroform)

500 mg der Mutterlaugen wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und an einer Säule aus 12 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol 95 : 5 konnten 120 mg 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5,6 $\alpha$ -oxido-20-keto-pregnan (IIa) eluiert werden, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol konstant bei 160—160,5° schmolz. Zur Analyse wurde das Präparat 30 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,726 mg Subst. gaben 9,468 mg CO<sub>2</sub> und 2,817 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 69,42 H 8,39%  
Gef. „ 69,35 „ 8,46%

$[\alpha]_D^{22} = +70,5^{\circ}$  ( $c = 1,210$  in Chloroform)

Mit Petroläther-Benzol (90 : 10) wurden 220 mg eines Gemisches von „ $\alpha$ “- und „ $\beta$ “-Oxyd-acetat und mit Petroläther-Benzol (80 : 20) weitere 160 mg reines „ $\alpha$ “-Oxyd-acetat (II) vom Smp. 179—180° eluiert.

### 3 $\beta$ ,20,21-Triacetoxy-5-oxy-allo-pregnan.

Zu 2 g in 50 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig vorhydriertem Platinoxid wurden 10,4 g 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5,6 $\alpha$ -oxido-20-keto-allo-pregnan (II) vom Smp. 179—181°, in 260 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, hinzugefügt. In 5½ Stunden waren 2 Mol Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung stand still. Nach Abtrennung des Platins wurde in Wasser gegossen und der kristalline Rückstand (10,35 g) abfiltriert (Smp. 145—147°). Eine Probe desselben zeigte nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol einen Smp. von 193—194°. Das umkrystallisierte Produkt wurde in 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 2 cm<sup>3</sup> Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert, worauf nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol eine Verbindung vom Smp. 159—159,5° erhalten wurde. Es dürfte das 3 $\beta$ ,20,21-Triacetoxy-5-oxy-allo-pregnan vorliegen. Zur Analyse wurde es 48 Stunden bei 105° im Hochvakuum getrocknet.

3,732 mg Subst. gaben 9,244 mg CO<sub>2</sub> und 2,928 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub> Ber. C 67,75 H 8,84%  
Gef. „ 67,60 „ 8,77%

$[\alpha]_D^{21} = +4,4^{\circ}$  ( $c = 0,455$  in Chloroform)

### 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5-oxy-20-keto-allo-pregnan (III).

Der Rest (10,2 g) des Rohproduktes der oben beschriebenen Hydrierung wurden in 300 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 43 cm<sup>3</sup> einer Lösung von 320 mg Chromtrioxyd in 90-proz. Eisessig versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von 2 cm<sup>3</sup> Methanol wurde die Lösung im Vakuum auf 50 cm<sup>3</sup> eingengt, in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen der gewaschenen und getrockneten ätherischen Lösung verblieb ein kristalliner Rückstand (10,1 g) vom Smp. 158—160°. Das Rohprodukt wurde in 20 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und an 250 g Aluminiumoxyd chromato-

graphiert. Es konnten so 7,7 g reines 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5-oxy-20-keto-*allo*-pregnan (III) (Smp. 172—173,5°) eluiert werden. Zur Analyse wurde das Präparat einmal aus Methanol umkrystallisiert und 48 Stunden im Hochvakuum bei 105° getrocknet.

3,702 mg Subst. gaben 9,369 mg CO<sub>2</sub> und 2,898 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 69,09 H 8,81%

Gef. „ 69,07 „ 8,76%

$[\alpha]_D^{21} = +79,8^{\circ}$ ; 82,3° (c = 0,663; 1,019 in Chloroform)

$\beta'$ [3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-*ätio*-*allo*-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (IV).

1,6 g 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-5-oxy-20-keto-*allo*-pregnan (III) wurden in einem Gemisch von 15 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 15 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und nach Zugabe von 3 g mit Jod angeätzten Zinkflittern 3 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel abgedampft. Darauf wurden 6 g Bromessigester zugegeben und kurz erwärmt, bis die Reaktion eintrat und 10 Minuten ohne weiteres Erwärmen anhielt. Nach Abflauen der Reaktion wurden 10 cm<sup>3</sup> absolutes Dioxan hinzugefügt und 1/4 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich der Ansatz klärte, indem die harzigen Produkte in Lösung gingen. Das Reaktionsprodukt wurde dann in verdünnte, eisgekühlte Salzsäure gegossen und mit Äther extrahiert. Die Lösung wurde gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittelgemisch abgedampft. Das Rohprodukt (2,1 g), das aus einem dunkelgelben, mit Krystallen durchsetzten Öl bestand, wurde mit 4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 4 cm<sup>3</sup> Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur nachacetyliert und an 50 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol, Benzol-Äther und Äther konnten 1,17 g einheitliche Substanz vom Smp. 229—234° eluiert werden, die das gewünschte  $\beta'$ [3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-*ätio*-*allo*-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid darstellt. Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Methanol umkrystallisiert und 48 Stunden im Hochvakuum bei 105° getrocknet.

3,796 mg Subst. gaben 10,039 mg CO<sub>2</sub> und 2,985 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,08 H 8,71%

Gef. „ 72,17 „ 8,80%

$[\alpha]_D^{20} = -10,3^{\circ}$ ; -9,5° (c = 0,774; 0,529 in Chloroform)

Das Produkt zeigte positiven *Legal*-Test. Das U.V.-Absorptionsspektrum weist die typische Bande bei 219 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,3) auf.

$\beta'$ [3 $\beta$ ,5-Dioxy-*ätio*-*allo*-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid (IVa).

( $\Delta^{20,22}$ -3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,21-Trioxy-nor-cholensäure-lacton.)

190 mg  $\beta'$ [3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-*ätio*-*allo*-cholanyl-(17)]- $\Delta^{\alpha',\beta'}$ -butenolid wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und nach Zugabe von 10 cm<sup>3</sup> 7-proz. methanolischer Salzsäure 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Unter Zusatz von Chloroform wurde im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt aus Methanol und Essigester umkrystallisiert. Das Präparat spaltet bei 230° Wasser ab und schmilzt dann scharf bei 255—256°<sup>1)</sup>. Zur Analyse wurde das Präparat 70 Stunden im Hochvakuum bei 160° getrocknet.

3,108 mg Subst. gaben 8,378 mg CO<sub>2</sub> und 2,521 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,56 „ 9,08%

$[\alpha]_D^{17} = -13,2^{\circ}$  (c = 0,603 in Chloroform)

Das Produkt zeigt positiven *Legal*-Test.

Die Analysen und die Spektralaufnahme wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

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

<sup>1)</sup> Es bildet sich das  $\Delta^{5,6}$ ; 20,22-3 $\beta$ ,21-Dioxy-nor-choladiensäure-lacton.