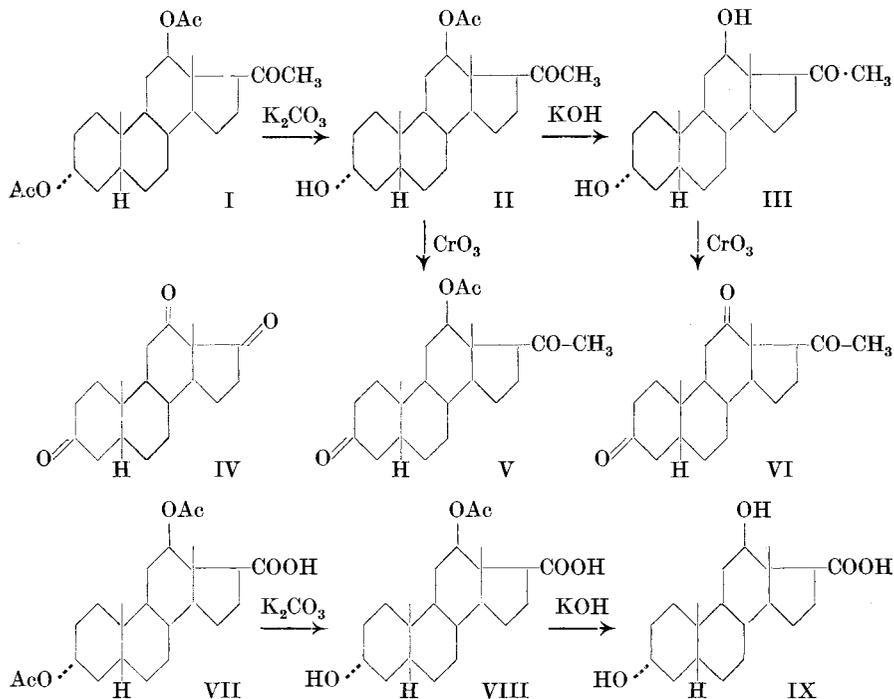


90. 12-Oxy- und 12-Keto-pregnan-Derivate

von T. Reichstein und E. v. Arx.

(14. V. 40.)

W. M. Hoehn und H. L. Mason beschrieben vor einiger Zeit¹⁾ den Abbau von Desoxy-cholsäure zu Pregnan-diol-(3,12)-on-(20)-diacetat (I), das weiter zur Ätio-desoxy-cholsäure (IX) abgebaut wurde. Die ersten Stufen dieser Reaktionsfolge bis zur Bis-nor-desoxy-cholsäure wurden auch von J. Sawlewicz²⁾ durchgeführt, der eine grössere Anzahl von Zwischenprodukten isoliert hat.



Hoehn und Mason haben ferner das Diacetat (I) durch alkalische Verseifung in das freie Pregnan-diol-(3 α ,12)-on-(20) (III) übergeführt. Bei der Oxydation des letzteren mit Chromsäure erhielten sie ein Triketon vom Smp. 189—191° und $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +235^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,16 in Alkohol), das aber nach den Resultaten nicht das erwartete Pregnan-trion-(3,12,20) (VI), sondern Ätio-cholan-trion-(3,12,17) (IV) darstellen soll.

¹⁾ W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

²⁾ J. Sawlewicz, Roczniki Chemji **18**, 755 (1938).

Ein solcher Reaktionsverlauf schien uns wenig wahrscheinlich. Da wir für synthetische Versuche Pregnan-Derivate, die in 12-Stellung mit Sauerstoff substituiert sind, benötigten, wurde der von *Hoehn* und *Mason* beschriebene Abbau der Desoxy-cholsäure wiederholt. Wir haben dabei wie *Sawlewicz* jeweils die Zwischenprodukte möglichst isoliert. Das so erhaltene Diacetoxy-pregnanon (I) wurde zunächst einer partiellen Verseifung mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methylalkohol unterworfen. Auf diese Weise liess sich das 12-Monoacetat (II) leicht bereiten. Durch Oxydation mit Chromsäure wird es in 12-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (V) übergeführt. Durch energische Verseifung von (I) oder (II) mit Kaliumhydroxyd wird das von *Hoehn* und *Mason* beschriebene freie Dioxy-keton (III) erhalten. Die Oxydation des letzteren mit Chromsäure gab in glatter Reaktion einen Stoff vom Smp. 201—202° und $[\alpha]_D^{17} = +182,1^\circ \pm 7^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +218,6^\circ \pm 8^\circ$; ($c = 0,5491$ in Aceton), dessen Analysenwerte auf die verlangte Formel $C_{21}H_{30}O_3$ des erwarteten Pregnan-trions-(3,12,20) (VI) stimmten. Wir vermuten daher, dass das Präparat von *Hoehn* und *Mason* (Smp. 189—191°) ebenfalls noch das unversehrte Pregnan-Skelett enthielt, aber möglicherweise nicht ganz trocken zur Analyse gelangte.

Das Keton (III) wurde nach *Hoehn* und *Mason* zur 3,12-Diacetoxy-ätio-cholsäure (VII) abgebaut, die bei 196—198° korr. schmilzt. Durch partielle Verseifung mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol lässt sich daraus die 3(α)-Oxy-12-acetoxy-ätio-cholsäure (VIII) bereiten, die bei energischer Verseifung in die von *Hoehn* und *Mason* beschriebene 3,12-Dioxy-ätio-cholsäure (IX) übergeht.

Es wurde weiter noch versucht, durch Einwirkung von Phenylmagnesium-bromid auf den Methylester von (IX) und weiteren Abbau zum 3,12-Diacetoxy-ätio-cholanon-(17) zu gelangen, doch musste die Arbeit abgebrochen werden, bevor dieses Ziel erreicht war.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Der Abbau der Desoxy-cholsäure wurde über die Diphenylcarbinole nach den Angaben von *Hoehn* und *Mason* durchgeführt. Lediglich bei der Oxydation der acetylierten Diphenyl-äthylene mit Chromsäure mussten wir etwas höhere Temperaturen (ca. 22° während 90 Minuten) anwenden, um die angegebenen Ausbeuten zu erreichen, da sonst eine erhebliche Menge Ausgangsmaterial unangegriffen blieb. Das [Diacetoxy-bis-nor-cholanyl]-diphenyl-äthylen erhielten wir aus Alkohol vom Smp. 120—124°, während *Hoehn* und *Mason* einen Smp. von 158—160° fanden. Möglicherweise handelt es sich um eine polymorphe Modifikation. Ausser den von *Sawlewicz* beschriebenen Zwischenprodukten fanden wir es für günstig, auch das aus Bis-nor

desoxy-cholsäure-methylester mit Phenyl-magnesium-bromid erhältliche [3,12-Dioxy-ter-nor-cholanyl]-diphenyl-carbinol zu isolieren.

[3,12-Dioxy-ter-nor-cholanyl]-diphenyl-carbinol.

18 g Bis-nor-desoxy-cholsäure-methylester (farblose Krystalle vom Smp. 165—166° aus Äther-Pentan) wurden in 75 cm³ absolutem Benzol gelöst, in eine siedende, aus 15 g Magnesiumspänen und 69 cm³ Brombenzol in 300 cm³ absolutem Äther bereitete Lösung von Phenyl-magnesium-bromid einlaufen gelassen und das Gemisch 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde in eine Mischung von gesättigter Ammoniumchloridlösung und Eis gegossen, abgetrennt und die wässrige Schicht noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (28 g) wurde mit der Lösung von 8 g Kaliumhydroxyd in 8 cm³ Wasser und 120 cm³ Methanol 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde im Vakuum von Methanol befreit und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Aus der alkalischen Schicht liessen sich durch Ansäuern 0,5 g Bis-nor-desoxy-cholsäure zurückgewinnen. Die ätherischen Auszüge wurden mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt, wobei das Carbinol auskrystallisierte. Die Abscheidung wurde durch Zusatz von Petroläther vervollständigt. Es wurden 22,3 g Carbinol vom Smp. 221—229° korr. erhalten. Eine Probe wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und schmolz dann bei 225—229° korr. 20 g dieses Carbinols wurden mit 50 g Essigsäure-anhydrid und 50 cm³ absolutem Pyridin 15 Stunden auf 100° erhitzt und gaben bei der Aufarbeitung 21,8 g amorphes Diacetat, das durch einstündiges Kochen mit 65 cm³ Eisessig 17,8 g krystallisiertes [3,12-Diacetoxy-ter-nor-cholanyl]-diphenyl-äthylen vom Smp. 216—217° korr. lieferte.

3 α -Oxy-12-acetoxy-pregnan-on-(20) (II).

510 mg Pregnan-diol-(3 α ,12)-on-(20)-diacetat (I) vom Smp. 118—120° wurden in 10 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 175 mg Kaliumcarbonat in 2 cm³ Wasser und 5 cm³ Methanol versetzt und 22 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurden 2 cm³ Wasser zugegeben und im Vakuum von Methanol befreit, wobei die Hauptmenge krystallisiert ausfiel. Es wurde mit Äther ausgeschüttelt, zweimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt, wobei die Hauptmenge auskrystallisierte. Die Krystalle wurden abgenutscht und mit Äther gewaschen. Sie wogen 320 mg und schmolzen bei 196—201°. Aus der Mutterlauge liess sich noch eine kleine Menge derselben Reinheit gewinnen. Durch einmaliges Umkrystallisieren aus Methanol wurden

farblose Nadeln erhalten, die bei 208—210⁰ korr. schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +151,2^0 \pm 6^0$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +192,6^0 \pm 3^0$; ($c = 0,7736$ in Aceton).

7,833 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,17^0 \pm 0,05^0$; $\alpha_{5461}^{17} = +1,49^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde direkt vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 100⁰ getrocknet.

5,050 mg Subst. gaben 13,620 mg CO₂ und 4,450 mg H₂O

| | | |
|---|--------------|---------|
| C ₂₃ H ₃₄ O ₄ (376,52) | Ber. C 73,36 | H 9,63% |
| | Gef. „ 73,54 | „ 9,83% |

Totale Verseifung. 500 mg des Mono-acetats (II) wurden 2 Stunden mit der Lösung von 250 mg Kaliumhydroxyd in 2,5 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab 300 mg Pregnan-diol-(3 α ,12)-on-(20) (III) vom Smp. 166—168⁰ korr.

12-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (V).

30 mg 3 α -Oxy-12-acetoxy-pregnan-on-(20) wurden in 0,4 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit der Lösung von 8 mg Chromtrioxyd in 0,4 cm³ Eisessig 16 Stunden bei 20⁰ stehen gelassen. Es wurde im Vakuum fast zur Trockne gedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft. Die Abscheidung von Krystallen wurde mit Pentan vervollständigt. Es wurden zu Drusen verwachsene Nadeln und Blättchen erhalten, die beide bei 120—121⁰ schmolzen. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden 12 mg Blättchen vom Smp. 121—122⁰ erhalten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100⁰ getrocknet.

4,394 mg Subst. gaben 11,80 mg CO₂ und 3,55 mg H₂O

| | | |
|---|--------------|---------|
| C ₂₃ H ₃₄ O ₄ (374,50) | Ber. C 73,74 | H 9,15% |
| | Gef. „ 73,29 | „ 9,04% |

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +141^0 \pm 3^0$ ($c = 1,043$ in Aceton).

10,587 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1,47^0 \pm 0,03^0$

Der Stoff scheint auch in einer bei ca. 180⁰ schmelzenden Modifikation zu krystallisieren, die aber nicht wieder erhalten wurde.

Pregnan-trion-(3,12,20) (VI).

100 mg Pregnan-diol-(3 α ,12)-on-(20) (III) wurden in 3 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 3 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 60 mg CrO₃) versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei 20⁰ wurde im Vakuum bei 25⁰ Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingengt. Die Krystallisation setzte bald ein und wurde durch Zusatz von Pentan vervollständigt. Es wurden 80 mg vom

Smp. 197—199° korr. erhalten. Die ganze Menge wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 180° Badtemperatur sublimiert, dann aus Aceton umkrystallisiert und mit Äther-Pentan gewaschen. Die farblosen Blättchen schmolzen bei 201—202° korr.

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +182,1^\circ \pm 7^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +218,6^\circ \pm 8^\circ$ ($c = 0,5491$ in Aceton).

5,560 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,00^\circ \pm 0,04^\circ$; $\alpha_{5461}^{17} = +1,20^\circ \pm 0,05^\circ$

Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert.

5,438 mg Subst. gaben 15,23 mg CO₂ und 4,41 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15%

Gef. „ 76,43 „ 9,07%

3,12-Diacetoxy-ätio-cholansäure (VII).

In geringer Modifikation der Vorschrift von *Hoehn* und *Mason* wurde 1 g Pregnan-diol-(3 α ,12)-on-(20) (III) in 10 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit 0,5 g reinem Benzaldehyd und dann mit der Lösung von 0,6 g Natrium in 12 cm³ absolutem Alkohol vermischt. Nach 24-stündigem Stehen bei 20° wurde mit der Lösung von 3 g Kaliumbicarbonat in 5 cm³ Wasser versetzt und im Vakuum bei 30° Badtemperatur von Alkohol befreit. Dann wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und stark eingeengt. Die bald einsetzende Krystallisation wurde durch Zusatz von Pentan möglichst vervollständigt. Es wurden 1,1 g gelbliche Krystalle vom Smp. 210—212° korr. erhalten. Die Acetylierung mit je 5 cm³ Essigsäure-anhydrid und Pyridin während 16 Stunden bei 100° gab 1,3 g acetyliertes Produkt als hellgelbes Harz. Die Ozonisierung und Nachoxydation mit Perjodsäure wurde nach *Hoehn* und *Mason* durchgeführt. Es wurden 780 mg rohe Säure vom Smp. 222—251° erhalten, die offenbar teilweise entacetyliert war. Sie wurde daher zur Nachacetylierung mit 3,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 7 cm³ Pyridin 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde zur Zerstörung von Anhydriden mit 1,5 cm³ Wasser und 3,5 cm³ Eisessig versetzt und 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, in Äther gelöst, zunächst mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen und dann mehrmals mit verdünnter Sodalösung in Gegenwart von Eis ausgezogen und die alkalischen Auszüge jeweils sofort angesäuert. Die so ausgefällte Säure wurde mit Äther gesammelt, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan bis zur Trübung versetzt. Die Hauptmenge krystallisierte in leicht bräunlich gefärbten Nadeln aus, die bei 194—196° korr. schmolzen. Die Mutterlauge wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und bis 220° Badtemperatur destilliert, wobei ein erheblicher Rückstand hinterblieb. Das Destillat gab aus

Äther-Pentan noch eine beträchtliche Menge reiner Krystalle. Auch die direkt erhaltenen Krystalle wurden bei 0,01 mm und 195° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat krystallisierte aus Äther-Pentan in farblosen Nadeln vom Smp. 196—198° korr. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,980 mg Subst. gaben 12,405 mg CO₂ und 3,840 mg H₂O
 $C_{24}H_{36}O_6$ (420,46) Ber. C 68,55 H 8,62%
 Gef. „ 67,98 „ 8,60%

3 α -Oxy-12-acetoxy-ätio-cholansäure (VIII).

294 mg obiger 3,12-Diacetoxy-ätio-cholansäure wurden in 6 cm³ Methanol gelöst und nach Zusatz einer Lösung von 215 mg Kaliumcarbonat in 2 cm³ Wasser 20 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Die Säure krystallisierte in farblosen Nadeln, die bei 260—261° korr. schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,829 mg Subst. gaben 12,310 mg CO₂ und 3,860 mg H₂O
 $C_{22}H_{34}O_5$ (378,49) Ber. C 69,81 H 9,05%
 Gef. „ 69,56 „ 8,95%

Versuch zur Herstellung von Ätio-cholan-trion-(3,12,17) (IV).

500 mg Ätio-desoxy-cholsäure-methylester vom Smp. 144—146°¹⁾ gaben mit Phenyl-magnesium-bromid und anschliessender energischer Verseifung (wie oben für das Homologe beschrieben) 605 mg rohes „Diphenyl-carbinol“ als gelbliches Harz, das nicht krystallisierte. Die Acetylierung desselben mit je 5 cm³ Pyridin und Essigsäureanhydrid während 16 Stunden bei 100° lieferte 650 mg acetyliertes Produkt als hellgelbes amorphes Glas. Dieses wurde zur Wasserabspaltung 1 Stunde mit 5 cm³ Eisessig gekocht. Es konnten auch hierauf keine Krystalle erhalten werden. Daher wurde die ganze Menge direkt in Chloroform ozonisiert und nach der Entfernung des Chloroforms im Vakuum in Eisessig gelöst und mit Zinkstaub geschüttelt, bis auf Kaliumjodid-Stärkepapier keine Blaufärbung mehr eintrat. Nach Entfernung der Hauptmenge des Eisessigs im Vakuum wurde in Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Das Neutralprodukt wurde mit *Girard's* Reagens getrennt. Es wurden nur 50 mg „Ketofraktion“ und 400 mg Ketonfreies erhalten. Das letztere wurde nachacetyliert und nochmals ozonisiert und gab schliesslich noch 30 mg „Ketofraktion“.

¹⁾ W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. **60**, 2824 (1938); **61**, 1614 (1939).

Die 80 mg „Ketofraktion“ wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm und 220° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat wog 51 mg. Es krystallisierte nicht und wurde zur Verseifung 1 Stunde mit 50 mg Kaliumhydroxyd in 0,25 cm³ Wasser und 2 cm³ Methanol gekocht. Die Aufarbeitung gab 37,7 mg Verseifungsprodukt als hellgelben Schaum, der nicht krystallisierte. Diese 37 mg wurden in 1,5 cm³ Eisessig mit 25 mg Chromtrioxyd 16 Stunden stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 27,5 mg neutrales Oxydationsprodukt als hellgelbes Harz, das nicht krystallisierte und daher über Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Aus den mit Benzol-Pentan (1 : 1) eluierbaren Anteilen liessen sich Krystalle gewinnen. Dieselben Krystalle wurden erhalten, als die ketonfreien Anteile analog alkalisch verseift, mit Chromsäure oxydiert und chromatographiert wurden. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden insgesamt 8 mg feiner Nadeln vom Smp. 200—201° erhalten. Zur Analyse wurde im Molekularkolben bei 0,005 mm und 215° Badtemperatur sublimiert. Die relativ hohe Sublimationstemperatur zeigt schon eindeutig, dass es sich nicht um Ätio-cholan-trion handeln kann.

4,985 mg Subst. gaben 14,980 mg CO₂ und 3,640 mg H₂O

C₃₂H₃₈O₃ (470,62) Ber. C 81,66 H 8,13%

Gef. „ 82,00 „ 8,17%

Es handelt sich also vermutlich um [3,12-Diketo-ätio-cholanyl]-diphenyl-carbinol. Somit ist bei der Verkochung mit Eisessig wenigstens bei einem Teil des Materials kein Wasser abgespalten worden und ein Abbau mit Ozon daher nicht eingetreten.

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

91. Zur Kenntnis der Erythrophleum-Alkaloide

(3. Mitteilung¹⁾)

Cassaidin, ein zweites krystallisiertes Alkaloid aus der Rinde von Erythrophleum guineense (G. Don) und seine Beziehung zum Cassain

von L. Ruzicka und G. Dalma.

(14. V. 40.)

In der ersten Mitteilung²⁾ dieser Reihe ist erwähnt worden, dass die bei der Gewinnung des Cassains abfallenden Mutterlaugen noch weitere Alkaloide enthalten. Aus dem äther-alkoholischen Filtrat des

¹⁾ 2. Mitt. Helv. **22**, 1516 (1939).

²⁾ 1. Mitt. Helv. **22**, 1497 (1939).