

48. Über Steroide und Sexualhormone.

(112. Mitteilung¹⁾).

Über gesättigte Lactone der Digoxigenin-Reihe

von Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und J. Pataki.

(10. II. 45.)

Vor kurzem wurde über eine Synthese des 12-Epi-14-desoxy-digoxigenins (VIII) berichtet²⁾. Es ist uns nun gelungen, dieses synthetische Produkt mit dem natürlichen Digoxigenin zu verknüpfen und damit die heute angenommene Konstitution des letzteren weiter zu stützen.

Wird das bereits von *S. Smith*³⁾ hergestellte Anhydro-digoxigenin (I) mit Platin in Eisessig hydriert, so entsteht ein weitgehend einheitliches Tetrahydro-anhydro-digoxigenin (II), das, wie sich zeigte, in bezug auf die Konfiguration am C-Atom 20 der normalen Reihe angehört⁴⁾. Bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig erhält man daraus das bereits von *Tschesche* und *Bohle*⁵⁾ beschriebene Tetrahydro-anhydro-digoxigenon (IV).

Dieses Diketon der Digoxigenin-Reihe liess sich nun auch aus dem synthetischen 12-Epi-14-desoxy-digoxigenin (VIII) erhalten. Bei der Hydrierung des letzteren entsteht zuerst ein Gemisch der beiden an C 20 isomeren Dioxy-lactone (V) und (VI). Da sich die beiden Verbindungen nicht trennen liessen, so wurde dieses Gemisch direkt mit Chromsäure oxydiert. Das Oxydationsprodukt konnte dann in zwei isomere Tetrahydro-anhydro-digoxigenone (III) und (IV) aufgeteilt werden. Das eine der Isomeren erwies sich als identisch mit dem aus natürlichem Digoxigenin in der oben beschriebenen Weise hergestellten Präparat (IV). Im zweiten liegt die entsprechende 20-Iso-Verbindung vor. Die Zugehörigkeit der letzteren zur Iso-Reihe liess sich in folgender Weise ermitteln.

Wir haben früher⁶⁾ bei der Hydrierung des $\Delta^{20,22}$ -3 α ,12 β ,21-Trioxynor-cholensäure-lactons-(23 \rightarrow 12) unter teilweiser Eliminierung der Hydroxyl-Gruppe an C 21 ein Gemisch von 2 gesättigten Lactonen (VII und VIIa) erhalten. Das Dioxy-säure-lacton (VIIa) erwies sich dabei als verschieden von dem entsprechenden aus Nordesoxy-cholsäure erhaltlichen Produkt und gehört demnach der 20-Iso-Reihe an. Man ist deshalb wohl berechtigt anzunehmen, dass auch das

¹⁾ 111. Mitt., Helv. **28**, 250 (1945).

²⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki*, Helv. **27**, 988 (1944).

³⁾ *S. Smith*, Soc. **1930**, 2479.

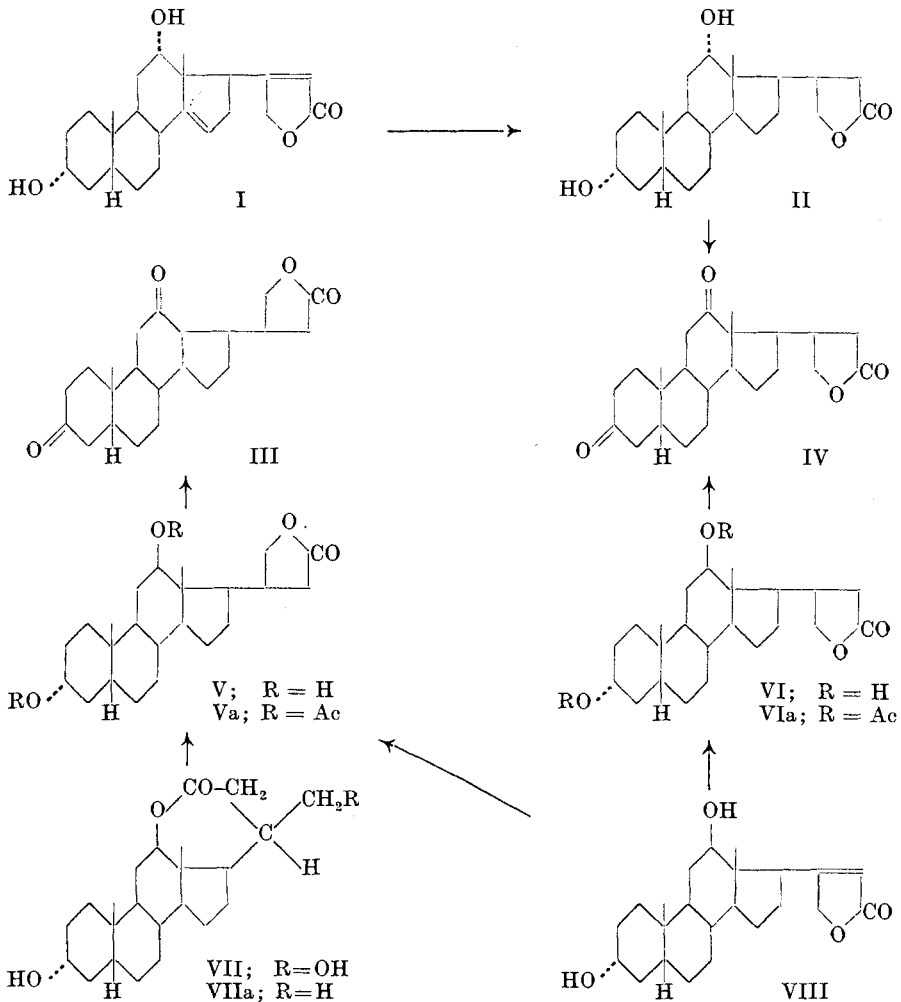
⁴⁾ Vgl. dazu *Pl. A. Plattner und J. Pataki*, Helv. **26**, 1241 (1943) und **27**, 1544 (1944).

⁵⁾ *R. Tschesche und K. Bohle*, B. **69**, 795 (1936).

⁶⁾ Helv. **27**, 1544 (1944).

Trioxysäure-lacton (VII), bei welchem die Hydroxyl-Gruppe an C 21 während der Hydrierung nicht eliminiert wurde, der 20-Iso-Reihe angehört. Nun liess sich das 23 → 12-Lacton (VII) in ein isomeres 23 → 21-Lacton (V) überführen, dem mithin an C 20 ebenfalls die Iso-Konfiguration zukommen muss. Bei der Oxydation dieses letzteren (V) mit Chromsäure erhält man, wie erwartet, das oben beschriebene Isomere (III) des Tetrahydro-anhydro-digoxigenons (IV).

Zusammenfassend ergibt sich demnach folgendes Bild: Aus Anhydro-digoxigenin (I) wurde ein einheitliches, der normalen Reihe angehörendes Tetrahydro-anhydro-digoxigenon (IV) erhalten. Das synthetische 12-Epi-14-desoxy-digoxigenin (VIII) lieferte ein Gemisch der beiden an C 20 isomeren Tetrahydro-anhydro-digoxigenone



(III und IV), während aus dem mit (VIII) isomeren $\Delta^{20,22}$ -3 α , 12 β , 21-Trioxo-norcholensäure-lacton-(23 \rightarrow 12) wieder ein einheitliches 20-Iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenon (III) entstand.

Anschliessend liess sich dann auch das als Hydrierungsprodukt des 12-Epi-14-desoxy-digoxigenins (VIII) entstehende Gemisch über die Diacetate (Va und VIa) in die beiden an C 20 isomeren Dihydro-lactone (V und VI) aufspalten, von denen (V) sich als identisch erwies mit der früher¹⁾ durch Isomerisierung des 23 \rightarrow 12-Lactons (VII) erhaltenen Verbindung. Die obigen Resultate wurden durch diesen Befund erneut bestätigt und gesichert.

Ausser den an C 20 isomeren Paaren der Norsäuren²⁾ sind jetzt mithin auch verschiedene Paare von hydrierten Lactonen mit derartiger Isomerie bekannt. Eine Reihe solcher Isomerer sind in der Tabelle zusammengestellt. Bei den Verbindungen der Zeilen 1—5 handelt es sich um Säuren bzw. Säure-Derivate, deren relative Konfiguration an C 20 feststeht. Die 23 \rightarrow 21-Lactone der Zeilen 6, 7 und 8 sind untereinander und durch die oben beschriebenen Versuche auch mit den isomeren Nor-desoxy-cholsäuren (Zeile 5) verknüpft, so dass die angegebene Konfigurationszuteilung als sehr wahrschein-

Tabelle.

Zusammenstellung einiger in bezug auf C-Atom 20 isomerer Verbindungen.

		Normale Reihe		20-Iso-Reihe	
		Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
1	3 β -Oxy-nor-allocholsäure ³⁾	226°	+ 22,9°(A)	265°	+ 18° (A)
2	Methylester von (1) ³⁾	158°	+ 19,1°	171°	+ 16,4°
3	Methylester-acetat von (1) ³⁾	163°	+ 11,6°	137°	+ 8,2°
4	$\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-nor-cholensäure ³⁾	245°	- 41,2°(A)	264°	- 44,7°(A)
5	Nor-desoxy-cholsäure ⁴⁾⁵⁾	212°	+ 57,7°(A)	233°	+ 51,3(A)°
6	3 α , 12 β , 21-Trioxo-norcholensäure-lacton-(23 \rightarrow 21) (V und VI) ⁶⁾	225°	+ 62,8°	243°	+ 56,8°
7	Diacetat von (6) (Va und VIa)	188°	+ 122°	209°	+ 116°
8	Tetrahydro-anhydro-digoxigenon (III und IV) ⁶⁾	297°	+ 132°	312°	+ 123°
9	3 β -Acetoxy-21-oxy-nor-allocholsäure-lacton-(23 \rightarrow 21) ⁷⁾	204°	+ 19,0°	243°	+ 5,9°
10	21-Oxy-nor-allocholsäure-lacton-(23 \rightarrow 21) ⁸⁾	180°	+ 24,3°	178°	+ 11,3°

Alle Drehungen, ausser den mit (A = Alkohol) bezeichneten, sind in Chloroform bestimmt.

¹⁾ Vgl. *Pl. A. Plattner und J. Pataki*, *Helv.* **27**, 1547 (1944).

²⁾ *Pl. A. Plattner und J. Pataki*, *Helv.* **26**, 1241 (1943); **27**, 1547 (1944).

³⁾ *Helv.* **26**, 1241 (1943).

⁴⁾ *J. Kazuno und T. Shimizu*, *J. Biochemistry*, **29**, 421 (1939).

⁵⁾ *Helv.* **27**, 1544 (1944).

⁶⁾ Diese Arbeit.

⁷⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst*, *Helv.* **24**, 716 (1941).

⁸⁾ *R. Tschesche*, *Z. physiol. Ch.* **222**, 50 (1933).

lich betrachtet werden darf. Die Verbindungen der Zeilen 9 und 10 wurden auf Grund der spez. Drehung eingeordnet. Die 23 → 21-Lactone der Iso-Reihe besitzen demnach, wie die 20-Iso-nor-säuren, jeweils eine etwas niedrigere spez. Drehung als die Verbindungen der normalen Reihe. Die Tatsache, dass bei dieser Einteilung die Iso-Derivate fast durchwegs den höheren Schmelzpunkt besitzen und sich meist als die schwerer löslichen erweisen, kann ebenfalls zur Stützung dieser konfigurativen Zuordnung verwendet werden.

Es sei noch darauf hingewiesen, dass die gleiche Art von Isomerie am Kohlenstoff-Atom 20 auch bei den 21,23-Disäuren vom Typus der Digitoxan-disäure möglich ist, bei diesen Säuren aber bisher offenbar nur in einem einzigen Falle von *R. Tschesche*¹⁾ etwas näher untersucht wurde.

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

Experimenteller Teil²⁾.

Anhydro-digoxigenin (I)³⁾.

3 g Digoxigenin wurden in 300 cm³ 50-proz. Alkohol, die 15 g konz. Schwefelsäure enthielten, 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit der gleichen Menge Wasser versetzt und das ausgeschiedene Öl in Eisessig aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene Lösung wurde getrocknet und auf ein kleines Volumen eingengt. Nach längerem Stehen krystallisierten 1,63 g aus. Nach dreimaligem Umkrystallisieren lag der Smp. bei 181—182°. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,673 mg Subst. gaben 9,949 mg CO₂ und 2,910 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. „ 73,92 „ 8,87%

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2,1^{\circ}$ (c = 1,326 in Chloroform)

Tetrahydro-anhydro-digoxigenin (II).

1,5 g Anhydro-digoxigenin (I) wurden in 15 cm³ Eisessig mit 340 mg vorreduziertem Platinoxid hydriert. In 5 Stunden wurden 184,6 cm³ (0°, 760 mm) Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam (ber. für 2 H₂: 180,6 cm³). Nach Abfiltrieren des Platins wurde der Eisessig im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Essigester umkrystallisiert. Das mehrmals umkrystallisierte Produkt schmolz unscharf bei 118—120° unter Aufschäumen. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet und anschliessend vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,362 mg Subst. gaben 8,980 mg CO₂ und 2,938 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ Ber. C 73,36 H 9,64%
Gef. „ 72,89 „ 9,78%

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +19,5^{\circ}$ (c = 1,471 in Chloroform)

¹⁾ *R. Tschesche*, Z. physiol. Ch. **229**, 219 (1934).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhren bestimmt.

³⁾ *S. Smith*, Soc. **1930**, 2479.

Tetrahydro-anhydro-digoxigenon (IV)¹⁾.

800 mg Tetrahydro-anhydro-digoxigenin wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst, mit 16 cm³ einer 2-proz. Lösung von Chromsäure in 95-proz. Essigsäure versetzt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die überschüssige Chromsäure wurde dann mit Methylalkohol zerstört. Nach Verdünnen der Lösung mit Wasser wurde das Reaktionsprodukt in Essigester aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Das in annähernd quantitativer Ausbeute erhaltene Diketon wurde bis zur Schmelzpunktskonstanz aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz dann bei 296—297°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 250° sublimiert.

3,808; 3,740 mg Subst. gaben 10,321; 10,121 mg CO₂ und 2,849; 2,933 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. „ 73,97; 73,85 „ 8,37; 8,78%

$[\alpha]_D^{22} = +131,7^{\circ}$ (c = 1,571 in Chloroform)

12-Epi-20-iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenin-3,12-diacetat (Va).

25 mg des früher beschriebenen 12-Epi-20-iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenins²⁾ (V) wurden mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,2 cm³ Essigsäure-anhydrid 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Nach Eindampfen zur Trockene im Vakuum wurde der Rückstand (27 mg) in Benzol gelöst und durch 200 mg Aluminiumoxyd filtriert. Das so gereinigte Produkt krystallisierte sofort und schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren konstant bei 208,5—209,5°. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 100° getrocknet.

3,705 mg Subst. gaben 9,542 mg CO₂ und 2,904 mg H₂O

C₂₇H₄₀O₈ Ber. C 70,40 H 8,75%
Gef. „ 70,28 „ 8,77%

$[\alpha]_D^{24} = +116,4^{\circ}$ (c = 0,816 in Chloroform)

20-Iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenon (III).

70 mg 12-Epi-20-iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenin³⁾ wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,4 cm³ einer 2-proz. Lösung von Chromsäure in Eisessig oxydiert. Nach 2-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit Methylalkohol versetzt und wie oben aufgearbeitet. Die erhaltenen Krystalle (65 mg) schmolzen bei 308—310,5°. Wiederholtes Umkrystallisieren erhöhte den Smp. auf 311—312°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 260° sublimiert.

3,711 mg Subst. gaben 10,095 mg CO₂ und 2,919 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. „ 74,24 „ 8,80%

$[\alpha]_D^{22} = +122,7^{\circ}$ (c = 1,451 in Chloroform)

Tetrahydro-anhydro-digoxigenon (IV) und 20-Iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenon (III) aus 12-Epi-14-desoxy-digoxigenin (VIII).

600 mg 12-Epi-14-desoxy-digoxigenin wurden in 10 cm³ Eisessig mit 100 mg vorreduziertem Platinoxid hydriert. In 90 Minuten wurden 36,3 cm³ (0°, 760 mm) Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung aussetzte (Ber. für 1 Mol H₂: 36 cm³). Es wurde vom Katalysator abfiltriert und der Eisessig im Vakuum verjagt. Der krystallisierte Rückstand (600 mg) schmolz bei 222,5—228,5° und stellt ein Gemisch der beiden Isomeren dar. Eine Trennung derselben gelang weder durch Chromatographieren noch

¹⁾ R. Tschesche und K. Bohle, B. **69**, 795 (1936).

²⁾ Helv. **27**, 1551 (1944) als 3 α , 12 β , 21-Trioxo-20-iso-nor-cholansäure-lacton- (23 → 12) bezeichnet.

³⁾ Helv. **27**, 1551 (1944).

durch fraktionierte Krystallisation. Die Mischprobe mit 12-Epi-20-iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenin (V) schmolz bei 228—232°.

Oxydation des Isomeren-Gemisches: 400 mg des obigen Gemisches wurden mit 8 cm³ einer 2-proz. Lösung von Chromtrioxyd in 8 cm³ Eisessig 2 Stunden bei Zimmer-temperatur oxydiert. Das nach Aufarbeitung in quantitativer Ausbeute erhaltene Produkt schmolz bei 300—302°. Mit Tetrahydro-anhydro-digoxigenon gemischt zeigte es einen Smp. von 298—300°, während die Mischprobe mit 20-Iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenon bei 300—303° schmolz. Die Zerlegung des Gemisches erfolgte durch fraktionierte Krystallisation aus Essigester.

20-Iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenon (III): Die in Essigester schwerer löslichen Anteile, die etwas mehr als die Hälfte des Gemisches ausmachen, schmolzen bei 309—311°. Die Mischprobe mit dem früher beschriebenen 20-Iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenon schmolz bei 310—312°.

$$[\alpha]_D^{22} = +123,4^{\circ} \quad (c = 1,379 \text{ in Chloroform})$$

Tetrahydro-anhydro-digoxigenon (IV): Die leichter löslichen Anteile des Oxydationsproduktes zeigten einen Smp. von 296—297° und der Mischschmelzpunkt mit dem aus Digoxigenin gewonnenen Produkt lag gleich hoch.

$$[\alpha]_D^{22} = +131,5^{\circ} \quad (c = 1,365 \text{ in Chloroform})$$

Trennung der beiden Isomeren V und VI über die Diacetate.

200 mg des bei der Hydrierung des 12-Epi-14-desoxy-digoxigenins erhaltenen Gemisches von V und VI wurden mit 1 cm³ Essigsäure-anhydrid und 2 cm³ Pyridin 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (230 mg), der nach Zugabe von einigen Tropfen Methylalkohol krystallisierte, wurde einer fraktionierten Krystallisation aus Methylalkohol unterworfen.

12-Epi-20-iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenin-3,12-diacetat (Va). Die bei der fraktionierten Krystallisation erhaltenen schwerer löslichen Anteile schmolzen bei 207—209°. Der Mischschmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Produkt lag gleich hoch. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,760 mg Subst. gaben 9,712 mg CO₂ und 2,967 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₀ O ₈	Ber. C 70,40	H 8,75%
	Gef. „ 70,48	„ 8,83%

$$[\alpha]_D^{24} = +117,1^{\circ} \quad (c = 1,349 \text{ in Chloroform})$$

Die alkalische Verseifung des Diacetates führte zu dem bei 242—243° schmelzenden 12-Epi-20-iso-tetrahydro-anhydro-digoxigenin, das mit dem früher¹⁾ beschriebenen gleichen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

12-Epi-tetrahydro-anhydro-digoxigenin-3,12-diacetat (VIa). Die nach Abtrennung des 20-Iso-diacetates zurückbleibenden leichter löslichen Anteile wurden dreimal aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert und schmolzen dann bei 187—188°. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,780 mg Subst. gaben 9,727 mg CO₂ und 2,980 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₀ O ₈	Ber. C 70,40	H 8,75%
	Gef. „ 70,22	„ 8,82%

$$[\alpha]_D^{24} = +121,7^{\circ} \quad (c = 1,667 \text{ in Chloroform})$$

12-Epi-tetrahydro-anhydro-digoxigenin (VI).

60 mg des bei 187—188° schmelzenden Diacetates (VIa) wurden mit 3 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von einigen

¹⁾ Helv. 27, 1551 (1944).

Tropfen Wasser wurde der Methylalkohol im Vakuum verdampft. Dann wurde die Lösung angesäuert und kurze Zeit aufgeköcht. Nach dem Abkühlen wurde das auskristallisierte Produkt abgenutscht, mit Wasser gründlich ausgewaschen, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Das dreimal umkristallisierte Produkt schmolz bei 224—225°. Ausbeute 47 mg. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 205° sublimiert.

3,636 mg Subst. gaben 9,772 mg CO₂ und 3,200 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₈ O ₄	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. „ 73,34	„ 9,85%

$[\alpha]_D^{24} = +62,8^\circ$ ($c = 1,597$ in Chloroform)

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren *W. Manser* und *W. Ingold* ausgeführt.

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

49. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

(37. Mitteilung ¹⁾).

Über die Herstellung der Polymethylen-Kohlenwasserstoffe aus den entsprechenden Ketonen

von *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner* und *H. Wild*.

(10. II. 45.)

Im Zusammenhang mit einer Untersuchung über die physikalischen Konstanten der Polymethylene stellte sich uns die Aufgabe, einige cyclische Kohlenwasserstoffe (CH₂)_n aus den entsprechenden Ketonen in möglichst reiner Form herzustellen. Dieser Übergang lässt sich sowohl nach *Clemmensen* als auch nach *Wolff-Kishner* in einer Stufe durchführen. Beide Methoden haben sich im allgemeinen gut bewährt und werden präparativ viel verwendet. Die bei diesen Reaktionen gebildeten Kohlenwasserstoffe sind aber gewöhnlich nicht sehr rein. Sie enthalten verschiedene Nebenprodukte, deren Beseitigung erhebliche Schwierigkeiten bereiten kann, wenn eine Reinigung der reduzierten Verbindungen durch mehrfaches Umkristallisieren nicht in Frage kommt.

Diese Gründe veranlassten uns, einen anderen Weg für die Umwandlung der cyclischen Ketone in die Polymethylene zu wählen. Wir reduzierten die Ketone zu den entsprechenden Alkoholen, führten diese in die Jodide und letztere durch katalytische Reduktion in die Kohlenwasserstoffe über. Die Reduktion der reinen Ketone zu den Alkoholen geht in Feinsprit mit *Raney-Nickel* bei geringem Wasserstoffdruck und Zimmertemperatur glatt vor sich. Die vielgliedrigen Ringalkohole schmelzen im allgemeinen einige Grade höher als die

¹⁾ 36. Mitt., *Helv.* **27**, 1570 (1944).