

92. Über Steroide und Sexualhormone.

(128. Mitteilung¹⁾)

Herstellung digitaloider Aglykone vom Typus des Dianhydro-gitoxigenins

von Pl. A. Plattner und H. Heusser.

(29. III. 46.)

Bei der Einwirkung von N-Brom-succinimid auf das einfach ungesättigte Aglykon I wurde in guter Ausbeute das zwei Doppelbindungen aufweisende Butenolid II gebildet²⁾. Das Reaktionsprodukt wies aber neben der erwarteten U.V.-Absorptionsbande bei 273 m μ noch ein zweites Maximum geringerer Intensität ($\log \epsilon = 2,42$) bei 338 m μ auf³⁾. Es war zu vermuten, dass dieses zweite Maximum durch die Anwesenheit einer geringen Menge des dreifach ungesättigten Lactons III verursacht würde. Durch erneute Umsetzung des Aglykons II mit Brom-succinimid ist es uns in der Tat gelungen das dreifach ungesättigte Butenolid III in reiner Form herzustellen. Wie Dianhydro-gitoxigenin, das nach *Tschesche*⁴⁾ bei 340 m μ absorbiert, zeigt das neue Lacton im U.V.-Spektrum eine Bande bei 333 m μ ($\log \epsilon = 4,32$).

Einen weiteren Vertreter dieser im Ringe D zweifach ungesättigten Butenolide erhielten wir durch Einwirkung von N-Brom-succinimid auf β -Anhydro-digoxigenin-diacetat (V). Das Reaktionsprodukt, das 16,17-Dehydro-anhydro-digoxigenin-diacetat (VI) zeigt das gleiche U.V.-Absorptionsspektrum wie das Lacton III.

Dianhydro-gitoxigenin⁵⁾, die ähnlich gebauten Lactone III und VI und der im Ring D ebenfalls zwei Doppelbindungen aufweisende $\Delta^{14, 15; 16, 17}$ -3 β -Acetoxy-ätio-allo-choladien-säuremethylester⁶⁾ weisen ein typisches, ausserordentlich hohes spez. Drehungsvermögen von +300 bis +500^o auf. Die Einführung einer Doppelbindung in 16,17-Stellung der Anhydro-aglykone dürfte voraussichtlich für stereochemische Untersuchungen in dieser Reihe ein gewisses Interesse besitzen, da isomere Verbindungen, welche sich nur in Stellung 17 unterscheiden, nach dieser Methode identische Reaktionsprodukte liefern müssen.

Das für die obigen Versuche benötigte β -Anhydro-digoxigenin-diacetat (V) kann nach *Smith*⁷⁾ durch Erhitzen von Digoxigenin in

¹⁾ 127. Mitt. Helv. **29**, 477 (1946).

²⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 29*, 473 (1946).

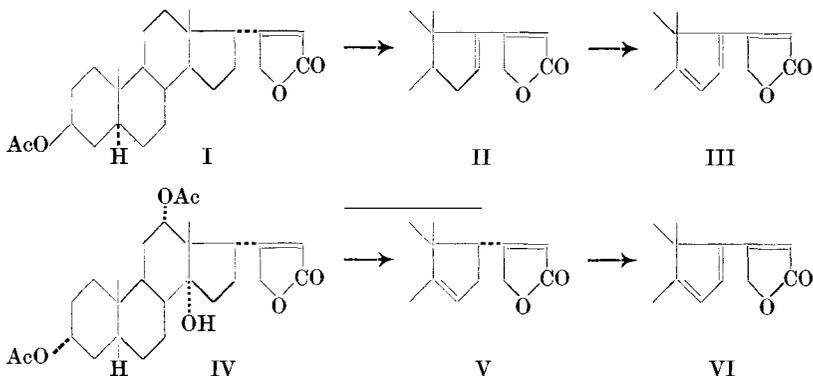
³⁾ Vgl. Helv. **29**, 475 (1946), Fig. A. ⁴⁾ *R. Tschesche, B. 70*, 1554 (1937).

⁵⁾ *M. Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 112*, 261 (1926); *C. 1926*, II, 771.

⁶⁾ Bearbeitet von *J. Pataki*; vgl. dazu eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

⁷⁾ *S. Smith, Soc. 1930*, 2478.

Alkohol-Schwefelsäure und nachträgliche Acetylierung der Reaktionsprodukte hergestellt werden. Die Ausbeute beträgt ca. 35%, lässt also etwas zu wünschen übrig. *Hunziker* und *Reichstein*¹⁾ haben nun vor kurzem aus Digitoxigenin-acetat mit Pyridin-Phosphoroxchlorid bei Zimmertemperatur in einheitlicher Reaktion und guter Ausbeute das β -($\Delta^{14,15}$)-Anhydro-digitoxigenin-acetat erhalten. Wir haben nun versucht aus Digoxigenin-diacetat (IV) in gleicher Weise Wasser abzuspalten. Überraschenderweise reagierte das Diacetat IV auch bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100° nicht. Erst bei 150° im Einschussrohr trat Wasserabspaltung zum Anhydro-Derivat V ein. Ähnliche Beobachtungen²⁾ haben wir auch beim Strophanthidin-3-monoacetat gemacht. Warum in diesen beiden Aglykonen die 14-Oxy-Gruppe nicht die gleiche Reaktionsfähigkeit besitzt wie diejenige des Digitoxigenins, versuchen wir durch weitere Reaktionen abzuklären.



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

Experimenteller Teil³⁾.

β' -[$\Delta^{14,15;16,17}$ -3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha,\beta'}$ -butenolid (III).

550 mg β' -[$\Delta^{16,17}$ -3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholenyl-(17)]- $\Delta^{\alpha,\beta'}$ -butenolid (II)⁴⁾ wurden in 100 cm³ Tetrachlorkohlenstoff⁵⁾ mit 280 mg (= 1,1 Mol) Brom-succinimid unter Belichtung⁶⁾ zwei Stunden am Rückfluss gekocht. Der Tetrachlorkohlenstoff wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 25 cm³ Pyridin 45 Minuten zum Sieden erhitzt und nach Zusatz von 10 cm³ Acetanhydrid weitere 10 Minuten gekocht. Nach dem Verdampfen zur Trockne im Vakuum wurde der Rückstand in Äther aufgenommen. die

Äther-Lösung mit 2-n. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, mit wenig Tierkohle versetzt und durch Aluminiumoxyd filtriert. Das dunkel gefärbte Rohprodukt (320 mg) wurde zur weiteren Reinigung an 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Benzol-Äther-Eluate lieferten nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Alkohol 75 mg derbe Rhomboeder vom Smp. 243—244°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 210° sublimiert. Mit Tetranitromethan färbt sich die Substanz braun. Der *Legal*-Test ist positiv.

$$[\alpha]_D^{17} = +502^{\circ}; +486^{\circ} (c = 0,907; 0,854 \text{ in Chloroform}); \lambda_{\max} = 332 \text{ m}\mu; \log \varepsilon = 4,35$$

3,763 mg Subst. gaben 10,431 mg CO₂ und 2,773 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₂ O ₄	Ber. C 75,72	H 8,13%
	Gef. ,, 75,65	,, 8,24%

β-Anhydro-digoxigenin-diacetat (V)¹⁾.

600 mg Digoxigenin-diacetat (IV) wurden mit 12 cm³ Pyridin und 3,2 cm³ Phosphoroxchlorid 1½ Stunden im Einschlussrohr auf 150°²⁾ erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde auf Eis gegossen und anschliessend in Äther aufgenommen. Nach üblichem Aufarbeiten und Behandeln des Rohproduktes mit Tierkohle lieferte die Krystallisation aus Methanol-Wasser 270 mg feine Nadeln vom Smp. 195—197°. Die Mutterlaugen ergaben nach chromatographischer Reinigung noch weitere 25 mg des gleichen Produktes neben 230 mg Ausgangsmaterial. Ausbeute 65%. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und anschliessend 16 Stunden im Hochvakuum bei 105° getrocknet. Smp. 197—198,5°.

$$[\alpha]_D^{20} = +30,8^{\circ}; +28,9^{\circ} (c = 1,123; 0,974 \text{ in Chloroform})$$

3,742 mg Subst. gaben 9,690 mg CO₂ und 2,760 mg H₂O

C ₂₇ H ₃₆ O ₆	Ber. C 71,02	H 7,95%
	Gef. ,, 70,67	,, 8,25%

Anhydro-16,17-dehydro-digoxigenin-diacetat (VI).

850 mg β-Anhydro-digoxigenin-diacetat (V) wurden in der gleichen Weise wie das Lacton I mit 400 mg Brom-succinimid in 10 cm³ Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt und aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung krystallisierte die Substanz aus Alkohol in feinen Nadeln (500 mg). Zur Analyse wurde zuerst nochmals aus Alkohol, dann aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und anschliessend drei Tage im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Smp. 235—237°. Mit Tetranitromethan färbt sich die Substanz braun. Der *Legal*-Test ist positiv.

$$[\alpha]_D^{17} = +387^{\circ}; +393^{\circ} (c = 0,673; 0,589 \text{ in Chloroform}); \lambda_{\max} = 332 \text{ m}\mu; \log \varepsilon = 4,25$$

3,674 mg Subst. gaben 9,597 mg CO₂ und 2,471 mg H₂O

C ₂₇ H ₃₄ O ₆	Ber. C 71,34	H 7,54%
	Gef. ,, 71,29	,, 7,53%

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

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

¹⁾ Vgl. *S. Smith, Soc. 1930, 2478.*

²⁾ Vgl. *F. Hunziker und T. Reichstein, Helv. 28, 1472 (1945).*