

**249. 14-iso-17-iso-Pregnan aus Digitoxigenin und Gitoxigenin.**Glykoside und Aglykone, 26. Mitteilung<sup>1)</sup>von **K. Meyer.**

(21. X. 47.)

Vor kurzem wurde gezeigt<sup>a) 2)</sup>, dass der zuerst durch Abbau von Gitoxigenin erhaltene 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^4$ -cholesten-(14,16)-säuremethylester bei der Hydrierung mit Pt in Eisessig nicht den normalen 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^4$ -cholesten-säuremethylester liefert, sondern ein Isomeres (IV), das sich von jenem durch Stereoisomerie in 14-Stellung unterscheidet. *Plattner, Ruzicka* u. Mitarb.<sup>3)</sup> sprachen zuerst die Vermutung aus, dass dieser Ester darüber hinaus auch noch in 17-Stellung die umgekehrte Konfiguration besitzt wie die normalen Steroide und konnten dies vor kurzem<sup>4)</sup> auch beweisen.

Von *W. Karrer*<sup>5)</sup> ist aus Digitalisblättern ein nicht herzwirksames Glykosid isoliert worden, das er Diginin nannte. *Shoppee* und *Reichstein*<sup>6)</sup> haben es durch Hydrolyse in einen Desoxyzucker Diginose C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> und Diginigenin C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> gespalten. Beim Abbau des Diginigenins gelangte *Shoppee*<sup>7)</sup> über verschiedene Zwischenprodukte unter anderem zu einem gesättigten Diketon C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>, das in einen kristallisierten gesättigten Kohlenwasserstoff C<sub>21</sub>H<sub>36</sub> übergeführt wurde. Dieser konnte mit keinem bekannten Kohlenwasserstoff dieser Formel identifiziert werden und wurde daher Diginan genannt. Da die angewandte Reaktionsfolge bei dem eben genannten Abbau Isomerisierungen bedingen kann, dachten wir an die Möglichkeit, dass dem Diginan vielleicht die Konstitution eines 14-iso-17-iso-Pregnans zukommen könnte. Um diese Frage zu entscheiden, wurde dieser Kohlenwasserstoff (IX) durch Teilsynthese bereitet.

Als Ausgangsmaterial diente der aus Gitoxigenin<sup>c)</sup> sowie aus Digitoxigenin<sup>d)</sup> erhaltene Methylester (IV). Energische Verseifung gab die Oxysäure (I), die nach der von *Shoppee*<sup>8)</sup> angegebenen Methode acetyliert wurde. Die kristallisierte Acetoxy-säure (III) wurde mit Thionylchlorid ins Säurechlorid (V) übergeführt, das bei der Umsetzung mit Dimethylcadmium das 3 $\beta$ -Acetoxy-14-iso-17-iso-

<sup>1)</sup> 25. Mitt. *K. Meyer*, *Helv.* **30**, 1976 (1947).

<sup>2)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

<sup>3)</sup> *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki, Kd. Meier*, *Helv.* **29**, 949 (1946).

<sup>4)</sup> *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser, Kd. Meier*, *Helv.* **30**, 1342 (1947).

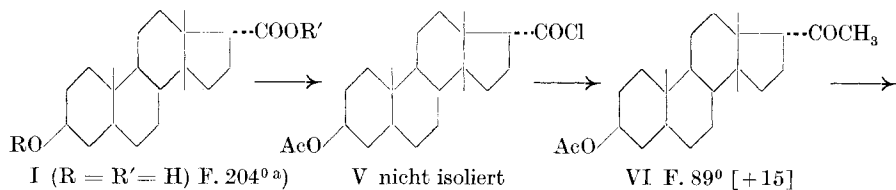
<sup>5)</sup> Festschrift für *E. C. Borell*, Basel 1936, S. 238.

<sup>6)</sup> *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 975 (1940).

<sup>7)</sup> *C. W. Shoppee*, *Helv.* **27**, 246 (1944).

<sup>8)</sup> *J. von Euw, T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 654 (1946) u. zw. S. 670.

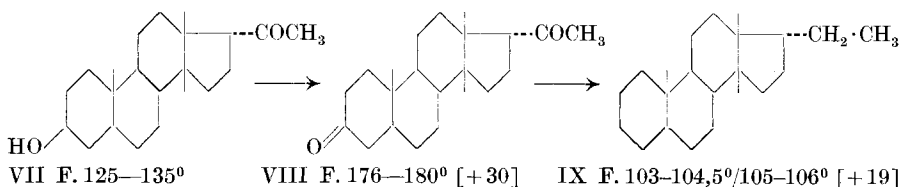
pregnan-on-(20) lieferte. Verseifung und Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  gab das 14-*iso*-17-*iso*-Pregnandion-(3,20) (VIII), das von *Shoppee's* Dioxo-diginan deutlich verschieden war. Durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* liess sich daraus ein kristallisierter Kohlenwasserstoff



II (R = H; R' = CH<sub>3</sub>) F. 113<sup>o</sup> [+26]<sup>a)</sup>

III (R = Ac; R' = H) F. 135<sup>o b)</sup>

IV (R = Ac; R' = CH<sub>3</sub>) F. 155<sup>o</sup> [+32]<sup>c) d)</sup>



Ac = CH<sub>3</sub>CO-. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an.

gewinnen, der einen Doppelschmelzpunkt von 103—104,5<sup>o</sup>, bzw. 105—106<sup>o</sup> besass und eine spez. Drehung von +19<sup>o</sup> (in Chloroform) zeigte. Schon aus diesen Daten ist ersichtlich, dass er mit Diginan nicht identisch ist. Letzterem muss somit eine andere Konstitution zukommen. Es wäre natürlich denkbar, dass bei (VIII) während der *Wolff-Kishner*-Reaktion an C-17 Isomerisierung eingetreten ist. Dies ist jedoch unwahrscheinlich. 20-Keto-17-*iso*-Steroide mit normalem Bau an C-14 lassen sich zwar nach dieser Methode nicht ohne Isomerisierung an C-17 reduzieren, da sie von Säuren und Laugen leicht umgelagert werden<sup>1) 2) 3)</sup>. In der 14-*iso*-Reihe sind die Ketone mit 17-*iso*-Konfiguration aber offenbar die beständigeren (energieärmeren) Formen, sodass eine Isomerisierung bei (VIII) wenig wahrscheinlich ist. Ausserdem ist Diginan ebenfalls durch Reduktion eines Diketons nach *Wolff-Kishner*, also unter identischen Bedingungen gewonnen worden. Es ist mit einiger Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass Dioxo-diginan, falls es überhaupt ein Sterinderivat ist,

a) *K. Meyer*, *Helv.* **29**, 1908 (1946).

b) Vgl. Exper. Teil dieser Arbeit.

c) *K. Meyer*, *Helv.* **29**, 718 (1946).

d) *K. Meyer*, *Helv.* **30**, 1976 (1947).

1) *A. Butenandt, L. Mamoli*, *B.* **68**, 1847 (1935).

2) *A. Butenandt, G. Fleischer*, *B.* **70**, 96 (1937).

3) *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul*, *B.* **72**, 1112 (1939); vgl. ferner auch *C. W. Shoppee*, *Helv.* **23**, 925 (1940).

die zwei Ketogruppen in 3- und 17-Stellung trägt und dass sich während der Reduktion nach *Wolff-Kishner* (wenn nicht schon vorher) die stabile 17-*iso*-Konfiguration ausgebildet hatte.

Der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* danke ich für die Gewährung eines Stipendiums und Herrn Prof. *T. Reichstein* für seine wohlwollende Hilfe.

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . Substanzproben zur Analyse und Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei  $80^\circ$  getrocknet.)

#### 3 $\beta$ -Acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-pregnan-on(20) (VI).

135 mg 3 $\beta$ -Oxy-14-*iso*-17-*iso*-ätio-cholensäure (I)<sup>a</sup> wurde im Vakuum bei  $50-60^\circ$  während 20 Minuten getrocknet, in  $1,5 \text{ cm}^3$  abs. Pyridin gelöst, mit  $1,0 \text{ cm}^3$  Acetanhydrid versetzt und  $1 \frac{1}{2}$  Std. auf  $105^\circ$  erhitzt. Nach Zugabe von  $0,5 \text{ cm}^3$  Wasser wurde noch weitere  $1 \frac{1}{2}$  Std. auf  $105^\circ$  erwärmt, hierauf im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chloroform-Äther aufgenommen. Die mit verd. HCl und Wasser gewaschene Chloroform-Äther-Lösung wurde 4mal mit verd. Sodalösung und Eis extrahiert, die Sodalösungen in der Kälte mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  kongosauer gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge gaben nach dem Verdampfen im Vakuum 160 mg rohe Acetoxy-säure (III). Aus Äther-Pentan feines Krystallpulver vom Smp.  $135-137^\circ$ . 155 mg rohe Säure (III) wurden im Hochvakuum während 15 Minuten bei  $60^\circ$  getrocknet, mit  $2,0 \text{ cm}^3$  frisch destilliertem  $\text{SOCl}_2$  versetzt, 5 Std. bei  $18^\circ$  stehen gelassen und hierauf im Vakuum unter gelindem Erwärmen eingedampft, wobei das Säurechlorid (V) krystallisierte. Es wurde in  $2 \text{ cm}^3$  abs. Benzol gelöst und im Vakuum wieder zur Trockene gebracht.

300 mg trockene Mg-Späne wurden in einem Rundkolben auf ca.  $100^\circ$  erwärmt, mit einer Spur Jod versetzt und unter Schütteln erkalten gelassen. Nach Zufügen von  $40 \text{ cm}^3$  abs. Äther wurde erst 10 Minuten bei  $-15^\circ$ , dann unter Erwärmen solange ein kräftiger Strom von  $\text{CH}_3\text{Br}$ , der eine Waschflasche mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  passierte, in den Äther eingeleitet, bis alles Mg sich umgesetzt hatte. In die abgekühlte milchig-trübe Lösung wurde nun eine Suspension von 1,2 g wasserfreiem  $\text{CdCl}_2$  in  $25 \text{ cm}^3$  abs. Äther eingetragen. Ein rasch rotierendes Rührwerk, das während der ganzen nachfolgenden Umsetzung in Betrieb blieb, sorgte für eine tüchtige Durchmischung. Nach 1 Std. wurde etwa die Hälfte des Lösungsmittels abdestilliert, die Lösung auf  $18^\circ$  abgekühlt und tropfenweise mit der Lösung des oben beschriebenen Säurechlorids (V) in  $25 \text{ cm}^3$  abs. Benzol versetzt. Zunächst wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. bei  $18^\circ$ , anschliessend noch 2 Std. in der Siedehitze gehalten, wobei etwa  $25 \text{ cm}^3$  Äther abdestillierten. Nach dem Abkühlen wurde mit Eis und verd. HCl versetzt und die Äther-Benzol-Lösung mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen gab 150 mg Neutralprodukt als hellgelbes Öl, das nach dem Trocknen im Hochvakuum bei  $60^\circ$  während 15 Minuten in  $2 \text{ cm}^3$  abs. Pyridin und  $1,5 \text{ cm}^3$  Acetanhydrid acetyliert wurde (16 Std. bei  $35^\circ$ ). Die übliche Aufarbeitung lieferte 151 mg pentanlösliches Öl, das über 5,0 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Die ersten Fraktionen waren ölig und wurden verworfen. Benzol-Petroläther (1:9), (1:4), (1:1) und reines Benzol eluierten 105 mg Material, das aus Pentan 90 mg reines (VI) vom Smp.  $88-90^\circ$  gab. Sublimation im Hochvakuum bei  $115-120^\circ$  und Umkrystallisieren aus Pentan lieferte grobe Plättchen vom Smp.  $89-91^\circ$ .  $[\alpha]_D^{21} = +15,2^\circ \pm 2,0^\circ$  ( $c = 1,7764$  in Chloroform).

17,79 mg Subst. zu  $1,0015 \text{ cm}^3$ ;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{21} = +0,27^\circ \pm 0,02^\circ$

3,654 mg Subst. (i. Vak. kurz geschmolzen) gaben  $10,25 \text{ mg CO}_2$  und  $3,27 \text{ mg H}_2\text{O}$

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (360,52)	Ber. C 76,62	H 10,07%
	Gef. „ 76,55	„ 10,02%

14-*iso*-17-*iso*-Pregnan-dion-(3,20) (VIII).

80 mg (VI) vom Smp. 88–90° wurden in 3 cm<sup>3</sup> Methanol und 0,3 cm<sup>3</sup> 25-proz. KOH 24 Std. bei 18° verseift. Verdampfen des Methanols im Vakuum unter Zusatz von etwas Wasser, Ausschütteln mit Äther, Neutralwaschen der Ätherlösung und Eindampfen gab 68 mg Rückstand, der aus Äther-Pentan in flachen Nadelchen krystallisierte, die unscharf bei 125–135° schmolzen (VII). Zur Dehydrierung wurden 65 mg (VII) in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,5 cm<sup>3</sup> 4-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung (= 20 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 20 Std. bei 18° stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° zum Sirup eingedampft, mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung hinterliess nach dem Waschen mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, verd. Sodalösung und Wasser und Eindampfen 63 mg krystallisierten Rückstand, der über 2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Die Fraktionen vom Smp. 175–180° wurden vereinigt, 2mal aus Aceton-Äther umkrystallisiert und gaben 45 mg Prismen (VIII) vom Smp. 176–180°. Der Smp. blieb auch nach Sublimieren im Hochvakuum bei 10–125° und Umlösen des Sublimates aus Aceton-Äther unverändert.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30,3^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$  ( $c = 1,0574$  in Chloroform).

10,590 mg Subst. zu 1,0015 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{20} = +0,32^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,251 mg Subst. gaben 9,48 mg CO<sub>2</sub> und 2,97 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> (316,38)	Ber. C 79,70	H 10,19%
	Gef. „ 79,58	„ 10,22%

14-*iso*-17-*iso*-Pregnan (IX).

33 mg (VIII) vom Smp. 176–180°, 0,2 cm<sup>3</sup> Hydrazin-hydrat und die Lösung von 40 mg Natrium in 2,0 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol wurden im Bombenrohr 8 Std. auf 170–180° erhitzt. Hierauf wurde mit verd. HCl angesäuert, mit Petroläther ausgeschüttelt und die Petrolätherlösung 2mal mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dann mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der krystallisierte Rückstand (26,5 mg) wurde in Äther gelöst, mit Methanol versetzt und die Lösung konzentriert. Dabei schied sich der Kohlenwasserstoff (IX) in dünnen Plättchen vom Smp. 100–105° aus. Sublimieren im Hochvakuum bei 110–120° und Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol gab 19 mg dünne, glänzende Plättchen, die sich bei 103–104,5° verflüssigten, hierauf zu schiefen Platten erstarrten, die scharf bei 105–106° schmolzen.  $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +18,6^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$  ( $c = 1,261$  in Chloroform).

12,630 mg Subst. zu 1,0015 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,235^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,560 mg Subst. (i. Vak. kurz geschmolzen) gaben 11,39 mg CO<sub>2</sub> und 3,99 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> (288,50)	Ber. C 87,42	H 12,58%
	Gef. „ 87,31	„ 12,55%

Die Mikroanalysen wurden bei *F. Weiser*, Basel, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.