

186. Periplogenin aus Strophanthidin.

Glykoside und Aglykone, 47. Mitteilung^{1) 2)}

von P. Speiser.

(6. V. 49.)

Durch Reduktion der durch Abbau vom Strophanthidin (I) gewonnenen α -Iso-strophanthidsäure nach *Wolff-Kishner* erhielten *Jacobs* und Mitarbeiter³⁾ Isoplogensäure, die auch durch Abbau von Periplogenin (IV) erhältlich ist. Damit wurde es wahrscheinlich, dass I und IV völlig gleich gebaut sind, mit dem einzigen Unterschied, dass Periplogenin an C-10 eine Methylgruppe, Strophanthidin an derselben Stelle eine Aldehydgruppe trägt. *Plattner* und Mitarbeitern⁴⁾ gelang es, Dihydro-strophanthidin durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* in guter Ausbeute in Dihydro-periplogenin überzuführen, wodurch das obige Resultat eine starke Stütze erhielt. Diese Ergebnisse sind mit einer einzigen kleinen Unsicherheit behaftet. Die Reduktion nach *Wolff-Kishner* benötigt längeres Erhitzen in Gegenwart von Natriumäthylat und es ist bekannt, dass unter diesen Bedingungen gelegentlich Isomerisierungen, insbesondere auch Epimerisierungen von HO-Gruppen stattfinden können. Im folgenden wird eine Methode beschrieben, die bisher zwar nur schlechte Ausbeuten lieferte, mit deren Hilfe es aber gelang, Strophanthidin direkt in Periplogenin überzuführen, und zwar unter Bedingungen, die eine Isomerisierung ausschliessen.

Strophanthidinacetat (II) wurde durch Umsetzung mit Äthandithiol in Gegenwart von etwas HCl-Gas⁵⁾ ins Äthylenmercaptal III übergeführt, das zwar nicht krystallisierte, aber durch Chromatographie relativ rein erhalten werden konnte. Ein analoges krystallisiertes Dimethylmercaptal ist bereits von *Koechlin* und *Reichstein*⁶⁾ beschrieben worden. Hier wurde das Äthylenderivat gewählt, weil *Hauptmann*⁷⁾ gezeigt hat, dass die Äthylenmercaptale zur Reduktion von Carbonylgruppen bei Steroiden besonders gut geeignet sind.

1) 46. Mitt., *K. Mohr* und *T. Reichstein*, Pharm. acta Helv. 1949, im Druck.

2) Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

3) *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).

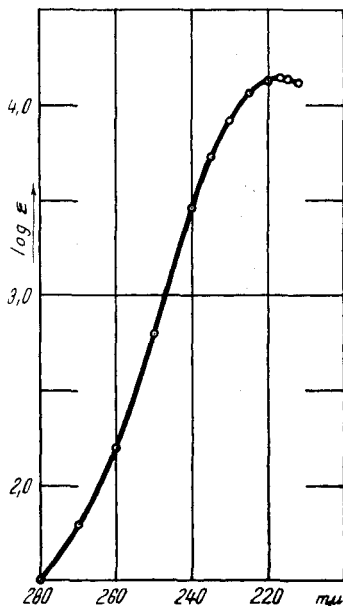
4) *Pl. A. Plattner*, *A. Segre* und *O. Ernst*, Helv. **30**, 1432 (1947).

5) Eine Konzentration bis zu 5,8% HCl in Methanol verursacht nach 48 Std. bei Raumtemperatur noch keine merkliche Anhydrierung an C-14, vgl. *A. Stoll*, *H. Pereira*, *J. Renz*, Helv. **32**, 293 (1949).

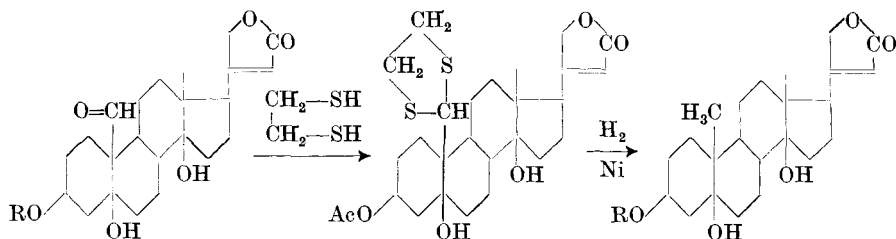
6) *H. Koechlin* und *T. Reichstein*, Helv. **30**, 1673 (1947).

7) *H. Hauptmann*, Am. Soc. **69**, 562 (1947).

Durch mehrstündiges Schütteln des Mercaptals III mit *Raney-Nickel* in Alkohol bei Raumtemperatur gelang es, die Reduktion¹⁾ durchzuführen, ohne die leicht hydrierbare Doppelbindung abzusättigen. Es wurde dabei nur so viel Nickel verwendet, dass das Rohprodukt noch geringe Mengen schwefelhaltige Stoffe enthielt. Das nachacetylierte Rohprodukt lieferte bei der Chromatographie reines Periplogeninacetat (V) in einer Ausbeute von ca. 21%. Das so erhaltene Produkt war nach Schmelzpunkt, Mischprobe, Analyse und Drehung mit authentischem Material identisch und zeigte im Ultraviolett auch die für α, β -ungesättigte Lactone typische Absorption (siehe Kurve)²⁾. Dies stellt einen zusätzlichen Beweis dafür dar, dass die Doppelbindung noch intakt war.



Periplogenin-3-acetat (V) in Alkohol.



- | | | |
|---|---|---|
| I. (R=H) Strophanthidin
F 171° [+43° M] a) b) | III. Strophanthidin-3-acetat-
äthylenmercaptal-(18)
F > 135° amorph
[+33° Chf] | IV. (R=H) Periplogenin
F 138/232° [+30° M] e) f) |
| II. (R=Ac) Strophanthidin-3-acetat
F 248° [+56° Chf] c) d) | | V. (R=Ac) Periplogenin-
3-acetat
F 230° [+47° Chf] g) |

Ac = CH₃CO —; die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Al = Äthanol; Chf = Chloroform; M = Methanol.

a) *F. Feist*, B. **31**, 534 (1889).

b) *W. A. Jacobs* und *M. Heidelberger*, J. Biol. Chem. **54**, 253 (1922).

c) *Schering-Kahlbaum A.G.*, D. R.P. 506046, 508096, Schw. P. 140534 (1928/9).

d) *T. Reichstein* und *H. Rosenmund*, Pharm. acta Helv. **15**, 150 (1940).

e) *E. Lehmann*, Arch. Pharm. **235**, 157 (1897).

f) *A. Stoll* und *J. Renz*, Helv. **22**, 1193 (1939).

g) *A. Katz* und *T. Reichstein*, Pharm. acta Helv. **19**, 231 (1944).

¹⁾ *R. Mozingo*, *D. E. Wolf*, *S. A. Harris* und *K. Folkers*, Am. Soc. **65**, 1013 (1943).

²⁾ Aufgenommen von Herrn *P. Zoller* mit einem *Beckman*-Spektrophotometer Modell DU.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Drehung und Analyse wurden im Hochvakuum bei der angegebenen Temperatur getrocknet. „Schweinchen“ bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde.

Strophanthidin-3-acetat-äthylmercaptal-(18) (III).

1 g Strophanthidin-3-acetat (II) vom Smp. 246—248° wurde bei 0° mit 1 cm³ Äthandithiol versetzt und 30 Minuten bei 0° stehen gelassen, worauf alle Krystalle gelöst waren. Hierauf wurden bei 0° langsam ca. 37 cm³ trockenes HCl-Gas (= 60 mg HCl entspr. 3% HCl ber. auf 2 cm³) eingeleitet und die Mischung dann 30 Minuten geschüttelt. Dann wurde noch 12 Stunden bei 18° stehen gelassen. Aufnehmen in CHCl₃-Äther (1:3), Waschen mit verdünnter HCl, Sodälösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum gaben 1,41 g gelbes, mercaptanhaltiges Öl. Bei der chromatographischen Reinigung an 40 g Al₂O₃ (stand. n. *Brockmann*) wurde mit Benzol-Petroläther (1:1) zuerst noch Äthandithiol eluiert. Die mit Petroläther-Benzol (1:2) und reinem Benzol in total 6 Fraktionen eluierten Anteile wogen zusammen 850 mg. Dieses Material wurde als farb- und geruchlos, nicht krystallisierbarer Schaum erhalten, der mit Äther angerieben, in ein amorphes Pulver übergang. Smp. ca. 135°, $[\alpha]_D^{15} = +32,8^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,726 in Chf.). 7,330 mg Subst. zu 1,0094 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +0,238^\circ \pm 0,02^\circ$. 3,398 mg Subst. (Trockn. 2 Stunden 80° über P₂O₅) gaben 7,725 mg CO₂ und 2,220 mg H₂O (OAB).

5,725 mg Subst. verbr. 2,202 cm³ 0,02-n. J₂-Lösg. (S-Best. nach *Bürger*).

C ₂₇ H ₃₈ O ₆ S ₂ (522,69)	Ber. C 62,04	H 7,33	S 12,28%
	Gef. „ 62,12	„ 7,31	„ 12,37%

Die *Legal*-Probe war positiv.

Periplogenin-3-acetat (V) aus III.

780 mg amorphes, chromatographisch gereinigtes Strophanthidin-3-acetat-äthylmercaptal-(18) (III) gelöst in 5 cm³ Dioxan und 10 cm³ 90 proz. Äthanol wurden mit dem *Raney*-Nickel aus 8 g Nickel-Aluminium-Legierung¹⁾ in 7 cm³ Äthanol 12 Stunden bei 18° geschüttelt, dann abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Aufnehmen des Rückstandes in Aceton, Filtrieren und Eindampfen ergaben 620 mg Schaum. Nachacetylierung in je 6,5 cm³ Pyridin und Acetanhydrid (12 Stunden bei 20°; 1 Stunde bei 60°) gab 660 mg Rückstand, welcher einer chromatographischen Trennung an 18 g Al₂O₃ (stand. n. *Brockmann*) unterworfen wurde.

Aus den mit Petroläther-Benzol (1:1) und Benzol eluierten Fraktionen wurden insgesamt 436 mg nicht krystallisierbares, schwefelhaltiges Material erhalten, das unter den gleichen Bedingungen wie oben nochmals mit dem *Raney*-Nickel aus 5 g Nickel-Aluminium-Legierung hydriert wurde.

Die mit Äther-Chloroform (9:1) eluierbaren Anteile (185 mg) lieferten aus Aceton-Äther 167 mg farblose Schuppen vom Smp. 229—235°. Zweimaliges Umkrystallisieren gab 112 mg; Smp. 231—242°, $[\alpha]_D^{19} = +47,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,305 in Chf.).

13,180 mg Subst. zu 1,0094 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{19} = +0,615^\circ \pm 0,02^\circ$.

3,926 mg Subst. (Trockn. 2 Stunden 100° über P₂O₅) gaben 11,900 mg CO₂ und 2,439 mg H₂O.

C ₂₅ H ₃₆ O ₆ (432,53)	Ber. C 69,42	H 8,39%	Gef. C 69,52	H 8,27%
---	--------------	---------	--------------	---------

Katz und *Reichstein*²⁾ geben für Periplogenin-acetat eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{14} = +46,7^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,8565 in Chf.) an, eine eigene Messung²⁾ ergab $[\alpha]_D^{17} = +45,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,116 in Chf.).

¹⁾ *Org. Synth.* **21**, 15 (1941).

²⁾ *P. Speiser* und *T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 2143 (1947).

Die Substanz gab bei der Mischprobe mit authentischem Periplogenin-acetat keine Schmelzpunktserniedrigung, Farbreaktionen mit konz. H_2SO_4 zeigten keine Unterschiede, die *Legal*-probe war positiv. Das Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben.

Die Nachhydrierung und analoge Aufarbeitung des regenerierten, schwefelhaltigen Materials (436 mg) gab weitere 45 mg Periplogenin-acetat vom Smp. 229—234°. Es wurden somit total 212 mg Krystalle = 21,9% erhalten.

Aus den Mutterlagen der mit Petroläther-Benzol (1:1) eluierten Fraktionen wurden ferner insgesamt 15 mg Nadeln vom Smp. 219—221° erhalten, die frei von Schwefel waren und eine positive *Legal*-Reaktion gaben. Wegen der geringen Menge konnten sie nicht weiter untersucht werden.

Zusammenfassung.

Die Überführung von Strophanthidinacetat in Periplogeninacetat wird hier beschrieben.

Die Analysen wurden im Mikrolaboratorium der Org.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

187. Über die Umsetzungsprodukte von Toluolsulfonsäureestern mit Lithiumaluminiumhydrid

von *H. Schmid* und *P. Karrer*.

(11. V. 49.)

Vor kurzer Zeit beschrieben *J. E. Johnsen*, *R. H. Blizzard* und *H. W. Carhart*¹⁾, sowie *R. F. Nystrom* und *W. G. Brown*²⁾ die Reduktion organischer Halogenverbindungen mittels Lithiumaluminiumhydrid. Im folgenden berichten wir über die Einwirkung dieses Reagens auf Ester der p-Toluolsulfonsäure. Wir konnten dabei feststellen, dass alle von uns geprüften Tosylester sich in siedendem Benzol-Äthergemisch mit diesem Reduktionsmittel umsetzten, wobei aber häufig weitgehende Reaktion erst nach stundenlangem Sieden erreicht werden konnte.

Es ist vornehmlich durch die Arbeiten *H. Gilman*'s³⁾ bekannt, dass Alkyltosylester $ROSO_2C_7H_7$ mit *Grignard*-Verbindungen $R'MgX$ neben der Halogenverbindung $R-X$ zur Hauptsache den Kohlenwasserstoff $R-R'$ geben. Auf Grund der verwandtschaftlichen Reak-

¹⁾ *Am. Soc.* **70**, 3664 (1948).

²⁾ *Am. Soc.* **70**, 3738 (1948).

³⁾ *H. Gilman* und *N. J. Beaber*, *Am. Soc.* **45**, 839 (1923); **47**, 518 (1925), *H. Gilman* und *L. L. Heck*, *Am. Soc.* **50**, 2223 (1928).