

**154. Synthese von 3 $\alpha$ , 21-Diacetoxy-17-hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11, 20)**Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 99. Mitteilung<sup>1)</sup>von **W. Nagata, Ch. Tamm** und **T. Reichstein**

(30. V. 59)

Vor kurzem ist die Isolierung von 3 $\alpha$ , 17, 21-Trihydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11, 20) («Subst. 11-Dehydro-C») in Form ihres 3, 21-Di-O-acetyl-Derivates XVII aus Rinder-Nebennieren beschrieben worden<sup>1)</sup>. Dieses Di-O-acetyl-Derivat XVII ist bereits vor längerer Zeit<sup>2)</sup> durch Dehydrierung des Di-O-acetyl-Derivates von 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17, 21-Tetrahydroxy-5 $\alpha$ -pregnanon-(20) («Subst. C») bereitet worden. Über die Teilsynthese des entsprechenden freien Triols («11-Dehydro-C»), ebenfalls ausgehend von «Subst. C», und über die Di-O-formyl-Derivate wurde kürzlich<sup>1)</sup> berichtet. Das als Ausgangsmaterial in beiden Fällen benützte 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17, 21-Tetrahydroxy-5 $\alpha$ -pregnanon-(20) («Subst. C») ist bisher nur in kleinen Mengen aus Nebennieren isoliert worden. Wir beschreiben daher hier die Synthese von XVII aus leichter zugänglichem Material.

Wir gingen vom bekannten 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11, 20) (IV)<sup>3)</sup> aus. Zu seiner Gewinnung haben wir Hecogenin (I)<sup>4)</sup> nach DJERASSI u. Mitarb.<sup>5)</sup> zunächst in 3 $\beta$ , 12 $\beta$ -Diacetoxy-5 $\alpha$ , 20 $\alpha$ , 22a-spirostanon-(11) (II)<sup>5)6)</sup> übergeführt. Letzteres reduzierten wir mit Calcium in flüssigem NH<sub>3</sub> nach dem Verfahren von CHAPMAN, ELKS

<sup>1)</sup> 98. Mitteilung: J. v. EUW, C. MEYSTRE, R. NEHER, T. REICHSTEIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 1516 (1958).

<sup>2)</sup> J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **25**, 988 (1942).

<sup>3)</sup> A. F. B. CAMERON, R. M. EVANS, J. C. HAMLET, J. S. HUNT, P. G. JONES & A. G. LONG, *J. chem. Soc.* **1955**, 2807; vgl. auch A. F. B. CAMERON, J. S. HUNT, J. F. OUGHTON, P. A. WILKINSON & B. N. WILSON, *ibid.* **1953**, 3664; G. STORK, J. ROMO, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3546 (1951).

<sup>4)</sup> Bezüglich Formulierung des räumlichen Baus an C-22 vgl. die Diskussion bei: I. SCHEER, R. B. KOSTIC & E. MOSETTIG, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4871 (1953); M. E. WALL & S. SEROTA, *ibid.* **76**, 2850 (1954); J. B. ZIEGLER, W. E. ROSEN & A. C. SHABICA, *ibid.* **76**, 3865 (1954); R. K. CALLOW & V. H. T. JAMES, *Chemistry & Industry* **1954**, 681; D. H. W. DICKSON, J. ELKS, R. M. EVANS, A. G. LONG, J. F. OUGHTON & J. E. PAGE, *ibid.* **1954**, 692; D. A. H. TAYLOR, *ibid.* **1954**, 1066; M. E. WALL, S. SEROTA & C. R. EDDY, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1230 (1955); W. KLYNE, *The Chemistry of the Steroids*, London und New York 1957.

<sup>5)</sup> a) C. DJERASSI, H. MARTINEZ & G. ROSENKRANZ, *J. org. Chemistry* **16**, 303 (1951); b) C. DJERASSI, E. BATRES, J. ROMO & G. ROSENKRANZ, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3634 (1952).

<sup>6)</sup> G. P. MUELLER, R. E. STOBAUGH & R. S. WINIFORD, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2400 (1951); G. P. MUELLER, L. L. NORTON, R. E. STOBAUGH, LIN TSAI & R. S. WINIFORD, *ibid.* **75**, 4892 (1953).

<sup>7)</sup> C. DJERASSI, E. BATRES, M. VELASCO & G. ROSENKRANZ, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1712 (1952).

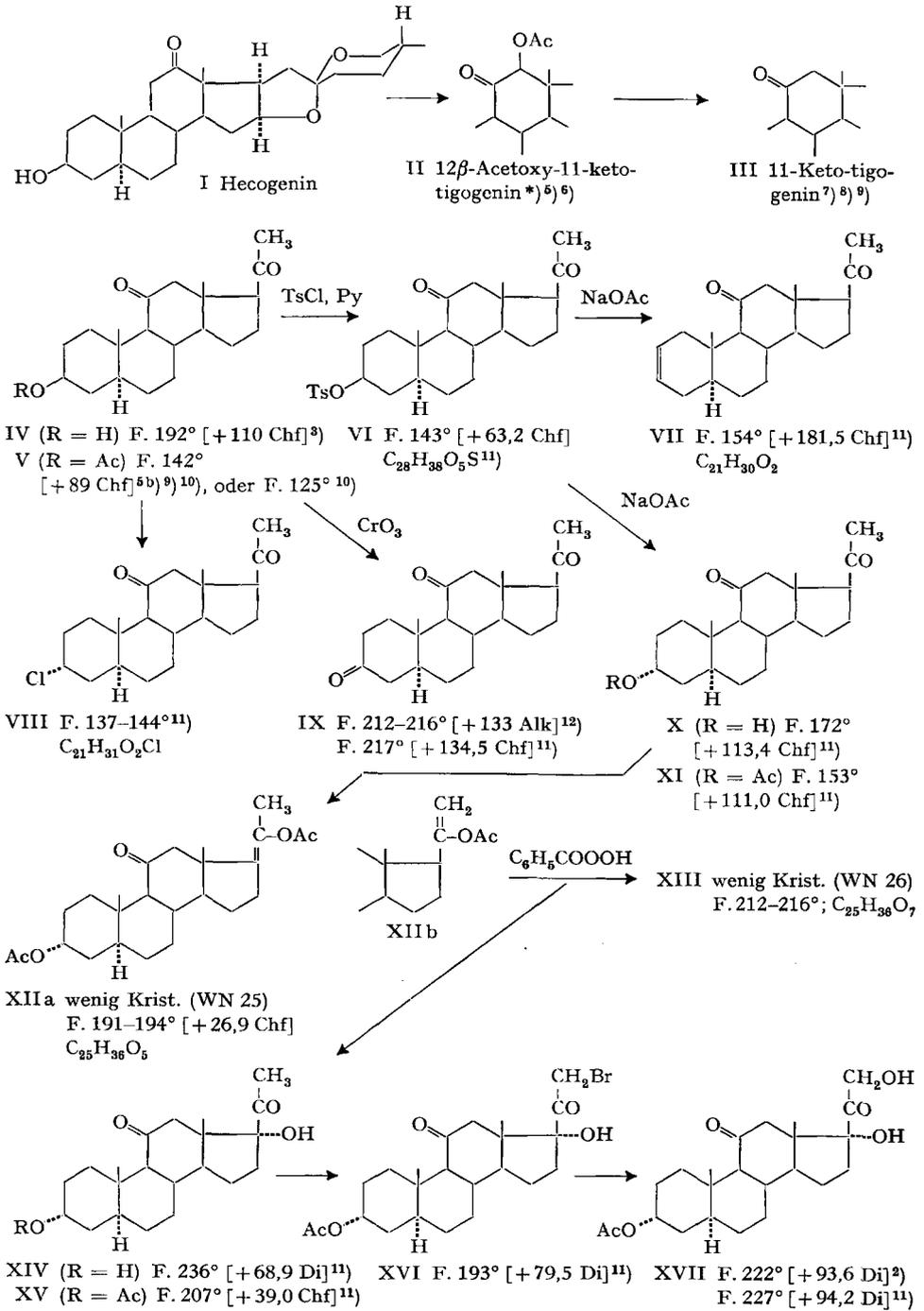
<sup>8)</sup> C. DJERASSI, H. J. RINGOLD & G. ROSENKRANZ, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5533 (1954).

<sup>9)</sup> J. H. CHAPMAN, J. ELKS, G. H. PHILLIPPS & L. J. WYMAN, *J. chem. Soc.* **1956**, 4344; vgl. frühere Notiz in *Chemistry & Ind.* **1955**, 603.

<sup>10)</sup> E. M. CHAMBERLIN, W. V. RUYLE, A. E. ERICKSON, J. M. CHERMERDA, L. M. ALIMINOSA, R. L. ERICKSON, G. E. SITA & M. TISHLER, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3477 (1953).

<sup>11)</sup> Exp. Teil dieser Arbeit.

<sup>12)</sup> M. STEIGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **21**, 161 (1938).



\*) Anmerkungen siehe Seite 1399.

u. Mitarb.<sup>9)13)</sup> zum 11-Keto-tigogenin (III), das von DJERASSI u. Mitarb.<sup>7)8)</sup> schon früher auf anderem Weg aus II gewonnen worden war. Der Abbau von III zum 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (V) nach der Methode von MARKER<sup>14)</sup> (vgl. die zusätzlichen Angaben von CAMERON u. Mitarb.<sup>3)</sup>) verlief entsprechend den Literaturangaben<sup>3)5)10)</sup>. Wir erhielten das 3-O-Acetyl-Derivat zuerst in der tiefschmelzenden Modifikation<sup>10)</sup>, die sich in die stabile Form umlagerte. Verseifung gab das freie Hydroxy-diketon IV.

Um IV in das epimere 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (X) überzuführen, haben wir den Weg über das Tosylat<sup>15)</sup> benützt, wie er z. B. von GALLAGHER u. Mitarb.<sup>16)</sup> in ähnlichen Fällen mit Erfolg verwendet worden war. Die Umsetzung von IV mit Tosylchlorid in Pyridin bei 20° lieferte das krist. 3-O-Tosyl-Derivat VI; bei 100° wurde ein krist. chlorhaltiger Stoff (C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Cl) erhalten, dem die Struktur VIII zukommen dürfte; er wurde nicht weiter untersucht. – Für die Umsetzung des Tosylats VI mit K-Acetat<sup>15)16)</sup> haben wir die Ausführungsform von ZIEGLER & BHATUCHA<sup>17)</sup> benützt, wobei die Komponenten in feuchtem Dimethylformamid erwärmt werden. Die Temperatur mussten wir allerdings auf 110–115° steigern, weil bei 105° ein wesentlicher Teil des Tosylats unverändert blieb. Zur Trennung des Reaktionsgemisches wurde es zuerst mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Methanol verseift und chromatographiert, wobei sich das ungesättigte Diketon VII<sup>18)</sup> und das gewünschte 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) in Kristallen abtrennen liessen. X gab bei der Dehydrierung mit CrO<sub>3</sub> das bekannte 5 $\alpha$ -Pregnantrion-(3,11,20)<sup>12)</sup>, das wir zum Vergleich nochmals aus IV herstellten. Bei der Acetylierung lieferte X das 3-O-Acetyl-Derivat XI. Das Acetylierungsinkrement der molekularen Drehung (X  $\rightarrow$  XI) war + 38°  $\pm$  13° (in Chf), was den Werten der Literatur<sup>19)</sup> gut entspricht. X zeigte im IR. (Fig. 1) bei 10,01  $\mu$  die kräftige Bande der axialen HO-Gruppe, wie sie für die 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Konfiguration typisch ist<sup>20a)</sup>. Der raumisomere Stoff IV gab unter gleichen Bedingungen (Fig. 2) eine starke Bande bei 9,68  $\mu$  mit Schulter bei 9,62  $\mu$ . Das 3-O-Acetyl-Derivat XI zeigt in CS<sub>2</sub> (Fig. 3) bei 7,96  $\mu$  und 8,06  $\mu$  die komplexe Bande des axialen Acetoxylys; ausserdem sind noch die schwächeren Banden (G, I, J, K, N nach Bezeichnung von JONES & HERLING<sup>20b)</sup>) der 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Konfiguration sichtbar. Das isomere Produkt V zeigte unter

<sup>13)</sup> Wir danken Herrn Dr. J. ELKS, GLAXO LABORATORIES LTD., Greenford, Middlesex, England, auch hier bestens für die Überlassung einer bewährten Vorschrift noch vor Publikation derselben. Bei Verwendung von einem grösseren Ca-Überschuss und Zerlegen mit Alkohol erhielten wir das bekannte 11 $\alpha$ -Hydroxytigogenin<sup>9)</sup> in guter Ausbeute.

<sup>14)</sup> R. E. MARKER & E. ROHRMANN, J. Amer. chem. Soc. **62**, 518 (1940).

<sup>15)</sup> CIBA, Brit. Patent 495887 (Chem. Abstr. **33**, 2905 (1939); C. **1939**, I, 4225); I. IRLATE, G. ROSENKRANZ & F. SONDEHEIMER, J. org. Chemistry **20**, 542 (1955); J. B. UMLAND & M. I. EFRAIM, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2788 (1956), empfehlen für diese Art Umsetzung K-Acetat in Acetanhydrid, das frei von Essigsäure ist.

<sup>16)</sup> D. K. FUKUSHIMA, A. D. KEMP, R. SCHNEIDER, M. B. STOKEM & T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry **210**, 129 (1954).

<sup>17)</sup> P. ZIEGLER & K. R. BHATUCHA, Chemistry & Ind. **1955**, 1351.

<sup>18)</sup> Die Lage der Doppelbindung wurde nicht bewiesen.

<sup>19)</sup> Vgl. W. KLYNE in E. A. BRAUDE & F. C. NACHOD, Determination of Organic Structures by Physical Methods, New York 1955, Seite 111; weitere Literaturangaben daselbst. Für den Übergang von IV  $\rightarrow$  V ergibt sich dagegen ein Acetylierungsinkrement von  $-32,5^\circ \pm 14^\circ$ , was mit den Literaturwerten ebenfalls in bestem Einklang steht.

<sup>20)</sup> a) R. N. JONES & G. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6121 (1958); b) R. N. JONES & F. HERLING, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1152 (1956) und frühere Lit. daselbst.

gleichen Bedingungen (Fig. 4) bei  $8,04 \mu$  nur eine scharfe Bande (B); ausserdem waren noch die Banden E und H der  $3\beta, 5\alpha$ -Konfiguration leicht erkennbar.

Zur Hydroxylierung der Seitenkette wurde die bewährte Methode von KRITCHEVSKY & GALLAGHER<sup>21)</sup> benützt. CHAMBERLIN & CHERMERDA<sup>22)</sup> haben auf diesem Wege, ausgehend von V das zu XVII raumisomere  $3\beta$ -Derivat bereitet. Erwärmen von XI mit Acetanhydrid und etwas Toluolsulfosäure gab ein Gemisch, aus dem sich wenig Kristalle (Präp. WN 25) isolieren liessen. Die Analyse passte auf  $C_{25}H_{36}O_5$ . Ob eines der raumisomeren Enolacetate XIIa oder XIIb vorlag, wurde nicht geprüft. Im UV. (vgl. Fig. 7) war nur ein schwaches Maximum einer isolierten Ketogruppe (bei  $303 m\mu$ ) sichtbar und gegen den kurzwelligen Bereich zunehmende Endabsorption (von der isolierten Doppelbindung herrührend). Für die nächste Reaktion wurden die Mutterlaugen dieser Kristalle verwendet. Die Umsetzung mit Perbenzoesäure lieferte ein Gemisch, aus dem sich eine kleine Menge eines krist. Neutralproduktes XIII (Nr. WN 26) isolieren liess. Die Analyse passte auf  $C_{25}H_{36}O_7$ . Im IR.-Spektrum (in  $CS_2$ ) war zwischen  $2,6$  und  $3,3 \mu$  keine Bande sichtbar (HO- abwesend). Im CO-Gebiet war bei ca.  $5,66$ – $5,68 \mu$  eine deutliche Schulter (evtl. Enolester?) und sonst nur die scharfe Bande der Acetylgruppe bei  $5,74 \mu$  sichtbar. Bei  $5,84 \mu$  war keine Bande vorhanden. Wir glauben daher, dass der Stoff keine 11- und keine 20-Ketogruppe enthielt. Nach der Bruttoformel könnte eine Ketogruppe als Enolacetat vorliegen, und die andere durch die Persäure zu einem Lacton (oder Ester) oxydiert sein).

Die Mutterlauge dieses Nebenproduktes XIII gab bei milder alkalischer Hydrolyse das gut krist.  $3\alpha, 17$ -Dihydroxy- $5\alpha$ -pregnandion-(11, 20) (XIV). Nach dem IR.-Spektrum (Fig. 5) ist bei der Behandlung mit Alkali sicher keine Umlagerung zu einem D-Homosteroid<sup>23)</sup> eingetreten. Acetylierung lieferte das 3-O-Acetyl-Derivat XV,

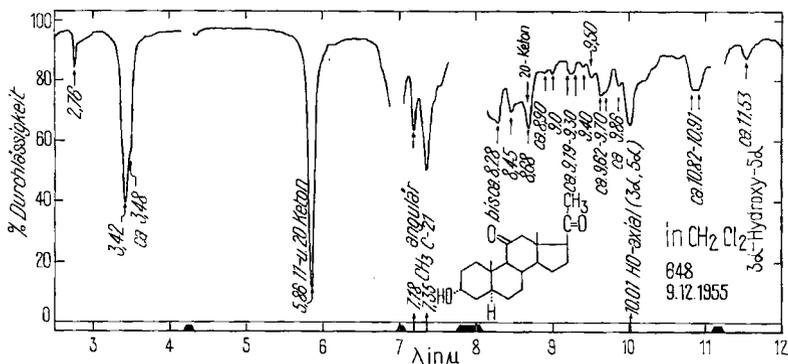


Fig. 1. IR.-Absorptionsspektrum von  $3\alpha$ -Hydroxy- $5\alpha$ -pregnandion-(11, 20) (X) in  $CH_2Cl_2$ <sup>24)</sup>,  $c = 0,0758$ -m.,  $d = 0,206$  mm

<sup>21)</sup> T. H. KRITCHEVSKY & T. F. GALLAGHER, J. Amer. chem. Soc. **73**, 184 (1951).

<sup>22)</sup> E. M. CHAMBERLIN & J. M. CHERMERDA, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1221 (1955). Vgl. auch H. V. ANDERSON, E. R. GARETT, F. H. LINCOLN, JR., A. H. NATHAN & J. A. HOGG, J. Amer. chem. Soc. **76**, 743 (1954), die die gleichen Reaktionen in der  $5\beta$ -Reihe durchgeführt haben.

<sup>23)</sup> Vgl. z. B. G. ROBERTS, B. S. GALLAGHER & R. N. JONES, Infrared Absorption Spectra of Steroids, An Atlas, Volume II, Interscience Publishers, Inc., New York and London 1958, No. 662, 663, 664 und 665.

<sup>24)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER in einem PERKIN-ELMER double beam Spektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Prisma.

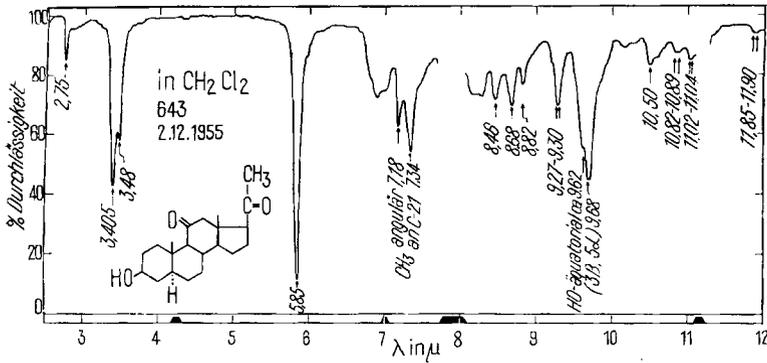


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von  $3\beta$ -Hydroxy- $5\alpha$ -pregnandion-(11,20) (IV) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>24</sup>, c = 0,0735-m., d = 0,206 mm

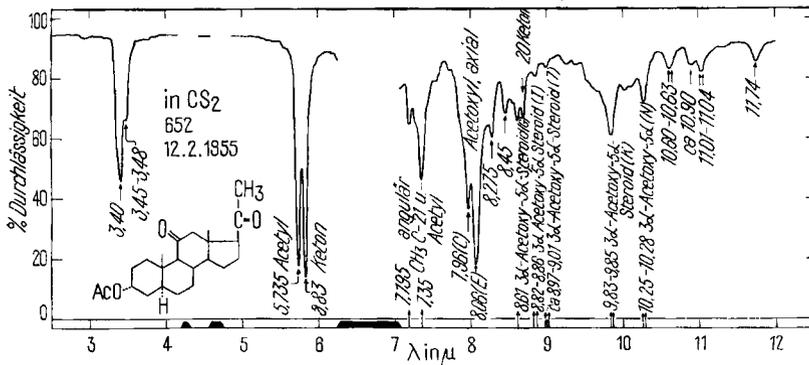


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von  $3\alpha$ -Acetoxy- $5\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XI) in  $\text{CS}_2$ <sup>24</sup>, c = 0,0225-m., d = 0,206 mm

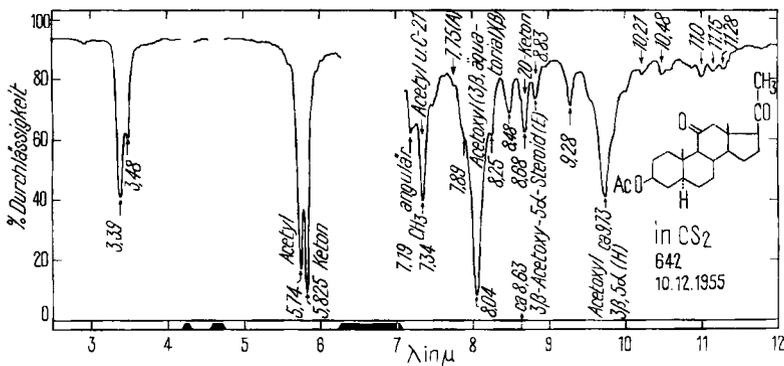


Fig. 4. IR.-Absorptionsspektrum von  $3\beta$ -Acetoxy- $5\alpha$ -pregnandion-(11,20) (V) in  $\text{CS}_2$ <sup>24</sup>, c = 0,0652-m., d = 0,206 mm

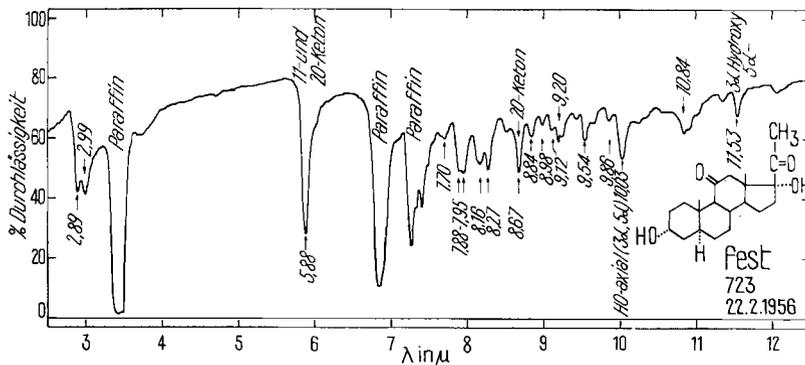


Fig. 5. IR.-Absorptionsspektrum von  $3\alpha, 17\alpha$ -Dihydroxy- $5\alpha$ -pregnandion-(11, 20) (XIV) in Paraffinöl suspendiert<sup>24)</sup>,  $d = \text{ca. } 0,02 \text{ mm}$

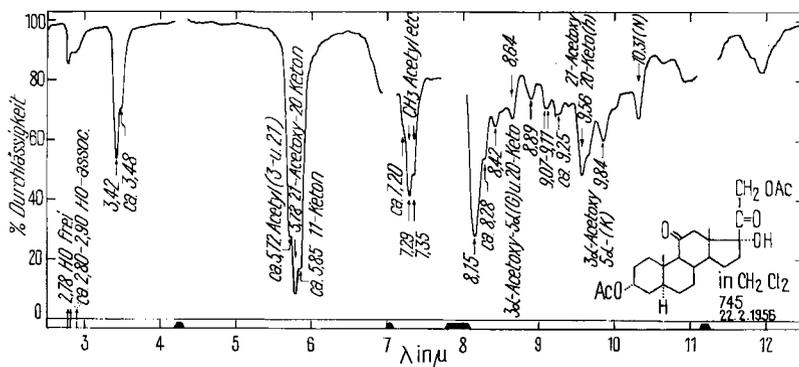


Fig. 6. IR.-Absorptionsspektrum von  $3\alpha, 21$ -Diacetoxy- $17$ -hydroxy- $5\alpha$ -pregnandion-(11, 20) (XVII) (aus Hecogenin) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>24)</sup>,  $c = 0,059\text{-m.}$ ,  $d = 0,227 \text{ mm}$ , Mikrozelle

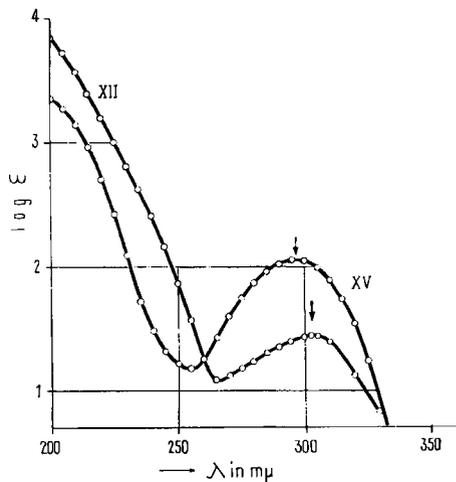


Fig. 7. UV.-Absorptionsspektren<sup>25)</sup>

XII = Präparat WN 25 (XIIa oder XIIb?), Smp.  $191\text{--}194^\circ$ ,  $c = 1,64 \cdot 10^{-3}$  in Cyclohexan. Kurzweiliger Bereich in  $0,1\text{-mm}$ -Zelle<sup>26)</sup>. Ber. auf  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5 = 416,54$

XV =  $3\alpha$ -Acetoxy- $17\alpha$ -hydroxy- $5\alpha$ -pregnandion-(11, 20) (XV), Smp.  $207\text{--}208^\circ$ ,  $c = 2,15 \cdot 10^{-3}$  in Alkohol. Ber. auf  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5 = 390,5$

<sup>25)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER mit einem UNICAM SP 500 Spektrophotometer.

<sup>26)</sup> Vgl. A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. 41, 904 (1958).

das im UV. (Fig. 7) nur ein relativ hohes Maximum zeigte, das offenbar den zwei Keto-  
gruppen (an C-11 und C-20) entsprach. Die Bromierung des Acetylderivats XV zum  
krist. Bromid XVI sowie dessen Umsetzung mit K-Acetat und KJ<sup>27)</sup> in Aceton ver-  
lief normal und lieferte XVII in Kristallen, die nach Smp., Drehung, Mischprobe  
und IR.-Spektrum (Fig. 6) mit dem Naturprodukt identisch waren.

Wir danken dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für  
einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit. Ferner dankt der eine von uns (W.N.) der Fa. SHIONOGI  
& Co., LTD., Hyohgo, Japan, für ein Stipendium.

### Experimenteller Teil

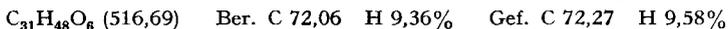
Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze in benützter  
Ausführungsform bis 200° etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber etwa  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Drehungsbestimmung  
wurden 1–2 Std. bei 50–70° und 0,02 Torr getrocknet; zur Analyse immer bei 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>,  
wo nichts anderes erwähnt 3 Std. bei 100°. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Va-  
kuum, Zusatz von W, Ausschütteln mit Chf-Ae-(1:3) (oder anderem Lösungsmittel, wo erwähnt),  
Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und W, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen. Es werden  
die folgenden Abkürzungen benützt: AcOH = Eisessig, Ac<sub>2</sub>O = Acetanhydrid, Ae = Diäthyl-  
äther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Di = Dioxan, Me =  
Methanol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser, ML = Mutterlaugen-  
rückstände.

3 $\beta$ ,12 $\beta$ -Dihydroxy-5 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostanon-(11). 52,9 g 3-O-Acetyl-hecogenin (Smp. 245–247°)  
lieferten nach Lit.<sup>5)6)</sup> 35,7 g (71,3%) aus Me umkristallisiertes Produkt, Smp. ca. 219–223°. Dieses  
gab bei der Acetylierung 86% reines 3,12-Di-O-acetyl-Derivat II, Smp. 229–231° (aus Chf-Me).

3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostanon-(11) (= 11-Ketotigogenin, II). 14,7 g 3 $\beta$ ,12 $\beta$ -Diacetoxy-  
5 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostanon-(11) wurden nach CHAPMAN u. Mitarb.<sup>9)</sup> reduziert und lieferten 10,5 g  
krist. Keton II, davon 8,2 g (88%) vom Smp. 221–225° und 2,3 g vom Smp. 214–225°. Aus An-Pe  
wurden meist zuerst Nadeln erhalten, die sich beim Stehen teilweise in Prismen umwandelten.  
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ : 2,76; 2,87; 5,84 (s); 6,21; 9,08; 9,28; 9,50 (s); 9,62; 9,70; 9,88; 10,19 (s); 10,39; 10,88  
und 11,55  $\mu$ .

3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Dihydroxy-5 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (= 11 $\alpha$ -Hydroxytigogenin) aus II. 300 mg Ca-Späne  
wurden in 70 ml flüssiges NH<sub>3</sub> eingetragen und 10 Min. gerührt. Hierauf wurde die Lösung von  
200 mg 3 $\beta$ ,12 $\beta$ -Diacetoxy-5 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostanon-(11) (II) in 6 ml Toluol innerhalb 5 Min. ein-  
getropft und anschliessend noch 2 Std. bei –66° gerührt. Dann wurden 45 ml Alk zugetropft,  
das NH<sub>3</sub> verdampft, mit 40 ml W versetzt und bei 0° mit HCl bis zur kongosauren Reaktion  
versetzt. Ausschütteln mit Chf, Waschen usw. wie üblich, gab 191 mg neutrales Rohprodukt. Es  
wurde in 25 ml 0,5-n. KOH in Me 16 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab  
179 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde an 5,2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Be sowie die  
ersten mit Be-Ac-(4:1) eluierten Anteile (ca. 19 mg) gaben wenig Kristallgemische. Die weiteren  
mit Be-Ae und reinem Ae eluierten Anteile (150 mg) gaben aus Me 116,1 mg (71,3%) Kristalle,  
Smp. 218–222°. Nach Umkristallisieren Smp. unverändert;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -77,1^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,7 in  
Chf),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$  2,76; 8,48; 8,64; 8,83; 9,10; 9,31; 9,51 (s); 9,65; 9,82; 10,21; 10,40; 10,87; 11,56  $\mu$ .  
Keine Bande zwischen 5 und 6,2  $\mu$ . DJERASSI u. Mitarb.<sup>7)</sup> fanden Smp. 217–218°;  $[\alpha]_{\text{D}} = -69^\circ$   
in Chf.

Das Di-O-acetyl-Derivat gab aus Pentan farblose Nadeln, Smp. 175–177°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -86,3^\circ \pm 2^\circ$   
(c = 1,5 in Chf). DJERASSI u. Mitarb.<sup>7)</sup> fanden Smp. 175–177° und  $[\alpha]_{\text{D}} = -84^\circ$  (Chf).



Eine weitere Probe (43 mg) 11 $\alpha$ -Hydroxytigogenin wurde mit CrO<sub>3</sub> (20 mg) in AcOH de-  
hydriert. Das neutrale Rohprodukt (40 mg) gab aus Me farblose Blättchen, Smp. 239–247°.  
DJERASSI u. Mitarb.<sup>7)</sup> fanden Smp. 236–238°.

<sup>27)</sup> G. ROSENKRANZ, J. PATAKI, ST. KAUFMANN, J. BERLIN & C. DJERASSI, J. Amer. chem.  
Soc. 72, 4081 (1950).

*3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnen-(16)-dion-(11,20)* nach Literatur<sup>5b)10)3)</sup>. 28,6 g 11-Ketotigogenin wurden mit 130 ml Ac<sub>2</sub>O 9 Std. auf 200° erhitzt. Das neutrale Rohprodukt wurde mit 14 g CrO<sub>3</sub> in 30 ml W und 400 ml AcOH oxydiert. Das rohe Neutralprodukt wurde mit 650 ml Me, 25 ml W und 650 ml gesättigter KHCO<sub>3</sub>-Lösung 45 Min. gekocht. Das hierauf erhaltene Neutralprodukt wurde mit 50 ml abs. Py und 30 ml Ac<sub>2</sub>O bei 20° acetyliert und gab 23,2 g Rohprodukt. Aus Ae 6,73 g Kristalle, Smp. 179–184°. Die ML lieferten nach Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> noch 5,02 g total 11,75 g (47,4%). Umkristallisieren aus Me lieferte farblose Säulen, Smp. 184–186°;  $[\alpha]_D^{24} = +70,1^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,4 in Chf), in guter Übereinstimmung mit den Angaben der Lit.<sup>5b)10)3)</sup>.

*3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (V). Aus obigem ungesättigten Keton durch Hydrierung mit Pd-Kohle in Äthylacetat, 94% Kristalle; aus Ae-Pn farblose dicke Blöcke, Smp. 125–128°<sup>10)</sup> oder stabile Form, Säulen, Smp. 144–146°;  $[\alpha]_D^{24} = +89,9^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,48 in Chf), in guter Übereinstimmung mit der Lit.<sup>5b)10)3)</sup>. IR.-Spektrum vgl. Fig. 4.

*3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (IV). 9,2 g *3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (V) in 130 ml Me wurden in der Lösung von 5 g KOH in 5 ml W versetzt und 40 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 8,1 g neutrales Rohprodukt. Aus Me-Ac farblose Kristalle, Smp. 191–195°,  $[\alpha]_D^{25} = +107,1^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,377 in Chf). CAMERON u. Mitarb.<sup>3)</sup> fanden Smp. 192–196°,  $[\alpha]_D^{25} = +110^\circ$  (Chf). IR.-Spektrum vgl. Fig. 2.

*3 $\beta$ -Tosyloxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (VI). 500 mg trockenes *3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (IV) wurden in 3 ml abs. Py bei 0° mit 500 mg frisch gereinigtem Tosylchlorid versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 0,3 g Eis versetzt und nochmals 2 Std. stehengelassen. Anschliessend wurden 10 ml Eiswasser zugegeben und die Suspension mit Ae ausgeschüttelt. Die bei 0° mit verd. HCl, KHCO<sub>3</sub>-Lösung und W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen (30°) 783 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 667 mg (91%) farblose Prismen, Smp. 139–141°. Zur Analyse [aus An-Ae-Pe 541 mg, Smp. 143–145°,  $[\alpha]_D^{26} = +63,2^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,254 in Chf). Trocknung zur Analyse 5 Std., 60°.

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>S (486,58) Ber. C 69,11 H 7,87 S 6,59% Gef. C 68,72 H 8,00 S 6,75%

*3 $\xi$ -Chlor-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (vermutlich *3 $\alpha$ -Derivat*, VIII). 1,138 g rohes *3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (IV) vom Smp. 169–191° wurden in 10 ml abs. Py mit 850 mg reinem Tosylchlorid 1,5 Std. auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 1,623 g neutrales Rohprodukt, das an 15 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be sowie die erste mit reinem Be eluierte Fraktion (zusammen 1,05 g) gaben aus Ae 676 mg farblose lange Prismen, Smp. 100–107°. Umkristallisieren aus Me gab dünne Prismen, Smp. 137–144°. Trocknung 5 Std., 60°. C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Cl (350,92) Ber. C 71,87 H 8,90 Cl 10,10% Gef. C 71,82 H 8,99 Cl 10,87%

*Umsetzung von 3 $\beta$ -Tosyloxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (VI) mit *K-Acetat*. 2,16 g Tosylat VI vom Smp. 143–145°, in 18 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, wurden mit 3,3 g K-Acetat und 1,8 ml W 6 Std. auf 110–115° erhitzt. Die Aufarbeitung gab 1,58 g neutrales Rohprodukt. Es wurde in 65 ml Me gelöst, mit der Lösung von 1,58 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 15,8 ml W versetzt und 3 Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung (mit Chf) gab 1,48 g Rohprodukt. Es wurde an 56 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert.

Die Fr. 1–2 (eluiert mit Pe-Be-(3:1)) gaben nur 4 mg amorphes Material.

Die Fr. 3–7 (362 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:1) und reinem Be) gaben aus Ae-Pn 266 mg (19%) krist. *5 $\alpha$ -Pregnen-(2)-dion-(11,20)* (VII) vom Smp. 154–158°.

Die Fr. 8 (18 mg, eluiert mit Be) gab Kristallgemische.

Die Fr. 9–17 (1,28 g, eluiert mit Be-Ae und reinem Ae) gaben aus Ae 0,865 g (58,6%) krist. *3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (XI) vom Smp. 164–172°.

*5 $\alpha$ -Pregnen-(2)-dion-(11,20)* (VII). Aus An-Ae-Pn farblose Plättchen, Smp. 154–156°,  $[\alpha]_D^{25} = +181,5^\circ \pm 0,7^\circ$  (c = 2,92 in Chf). Tetranitromethan gab deutliche Gelbfärbung.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (314,45) Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 79,83 H 9,92%

*3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (X). Aus Ac farblose Säulen, Smp. 172–174°,  $[\alpha]_D^{26} = +113,4^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,2 in Chf). Tetranitromethan gab keine Färbung. IR.-Spektrum Fig. 1.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,90 H 9,64%

*3 $\alpha$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (XI). 2 g rohes *3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20)* (X) vom Smp. 167–172° wurden in 5 ml abs. Py und 3 ml Ac<sub>2</sub>O 16 Std. auf 40° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 2,46 g Rohprodukt. Aus Ae-Pe 1,71 g farblose Säulen, Smp. 151–154°, und

0,22 g vom Smp. 120–146°. Zur Analyse wurde nochmals wie oben umkristallisiert. Smp. 153–155°,  $[\alpha]_D^{24} = +111,0^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,77$  in Chf). Trocknung 3 Std., 60°. IR.-Spektrum Fig. 3.

$C_{23}H_{34}O_4$  (374,50) Ber. C 73,76 H 9,16% Gef. C 73,10 H 9,24%

5 $\alpha$ -Pregnantrion-(3,11,20) (IX) aus X. 30 mg 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (X) vom Smp. 172–174° wurden in 0,3 ml reinstem AcOH mit 0,45 mg 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung (entspr. 9 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 29 mg neutrales Rohprodukt. Aus Chf-Me 20 mg farblose Blättchen, Smp. 217–221°,  $[\alpha]_D^{26} = +131,3^\circ \pm 2^\circ$ . Die Mischprobe mit authentischem Material schmolz gleich. Ein aus IV bereitetes Präparat zeigte Smp. 217–221°,  $[\alpha]_D^{26} = +134,5^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,5$  in Chf).

3 $\alpha$ ,20-Diacetoxy-5 $\alpha$ -pregnen-(17:20 $\beta$ )-on-(11) (WN 25, XII?). 200 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XI) wurden mit 3 ml Ac<sub>2</sub>O und 60 mg p-Toluolsulfosäure-monohydrat 4 Std. auf 95° erhitzt (unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss). Dann wurde mit 30 mg gepulvertem wasserfreiem Na-Acetat versetzt und im Vakuum bei 40° eingedampft. Nach Zugabe von 3 g Eis wurde mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die mit Eis-W, KHCO<sub>3</sub> und W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft und lieferten 260 mg kristallinen Rückstand. Aus An-Ac 72 mg Kristalle, Smp. 150–194°. Umkristallisieren gab 44 mg Präp. WN 25 in farblosen Prismen, Smp. 191–194°,  $[\alpha]_D^{25} = +26,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,612$  in Chf).

$C_{25}H_{36}O_5$  (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,85 H 8,88%

UV.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 7. Die vereinigten ML und Kristallreste (zusammen 228 mg) dienten für die folgende Reaktion.

3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XIV) und Nebenprodukt (Präp. Nr. WN 26, XIII)<sup>28</sup> Die 228 mg teilw. krist. ML von Präp. WN 25 (XII?) wurden in wenig Chf gelöst, mit der Lösung von 75 mg Perbenzoesäure in 1,25 ml Chf versetzt und 16 Std. im Dunkeln bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 2 ml Chf verdünnt, bei 0° unter Schütteln portionsweise mit 15-proz. NaHSO<sub>4</sub>-Lösung, die vorher mit 2-n. NaOH auf pH = 9 gebracht worden war, versetzt, wobei die wässrige Phase durch Zutropfen von NaOH immer auf pH = 9 gehalten wurde. Dann wurde abgetrennt, mit W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Me wenig Kristalle. 17 mg dieser Kristalle wurden mit wenig Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gereinigt und nochmals aus Me umkristallisiert; sie gaben Präp. WN 26 (XIII) in farblosen Nadeln, Smp. 212–216°. Trocknung 24 Std., 20°.

$C_{25}H_{36}O_7$  (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 67,06 H 8,05%

$\lambda_{\max}^{CS_2}$  3,43; ca. 5,66; 5,74 (s); 7,32 (s); 8,09 (s); 8,53 (s); 8,98; 9,08 (s); 9,63; 9,88 (s); 10,08; 10,26; 11,70 (l); 11,0  $\mu$ . Es fehlten Banden zwischen 2,5 und 3,3  $\mu$  sowie zwischen 5,77 und 6,1  $\mu$ . Die ML und Kristallreste dieses Präparats (zusammen ca. 200 mg) dienten für folgenden Versuch.

200 mg rohes Epoxyd des Enolacetats (Schaum, ML von Präp. WN 26) wurden in 1,5 ml Me gelöst, langsam mit der Lösung von 112 mg KOH in 0,2 ml W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde bei 0° mit HCl auf pH = 6 gebracht und mit Chf ausgeschüttelt. Die gewaschenen und getrockneten Auszüge gaben 152 mg krist. Rohprodukt. Aus An-Ac 77 mg rohe Kristalle, Smp. 210–235°. Zur Analyse wurde aus An umkristallisiert. Farblose Säulen, Smp. 236–237°,  $[\alpha]_D^{26} = +68,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,044$  in Di).

$C_{21}H_{32}O_4$  (348,47) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,76 H 9,54%

IR.-Spektrum vgl. Fig. 5. Die ML lieferten nach Acetylierung noch reines Acetylderivat XV.

3 $\alpha$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XV). 184 mg rohes 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XIV) wurde mit 1 ml abs. Py und 0,6 mg Ac<sub>2</sub>O 16 Std. bei 25° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 180 mg Neutralprodukt. Aus An-Ac 143 mg rohe Kristalle, Smp. 188–203°. Zweimaliges Umkristallisieren gab farblose Nadeln, Smp. 207–208°,  $[\alpha]_D^{25} = +39,0^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,2$  in Chf). UV.-Spektrum vgl. Fig. 7.

$C_{23}H_{34}O_5$  (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,46 H 8,86%

3 $\alpha$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-21-brom-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XVI). 182 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XV) vom Smp. 202–206° wurden in 25 ml Chf gelöst und mit 1 Tropfen 36-proz. HBr-AcOH-Lösung versetzt. Dann wurde unter Rühren bei 48° innerhalb 1 Std.

<sup>28</sup>) Ausführung in Analogie zu den von E. M. CHAMBERLIN & J. M. CHEMERDA, J. Amer. chem. Soc. 77, 1221 (1955), benützten Bedingungen.

die Lösung von 83 mg Br<sub>2</sub> (1,1 Mol) in 8 ml Chf zugetropft. Anschliessend wurde abgekühlt, mit W, KHCO<sub>3</sub>-Lösung und W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (253 mg) gab aus Ae-Pn 170 mg farblose Würfel, Smp. 193–195°,  $[\alpha]_D^{25} = +79,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1,5 in Di).

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>Br (471,43) Ber. C 58,85 H 7,09 Br 17,03% Gef. C 58,76 H 7,26 Br 16,85%

3 $\alpha$ , 21-Diacetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XVII) aus XVI. 120 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-21-brom-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XVI) vom Smp. 193–195° wurden in 60 mg An gelöst, unter Rühren mit 165 mg gepulvertem KHCO<sub>3</sub> und 100 mg Eisessig versetzt und 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurden 83 mg gepulvertes KJ zugegeben und noch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung gab 137 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 97 mg (84,5%) farblose rhomboedrisch begrenzte Plättchen, Smp. 225–227°,  $[\alpha]_D^{25} = +94,2^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1,45 in Di).

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,97 H 8,34%

Das aus Nebennieren isolierte Material<sup>1)</sup> sowie die Mischprobe schmolzen gleich, auch die IR.-Spektren waren genau gleich.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

### Zusammenfassung

Die Synthese von 3 $\alpha$ , 21-Diacetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) (XVII, Di-O-acetyl-Derivat der «Subst. 11-Dehydro-C»), ausgehend von 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -pregnandion-(11,20) mit Hilfe der von GALLAGHER u. Mitarb.<sup>15)</sup> sowie KRITCHEVSKY & GALLAGHER<sup>21)</sup> entwickelten Methodik, wird beschrieben.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

## 155. Ein weiterer Abbau von Ouabagenin. 1. Teil

Glykoside und Aglykone, 203. Mitteilung<sup>1)</sup>

von G. Volpp und Ch. Tamm

(1. VI. 59)

Kürzlich haben wir über den Abbau von Ouabagenin (I) zum bekannten 17 $\beta$ -Carbomethoxy-östratrien-(1,3,5:10) (IV) berichtet<sup>2)</sup>. Damit war das Vorliegen eines normalen Steringerüsts und, nachdem noch der letzte fehlende Konfigurationsbeweis erbracht worden war<sup>3)</sup>, die Konstitution dieses sauerstoffreichen Cardenolids endgültig gesichert. Es schien uns jedoch wünschenswert, Ouabagenin noch mit einem *nicht-aromatischen* bekannten Steroid zu verknüpfen<sup>4)</sup>. Dafür hielten wir den 3 $\beta$ ,19-Diacetoxy-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (XXIII), den erstmals KOEHLIN & REICHSTEIN<sup>5)</sup> beim Abbau von Strophanthidol erhalten hatten, für besonders geeignet. Diese Verknüpfung gelang in folgender Weise.

<sup>1)</sup> 202. Mitteilung: R. REES, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 1052 (1959).

<sup>2)</sup> CH. TAMM, G. VOLPP & G. BAUMGARTNER, *Helv.* **40**, 1469 (1957).

<sup>3)</sup> G. VOLPP & CH. TAMM, *Helv.* **40**, 1860 (1957).

<sup>4)</sup> R. B. TURNER & J. A. MESCHINO, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4862 (1958), haben kürzlich einen zweiten Beweis für das Sterinskelett von Ouabagenin (I) erbracht, indem sie I mit einem Cardanolid-Derivat verknüpften, dessen Ring A aber auch aromatisch war.

<sup>5)</sup> H. KOEHLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* **30**, 1673 (1947).