

## 175. Die Konstitution des Scillirosidins

### Abbau des Scillirosidins zum 5 $\alpha$ -Ätiansäure-methylester

43. Mitteilung über Herzglykoside<sup>1)</sup>

von A. von Wartburg und J. Renz

(13. VI. 59)

In der voranstehenden Mitteilung<sup>1)</sup> berichteten wir über neue experimentelle Resultate, die uns zu einer Revision der früher vorgeschlagenen Konstitutionsformel<sup>2)</sup> des Scillirosids veranlassten. Scillirosid<sup>3)</sup>, das ratizide und herzwirksame Hauptglykosid aus der roten Varietät der Meerzwiebel (*Scilla maritima* BAKER) weist nach den jetzt vorliegenden Befunden Formel I auf; seinem cardiotonisch höchst wirksamen Aglykon, dem Scillirosidin<sup>4)</sup> kommt entsprechend die Konstitution II zu. Nach dieser Auffassung leitet sich Scillirosidin vom Scillarenin A<sup>5)</sup>, dem Grundtyp der *Scilla*-Aglykone ab und besitzt zusätzlich eine Acetoxygruppe an C-6 und ein zweites, tertiäres Hydroxyl an der ungewöhnlichen C-8-Position.

Die vorliegende Arbeit berichtet über weitere, ergänzende Untersuchungen, speziell über den oxydativen Abbau des Scillirosidins mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton. Aus den dabei auftretenden Ätiansäurederivaten konnten sichere Aufschlüsse über die Natur des Kohlenstoffgerüsts des Scillirosidins gewonnen werden.

#### Oxydativer Abbau von 3-O-Acetylscillirosidin (III)

Der Umsatz von 3-O-Acetylscillirosidin (III) mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton<sup>6)</sup> lieferte ca. 75% saure und 25% neutrale Oxydationsprodukte.

Aus der *Säurefraktion* konnten wir nach Methylierung mit Diazomethan und chromatographischer Trennung der Reaktionsprodukte einen kristallisierten Methylester  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_8$  isolieren, der als 3 $\beta$ ,6 $\beta$ -Diacetoxy-8,14-dihydroxy-14 $\beta$ -ätien-(4)-säure-methylester (IV) formuliert wurde. Der Ester zeigte im UV. keine selektive Absorption. Im IR.-Spektrum (Fig. 1) sind die Banden der OH- und der Acetyl-Gruppen, sowie die durch den Einfluss des 14 $\beta$ -Hydroxyls nach dem langwelligeren Gebiet verschobene Bande (Schulter) der Carbomethoxy-Gruppe<sup>7)</sup> (bei 1705  $\text{cm}^{-1}$ ) festzustellen. Die Verseifung des Diacetoxy-esters IV mit wässrig-methanolischer KOH und Nachmethylierung mit Diazomethan ergab den freien Tetra-hydroxy-ester V. Durch übliche Acetylierung von V wurde die Diacetylverbindung IV in relativ schlechter Ausbeute zurückerhalten.

<sup>1)</sup> Helv. **42**, 1620 (1959).

<sup>2)</sup> A. STOLL, J. RENZ und A. HELFENSTEIN, Helv. **26**, 648 (1943).

<sup>3)</sup> A. STOLL & J. RENZ, Helv. **25**, 43 (1942).

<sup>4)</sup> A. STOLL & J. RENZ, Helv. **33**, 286 (1950).

<sup>5)</sup> A. STOLL, J. RENZ & A. BRACK, Helv. **35**, 1934 (1952).

<sup>6)</sup> M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. **21**, 828 (1938); J. P. RUCKSTUHL & K. MEYER, Helv. **41**, 2121 (1958), und frühere Arbeiten.

<sup>7)</sup> H. KUENDIG-HEGEDUES & O. SCHINDLER, Helv. **39**, 904 (1956); W. SCHLEGEL & CH. TAMM, Helv. **40**, 160 (1957).

Im *Neutralteil* aus dem  $\text{KMnO}_4$ -Abbau konnten ca. 20% Ausgangsmaterial (III) nachgewiesen werden. Ferner liess sich aus dem Gemisch der neutralen Anteile durch schonende Chromatographie an trockenem Silicagel oder nach erneuter Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  ein weiterer kristallisierter Stoff isolieren. Die Verbindung besass die Bruttoformel  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_8$  und repräsentierte das Ketolacton VI. Im UV.-Spektrum von VI wurde das für 21  $\rightarrow$  14-Lactone von 14-Hydroxy-20-keto-14 $\beta$ -pregnan-21-säuren charakteristische Maximum bei 355  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1,6$ )<sup>8) 9)</sup> beobachtet. Auch im IR.-Spektrum (Fig. 2) ist die Ketolacton-Gruppierung durch eine stark entwickelte

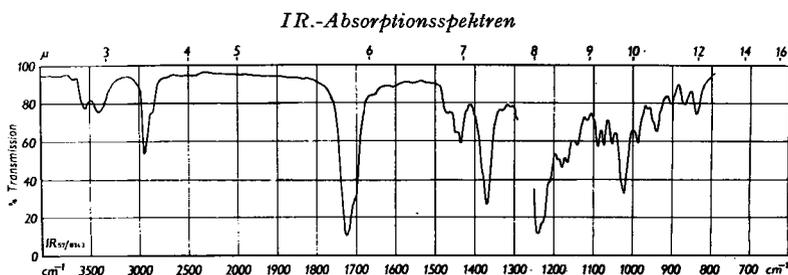


Fig. 1.  $3\beta,6\beta$ -Diacetoxy-8,14-dihydroxy-14 $\beta$ -ätiën-(4)-säure-methylester (IV) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
Banden bei  $\text{cm}^{-1}$ : 3550, 3410 (OH), 1725, 1240 (Acetat), 1705 (Schulter) (Carbomethoxy)

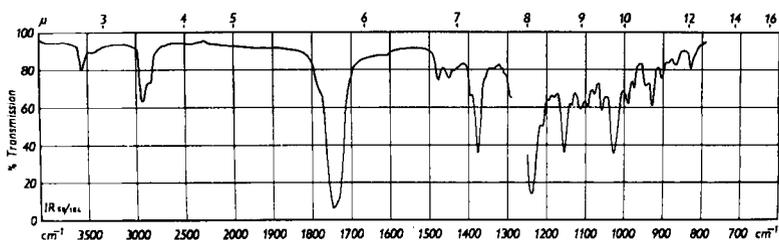


Fig. 2. 21  $\rightarrow$  14-Ketolacton VI in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
Banden bei  $\text{cm}^{-1}$ : 3550 (OH), 1750 (Ketolacton), 1735 (Schulter), 1240 (Acetat)

Bande bei 1750  $\text{cm}^{-1}$ <sup>9)</sup> erkennbar. Die Differenz der spezifischen Drehwerte in Chloroform zwischen VI und IV beträgt + 92° und ist mit der früher beobachteten Verschiebung bei entsprechend gebauten Verbindungen in völliger Übereinstimmung<sup>10)</sup>. Wie aus der Bildung der Diacetoxyverbindungen IV und VI hervorging, war die genuine Acetoxygruppe des Scillirosidins (II) beim  $\text{KMnO}_4$ -Abbau des  $\alpha$ -Pyrone rings erhalten geblieben. Die früher angenommene Lage der Estergruppe im Lactonring<sup>11)</sup> kann auch auf Grund dieser Befunde ausgeschlossen werden. Die Entstehung des Ketolactons VI lieferte zugleich einen weiteren Beweis für das Vorliegen eines 14-Hydroxyls, das *cis*-ständig zum  $\beta$ -Substituenten an  $\text{C}_{17}$  angeordnet sein muss<sup>12)</sup>.

<sup>8)</sup> K. MEYER, *Helv.* **32**, 1238 (1949); W. SCHLEGEL, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1013 (1955).

<sup>9)</sup> H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1721 (1955).

<sup>10)</sup> K. MEYER, *Helv.* **32**, 1593 (1949).

<sup>11)</sup> A. STOLL & J. RENZ, *Helv.* **25**, 377 (1942).

<sup>12)</sup> F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **28**, 1472 (1945).

Mit dem 3 $\beta$ ,6 $\beta$ -Diacetoxy-8,14-dihydroxy-14 $\beta$ -ätiin-(4)-säure-methylester (IV) wurden noch einige orientierende Dehydrierungsreaktionen ausgeführt. Durch Bleitetraacetat oder Chromsäure konnte IV unter Spaltung der Glykolgruppierung zur 8,14-Seco-8,14-diketo-Verbindung VII oxydiert werden. Das amorphe Präparat liess sich auch nach vorsichtiger Chromatographie an trockenem Silicagel nicht zur Kristallisation bringen. Im UV.-Spektrum von VII war ein Absorptionsmaximum bei 280 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 2,66$ )<sup>13</sup> festzustellen. Das IR.-Spektrum zeigte zwischen 1740 bis 1720 cm<sup>-1</sup> eine breite Bande (Fünfring- und Sechsring-Keton, Estergruppen) und bei 1405 cm<sup>-1</sup> die charakteristische Bande einer  $\alpha$ -Methylengruppe im Fünfring-

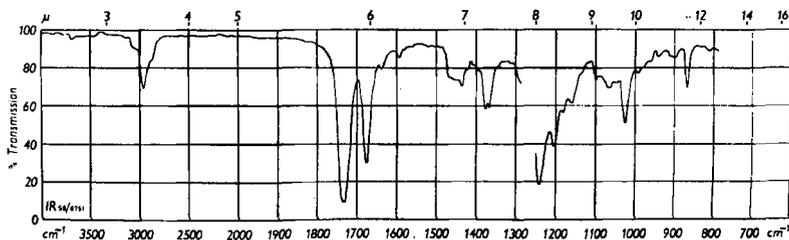


Fig. 3. Dienon VIII in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Banden bei cm<sup>-1</sup>: (OH keine), 1740 (Schulter) Fünfringketon, 1730, 1240 (Carbomethoxy und Acetat) 1672 ( $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigtes Sechsringketon), 1405 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub> im Fünfringketon)

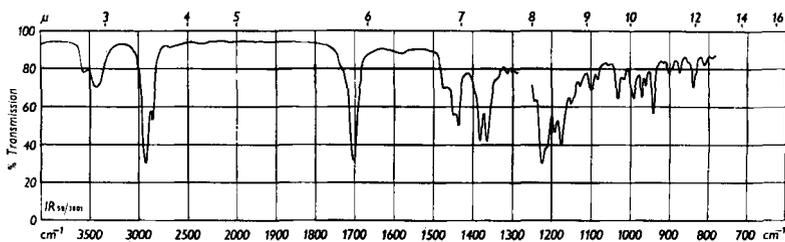


Fig. 4. 8,14-Dihydroxy-5 $\alpha$ -14 $\beta$ -ätiensäure-methylester (X) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Banden bei cm<sup>-1</sup>: 3550, 3440 (OH), 1705 (Carbomethoxy)

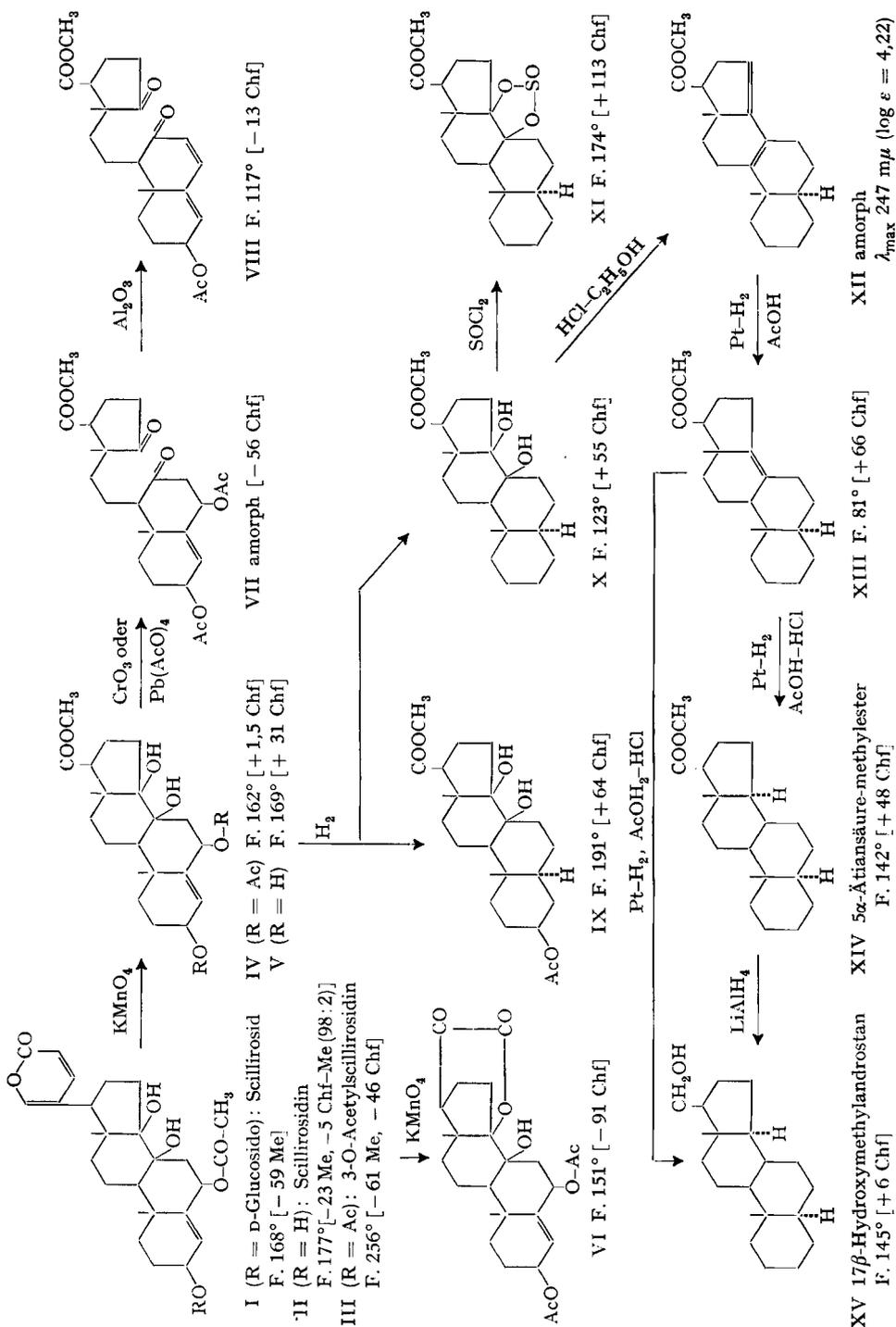
keton<sup>14</sup>). Bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd spaltete das  $\beta$ -Acetoxyketon VII leicht Essigsäure ab und ging in die  $\Delta^{4,6}$ -8,14-Seco-8,14-diketo-Verbindung C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (VIII) über. Das UV.-Spektrum von VIII war durch das Maximum eines Dienon-Chromophors<sup>15</sup> bei 279 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,2$ ) ausgezeichnet. Im IR.-Spektrum (Fig. 3) sind die Banden bei 1740 (Schulter), 1730, 1672, 1405 und 1240 cm<sup>-1</sup> mit der angenommenen Dienon-Struktur VIII verträglich.

Die bei IV leicht verlaufende Glykolspaltung durch Bleitetraacetat bzw. mit Chromsäure, die zum reaktionsfähigen  $\beta$ -Acetoxy-keton VII führte, sowie die weiter unten beschriebene Bildung eines cyclischen Sulfiterivates XI zeigten, dass die 8,14-Diolgruppierung des Scillirosidins<sup>1</sup> bei der Oxydation mit KMnO<sub>4</sub> erwartungsgemäss nicht angegriffen worden war.

<sup>13</sup> Das Präparat enthält ev. Spuren von VIII.

<sup>14</sup> N. R. JONES & A. R. H. COLE, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5648 (1952); G. ROBERTS, B. S. GALLAGHER & R. N. JONES, Infrared Absorption Spectra of Steroids, Vol. II, New York 1958.

<sup>15</sup> L. DORFMAN, Chem. Reviews **53**, 47 (1953).



Aus den bei Hydrierungsversuchen erhaltenen Befunden ging ferner hervor, dass das Ätiansäurederivat IV auch die En-1,4-diol-Gruppierung, ein weiteres charakteristisches Strukturelement des Scillirosidins, in intakter Form enthielt. IV nahm bei der Hydrierung mit Palladium in Feinsprit 2,2 Mol. Wasserstoff auf und lieferte ein Gemisch der beiden gesättigten Ester  $C_{23}H_{36}O_6$  (IX) und  $C_{21}H_{34}O_4$  (X). Neben der Absättigung der C-4-Doppelbindung war, wie schon beim Scillirosidin beobachtet wurde<sup>1)</sup>, eine totale bzw. partielle hydrogenolytische Eliminierung der beiden in Allylstellung stehenden Acetoxygruppen an C-6 und C-3 eingetreten. Die Ausbeute an acetoxy-freiem Ester X (IR.-Spektrum Fig. 4) liess sich auf Kosten von IX steigern, wenn bei der Hydrierung Platin in Eisessig verwendet wurde.

Zum weiteren Abbau benutzen wir vorerst nur die als 8,14-Dihydroxy-5 $\alpha$ -14 $\beta$ -ätiansäure-methylester bezeichnete Verbindung X, da in IX die 3-Stellung des Acetoxyrestes nicht streng bewiesen war. Versuche zur Abspaltung der Glykolgruppe mit  $SOCl_2$  in Pyridin führten zu dem bereits erwähnten cyclischen Sulfitderivat XI. Die im IR.-Spektrum (Fig. 5) von XI bei  $1220\text{ cm}^{-1}$  neu auftretende Bande ist für die stretching Frequenz einer SO-Bindung in einem Fünfringsulfit charakteristisch<sup>16)</sup>. OH-Banden konnten erwartungsgemäss nicht festgestellt werden und die Bande der Carbomethoxy-Gruppe war infolge der Blockierung des 14 $\beta$ -Hydroxyls wieder an der normalen Stelle bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  sichtbar. Die Dehydratisierung von X wurde in der Folge mit Säuren versucht, obschon die Gefahr von möglichen Umlagerungen bestand. Durch Kochen des Dihydroxyesters X mit abs. alkoholischer Salzsäure konnte ein amorphes Gemisch erhalten werden, aus dem sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd eine ölige Fraktion mit einem UV.-Absorptionsmaximum bei  $247\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,2$ ) abtrennen liess. Die Lage und Extinktionshöhe des Maximums<sup>15)</sup><sup>17)</sup> passten zu dem gesuchten 8,14-Dien XII. Das Dien wurde ohne weitere Reinigung mit Platin in Eisessig hydriert und lieferte nach Aufnahme von 1,2 Mol. Wasserstoff den kristallisierten Ester  $C_{21}H_{32}O_2$ , der als 5 $\alpha$ -Ätien-(8:14)-säure-methylester (XIII) formuliert wurde. Die vorgeschlagene Konstitution XIII stützte sich auf folgende Argumente: Aus dem Wasserstoffverbrauch und aus dem positiven Ausfall der LIEBERMANN-Reaktion (kupferrote Färbung) konnte auf das Vorliegen einer nicht hydrierbaren Doppelbindung in XIII geschlossen werden. Bei 5 $\alpha$ -Steroiden war zu erwarten, dass ev. auftretende  $\Delta^{7(8)}$ -bzw.  $\Delta^{8(9)}$ -Isomere bei der Hydrierung in essigsaurer Lösung mit Platin eine weitgehende Verschiebung der Doppelbindung in die 8,14-Stellung erleiden<sup>18)</sup>. Ein weiteres Indiz für die postulierte Lage der Doppelbindung lieferte der Verlauf der UV.-Absorptionskurve von XIII. Innerhalb des üblichen Messbereichs trat zwar kein Maximum auf, hingegen entsprach die Extinktionshöhe der Absorption bei  $215\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,84$ ) am besten der tetra-substituierten Doppelbindung zwischen C-8 und C-14<sup>15)</sup>. Als molekulares Drehungsincrement einer 8,14-Doppelbindung wurde bei 5 $\beta$ -Steroiden ein Wert von rund  $+70^\circ$  ermittelt<sup>17)</sup><sup>19)</sup>. Für den  $\Delta^{8,14}$ -Ätien-säure-methylester XIII der 5 $\alpha$ -Reihe er-

<sup>16)</sup> D. BEN-ISHAY, J. org. Chemistry **23**, 1203 (1958); P. B. D. DE LA MARE, W. KLYNE, D. J. MILLEN, J. G. PRITCHARD & D. WATSON, J. chem. Soc. **1956**, 1812.

<sup>17)</sup> H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, Helv. **39**, 1507 (1956).

<sup>18)</sup> D. H. R. BARTON und J. D. COX, J. chem. Soc. **1948**, 1354; **1949**, 213; siehe dort frühere Literatur und Berichtigung falscher Angaben. Vgl. auch Literaturzusammenstellung bei <sup>17)</sup> (p. 1513, Fussnote 24).

<sup>19)</sup> A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **41**, 904 (1958).

gibt sich gegenüber dem entsprechenden gesättigten Derivat XIV eine molekulare Drehungsdifferenz von  $+55^\circ$ .

Die völlige Absättigung des  $5\alpha$ -Ätien-(8,14)-säure-methylesters (XIII) gelang durch Verschiebung der Doppelbindung nach C-14-C-15 und Hydrierung mit Platin

IR.-Absorptionsspektren

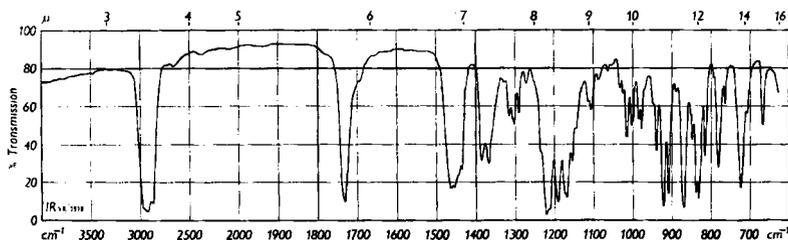


Fig. 5. Cyclisches Sulfit XI in Nujol

Banden bei  $\text{cm}^{-1}$ : (OH keine) 1730 (Carbomethoxy), 1220 (S-O in fünfgliedr. Ring)

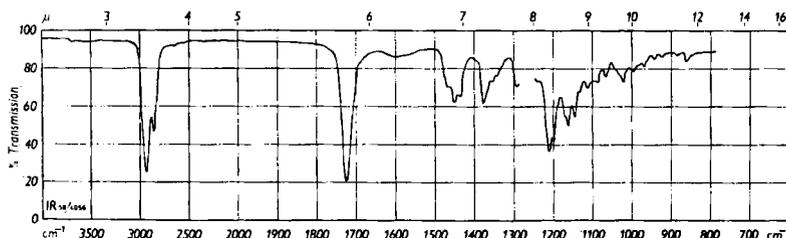


Fig. 6.  $5\alpha$ -Ätien-(8:14)-säure-methylester (XIII) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Banden bei  $\text{cm}^{-1}$ : 1725 (Carbomethoxy)

in Eisessig-HCl<sup>20</sup>). Nach dreitägiger Hydrierung bei  $70^\circ$  und einem Druck von 5 Atmosphären Wasserstoff liess sich aus dem Gemisch der Hydrierungsprodukte nach wiederholter chromatographischer Anreicherung und mehrfacher Umkristallisation ein einheitlicher Stoff  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2$  (XIV) vom Smp.  $142$ – $145^\circ$  isolieren. Die perhydrierte Verbindung XIV gab keine LIEBERMANN-Reaktion mehr und erwies sich mit dem erstmals von TSCHESCHE beim Abbau des *Uzarigenins* erhaltenen  $5\alpha$ -Ätiensäure-methylester<sup>21</sup>) als identisch. Unser Präparat schmolz mit einer authentischen Vergleichssubstanz<sup>22</sup>) in der Mischprobe ohne Smp.-Depression und die IR.-Spektren der beiden Proben zeigten exakte Übereinstimmung (Fig. 7).

Als Nebenprodukt konnte ferner aus dem rohen Hydrierungsgemisch eine zweite kristallisierte Verbindung (XV) vom Smp.  $144$ – $146^\circ$  gefasst werden. Im IR.-Spektrum von XV (Fig. 8) war die Bande der Carbomethoxy-Gruppe verschwunden, dafür trat neu eine Hydroxylbande auf. Die Identifizierung von XV mit  $17\beta$ -Hydr-

<sup>20</sup>) F. WETTER & K. DIMROTH, Ber. deutsch. chem. Ges. **70**, 1665 (1937); A. WINDAUS, O. LINSERT & H. J. ECKHARDT, Liebigs Ann. Chem. **534**, 22 (1938); R. TSCHESCHE, K. BOHLE & W. NEUMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1927 (1938); C. DJERASSI, J. S. MILLS & R. VILLOTTI, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1005 (1958).

<sup>21</sup>) R. TSCHESCHE, Ber. deutsch. chem. Ges. **68**, 7 (1935).

<sup>22</sup>) Herrn PD. Dr. CH. TAMM, Basel, danken wir für ein authentisches Vergleichspräparat von  $5\alpha$ -Ätiensäure-methylester.

oxymethyl-androstan<sup>23)</sup> ergab sich aus dem Vergleich der IR.-Spektren. Ein durch Reduktion von 5 $\alpha$ -Ätiansäure-methylester (XIV) mit LiAlH<sub>4</sub> hergestelltes Präparat von 17 $\beta$ -Hydroxymethyl-androstan wies nämlich eine genau gleich verlaufende IR.-Absorptionskurve auf (Fig. 8). Die beiden Substanzproben zeigten keine Depression des Misch-Smp.

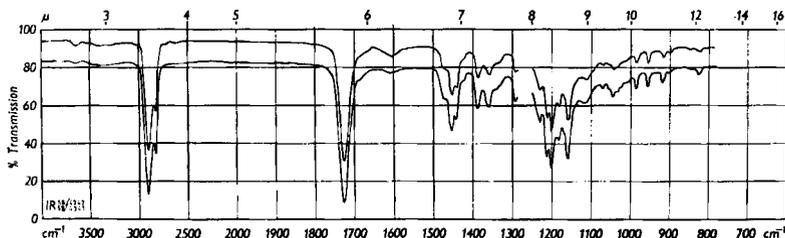


Fig. 7. 5 $\alpha$ -Ätiansäure-methylester (XIV) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
obere Kurve: Präparat hergestellt durch Hydrierung von XIII  
untere Kurve: authent. Vergleichspräparat

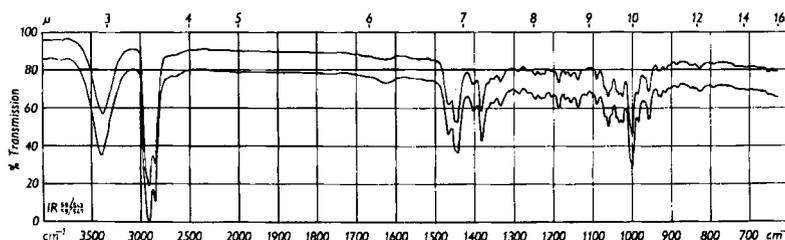


Fig. 8. 17 $\beta$ -Hydroxymethyl-androstan (XV) in KBr  
obere Kurve: Präparat hergestellt durch Hydrierung von XIII  
untere Kurve: Präparat hergestellt durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von XIV

Durch die Verknüpfung von 3-O-Acetylscillirosidin (III) mit den bekannten Gallensäurederivaten XIV und XV wurde das Vorliegen des für Herzgift-Aglykone charakteristischen Steroidgerüsts auch für das Scillirosidin (II) bewiesen, und die in der voranstehenden Mitteilung postulierten Formeln für Scillirosid (I) und seinem Aglykon (II) erfahren damit eine wichtige Stütze.

### Experimenteller Teil<sup>24)</sup>

*Abbau des 3-O-Acetylscillirosidins (III) mit KMnO<sub>4</sub>.* 5 g III wurden in 200 ml siedendem Aceton gelöst und nach Abkühlen auf +5° unter intensivem Rühren mit 5 g fein gepulvertem KMnO<sub>4</sub> versetzt. Es trat sofort leichte Erwärmung auf +10° und Abscheidung von Braunstein ein. Nach 2-stündigem Rühren bei +3° bis +5° wurden noch 3 g KMnO<sub>4</sub> und nach weiteren

<sup>23)</sup> 17 $\beta$ -Hydroxymethyl-androstan wurde zuerst von R. CASANOVA & T. REICHSTEIN (Helv. 32, 651 (1949)) bei Umlagerungsversuchen von 5 $\alpha$ -Ätiansäure-methylester in die 17 $\alpha$ -Verbindung mit Natrium in abs. Methanol als Nebenprodukt erhalten.

<sup>24)</sup> Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt. Zur Bestimmung der optischen Drehwerte wurden die Präparate 1 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren wurden in unserer Spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. LEMANN, Dr. M. KOHLER) aufgenommen. Herrn R. KUNCKLER danken wir für geschickte experimentelle Mitarbeit.

2 Std. erneut 1,2 g Permanganat zugegeben. Nach weiteren 2 Std. wurde das Aceton im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit 150 ml Wasser versetzt und mit 2-n.  $H_2SO_4$  deutlich kongosauer gestellt. Die wässrige Suspension wurde erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen Chloroformextrakte wurden eingedampft und der Rückstand (4,80 g) in 400 ml Chloroform-Äther (2:1) aufgenommen. Die Auftrennung in saure und neutrale Anteile wurde mit eiskalter 2-n. Sodalösung vorgenommen und ergab 3,11 g Säurefraktion und 1,00 g Neutralstoff.

*3 $\beta$ ,6 $\beta$ -Diacetoxy-8,14-dihydroxy-14 $\beta$ -ätiën-(4)-säure-methylester (IV)*. Die Lösung von 3,11 g der Säurefraktion des  $KMnO_4$ -Abbaus in Methanol wurden mit überschüssiger, ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Aufarbeitung der Versuchslösung wurde das rohe Estergemisch an neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit reinem Benzol und Benzol-Chloroform-Gemischen eluierten Fraktionen kristallisierten aus Äther-Petroläther zu massiven, farblosen Polyedern (1,0 g). Nach mehrfachem Umkristallisieren schmolz das reine Präparat bei 162–164°<sup>25</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = +1,5^\circ$  (c = 0,760 in Chloroform). UV.-Spektrum in Methanol: keine selektive Absorption. IR.-Spektrum siehe Fig. 1. LIEBERMANN-Reaktion: rosa-lila-blau-grün.

$C_{25}H_{36}O_8$	Ber. C 64,6	H 7,8	O 27,6	$CH_3O$ 6,7%
(464,54)	Gef. „ 64,8	„ 7,8	„ 27,6	„ 6,6%

*3 $\beta$ ,6 $\beta$ -Diacetoxy-8,14-dihydroxy-20-keto-14 $\beta$ -pregnen-(4)-21-säure-lacton-(21  $\rightarrow$  14) (VI)*. Zur Lösung von 1 g Neutralteil in 50 ml Aceton wurden bei +5° 1 g fein gepulvertes  $KMnO_4$  zugeetzt. Nach 1 Std. wurden noch 600 mg und nach 2 Std. nochmals 240 mg  $KMnO_4$  zugegeben. Nach weiteren 1,5 Std. wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser und mit 2-n. Schwefelsäure bis zur kongosauen Reaktion versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen Chloroformphasen wurden konzentriert und mit Äther im Verhältnis 1:2 verdünnt. Durch Ausschütteln der Chloroform-Äther-Lösung mit eiskalter Sodalösung wurden die sauren Anteile abgetrennt. Aus den neutral gewaschenen Chloroform-Ätherphasen wurde nach Eindampfen 362 mg farbloses Ketolacton VI erhalten, das aus Äther in prismatischen Nadeln kristallisierte, Smp. 151–155°;  $[\alpha]_D^{20} = -90,9^\circ$  (c = 0,599 in Chloroform). UV.- und IR.-Spektren (Fig. 2) sind im theoretischen Teil erwähnt.

$C_{25}H_{32}O_8$	Ber. C 65,2	H 7,0	O 27,8	(2) $CH_3CO$ 18,7%
(460,51)	Gef. „ 64,9	„ 6,9	„ 27,7	„ 19,2%

Das Ketolacton VI konnte auch ohne Nachoxydation durch Chromatographie des Neutralteils an trockenem Silicagel erhalten werden. Aus 1 g Neutralteil liessen sich ca. 240 mg Kristallfraktion (Smp. 148–152°) gewinnen. Chromatographie des Neutralteils an Aluminiumoxyd erwies sich zur Isolierung des Ketolactons nicht geeignet; hingegen konnte auf diese Weise in 20-proz. Ausbeute intaktes 3-O-Acetylscillirosidin (III) regeneriert werden.

*3 $\beta$ ,6 $\beta$ ,8,14-Tetrahydroxy-14 $\beta$ -ätiën-(4)-säure-methylester (V)*. 500 mg Acetoxyester IV, in 120 ml Methanol gelöst, wurden mit der Lösung von 1,5 g KOH in 30 ml Wasser versetzt und bei Zimmertemperatur über Nacht stehengelassen. Dann engte man im Vakuum bei max. 30° Badtemp. auf ca. 30 ml ein, stellte mit 2-n. Salzsäure unter Kühlen kongosauer und schüttelte erschöpfend mit Chloroform-Alkohol (2:1) aus. Die mit Wasser gewaschenen Chloroform-Alkohol-Extrakte wurden eingedampft, die freie Säure in Methanol gelöst und mit Diazomethan verestert. Der Methylester V kristallisierte aus Aceton-Äther-Petroläther in farblosen Kristallen vom Smp. 169–170°;  $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$  (c = 0,564 in Chloroform).

$C_{31}H_{32}O_6$	Ber. C 66,3	H 8,5	O 25,2	$CH_3O$ 8,2%
(380,47)	Gef. „ 66,1	„ 8,3	„ 25,0	„ 8,0%

*Acetylierung von V zu IV*: 100 mg Tetrahydroxyester V wurden in 1,5 ml abs. Pyridin und 1,5 ml Essigsäureanhydrid acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein kristallisiertes Rohprodukt vom Smp. 140–160° erhalten. Zur weiteren Reinigung wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei rund 30 mg kristallisiertes Diacetat vom Smp. 162–164° erhalten wurden. Die Identität mit IV ergab sich aus dem Vergleich der IR.-Spektren.

*Oxydation des 3 $\beta$ ,6 $\beta$ -Diacetoxy-8,14-dihydroxy-14 $\beta$ -ätiën-(4)-säure-methylesters (IV) zur 8,14-Seco-Verbindung VII*. 500 mg Diacetoxyester IV, in 25 ml Eisessig gelöst, wurden mit 750 mg

<sup>25</sup> Der Ester existiert auch in einer Kristallmodifikation vom Smp. 91–94°, die sich beim Stehen oder Animpfen in die Modifikation vom Smp. 162° umlagert.

Bleitetraacetat in 25 ml Eisessig versetzt und die klare Lösung im Vakuum bei 30° (Badtemp.) sofort eingedampft. Den Rückstand nahm man in 50 ml Chloroform auf und schüttelte mehrmals mit Wasser aus. Vor der Trennung der Phasen wurden jeweils die ausgefallenen braunen Bleisalze abfiltriert. Die Chloroformschicht lieferte nach dem Eindampfen 490 mg amorphes Oxydationsprodukt. Nach chromatographischer Reinigung an trockenem Silicagel wurden 290 mg eines einheitlichen amorphen Pulvers vom Smp. 42–45° gewonnen;  $[\alpha]_D^{20} = -55,8^\circ$  ( $c = 0,547$  in Chloroform). UV.-Spektrum in Methanol:  $\lambda_{\max} = 280 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,66$ ). IR.-Spektrum in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : Banden bei  $\text{cm}^{-1}$ : (OH keine), 1740 (Schulter, Fünfringketon) 1740, 1240 (Acetat), 1720 (Sechsringketon und Carbomethoxygruppe), 1405 ( $\alpha\text{-CH}_2$  des Fünfringketons).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8$	Ber. C 64,9	H 7,4	O 27,7	$\text{CH}_3\text{O}$ 6,6%
(462,52)	Gef. „ 64,8	„ 7,6	„ 28,0	„ 7,2%

*Dienon VIII durch Abspaltung von Essigsäure aus VII.* 300 mg Diacetoxyester IV in 10 ml Eisessig wurden mit 2 ml einer 2-proz.  $\text{CrO}_3$ -Eisessiglösung versetzt. Nach 2 Std. wurden noch 2 ml von diesem Reagens zugegeben und nach weiteren 2 Std. dampfte man die dunkelgrüne Lösung im Vakuum bei 30° (Badtemp.) ein. Den Rückstand nahm man in Chloroform auf und schüttelte die Lösung mit verd. Schwefelsäure, dann mit gesätt.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung und zuletzt mit Wasser aus. Aus der getrockneten Chloroformphase wurde nach dem Eindampfen ein amorphes Präparat erhalten, das sich mit der oben beschriebenen 8,14-Seco-8,14-diketo-Verbindung VII (die aus IV durch Dehydrierung mit Bleitetraacetat dargestellt worden war) als identisch erwies. Chromatographie von VII an Aluminiumoxyd verlief unter Eliminieren von Essigsäure und lieferte 186 mg kristallisiertes Dienon VIII. Das Präparat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äther-Pentan bei 117–118°;  $[\alpha]_D^{20} = -13,4^\circ$  ( $c = 0,522$  in Chloroform). UV.-Spektrum in Methanol:  $\lambda_{\max} 279 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,2$ ). IR.-Spektrum siehe Fig. 3.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$	Ber. C 68,6	H 7,5	O 23,9	(1) $\text{CH}_3\text{O}$ 7,7	(1) $\text{CH}_3\text{CO}$ 10,7%
(402,47)	Gef. „ 68,7	„ 7,6	„ 24,0	„ 7,6	„ 9,9%

*Hydrierung des 3 $\beta$ ,6 $\beta$ -Diacetoxy-8,14-dihydroxy-14 $\beta$ -ätien-(4)-säure-methylesters (IV).* Die Lösung von 1,67 g Diacetoxyester IV in 170 ml Feinsprit wurde mit 850 mg reduzierter Palladium-Kohle (5-proz.) in 28 ml Feinsprit versetzt und unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 2,1–2,2 Mol.  $\text{H}_2$  kam die Hydrierung zum Stillstand. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingedampft und der teilweise kristallisierte Rückstand an neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten, mit Benzol-Pentan-(1:1)-Gemischen eluierten Fraktionen wurden vereinigt und lieferten nach erneuter chromatographischer Reinigung 350 mg einheitlichen 8,14-Dihydroxy-5 $\alpha$ -14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (X). Aus Methanol wurden dicke Prismen vom Smp. 123–125° erhalten;  $[\alpha]_D^{20} = +55,2^\circ$  ( $c = 0,546$  in Chloroform). IR.-Spektrum in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  siehe Fig. 4. LIEBERMANN-Reaktion: Endfarbe kupferrot.

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$	Ber. C 72,0	H 9,8	O 18,3	$\text{CH}_3\text{O}$ 8,9%
(350,48)	Gef. „ 71,8	„ 9,7	„ 18,2	„ 9,0%

Die folgenden mit Benzol entwickelten Fraktionen lieferten aus Aceton ein Kristallisat vom Smp. 150–170°, das jedoch nicht einheitlich war.

Aus den mit Benzol-Chloroform-Gemischen erhaltenen Eluaten konnten rund 600 mg reiner Ester, nämlich 3 $\beta$ (?)-Acetoxy-8,14-dihydroxy-5 $\alpha$ -14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (IX), isoliert werden. Aus Aceton kristallisierte IX zu sechseckigen Plättchen vom Smp. 191–192°;  $[\alpha]_D^{20} = +64,4^\circ$  ( $c = 0,565$  in Chloroform). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei  $\text{cm}^{-1}$ : 3600, 3400 (OH), 1730, 1245 (Acetat), 1700 (Carbomethoxygruppe).

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_6$	Ber. C 67,6	H 8,9	O 23,5	$\text{CH}_3\text{O}$ 7,6%
(408,52)	Gef. „ 67,8	„ 8,7	„ 23,3	„ 7,7%

Wird bei der Hydrierung von IV an Stelle von Palladium-Kohle in Feinsprit Platin und Eisessig verwendet, so wird die Ausbeute an X auf Kosten des Acetoxyesters IX erhöht.

*Cyclisches Sulfit XI von 8,14-Dihydroxy-5 $\alpha$ -14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (X).* 150 mg Desacetoxyester X wurden in 2 ml abs. Pyridin gelöst. Nach Zusatz von 0,4 ml frisch dest. Thionylchlorid bei  $-15^\circ$  wurde die Reaktionslösung unter Feuchtigkeitsausschluss 15 Std. bei 0° bis  $+5^\circ$  gehalten und dann noch 1 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschliessend wurde die Reaktionslösung auf 30 g zerstoßenes Eis gegossen und erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit Wasser neutral gewaschenen Chloroformphasen ergaben nach dem Ein-

dampfen 150 mg kristallisierten Rückstand. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton wurde das cyclische Sulfid XI in dicken Prismen vom Smp. 174–176° erhalten;  $[\alpha]_D^{20} = +113,0^\circ$  ( $c = 0,589$  in Chloroform). IR.-Spektrum in Nujol siehe Fig. 5.

$C_{21}H_{32}O_5S$	Ber. C 63,6	H 8,1	O 20,2	S 8,1%
(396,53)	Gef. „ 63,8	„ 7,8	„ 20,6	„ 8,3%

$\Delta^{8,14}$ -Dien XII durch Wasserabspaltung aus 8,14-Dihydroxy-5 $\alpha$ -14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (X). 500 mg Desacetoxyssäure-methylester X wurden mit 15 ml 3-proz. abs. alkoholischer Salzsäure 1,5 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Die Lösung wurde eingedampft und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) eluierten Fraktionen lieferten 240 mg farbloses Öl (XII), das im UV.-Spektrum ein charakteristisches Maximum bei 247  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,22$ ) aufwies. Die rohe Fraktion, die durch eine positive LIEBERMANN-Reaktion (Endfarbe kupferrot) ausgezeichnet ist, gelangte ohne weitere Reinigung zur Hydrierung (siehe folgenden Abschnitt). Die späteren Fraktionen des Chromatogramms zeigten im UV. keine selektive Absorption und wurden nicht weiter untersucht.

Hydrierung des  $\Delta^{8,14}$ -Diens XII zum 5 $\alpha$ -Ätien-(8,14)-säure-methylester XIII. Eine Lösung von 240 mg Dien XII (rohe Fraktion, entsprechend dem vorangehenden Abschnitt) in 5 ml Eisessig wurden nach Zugabe von vorhydriertem Pt-Katalysator (aus 50 mg  $PtO_2, H_2O$ ) in 5 ml Eisessig unter  $H_2$ -Atmosphäre geschüttelt. Nach Aufnahme von 1,18 Mol.  $H_2$  war die Hydrierung beendet. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingedampft. Der rohe 5 $\alpha$ -Ätien-(8,14)-säure-methylester (XIII) kristallisierte aus Methanol zu schlanken Prismen vom Smp. 81–84°;  $[\alpha]_D^{20} = +65,6^\circ$  ( $c = 0,518$  in Chloroform). Das Präparat liess sich im HV. ohne Zersetzung destillieren. IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  siehe Fig. 6.

$C_{21}H_{32}O_2$	Ber. C 79,7	H 10,2	O 10,1	$CH_3O$ 9,8%
(316,47)	Gef. „ 79,6	„ 10,2	„ 10,0	„ 9,9%

Hydrierung des  $\Delta^{8,14}$ -Esters XIII zum 5 $\alpha$ -Ätiensäure-methylester (XIV) und zum 17 $\beta$ -Hydroxymethyl-androstan (XV). 550 mg  $\Delta^{8,14}$ -Ester XIII wurden in 30 ml Eisessig gelöst, mit 5 Tropfen rauchender Salzsäure versetzt und nach Zugabe von 180 mg  $PtO_2, H_2O$  bei 70° und 5 Atmosphären Druck mit Wasserstoff im Autoklaven 72 Std. geschüttelt. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und mit ätherischer Diazomethanlösung nachmethyliert. Es resultierten 542 mg rohes Hydrierungsprodukt. Zur Vorreinigung wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei die zuerst mit Benzol und Benzol-Chloroform (9:1) eluierten Anteile vereinigt (= 394 mg Präparat A) und die späteren mit Benzol-Chloroform und reinem Chloroform entwickelten Fraktionen zusammengefasst wurden (= 99 mg Präparat B).

Das als Präparat A bezeichnete Gemisch wurde erneut an neutralem Aluminiumoxyd sorgfältig chromatographiert. Mit Pentan liessen sich 62 mg amorphes Material ablösen. Die folgenden, mit Pentan-Benzol-Gemischen und reinem Benzol eluierten Fraktionen lieferten 90 mg kristallisiertes Material, während die späteren, mit Benzol-Chloroform-Gemischen und reinem Chloroform ausgewaschenen Fraktionen nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden konnten. Aus den 90 mg kristallisierten Anteil konnten nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol 10,0 mg flache, sechseckige Blättchen vom Smp. 138–143° erhalten werden;  $[\alpha]_D^{20} = +47,7^\circ$  ( $c = 0,482$  in Chloroform). Zur Analyse wurde die aus der Drehungsbestimmung regenerierte Substanz erneut zweimal aus Methanol umkristallisiert und in Form von sechseckigen, flachen Blättchen vom Smp. 142–145° gewonnen; Misch-Smp. mit authentischem<sup>22)26)</sup> 5 $\alpha$ -Ätiensäure-methylester (Smp. 143–145°) ohne Depression. Die Kristallformen der beiden Präparate waren gleich; die Übereinstimmung der IR.-Spektren ist im theoretischen Teil (Fig. 7) ersichtlich. Der aus dem Gemisch der Hydrierungsprodukte isolierte Ester vom Smp. 143–145° ist mit 5 $\alpha$ -Ätiensäure-methylester (XIV) identisch. IR.-Spektrum siehe Fig. 7. LIEBERMANN-Reaktion: negativ (nach 24 Std. farblos).

$C_{21}H_{34}O_2$ (318,48)	Ber. C 79,2	H 10,8%	Gef. C 78,8	H 11,0%
----------------------------	-------------	---------	-------------	---------

Die als Präparat B bezeichneten Fraktionen wurden mit den Chloroform-Eluaten aus der Chromatographie des Präparates A vereinigt (total 289 mg) und erneut an neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Der Hauptteil der eluierten Substanz blieb amorph. Es konnten lediglich 30 mg eines Kristallisates abgetrennt werden, das bei 120–138° schmolz und im IR.-Spektrum

<sup>26)</sup> R. TSCHESCHE<sup>21)</sup> gab den Smp. 140–142°;  $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$  (Chl) an, während R. CASANOVA & T. REICHSTEIN<sup>23)</sup> den Smp. 143–145° fanden.

(in KBr) an Stelle der Esterbande bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  eine OH-Bande bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  aufwies. Erneute Nachchromatographie dieses Präparates und mehrfaches Umkristallisieren aus Petroläther lieferten 1,5 mg farblose, rechteckige Blättchen vom Smp.  $144\text{--}146^\circ$ . Die Verbindung erwies sich als identisch mit  $17\beta$ -Hydroxymethyl-androstan (XV). Das IR.-Spektrum zeigte mit der IR.-Absorption eines durch Reduktion von  $5\alpha$ -Ätiansäure-methylester (XIV) hergestellten Vergleichspräparates (siehe unten) völlige Übereinstimmung (siehe Fig. 8); Misch-Smp. der beiden Präparate ohne Depression.

*17 $\beta$ -Hydroxymethyl-androstan (XV) durch Reduktion von  $5\alpha$ -Ätiansäure-methylester (XIV) mit  $\text{LiAlH}_4$ .* 30 mg  $5\alpha$ -Ätiansäure-methylester (XIV) wurden in 10 ml abs. Äther gelöst und unter intensivem Rühren mit 20 mg Lithiumaluminiumhydrid in Portionen versetzt. Nach einstündigem Rühren versetzte man tropfenweise mit wassergesättigtem Äther bis nur noch geringe Wasserstoffbildung auftrat und tropfte dann 2 ml 2-n. HCl zu. Die Ätherphase wurde abgetrennt, dreimal mit 2-n. HCl ausgeschüttelt und dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung wurden 29 mg  $17$ -Hydroxymethyl-androstan (XV) erhalten, das aus wenig Äther in feinen Nadelchen kristallisierte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther wurden flache, rechteckige Plättchen vom Smp.  $145\text{--}146^\circ$ <sup>27)</sup> gewonnen;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6,3^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,478$  in Chloroform). Zur Analyse wurde eine Probe 2 Std. bei  $70^\circ$  im HV. getrocknet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$  (290,47) Ber. C 82,7 H 11,8% Gef. C 82,8 H 11,9%

### Zusammenfassung

Durch Abbau von 3-O-Acetylscillirosidin mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton wurde ein Ätiansäurederivat erhalten, das sich über mehrere Stufen in den  $5\alpha$ -Ätiansäure-methylester überführen liess. Ein weiteres Abbauprodukt konnte ferner als  $17\beta$ -Hydroxymethyl-androstan identifiziert werden. Durch die Verknüpfung des Scillirosidins mit diesen bekannten Gallensäurederivaten wird das Vorliegen eines normalen Steroidgerüsts im Scillirosidin bewiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

<sup>27)</sup> R. CASANOVA & T. REICHSTEIN<sup>23)</sup> gaben einen Smp. von  $144\text{--}146^\circ$  und  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,7^\circ \pm 4^\circ$  (in Chloroform) an.

## 176. Eine Methode zur katalysierten Herstellung von Carbonsäure- und Sulfosäure-chloriden mit Thionylchlorid<sup>1)</sup>

von H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid und Hch. Zollinger

(10. VI. 59)

### 1. Katalyse der Säurechloridherstellung durch Dimethylformamid

Die Verwendung von  $\text{SOCl}_2$  zur Herstellung der Chloride von organischen Carbon- und Sulfonsäuren ist allgemein bekannt und eingehend von verschiedenen Autoren schon früh beschrieben worden<sup>2)</sup>. Die Methode hat bis heute für Sulfonsäuren nicht mit Erfolg eingesetzt werden können und versagt auch in zahlreichen Fällen der Carbonsäurechlorid-Herstellung, so zum Beispiel bei den in p-Stellung negativ substituierten Benzoesäuren.

<sup>1)</sup> Vorgetragen an der Südwestdeutschen Chemiedozententagung in Tübingen, 25. April 1959.

<sup>2)</sup> K. HEUMANN & P. KÖCHLIN, Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, 1625 (1883); H. MEYER, Mh. Chem. **22**, 109, 415 (1901).