

35. Über Steroide und Sexualhormone

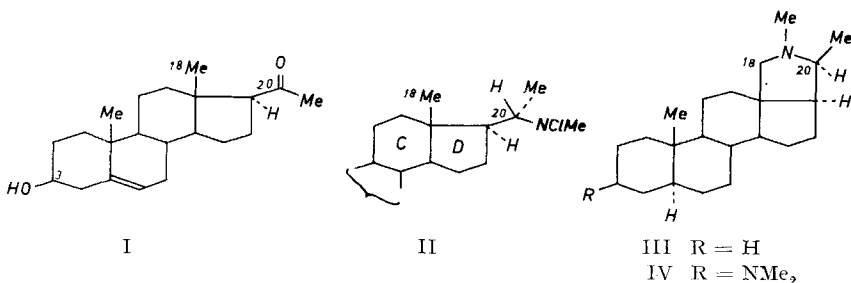
209. (vorläufige) Mitteilung¹⁾

Einführung einer Sauerstofffunktion an die quaternäre Methyl-Gruppe C-18 im intakten Steroid-Gerüst

von F. Buzzetti, W. Wicki²⁾, J. Kalvoda und O. Jeger

(22. XII. 58)

Kürzlich wurde in unserem Laboratorium³⁾ sowie von COREY & HERTLER⁴⁾ eine Partialsynthese von *Holarrhena*-Alkaloiden⁵⁾ ausgearbeitet (vgl. Formel III des Conanins bzw. IV des Dihydro-conessins), wobei am C-18 unsubstituierte Steroide vom Typus des Δ^5 -3 β -Hydroxy-20-keto-pregnens (I) als Ausgangsmaterialien dienten. In diesem Verfahren werden Verbindungen vom Typus I in N-Chlor-20 α -methylamino-Steroide (vgl. II) umgewandelt und die letzteren einer LOEFFLER-FREYTAG'schen Cyclisation⁶⁾ unterworfen, die in präparativ befriedigender Ausbeute zum gewünschten Ringschluss zwischen der nicht aktivierten Methyl-Gruppe C-18 und dem Stickstoffatom führt (III bzw. IV). Nach diesem Verfahren sind Verbindungen vom Conessin-Typus bequem zugänglich geworden.



Wir haben nun das Conessin (V)⁵⁾ auf dem nachfolgend beschriebenen Wege (vgl. Reaktionsschema) zum 18-Hydroxy-progesteron (Xa bzw. Xb) abgebaut.

Diese beiden Reaktionsfolgen stellen ein einfaches Verfahren dar, welches zur *Einführung von Sauerstofffunktionen an die quaternäre Methyl-Gruppe C-18 im intakten tetracyclischen Steroid-Gerüst* führt. Im Endprodukt der vorliegenden Arbeit, dem

¹⁾ 208. Mitt., Helv. **38**, 1404 (1955).

²⁾ Diss. ETH Zürich, 1958.

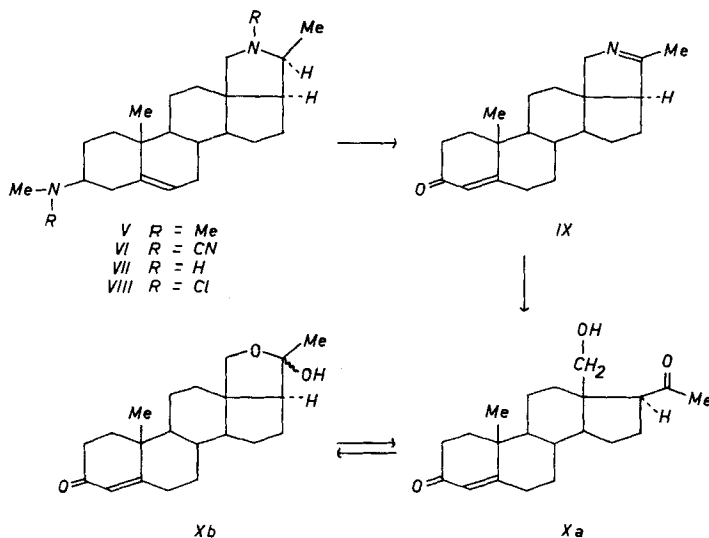
³⁾ P. BUCHSCHACHER, J. KALVODA, D. ARIGONI & O. JEGER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2905 (1958).

⁴⁾ E. J. COREY & W. R. HERTLER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2903 (1958).

⁵⁾ Eine Übersicht über die Chemie der *Holarrhena*-Alkaloide hat J. McKENNA, Quart. Reviews (London) **7**, 231 (1953), gegeben; s. ferner O. JEGER & V. PRELOG in: The Alkaloids, Vol. VI, edited by R. H. F. MANSKE & H. L. HOLMES, Academic Press Inc., New York, im Druck.

⁶⁾ Vgl. z. B. A. W. HOFMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, 5, 109 (1885); K. LOEFFLER & C. FREYTAG, *ibid.* **42**, 3427 (1909); K. LOEFFLER, *ibid.* **43**, 2035 (1910).

18-Hydroxy-progesteron (Xa bzw. b), liegt das erste in Stellung 18 oxygenierte Steroid-Hormon vor, welches partialsynthetisch bereitet werden konnte.



Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimentelles ⁷⁾. Ausgehend vom *Conessin* (V) lässt sich mittels Bromcyan nach der Methode von J. von BRAUN⁸⁾ in praktisch quantitativer Ausbeute das N,N'-Dicyano-conimin (VI) vom Smp. 170–171° bereiten; $[\alpha]_D = +65^\circ$ ($c = 1,12$). IR.-Absorptionsspektrum: kräftige Bande der beiden Cyano-Gruppen bei 2215 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4$ Ber. C 76,25 H 9,05% Gef. C 76,18 H 8,83%

Die alkalische Hydrolyse der Verbindung VI mit 20-proz. wässrig-alkoholischer Kalilauge im Einschlußrohr bei 100° (24 Std.) liefert das bekannte Alkaloid *Conimin* (VII)⁹⁾ vom Smp. 131–132°; $[\alpha]_D = -29^\circ$ ($c = 1,03$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2$ Ber. C 80,43 H 11,05% Gef. C 80,52 H 10,90%

Die Überführung des *Conimins* (VII) in das N,N'-Dichlor-conimin (VIII) gelingt glatt durch Behandlung der Base mit 2 Mol. N-Chlor-succinimid in abs. Äther¹⁰⁾. Das aus Benzol-

⁷⁾ Die nicht korrigierten Smp. wurden in einer am Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in *Chloroform-Lösung* in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die UV.-Absorptionsspektren wurden in *alkoholischer Lösung* aufgenommen. Die IR.-Absorptionsspektren wurden in *Chloroform-Lösung* mit einem PERKIN-ELMER Mod. 21 Spektrographen von Frl. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER aufgenommen. Die potentiometrischen Titrationen wurden von Dr. W. SIMON und Dr. G. LYSSY ausgeführt. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANZER) sowie im Mikrolaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel (Leitung Dr. H. GYSEL), ausgeführt. Den Genannten sei auch an dieser Stelle für ihre Hilfe bestens gedankt.

⁸⁾ Vgl. J. von BRAUN, Ber. deutsch. chem. Ges. **33**, 1438 (1900).

⁹⁾ Zur Isolierung des Conimins aus dem Pflanzenmaterial vgl. S. SIDDIQUI, J. Indian chem. Soc. **9**, 283 (1934). S. SIDDIQUI & R. H. SIDDIQUI, *ibid.* **9**, 787 (1934), haben ferner das Conimin in kleiner Ausbeute als Nebenprodukt des von BRAUN'schen Abbaus von Conessin (V) zum iso-Conessimin, einer sek.-tertiären Base der Bruttoformel $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2$, erhalten.

¹⁰⁾ Zur Methode vgl. H. RUSCHIG, W. FRITZSCH, J. SCHMIDT-THOMÉ & W. HAEDE, Chem. Ber. **88**, 883 (1955).

Methanol umkristallisierte neutrale Dichlorid besitzt keinen scharfen Smp., beim Erhitzen beginnt es sich von ca. 115° an zu zersetzen; $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 0,67$).

$C_{22}H_{34}N_2Cl_2$ Ber. C 66,48 H 8,62% Gef. C 66,48 H 8,58%

Zwecks Umwandlung in das *14;20,N-78,20-Imino-3-keto-pregnadien (IX)* wird das N,N'-Dichlorid VIII mit Natriummethylat und anschliessend mit verd. Schwefelsäure behandelt. Die Verbindung IX schmilzt nach Kristallisation aus Aceton-Petroläther bei 181–182°; $[\alpha]_D = +84^\circ$ ($c = 0,71$). UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 240 m μ , $\log \epsilon = 4,21$; IR.-Absorptionsspektrum: Dublett der α, β -unges. Keton-Gruppierung bei 1673/1619 cm^{-1} , sowie Bande mittlerer Intensität bei 1650 cm^{-1} ($-N=C<-$ Gruppe). $pK = 5,80$ (gemessen in 80-proz. Methylcellosolve); Mol.-Gew. Ber. 311, Gef. 314.

$C_{21}H_{29}ON$ Ber. C 80,98 H 9,39% Gef. C 80,80 H 9,44%

Die Überführung des Zwischenproduktes IX in das gesuchte *18-Hydroxy-progesteron (Xa)* gelingt mittels salpetriger Säure. Das stickstofffreie Reaktionsprodukt schmilzt nach Kristallisation aus Aceton-Petroläther scharf und konstant bei 159–160°; $[\alpha]_D = +159^\circ$ ($c = 0,91$). UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 242 m μ , $\log \epsilon = 4,16$. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3600 cm^{-1} (Hydroxyl C-18), 1665/1617 cm^{-1} (Dublett der α, β -unges. Keton-Gruppierung), sowie eine Schulter bei 1709 cm^{-1} (Carbonyl C-20).

$C_{21}H_{30}O_3$ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 75,88 H 9,15%

Auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums lässt sich folgern, dass das *18-Hydroxy-progesteron (Xa)* in Lösung hauptsächlich in der *tautomerer 18 $\rightarrow$ 20-cyclo-Halbacetal-Form Xb vorliegt*¹¹⁾.

SUMMARY

The degradation of the *Holarrhena* alkaloid conessine (V) to 18-hydroxy-progesterone (Xa, resp. Xb) is described.

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

¹¹⁾ Auch das kürzlich von L. LÄBLER & F. ŠORM, Chemistry & Ind. **1958**, 1661, beschriebene 3 β ,18-Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on liegt anhand der spektroskopischen Eigenschaften hauptsächlich in der tautomerer 18 $\rightarrow$ 20-cyclo-Halbacetal-Form vor.

36. Recherches dans la série des cyclitols XXVII.

Transposition d'esters inositol-monophosphoriques II.

Préparation de l'acide ms-inositol-1(3)-phosphorique

par Th. Posternak

(22 XII 58)

Dans notre communication précédente¹⁾, nous avons décrit la préparation du diester cyclique ms-inositol-1(3),2-phosphorique (I) par traitement de l'acide ms-inositol-2-phosphorique (II) au moyen du dicyclohexyl-carbodiimide. Soumis à l'action ménagée des acides ou des alcalis, ce diester I fournit un mélange, séparable par chromatographie sur papier, de deux acides inositol-phosphoriques dont l'un possède le Rf du produit II de départ, alors que l'autre doit représenter l'acide

¹⁾ TH. POSTERNAK, Helv. **41**, 1891 (1958).