

4-Pregnene-3,15,20-trione (VIII)—A solution of 0.120 g. of (VII) in 2 cc. of pyridine was added to a solution of 4 cc. of pyridine containing 500 mg. of CrO_3 , and the mixture was allowed to stand for 2 days. The mixture was diluted with CHCl_3 , insoluble matter was filtered off, and the CHCl_3 solution was washed consecutively with water, dil. HCl , NaHCO_3 solution, and water. After drying over anhyd. Na_2SO_4 , CHCl_3 was distilled off and 0.080 g. of the residue hereby obtained was recrystallized from ether to 4-pregnene-3,15,20-trione, m.p. 151~155°; $[\alpha]_D^{20} + 192^\circ$ (c=0.5, CHCl_3). *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 76.79; H, 8.59. Found: C, 76.40; H, 8.60. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 240 $\text{m}\mu$ (ϵ 19500). I.R. cm^{-1} (in Nujol): 1727 (15-CO), 1695 (20-CO), 1663 (3-CO), 1623 (Δ^4).

14-Iso Compound (IX) of (VIII)—(i) One drop of HCl was added to a solution of 0.122 g. of (VII) dissolved in 30 cc. of MeOH and the mixture was allowed to stand over night. The solution was diluted with water, extracted with CHCl_3 , and the extract was washed with NaHCO_3 solution and water. After drying over anhyd. Na_2SO_4 , CHCl_3 was distilled off and 0.160 g. of the residue so obtained was recrystallized from ether to 72 mg. of crystals melting at 208~210°; $[\alpha]_D^{20} + 120^\circ$ (c=0.6, CHCl_3). *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 76.79; H, 8.59. Found: C, 76.71; H, 8.56. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 241 $\text{m}\mu$ (ϵ 18000). I.R. cm^{-1} (in Nujol): 1730 (15-CO), 1701 (20-CO), 1661 (3-CO), 1613 (Δ^4).

(ii) A solution of 81 mg. of (VI) dissolved in 20 cc. of MeOH containing 0.01 g. of KOH was catalytically reduced with 1% Pd-C (0.03 g.). After absorbing about 5.5 cc. of H_2 , the hydrogenation was stopped. After removal of the catalyst, the solvent was diluted with water and extracted with CHCl_3 . After drying over anhyd. Na_2SO_4 , CHCl_3 was distilled off, the residue so obtained was purified by alumina chromatography, and recrystallized from ether to (IX) as crystals of m.p. 205~208°.

Its infrared spectrum was identical with that of (III) obtained by the method (i). *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 76.79; H, 8.59. Found: C, 76.77; H, 8.82.

Summary

The microbiological transformation of progesterone with *Syncephalastrum* sp. was carried out and the dihydroxyprogesterone so obtained was found to have the hydroxyl groups in the 7α - and 15β -positions.

(Received March 7, 1958)

UDC 547.836.7

72. Kyosuke Tsuda und Seitaro Saeki: Die Quaternisierungsreaktion am Ringstickstoff von stereoisomeren Hexahydrojulolidine.

(Institut für angewandte Mikrobiologie* der Universität Tokio und Pharmazeutisches Institut der Universität Kyushu**)

Die Erfahrungen, die wir bei der Konfigurationsuntersuchung¹⁾ des Allomatrins (I) bzw. Matrins (II) gemacht haben, haben bewiesen, dass das Matrinmolekül, in dem der *trans*-Chinolizidinring (A, B) und der C-Ring auf der 15-, 16- und 17-Stellung miteinander *cis*-verknüpft sind, gegen die Einwirkung von Jodmethyl bzw. Bromcyan intakt bleibt. Es ist also wünschenswert, Verbindungen mit ähnlichem Ringsystem wie Matrin herzustellen und weiter festzustellen, ob durch einen solchen *cis*-verknüpften Ring die Annäherung eines solchen Reagenz an das ungebundene Elektronenpaar des N-4-Ringstickstoffs verhindert wird. In diesem Zusammenhang interessierte uns vor allem das *cis,cis*-Hexahydrojulolidin (IV).

Zur Herstellung des letzteren gingen wir vom Julolidin (VI)²⁾ aus, welches man nach Protiva-Prelog³⁾ durch katalytische Hydrierung mittels Platinoxides oder mittels Raney

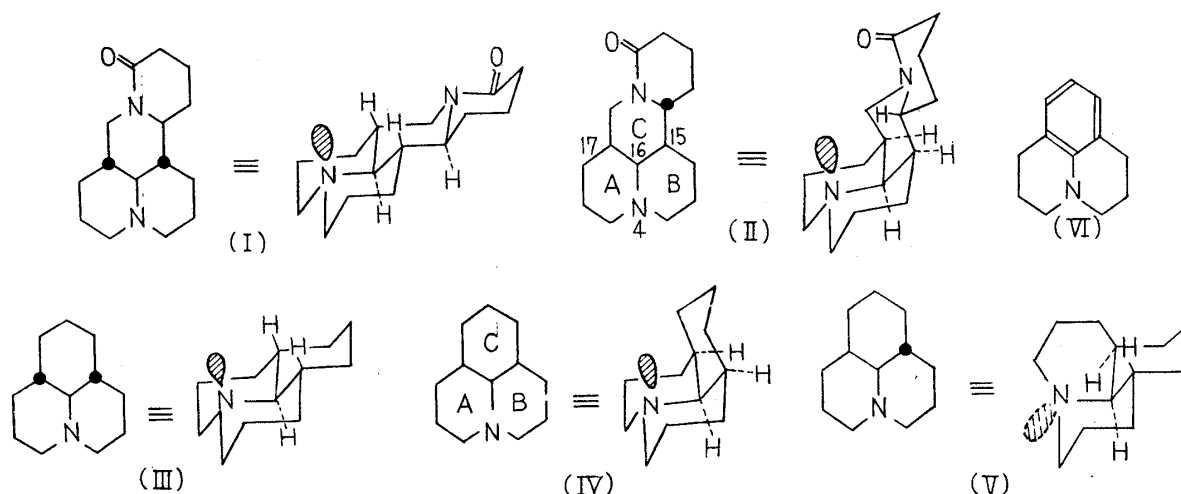
* Yayoi-cho, Bunkyo-ku, Tokio (津田恭介).

** Hakata, Fukuoka (佐伯清太郎).

1) K. Tsuda, H. Mishima: Dieses Bulletin, 5, 285(1957).

2) Org. Syntheses, 26, 40(1946).

3) M. Protiva, V. Prelog: Helv. Chim. Acta, 32, 621(1949).



Nickels in die Hexahydroderivate überführen kann. Die letzteren stellen ein Gemisch von zwei Stereoisomeren dar; man trennte sie bisher durch Umkristallisieren ihres Pikrates in die zwei Stereoisomere, A (Pikrat: Schmp. 186°) und B (Pikrat: Schmp. 226°).³⁾

Die Trennung der beiden Isomeren gelang uns aber am besten durch Chromatographie mittels Aluminiumoxyd. Beim Eluieren mit Petroläther ging das Isomere-B zuerst aus, sodass die zwei Isomere sauber getrennt werden konnten. Das Isomere-A entsteht dabei immer in überwiegender Menge, insbesondere bei der Hochdruckhydrierung mittels Raney Nickels, wobei Isomere-A bzw. -B in einer Ausbeute von 50% bzw. 10% gewonnen wurde.

Das Isomere-B ist gegen Temperatureinflüsse und Belichtung unbeständig und lässt sich durch Erhitzen mit Aluminiumchlorid leicht in das Isomere-A überführen. Da das Isomere-A offenbar das energetisch stabilere Isomere darstellt, dürfte ihm die Konfiguration (III) und dem Isomere-B die Konfiguration (IV) oder (V) zukommen.

Durch 1-stündiges Erhitzen mit Jodmethyl in Äther konnte man das Isomere-A in sein Jodmethylat vom Schmp. 300° überführen, während das Isomere-B bei diesem Prozess ganz intakt bleibt. Sein Verhalten gegen Aluminiumchlorid bzw. Jodmethyl ist also ganz analog dem des Matrins.¹⁾ Diese Tatsachen zeigen, dass das Isomere-B nur in die Konfiguration (IV) gefasst werden kann.

Vor kurzem hat Bohlmann⁴⁾ einen interessanten Beitrag zur Konfigurationsbestimmung von Chinolizidinderivaten mitgeteilt. Er hat nämlich festgestellt, dass die IR-Spektren der Lupinenalkaloiden eine charakteristische Absorption zwischen 2800 und 2700 cm^{-1} zeigen, sofern ein *trans*-Chinolizidinring ohne Laktamgruppe vorhanden ist. Auf Grund dieser Tatsache hat er für die Konfiguration des Isomere-A bzw. -B die *trans,trans*-Formel (III) bzw. *cis,cis*-Formel (IV) geschlossen. Nach unserer exakten Kontrolle der IR-Spektren ergab sich nun für das Isomere-A IR-Absorptionen bei 2825, 2762, und 2720 cm^{-1} und für das Isomere-B bei 2825, 2770, und 2725 cm^{-1} , was mit der Angabe von Bohlmann für einen *trans*-Chinolizidinring übereinstimmt.⁵⁾

Experimental

Trennung von Isomere-A und -B durch Chromatographie—6.5 g Hexahydrojulolidin (Sdp₄ 115~125°), welches aus Julolidin (VI)²⁾ nach bekannten Arbeitsvorschrift³⁾ durch katalytische Hydrierung

4) F. Bohlmann: *Angew. Chem.*, **69**, 641(1957).

5) N.J. Leonard und W.J. Middleton (*J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5114(1952)) haben allerdings durch Druckhydrierung von 2,6-Bis(2-äthoxycarbonyläthyl)cyclohexanon-oxim das Isomere-A hergestellt und ihm seines Verhaltens bei der optischen Spaltung wegen die Konfiguration (V) (*cis,trans*-Form) gegeben. Dieses Resultat ist von dem Schluss völlig verschieden, zu welchem sowohl Bohlmann als auch wir gelangten.

mittels Platinoxid-Katalyst hergestellt worden war, wurden in 100 ccm abs. Petroläther gelöst und an 600 g Al_2O_3 (Brockmann, Aktivität I-II) chromatographiert. Das Chromatogramm wurde mit folgenden Lösungsmitteln entwickelt :

(1)	500 ccm	Petroläther	Keine Substanz
(2)	1500 ccm	Petroläther	1.5 g gelbes Öl (Isomere-B)
(3)	500 ccm	Petroläther	Keine Substanz
(4)	1000 ccm	Petroläther-Äther (1:1)	3.5 g farbloses Öl (Isomere-A)
(5)	500 ccm	Äthanol	Keine Substanz

Das Isomere-B (Fraktion 2) wurde zur Reinigung in das Pikrat übergeführt, das nach dem Umkristallisieren aus EtOH bei 226° schmolz. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$ —Ber. : C, 52.93; H, 5.92; N 13.72. Gef.: C, 53.10; H, 5.86; N, 13.61.

Aus dem Pikrat wurde 1.3 g (18%) der freien Base von Isomere-B gewonnen. Sdp_4 120° , d_{20}^{20} 0.9901, n_D 1.5139. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$ —Ber. : C, 80.38; H, 11.81; N, 7.81. Gef. : C, 80.41; H, 11.78; N, 7.50.

Das Isomere-A (Fraktion 4) wurde als Pikrat vom Schmp. 186° gereinigt und im Vakuum destilliert. Sdp_4 122° , 3.2 g (44%), d_{20}^{20} 0.9812, n_D 1.5032. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$ —Ber. : C, 80.38; H, 11.81; N, 7.81. Gef.: C, 80.50; H, 12.10; N, 7.62.

Isomerisierung von Isomere-B mit Aluminiumchlorid—Ein Gemisch von 500 mg Isomere-B und 3 g AlCl_3 wurde 18 Std.-lang unter Stickstoffatmosphäre in einem Bombenrohr auf 220° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gelöst, mit NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die getrockneten ätherischen Auszüge wurden zur Trockne eingedampft, der Rückstand zur Reinigung an Al_2O_3 (Aktivität I-II) chromatographiert. Die Petroläther-Eluate wurden mit ätherischer Lösung von Pikrinsäure versetzt, das erhaltene Pikrat aus EtOH umkristallisiert. 400 mg, Schmp. 186° . Dieses zeigte keine Schmelzpunktniedrigung bei einer Mischprobe mit dem Isomere-A Pikrat.

Quaternisierungsreaktion mit Jodmethyl—200 mg Isomere-A wurden im Äther gelöst, die Lösung mit 500 mg MeJ versetzt und 1 Std. im Sieden gehalten. Die ausgefallenen Kristalle von Jodmethylat wurden abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 300° (Zers.), 200 mg. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}\cdot\text{CH}_3\text{J}$ —Ber. : C, 48.60; H, 7.47; N, 4.36. Gef. : C, 48.30; H, 7.20; N, 4.21.

Eine Lösung von 200 mg Isomere-B und 500 mg MeJ wurde 10 Std.-lang im Sieden gehalten, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in üblicher Weise in das Pikrat übergeführt. Schmp. 226° , 420 mg. Das letztere zeigte keine Schmelzpunktniedrigung bei einer Mischprobe mit dem Pikrat des Ausgangsmaterials.

Zusammenfassung

Das katalytische Reduktionsprodukt des Julolidins wurde durch chromatographische Reinigung mittels Aluminiumoxyds in zwei stereoisomere Hexahydrojulolidin, A und B rein getrennt.

Das Isomere-B konnte man durch Behandeln mit Aluminiumchlorid in das Isomere-A überführen, weshalb dem letzteren die Konfiguration der *trans,trans*-Form (III) zugeschrieben wurde.

Aus dem Vergleich der Quaternisierungsreaktion am Ringstickstoff von Isomere-A bzw. -B folgt, dass das Isomere-B die Konfiguration der *cis,cis*-Form (IV) besitzt.

(Eingegangen am 11. März, 1958)