

266. Teilsynthese des 14-*iso*-17-*iso*-Allopregnans und seine Identifizierung mit Diginan.

Glykoside und Aglykone.

(27. Mitteilung¹⁾)

von J. Press und T. Reichstein.

(27. X. 47.)

Die im folgenden beschriebene Teilsynthese des 14-*iso*-17-*iso*-Allopregnans (VIII) wurde aus den von *K. Meyer*¹⁾ dargelegten Gründen durchgeführt, also um die Konstitution des Diginans abzuklären.

Als Ausgangsmaterial diente das inzwischen von *Plattner, Ruzicka* u. Mitarb.^{b)} 2) beschriebene 3 β -Acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-allopregnanon-(20) (VI). Zu seiner Herstellung gingen wir von 3 β -Acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-ätio-allocholsäure-methylester (I)^{a)} aus³⁾. Energische Verseifung gab die kryst. Oxy-säure (II), die nach der von *Shoppee* und *v. Euw*⁴⁾ beschriebenen Methode in die kryst. Acetoxy-säure (III) übergeführt wurde. Das daraus mit SOCl_2 bereitete Chlorid (IV) lieferte bei der Umsetzung mit Dimethyl-cadmium das kryst. 3 β -Acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-allopregnanon-(20) (VI). Verseifung mit K_2CO_3 in wässrigem Methanol gab das Oxy-keton (V), das durch Dehydrierung mit CrO_3 in 14-*iso*-17-*iso*-Allopregnan-dion-(3,20) (VII) übergeführt wurde.

Dieses kryst. Diketon (VII) erwies sich nach Schmelzpunkt, Drehung und Mischprobe als identisch mit dem von *Shoppee*^{c)} aus Diginiginin bereiteten „Dioxo-diginan“. Dementsprechend lieferte die Reduktion nach *Wolff-Kishner* einen Kohlenwasserstoff (VIII), der mit Diginan identisch war. Zwar ist die Konfiguration dieses Kohlenwasserstoffes (VIII) an C-17 nicht über alle Zweifel erhaben, da während der *Wolff-Kishner*-Reduktion an dieser Stelle eine Umkehrung eintreten könnte⁵⁾; doch ist der Zweck der Untersuchung erreicht, denn damit ist die sterinartige Struktur des Diginigenins

1) 26. Mitt. *K. Meyer*, *Helv.* **30**, 2024 (1947).

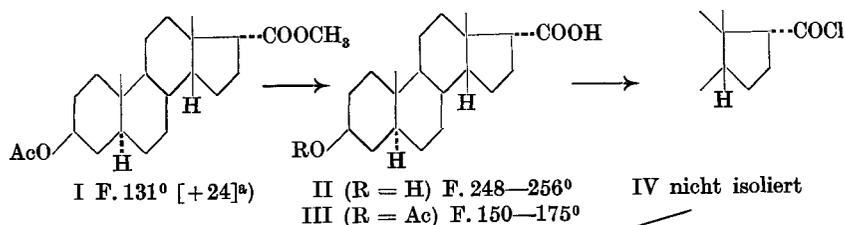
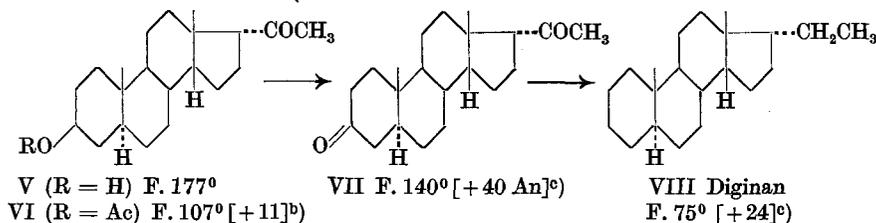
2) Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe S. 2129.

3) Im exp. Teil werden geringe Abänderungen früher beschriebener Methoden für die Bereitung einiger Zwischenprodukte angegeben. Ein Versuch, durch Hydrierung von 3 β -Acetoxy-allopregnadien-(14, 16)-on-(20)b)⁶⁾ zum Keton (V) zu gelangen, wurde nicht zu Ende geführt, da es uns auch auf dem zuletzt beschriebenen Wege⁶⁾ nicht gelang, das reine doppelt ungesättigte Keton in guter Ausbeute zu erhalten.

4) *J. v. Euw, T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 654 (1946), und zwar S. 670.

5) Eine solche ist aus den von *K. Meyer* l. c. dargelegten Gründen für die 14-*iso*-Reihe allerdings wenig wahrscheinlich.

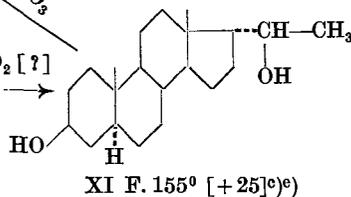
6) *Pl. A. Plattner, Kd. Meier, H. Heusser*, *Helv.* **30**, 905 (1947).


 $\text{Cd}(\text{CH}_3)_2$

 CrO_3

Diginigenin (IX)
 $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4$
 F. 115° [-226 An]^d

$\text{NH}_2\text{-NH}_2$
 KOH

(X) $\text{C}_{21}\text{H}_{32\text{-}34}\text{O}_2$ [?]
 amorph^e

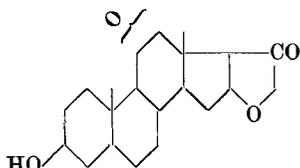
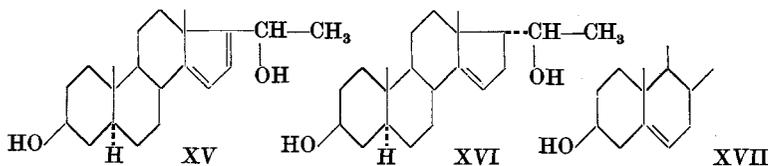
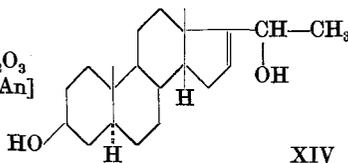


$\text{NH}_2\text{-NH}_2$
 KOH

Desoxo-diginigenin (XII)
 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$
 F. 86°/161° [-72 An]^e

$\text{NH}_2\text{-NH}_2$ KOH

(XIII) $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$
 F. 147° [-24 An]



Ac = $\text{CH}_3\text{CO-}$

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Bezeichnung = Chloroform; An = Aceton.

eindeutig bewiesen. Über die Konfiguration dieses eigenartig gebauten Genins (IX) lassen sich daraus jedoch keine zu weit gehenden Schlussfolgerungen ziehen, da die 14-*iso*-17-*iso*- ebenso wie die allo-Konfiguration sich erst während einer Hydrierung im Laufe des Abbaus ausgebildet haben könnte. Mangel an Material erlaubte es nicht, das Acetoxyketon (VI) zu hydrieren. Ein solcher Versuch hätte möglicherweise die räumliche Lage der 3-ständigen HO-Gruppe des Diginigenins zu beweisen gestattet, da ein entsprechendes 3,20-Diol aus Diginigenin bekannt war^c), dessen 3-ständige HO-Gruppe noch die ursprüngliche räumliche Lage besitzt.

Diginan (VIII) wurde von *Shoppes* aus Diginigenin (IX) wie folgt erhalten^c). Diginigenin wurde zunächst nach *Wolff-Kishner* reduziert. Als Hauptprodukt entstand das kryst. Desoxo-diginigenin (XII); daneben wurden zwei Nebenprodukte (X) und (XIII) in kleinen Mengen erhalten, von denen nur (XIII) krystallisierte. (X) liess sich chromatographisch anreichern, seine Formel ist aber unsicher. Wurde dieses Gemisch (X) + (XII) + (XIII) hydriert, so liess sich neben den Hydrierungsprodukten von (XII) und (XIII) das gesättigte Diol (XI) isolieren, das weiter in glatter Weise in (VII) und (VIII) übergeführt werden konnte. Für das amorphe Zwischenprodukt (X) kommen daher Formeln vom Typus (XIV), (XV), (XVI) oder solche mit einer zusätzlichen Doppelbindung wie (XVII) am ehesten in Betracht¹). Jedenfalls muss dieser Stoff an C-3 und C-20 Sauerstoff enthalten, wobei Keto-Gruppen ausgeschlossen sind, da der Stoff ja bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion entstand. Es muss ferner die 14-*iso*- und 17-*iso*-Konfiguration bereits vorliegen oder eine Struktur, die bei der Hydrierung eine solche liefert. Die von *Shoppes* für Diginigenin zuletzt vorgeschlagene Teilformel (XVIII)^t) kann somit kaum richtig sein, da das an C-20 befindliche Sauerstoffatom bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion verloren gehen müsste.

Der eine von uns (*J. P.*) dankt der *Ciba* Aktiengesellschaft Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Analyse wurden vor der Verbrennung im Vakuum kurz geschmolzen und zur Drehung — wenn nichts anderes vermerkt — 2 Std. im Hochvakuum bei 80^o getrocknet.)

a) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki, Kd. Meier*, Helv. **29**, 942 (1946).

b) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, E. Angliker*, Helv. **30**, 385 (1947).

c) *C. W. Shoppee*, Helv. **27**, 246 (1944).

d) *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, Helv. **23**, 975 (1940).

e) Die räumliche Stellung der OH-Gruppen in den Formeln (XI), sowie (XIV) — (XVIII) ist willkürlich.

f) *C. W. Shoppee*, Helv. **27**, 426 (1944).

¹) Es könnte auch noch ein weiteres O-Atom in einer Stellung, wo es leicht hydrogenolytisch entfernbar ist, enthalten.

3 β -Acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-ätio-allocholansäure-methylester (I)^a).

Zur Bereitung des rohen 3 β -Acetoxy-17-oxy-ätio-allocholansäure-nitrils wurde die hierfür von *Ruzicka, Plattner* und Mitarb.¹⁾ angegebene Vorschrift etwas abgeändert und wie folgt verfahren:

8,8 g 3 β -Acetoxy-androstan-on-(17)²⁾ vom Doppelschmelzpunkt 102–103°/119–120° wurden in 207 cm³ Äthanol gelöst und mit 40 cm³ Eisessig (= 80% der ber. Menge)⁴⁾ versetzt. Nach Abkühlen auf 0° wurden unter Umschwenken 55,2 g fein gepulvertes KCN eingetragen, ½ Std. bei 0° und noch 2 Std. bei 18° stehen gelassen. Nach Zufügen von weiteren 13,7 cm³ Eisessig und gutem Mischen wurde in Eiswasser eingetragen. Der kryst. Niederschlag wurde abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung gab beim Einengen 5,4 g kryst. Oxynitril. Die Mutterlaugen wurden nochmals wie oben mit KCN umgesetzt und gaben noch 3,4 g Krystalle. Totalausbeute 8,84 g. Smp. 175–178° (Zers. und Sintern ab 165°).

Die weitere Umsetzung des Oxynitrils, nämlich Wasserabspaltung, Verseifung, Methylierung, Acetylierung und Dehydrierung mit Brom-succinimid geschah genau nach den Literaturangaben³⁾. 4,4 g Oxynitril lieferten 3,21 g 3 β -Acetoxy-ätio-allocholen-(16)-säure-nitril vom Smp. 158–160° und dieses gab 1,8 g reinen 3 β -Acetoxy-ätio-allocholen-(16)-säure-methylester vom Smp. 194–196°. 1,5 g von diesem gaben bei der Dehydrierung 865 mg reinen 3 β -Acetoxy-ätio-allocholadien-(14,16)-säure-methylester vom Smp. 146–148° und noch weitere etwas niedriger schmelzende Krystalle. Die Hydrierung von 810 mg des letzteren in 25 cm³ Eisessig und 60 mg PtO₂ lieferte ein Gemisch, aus dem sich 285 mg reiner 3 β -Acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-ätio-allocholansäure-methylester (I) vom Smp. 128–130° sowie 27 mg reiner normaler 3 β -Acetoxy-ätio-allocholansäure-methylester vom Smp. 145–148° abtrennen liessen. Die verbleibende Mutterlauge (450 mg) wurde nicht weiter getrennt⁵⁾.

3 β -Acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-allopregnan-on-(20) (VI)^b) aus (III).

280 mg Methylester (I) vom Smp. 127–129° wurden mit 450 mg KOH in 3 cm³ Wasser und 20 cm³ Methanol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zufügen von 3 cm³ Wasser, Entfernen des Methanols im Vakuum und Ausschütteln mit Äther, der 40 mg unvollständig verseifte Substanz aufnahm, wurde mit verd. HCl kongosauer gemacht und mit Äther extrahiert. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung gab 200 mg rohe Säure (II) vom Smp. 248–256°. Zur Acetylierung wurde diese in 6 cm³ abs. Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid 3 Std. auf 60° erwärmt. Nach Versetzen mit 1,5 cm³ Wasser wurde 1 Std. auf 100° erhitzt, hierauf im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die mit verd. HCl und Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mehrmals mit verd. Sodalösung extrahiert, die Sodauszüge sofort angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung gab nach dem Verdampfen und Umkrystallisieren des Rückstandes aus Petroläther 180 mg rohe Acetoxy-säure (III) vom Smp. 150–175°. Sie wurde in 5 cm³ SOCl₂ gelöst, 1 ½ Std. bei 18° stehen gelassen und hierauf im Vakuum vom überschüssigen SOCl₂ befreit. Die weitere Umsetzung des so erhaltenen Säurechlorids (IV) siehe weiter unten.

¹⁾ *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser, J. Pataki*, Helv. **29**, 936 (1946). Zur Methode vgl. bes. *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé*, B. **71**, 1487 (1938) sowie *K. Meyer*, Helv. **29**, 1580 (1946).

²⁾ *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. Brüngger*, Helv. **17**, 1389 (1934).

³⁾ Bereitet nach *T. Reichstein, A. Lardon*, Helv. **24**, 955 (1941); vgl. auch *V. Wenner, T. Reichstein*, Helv. **27**, 24 (1944).

⁴⁾ *K. Meyer*, Helv. **29**, 1580 (1946).

⁵⁾ *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka* u. Mitarb.^{a)} hydrierten in Feinsprit, erhielten aber ebenfalls ein Gemisch.

In 50 cm³ einer ätherischen Methyl-magnesium-bromid-Lösung (enthaltend 250 mg Mg) wurde die Suspension von 1,0 g wasserfreiem CdCl₂ in 25 cm³ abs. Äther eingetragen und die Suspension 1 Std. bei 18° mit Hilfe eines rasch rotierenden Rührers, der während der ganzen nachfolgenden Umsetzung in Betrieb blieb, gut durchgemischt. Hierauf wurde die Lösung des Säurechlorids (IV) in 15 cm³ abs. Benzol zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 Std. bei 18°, anschliessend noch 5 Std. bei 55° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde mit Eis und verd. HCl versetzt und die Äther-Benzol-Lösung mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen. Der nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen der Äther-Benzol-Lösung erhaltene Rückstand wurde in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und das rohe Acetat chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Petroläther, sowie mit abs. Benzol eluierbaren Anteile gaben aus Methanol 97 mg farblose Prismen (VI), Smp. 106–108°, $[\alpha]_D^{24} = +3,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,301$ in Chloroform).

13,050 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = +0,05^\circ \pm 0,02^\circ$

3,688 mg Subst. gaben 10,35 mg CO₂ und 3,34 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₃ (360,52) Ber. C 76,62 H 10,07%

Gef. „ 76,63 „ 10,14%

Plattner, Ruzicka, u. Mitarb.^{b)} fanden für diesen Stoff: Smp. 105–106° und $[\alpha]_D^{20} = +11,1^\circ$ sowie $[\alpha]_D^{17} = 13,5^\circ$ (in Chloroform)¹⁾.

14-*iso*-17-*iso*-Allopregnan-dion-(3, 20) (VII) (Dioxo-diginan^{c)}) aus (VI).

80 mg 3 β -Acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-allopregnanon-(20) (VI) vom Smp. 106–108° wurden in 5 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 60 mg K₂CO₃ in 0,6 cm³ Wasser 46 Std. bei 18° stehen gelassen. Verdampfen des Methanols im Vakuum unter Zusatz von 1 cm³ Wasser, Ausschütteln mit Äther, Neutralwaschen und Eindampfen der Ätherlösung gab aus Äther-Petroläther 70 mg (V) vom Smp. 177–179°. Sie wurden in 2,5 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,18 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 23,6 mg CrO₃) während 16 Std. bei 18° stehen gelassen und hierauf wie üblich aufgearbeitet. Das rohe Dehydrierungsprodukt gab nach chromatographischer Reinigung und Umkrystallisieren der mit Benzol-Petroläther, sowie reinem Benzol eluierbaren Anteile aus Pentan 43 mg Plättchen (VII). Smp. 138–141°; $[\alpha]_D^{20} = +40,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,399$ in Aceton)²⁾; $[\alpha]_D^{20} = +39,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,363$ in Chloroform).

14,126 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{20} = +0,57^\circ \pm 0,02^\circ$ (Aceton)

13,76 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{20} = +0,54^\circ \pm 0,02^\circ$ (Chloroform)

3,048 mg Subst. gaben 8,89 mg CO₂ und 2,80 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₂ (316,47) Ber. C 79,70 H 10,19%

Gef. „ 79,60 „ 10,28%

Das Originalprodukt von Dioxo-diginan von Shoppee^{c)}, sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

14-*iso*-17-*iso*-Allopregnan (VIII) (Diginan^{c)}).

35 mg (VII) vom Smp. 138–141°, 0,2 cm³ Hydrazin-hydrat und die Lösung von 40 mg Natrium in 2,0 cm³ abs. Äthanol wurden im Bombenrohr 8 Std. auf 180° erhitzt. Hierauf wurde mit verd. HCl angesäuert, mit Pentan ausgeschüttelt und die Pentanlösung zweimal mit konz. H₂SO₄, dann mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Aceton 30 mg (VIII) vom Smp. 60–76°.

¹⁾ Der Unterschied ist grösser als die Fehlergrenze. Er ist offenbar durch irgendeinen apparativen Fehler bedingt, was bei Gelegenheit festgestellt werden soll.

²⁾ C. W. Shoppee^{c)} fand für Dioxo-diginan eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{13} = +39,5 \pm 2^\circ$ (in Aceton).

Sublimieren im Hochvakuum bei 40–80° und Umkrystallisieren aus Methanol gab 15 mg Plättchen (VIII) vom Smp. 74–77° und aus der Mutterlauge noch 10 mg vom Smp. 68–75°. Die spez. Drehung der bei 60° getrockneten Substanz betrug $[\alpha]_D^{19} = +25,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,027$ in Chloroform¹).

10,37 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$, dm; $\alpha_D^{18} = +0,26 \pm 0,02^{\circ}$

3,443 mg Subst. gaben 11,02 mg CO₂ und 3,87 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₆ (288,50)	Ber. C 87,42	H 12,58%
	Gef. „ 87,35	„ 12,58%

Das Originalprodukt von Diginan aus Diginigenin von *Shoppee*, sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Die Mikroanalysen wurden von *F. Weiser*, Basel, ausgeführt.

Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel.

267. Synthese des Sauerstoffisologen des Adrenalins und der isomeren Verbindung

von **A. Kaelin**.

(27. X. 47.)

Es schien nicht ohne Interesse, die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Methoxymethyl-[3,4-dioxy-phenyl]-carbinols (VIII), des Sauerstoffisologen des Adrenalins kennen zu lernen.

Zunächst wird der Weg beschrieben, der zur gewünschten Verbindung führte, dann die Reaktionsfolge, die — unbeabsichtigt — das Isomere ergab.

Als Ausgangsmaterialien dienten der α, γ -Dimethoxy-acetessigsäure-äthylester (I) und das 3,4-Diacetoxy-benzoylchlorid (V). Die Verbindung (I) wurde von *Pratt* und *Robinson*²) zur Herstellung des Methoxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-ketons (XII) verwendet. Die zur Bereitung von (V) benötigte 3,4-Dioxy-benzoesäure ist aus p-Oxybenzoesäure über die 3-Brom-4-oxybenzoesäure nach *Couturier*³), aus 3,4-Methyldioxy-benzaldehyd (Piperonal) über die Piperonylsäure⁴) und Öffnen des Methyldioxyringes mit PCl₅ nach *Barger*⁵) und am einfachsten und mit guter Ausbeute nach *Schmidt*⁶) direkt aus Piperonal durch Einwirkung von Chlor unter Belichten

¹) *C. W. Shoppee*^c) fand für Diginan $[\alpha]_D^{20} = +24^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (in Chloroform).

²) *D. D. Pratt, R. Robinson*, Soc. **127**, 166 (1925).

³) *M. P. L. Couturier*, Ann. chim. [11] **10**, 559 (1938).

⁴) Org. Synth., Coll. Vol. II, 538.

⁵) *G. Barger*, Soc. **93**, 563 (1908).

⁶) *L. Schmidt*, D. R. P. 278 778, nach Frdl. **12**, 175.