

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-18,20-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 $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,21$ ; IR.-Absorptionsspektrum: Dublett der  $\alpha, \beta$ -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.

$C_{21}H_{30}ON$  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 $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,16$ . IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3600  $cm^{-1}$  (Hydroxyl C-18), 1665/1617  $cm^{-1}$  (Dublett der  $\alpha, \beta$ -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 *tautomeren 18  $\rightarrow$  20-cyclo-Halbacetal-Form Xb vorliegt*<sup>1)</sup>.

#### 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

<sup>1)</sup> Auch das kürzlich von L. LÄBLER & F. ŠORM, Chemistry & Ind. 1958, 1661, beschriebene 3 $\beta$ ,18-Dihydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on liegt anhand der spektroskopischen Eigenschaften hauptsächlich in der tautomeren 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

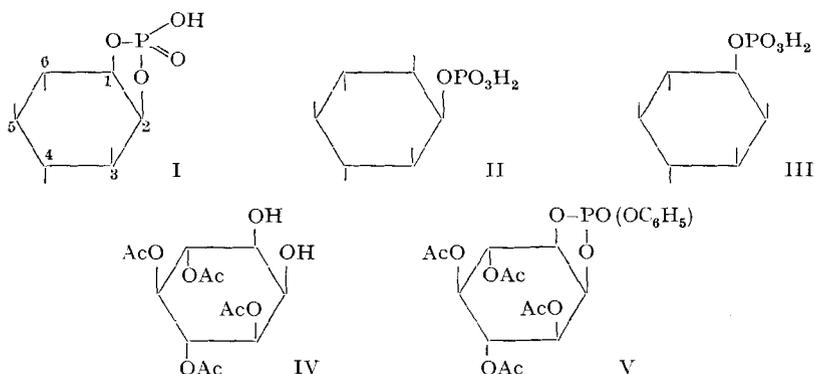
(22 XII 58)

Dans notre communication précédente<sup>1)</sup>, 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

<sup>1)</sup> TH. POSTERNAK, Helv. 41, 1891 (1958).

ms-inositol-1(3)-phosphorique (III). Pour isoler ce dernier on pourrait probablement opérer par chromatographie sur colonne de poudre de papier. Nous avons toutefois utilisé une méthode d'isolement plus rapide basée sur la différence de solubilité dans l'eau froide des sels de baryum des acides II et III, le sel du premier acide étant sensiblement plus soluble que celui du second. L'acide III a été caractérisé par son sel cristallisé de cyclohexylamine, dont le spectre IR. est nettement différent de celui du dérivé correspondant de l'acide II.

Nous avons montré<sup>1)</sup> d'autre part que par traitement acide (30 min à 100° avec HCl 6-n.) l'acide ms-inositol-2-phosphorique (II) donne naissance à un mélange identique, par les Rf et les proportions des deux composants, à celui formé à partir du diester I. Par la méthode indiquée plus haut nous avons pu en retirer le composant principal, l'acide ms-inositol-1(3)-phosphorique (III), qui a été identifié, sous forme de sel de cyclohexylamine, par son spectre IR.



L'acide III a encore été synthétisé de la manière suivante. Le 1(3),4,5,6-tétra-O-acétyl-ms-inositol (IV)<sup>2)3)</sup> a été traité en solution pyridique par du chlorure de diphenylphosphoryle. La réaction s'effectue avec élimination de phénol qui réagit avec un excès de réactif en fournissant du triphénylphosphate; il se forme sans doute le diester V<sup>4)</sup>. Sans chercher à isoler ce dernier, nous avons enlevé les restes phényle par hydrogénation catalytique<sup>5)</sup>. Après désacétylation alcaline, on obtient un mélange d'esters monophosphoriques qui, d'après l'analyse chromatographique sur papier, consiste en quantités approximativement égales des acides II et III qui ont été séparés par fractionnement de leurs sels de baryum. L'acide III a de nouveau été identifié par le spectre IR. de son sel de cyclohexylamine, alors que l'acide II a été obtenu sous forme libre, à l'état cristallisé.

Par traitement acide (30 min à 100° avec HCl 6-n.) l'acide ms-inositol-1(3)-phosphorique (III) fournit un mélange de deux composants (II + III) identique, d'après l'analyse chromatographique sur papier, à celui obtenu dans les mêmes conditions à partir de l'acide ms-inositol-2-phosphorique (II)<sup>1)</sup>. Au cours de la réaction il

<sup>2)</sup> G. DANGSCHADT, *Naturwiss.* **30**, 146 (1942).

<sup>3)</sup> S. J. ANGYAL, P. T. GILHAM & C. G. MACDONALD, *J. chem. Soc.* **1957**, 1417.

<sup>4)</sup> Cf. les observations dans la série du (-)-inositol de G. L. KILGOUR & C. E. BALLOU, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3956 (1958).

<sup>5)</sup> A ce stade, l'acidité résultante provoque peut-être la scission partielle du diester V (cf. <sup>4)</sup>).

s'établit ainsi un équilibre entre les deux acides. Pour l'instant, nous n'avons pu déceler, dans ces conditions de traitement, de migration de groupe phosphoryle vers la position 4(6), c'est-à-dire en *trans* par rapport à l'emplacement primitif.

Les résultats qui viennent d'être décrits confirment les représentations exposées dans notre communication précédente<sup>1)</sup>.

Nous remercions vivement M. le Dr CH. HERSCHMANN (Labor. de Chimie physique de l'Université de Genève, dir. Prof. B. SÜSZ) de la détermination des spectres IR. Les dosages de C, H et N ont été effectués par le Dr K. EDER, Ecole de Chimie, Genève.

### Partie expérimentale

Pour l'analyse, les produits ont été séchés dans le vide, à 110°, sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; les F. ne sont pas corrigés.

*Préparations de l'acide ms-inositol-1(3)-phosphorique (III).* - a) *A partir du diester cyclique I.* 310 mg de sel de baryum du diester cyclique I<sup>1)</sup> sont traités 5 h à 32° par 3,0 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5-n.; on alcalinise à la phénolphthaléine par Ba(OH)<sub>2</sub>, abaisse ensuite le pH à 2,0 par HCl et essore le sulfate de baryum. Le liquide est ensuite alcalinisé par NH<sub>3</sub>; on filtre et on précipite par 2 vol. d'alcool le mélange des sels de baryum de II et III qu'on lave à l'alcool à 70% puis à l'alcool absolu. Obtenu 360 mg. Pour le fractionnement de ces sels de baryum on procède d'après le principe suivant. Une partie est suspendue dans 8 parties d'eau; on ajoute la quantité de HCl 2-n. strictement nécessaire pour la dissolution complète, puis on porte le pH à 8,5 par NH<sub>3</sub> conc. Le précipité formé est essoré; on le lave d'abord avec un peu d'eau glacée, puis à l'alcool à 50% et enfin à l'alcool absolu; le filtrat est d'autre part précipité par addition de 1,5 vol. d'alcool. Les sels moins solubles sont encore soumis 2-3 fois à la même suite d'opérations, ce qui fournit finalement le produit III dont l'homogénéité est contrôlée par la technique chromatographique sur papier décrite antérieurement<sup>1)</sup>. Les fractions plus solubles soumises aux mêmes traitements fournissent de nouvelles quantités de sel de III. Rendement environ 50% du mélange mis en œuvre. Pour obtenir le sel de cyclohexylamine de III, le sel de baryum est décomposé par la quantité strictement nécessaire de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; le filtrat du sulfate de baryum est alcalinisé par de la cyclohexylamine; on évapore à sec dans le vide et suspend le résidu dans l'alcool absolu qui dissout quelques impuretés. On reprend ensuite le produit par 10 parties d'eau et ajoute avec précaution 5-6 vol. d'acétone jusqu'à trouble persistant. Le sel de cyclohexylamine se sépare lentement en petites bouquettes. F. 210-215° (déc.).

C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> O <sub>9</sub> N <sub>3</sub> P <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	Calculé C 45,37	H 8,67	N 5,88	P 6,50%
	Trouvé ,, 45,79	,, 8,78	,, 5,93	,, 6,39%

Les fractions les plus solubles des sels de baryum sont transformées en acide libre qui cristallise après avoir été amorcé avec l'acide II. Recristallisé dans l'alcool aqueux. F. et F. de mélange 198-200° (déc.).

b) *A partir de l'acide II.* 400 mg d'acide II cristallisé sont chauffés 30 min au bain-marie bouillant avec 8 ml HCl 6-n. On évapore à sec dans le vide, reprend par l'eau et répète deux fois cette suite d'opérations; on maintient encore 1 h dans le vide poussé. On reprend ensuite par 20 ml d'eau, porte le pH à 8,5 par NH<sub>3</sub>, ajoute 4 ml d'acétate de baryum à 20%, filtre le léger précipité formé, concentre le filtrat dans le vide à 1/3 environ et précipite par 1,5 vol. d'alcool. Obtenu 650 mg de sels de baryum qu'on fractionne pour isoler III comme indiqué en a), avec des résultats analogues aux précédents. Le sel de cyclohexylamine obtenu à partir du sel de baryum de III (F. 210-215°) a été identifié par son spectre IR. (voir plus loin).

c) *A partir du tétra-O-acétyl-1(3),4,5,6-ms-inositol (IV).* 500 mg de IV anhydre<sup>3)</sup> sont dissous dans 2,0 ml de pyridine anhydre. On introduit en 10 min, en refroidissant, 0,4 ml de chlorure de diphenylphosphoryle (1,3 mol.) et laisse 18 h à 4°. Le chlorhydrate de pyridine est essoré et lavé à la pyridine anhydre. On ajoute 0,1 ml d'eau aux liquides réunis qu'on évapore ensuite à sec dans le vide. On reprend par l'eau<sup>6)</sup>, acidifie à pH 2,0 par H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et extrait au chloroforme. Les extraits

<sup>6)</sup> Si l'on double la quantité de chlorure de diphenylphosphoryle, il se forme à ce stade un précipité semi-cristallin à partir duquel on extrait, au moyen de benzène et d'éther de pétrole, du triphénylphosphate (450 mg, rendement 99%) de F. et F. de mélange 49-50°.

séchés sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sont évaporés à sec dans le vide. On maintient encore 2 h dans le vide poussé et reprend par 10 ml d'alcool absolu, puis on hydrogène en présence de 200 mg  $\text{PtO}_2$ . Consommé en 15 h 360 ml  $\text{H}_2$  (19°, 740 Torr). Après filtration, le liquide est additionné de 15 ml  $\text{KOH}$  1-n. On laisse 5 h à température ordinaire, maintient ensuite 3 min à l'ébullition et neutralise enfin à l'acide acétique. L'alcool est chassé dans le vide; on reprend par l'eau et la solution (25 ml) est alcalinisée par  $\text{NH}_3$  et additionnée de 3,5 ml d'acétate de baryum à 20%. Après filtration, les sels de baryum phospho-organiques sont précipités par 2 vol. d'alcool: 450 mg. L'analyse chromatographique sur papier montre la présence en quantités approximativement égales des acides II et III. Les sels de baryum sont fractionnés comme indiqué plus haut. A partir des fractions peu solubles, on obtient l'acide III sous forme de sel de cyclohexylamine identifié par son spectre IR. (F. 210°, déc.). La fraction plus soluble des sels de baryum a été convertie par  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en acide libre; après évaporation à sec, le résidu amorcé par des cristaux d'acide II cristallise instantanément; recristallisé dans un mélange d'eau et d'alcool; F. et F. de mélange 198–200° (déc.).

*Sel de cyclohexylamine de l'acide ms-inositol-2-phosphorique (II)*: préparé à partir de l'acide II d'une manière analogue à celle indiquée pour III. Longues aiguilles de F. 215–220° (déc.). F. de mélange avec le sel de cyclohexylamine de III sans dépression nette.

$\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{O}_9\text{N}_2\text{P}_2\text{H}_2\text{O}$  Calculé N 5,88 P 6,50% Trouvé N 5,85 P 6,43%

*Spectres IR. des sels de cyclohexylamine de II et III*. Ils ont été déterminés, en dispersion dans le nujol, au moyen d'un appareil PERKIN-ELMER mod. 21 (optique de  $\text{NaCl}$ ). Fréquences en  $\text{cm}^{-1}$  des principales bandes:

Sel de II: 3440 (mF), 1630 (f), 1555 (f), 1295 (ff), 1237 (ff), 1193 (f), 1120 (mF), 1057 (F), 1003 (mF), 957 (mF), 935 (mF), 818 (f).

Sel de III: 1628 (f), 1547 (f), 1265 (ff), 1238 (ff), 1185 (f), 1100 (mF), 1043 (mF), 998 (mF), 957 (mF), 827 (f).

*Transposition de l'acide III*. Le sel de cyclohexylamine de III est transformé en acide libre par passage sur une colonne de Dowex 50; par évaporation à sec on obtient un sirop incristallisable. On traite 30 min à 100° par  $\text{HCl}$  6-n. puis on chasse  $\text{HCl}$  dans le vide<sup>7)</sup>. Par analyse chromatographique sur papier on décèle un mélange de 2 substances dans un rapport d'environ 2,5 à 1, la plus abondante étant de même Rf que III, l'autre de même Rf que II. Le mélange ainsi obtenu est tout à fait analogue à celui qui se forme dans les mêmes conditions à partir de l'acide II.

## RÉSUMÉ

L'acide ms-inositol-1(3)-phosphorique a été isolé sous forme de sel de cyclohexylamine cristallisé, à partir des mélanges formés soit par hydrolyse acide partielle du diester cyclique ms-inositol-1(3),2-phosphorique, soit par traitement chlorhydrique de l'acide ms-inositol-2-phosphorique. Il s'obtient également, à côté d'acide ms-inositol-2-phosphorique, à partir du 1(3),4,5,6-tétra-O-acétyl-ms-inositol, par phosphorylation. Sa transposition par traitement acide a été étudiée.

Genève, Laboratoires de Chimie biologique et  
organique spéciale de l'Université

<sup>7)</sup> Ce traitement ne minéralise que 3% du P.