

Ergebnis: Das Oxydationsgemisch enthielt (abgesehen von Oxalsäure) folgende Dicarbonsäuren:  $\alpha, \alpha$ -Dimethylglutarsäure und  $\alpha, \alpha$ -Dimethylbernsteinsäure als Hauptmengen sowie eine Spur Dimethylmalonsäure. Eine zur Kontrolle durchgeführte Oxydation von Canthaxanthin ergab die gleichen Säuren in den gleichen Mengenverhältnissen.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Aus Canthaxanthin wurde durch Dehydrierung mit N-Bromsuccinimid Bisdehydro-canthaxanthin erhalten, in dem zwei Acetylenbindungen, wahrscheinlich zwischen den C-Atomen 7–8 und 7'–8', vorkommen. Durch partielle Hydrierung dieses Bisdehydro-canthaxanthins mit vergiftetem Palladiumkatalysator entstand *trans*-Canthaxanthin.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität

### 158. Derivate der 3 $\beta$ -Hydroxy-12-oxo-5 $\alpha$ -ätiansäure

von L. Keller

(17. V. 61)

Für Vergleichszwecke benötigten wir 3 $\beta$ -Acetoxy-12-oxo-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (V) und 3,12-Dioxo-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (VII). Soweit wir übersehen können, sind Verbindungen dieser Art bisher nur in der 5 $\beta$ -Reihe hergestellt worden. Wir beschreiben im folgenden die Synthese von V und VII.

Als Ausgangsmaterial diente 3 $\beta$ -Acetoxy-12,20-dioxo-5 $\alpha$ -pregnan (II)<sup>1) 2)</sup>, welches aus O-Acetyl-hecogenin zugänglich ist. Den Abbau der Methylketon-Seitenkette zur Ätiansäure versuchten wir auf zwei Wegen:

1. Auf Grund der von DIMROTH & SCHWEIZER<sup>3)</sup> beobachteten Bildung von O-Acetyl-hydroxyaceton und Di-O-acetyl-dihydroxyaceton aus Aceton mit Bleitetracetat ist die Synthese von 20-Oxo-21-acetoxy-pregnan-Derivaten aus den entsprechenden 20-Oxo-Verbindungen durchgeführt worden<sup>4)</sup>. Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf II lieferte ein Produkt, in dem die Anwesenheit des 21-Ketolacetats aus der positiven Reduktionsprobe mit «Blautetrazolium»<sup>5)</sup> folgte. Ohne weitere Reinigung wurde dieses Zwischenprodukt mit KHCO<sub>3</sub> in Methanol-Wasser bei 20° verseift und anschliessend das rohe Ketol mit NaJO<sub>4</sub> bei pH = 5,5 oxydiert. Die gebildete Säure wurde mit KOH in wässrigem Methanol verseift und nach der Methylierung mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> der Hydroxyester VI chromatographisch gereinigt<sup>6)</sup>. VI wurde dabei kristallisiert erhalten in farblosen Nadeln, die bei 279 m $\mu$  die Absorption der Keto-Gruppe zeigten<sup>7)</sup>.

1) G. P. MUELLER, R. E. STOBAUGH & R. S. WINNIFORD, J. Amer. chem. Soc. 75, 4888 (1953).

2) R. K. CALLOW & V. H. T. JAMES, J. chem. Soc. 1956, 4744.

3) O. DIMROTH & R. SCHWEIZER, Ber. deutsch. chem. Ges. 56, 1375 (1923).

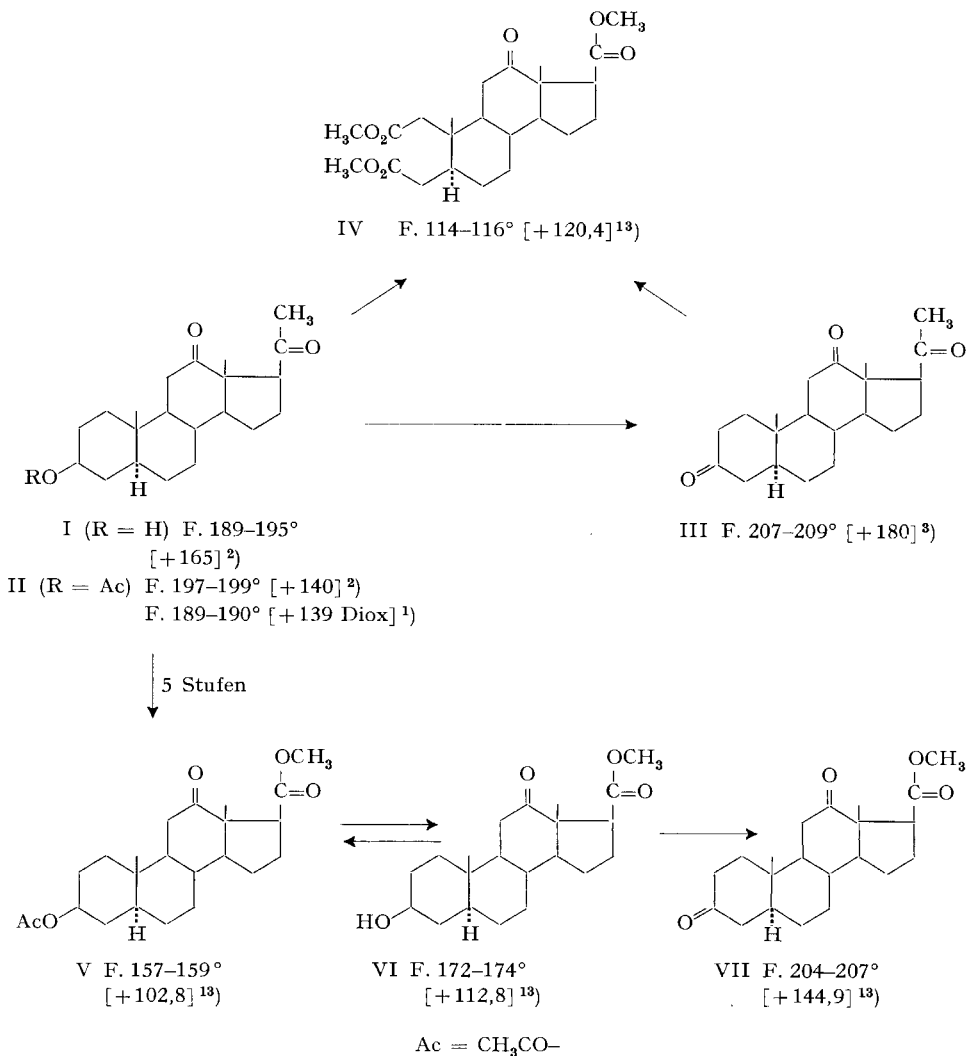
4) G. EHRHART, H. RUSCHIG & W. AUMÜLLER, Z. angew. Chem. 52, 363 (1939); T. REICHSTEIN & C. MONTIGEL, Helv. 22, 1212 (1939).

5) W. J. MADER & R. R. BUCK, Analyt. Chemistry 24, 666 (1952).

6) Die Reinigung auf der Stufe des Hydroxyesters empfiehlt sich, weil VI besser kristallisiert als V oder VII.

7) Daneben war bei 235 m $\mu$  eine weitere Absorptionsbande sichtbar, die wahrscheinlich durch die Anwesenheit der entsprechenden 9,11-ungesättigten Verbindung, entstanden unter der Wirkung von Bleitetracetat, bedingt war.

Aus den neutralen Anteilen der Perjodat-Oxydation liessen sich durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  39,5% des eingesetzten Ausgangsmaterials II regenerieren. Unter Einrechnung dieses zurückgewonnenen Materials beträgt die Ausbeute an VI nur 2,6%<sup>8)</sup>.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht an. Abkürzungen für Lösungsmittel siehe Einleitung zum exper. Teil; ohne Bezeichnung sind die Drehungen in Chloroform bestimmt.

<sup>8)</sup> Es ist bekannt, dass die 12-Oxo-Gruppierung die Acetoxylierung von 20-Oxo-Steroiden ungünstig beeinflusst<sup>9)</sup>. Ausserdem ist unter den verwendeten Reaktionsbedingungen mit Acetoxylierungsreaktionen im Ring C zu rechnen; die Entstehung solcher Produkte wurde nicht geprüft.

<sup>13)</sup> Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

Acetylierung von VI lieferte V, das auch aus II hergestellt wurde, indem die rohe Säure des aus II hergestellten Ketols direkt mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  methyliert und der Methyl-ester chromatographisch gereinigt wurde. Dehydrierung von VI mit  $\text{CrO}_3$  lieferte den Dioxo-ester VII. Das erhaltene, kristallisierte Produkt zeigte im UV.-Spektrum, neben dem Maximum bei  $284 \text{ m}\mu$  der beiden Keto-Gruppen, ein kürzerwelliges Maximum bei  $234 \text{ m}\mu$ . Letzteres könnte, wie erwähnt (vgl. 7)), durch die Anwesenheit des 9,11-ungesättigten Derivates als Begleitsubstanz bedingt sein. Unter dieser Annahme dürfte der Anteil des ungesättigten Derivates ca. 2,7% ausmachen.

2. Als zweiten Weg für den Abbau der Methylketon-Seitenkette haben wir an II und III die Haloform-Reaktion mit  $\text{NaOBr}$  untersucht, wie sie erstmals von ST. GOLDSCHMIDT und Mitarb.<sup>10)</sup> mit  $\text{NaOJ}$ , später von CASANOVA & SHOPPEE<sup>11)</sup>, sowie JUNGSMANN und Mitarb.<sup>12)</sup> verwendet wurde. Mit  $\text{NaOBr}$  bei  $0-5^\circ$  wurde sowohl II als auch III zu 80–90% des eingesetzten Methylketons in sodalösliche, saure Produkte übergeführt. Diese wurden mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  methyliert. Der Methylester, der aus dem Abbau des Triketons III erhalten worden war, wurde mit  $\text{Zn}$  reaktiv entbromt und hierauf chromatographisch gereinigt. Unter diesen Bedingungen wurde sowohl aus II als auch aus III ein identisches, kristallisiertes Produkt gefasst, das sich jedoch von dem unter 1. beschriebenen Dioxo-ätiensäure-Ester VII als verschieden erwies. Das Produkt zeigte im UV.-Spektrum bei  $283 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 1,59$ ) die Absorptionsbande der Ketogruppe. Auf Grund des Sauerstoffgehaltes und der Methoxylbestimmung muss es sich dabei um einen Trimethylester handeln. Bei der Bildung einer Tricarbonsäure aus II und III ist naheliegend anzunehmen, dass neben dem Abbau der Seitenkette ein Ring oxydativ geöffnet wurde, wie dies schon mehrfach unter den Bedingungen der Haloform-Reaktion beobachtet worden ist<sup>14)</sup>. Aus der Bildung des gleichen Trimethylesters (IV) aus II und III lässt sich folgern, dass durch die alkalische Reaktion in II die äquatoriale Acetoxygruppe an C-3 verseift und anschliessend zum Keton

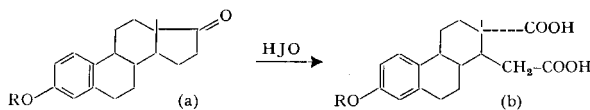
<sup>9)</sup> W. J. ADAMS, D. N. KIRK, D. K. PATEL, V. PETROW & I. A. STUART-WEBB, *J. chem. Soc. 1954*, 2209; E. S. ROTHMAN & M. E. WALL, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1744 (1956); E. S. ROTHMAN & M. E. WALL, *J. org. Chemistry* **22**, 223 (1957); E. S. ROTHMAN, TH. PERLSTEIN & M. E. WALL, *ibid.* **25**, 1966 (1960).

<sup>10)</sup> ST. GOLDSCHMIDT, A. MIDDELBEECK & E. H. BOASSON, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **60**, 209 (1941).

<sup>11)</sup> R. CASANOVA, C. W. SHOPPEE & G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.* **1953**, 2983.

<sup>12)</sup> R. JUNGSMANN, H. P. SIGG, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 1206 (1958).

<sup>14)</sup> Vgl. analoge Ringöffnungen bei Haloform-Reaktionen, z. B. Öffnung eines Fünfringketons: Überführung von Östronäthern (a) in Derivate der Doisyonsäure (b); K. MIESCHER, *Helv.* **27**, 1727 (1944); J. HEER & K. MIESCHER, *Helv.* **28**, 156 (1945); J. HEER, J. R. BILLETER & K. MIESCHER, *Helv.* **28**, 991 (1945).

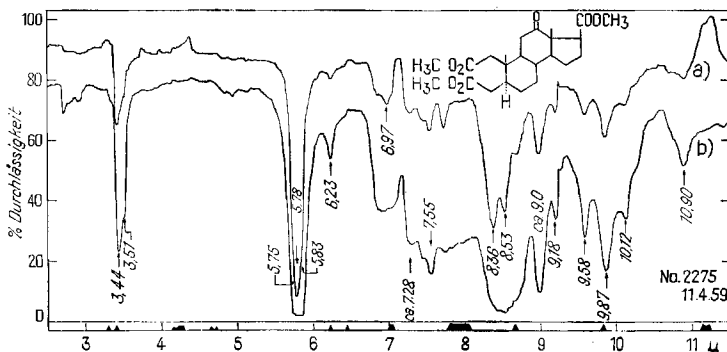


Öffnung eines Sechsringketons: Überführung von Cholesterin (Teilformel c) in DIELS-Säure (d); O. DIELS & E. ABDERHALDEN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **36**, 3177 (1903); **37**, 3092 (1904);



vgl. auch M. W. FARRAR, *J. org. Chemistry* **22**, 1708 (1957).

oxydiert worden ist, welches dann zum gleichen Oxydationsprodukt führt, wie es aus dem Triketon III erhalten wurde<sup>15</sup>). Die Konstitution des entstandenen Trimethylesters ist nicht sichergestellt. Die in Formulierung IV angenommene oxydative Öffnung des Ringes A stützt sich auf das UV.-Spektrum, welches in Alkohol ein Absorptionsmaximum bei 283–285 m $\mu$ , log  $\epsilon = 1,59$  (ber. auf C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> (422,5)) zeigte. Dies steht in Übereinstimmung mit der Lage des Maximums eines 12-Ketons (z. B. in V). 3-Keto-5 $\alpha$ -Derivate (z. B. Tigogenon) absorbieren bei 279 m $\mu$ . Da Cholestan-3-on-Derivate sich bevorzugt nach C-2 enolisieren, so ist anzunehmen, dass die Oxydation zu einer 2,3-Secosäure, entsprechend der Formulierung IV, geführt hat.



IR.-Spektrum von vermutlichem 12-Oxo-2,3-seco-disäure-5 $\alpha$ -ätiansäure-trimethylester (IV), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  $c = 5,76 \cdot 10^{-2}$  M; a) 0,2 mm Schichtdicke; b) 0,57 mm Schichtdicke; aufgenommen mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer

Wir danken der HACO A.G., Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit und der CIBA AG. für die Überlassung von O-Acetyl-hecogenin.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca.  $\pm 2^\circ$ , darüber ca.  $\pm 3^\circ$ . Die Substanzproben zur Bestimmung der optischen Drehung und zur Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren wurden 1 Std. bei 70–80° und 0,05 Torr getrocknet; zur Analyse wurden die Substanzen 7 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chf, Waschen mit 2N HCl (bei CrO<sub>3</sub>-Oxydation mit 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und W; 10-proz. KHCO<sub>3</sub> (bei präparativen Isolierungen von Säuren mit 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und W; Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen in Vakuum. Die Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode<sup>16</sup>) an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>17</sup>) oder Silicagel (für Chromatographie: Korngrösse 0,15–0,30 mm) durchgeführt. Ausführung der Dünnschichtchromatogramme nach Angabe der Literatur<sup>18</sup>). Verhältniszahlen bei Lösungsmitteln, z. B. (2:1), bedeuten das Verhältnis der Volumen-Teile. Es gelten die folgenden Abkürzungen: AcOH = Eisessig, (Ac)<sub>2</sub>O = Acetanhydrid, Ae = Äther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Diox = Dioxan, Me = Methanol, Pe = Petroläther (Sdp. 56–65°), Pn = Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser.

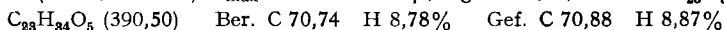
Abbau von 3 $\beta$ -Acetoxy-12,20-dioxo-5 $\alpha$ -pregnan (II) zu 3 $\beta$ -Acetoxy-12-oxo-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (V). 2,0 g 3 $\beta$ -Acetoxy-12,20-dioxo-5 $\alpha$ -pregnan (II) (Rohkristalle von Smp. 187–192°) wurden in 44 ml AcOH und 1 ml (Ac)<sub>2</sub>O gelöst, mit 6,5 g Pb(OAc)<sub>4</sub> versetzt, in einer Ampulle einge-

<sup>15</sup>) Vgl. die analoge Verseifungsreaktion und Oxydation bei Derivaten der Cholensäure<sup>12</sup>).

<sup>16</sup>) T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Faraday Soc.* 7, 305 (1949).

<sup>17</sup>) J. v. EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv.* 27, 1292 (Fussnote 2) (1944), aber im Unterschied zur dortigen Angabe bei 185° reaktiviert.

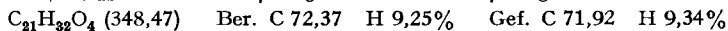
schlossen und 24 Std. in siedendes Me gestellt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum bei 40° auf ca. 1/4 des Volumens konzentriert, mit 100 ml W versetzt und 4mal mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Lösungen wurden 3mal mit je 50 ml W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in ätherischer Lösung durch 30 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert und die Eluate eingedampft; Rückstand 2,15 g. Diese wurden in 100 ml Me gelöst, mit 2 g KHCO<sub>3</sub> in 10 ml W versetzt und die leicht trübe Lösung 24 Std. bei 22° stehengelassen. Anschliessend wurde im Vakuum bei 40° das Me abdestilliert, die Restlösung mit 100 ml W versetzt und 4mal mit Ae ausgeschüttelt. Die 3mal mit je 50 ml W gewaschenen Ae-Auszüge gaben nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen 1,7 g farblosen Schaum, der in Mengen von 0,1 mg «Blautetrazolium» stark reduzierte. Dieses Material (1,7 g) wurde in 100 ml Me gelöst, mit 3,5 g Na-Perjodat, gelöst in 50 ml W (durch Zusatz von 3,5 ml 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH = 5 gestellt), versetzt und 5 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 40° konzentriert, mit 100 ml W verdünnt und 5mal mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Auszüge wurden 3mal mit je 30 ml 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 2mal mit je 30 ml W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft; Rückstand 1,54 g. Die 2N Sodalösungen, sowie das Waschwasser, wurden vereinigt, mit konz. HCl gegen Kongorot sauer gestellt und 4mal mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Lösungen wurden 2mal mit je 15 ml W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft; Rückstand 182 mg. Dieser Rückstand wurde in wenig Ae gelöst, mit ätherischer CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-Lösung im Überschuss versetzt, nach 5 Min. bei 15° eingedampft und der Rückstand in 3 ml Py und 2 ml (Ac)<sub>2</sub>O während 15 Std. bei 22° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 185 mg neutrales Rohprodukt, das an 3,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 15 ml Lösungsmittel. Aus den mit Pn-Be-(1:3), Be, sowie Be-Ae-(7:3) abgelösten Fraktionen (95 mg) wurden insgesamt 78 mg Prismen vom Smp. 130–140° erhalten. 3maliges Umkristallisieren aus Ae-Pn lieferte 33 mg Prismen vom Smp. 154–157°. Zur Analyse wurde im Molekularkolben bei 0,2 Torr und 150–160° Badtemperatur sublimiert und das Sublimat aus Ae-Pn umkristallisiert; Smp. 157–159°.  $[\alpha]_D^{25} = +102,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0$  in Chf).  $\lambda_{\max}$  in Alk: 285 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 1,75$ , ber. auf C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>.



Bei der Dünnschichtchromatographie, mit Kieselgel «G» als Adsorptionsmittel und Essigester-Cyclohexan-(3:7) als Lösungsmittel, wurde nach Entwicklung mit SbCl<sub>5</sub> bei 100° im UV.-Licht ein starker Fleck (Rf = 0,332) sowie zwei schwache Flecke (Rf = 0,273 und 0,393) erhalten.

Die neutralen Anteile (1,54 g) aus der Oxydation mit Na-Perjodat gaben nach Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 786 mg krist. Ausgangsmaterial II.

*β*-Hydroxy-12-oxo-5 $\alpha$ -ätiensäure-methylester (VI). 12,657 g *β*-Acetoxy-12,20-dioxo-5 $\alpha$ -pregnan (II) wurden in 200 ml AcOH und 5 ml (Ac)<sub>2</sub>O mit 15 g Pb(OAc)<sub>4</sub> 48 Std. bei 80° erwärmt. Das auf die gleiche Art wie oben beschrieben erhaltene Reaktionsprodukt (13,205 g) wurde in 400 ml Me mit 10 g KHCO<sub>3</sub> in 25 ml W verseift. Das Verseifungsprodukt (11,207 g) gab nach der Oxydation mit 10 g Na-Perjodat 10,126 g neutrale Anteile und 1,085 g mit 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> extrahierbare Säure. 1,085 g saure Produkte wurden in 20 ml Me gelöst und mit der Lösung von 1,0 g KOH in 2 ml W 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde 3mal mit Ae ausgeschüttelt und die Ae-Lösungen mit wenig W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft; der neutrale Rückstand (26 mg) wurde verworfen. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden mit konz. HCl angesäuert und die freigesetzte Säure wie üblich mit Chf extrahiert. 0,830 g Säure wurde in Ae-Me-(9:1) gelöst und mit ätherischer CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-Lösung während 10 Min. bei 22° methyliert. Nach dem Eindampfen wurde wie üblich aufgearbeitet und neutral gewaschen. Das Rohprodukt (0,909 g) gab nach chromatographischer Reinigung an 30 g Silicagel aus den mit Be-Ae-(8:2) eluierten Fraktionen (651 mg) 202 mg kleine Nadeln, Smp. 168–171°. Nach Umkristallisieren aus An wurden Nadeln, Smp. 172–174°, erhalten.  $[\alpha]_D^{26} = +112,8^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 3,37$  in Chf).  $\lambda_{\max}$  in Alk: 279 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,06$ ; 235 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,64$ ; ber. auf C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>.



Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel «G» als Adsorptionsmittel und Essigester-Cyclohexan-(3:7) als Lösungsmittel: Rf = 0,063 (Nebenprodukt: Rf = 0,136).

Die neutralen Anteile (10,126 g) wurden in Py-(Ac)<sub>2</sub>O 15 Std. bei 22° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 10,105 g neutrales Rohprodukt, das aus Chf-Ae, 4,673 g krist. II von Smp. 189–194° lieferte.

<sup>18)</sup> M. BARBIER, HORST JÄGER, H. TOBIAS & E. WYSS, Helv. 42, 2440 (1959).

*3 $\beta$ -Acetoxy-12-oxo-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (V) aus VI.* 30 mg *3 $\beta$ -Hydroxy-12-oxo-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (VI)* (Kristalle II. Qualität: Smp. 155–167°) wurden in 1 ml Py und 0,6 ml (Ac)<sub>2</sub>O gelöst und 24 Std. bei 22° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 35 mg neutrales Rohprodukt, das aus Ae-Pn 25 mg Kristalle, Smp. 130–150°, lieferte. Diese wurden im Molekular Kolben bei 0,2 Torr und 150–170° Badtemperatur destilliert; das erhaltene Destillat gab aus Ae-Pn 15 mg Kristalle, Smp. 154–159°, ohne Depression bei der Mischprobe mit V.  $[\alpha]_D^{25} = +97,0^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,52$  in Chf).

*3,12-Dioxo-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (VII).* 276 mg *3 $\beta$ -Hydroxy-12-oxo-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (VI)* (rohe Kristalle, Smp. 155–167°) wurden in 20 ml reinstem AcOH gelöst und 50 mg CrO<sub>3</sub> in 10 ml 80-proz. AcOH bei 5–10° innerhalb 30 Min. langsam zugetropft. Nach 1 Std. bei 22° wurden 5 ml Me zugesetzt und weitere 15 Min. bei 22° stehengelassen. Dann wurde wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt, 210 mg, gab aus An-Ae 102 mg Rohkristalle, Smp. (190°)–205–208°. Diese Kristalle wurden aus An-Ae umkristallisiert, wobei der Smp. bei 204–207° konstant blieb (Prismen). Zur Analyse wurde eine Probe im Molekular Kolben bei 0,2 Torr und 140–160° Badtemperatur destilliert und das Destillat aus An-Ae kristallisiert; Smp. 204–207°.  $[\alpha]_D^{25} = +144,9^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,84$  in Chf).  $\lambda_{\max}$  in Alk: 284 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 1,92$ , ber. auf C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (346,46) Ber. C 72,79 H 8,73% Gef. C 72,76 H 8,77%

Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel «G» als Adsorptionsmittel und Essigester-Cyclohexan-(3:7) als Lösungsmittel: Rf = 0,156 (Nebenprodukt: Rf = 0,393).

*Abbau von 3 $\beta$ -Acetoxy-12,20-dioxo-5 $\alpha$ -pregnan (II) zu vermutlichem 12-Oxo-2,3-seco-disäure-5 $\alpha$ -ätiansäure-trimethylester (IV).* 290 mg *3 $\beta$ -Acetoxy-12,20-dioxo-5 $\alpha$ -pregnan (II)*, Smp. 187–195°, wurden in 20 ml Diox gelöst, auf 5° abgekühlt und unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser eine vorgekühlte Lösung von 2,0 g NaOH und 1 ml Brom in 15 ml W innerhalb 45 Min. zugetropft. Dann wurde 2 Std. bei 5° und 5 Std. bei 22° weitergerührt. Anschließend wurde im Vakuum 1/3 des Volumens abdestilliert und die alkalische, wässrige Lösung 3mal mit Ae extrahiert. Die Ae-Lösungen wurden 2mal mit 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 2mal mit W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft; Rückstand 98 mg. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit konz. HCl gegen Kongorot sauer gestellt und 5mal mit je 90 ml Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die mit wenig W gewaschenen Chf-Alk-(2:1)-Lösungen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft; Rückstand 170 mg saure Anteile. Diese wurden in Ae-Me-(9:1) gelöst und mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> methyliert. Der Rückstand der eingedampften Lösung wurde in 6 ml Py und 4 ml (Ac)<sub>2</sub>O gelöst und 15 Std. bei 22° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 140 mg neutrales Rohprodukt. Dieses wurde an 4,0 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Aus den mit Pn-Be-(1:3), Be und Be-Ac-(7:3) abgelösten Fraktionen (49 mg) wurden 36 mg Kristalle, Smp. 113–118° (Ae-Pn), erhalten. Nach dem Umkristallisieren lag der Smp. bei 114–117°.  $[\alpha]_D^{25} = +120,4 \pm 2^\circ$  ( $c = 1,62$  in Chf). Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel «G» als Adsorptionsmittel und Essigester-Cyclohexan-(3:7) als Lösungsmittel: Rf = 0,130<sup>19)</sup>.

*Abbau von 3,12,20-Trioxo-5 $\alpha$ -pregnan (III) zu vermutlichem 12-Oxo-2,3-seco-disäure-5 $\alpha$ -ätiansäure-trimethylester (IV).* 647 mg *3,12,20-Trioxo-5 $\alpha$ -pregnan (III)*, Smp. 195–201°, wurden in 20 ml Diox gelöst, auf 0° abgekühlt und, unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser, die Lösung von 0,72 ml Brom und 1,56 g NaOH in 12 ml W innerhalb 1 Std. zugetropft. Nachdem noch 30 Min. bei 0° und 3 Std. bei 22° gerührt worden war, wurde gleich wie früher beschrieben aufgearbeitet. Dabei wurden 49 mg neutrale Anteile (nicht untersucht) und 698 mg saure Anteile erhalten. Diese wurden in Ae-Me-(9:1) gelöst, mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> methyliert und wie üblich neutral gewaschen; 667 mg roher Methylester (Br-Gehalt = 8,37%). 641 mg dieses Methylesters wurden in 50 ml abs. Alk gelöst und mit 2 g Zinkstaub unter Rückfluss und Rühren 2 Std. gekocht. Dann wurden weitere 2 g Zinkstaub zugesetzt und erneut 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand wie üblich neutral gewaschen; 511 mg neutrales Rohprodukt. Dieses wurde in 10 ml reinstem AcOH gelöst und mit der Lösung von 50 mg CrO<sub>3</sub> in 5 ml 80-proz. AcOH versetzt. Nach 1 Std. bei 22° wurde wie üblich neutral gewaschen; Rückstand 393 mg. Dieser wurde an 12 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Aus den mit Be, Be-Ae-(8:2) sowie Be-Ae-(6:4) abgelösten Fraktionen (123 mg) wurden aus Ae-Pn 81 mg Kristalle, Smp. 110–112°, erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Ae-Pn stieg der Smp. auf 115–116°; Mischprobe

<sup>19)</sup> Entwicklung mit saurer, wässriger Dinitrophenylhydrazin-Lösung.

mit dem aus II erhaltenen Präparat ohne Depression.  $[\alpha]_D^{25} = +122^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 3,14$  in Chf).  $\lambda_{\max} = 283$  m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 1,59$  (in Alk), ber. auf  $C_{23}H_{34}O_7$ .

$C_{23}H_{34}O_7$ (422,50)	Ber. C 65,38	H 8,11	O 26,51	–OCH <sub>3</sub> 22,01%
	Gef. „ 64,92	„ 8,02	„ 26,80	„ 20,44%

Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel «G» als Adsorptionsmittel und Essigester-Cyclohexan-(3:7) als Lösungsmittel:  $R_f = 0,130^{15}$ .

#### ZUSAMMENFASSUNG

Aus  $3\beta$ -Acetoxy-12,20-dioxo-5 $\alpha$ -pregnan (II) wurde mit Bleitetracetat die entsprechende 20-Oxo-21-acetoxy-Verbindung hergestellt; diese wurde nicht rein isoliert, sondern als Rohprodukt mit  $KHCO_3$  verseift und anschliessend mit Na-Perjodat oxydiert. Nach Methylierung mit  $CH_2N_2$  wurde der Ätiansäure-methylester V erhalten, aus dem sich durch Verseifung der Acetoxygruppe VI herstellen liess. VI lieferte bei der Dehydrierung VII. Der Abbau von II mit NaOBr lieferte unter Öffnung des Ringes A und Abbau der Methylketon-Seitenkette eine Secosäure, die als Trimethylester der vermutlichen Formel IV kristallisiert gefasst wurde.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

## 159. Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen VII<sup>1)</sup>

### Synthese neuer 2-Amino-benzimidazole

von A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI und K. HOFFMANN

(19. V. 61)

In früheren Mitteilungen dieser Reihe haben wir die Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen beschrieben<sup>1) 2)</sup>. Einige von ihnen, besonders solche mit einem p-Alkoxybenzylrest in 2-Stellung und einer Nitrogruppe in 5-Stellung des Benzimidazolringes, besitzen starke analgetische Wirkung. Bei der weiteren Bearbeitung dieses Gebietes stellte sich u. a. die Frage, ob beim Ersatz des Benzylrestes durch die Anilino-Gruppe die pharmakologische Wirkung erhalten bleibt.

2-Amino-benzimidazole können auf einfachem Wege entweder durch Austausch von Halogen in 2-Stellung des Benzimidazolringes durch Amin oder mittels Ringschluss von o-Phenyldiaminen und geeignet substituierten Kohlensäure-Derivaten gewonnen werden.

*2-Amino-benzimidazole aus 2-Chlor-benzimidazolen und Aminen.* Diese von KYM & RATNER<sup>3)</sup> 1912 erstmals beschriebene Umsetzung eignet sich für die Herstellung von 2-Amino-benzimidazolen, welche in 1-Stellung Wasserstoff, einen Alkylrest oder einen

<sup>1)</sup> VI. Mitt.: A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, *Helv.* **43**, 1727 (1960).

<sup>2)</sup> A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, *Helv.* **43**, 800, 1032 (1960).

<sup>3)</sup> O. KYM & L. RATNER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **45**, 3238 (1912), setzten 2-Chlor-5-nitro-benzimidazol mit Ammoniak bei 220° zu 2-Amino-5-nitro-benzimidazol, und mit Anilin bei Rückflusstemperatur zu 2-Anilino-5-nitro-benzimidazol um. Vgl. auch A. T. JAMES & E. E. TURNER, *J. chem. Soc.* **1950**, 1515, sowie L. S. EFROS, B. A. PORAI-KOSHITS & S. G. FAR-BENSCHTEIN, *Ž. obšč. Chim.* **23**, 1691 (1953) [*Chem. Abstr.* **48**, 13686f (1954)].