

Im Zuge unserer Aufbausynthesen der Doisynolsäuren bedienten wir uns ebenfalls dieses Weges. So ließen wir Citraconsäureanhydrid auf 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydro-naphthalin einwirken und gewannen dabei ein Gemisch von Anhydriden, welches sich nach hydrolytischer Aufspaltung in zwei isomere Dicarbonsäuren zerlegen ließ. Die eine Säure lieferte bei energetischer Dehydrierung das 1-Methyl-7-methoxy-phenanthren (II) und stellt offenbar die 1-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure (Ia) dar, dessen mittels Diazomethan hergestellter Dimethylester (Ib) in kurzen Stäbchen kristallisierte.

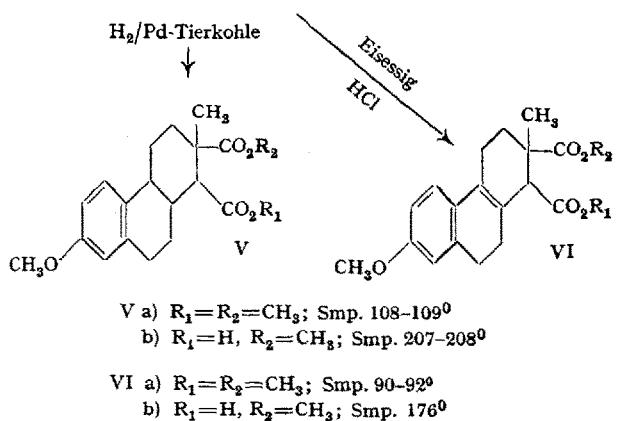
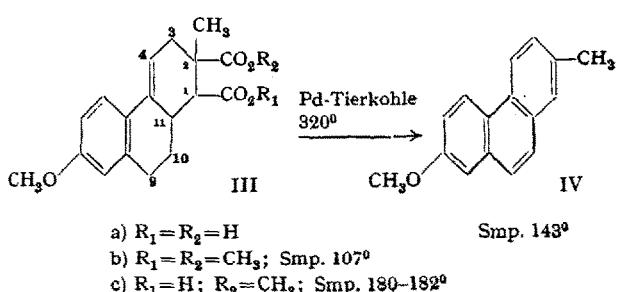
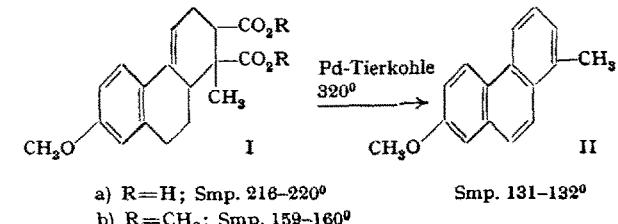
Palladium-Tierkohle nicht mehr hydrieren ließ. Der neue Ester entspricht offenbar der Formel VIa. Durch alkalische Verseifung ging VIa in den Halbester VIb über.

In den beschriebenen Dicarbonsäuren liegt ein Ausgangsmaterial vor zur Synthese von Verbindungen des Doisynoltypus, indem man in bekannter Weise die 1-Carboxylgruppe in die Methyl- oder Äthylgruppe überführt.

Über unsere weiteren Ergebnisse werden wir später berichten.

J. HEER und K. MIESCHER

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 10. Mai 1947.



Die andere Säure ging dagegen bei der Dehydrierung in das 2-Methyl-7-methoxy-phenanthren (IV) über und war die gewünschte 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9-,10,11-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure (IIIa). Mit Hilfe von Diazomethan gewannen wir aus Säure IIIa den Dimethylester IIIb und aus letzterem durch milde Verseifung den Halbester IIIc. Hydrierte man den Dimethylester IIIb in Eisessig und in Gegenwart von Palladium-Tierkohle, so erhielt man den Ester Va. Dieser konnte zum Halbester Vb verseift werden.

Behandelte man dagegen den Dimethylester IIIb mit Eisessig-Salzsäure, so wurde die Doppelbindung verschoben und es entstand eine gut kristallisierende Verbindung, die sich in Eisessig und in Gegenwart von

Summary

The addition of citraconic anhydride to 1-vinyl-6-methoxy-3,4-dihydro-naphthalene according to DIELS-ALDER's method yielded two isomeric hydro-phenanthrene-dicarboxylic acids. One of these two acids has been converted into 2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-1,2-dicarboxylic-acid.

Konfiguration des Periplogenins und *allo*-Periplogenins¹⁾.

Die in verschiedenen *Strophanthus*-arten vorkommenden herzaktiven Glykoside werden in Gegenwart von Wasser durch Fermente, die in den Samen anwesend sind, weitgehend in die isomeren, aber biologisch unwirksamen *allo*-Formen umgelagert². Es steht fest, daß die Isomerisierung im Aglykonanteil vor sich geht, und es wurde vermutet, daß sie lediglich eine räumliche Umlagerung an einem Asymmetriezentrum darstellt. TSCHESCHE und Mitarbeiter³ nehmen an, daß dabei das Asymmetriezentrum C-17 betroffen wird, während BLOCH und ELDERFIELD⁴ glauben, daß die Umlagerung an C-14 stattfindet. Die bisher bekannten Tatsachen sprechen eher dafür, daß die erstere Annahme zutrifft⁵. Diese Ansicht vertreten auch PLATTNER und Mitarbeiter⁶ und konnten sie durch Vergleich von spez. Drehungen weiter stützen.

Am Beispiel des Periplogenins und *allo*-Periplogenins gelang es uns nun, durch Abbau zu zeigen, daß sich diese zwei Stoffe tatsächlich durch Raumisomerie an C-17 unterscheiden, wobei gleichzeitig die Konfiguration des Periplogenins weitgehend abgeklärt wurde.

¹ Die ausführliche Publikation erscheint in den *Helv. chim. Acta*.

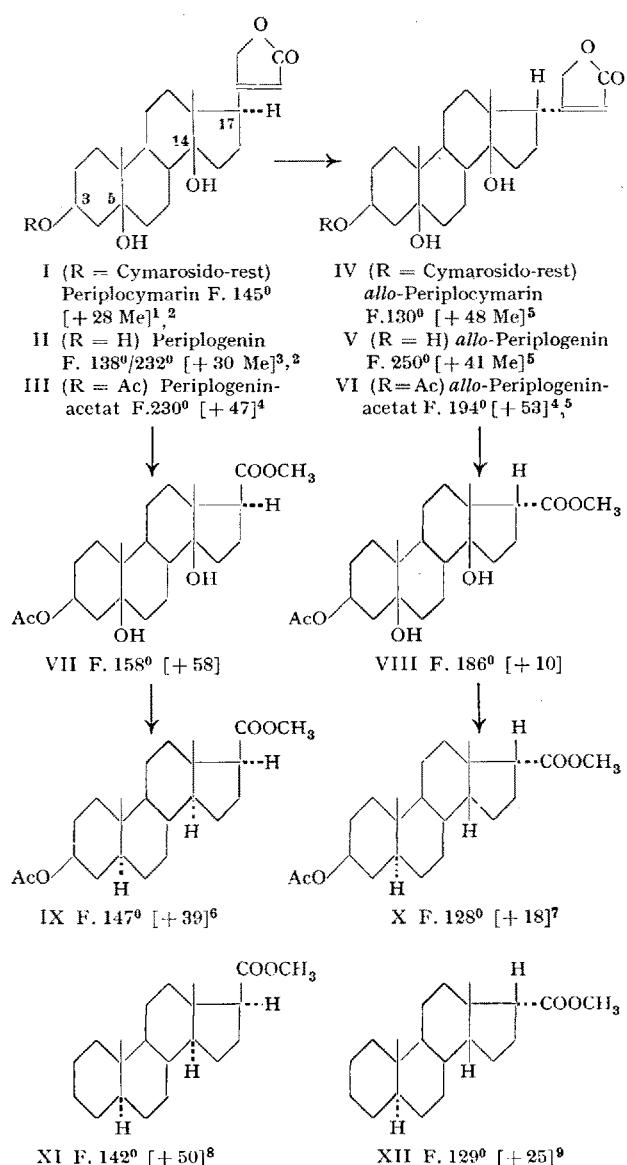
² Zuerst wurde die Allomerisierung von W. A. JACOBS, *J. biol. Chem.* 88, 519 (1930) am Cymarin beobachtet.

³ R. TSCHESCHE, K. BOHLE, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* 71, 654 (1938). – R. TSCHESCHE, K. BOHLE, W. NEUMANN, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* 71, 1927 (1938).

⁴ E. BLOCH, R. C. ELDERFIELD, *J. organ. Chem.* 4, 289 (1939).

⁵ A. KATZ, T. REICHSTEIN, *Pharmac. Acta Helv.* 19, 231 (1944).

⁶ PL. A. PLATTNER, L. Ruzicka, H. HEUSSER, E. ANGLIKER, *Helv. chim. Acta* 30, 1073 (1947).



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 Angabe = Chloroform, Me = Methanol.

Periplogenin-acetat (III) wurde nach einer Methode, die demnächst publiziert wird¹⁰, zum Methylester (VII) abgebaut. Wasserabspaltung und Hydrierung lieferte ein Gemisch von 3β -Acetoxy-äti-*allo*-cholansäure-

methylester (IX)¹ und Äti-*allo*-cholansäure-methylester (XI)², die durch Vergleich mit authentischem Material identifiziert wurden. Analog wurde *allo*-Periplogenin-acetat (VI) zum Methylester (VIII) abgebaut, der sich erwartungsgemäß von (VII) durch eine wesentlich negativeren spez. Drehung unterschied, während (III) und (VI) fast gleiche spezifische Drehungen zeigten. Durch Wasserabspaltung und Hydrierung wurden aus (VIII) der 3β -Acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-äti-*allo*-cholansäure-methylester (X)³ und der 14-*iso*-17-*iso*-Äti-*allo*-cholansäure-methylester (XII)⁴ erhalten, die beide durch direkten Vergleich mit authentischen Proben⁵ identifiziert wurden.

Die 3-ständige HO-Gruppe besitzt im Periplogenin somit β -Stellung, und der ungesättigte Laktonring ist 17- β -ständig angeordnet. Im *allo*-Periplogenin ist der Laktonring α -ständig. Daß die Doppelbindung noch dieselbe Lage einnimmt, folgt aus der Tatsache, daß (VI) im Ultraviolettdasselbe Absorptionsspektrum⁶ besitzt wie (III). Da die Bildung von *iso*-Verbindungen⁷ und andere Ringschlüsse zwischen der HO-Gruppe an C-14 und C-Atomen des Laktonrings beim Periplogenin und anderen Glykosiden und Aglykonen des *Strophanthus*- und *Digitalis*-typs nur in der normalen, biologisch wirksamen Reihe, nicht aber bei den *allo*-Derivaten beobachtet wurden, ist anzunehmen, daß die HO-Gruppe an C-14 β -ständig angeordnet ist⁸, und daß somit alle diese Stoffe nicht das normale, sondern das 14-*iso*-Steringerüst besitzen. Es bestehen ferner gute Gründe zur Annahme, daß im Strophanthidin und im Periplogenin die 5-ständige HO-Gruppe sich auf derselben Seite des Ringsystems befindet wie die 3-ständige⁹. Nach obigen Resultaten wäre sie also ebenfalls β -ständig angeordnet. Somit sind im Periplogenin und Strophanthidin wahrscheinlich alle funktionellen Gruppen β -ständig angeordnet.

F. SPEISER und T. REICHSTEIN

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel, den 20. Juni 1947.

Summary:

By means of reactions which proceed without isomerization at C-3 and C-17, it has been possible to break down periplogenin into the known 3β -acetoxy-äti-*allo*-cholanic-acid-methylester. In consideration of this fact together with other known and unpublished findings it is very probable that all functional groups in periplogenin are arranged in the β -configuration. The same breaking-down when applied to the biologically inactive *allo*-periplogenin produced the known 3β -acetoxy-14-*iso*-17-*iso*-äti-*allo*-cholanicacid-methylester. *Allo*-periplogenin is distinguished from periplogenin by the stereo-configuration at position 17.

¹ M. STEIGER, T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 20, 1040 (1937).
 L. Ruzicka, E. Hardegger, C. Kauter, Helv. chim. Acta 27, 1164 (1944).

² R. TSCHESCHE, Ber. Dtsch. chem. Ges. 68, 7 (1935).

³ PL. A. PLATTNER, L. Ruzicka, H. HEUSSER, J. PATAKI, Kd. MEIER, Helv. chim. Acta 29, 942 (1946).

⁴ PL. A. PLATTNER, L. Ruzicka, H. HEUSSER, J. PATAKI, Kd. MEIER, Helv. chim. Acta 29, 949 (1946).

⁵ Wir danken Herrn Prof. PL. A. PLATTNER für dieses Material.

⁶ A. KATZ, T. REICHSTEIN, Pharmac. Acta Helv. 19, 231 (1944).

⁷ W. A. JACOBS, E. L. GUSTUS, J. biol. Chem. 74, 811 (1927); 78, 573 (1928).

⁸ M. SORKIN, T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 29, 1218 (1946).

⁹ Vgl. die Literaturzusammenstellung in der Dissertation W. LANG, Zürich (1946), wo auch ein zirkuläres Sulfit des Strophanthidins beschrieben ist.

¹ W. A. JACOBS, A. HOFFMANN, J. biol. Chem. 79, 519 (1928).
² A. STOLL, J. RENZ, Helv. chim. Acta 22, 1193 (1939).
³ E. LEHMANN, Arch. Pharm. 235, 157 (1897).
⁴ A. KATZ, T. REICHSTEIN, Pharmac. Acta Helv. 19, 231 (1944).
⁵ A. KATZ, T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 28, 476 (1945).
⁶ M. STEIGER, T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 20, 1040 (1937).
 L. Ruzicka, E. Hardegger, C. Kauter, Helv. chim. Acta 27, 1164 (1944).
⁷ PL. A. PLATTNER, L. Ruzicka, H. HEUSSER, J. PATAKI, Kd. MEIER, Helv. chim. Acta 29, 942 (1946).
 R. TSCHESCHE, Ber. Dtsch. chem. Ges. 68, 7 (1935).
⁹ PL. A. PLATTNER, L. Ruzicka, H. HEUSSER, J. PATAKI, Kd. MEIER, Helv. chim. Acta 29, 949 (1946).
¹⁰ K. MEYER, T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 30, Fasc. VI (1947).