

Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

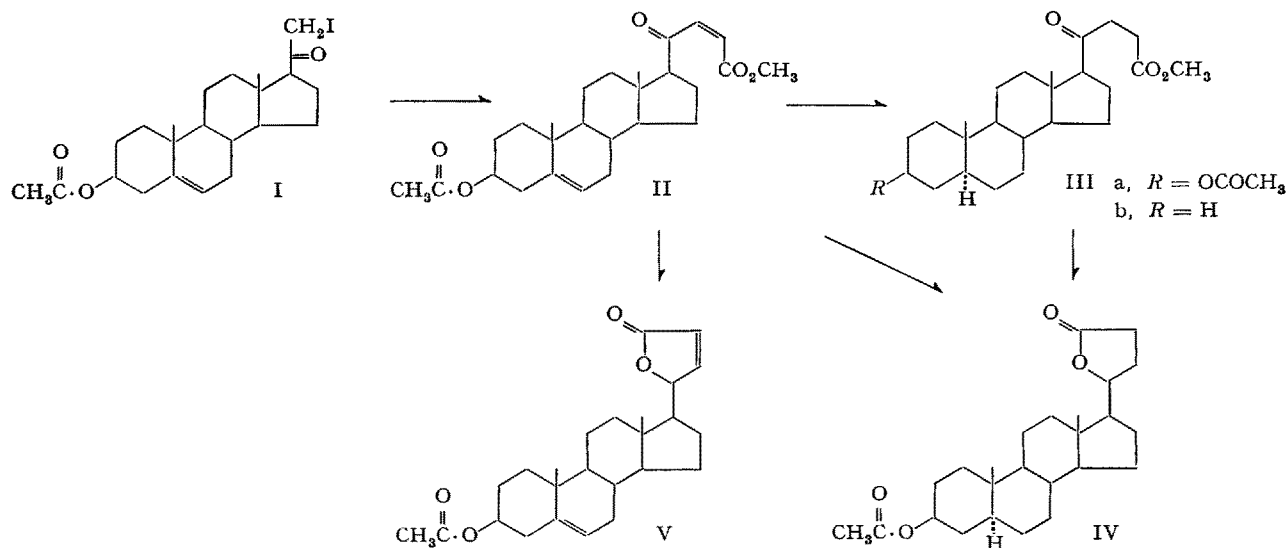
Isocardenolides¹⁻³

The naturally occurring steroidal glycosides⁴ which exhibit a pronounced action on cardiac and arterial muscle are generally derived from aglycones related to the cardenolide, digitoxigenin⁵. One structural requirement for specific heart action resides with the lactone system⁶. We now wish to report a convenient synthetic route to one of two possible isomeric⁷ cardenolides.

Pregnenolone acetate was converted to a 21-iodo derivative⁸ (I) and the α -halo ketone (12.5 g in tetrahydrofuran) was treated⁹ with carbomethoxymethylenetriphenylphosphorane¹⁰. Following purification, the 22-*trans* geometrical isomer of methyl 3 β -acetoxy-20-oxo-21-nor-5,22-choladienate (II, 4.7 g, m.p. 156–158°, $[\alpha]_D^{25} + 43^\circ$, pmr quartet ($J = 15$ cps) at 6.29, 6.54, 6.82 and 7.05 δ)¹¹ was isolated. Upon exposure to sunlight the yellow *trans* olefin was converted to the colorless 22-*cis* isomer (II): m.p. 177–179°, $[\alpha]_D^{25} + 33.7^\circ$; pmr quartet ($J = 11$ cps) at

5.71, 5.90, 6.17 and 6.36 δ . Reconversion to the 22-*trans* isomer was accomplished by treatment of the *cis* olefin with methanol containing a trace of acid. The yellow ketone (II) was also obtained, although in small yield, using a carefully controlled reaction between pregnenolone and glyoxalic acid¹². Transformation of 2-acetonaphthone to the yellow *trans*-¹³ (pmr olefin quartet with $J = 15$) and colorless *cis*- β -(2-naphthoyl)acrylic acids (pmr quartet ($J = 11$) at 5.94, 6.13, 6.58, and 6.77 δ) using similar methods confirmed the stereochemical assignments.

Palladium-charcoal catalyzed reduction of *trans* diene II (2.5 g, in ethyl acetate) gave the methyl cholanate derivative IIIa (1.4 g, m.p. 128–129°, $[\alpha]_D^{20} + 73.7^\circ$), lactone IV (0.2 g, m.p. 208–209°, $[\alpha]_D^{20} - 25.3^\circ$), and surprisingly, the product (IIIb, 0.12 g, m.p. 181–182°) of ester hydrogenolysis. A sodium borohydride sequence was also employed to convert ester IIIa to isocardanolide IV. Controlled sodium borohydride reduction (using dimethylformamide as solvent) of the *cis* olefin (II) com-



¹ Steroids and Related Natural Products XXI. For the previous contribution refer to: G. R. PETTIT and P. HOFER, *Helv. chim. Acta* **46**, 2142 (1963).

² A preliminary account of this study was presented (December 1963) at the VI. Pan-American Congress of Pharmacy and Biochemistry, Mexico City (Mexico).

³ This investigation was supported by PHS Research Grants CY-4074 (C3) to CA-04074-06 from the National Cancer Institute, Public Health Service.

⁴ A. STOLL, *Chem. and Ind. (London)* **1959**, 1558.

⁵ A total synthesis of digitoxigenin has recently been reported: N. DANIELI, Y. MAZUR, and F. SONDHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 875 (1962).

⁶ B. T. BROWN, A. STAFFORD, and S. E. WRIGHT, *Brit. J. Pharmacol.* **18**, 311 (1962). – F. G. HENDERSON and K. K. CHEN, *J. Med. Pharm. Chem.* **5**, 988 (1962).

⁷ Refers to positions 21 and 22 of the lactone ring. R. D. HOFF-SOMMER, H. L. SLATES, D. TAUB, and N. L. WENDLER, *J. org. Chem.* **27**, 353 (1962).

⁸ C. DJERASSI and C. T. LENK, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3493 (1953).

⁹ H. J. BESTMANN, F. SENG, and H. SCHULZ, *Chem. Ber.* **96**, 465 (1963).

¹⁰ O. ISLER, H. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RIEGG, G. RYSER, and P. ZELLER, *Helv. chim. Acta* **40**, 1242 (1957).

¹¹ Optical rotation values were determined using chloroform as solvent. Proton magnetic resonance responses were measured using deuterio-chloroform as solvent and tetramethylsilane as internal standard. Acceptable elemental analyses were obtained for each new compound.

¹² G. R. PETTIT, G. L. DUNN, and B. GREEN, *Chem. and Ind.*, in press.

¹³ G. BADDELEY, G. HOLT, S. M. MAKAR, and H. G. DVINSON, *J. chem. Soc.* **1952**, 3605. – M. GOLDMAN and E. I. BECKER, *Nature* **170**, 35 (1952).

pleted a synthetic pathway to isocard-22-enolide V: m.p. 225–227°, $[\alpha]_D^{20} - 51.8^\circ$; pmr doublet ($J = 6$ cps) at 7.20 and 7.29 δ (C_{23} proton), and multiplet centered at 5.9 δ (C_{22} proton). Application of these experiments to related synthetic problems is now in progress.

Zusammenfassung. Ein einfacher Weg zur Synthese eines von zwei möglichen isomeren Cardenoliden wurde

entwickelt und die Reaktionsfolge an Hand der Überführung von Pregnenolon in Isocardenolide V gezeigt.

G. R. PETTIT, B. GREEN,
A. K. DAS GUPTA, and G. L. DUNN

Department of Chemistry, University of Maine,
Orono (Maine, USA), December 16, 1963.

Darstellung von Derivaten des 6-Chlor-17 β -acetoxy- Δ^5 -androst-7-on

Es ist bekannt, dass 4-Chlortestosteronacetat bzw. einige seiner Derivate eine besonders gute anabole Wirksamkeit besitzen¹. Für uns war von Interesse, festzustellen, wie sich die pharmakologischen Eigenschaften des 4-Chlortestosteronacetats und einige seiner Derivate verändern, wenn das α -Chlor- α , β -ungesättigte Ketosystem sich nicht mehr im Ring A, sondern im Ring B befindet. Zu diesem Zweck synthetisierten wir das 6-Chlor-17 β -acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (III), 6-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-7-on (VII) sowie deren 17 α -Methylhomologe (XIII bzw. X).

Zur Darstellung von III und VII gingen wir von 3 α ,6 α -Dihydroxy-17 β -acetoxy-5 β -androst-7-on aus. Umsetzung dieser Verbindung in Anlehnung an die Methode von YAMAZAKI² mit Phosphoroxychlorid in Dimethylanilin ergab 3 β -Chlor-17 β -acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (I); Fp.: 185–188°C (³ 183°C); $[\alpha]_D - 55.5^\circ$ ($c = 1.0$); ν_{max} : 1038, 1050, 1260, 1670, 1725 cm^{-1} ; $C_{21}H_{31}O_2Cl$ (350,93) ber.

71,88% C, 8,89% H, 10,10% Cl; gef. 71,36% C, 8,65% H, 9,64% Cl⁴; Ausbeute: 78%.

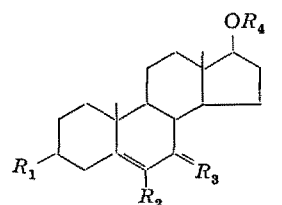
Reduktive Entfernung des Halogens von I mit Natrium in *n*-Amylalkohol und nachfolgende Acetylierung führte zu 17 β -Acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (II); Fp.: 215–216°C (⁶ 212–213°C, ⁷ 215–217°C); $[\alpha]_D - 182^\circ$ ($c = 0.5$); λ_{max} : 240 $m\mu$; $\epsilon = 12720$; ν_{max} : 1040, 1255, 1628, 1672, 1735 cm^{-1} (Nujol); $C_{21}H_{30}O_3$ (330,47) ber. 76,32% C, 9,15% H; gef. 76,31% C, 9,31% H; Ausbeute: 63%.

Die Umsetzung von Verbindung II mit Sulfurylchlorid in Pyridin⁸ ergab das 6-Chlor-17 β -acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (III); Fp.: 199–201°C; $[\alpha]_D - 165^\circ$ ($c = 0.5$); λ_{max} : 254 $m\mu$; $\epsilon = 10750$; ν_{max} : 1260, 1594, 1686, 1725 cm^{-1} ; $C_{21}H_{29}O_3Cl$ (364,89) ber. 69,12% C, 8,01% H, 9,72% Cl; gef. 69,11% C, 8,48% H, 9,68% Cl; Ausbeute: 54%.

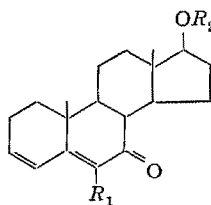
Verseifung von III mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol führte zum 6-Chlor-17 β -hydroxy- Δ^5 -androst-7-on (IV); Fp.: 161–164°C; $[\alpha]_D - 173.5^\circ$ ($c = 1.0$); λ_{max} : 254 $m\mu$; $\epsilon = 10650$; ν_{max} : 1595, 1687, 3610 cm^{-1} ; $C_{19}H_{27}O_3Cl$ (322,86) ber. 70,67% C, 8,43% H, 10,98% Cl; gef. 70,91% C, 8,54% H, 11,73% Cl; Ausbeute: 90,5%.

Durch Oxydation von I mit tert. Butylchromat⁸ entstand das 3 β -Chlor-17 β -acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (V) mit einer Ausbeute von 81%; Fp.: 182–184°C; $[\alpha]_D - 104.5^\circ$ ($c = 1.0$); λ_{max} : 238 $m\mu$; $\epsilon = 13450$; ν_{max} : 1038, 1273, 1640, 1680, 1730 cm^{-1} ; $C_{21}H_{29}O_3Cl$ (364,91) ber. 69,12% C, 8,01% H, 9,71% Cl; gef. 69,12% C, 7,99% H, 9,96% Cl.

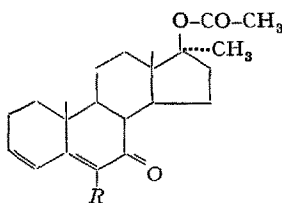
Abspaltung von Chlorwasserstoff aus V mit alkoholischer KOH und anschließende Acetylierung führte zum 17 β -Acetoxy- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-7-on (VI). Dieselbe Verbindung erhält man bei der Abspaltung von Chlorwasserstoff



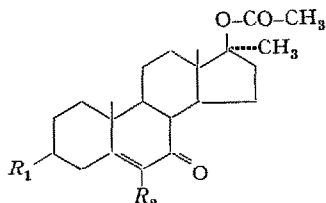
- (I) $R_1: -Cl$; $R_2: -H$;
 $R_3: -H_2$; $R_4: -CO-CH_3$
(II) $R_1: -H$; $R_2: -H$;
 $R_3: -O$; $R_4: -CO-CH_3$
(III) $R_1: -H$; $R_2: -Cl$;
 $R_3: -O$; $R_4: -CO-CH_3$
(IV) $R_1: -H$; $R_2: -Cl$;
 $R_3: -O$; $R_4: -H$
(V) $R_1: -Cl$; $R_2: -H$;
 $R_3: -O$; $R_4: -CO-CH_3$



- (VI) $R_1: -H$; $R_2: -CO-CH_3$
(VII) $R_1: -Cl$; $R_2: -CO-CH_3$
(VIII) $R_1: -Cl$; $R_2: -H$



- (IX) $R: -H$
(X) $R: -Cl$



- (XI) $R_1: -O-CO-CH_3$; $R_2: -H$
(XII) $R_1: -H$; $R_2: -H$
(XIII) $R_1: -H$; $R_2: -Cl$

¹ B. CAMERINO und G. SALA, *Fortschritte der Arzneimittelforschung* (Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1960), vol. 2, p. 71. – A. SCHUBERT, A. STACHOWIAK, D. ONKEN, H. SPECHT, K. BARNIKOL-OETTLER, E. BODE, K. HELLER, W. POHNERT, S. SCHWARZ und R. ZEPER, *Pharmazie* 18, 323 (1963).

² K. YAMAZAKI und I. USHIZAWA, *Proc. Japan. Acad.* 28, 546 (1952); *Chem. Abstr.* 1954, 2737.

³ S. KUWADA und M. MIYASAKA, *Chem. Zbl.* 1938, 1610 (II. Halbj.).

⁴ Alle Fp. sind unkorrigiert. Drehwerte und IR-Spektren in Chloroform, soweit nicht anders vermerkt, UV-Spektren in Methanol. C, H-Analysen wurden von Herrn MARTIN (Institut für organische Chemie der Universität Leipzig) ausgeführt.

⁵ Zur Methodik vgl. R. V. OPPENAUER und W. OBERRAUCH, *An. Assoc. quim. argent.* 37, 246 (1946). – K. HEUSSLER und A. WETTSTEIN, *Helv. chim. Acta* 35, 284 (1952).

⁶ S. KUWADA und K. TUTIHASI, *J. pharmac. Soc. Japan* (Yakugaku-zasshi) 59, 352 (1939); *Chem. Abstr.* 1939, 8209.

⁷ R. E. MARKER, E. L. WITTLE und B. F. TULLAR, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 223 (1940).

⁸ Zur Methodik vgl. DAS 1 142 359; *Chem. Abstr.* 56, 11 665 (1962).