

SUMMARY

Lead tetraacetate treatment of 11α -hydroxy steroids results in the formation of $1,11\alpha$ -oxido derivatives in high yields. The configuration at C-1 in these novel compounds is shown to depend significantly on the structure of rings A and B of their progenitors.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT,
Basel, Pharmazeutische Abteilung, und
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen
Hochschule, Zürich

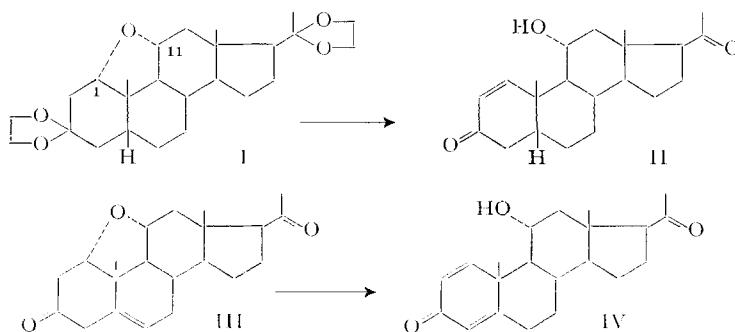
**25. Beziehungen zwischen Protonenresonanzspektrum
und Struktur neuartiger Steroid-Spaltprodukte**

Über Steroide, 176. Mitteilung¹⁾

von R. F. ZÜRCHER und J. KALVODA

(7. XII. 60)

In der vorangehenden Mitteilung¹⁾ wurde die Herstellung von $1,11\alpha$ -Oxido-Verbindungen durch Umsetzung von 11α -Hydroxysteroiden mit Blei(IV)-acetat beschrieben. Die $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-Verbindungen können bei Vorliegen eines geeigneten Substituenten (Oxo- bzw. Äthylendioxy-Gruppierung) am Kohlenstoffatom 3 unter Aufspaltung des Ätherringes in die entsprechenden 1-Dehydro- 11α -hydroxy-Steroide übergeführt werden. So liefert z. B. die saure Hydrolyse¹⁾ von $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-diäthylendioxy- 5β -pregnan (I) das 3,20-Dioxo- 11α -hydroxy- 5β - Δ^1 -pregnen (II). Das $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-Dioxo- Δ^5 -pregnen (III) wird bereits durch Kontakt mit neutralem Aluminiumoxyd zum 1-Dehydro- 11α -hydroxy-progesteron (IV) isomerisiert.



Die in der 5α -Reihe bei der Behandlung der 11α -Hydroxysteroide entstehenden $1\beta,11\alpha$ -Oxido-Verbindungen verhalten sich unter analogen Bedingungen über-

¹⁾ 175. Mitt.: J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. LJ. MIHAJLOVIC, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, Helv. 44, 186 (1961).

raschenderweise vollkommen anders. Wird das Oxido-diketal V mit Aceton-p-Toluolsulfosäure (unter Standardbedingungen der Entketalisierung), mit Eisessig-Natriumacetat¹⁾ in der Wärme oder mit verdünnter Essigsäure bei Raumtemperatur behandelt, so resultiert in allen drei Fällen in praktisch quantitativer Ausbeute eine

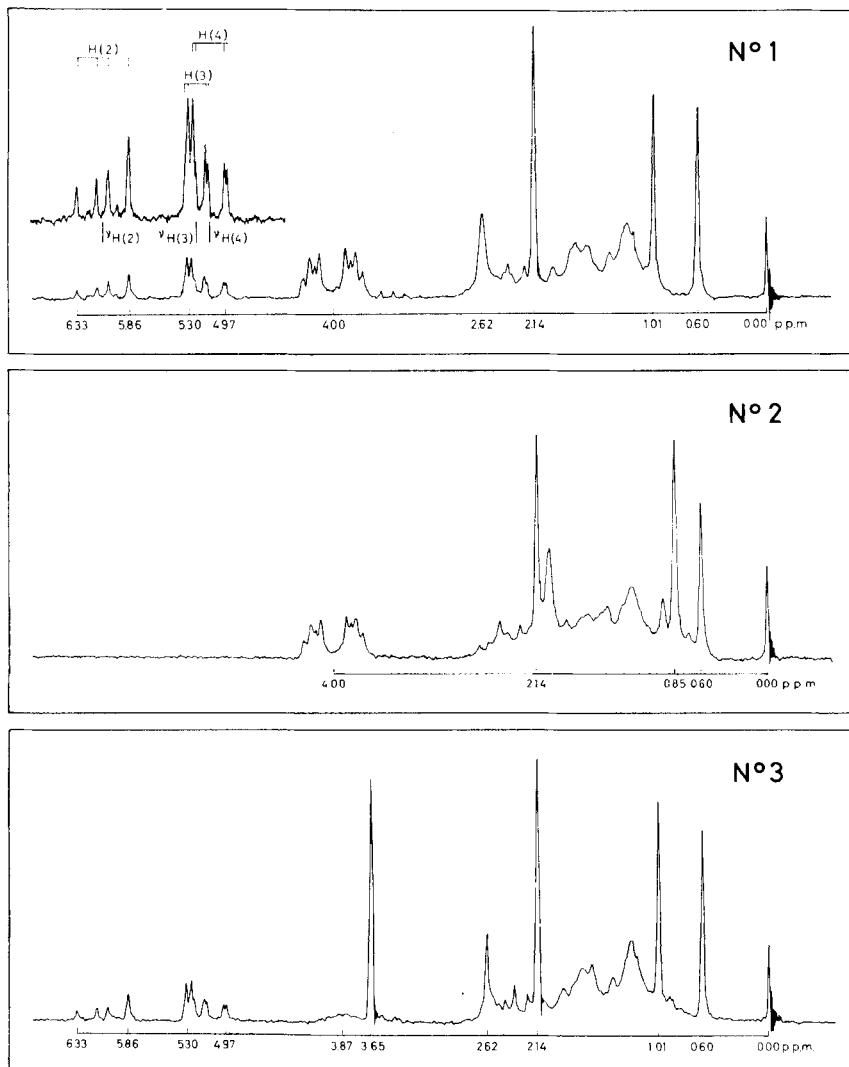
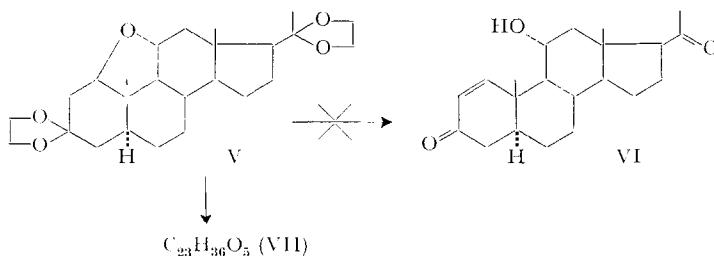


Fig. 1

kristalline Verbindung (VII) der Zusammensetzung $C_{23}H_{36}O_5$, die zwar im IR.-Spektrum deutlich zwei Carbonylgruppen aufweist, sich jedoch von dem erwarteten 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy-5 α - Δ^1 -pregnen (VI) rein formell durch den Mehrgehalt von 1 Mol. Äthylenglykol unterscheidet. Im UV.-Spektrum weist die Verbindung keine selektiven Absorbtionen auf. Die im IR.-Spektrum neben der erwarteten 20-Oxo-

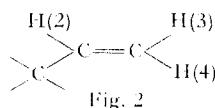
Gruppe bei $5,87 \mu^2)$ auftretende zweite Carbonylabsorption gleicher Intensität bei $5,78 \mu$ könnte zusammen mit einer Absorption bei $8,50 \mu$ von einer Estergruppe herröhren. Eine verhältnismässig starke Bande bei $6,15 \mu$ weist auf eine C=C-Doppelbindung mit polarem Substituenten oder auf eine Vinylgruppe³⁾ hin. Eine intensive Bande bei $2,82 \mu$ muss ein bis zwei Hydroxylgruppen zugeordnet werden. Diese physikalischen Daten schliessen die erwartete Aufspaltung des Oxido-diketals V zum Diketon VI aus.



Eine Struktur, die eine elegante Erklärung der obigen Befunde gestattete, liess sich auf Grund einer sorgfältigen Analyse des Protonenresonanzspektrums der Substanz VII ableiten (s. Fig. 1, Spektrum Nr. 1).

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem modifizierten VARIAN-Spektrographen, Modell V-4302, bei 60 Megahertz und einer Feldstärke von 14100 Gauss aufgenommen. Die Frequenzen wurden nach der Seitenbandmethode⁴⁾ gemessen und durch lineare Interpolation bestimmt. Sie sind für scharfe Signale auf $\pm 0,01$ ppm. (parts per million) genau. Als interne Bezugssubstanz diente 0,5% (v/v) Tetramethylsilan, das zugleich Nullpunkt der ppm.-Skala ist. Die Signale bei *kleinerer* Feldstärke werden *positiv* gezählt. Der Anschluss an die τ -Skala von TIERS⁴⁾ wird nach folgender Gleichung gefunden: Unsere Werte (ppm.) = 10.00- τ (ppm.). Es wurden durchwegs 35 mg Substanz eingewogen. Als Lösungsmittel diente Deuteriochloroform. Die Temperatur betrug 20°.

Aus dem Protonenresonanzspektrum (NMR) ergibt sich folgender Befund: Zwischen 4,97-6,33 ppm. liegt der für die *Vinylgruppe* $\text{RCH}=\text{CH}_2$ typische Bandenkomplex. Ein Vergleich seiner Fläche mit denjenigen der beiden tertiären Methylgruppen (s. u.) ergibt, dass tatsächlich drei Wasserstoffatome daran beteiligt sind. Die Einfachheit dieser Bandengruppe, vor allem der Signale bei tieferem Feld (5,86-6,33 ppm.), weist mit Sicherheit darauf hin, dass die Vinylgruppe an einem *tertiären* Kohlenstoffatom sitzt (Fig. 2).



Andernfalls wäre das Spektrum infolge weiterer Kernspin-Wechselwirkungen in diesem Bereich erheblich stärker aufgespalten, wie z. B. die Spektren der n-Alkene zeigen.

²⁾ Die Spektren wurden in Methylenchlorid mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Modell 221, mit NaCl-Prisma aufgenommen.

³⁾ Die Verbindung reagiert interessanterweise nur äusserst schwach mit Tetranitromethan und ist gegen Osmium(VIII)-oxyd inert.

⁴⁾ G. V. D. TIERS, J. physic. Chemistry 62, 1151 (1958).

Die Vinylprotonensignale können in erster Näherung als Spektrum vom ABX-Typus⁵⁾ analysiert werden. Die H(2)-Signale liegen bei 6,327, 6,136, 6,042, 5,859 ppm., und die H(3)-, H(4)-Signale bei 5,346, 5,325, 5,285, 5,253, 5,160, 5,137, 4,989 und 4,963 ppm. Die Kernspin-Kopplungskonstanten berechnen sich zu $|J_{23}| = 11,6$ Hz, $|J_{24}| = 17,8$ Hz und $|J_{34}| = 1,7$ Hz, wobei J_{23} und J_{24} gleiches Vorzeichen haben. Die theoretischen Frequenzen stimmen gut, die Intensitäten mässig mit den experimentellen Werten überein. Diese Zahlen sind z. B. mit denjenigen für 3,3-Dimethylbuten-(1) zu vergleichen, für die ALEXANDER⁶⁾ 10,8 Hz, 17,5 Hz bzw. 1,4 Hz erhielt, allerdings als Spektrum vom ABC-Typus berechnet. Die chemischen Verschiebungen der Vinylwasserstoffatome H(2), H(3) bzw. H(4) (s. Fig. 2) betragen 6,09, 5,25 bzw. 5,12 ppm. Diese Werte stimmen wiederum sehr gut mit der Modellsubstanz 3,3-Dimethylbuten-(1)⁷⁾ überein.

Die symmetrische Bandengruppe mit dem Mittelpunkt bei 4,00 ppm. röhrt von fünf Protonen her. Die Signalgruppe auf der Seite des höheren Feldes ist etwas intensiver, was darauf hinweist, dass darunter eine flache Bande, die von einem einzelnen Proton stammt, liegen könnte. Die restlichen vier Wasserstoffatome müssen vom A₂B₂-Typus sein⁸⁾, d. h. je zwei Wasserstoffatome sind äquivalent und die chemischen Verschiebungen sind von gleicher Grössenordnung wie die Kopplungskonstanten. Die chemische Verschiebung entspricht derjenigen von Äthylenglykol, doch muss dieses an den beiden O-Atomen ungleich substituiert sein, weil sonst die Nichtäquivalenz der Methylengruppen nicht verständlich wäre.

Das starke Signal bei 2,14 ppm. röhrt von einem Methylketon her und kann den Protonen der 17 β -Acetyl-Seitenkette zugeordnet werden, die durch saure Hydrolyse der 20-Äthylendioxy-Gruppierung in V entstanden ist. Wie bereits das UV.- und IR.-Spektrum zeigten, liegt in VII die erwartete Δ^1 -3-Oxo-Gruppierung nicht vor, die sich eindeutig mit einem zweifachen Dublett im Bereich 7,80–5,90 ppm. manifestieren würde, das den Wasserstoffatomen in Stellung 1 und 2 entspräche.

Die Lage des 18-Methylsignals bei 0,60 ppm. ist charakteristisch für 21-unsubstituierte 11 α -Hydroxy-20-oxo-pregnane⁹⁾. Die Bande bei 1,01 ppm. wird der 19-Methylgruppe zugeordnet. Spektren, die bei verschiedenen Konzentrationen aufgenommen wurden, zeigen, dass das Signal bei ungefähr 2,6 ppm. zwei Hydroxyl-Protonen zuzuschreiben ist.

Unter Berücksichtigung der Struktur des Ausgangsmaterials und der Annahme, dass keine komplexen Umlagerungen des Gerüstes stattgefunden haben, würde eine Konstitutionsformel für VII, welche die folgenden Strukturelemente aufweist, im Einklang mit dem NMR.-Spektrum stehen: Eine 11 α -Hydroxylgruppe, eine Methylketon-Seitenkette am C-17, tertiäre 18- und 19-Methylgruppen und ausserdem eine Estergruppe, eine weitere Hydroxylgruppe, eine frei drehbare Gruppierung vom

⁵⁾ S. z. B. J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER & H. J. BERNSTEIN, High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance, p. 132ff., 1959.

⁶⁾ S. ALEXANDER, J. chem. Physics 28, 358 (1958).

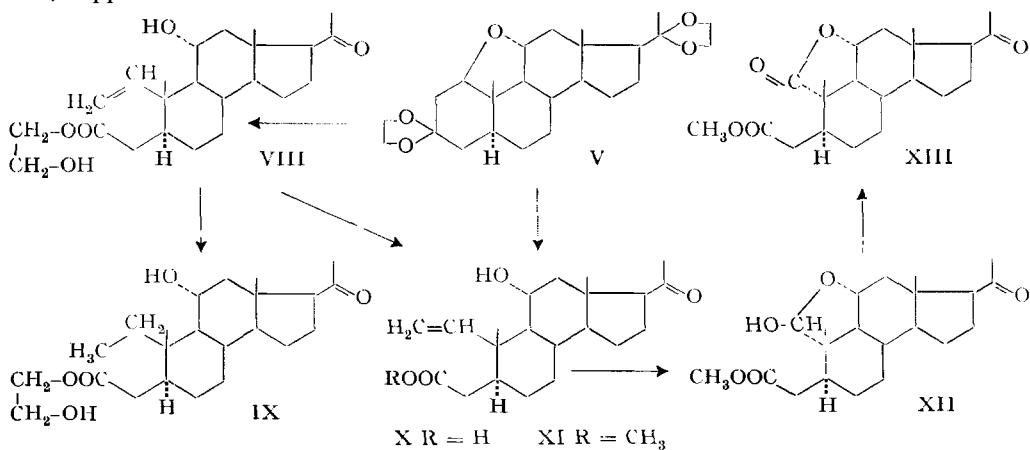
⁷⁾ N. F. CHAMBERLAIN, A Catalogue of the Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Hydrogen in Hydrocarbons and their Derivatives. Humble Oil & Refining Company 1959. Spectrum No. 35. — ALEXANDER⁶⁾ gibt keine absoluten chemischen Verschiebungen an.

⁸⁾ J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER & H. J. BERNSTEIN, loc. cit.⁵⁾, p. 138ff.

⁹⁾ Das Signal des 11-Epimersen läge bei 0,80 ppm. Vgl. dazu: J. N. SHOOLERY & MAX T. ROGERS, J. Amer. chem. Soc. 80, 5121 (1958).

Typus $R_1-O-CH_2-CH_2-OR_2$ ($R_1 \neq R_2$) und eine tertiar gebundene Vinylgruppe. Für die Haftstelle der Vinylgruppe käme als tertäres C-Atom nur das Kohlenstoffatom 10 in Frage¹⁰⁾. Die Doppelbindung müsste dann in einer 2,3-*seco*-Verbindung zwischen C-1 und C-2 zu liegen kommen. Da die Äthylendioxy-Gruppierung am C-20 hydrolysiert wurde, muss als Haftstelle für die unsymmetrisch substituierte Glykolkette in erster Linie das Kohlenstoffatom 3 berücksichtigt werden. Als einzige mögliche Lage für die fünfte Sauerstoff-Funktion, die nach IR.-Spektrum der Carbonylgruppe eines Esters entsprechen sollte, ergibt sich nun zwangsläufig ebenfalls das Kohlenstoffatom 3 und der von R_2 verschiedene Rest R_1 würde ein Wasserstoffatom darstellen. Die allen diesen Anforderungen entsprechende Struktur für die Verbindung VII wird durch die Formel VIII wiedergegeben.

Zur Bestätigung dieser Struktur wurde nun die Verbindung VIII katalytisch hydriert, wobei man die um zwei H-Atome reichere Verbindung IX erhielt. Im IR.-Spektrum des Präparates verschwindet die der C=C-Streckschwingung zugeordnete Absorption bei $6,15 \mu$, und ebenso zwei Banden bei $10,10 \mu$ und $10,85 \mu$, die somit den *out-of-plane*-Schwingungen der Vinylgruppe entsprechen. Das Kernresonanzspektrum (s. Fig. 1, Spektrum Nr. 2) zeigt keine Vinylprotonensignale mehr. Wie erwartet, wandert das 19-Methylsignal nach höherem Feld, nämlich 0,85 ppm., und das 18-Methylsignal erscheint wie im Spektrum Nr. 1 (Verbindung VIII) bei 0,60 ppm.



Im Einklang mit deir Formulierung als Glykolester der 2,3-*seco*-11 α -Hydroxy-20-oxo-5 α - Δ^1 -pregnen-3-säure liess sich VIII unter milden Bedingungen zur kristallinen Säure X verseifen, die mit Diazomethan den Methylester XI lieferte. Die Vinylgruppe der Verbindung XI tritt sowohl im IR.- als auch im NMR.-Spektrum (s. Fig. 1, Spektrum Nr. 3) an den erwarteten Stellen auf. Statt der Glykolester-Bandengruppe mit ihrem charakteristischen A_2B_2 -Spektrum erscheint nun ein scharfes Methylestersignal bei 3,65 ppm., und daneben (bei ca. 3,90 ppm.) wird die vorher verdeckte, flache, dem C-11 β -Proton zugeschriebene Bande sichtbar. Die

¹⁰⁾ Die Entstehung einer unsubstituierten Vinylgruppe am ebenfalls tertären C-Atom 13 wäre wegen der Anwesenheit einer Sauerstoff-Funktion am C-11 des Ausgangsmaterials kaum zu verstehen.

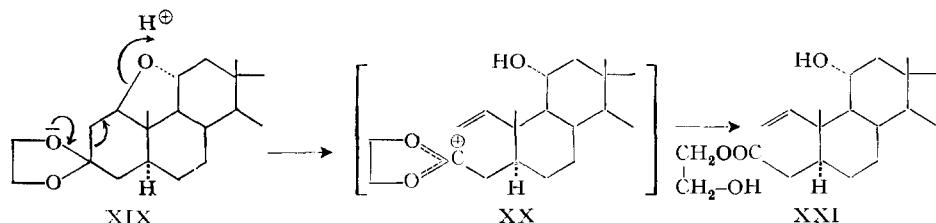
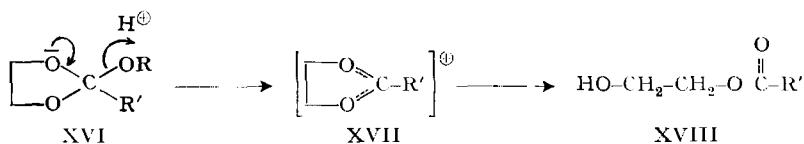
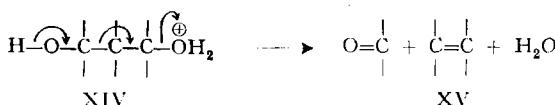
Signale der tertiären Methylgruppen treten an den gleichen Stellen auf wie im Spektrum Nr. 1.

Der gleiche Methylester XI kann vorteilhaft direkt in *einer Stufe* durch Behandlung der Verbindung V mittels Methanol/Schwefelsäure gewonnen werden¹¹⁾.

Einen zusätzlichen Beweis für die gegenseitige Lage der Doppelbindung und der Hydroxylgruppe in VIII und XI lieferte die Ozonolyse der letzteren Verbindung. Das in quantitativer Ausbeute isolierte amorphe Halbacetal XII wurde mit Chrom(VI)-oxyd/Schwefelsäure in Aceton zum entsprechenden Lacton XIII oxydiert. Dieses weist im IR.-Spektrum, seiner Konstitution entsprechend, Absorptionsbanden bei 5,65, 5,77 und 5,88 μ auf.

Der auf den ersten Blick unerwartete Verlauf der Hydrolyse von V findet eine Parallele in der säurekatalysierten Fragmentierung von 1,3-Diolen der allgemeinen Formel XIV¹²⁾, die in Oxo-Verbindungen und Olefine (vgl. XV) zerfallen. In Analogie zur Spaltung von cyclischen Orthoestern¹³⁾ (vgl. XVI) unter dem Einfluss von Säuren zu Glykolestern (XVIII), die über die Zwischenstufe der «Dioxoleniumionen» XVII verlaufen soll, könnte man die Reaktion der Verbindung V zu VIII in gewissem Sinne als die eines «äthylogen»¹⁴⁾ Orthoesters gemäss XIX \rightarrow XX \rightarrow XXI auffassen.

Die naheliegende Frage nach dem Grund für den auffallenden Unterschied im Verhalten von $1\alpha,11\alpha$ -Oxido- 5β - und $1\beta,11\alpha$ -Oxido- 5α -Steroiden ist nur schwer zu



¹¹⁾ Die Verbindung XI könnte über einen primär gebildeten Orthoester entstehen. (Vgl. dazu aber H. MEERWEIN *et al.*¹³⁾.) Eine Entketalisierung zum 3-Keton und nachfolgende Fragmentierung würde auch zu XI führen. (Unter den obigen Reaktionsbedingungen ist der Glykolester VIII beständig und wird nicht in XI übergeführt.)

¹²⁾ Vgl. dazu: J. ENGLISH & F. V. BRUTCHER, J. Amer. chem. Soc. 74, 4279 (1952); H. E. ZIMMERMANN & J. ENGLISH, *ibid.* 76, 2285, 2291, 2294 (1954). Vgl. auch das Beispiel einer basen-induzierten Fragmentierung bei A. ESCHENMOSER & A. FREY, Helv. 35, 1660 (1952).

¹³⁾ H. MEERWEIN, K. BODENBENNER, P. BORNER, F. KUNERT & K. WUNDERLICH, Liebigs Ann. Chem. 632, 38 (1960).

¹⁴⁾ C. A. GROB, Experientia 13, 126 (1957).

beantworten. Die stereoelektrischen Voraussetzungen für die Fragmentierung sollten (vgl. Fig. 3) in beiden Fällen annähernd gleich sein. Möglicherweise sind aber die Unterschiede in den räumlichen Verhältnissen in nächster Umgebung des 1,11-Oxido-Sauerstoffatoms für den Reaktionsverlauf entscheidend. Die β -Seite ist in beiden Fällen durch die zwei angulären Methylgruppen stark gehindert. Bei den 1α -Oxido-Verbindungen wird aber auch die α -Seite durch das in bezug auf den Tetrahydrofuranring α -ständige C-2-Methylen abgeschirmt. Dementsprechend dürfte die die Fragmentierung einleitende Protonierung des Äther-Sauerstoffs bei 1α -Oxido-Steroiden schwieriger sein als bei den 1β -Isomeren. Ob die grösste Spannung in 1β -Äthern die Fragmentierung begünstigt, kann vorderhand nicht entschieden werden.

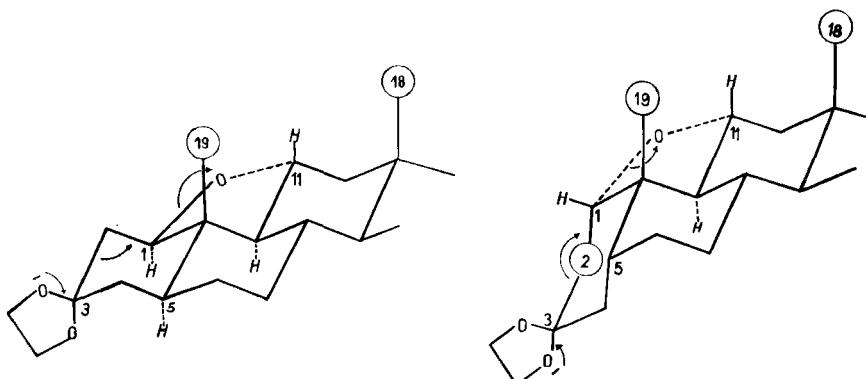


Fig. 3

Experimenteller Teil

Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer offenen Kapillare bestimmt.

Glykolester der 2,3-seco- 11α -Hydroxy-20-oxo- 5α -A¹-pregnen-3-säure (VIII). – a) 150 mg $1\beta,11\alpha$ -Oxido-3,20-diäthylendioxy- 5α -pregnan (V) wurden in 10 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 25 mg p-Toluolsulfosäure 18 Std. bei 20° stehengelassen. Mit einigen Tropfen gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisierte man die Säure und dampfte die Reaktionslösung im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierten 140 mg des Glykolesters VIII vom Smp. 102–104°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Hexan Smp. 105–106°. $[\alpha]_{D}^{27} = +67,0 \pm 1,2^\circ$, $[\alpha]_{565}^{27} = +473,9^\circ$, $[\alpha]_{407}^{27} = +267,5^\circ$, $[\alpha]_{436}^{27} = +193^\circ$, $[\alpha]_{546}^{27} = +85,6^\circ$, $[\alpha]_{578}^{27} = +61,6^\circ$ ($c = 0,824\%$).

$C_{23}H_{36}O_5$ (392,52) Ber. C 70,37 11 9,24% Gef. C 70,46 11 9,12%

b) 50 mg Diketal V wurden mit 2 ml Eisessig und 50 mg krist. Natriumacetat 2 Std. auf 90° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 41 mg eines Rohproduktes vom Smp. 100–103°. Dieses zeigt keine Depression des Misch-Smp. mit dem Glykolester VIII, und sein IR.-Spektrum ist mit demjenigen von VIII vollkommen identisch.

c) Eine Lösung von 3,5 g V in 70 ml Eisessig und 17,5 ml Wasser wurde 80 Min. bei 20° stehengelassen. Die Reaktionslösung engte man anschliessend unter Zugabe von Wasser im Vakuum ein und nahm den Rückstand in Äther auf. Die mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser unter Eiskühlung gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung lieferte nach dem Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum 3,20 g eines kristallinen Rohproduktes. Dieses schmolz nach Umlösen aus Methylenechlorid-Äther-Hexan

konstant bei 105–106° und wurde auf Grund von Misch-Smp. und IR.-Spektrum als Glykolester VIII identifiziert.

Glykolester der 2,3-seco-11α-Hydroxy-20-oxo-5α-pregnan-3-säure (IX). 150 mg der Verbindung VIII, gelöst in 20 ml Feinsprit, wurden unter Zugabe von 50 mg eines Palladium-Kohle-Katalysators (5%) hydriert. Nach vollendet Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff filtrierte man die Lösung vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Das erhaltene kristalline Rohprodukt lieferte nach Umlösen aus Äther-Hexan 130 mg des gesättigten Glykolesters IX, der einen Doppel-Smp. bei 92 und 107–108° aufweist. $[\alpha]_D^{27} = +43,2 \pm 1,8^\circ$ ($c = 0,560\%$).

$C_{23}H_{38}O_5$ (394,53) Ber. C 70,01 H 9,71% Gef. C 69,76 H 9,68%

Methylester der 2,3-seco-11α-Hydroxy-20-oxo-5α-Δ¹-pregnen-3-säure (XI). – a) 1,00 g $1\beta,11\alpha$ -Oxido-3,20-diäthylendioxy-5α-pregn (V) wurde in 10 ml abs. Methanol gelöst und nach Zugabe von 0,04 ml konz. Schwefelsäure 15 Min. bei 20° gerührt. Dann wurden 2 ml Wasser und 0,5 ml Eisessig zugefügt und die Reaktionslösung 10 Min. auf 60° erwärmt. Anschliessend verdünnte man das Reaktionsgemisch mit weiteren 10 ml Wasser und dampfte das Methanol im Vakuum ab. Darauffolgend wurde der Rückstand mit Äther extrahiert, die organische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 856 mg eines langsam kristallisierenden Öls, das, in Benzol gelöst, an Aluminiumoxyd (Akt. II-neutral) chromatographiert wurde. Mit gleichem Lösungsmittel konnten 512 mg des reinen Methylesters XI eluiert werden. Die Verbindung schmilzt nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Hexan bei 110°. $[\alpha]_D^{27} = +77,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,898$).

$C_{22}H_{34}O_4$ (354,52) Ber. C 72,89 H 9,45% Gef. C 72,88 H 9,55%

b) 105 mg Glykolester VIII, gelöst in 15 ml Methanol, wurden nach Zugabe von 100 mg Kaliumhydroxyd und 2 ml Wasser 20 Std. bei 20° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch engte man in Vakuum ein, versetzte mit Wasser und extrahierte mit Methylchlorid. Der mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Extrakt lieferte nach Eindampfen im Vakuum 87 mg der rohen 11α-Hydroxy-20-oxo-5α-Δ¹-pregnen-3-säure (X), die unscharf bei 203–210° schmolz. Zwecks Charakterisierung wurde das Produkt in Methanol-Methylchlorid-Äther-Lösung mit Diazomethan in den entsprechenden Methylester XI übergeführt. Nach zweimaligen Umkristallisieren wies das so erhaltene Präparat einen Smp. von 106–108° auf. Es wurde durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit XI identifiziert.

1,11-Lacton des 2,3-seco-2-nor-11α-Hydroxy-20-oxo-5α-pregnan-1,3-disäure-3-methylesters (XIII). Durch eine Lösung von 200 mg des Esters XI in 30 ml Eisessig wurde während 5 Min. bei 20° ein Sauerstoff-Ozon-Strom (entsprechend 10 Mol. Ozon) durchgeleitet. Nach Zugabe von 1,0 ml Wasserstoffsuperoxyd (20%) erwärmt man zwecks Spaltung der Ozonide das Reaktionsgemisch 20 Min. auf 70°, versetzte mit 50 ml Wasser und dampfte die Lösung im Vakuum bis auf ca. 30 ml ein. Anschliessend wurde diese mit Benzol extrahiert, die organische Schicht nacheinander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 170 mg des amorphen, mit Spuren Lacton XIII ver mengten Halbacetals XII. Das Produkt wurde darauf in 4 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 0,20 ml einer Chrom(VI)-oxyd-Lösung in Schwefelsäure (13,36 g Chrom(VI)-oxyd in 20 ml Wasser gelöst, mit 11,5 ml konz. Schwefelsäure versetzt und auf 50 ml mit Wasser aufgefüllt) 1 Std. bei 0–5° gerührt. Das braun-rote Gemisch versetzte man anschliessend mit einer Lösung von 2,0 g Natriumacetat in 4 ml Wasser und extrahierte mit Benzol. Die mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschene und getrocknete Extraktionslösung lieferte nach Eindampfen im Vakuum 154 mg des kristallinen Lactons XIII. Dieses schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Hexan bei 209–210°. $[\alpha]_D^{25} = +45,9 \pm 1^\circ$ ($c = 0,980$).

$C_{21}H_{30}O_5$ (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,52 H 8,43%

Die IR.-Spektren wurden im physikalischen Laboratorium (Leitung Dr. E. GANZ) aufgenommen.

Die mikroanalytischen Bestimmungen wurden in unserer analytischen Abteilung (Leitung Dr. W. PADOWETZ) ausgeführt. Die Aufnahme der Protonenresonanz-Spektren verdanken wir Herrn E. LÄNGIN.

SUMMARY

Structural formulas VIII and XI for two novel fragmentation products of $1\beta, 11\alpha$ -oxido-3,20-bisethylenedioxy-5 α -pregnane (V) are proposed as a result of a NMR analysis, and confirmed by chemical methods.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung und physikalisches Laboratorium

26. Reduktionen von Ester mit Phenol und Natrium

von W. Enz

(22. IV. 60)

In einer Mitteilung über proteinogene Aminoalkohole und Choline¹⁾ haben wir vor Jahren erwähnt, dass es uns gelungen sei, das Reduktionsverfahren von BOUVEAULT-BLANC zu verbessern, so dass nun auch die Aminoalkohole durch Reduktion von Aminosäureestern leicht zugänglich werden, ohne dass die Aminogruppe vorher geschützt zu werden braucht. Dieses Verfahren, das damals nicht mitgeteilt wurde, besteht in der Reduktion der Ester mit Phenol und Natrium, wobei das Phenol in alkoholischer Lösung zur Anwendung gelangt (im folgenden kurz als Phenolmethode bezeichnet).

Wir haben dieses Reduktionsverfahren auf die Äthyl- oder Methylester der folgenden Säuren angewandt: Önanthsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Phenylessigsäure, Zimtsäure, Hydrozimtsäure, Glycin, Leucin, Tyrosin, Histidin, Tryptophan und einige andere. Zur Beurteilung der Methode wurden die meisten dieser Ester vergleichsweise auch noch nach BOUVEAULT reduziert.

Das Ergebnis lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Die Phenolmethode ist gegen geringe Wassermengen bedeutend weniger empfindlich als die Methode nach BOUVEAULT. So ergaben sich z. B. bei der Reduktion des Phenylessigsäure-äthylesters nach BOUVEAULT Ausbeuten an Phenyläthylalkohol von 70% oder auch nur 24%, je nach der Sorgfalt, mit der das Wasser ausgeschlossen wurde (siehe experimenteller Teil), während mit der Phenolmethode diese Sorgfalt auf die Ausbeute ohne Einfluss war. Reduktionen des Adipinsäure-diäthylesters mit und ohne Phenol bei direktem Zusatz einer kleinen Wassermenge (10% des Estergewichtes) bestätigten die viel geringere Empfindlichkeit der Phenolmethode gegen Wasser: Nach BOUVEAULT betrug die Ausbeute 17% und unter Verwendung von Phenol 58%.

Bei der Reduktion der Ester von Hydrozimtsäure und Penylessigsäure erwies sich neben der Verwendung von Phenol auch noch ein kleiner Zusatz von Chinolin oder Tetrahydrochinolin als günstig, was dann in reproduzierbarer Weise Ausbeuten von 90% ergab, während mit Phenol allein 70–80% erhalten wurden. Bei den übrigen, eingangs erwähnten Estern hingegen erwiesen sich diese Katalysatoren, in allen von uns untersuchten Fällen, nur noch andeutungsweise als günstig.

¹⁾ W. ENZ & H. LEUENBERGER, Helv. 29, 1048 (1946).