

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_{29} 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 Phosphorochlorid in Dimethylanilin ergab 3 β -Chlor-17 β -acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (I); Fp.: 185–188°C (³ 183°C); $[\alpha]_D^{20} - 55.5^\circ$ ($c = 1.0$); 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%.

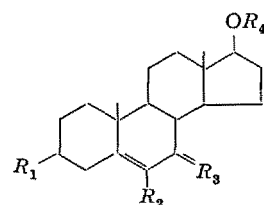
Reduktive Entfernung des Halogens von I mit Natrium in *n*-Amylalkohol und nachfolgende Acetylierung führte zu 17 β -Acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (II); Fp.: 215–216°C (⁶ 212–213°C, ⁷ 215–217°C); $[\alpha]_D^{20} - 182^\circ$ ($c = 0.5$); λ_{max} : 240 μ ; $\epsilon = 12720$; ν_{max} : 1040, 1255, 1628, 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; $[\alpha]_D^{20} - 165^\circ$ ($c = 0.5$); λ_{max} : 254 μ ; $\epsilon = 10750$; 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%.

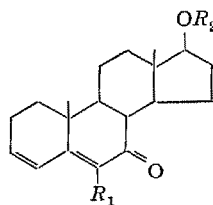
Verseifung von III mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol führte zum 6-Chlor-17 β -hydroxy- Δ^5 -androst-7-on (IV); Fp.: 161–164°C; $[\alpha]_D^{20} - 173.5^\circ$ ($c = 1.0$); λ_{max} : 254 μ ; $\epsilon = 10650$; ν_{max} : 1595, 1687, 3610 cm^{-1} ; $C_{19}H_{27}O_2Cl$ (322,86) ber. 70,67% C, 8,43% H, 10,98% Cl; gef. 70,91% C, 8,54% H, 11,73% Cl; Ausbeute: 90,5%.

Durch Oxydation von I mit tert. Butylchromat⁵ entstand das 3 β -Chlor-17 β -acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (V) mit einer Ausbeute von 81%; Fp.: 182–184°C; $[\alpha]_D^{20} - 104.5^\circ$ ($c = 1.0$); λ_{max} : 238 μ ; $\epsilon = 13450$; 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.

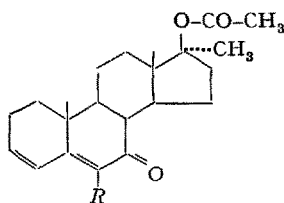
Abspaltung von Chlorwasserstoff aus V mit alkoholischer KOH und anschließende Acetylierung führte zum 17 β -Acetoxy- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-7-on (VI). Dieselbe Verbindung erhält man bei der Abspaltung von Chlorwasserstoff



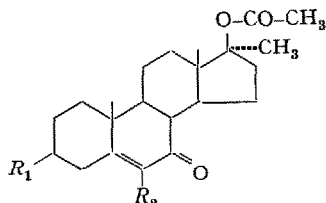
- (I) $R_1: -Cl$; $R_2: -H$;
 $R_3: =H_2$; $R_4: -CO-CH_3$
(II) $R_1: -H$; $R_2: -H$;
 $R_3: =O$; $R_4: -CO-CH_3$
(III) $R_1: -H$; $R_2: -Cl$;
 $R_3: =O$; $R_4: -CO-CH_3$
(IV) $R_1: -H$; $R_2: -Cl$;
 $R_3: =O$; $R_4: -H$
(V) $R_1: -Cl$; $R_2: -H$;
 $R_3: =O$; $R_4: -CO-CH_3$



- (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. ZEPTER, *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. chim. 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 I 142 359; *Chem. Abstr.* 56, 11665 (1962).

aus III nach HOLYSZ⁹. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Tatsache, dass 4-Chlor- Δ^4 -3-ketosteroider unter gleichen Bedingungen in 4-Chlor- Δ^4 ,⁶-3-ketosteroider umgewandelt werden, und ist demzufolge ein Beweis für die Konstanz von III.

Die Chlorierung von Verbindung VI mit Sulfurylchlorid in Pyridin⁸ ergab 6-Chlor-17 β -acetoxy- Δ^3 ,⁵-androstadien-7-on (VII); Fp.: 171–173°C; $[\alpha]_D$: –381,4° ($c=1,0$); λ_{max} : 292 m μ ; $\epsilon=19400$; ν_{max} : 1028, 1280, 1571, 1628, 1684, 1730 cm⁻¹; C₂₁H₂₇O₃Cl (362,90) ber. 69,50% C, 7,50% H, 9,77% Cl; gef. 69,15% C, 7,72% H, 10,15% Cl; Ausbeute: 69,7%.

Verseifung von VII mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol ergab 6-Chlor-17 β -hydroxy- Δ^3 ,⁵-androstadien-7-on (VIII); Fp.: 172–174°C; $[\alpha]_D$: –391,7° ($c=1,0$); λ_{max} : 292 m μ ; $\epsilon=18800$; ν_{max} : 1570, 1622, 1680, 3615 cm⁻¹; C₁₆H₂₅O₃Cl (320,87) ber. 71,12% C, 7,85% H, 11,05% Cl; gef. 71,49% C, 7,55% H, 11,14% Cl; Ausbeute: 87,3%.

Zur Darstellung von 6-Chlor-17 α -methyl-17 β -acetoxy- Δ^3 ,⁵-androstadien-7-on (X) und 6-Chlor-17 α -methyl-17 β -acetoxy- Δ^5 -androsten-7-on (XIII) gingen wir vom 17 α -Methyl-3 β ,17 β -diacetoxy- Δ^5 -androsten-7-on¹⁰ (XI) aus.

Abspaltung der 3-Acetoxygruppe aus XI mit äthanolischer Salzsäure ergab 17 α -Methyl-17 β -acetoxy- Δ^3 ,⁵-androstadien-7-on (IX); Fp.: 143–145°C (¹⁰ 140–141°C); $[\alpha]_D$: –344,1° ($c=1,0$), (¹⁰ –350 \pm 1,5°); λ_{max} : 280 m μ ; $\epsilon=22800$ (¹⁰ λ_{max} : 280 m μ , $\epsilon=21090$); ν_{max} : 1278, 1597, 1628, 1658, 1725 cm⁻¹; C₂₂H₃₀O₃ (342,50) ber. 77,15% C, 8,83% H; gef. 77,05% C, 8,79% H; Ausbeute: 61,5%.

Aus dieser Verbindung wurde durch Chlorierung mit Sulfurylchlorid in Pyridin⁸ 6-Chlor-17 α -methyl-17 β -acetoxy- Δ^3 ,⁵-androstadien-7-on (X) erhalten; Fp.: 154–157°C; $[\alpha]_D$: –338° ($c=1,0$); λ_{max} : 292 m μ ; $\epsilon=18850$; ν_{max} : 1278, 1570, 1623, 1682, 1730 cm⁻¹; C₂₂H₂₈O₃Cl (376,93) ber. 70,10% C, 7,75% H, 9,41% Cl; gef. 69,89% C, 7,57% H, 9,72% Cl; Ausbeute: 70,5%.

Die katalytische Hydrierung von IX mit Palladium auf CaCO₃ unter Normaldruck in Methanol lieferte 17 α -Methyl-17 β -acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (XII) in einer Ausbeute von 91,5%; Fp.: 177–179°C; $[\alpha]_D$: –160,4° ($c=0,5$); λ_{max} : 238 m μ ; $\epsilon=12850$; ν_{max} : 1280, 1632, 1670, 1729 cm⁻¹; C₂₂H₃₂O₃ (344,50) ber. 76,70% C, 9,36% H; gef. 76,63% C, 8,99% H.

Die Umsetzung von XII mit Sulfurylchlorid in Pyridin⁸ führte zum 6-Chlor-17 α -methyl-17 β -acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (XIII); Fp.: 139–142°C; $[\alpha]_D$: –158,3° ($c=0,5$); λ_{max} : 254 m μ ; $\epsilon=12760$; ν_{max} : 1278, 1599, 1692, 1730 cm⁻¹; C₂₂H₃₁O₃Cl (378,95) ber. 69,72% C, 8,25% H, 9,35% Cl; gef. 69,96% C, 8,35% H, 9,73% Cl; Ausbeute: 74,2%.

Die Verbindungen III, IV, V, VII, VIII, X, XII und XIII sind unseres Wissens noch nicht beschrieben. Über die pharmakologischen Eigenschaften von III, VII, X und XIII wird an anderer Stelle berichtet.

Summary. 6-Chloro-17 β -acetoxy-5-androst-7-one and some of its derivatives have been prepared from Δ^5 -steroids by a synthesis involving elimination of the substituent from position 3, introduction of a 7-keto group by allyloxydation and chlorination of the resulting compound with sulphuryl chloride.

H. J. SIEMANN,
W. POHNERT und S. SCHWARZ

Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm,
Jena (DDR), 3. Dezember 1963.

⁸ R. P. HOLYSZ, J. Amer. chem. Soc. 75, 4432 (1953).

¹⁰ V. SCHWARZ, Coll. Czech. chem. Commun. 26, 1958 (1961).

¹¹ Wir danken Herrn Dr. K. HELLER (Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm) für Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren.

Zur Biosynthese des Plumierids

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von stark sauerstoffhaltigen terpenoiden Pflanzenstoffen, wie Asperuloid¹, Aucubin², Catalposid³, Genipin⁴, Loganin⁵ und Verbenalin⁶ konstitutionell geklärt. Diese Stoffe leiten sich strukturell vom Iridodial^{7,8} ab. Ein zusätzliches Strukturelement enthalten Plumierid (I)⁹, Fulvoplumierin¹⁰ und die Plumericine¹¹.

Im folgenden berichten wir über Versuche zur Biosynthese des Plumierids (I) mit Essigsäure-1-¹⁴C und Mevalonsäure-2-¹⁴C als Vorläufer.

Experimentelles. Blätter von *Plumiera acutifolia* (Apocynaceae) wurden im Licht in eine wässrige Lösung vom Natriumacetat-1-¹⁴C bzw. Natriummevalonat-2-¹⁴C gestellt. Nach der Aufnahme dieser Lösungen wurde 0,1-prozentige wässrige Glucoselösung zugesetzt. Nach 5 Tagen hat man aus den Blättern das Plumierid isoliert und durch Chromatographie und Umkristallisation bis zur konstanten Aktivität gereinigt. 1,03% bzw. 0,13% der zugesetzten Aktivität sind im Glucosid wiedergefunden worden. Die mit inaktivem Material verdünnten radioaktiven Präparate wurden den im Formelschema aufgeführten Abbaureaktionen unterzogen (vgl. ⁹). Die Abbauprodukte wurden chromatographisch gereinigt und dünnschichtchromatographisch auf ihre Einheitlichkeit

überprüft. Die erhaltenen, einfachen Mono- und Dicarbonsäuren wurden als *p*-Bromphenacyl- bzw. Di-*p*-bromphenacylester isoliert und gereinigt. Die ¹⁴C-Aktivitäten

¹ J. GRIMSHAW, Chem. and Ind. 1961, 403. – L. H. BRIGGS, B. F. CAIN, P. W. LE QUESNE und J. N. SHOOLERY, Tetrahedron Letters 1963, 69.

² W. HAEGELE, F. KAPLAN und H. SCHMID, Tetrahedron Letters 1961, 110. – S. FUJISE, H. OBARA und H. UDA, Chem. and Ind. 1960, 289. – J. GRIMSHAW und H. R. JUNEJA, Chem. and Ind. 1960, 656.

³ J. M. BOBBITT, D. W. SPITTLE, S. MAHBOOB, W. VON PHILIPSBORN und H. SCHMID, Tetrahedron Letters 1962, 321.

⁴ C. DJERASSI, T. NAKANO, A. N. JAMES, L. H. ZALKOW, E. J. EISENBRAUN und J. N. SHOOLERY, J. org. Chem. 26, 1192 (1961).

⁵ K. SHETH, E. RAMSTAD und J. WOLINSKY, Tetrahedron Letters 1961, 394.

⁶ G. BÜCHI und R. E. MANNING, Tetrahedron Letters 26, 5 (1960).

⁷ G. W. K. CAVILL, D. L. FORD und H. D. LOCKSLEY, Austr. J. Chem. 9, 288 (1956).

⁸ G. W. K. CAVILL und D. L. FORD, Austr. J. Chem. 13, 296 (1960) und weitere dort zitierte Arbeiten.

⁹ O. HALPERN und H. SCHMID, Helv. chim. Acta 41, 1109 (1958).

¹⁰ H. SCHMID und W. BENCZE, Helv. chim. Acta 36, 205, 1468 (1953). – G. ALBERS-SCHÖNBERG, W. VON PHILIPSBORN, L. M. JACKMAN und H. SCHMID, Helv. chim. Acta 45, 1406 (1962).

¹¹ G. ALBERS-SCHÖNBERG und H. SCHMID, Helv. chim. Acta 44, 1447 (1961).