



**Totalsynthese von 3-Hydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on
und dessen 18-Oxo-derivat^{*1,*2}**

Im Zusammenhang mit der Totalsynthese der hydroaromatischen Steroide¹⁾ wurde auch diejenige der östrogenen Steroide untersucht. Tricyclisches Keton (I)²⁾ wurde mit 5-Brompentan-2-on-Äthylenketal (II), das durch die Ketalisierung des entsprechenden Bromketons³⁾ mit Äthylenglykol leicht erhältlich war, mittels Natriumhydrids in siedendem Toluol kondensiert. Das in 83-proz. Ausbeute erhaltene ölige Produkt (III) (das tautomere Gemisch der $\Delta^{8(9)}$ - und $\Delta^{8(14)}$ -Verbindungen) wurde dann einer Reihe von Operationen, nämlich der Reduktion mit Lithium und Äthanol in flüssigem Ammoniak, der Oxydation mit Chromsäure-Pyridin-Komplex, der Ketalabspaltung mit verd. Salzsäure in Aceton und dann der Cyclisierung mit Natriummethylat in siedendem Methanol und Dioxan unterworfen, wobei die intermediär entstandenen Zwischenprodukte nicht isoliert wurden. Die Chromatographie des rohen Cyclisierungsproduktes an Florisil ergab das gewünschte tetracyclische Keton (V) und das nicht cyclisierte ölige Diketon (IV) in einer Ausbeute von 22% bzw. von 26% bezogen auf (III). Das letztere (IV) wurde durch den erneuten Ringschluß leicht in das erstere (V) übergeführt. ((II) : Sdp₁₅ 92~95°, (III) : Sdp_{0.08} 222~224°, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ) : 272(13,320). (IV) : Öliges Produkt, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ) : 270~273 (3,420), 286 (2,920). (V) : Schmp.^{*3} 111.5~113.5°. Gef. : C, 81.54; H, 8.21. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ) : 224 (9,550), 285 (13,990). IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ : 1675, 1643, 1613, 1578, 1503. Semicarbazon: Schmp. 207~209°).

Die neulich von uns entwickelte Methode,^{4,5)} die eine glatte Einführung der angularen C-Substituenten in das kondensierte sechs-gliedrige Ringsystem ergab, wurde nun auf das α,β -ungesättigte Keton (V) angewandt und, wie aus den unten erwähnten Ergebnissen zu erkennen ist, erwies sich diese Methode für das derartig kondensierte System mit dem fünf- und sechs-gliedrigen Ring, wie (V), als brauchbar, wobei die Carbonylgruppe auf der Seitenkette liegt.

(V) wurde nämlich mit 2 Molen Kaliumcyanid und 1.5 Molen Ammoniumchlorid in Dimethylformamid bei 100° umgesetzt. Nach den wiederholten Chromatographien des Produktes an Alumina wurden erwartungsgemäß zwei epimere Additionsprodukte, (VI) und (VII), erhalten. Wegen der Schwierigkeiten bei der Trennung wurde das rohe Produkt der oben genannten Reaktion sofort mit Äthylenglykol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol ketalisiert und die Chromatographie des kristallinischen rohen Produktes an Alumina ergab zwei epimere Cyanketale, (VIII) und (IX), in einer Ausbeute von 22% bzw. von 57%, bezogen auf (V), von denen jedes einzeln aus dem entsprechenden Cyanketon (VI) bzw. (VII) durch die Ketalisierung abgeleitet wurde. Die Ermittlung der räumlichen Konfiguration der Cyangruppe sowie der Seitenkette in (VII) oder (IX) ist im Gange ((VI) : Schmp. 196~199°. Gef. : C, 77.98; H, 7.79; N, 4.32. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ : 2446, 1714, 1611, 1578, 1500. (VII) : Schmp. 162~165°. Gef. : C, 77.71; H, 7.84; N, 4.42. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ : 2226, 1716, 1613, 1579, 1500. (VIII) : Schmp. 176~178°. Gef. : C, 75.24; H, 8.10; N, 3.85. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ :

*1 XI. Mitt. "Totalsynthetische Untersuchungen an Steroiden".

*2 X. Mitt. W. Nagata, T. Terasawa, S. Hirai, K. Takeda : Tetrahedron, im Druck.

*3 Alle Schmp. wurden auf einem Kofler-Block "Monoskop" (Hans Bock Co., Frankfurt am Main, Deutschland) bestimmt und korrigiert.

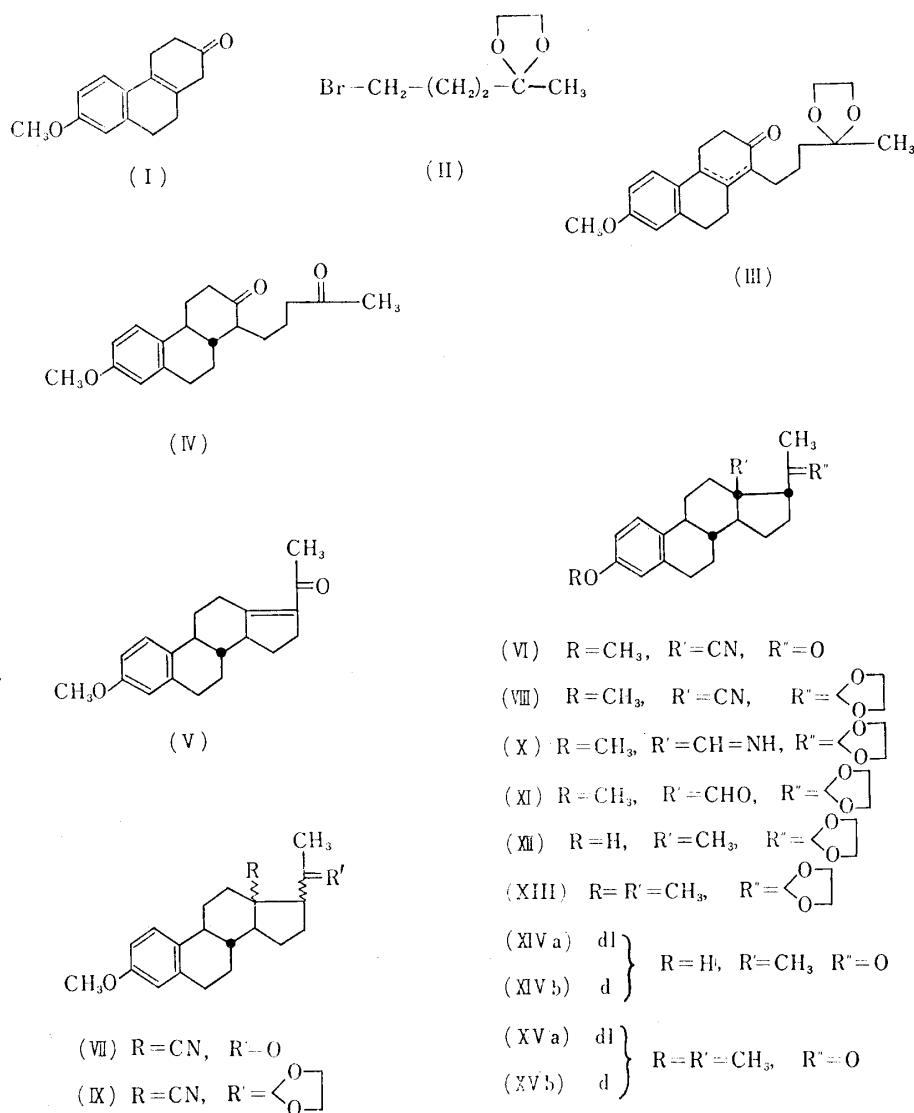
1) I. Mitt. W. Nagata, T. Terasawa, S. Hirai, K. Takeda : Tetrahedron Letters, **17**, 27 (1960).

2) Dissertation von W. S. Worrall, Harvard University, 1949; IV. Mitt. W. Nagata, S. Hirai, T. Terasawa, I. Kikkawa, K. Takeda : Dieses Bulletin, im Druck.

3) T. Bacchetti : Gazz. chim. ital., **83**, 1037 (1953) (C. A., **49**, 8288 (1955)).

4) W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki, K. Takeda : Ann., im Druck.

5) VIII und IX. Mitt. W. Nagata : Tetrahedron, im Druck.



Schema 1.

2213, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$, 1580, 1500. (IX): Schmp. 147~150°. Gef.: C, 75.23; H, 7.93; N, 3.76. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 2220, 1613, 1580, 1501.

Die energische Reduktion von (VIII) mit überschüssigem Lithiumaluminium-Hydrid in siedendem Tetrahydrofuran ergab das Imid (X) in guter Ausbeute, das durch kurzes Kochen mit verd. Natronlauge in Methanol im N_2 -Atmosphäre glatt in das 18-Oxosteroid (XI) verseift wurde. Hierbei erhielt man das Imid (X), wegen dessen Empfindlichkeit gegen Alkali aber nicht im ganz reinen, sondern im mit dem 18-Oxokörper (XI) ein bisschen verunreinigten Zustand ((X): Schmp. 136~142°. Gef.: C, 75.12; H, 8.39; N, 3.04. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 3260, 1629, 1609, 1580, 1500. (XI): Schmp. 162~166°. Gef.: C, 74.56; H, 8.04. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 2780, 1710, 1611, 1577, 1497). 18-Oxo-steroid (XI) oder das Gemisch von (X) und (XI) wurde einer Huang-Minlon'schen Reduktion unterworfen, woraus nach der Alumina-chromatographischen Trennung das gewünschte Produkt (XIII) und sein entmethylierter Körper (XII) in guter Gesamtausbeute erhalten wurde. (XII) und (XIII) verwandelten sich schließlich durch Ketalabspaltung mit verd. Essigsäure in die entsprechenden Endprodukte (XIVa) bzw. (XVa). Das entmethylierte Produkt (XIVa) ging ferner bei der Behandlung mit Dimethylsulfat und 50-proz. Kaliumhydroxid in den Methyläther (XVa) über.

Das somit dargestellte *rac*-3-Hydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on (XIVa) und sein Methyläther (XVa) wurden einzeln mit den entsprechenden natürlichen Stoffen (XIVb) bzw. (XVb) verglichen, die in Anlehnung an die Angaben von Mills, *et al.*⁶⁾ und von Djerassi, *et al.*⁷⁾ aus Östron hergestellt wurden. Die IR-Spektren der beiden *rac*-Steroide in Lösung waren mit denjenigen der entsprechenden natürlichen Steroide in allen Einzelheiten identisch. Die UV-Spektren waren ebenfalls gleich. Ferner ergaben racemisches und natürliches 3-Hydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-on (XIVa) bzw. (XIVb) auf Papier in einem Lösungsmittelsystem von Cyclohexan-Benzol-Methanol-Wasser (3:7:5:5) den gleichen Rf-Wert 0.865. ((XII): Schmp. 208~212°. Gef.: C, 77.22; H, 8.80. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3615, 1613, 1588, 1500. (XIII): Schmp. 112~113°. Gef.: C, 77.64; H, 9.09. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1611, 1578, 1500. (XIVa): Schmp. 227~229°. Gef.: C, 79.87; H, 8.67. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (ϵ): 281 (2,070), 287 (1,850), IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3610, 3360 (breit), 1699, 1611, 1587, 1502. (XIVb): Schmp. 246~248° (Lit.⁶⁾ 247~249°. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (ϵ): 281 (2,060), 287 (1,880). IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3610, 3360 (breit), 1697, 1610, 1585, 1500. (XVa): Schmp. 139~140°. Gef.: C, 80.66; H, 9.05. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (ϵ): 279 (2,070), 287 (1,930). IR ν_{\max} cm^{-1} : 1700, 1611, 1578, 1501 (3.38 mg in 0.2 cc CH_2Cl_2). (XVb): Schmp. 134~136° (Lit.⁷⁾ 134~136°. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (ϵ): 279 (2,050), 287 (1,920). IR ν_{\max} cm^{-1} : 1701, 1612, 1579, 1502 (3.57 mg in 0.2 cc CH_2Cl_2).

Da keine Epimerisierung während der Huang-Minlon'schen Reduktion möglich ist, besitzt die 18-Oxoverbindung (XI) offenbar die richtige räumliche Konfiguration des Steroides. Dies bedeutet daher, daß damit die erstmalige Synthese des biologisch interessanten 18-oxygenierten Steroides der Östrogen-Reihe⁸⁾ gelungen ist.

Forschungslaboratorium,
Shionogi & Co., Ltd.,
Amagasaki, Hyogo-ken.

Wataru Nagata (永田 亘)
Ikuro Kikkawa (橘川 郁男)
Ken'ichi Takeda (武田 健一)

den 25. Oktober 1960.

- 6) J. S. Mills, H. J. Ringold, C. Djerassi: *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6118 (1958).
7) C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Iriarte, J. Berlin, J. Romo: *Ibid.*, **73**, 1523 (1951).
8) vgl. K. H. Loke, G. F. Marrian, E. J. D. Watson: *Biochem. J.*, **71**, 43 (1959).

UDC 547.944.6



Synthesis of Colchicine

Synthesis of *dl*-Demethoxydeoxy-hexahydrocolchicine

Boekelheide and others¹⁾ synthesized 9,10,11-trimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5*H*-di-benzo[*a,c*]cycloheptatrien-5-one (II) and the method he used was not applicable for the preparation of 1,2,3-trimethoxy-5,6,7,8,9,10,11,12-octahydrobenzo[*a*]heptalen-7-one (III). This compound (III) was prepared in this laboratory recently by modifying the reaction procedure.

Pechmann condensation of 1-O-methylpyrogallol and ethyl 2-oxocycloheptanecarboxylate afforded 3-methoxy-4-hydroxy-6,7,8,9,10,11-hexahydrobenzo[*b*]cyclohepta[*d*]pyran-6-one (IV), m.p. 176.5° (*Anal. Calcd.* for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 69.21; H, 6.20. Found: C, 69.17; H, 6.21. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$): 258~264 (3.96), 320 (4.17). IR $\lambda_{\max}^{\text{Nujol}}$ μ : 3.00, 5.92). (IV) was allylated to the 4-allyloxy compound (V), m.p. 65° (*Anal. Calcd.* for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 71.98; H, 6.71. Found: C, 71.69; H, 6.91) and its Claisen rearrangement gave 1-allyl-3-methoxy-4-hydroxy-6,7,8,9,10,11-hexahydrobenzo[*b*]cyclohepta[*d*]pyran-6-one (VI), m.p. 166° (*Anal. Calcd.* for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 71.98; H, 6.71. Found: C, 71.91; H, 6.91). (VI) was isomerized to the

- 1) V. Boekelheide, F. C. Pennington: *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1558 (1952).