

C etwas tief, entsprechend dem Amingehalt von 97,5% statt 100%, d.h. der Co^{II} -Komplex enthält die höhere Wertigkeitsstufe nur in Spuren.

Die Mikroanalysen verdanken wir unseren mikroanalytischen Laboratorien unter Leitung von Dr. W. PADOWETZ, die Spektren den Herren Dr. H. J. POSCHET und H. SEITZINGER. Herrn Dr. E. HATZ sei für die Hilfe bei der Ausarbeitung chelatometrischer Titrationsen, Herrn M. BAUMANN für die Ausführung der Experimente gedankt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. BAUMANN & H. R. HENSEL, «Metallkomplexfarbstoffe» in «Fortschritte der Chemischen Forschung» 7, 685 (1967); H. ZOLLINGER, «Die Chemie der Azofarbstoffe», Birkhäuser, Basel 1958, S. 186, 189, 225; H. PFITZNER, Angew. Chem. 62, 244 (1950); J. C. BAILAR, «The Chemistry of the Coordination Compounds», Reinhold Publishing Corporation, New York 1956, S. 765/766.
- [2] H. PFITZNER, Die komplexen Metallverbindungen unsulfierter Azofarbstoffe, in Publication Board Report 84973, S. 4984–4995 (herausgegeben durch das US.-Department of Commerce, Office of Technical Services).
- [3] J. C. BAILAR, *loc. cit.* [1] und J. Amer. chem. Soc. 67, 176 (1945).
- [4] S. FALLAB, *Chimia* 19, 463 (1965).
- [5] R. G. YALMAN, J. physic. Chemistry 65, 556 (1961).
- [6] BASF, Österr. Pat. 255607.

194. Selektive Reduktion der 1,2-Doppelbindung in $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroiden

Über Steroide, 213. Mitteilung¹⁾

von P. Wieland und G. Anner

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel, Schweiz

(5. IX. 68)

Summary. A new method for the selective reduction of the 1,2-double bond in $\Delta^{1,4}$ -3-oxosteroids is described.

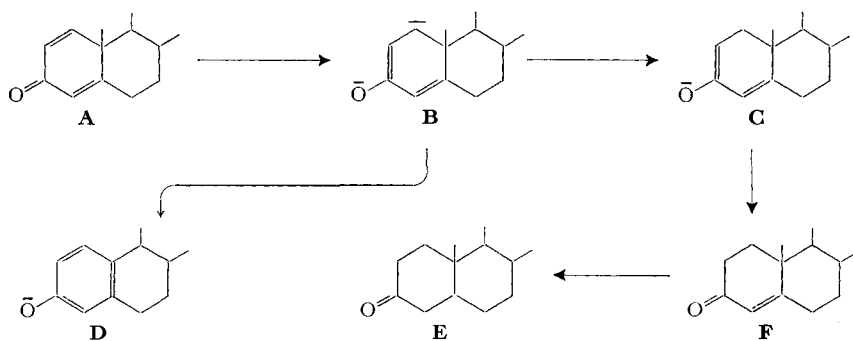
Für synthetische Zwecke benötigten wir das 11α -Hydroxy-progesteron-20-monoketal III b, für dessen Herstellung jedoch eine partielle Ketalisierung des entsprechenden 3,20-Diketons kaum in Frage kam. Es ist zwar in der Literatur [2] eine Überführung von Progesteron in sein 20-Monoketal beschrieben, doch ist die Isolierung von Reinsubstanz bei gleichzeitig unbefriedigender Ausbeute mit einem hohen Arbeitsaufwand verbunden. Da $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroide unter den üblichen Ketalisierungsbedingungen unverändert bleiben, war es naheliegend, das bekannte und leicht zugängliche 11α -Acetoxy-1-dehydro-progesteron (I) [3] in sein Monoketal II a überzuführen und in letzterem selektiv die 1,2-Doppelbindung wieder abzusättigen²⁾. Eine der attraktiv-

¹⁾ 212. Mitteilung: [1]

²⁾ Einer einheitlich verlaufenden Überführung von $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroiden in die entsprechenden Δ^4 -3-Ketone kommt allgemein eine grosse Bedeutung zu, da sich 3-Oxo-5 α -Steroide durch Dihalogenierung und anschliessende Halogenwasserstoffabspaltung in guter Ausbeute zu den $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroiden dehydrieren lassen. Die direkte Einführung der 4,5-Doppelbindung in gesättigte 3-Oxo-Steroide verläuft jedoch nur in der 5 β -Reihe mit befriedigender Ausbeute.

sten publizierten Methoden zur Überführung von $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroiden in die entsprechenden Δ^4 -3-Ketone besteht in der katalytischen Hydrierung in homogener Phase unter Verwendung von Tris-triphenylphosphin-Rhodiumchlorid als Katalysator [4]. Zu unserer Überraschung mussten wir jedoch feststellen, dass die Hydrierung des Dienons IIa unter den genannten Bedingungen nach Aufnahme der für die Absättigung der 1,2-Doppelbindung benötigten Menge Wasserstoff nicht zum Stillstand kam³⁾. Wurde versucht die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Moläquivalent Wasserstoff zu unterbrechen, so gelangten wir zu einem Gemisch von IIa, IIIa und dessen 4,5-Dihydroverbindung.

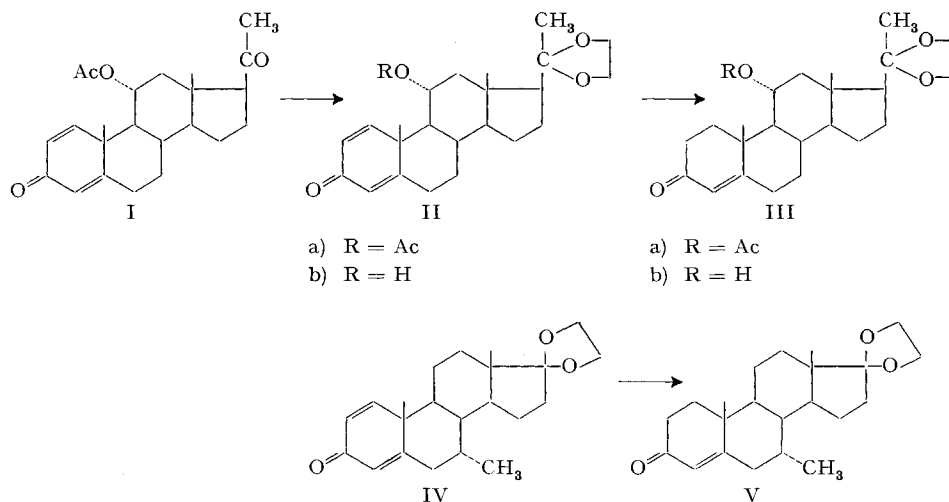
Eine öfters verwendete Methode zur Reduktion der 1,2-Doppelbindung in $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroiden besteht in deren Behandlung mit Lithium in flüssigem Ammoniak. Auch bei Einhaltung genau definierter Reaktionsbedingungen ist eine teilweise Überreduktion nicht zu vermeiden (vgl. z. B. [6]). Der Grund für diese Überreduktion liegt darin, dass das aus dem Dienon A primär gebildete Dianion B vom Ammoniak rasch zu C protoniert wird. Durch eine weitere Protonierung und anschliessende Ketonisierung entsteht die Δ^4 -3-Oxo-Verbindung F, die dann in bekannter Weise zum unerwünschten Nebenprodukt E reduziert wird. Nun sollte man erwarten, dass in einem aprotischen Lösungsmittel diese Überreduktion vermieden werden könnte.



Wie von DRYDEN *et al.* [7] vor einiger Zeit beschrieben wurde, lassen sich $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroide vom Typus A durch Behandlung mit aus Lithium und polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in einem aprotischen Lösungsmittel gebildeten Radikal-Anionen zu Phenolen vom Typus D aromatisieren. Als Zwischenprodukte werden auch hier Dianionen vom Typus B angenommen, die dann weiter unter Abspaltung von Methyllithium in die Phenole D übergehen. Da letztere Reaktion erst beim Erwärmen eintritt, stellten wir uns die Frage, ob es nicht möglich sei, den Reaktionsverlauf bei tiefer Temperatur auf der Stufe der Dianionen B aufzuhalten und so nach Aufarbeitung zu den Δ^4 -3-Ketonen F zu gelangen.

Um dies abzuklären, setzten wir zunächst das bekannte Dienon IV [8] mit der aus Lithium und Biphenyl in Tetrahydrofuran gebildeten Radikal-Anionen-Lösung bei tiefer Temperatur um. Nach Zugabe von Ammoniumchlorid und Aufarbeitung erhielt

³⁾ Am Beispiel des Testosterons wurde gezeigt, dass nach fünftägiger Hydrierung die Absättigung der 4,5-Doppelbindung gelingt [4a]. Vgl. dazu auch die Untersuchungen von VOELTER & DJERASSI [5].



ten wir tatsächlich das Δ^4 -3-Keton V [8]. Einen besonders günstigen Verlauf nahm die Reaktion bei dem aus dem Acetat IIa durch Verseifung gewonnenen 3-Oxo-11 α -hydroxy-20-äthylendioxy- $\Delta^1,4$ -pregnadien (IIb), indem das gewünschte 4,5-Monoen IIIb in einer Ausbeute von über 90% erhalten wurde.

Nach der neuen Reduktionsmethode lassen sich somit $\Delta^1,4$ -3-Oxo-Steroide in einfacher Weise in die entsprechenden 4,5-Monoene überführen. Die Isolierung der letzteren bietet keine Schwierigkeiten, da eine Abtrennung von Ausgangsmaterial und überhydriertem Produkt wegfällt.

Experimentelles⁴⁾. - 3-Oxo-11 α -acetoxy-20-äthylendioxy- $\Delta^1,4$ -pregnadien (IIa): Eine Mischung von 550 mg 3,20-Dioxy-11 α -acetoxy- $\Delta^1,4$ -pregnadien (I) [3] und 12 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 30 ml Benzol und 0,3 ml Äthylenglykol wurde $4\frac{1}{2}$ Std. unter Rühren und Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Nach Zugabe von 1 ml Pyridin gossen wir auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser und extrahierten mehrmals mit Toluol. Die organischen Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylchlorid-Äther erhielten wir 450 mg des Ketals IIa, das nach weiterem Umlösen bei 201–203° schmolz. IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 5,76 (Acetat) und 5,99, 6,13 und 6,21 μ ($\Delta^1,4$ -3-Keton).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,47 H 7,97%

3-Oxo-11 α -acetoxy-20-äthylendioxy- Δ^4 -pregnen (IIIa): 415 mg Dien IIa, 100 mg Tris-triphenylphosphin-Rhodiumchlorid (hergestellt nach [4a]) und 20 ml Benzol wurden 6 Std. in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach dieser Zeit war die für ein Moläquivalent berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen⁵⁾. Die Reaktionslösung wurde darauf durch 12 g Aluminiumoxid (Aktivität II) filtriert unter Nachwaschen mit 500 ml Toluol. Durch Kristallisation des Rückstandes des im Vakuum eingedampften Filtrates aus Äther-Petroläther erhielten wir 232 mg eines Kristalli-

⁴⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad mit verkürzten Thermometern bestimmt. Wenn nichts anderes angegeben wurden die IR.-Spektren in Methylchlorid und die Drchungen in Chloroform ($t = 20^\circ$, $c \cong 0,5$) aufgenommen. Für die UV.-Spektren wurde Feinsprit als Lösungsmittel verwendet.

⁵⁾ Wurde dieselbe Hydrierung erst nach 23 Std. unterbrochen, so betrug die Wasserstoffaufnahme 1,7 Moläquivalent.

sates, das im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel im System Toluol-Essigester-(1:1) 3 Flecke aufwies, wobei der am stärksten polare dem Ausgangsmaterial IIa, der mittlere dem Δ^4 -3-Keton IIIa und der unterste der 1,2;4,5-Tetrahydroverbindung entsprach. Durch erneute Kristallisation aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch unter Verwendung von 25 mg Carboraffin erhielten wir 133 mg eines Präparates vom Smp. 136–138°, das nach Dünnschichtchromatogramm und NMR-Spektrum noch ca. 10% Ausgangsmaterial IIa enthielt. Die Tetrahydroverbindung befand sich praktisch vollständig in der Mutterlauge.

$C_{25}H_{36}O_5$ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,15 H 8,68%

3-Oxo-11 α -hydroxy-20-äthylendioxy- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien (IIb): Zu einer siedenden Lösung von 730 mg des Acetates IIa in 20 ml Methanol gaben wir im Stickstoffstrom eine Lösung von 500 mg Kaliumhydroxid in 6 ml Wasser. Bald darauf erfolgte Kristallisation. Nach 1½-stdt. Kochen und Zugabe von 10 ml Wasser wurde abgekühlt, abgenutscht, mit 50-proz. Methanol gewaschen und über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet. Wir erhielten so 580 mg der 11 α -Hydroxyverbindung IIb vom Smp. 248,5–250,5°. Durch Umlösen aus Chloroform-Methanol unter Zugabe von etwas Pyridin wurde ein Präparat vom Smp. 251–253,5° erhalten. $[\alpha]_D = +7^\circ$. UV.-Spektrum: $\epsilon_{248} = 18000$. IR.-Spektrum (Nujol): 2,95 (Hydroxyl) und 6,03, 6,19 und 6,26 μ ($\Delta^{1,4}$ -3-Keton).

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,20 H 8,69%

3-Oxo-11 α -hydroxy-20-äthylendioxy- Δ^4 -pregnen (IIIb): Zu einer Lösung von 4,8 g Biphenyl in 80 ml Tetrahydrofuran gaben wir 240 mg Lithium und liessen 2½ Std. bei Zimmertemperatur im Stickstoffstrom rühren. Darauf wurde auf –65° abgekühlt und mit 1,6 g Dien IIb versetzt unter Nachspülen mit wenig Tetrahydrofuran. Nach 45 Min. Rühren bei –65 bis –60° versetzten wir mit 8 g Ammoniumchlorid und liessen weitere 3 Std. bei dieser Temperatur rühren. Zur nun grün gefärbten Mischung gaben wir 80 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung und Wasser. Nach Ausschütteln mit Toluol wurden die organischen Lösungen mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mehrmals mit insgesamt 400 ml Petroläther extrahiert, worauf wir die Extrakte jeweils durch 48 g Aluminiumoxid (Aktivität II) filtrierten. Der Rückstand im Kolben wurde anschliessend in Essigesterlösung durch dasselbe Aluminiumoxid filtriert unter Nachwaschen mit 800 ml Essigester. Aus dem Rückstand des im Vakuum eingedampften Essigestereluates erhielten wir durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 1,53 g des Δ^4 -3-Ketons IIIb, Smp. 191,5–195,5°. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther stieg der Smp. auf 196,5–198,5°. $[\alpha]_D = +91^\circ$; UV.: $\epsilon_{243} = 15600$.

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,79 H 9,38%

3-Oxo-7 α -methyl-17-äthylendioxy- Δ^4 -androsten (V) [8]: Eine Mischung von 60 mg Lithium, 1,2 g Biphenyl und 20 ml Tetrahydrofuran wurde 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Zur auf –65° abgekühlten blauen Lösung gaben wir 400 mg des Diens IV [8], liessen bei der gleichen Temperatur 45 Min. im Stickstoffstrom rühren und versetzten darauf mit 1 g Ammoniumchlorid. Nach einer Stunde wurde erneut mit 1 g Ammoniumchlorid versetzt, worauf wir die Temperatur innert ½ Std. auf –60° und innert einer weiteren halben Stunde auf –40° ansteigen liessen. Zur nun hellgrünen Reaktionsmischung gaben wir 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung und Wasser. Nach Ausschütteln mit Toluol und Waschen mit verdünnter Kochsalzlösung wurden die organischen Lösungen getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in 25 ml Petroläther wurde durch 12 g Aluminiumoxid (Aktivität II) filtriert unter Nachwaschen mit 75 ml Petroläther. Darauf eluierten wir mit 400 ml Benzol. Der Eindampfrückstand dieser Fraktion bestand aus 250 mg rohem Δ^4 -3-Keton V. Durch Kristallisation aus Äther-Pentan erhielten wir 190 mg der reinen Verbindung vom Smp. 112–112,5°. Sie war gemäss IR.-Spektrum und Laufstrecke im Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem authentischen Vergleichspräparat V. Mit Essigester wurden noch 140 mg eines Gemisches stärker polarer Verbindungen isoliert⁶⁾.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, R. F. ZÜRCHER und H. HÜRZELER ausgeführt.

⁶⁾ Der Anteil dieser stärker polaren Verbindungen variierte relativ stark mit den Reaktionsbedingungen. Die hier wiedergegebene Vorschrift kann daher nicht als optimal gelten.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. KALVODA, *Helv.* **51**, 267 (1968).
[2] J. J. BROWN, R. H. LENHARD & S. BERNSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 2183 (1964).
[3] R. TSCHESCHE, V. KNITTEL & G. SNATZKE, *Chem. Ber.* **98**, 1974 (1965).
[4] a) A. J. BIRCH & K. A. M. WALKER, *J. chem. Soc.* **1966 C**, 1894; b) C. DJERASSI & J. GUTZWILLER, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 4537 (1966).
[5] W. VOELTER & C. DJERASSI, *Chem. Ber.* **101**, 58 (1968).
[6] E. SHAPIRO, T. LEGATT, R. WEBER, M. STEINBERG & E. P. OLIVETO, *Chemistry & Ind.* **1962**, 300.
[7] H. L. DRYDEN, G. M. WEBBER & J. J. WIECZOREK, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 742 (1964).
[8] P. WIELAND & G. ANNER, *Helv.* **50**, 289 (1967).

195. Synthese des (\pm)-Verrucarinsäurelactons

Verrucarine und Roridine, 16. Mitteilung [1]

von **R. Achini**, **U. Meyer** und **Ch. Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(5. IX. 68)

Summary. The synthesis of (\pm)-verrucarinolactone (*threo*- α -hydroxy- β -methyl- δ -valerolactone) is described.

Die Verrucarinsäure, ein Baustein des Antibioticums Verrucarinsäure A [2], besitzt die Konstitution der 2(*S*)-3(*R*)-2,5-Dihydroxy-3-methyl-valeriansäure (**11**) [3]. Als natürliches Isomeres der Mevalonsäure verdient sie aus biogenetischen Gründen ein besonderes Interesse. Die Verrucarinsäure bildet sich bei der Hydrolyse des Verrucarins A, ist aber nicht als solche isolierbar, da sie als δ -Hydroxycarbonsäure sofort in das Lacton **12** übergeht.

Im folgenden berichten wir über eine Synthese des (\pm)-Verrucarinsäurelactons (*threo*- α -Hydroxy- β -methyl- δ -valerolacton) (**12**). Wegen der Empfindlichkeit und der guten Wasserlöslichkeit der Zwischenprodukte gestalteten sich diese Untersuchungen schwieriger als erwartet.

Wir versuchten zunächst eine Teilsynthese des Verrucarinsäurelactons (**12**) ausgehend vom bekannten Anhydro-mevalolacton (3-Methyl- Δ^2 -penten-5-olid) (**2**) zu realisieren. **2** lässt sich nach CORNFORTH *et al.* [4] aus Mevalolacton (**1**) durch H_2O -Abspaltung mit $KHSO_4$ ohne Schwierigkeiten bereiten. Epoxydation mit H_2O_2 und NaOH führte zum Epoxy lacton **3**. Im IR.-Spektrum (CS_2) von **3** waren keine HO-Schwingungen sichtbar; die Carbonyl-Bande erschien bei 1755 – 1735 cm^{-1} . Es traten keine C=C-Doppelbindungs-Banden auf. Im NMR.-Spektrum erschienen die Protonen der tertiären Methylgruppe als Singulett bei $1,55\text{ ppm}$, das Proton an C-2 als Singulett bei $3,41\text{ ppm}$ und die Methylenprotonen an C-4 und C-5 als komplexe Signale bei $2,1$ – $2,4$, bzw. bei $4,0$ – $4,7\text{ ppm}$. Als Nebenprodukt bildete sich das Dihydroxylacton **5**. Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) von **5** waren neben der Carbonyl-Bande bei 1750 – 1730 cm^{-1} die starken Absorptionen der freien und assoziierten HO-Gruppen bei 3660 und bei 3600 – 3300 cm^{-1} vorhanden. Die beiden Hydroxylprotonen erschienen im NMR.-Spektrum als verbreitertes Singulett bei $3,57\text{ ppm}$, die Methylprotonen als Singulett bei $1,31\text{ ppm}$ und die