

## 223. Synthese von A-Homo-19-norsteroiden

Über Steroide, 214. Mitteilung<sup>1)</sup>

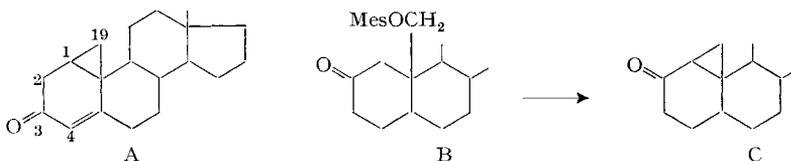
von **P. Wieland** und **G. Anner**

Chemische Forschungslaboratorien der Pharmazeutischen Abteilung,  
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Schweiz

(10. X. 68)

*Summary.* 3-Oxo-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -steroids and their 19-chloro analogues are converted into 4-oxo- $\Delta^{1,5}$ ; 5(10)-A-homo-19-norsteroids by treatment with lithium and biphenyl in tetrahydrofuran solution.

Anlass für die Aufnahme der hier beschriebenen Arbeit war der Plan, einen Syntheseweg für Steroide der Formel A zu finden.



Bereits WOLFF & MORIOKA [2] versuchten, 1,19-Cyclosteroide herzustellen. Wohl gelang es ihnen, entsprechende Verbindungen mit einer Ketogruppe in 2-Stellung zu synthetisieren, doch waren die Versuche, die Sauerstoff-Funktion von der 2- nach der 3-Stellung zu verschieben, erfolglos. Das von den genannten Autoren verwendete Verfahren bestand in einer basischen Cyclisierung von 2-Oxo-19-mesyloxy-Steroiden B zu den Cyclopropylderivaten C.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel A versuchten wir nun, ausgehend vom 3-Oxo-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -Steroid III (siehe Formelschema 1) die erstrebte Verknüpfung der Kohlenstoffatome 1 und 19 zu erreichen. Dabei stellte sich zunächst das Problem, die 1,2-Doppelbindung in III so unuzupolarisieren, dass sich die negative Ladung nicht mehr in  $\alpha$ -, sondern in  $\beta$ -Stellung zur Ketogruppe befindet.

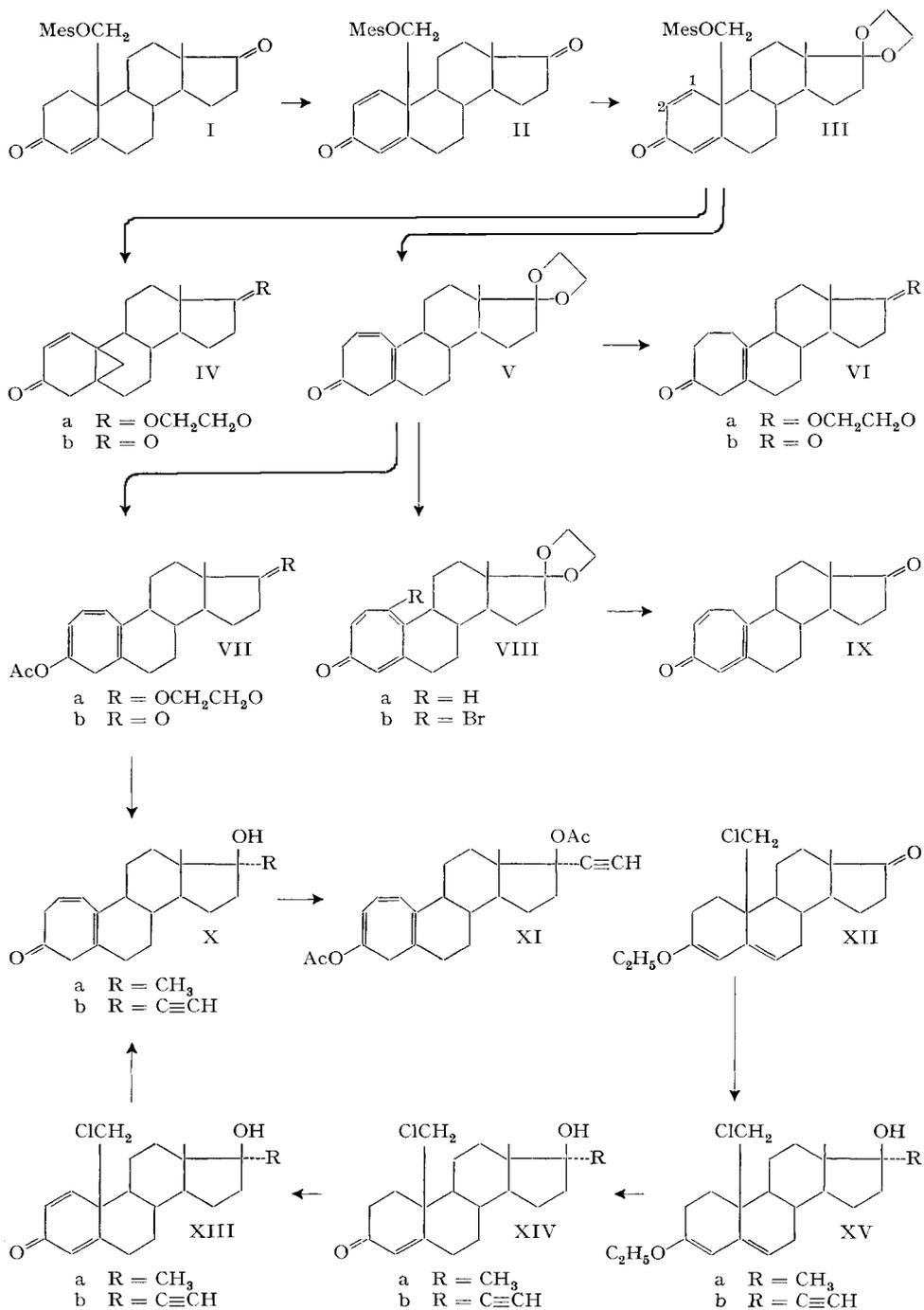
Wie wir in der vorangehenden Mitteilung [1] gezeigt haben, sind die gemäss dem Verfahren von DRYDEN *et al.* [3] zur Aromatisierung von 3-Oxo- $\Delta^{1,4}$ -Steroiden D mit Radikal-Anionen als Zwischenprodukte auftretenden Dianionen E bei tiefer Temperatur stabil<sup>2)</sup>. In ihnen ist nun die negative Ladung in der gewünschten  $\beta$ -Stellung zur ursprünglichen Ketogruppe, so dass bei Anwesenheit eines nucleofugen Substituenten



<sup>1)</sup> 213. Mitteilung: [1].

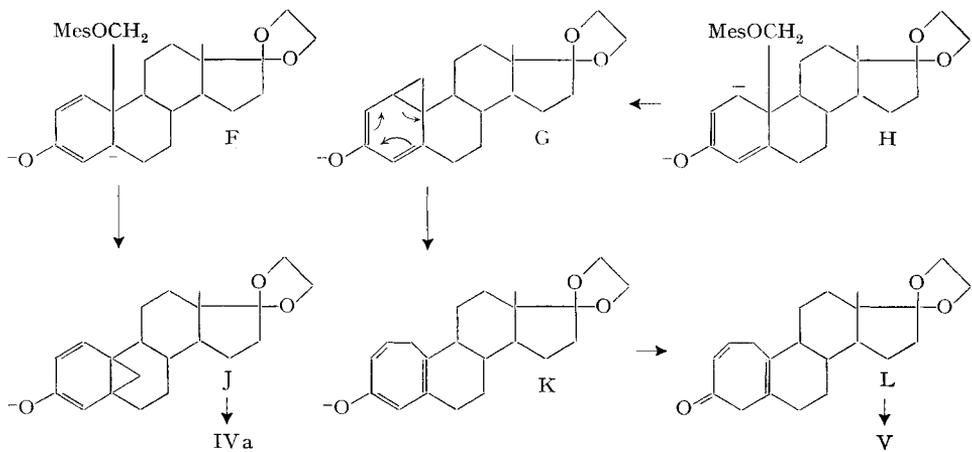
<sup>2)</sup> Erst bei höherer Temperatur erfolgt Aromatisierung unter Abspaltung der 19-Methylgruppe, zum Beispiel als Methylithium bei der Verwendung von aus Lithium und Biphenyl hergestellten Radikal-Anionen [3]. Bei tiefer Temperatur gelangt man nach Aufarbeitung zu  $\Delta^{1,4}$ -3-Ketonen [1].

Formelschema 1



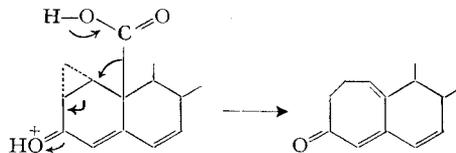
in Stellung 19 die Voraussetzung für eine Cyclisierung von 1 nach 19 gegeben sein sollte.

Tatsächlich führte das aus dem bekannten Mesylat I [4] über II erhältliche Dienon III (siehe Formelschema 1) durch Behandlung mit dem aus Lithium und Biphenyl in Tetrahydrofuran gebildeten Radikal-Anion über die Dianionen F und H unter Ausstossung des Mesylatrestes zu den Cyclopropylverbindungen J und G. Letzteres reagierte aber unter Valenzisomerisierung<sup>3)</sup> weiter zum A-Homotrien K, das bei der Hydrolyse das instabile Ketodien L lieferte. Dieses isomerisierte sich bereits bei der Chromatographie an Florisil zum konjugierten Dien V<sup>4)</sup>, das in ca. 50-proz. Ausbeute erhalten wurde. Die Konstitution von V wurde einerseits aus seinen physikalischen Daten (vgl. exper. Teil) und andererseits durch Überführung in das bekannte Monoen VIb [7] ermittelt. Unter Verwendung eines Palladium-Calciumcarbonat-Katalysators konnte nämlich V partiell zu VIa hydriert werden, das dann durch Erwärmen mit verdünnter Essigsäure in VIb überging.



Das in ca. 7-proz. Ausbeute erhaltene 5,19-Cyclosteroid IVa lieferte bei der Ketal-spaltung das früher von KNOX *et al.* [8] auf anderem Wege erhaltene Diketon IVb<sup>5)</sup>.

<sup>3)</sup> Kürzlich berichtete auch WIECHERT [5] über eine Valenzisomerisierung, die zu einem A-Homo-Steroid führte, wobei sich allerdings der Cyclopropanring in  $\alpha$ -Stellung zur Ketogruppe befand.



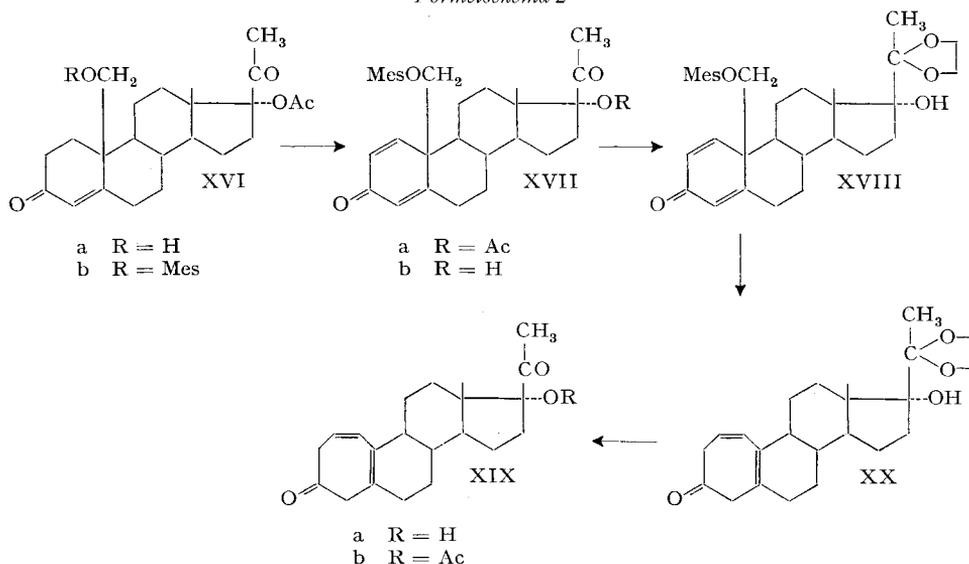
<sup>4)</sup> MEAKINS & MORRIS [6] machten ebenfalls bei einem 4-Oxo-A-homo-Steroid die Beobachtung, dass die Doppelbindung in 1,2-Stellung stabiler ist als in der 2,3-Stellung.  
<sup>5)</sup> Über die Herstellung der entsprechenden in 1,2-Stellung gesättigten Verbindung durch Behandlung von 3,17-Dioxo-19-tosyloxy- bzw. -19-chlor- $\Delta^4$ -androgen mit Lithium und Ammoniak berichteten KNOX *et al.* [8] [9]. Diese Cyclisierung, die eine gewisse Analogie zu unserem Fall aufweist, indem auch hier ein Dianion als Zwischenprodukt postuliert wird, wurde von STORK *et al.* [10] am Beispiel von 10-Tosyloxymethyl- $\Delta^1,9$ -2-octalonen untersucht.

Das Dihydrotropon V erwies sich als geeigneter Ausgangsstoff zur Herstellung verschiedener Derivate. Bei der Behandlung mit Brom in Pyridin lieferte es das Tropon VIIIa im Gemisch mit seinem 1-Monobromderivat VIIIb. Die Stellung des Bromatoms in VIIIb konnte aus seinem NMR.-Spektrum<sup>6)</sup> wahrscheinlich gemacht werden: H-C(2): 7,95 (*d*; *J* = 10 cps; 1 H); H-C(3): 6,68 (*d*; *J* = 10 cps; 1 H)<sup>7)</sup>; H-C(4a): 7,14 (*s*; 1 H). Hydrolyse von VIIIa führte zu dem bereits von BIRCH *et al.* [11] auf anderem Wege hergestellten Tropon IX.

Durch Umsetzung von V mit Acetanhydrid und Pyridin entstand das ölige Enolacetat VIIa, das mit verdünnter Essigsäure zum 17-Keton VIIb gespalten wurde. Reaktion des ebenfalls nicht kristallinen VIIb mit Methylmagnesiumchlorid beziehungsweise Äthynylmagnesiumchlorid lieferte die Carbinole Xa und Xb<sup>8)</sup>. Das Äthynylcarbinol Xb gab bei der Acetylierung ein Diacetat XI, dessen NMR.-Spektrum<sup>6)</sup> eine 3 Vinylprotonen entsprechende Signalgruppe vom Typus *AMX* aufwies ( $\delta = 6,60, 6,20$  und  $5,78$ ;  $J_{AM} = 6$  cps,  $J_{XM} = 12$  cps). Dementsprechend dürfte bei XI, und in Analogie dazu auch bei VIIa und VIIb, die hier wiedergegebene Verteilung der Doppelbindungen im Ring A vorliegen.

Die Verbindungen Xa und Xb erhielten wir auch ausgehend von dem bekannten 19-Chlor-3-enoläther XII [9] durch Behandlung mit Methyl- beziehungsweise Äthynylmagnesiumchlorid, Hydrolyse der Enoläther XVa und XVb mit verdünnter Essigsäure zu den Ketonen XIVa und XIVb, Dehydrierung mit Dichlor-dicyan-

Formelschema 2



<sup>6)</sup> Sämtliche NMR.-Spektren wurden bei 100 MHz und wenn nichts anderes vermerkt unter Verwendung von Deuteriochloroform als Lösungsmittel aufgenommen. Die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten angegeben, bezogen auf internes  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  ( $\delta = 0$ ). *s* (Singlett), *d* (Dublett), *m* (Multi-plett).

<sup>7)</sup> Dieses Dublett ist noch schwach aufgespalten (*J* ca. 1–2 cps).

<sup>8)</sup> Bei der Herstellung von Xb musste nach der Umsetzung mit Äthynylmagnesiumchlorid die Acetatgruppe verseift werden.

benzochinon zu den Dienonen XIIIa und XIIIb und Behandlung der letzteren mit Lithium und Biphenyl.

Die Übertragung des Verfahrens auf die Pregnanreihe bot keine Schwierigkeiten. So wurde die bekannte Pregnanverbindung XVIa [12] (Formelschema 2) zunächst mit Methansulfonylchlorid in das Mesylat XVIb übergeführt, das wir anschliessend mit Dichlor-dicyan-benzochinon zum Dienon XVIIa dehydrierten. Nach Verseifung zu XVIIb und Ketalisierung wurde das erhaltene Ketal XVIII mit Lithium und Biphenyl in Tetrahydrofuranlösung umgesetzt. Chromatographie des Rohproduktes an Florisil ergab die Dihydrotropon-Verbindung XX, die mit verdünnter Essigsäure zu XIXa hydrolysiert wurde. Durch Acetylierung von XIXa gewannen wir schliesslich das gewünschte 4,20-Dioxo-17 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^{1,5(10)}$ -A-homo-19-norpregnadien (XIXb).

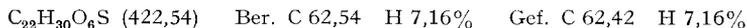
In einer nächsten Mitteilung soll über weitere zu A-Homo-19-norsteroiden führende Umlagerungen berichtet werden.

### Experimenteller Teil<sup>9)</sup>

*3,17-Dioxo-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien (II)*: Eine Mischung von 56 g 3,17-Dioxo-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androsten (I) [4], 42 g Dichlor-dicyan-benzochinon und 840 ml Dioxan wurde 18 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde abgenutscht und mit Methylenchlorid nachgewaschen. Den Rückstand des im Vakuum eingedampften Filtrates filtrierten wir in Methylenchloridlösung durch 420 g Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 4,2 l Toluol-Essigester-(1:1)-Gemisch. Nach Eindampfen im Vakuum wurde aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch umkristallisiert. Dabei erhielten wir 42 g 3,17-Dioxo-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien (II) vom Smp. 203,5–204,5° (Zers.).  $[\alpha]_D = +77^\circ$ ;  $\epsilon_{241} = 13750$ ; IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 5,75, 5,99, 6,12, 6,21, 7,33, 7,44 und 8,49  $\mu$ . Auch nach längerem Trocknen bei 40° im Hochvakuum konnte II nicht frei von Lösungsmittel erhalten werden.



*3-Oxo-17-äthylendioxy-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien (III)*: Eine Lösung von 42,12 g Dien II und 910 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 2,1 l Benzol und 23 ml Äthylenglykol wurde 4 Std. unter gutem Rühren und Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Nach Abkühlen und Zugabe von 63 ml Pyridin wurde mit 420 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen extrahierten wir noch einmal mit Toluol, worauf die organischen Lösungen getrocknet und im Vakuum eingedampft wurden. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid lieferte 37,85 g Ketal III vom Smp. 169–170° (Zers.). Zur Analyse wurde aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch umkristallisiert.  $[\alpha]_D = 0^\circ$ ;  $\epsilon_{243} = 14500$ ; IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,99, 6,13, 6,22, 7,34, 7,44 und 8,50  $\mu$ .



*4-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^{1,5(10)}$ -A-homo-19-norandrostadien (V) und 3-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^{1,5,19}$ -cycloandrosten (IVa)*: Eine Mischung von 500 ml absolutem Tetrahydrofuran, 1,5 g Lithium und 30 g Biphenyl wurde 2 $\frac{1}{2}$  Std. bei Zimmertemperatur im Stickstoffstrom gerührt. Darauf kühlten wir die tiefblaue Lösung auf –70° ab und versetzten mit 20 g 3-Oxo-17-äthylendioxy-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien (III) unter Nachspülen mit wenig Tetrahydrofuran. Nach 45-minütigem Rühren bei –65 bis –70° wurde mit 330 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und dreimal mit Toluol extrahiert. Der Rückstand der mit kochsalzhaltigem Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösung wurde in Toluollösung an 1 kg Florisil adsorbiert unter Nachwaschen mit 2 l Toluol. Zur Verschiebung der Doppelbindung von der 2- in die 1-Stellung liessen wir das Rohprodukt während 17 Std. auf der Säule. Mit Toluol und Toluol-Essigester-(99:1)-Gemisch wurde darauf das 4-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^{1,5(10)}$ -A-homo-19-norandrostadien (V) eluiert, von dem wir nach Kristallisation aus Äther-Petroläther-Gemisch

<sup>9)</sup> Die Smp. sind mit verkürzten Thermometern im Flüssigkeitsbad bestimmt. Sofern nichts anderes vermerkt, wurden die IR.-Spektren in Methylenchlorid, die UV.-Spektren in Feinsprit und die Drehungen in Chloroform ( $t = 20^\circ$ ,  $c \cong 0,5$ ) aufgenommen.

7,13 g vom Smp. 115–116° erhielten. Aus der Mutterlauge konnten weitere 0,56 g derselben Verbindung gewonnen werden. Zur Analyse gelangte eine aus Äther-Pentan umkristallisierte Probe von gleichem Smp. – UV.-Spektrum: Ansteigende Kurve von  $\epsilon_{320} = 0$  bis  $\epsilon_{205} = 7600$  mit Schulter zwischen 240 nm ( $\epsilon = 4600$ ) und 230 nm ( $\epsilon = 5000$ ). IR.-Spektrum: 5,84  $\mu$  (unkonjugiertes Siebenring-Keton) und 6,22  $\mu$  (Doppelbindungen). NMR.-Spektrum<sup>6)</sup>: H-C(1) 6,27 (*d*; *J* = 10 cps; 1 H); H-C(2) 5,6–5,9 (*m*; 1 H); 17-Ketal 3,75–3,95 (*m*; 4 H); H-C(3) + H-C(4a) 2,8–3,1 (*m*; 4 H); H-C(18) 0,85 (*s*; 3 H).

$C_{21}H_{28}O_3$  (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,53 H 8,40%

Aus den späteren, mit Toluol-Essigester-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir nach Kristallisation aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch 1,12 g der *Cyclopropylverbindung IV a*, die nach mehrmaligem Umlösen bei 145,5–147° schmolz.  $[\alpha]_D = +137^\circ$ ;  $\epsilon_{273} = 5750$ . Das IR.-Spektrum zeigte zwischen 5,5 und 6,5  $\mu$  zwei Banden bei 6,01 und 6,20  $\mu$ . NMR.-Spektrum<sup>6)</sup>: H-C(1) 7,25 (*d*; *J* = 10 cps; 1 H); H-C(2) 5,69 (*d*; *J* = 10 cps; 1 H); 17-Ketal 3,75–4,0 (*m*; 4 H); H-C(4) *AB*-Quartett mit Signalen bei 2,32, 2,50, 2,72 und 2,9.

$C_{21}H_{28}O_3$  (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,70 H 8,64%

3,17-Dioxo- $\Delta^5$ -19-cycloandrostene (*IV b*) [8]: 90 mg Ketal *IV a* erwärmten wir mit 5 ml 90-proz. Essigsäure während 10 Min. auf 100°. Darauf wurde im Vakuum eingedampft und aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Dabei erhielten wir 42 mg eines gelb gefärbten Kristallises, das in Methylenchlorid-Lösung mit 200 mg Florisil behandelt und erneut aus Methylenchlorid-Äther umgelöst wurde. Das erhaltene Diketon *IV b* schmolz bei 184–186°.  $[\alpha]_D = +254^\circ$ ;  $\epsilon_{272} = 5800$ ; IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 5,76, 6,02 und 6,22  $\mu$ .

$C_{19}H_{24}O_2$  (284,38) Ber. C 80,24 H 8,51% Gef. C 80,26 H 8,64%

4,17-Dioxo- $\Delta^5$ (10)-*A*-homo-19-norandrostene (*VI b*) [7]: 200 mg Dien *V* wurden in 20 ml Feinsprit unter Zugabe von 50 mg 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 1 Moläquivalent Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum wurde das rohe 4-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^5$ (10)-*A*-homo-19-norandrostene (*VI a*) in Stickstoffatmosphäre mit 5,5 ml 90-proz. Essigsäure während 20 Min. auf 60° erwärmt. Dann dampften wir im Vakuum ein und entfernten verbliebene Essigsäure durch Zugabe von Toluol und nochmaliges Eindampfen im Vakuum. Darauf wurde in Toluollösung durch 10 g Florisil filtriert unter Nachwaschen mit 240 ml eines Toluol-Essigester-(19:1)-Gemisches. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Pentan und aus Methanol schmolz das *Diketon VI b* bei 118–119,5°.  $[\alpha]_D = +229^\circ$ ; IR.-Spektrum: Carbonylbanden bei 5,73 und 5,84  $\mu$ .

$C_{19}H_{26}O_2$  (286,40) Ber. C 79,68 H 9,15% Gef. C 79,62 H 8,95%

4-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^1$ (10); 2; 4a-*A*-homo-19-norandrostatrien (*VIII a*) und 1-Brom-4-oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^1$ (10); 2; 4a-*A*-homo-19-norandrostatrien (*VIII b*): Zu einer Lösung von 656 mg 4-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^1$ ; 5(10)-*A*-homo-19-norandrostadien (*V*) in 60 ml Pyridin gaben wir unter Rühren 7,40 ml einer 1,16N Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff und liessen 6 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde auf 110 ml 1N Natronlauge geleert und dreimal mit Äther extrahiert. Die ätherischen Lösungen wurden mehrmals mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und unter Zugabe von Methylenchlorid im Vakuum eingedampft. Bei der präparativen Dünnschichtchromatographie des Rückstandes an Kieselgel im System Toluol-Aceton-(4:1) (8 Platten à 1 m) erhielten wir zwei Hauptzonen, die abgekratzt und mit Toluol-Methanol-(4:1)-Gemisch eluiert wurden. Die Eluate wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus der oberen Zone erhielten wir nach Kristallisation aus Äther 200 mg<sup>10)</sup> des *Tropone VIII a*, das nach weiterem Umlösen aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch bei 176,5–178° schmolz.  $[\alpha]_D = -231^\circ$ ;  $\epsilon_{238} = 29800$ ,  $\epsilon_{304} = 12700$ ,  $\epsilon_{315} = 12800$ . IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 6,12, 6,37 und 6,56  $\mu$ . NMR.-Spektrum<sup>6)</sup>: Multiplett zwischen 6,73 und 7,20 (4H).

$C_{21}H_{28}O_3$  (326,42) Ber. C 77,27 H 8,03% Gef. C 77,10 H 8,22%

Die untere Zone lieferte nach Kristallisation aus Äther 160 mg der *Bromverbindung VIII b*, die nach weiterem Umlösen aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch bei 116–122° (Zers.)

<sup>10)</sup> Wir haben inzwischen ein Dehydrierungsmittel gefunden, mit dem die Überführung von *V* in *VIII a* in über 80-proz. Ausbeute gelingt. Darüber werden wir in anderem Zusammenhang berichten.

schmolz.  $[\alpha]_D = -168^\circ$ ;  $\epsilon_{251} = 23\,500$ ,  $\epsilon_{260} = 21\,200$ ,  $\epsilon_{330} = 9900$ . IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 6,16, 6,31 und 6,62  $\mu$ .

$C_{21}H_{25}BrO_3$  (405,34) Ber. C 62,23 H 6,22% Gef. C 62,26 H 6,21%

4,17-Dioxo- $\Delta^{1(10)}$ ; 2; 4 $\alpha$ -*A*-homo-19-norandrostatrien (IX) [11]: 1,02 g Ketal VIIIa und 10 ml 90-proz. Essigsäure erwärmten wir im Stickstoffstrom während 15 Min. in einem Bad von 100°. Nach Eindampfen im Vakuum und Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen chromatographierten wir an 30 g Kieselgel. Aus den mit Toluol-Essigester-(7:3)-Gemisch eluierten Fraktionen wurden durch Kristallisation aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch unter Zugabe von Carboraffin 715 mg des Tropons IX erhalten. Zur Analyse wurde aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Smp. 140–143°.  $[\alpha]_D = -134^\circ$ ;  $\epsilon_{237} = 27\,400$ ,  $\epsilon_{314} = 10\,300$ ; IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 5,75, 6,12, 6,36 und 6,55  $\mu$ .

$C_{19}H_{22}O_2$  (282,37) Ber. C 80,81 H 7,85% Gef. C 80,51 H 7,80%

3-Äthoxy-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy-19-chlor- $\Delta^3$ ; 5-androstadien (XVa): Zu einer Mischung von 19 g 3-Äthoxy-17-oxo-19-chlor- $\Delta^3$ ; 5-androstadien (XII) [9] und 200 ml Tetrahydrofuran gaben wir unter Rühren und Eiskühlung 64 ml einer 3M Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran. Nach 1½-stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wurde unter Rühren auf 500 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und Eis geleert und mehrmals mit Toluol extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Da der Rückstand nach IR.-Spektrum noch Ausgangsmaterial enthielt, setzten wir ihn erneut in der oben beschriebenen Weise mit 50 ml 3M Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran um. Der auf diese Weise gewonnene rohe Enoläther XVa wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet. Zur Analyse wurde eine Probe aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 138–141,5°;  $\epsilon_{244} = 19\,200$ ; IR.-Spektrum: 2,76  $\mu$  (Hydroxyl) und 6,05 + 6,14  $\mu$  (3,5-Dien).  $C_{22}H_{33}ClO_2$  (364,96) Ber. C 72,40 H 9,11% Gef. C 72,65 H 9,28%

3-Oxo-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy-19-chlor- $\Delta^4$ -androsten (XIVa): Zur Hydrolyse der Enoläther-Gruppierung wurde der rohe Enoläther XVa mit 200 ml 90-proz. Essigsäure während 24 Std. im Stickstoffstrom bei Zimmertemperatur gerührt. Darauf gossen wir auf 3 l gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierten mehrmals mit Methylenchlorid. Die organischen Lösungen wurden mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Chromatographie des Rückstandes an 950 g Florisil und Kristallisation der mit Toluol-Essigester-(19:1)- und -(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen aus Äther erhielten wir 12,75 g 3-Oxo-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy-19-chlor- $\Delta^4$ -androsten (XIVa) vom Smp. 106–109°.  $[\alpha]_D = +60^\circ$ ;  $\epsilon_{240} = 15\,350$ ; IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 2,80, 2,92, 5,99 und 6,17  $\mu$ .

$C_{20}H_{29}ClO_2$  (336,90) Ber. C 71,30 H 8,68% Gef. C 71,23 H 8,71%

Aus den mit Toluol-Essigester-(4:1)- und -(3:2)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 600 mg 3-Oxo-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-17 $\alpha$ -methyl-19-chlor- $\Delta^4$ -androst<sup>11)</sup>, das nach mehrmaligem Umlösen bei 178,5–179° schmolz.  $[\alpha]_D = -7^\circ$ ;  $\epsilon_{237} = 12\,500$ . NMR.-Spektrum<sup>6)</sup> (Deuteropyridin): H-C(4) 6,14 (s; 1 H); H-C(6) 4,52 (m; schlecht strukturiert; 1 H). Die Verbindung enthielt auch nach längerem Trocknen bei 80° im Hochvakuum nach NMR.-Spektrum noch Äther, weshalb keine stimmende Analyse erhalten wurde. Massenspektroskopisch bestimmtes Molekulargewicht für <sup>35</sup>Cl allein: 352; ber. für  $C_{20}H_{29}ClO_3$ : 352,9.

3-Oxo-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy-19-chlor- $\Delta^3$ ; 4-androstadien (XIIIa): 12,75 g Methylcarbinol XIVa, 10 g Dichlor-dicyan-benzochinon und 190 ml Dioxan wurden 20 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen, Abnutschen und Nachwaschen mit Toluol und Methylenchlorid wurde der Rückstand des im Vakuum eingedampften Filtrates an 390 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Aus den mit Toluol-Essigester-(99:1)- und -(49:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus einem Methylenchlorid-Äther-

<sup>11)</sup> Über die Photoautoxydation von 3-Alkoxy- $\Delta^3$ ; 5-Steroiddienen zu 3-Oxo-6 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -Steroiden berichteten kürzlich GARDI & LUSIGNANI [13].

Gemisch 10 g Dienon XIIIa vom Smp. 193–194°.  $[\alpha]_D = -12^\circ$ ;  $\epsilon_{243} = 14600$ ; IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,79, 2,90, 6,00, 6,14 und 6,20  $\mu$ .

$C_{20}H_{27}ClO_2$  (334,89) Ber. C 71,73 H 8,13% Gef. C 71,39 H 8,03%

*3-Oxo-17 $\alpha$ - $\Delta^1$ - $\beta$ -hydroxy-19-chlor- $\Delta^4$ -androgen (XIVb)*: In 1,6 l abs. Tetrahydrofuran wurde während 30 Min. Acetylen eingeleitet. Darauf liessen wir unter weiterem Einleiten von Acetylen und Rühren innert 25 Min. 2 l einer 0,36 M Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran einfließen. Nach einer weiteren halben Stunde wurde der Acetylenstrom durch einen schwachen Stickstoffstrom ersetzt. Zur so bereiteten Lösung von Äthynylmagnesiumchlorid gaben wir 20 g Enoläther XII [9] unter Nachspülen mit 40 ml Tetrahydrofuran. Zwei Std. später versetzten wir unter Kühlung mit 300 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, extrahierten das Gemisch mit Toluol und dampften die organische Phase nach Waschen mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ein. Zur Spaltung des erhaltenen Enoläthers XVb wurde der Rückstand 15 Min. mit 200 ml 90-proz. Essigsäure im Stickstoffstrom auf 100° erwärmt. Den Rückstand der im Vakuum eingedampften Reaktionslösung chromatographierten wir an 1 kg Florisil. Aus den mit Toluol-Essigester-(49:1)-Gemisch eluierten Fraktionen wurden durch Kristallisation aus Methylchlorid-Äther-Petroläther 13,7 g der Äthynylverbindung XIVb vom Smp. 161,5–163° erhalten.  $[\alpha]_D = +19^\circ$ ;  $\epsilon_{240} = 15950$ ; IR.-Spektrum: 2,76 + 2,90  $\mu$  (OH), 3,01  $\mu$  ( $-C\equiv CH$ ), 5,98 + 6,15  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

$C_{21}H_{27}ClO_2$  (346,90) Ber. C 72,71 H 7,85% Gef. C 72,57 H 7,73%

*3-Oxo-17 $\alpha$ - $\Delta^1$ - $\beta$ -hydroxy-19-chlor- $\Delta^4$ -androstadien (XIIIb)*: Eine Mischung von 12 g Äthynylcarbinol XIVb, 12 g Dichlor-dicyan-benzochinon und 240 ml Dioxan wurden 22 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt, abgenutscht und mit Toluol und Methylchlorid nachgewaschen. Den Rückstand des im Vakuum eingedampften Filtrates chromatographierten wir an 360 g Aluminiumoxid (Aktivität II). Durch Kristallisation der mit Toluol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen aus einem Methylchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch wurden 10,12 g Dienon XIIIb vom Smp. 230–233° erhalten.  $[\alpha]_D = -42^\circ$ ;  $\epsilon_{244} = 13300$ . IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,78, 2,92, 3,02, 6,00, 6,14 und 6,21  $\mu$ . Die Verbindung hielt auch nach längerem Trocknen bei 80° im Hochvakuum Methylchlorid zurück, so dass keine stimmende Analyse erhalten werden konnte.

*4-Oxo-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^1$ ;  $5^{(10)}$ -A-homo-19-norandrostadien (Xa)*. - a) *Aus 3-Oxo-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy-19-chlor- $\Delta^1$ ;  $4$ -androstadien (XIIIa)*: Zu einer Lösung von 14,4 g Biphenyl in 240 ml Tetrahydrofuran gaben wir 720 mg Lithium und liessen 2 Std. im Stickstoffstrom bei Zimmertemperatur rühren. Darauf wurde die tiefblaue Lösung auf  $-70^\circ$  abgekühlt und mit 8 g des Chlordiens XIIIa versetzt unter Nachspülen mit wenig Tetrahydrofuran. Nach 45-minütigem Rühren bei  $-65$  bis  $-70^\circ$  versetzten wir mit 160 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und extrahierten mehrmals mit Toluol. Der Rückstand der mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde in Toluollösung an 400 g Florisil adsorbiert unter Nachwaschen mit insgesamt 2400 ml Toluol. Nach 17 Std. wurde das 4-Oxo-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^1$ ;  $5^{(10)}$ -A-homo-19-norandrostadien (Xa) mit Toluol-Essigester-(97:3)-Gemisch eluiert. Wir erhielten nach Kristallisation aus einem Äther-Petroläther-Gemisch 4,33 g, die nach erneutem Umlösen bei 121–123° schmolzen.  $[\alpha]_D = +49^\circ$ . UV.-Spektrum ähnlich demjenigen des Ketals V: von 310 nm ( $\epsilon = 0$ ) bis 203 nm ( $\epsilon = 7700$ ) ansteigende Kurve mit Schulter zwischen 245 nm ( $\epsilon = 4200$ ) und 235 nm ( $\epsilon = 4400$ ). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,78, 2,88, 5,85 und 6,23  $\mu$ . NMR.-Spektrum<sup>9</sup>): H-C(1) 6,30 (*d*; *J* = 11 cps; 1 H); H-C(2) 5,6–5,9 (*m*; 1 H); H-C(3) + H-C(4a) 2,85–3,1 (*m*; 4 H); H an 17  $\alpha$ -CH<sub>3</sub> 1,22 (*s*; 3 H); H-C(18) 0,89 (*s*; 3 H).

$C_{20}H_{28}O_2$  (300,42) Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,95 H 9,39%

b) *Aus 4-Oxo-17- $\Delta^1$ - $\beta$ -hydroxy- $\Delta^1$ ;  $5^{(10)}$ -A-homo-19-norandrostadien (V)*: Eine Lösung von 4 g Ketal V und 4 g *p*-Toluolsulfonsäure in 40 ml Acetanhydrid wurde 2½ Std. in ein Bad von 40° gestellt. Dann gossen wir unter Rühren und Eiskühlung auf eine Lösung von 80 g Natriumacetat in 1 l Wasser. Nach 30 Min. wurde mit Methylchlorid extrahiert, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe 4-Acetoxy-17- $\Delta^1$ - $\beta$ -hydroxy- $\Delta^1$ ;  $3$ ;  $5^{(10)}$ -A-homo-19-norandrostadien (VIIa) versetzten wir in Stickstoffatmosphäre mit 32 ml Eisessig und 8 ml Wasser und stellten 10 Min. in ein Bad von 100°. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Toluol gelöst und erneut im Vakuum eingedampft. Den braunen Rückstand filterten

wir in Toluollösung durch 40 g Florisil unter Nachwaschen mit 1,8 l Toluol-Essigester-(49:1)-Gemisch. Nach Eindampfen im Vakuum wurde das rohe 4-Acetoxy-17-oxo- $\Delta^1$ ; <sup>3</sup>; <sup>5(10)</sup>-A-homo-19-norandrostatrien (VIIb) als gelbes Öl erhalten. Dieses wurde, gelöst in 80 ml abs. Äther, unter Rühren und Eiskühlung mit 50 ml einer 3 M Methylmagnesiumchlorid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 2-stdg. Rühren bei Zimmertemperatur versetzten wir unter Eis-Methanol-Kühlung mit gesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung und extrahierten mehrmals mit Äther. Der Rückstand der mit gesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften ätherischen Lösungen wurde an 200 g Florisil chromatographiert. Durch Kristallisation der mit Toluol-Essigester-(97:3)-Gemisch eluierten Fraktionen aus Äther-Pentan erhielten wir 1,68 g Methylcarbinol Xa vom Smp. 119–121°. Sein IR.-Spektrum war mit dem des unter a) erhaltenen Präparates identisch.

4-Oxo-17 $\alpha$ -äthiny-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^1$ ; <sup>5(10)</sup>-A-homo-19-norandrostadien (Xb). – a) Aus 3-Oxo-17 $\alpha$ -äthiny-17 $\beta$ -hydroxy-19-chlor- $\Delta^1$ ; <sup>4</sup>-androstadien (XIIIb): Zu einer Lösung von 9 g Biphenyl in 150 ml Tetrahydrofuran gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom 450 mg Lithium. Nach 4-stdg. Rühren wurde die tiefblaue Lösung auf  $-70^\circ$  abgekühlt und innert 10 Min. mit einer Lösung von 5 g Äthiny-carbinol XIIIb in 50 ml Tetrahydrofuran unter Nachspülen mit wenig Tetrahydrofuran versetzt. Die Mischung liessen wir 15 Min. bei  $-75$  bis  $-70^\circ$  rühren und versetzten dann mit 100 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Darauf wurde mehrmals mit Toluol extrahiert, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand adsorbierten wir in Toluollösung an 250 g Florisil unter Nachwaschen mit insgesamt 1,2 l Toluol. Sechzehn Std. später wurde das Dien Xb mit einem Toluol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluiert. Durch Kristallisation aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch erhielten wir 3,21 g vom Smp. 193–196°.  $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ ; IR.-Spektrum (Nujol): 2,90  $\mu$  (OH), 3,00  $\mu$  ( $-C\equiv CH$ ), 5,89  $\mu$  (CO) und 6,21  $\mu$  ( $|\bar{}$ ).

$C_{21}H_{26}O_2$  (310,42) Ber. C 81,25 H 8,44% Gef. C 80,95 H 8,31%

Mit Toluol-Essigester-(4:1)-Gemisch wurden noch 280 mg Ausgangsmaterial eluiert.

b) Aus 4-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^1$ ; <sup>5(10)</sup>-A-homo-19-norandrostadien (V): In 320 ml abs. Tetrahydrofuran wurde während 30 Min. Acetylen eingeleitet. Dann liessen wir unter weiterem Einleiten von Acetylen innert 15 Min. 400 ml einer 0,36 M Lösung von Methylmagnesiumchlorid einfließen. Nach weiteren 10 Min. wurde der Acetylenstrom abgestellt und im Stickstoffstrom unter Rühren mit aus 4 g 4-Oxo-17-äthylendioxy- $\Delta^1$ ; <sup>5(10)</sup>-A-homo-19-norandrostadien (V) hergestelltem 4-Acetoxy-17-oxo- $\Delta^1$ ; <sup>3</sup>; <sup>5(10)</sup>-A-homo-19-norandrostatrien (VIIb)<sup>12</sup> in 40 ml Tetrahydrofuran versetzt unter Nachwaschen mit 20 ml Tetrahydrofuran. Zwei Std. später wurde unter Kühlung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Toluol extrahiert, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zur vollständigen Verseifung der 4-Acetoxygruppe lösten wir den Rückstand in 150 ml Methanol und versetzten unter Rühren mit einer Lösung von 750 mg Kaliumcarbonat in 3,75 ml Wasser. Fünf Std. später wurde mit 7,5 ml 10-proz. Essigsäure neutralisiert und im Vakuum weitgehend eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid versetzt, worauf wir mit Wasser und verdünnter Kochsalzlösung ausschüttelten, trockneten und im Vakuum eindampften. Durch Chromatographie des Rückstandes an 200 g Florisil erhielten wir aus den mit Toluol-Essigester-(95:5)-Gemisch eluierten Fraktionen nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 1,1 g Äthiny-carbinol Xb vom Smp. 192–195°. Die IR.-Spektren dieses und des unter a) erhaltenen Präparates waren identisch.

4,17 $\beta$ -Diacetoxy-17 $\alpha$ -äthiny- $\Delta^1$ ; <sup>3</sup>; <sup>5(10)</sup>-A-homo-19-norandrostatrien (XI): Eine Lösung von 1,5 g Äthiny-carbinol Xb in 50 ml Pyridin und 50 ml Acetanhydrid erwärmten wir in Stickstoffatmosphäre 90 Std. auf  $70^\circ$ . Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Xylol gelöst und erneut im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir an 75 g Florisil, wobei das Diacetat XI mit Toluol eluiert wurde. Nach Kristallisation aus Äther-Petroläther erhielten wir 824 mg, die nach erneutem Umlösen bei 141–145,5° schmolzen,  $\epsilon_{270} = 4450$ <sup>13</sup>; IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 2,99, 5,70, 6,05  $\mu$  und breite Bande von 8,12 bis 8,27  $\mu$ .

$C_{25}H_{30}O_4$  (394,49) Ber. C 76,11 H 7,67% Gef. C 75,97 H 7,60%

<sup>12</sup>) Die genauen Angaben befinden sich bei der Vorschrift zur Herstellung von Xa.

<sup>13</sup>) VAN TAMELEN & HILDAHL [14] geben für 1-Acetoxy- $\Delta^1$ ; <sup>3</sup>; <sup>5</sup>-cycloheptatrien  $\epsilon_{266} = 3310$  an.

*3,20-Dioxo-17 $\alpha$ -acetoxy-19-mesyloxy- $\Delta^4$ -pregnen (XVIb)*: Eine Mischung von 41,15 g der Pregnanverbindung XVIa [12] und 410 ml Pyridin wurde unter Kühlung mit Eis-Methanol und Rühren mit 40 ml Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 80-stdg. Stehen bei  $-10^\circ$  versetzten wir mit Eis und extrahierten 30 Min. später mit Methylenechlorid. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zur Entfernung von verbliebenem Pyridin lösten wir in Toluol und dampften erneut im Vakuum ein. Durch Kristallisation aus einem Methylenechlorid-Äther-Gemisch wurden 47,2 g Mesylat XVIb vom Smp.  $179-181^\circ$  (Zers.) erhalten. Zur Analyse wurde aus Methylenechlorid-Methanol unter Zugabe von Carboraffin umkristallisiert. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,77, 5,82, 5,97, 6,16, 7,35, 7,45 und 8,50  $\mu$ .

$C_{24}H_{34}O_7S$  (466,59) Ber. C 61,78 H 7,35% Gef. C 61,36 H 7,29%

*3,20-Dioxo-17 $\alpha$ -acetoxy-19-mesyloxy- $\Delta^4$ -pregnadien (XVIIa)*: 47,2 g Mesylat XVIb wurden mit 35,4 g Dichlor-dicyan-benzochinon und 950 ml Dioxan 21 Std. unter Rühren im Stickstoffstrom gekocht. Nach Abkühlen wurde abgenutscht, mit Toluol nachgewaschen und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand filtrierten wir in Toluollösung durch 700 g Aluminiumoxid (Aktivität II), wobei mit 8 l Toluol-Essigester-(9:1)-, 5 l -(4:1)- und 5 l -(7:3)-Gemisch nachgewaschen wurde. Nach Eindampfen der vereinigten Filtrate im Vakuum und Unkristallisieren aus Methylenechlorid-Äther erhielten wir 29,8 g Dienon XVIIa vom Smp.  $174-175^\circ$  (Zers.). Eine mehrmals aus Methylenechlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei  $206,5-207,5^\circ$  (Zers.).  $[\alpha]_D = +6^\circ$ ;  $\epsilon_{241} = 15400$ ; IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 5,76, 5,82, 5,98, 6,12, 6,20, 7,31, 7,42 und 8,48  $\mu$ .

$C_{24}H_{32}O_7S$  (464,58) Ber. C 62,05 H 6,94% Gef. C 61,64 H 6,92%

*3,20-Dioxo-17 $\alpha$ -hydroxy-19-mesyloxy- $\Delta^4$ -pregnadien (XVIIb)*: 29,8 g  $17\alpha$ -Acetoxyverbindung XVIIa wurden mit 465 ml Methanol und 52 ml einer 1N Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol 39 Std. im Stickstoffstrom gerührt. Dann versetzten wir mit weiteren 40 ml 1N Kaliumhydroxidlösung in Methanol und erwärmten 30 Min. auf  $30-35^\circ$ . Nach weiteren  $2\frac{1}{2}$  Std. wurde mit 6 ml Eisessig versetzt und unter Rühren auf 2 l Wasser geleert. Das ausgeschiedene Öl verfestigte sich nach einiger Zeit, worauf abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 20,9 g. Nach zweimaligem Umlösen einer Probe aus einem Methylenechlorid-Äther-Gemisch schmolz die so erhaltene  $17\alpha$ -Hydroxyverbindung XVIIb bei  $165,5-166,5^\circ$ .  $[\alpha]_D = +15^\circ$ ;  $\epsilon_{242} = 15500$ ; IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,76, 2,85, 5,85, 5,98, 6,12, 6,20, 7,35, 7,44 und 8,49  $\mu$ .

$C_{22}H_{30}O_6S$  (422,54) Ber. C 62,54 H 7,16% Gef. C 62,25 H 7,34%

*3-Oxo-17 $\alpha$ -hydroxy-19-mesyloxy-20-äthylendioxy- $\Delta^1$ -4-pregnadien (XVIII)*: 20 g rohe  $17\alpha$ -Hydroxyverbindung XVIIb wurden mit 1,35 l Benzol, 13,5 ml Äthylenglykol und 520 mg *p*-Toluolsulfonsäure 5 Std. unter Rühren und Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Nach Abkühlen und Zugabe von 32 ml Pyridin extrahierten wir mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Die wässrigen Lösungen wurden mit Toluol nachextrahiert. Bei der Chromatographie des Rückstandes der getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen an 1 kg Florisil wurde das Ketal XVIII mit Toluol-Essigester-(4:1)- und -(7:3)-Gemisch eluiert. Nach Kristallisation aus Methylenechlorid-Äther erhielten wir 13,42 g Ketal XVIII vom Smp.  $170,5-171^\circ$ .  $[\alpha]_D = -6^\circ$ ;  $\epsilon_{244} = 14600$ ; IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,79, 5,99, 6,13, 6,20, 7,33, 7,45 und 8,50  $\mu$ .

$C_{24}H_{34}O_7S$  (466,59) Ber. C 61,78 H 7,35% Gef. C 61,91 H 7,16%

Aus den mit Toluol-Essigester-(1:1)-Gemisch eluierten Fraktionen wurden durch Kristallisation aus Methylenechlorid-Äther 2,15 g *3,20-Dioxo-17 $\alpha$ -acetoxy-19-mesyloxy- $\Delta^4$ -pregnadien (XVIIa)*<sup>14)</sup> erhalten.

*4-Oxo-17 $\alpha$ -hydroxy-20-äthylendioxy- $\Delta^1$ ; <sup>5(10)</sup>-A-homo-19-norpregnadien (XX)*: Eine Mischung von 300 ml abs. Tetrahydrofuran, 18 g Biphenyl und 900 mg Lithium wurde 4 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Dann kühlten wir die tiefblaue Lösung auf  $-70^\circ$  ab und liessen innert 10 Min. eine Lösung von 8 g Ketal XVIII in 100 ml abs. Tetrahydrofuran unter Nachspülen mit 40 ml

<sup>14)</sup> Die in diesem Versuch eingesetzte  $17\alpha$ -Hydroxyverbindung XVIIb enthielt noch  $17$ -O-Acetat XVIIa, das unter diesen Bedingungen nicht ketalisiert wurde. Wurde das Carbinol XVIIb nach Verseifung von XVIIa nicht wie oben beschrieben durch Ausfällen, sondern durch Extraktion mit Methylenechlorid isoliert und dann ketalisiert, so erhielten wir aus 1,72 g des Acetates XVIIa 1,1 g des Ketals XVIII.

Tetrahydrofuran zutropfen. Nach 45-minütigem Rühren bei  $-70^\circ$  wurde mit 200 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand adsorbierten wir in Toluollösung an 400 g Florisil unter Nachwaschen mit 1,8 l Toluol. 16 Std. später wurde das Dien XX mit Toluol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluiert. Durch Kristallisation aus Methylchlorid-Äther erhielten wir 1,44 g XX vom Smp. 121,5–123°.  $[\alpha]_D = +17^\circ$ ; IR.-Spektrum: 2,76  $\mu$  (OH), 5,83  $\mu$  (C=O) und 6,22  $\mu$  ( $\nu$ ).

$C_{23}H_{32}O_4$  (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,08 H 8,59%

Aus den späteren mit Toluol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus Äther-Petroläther 280 mg einer Verbindung vom Smp. 171–173°, bei der es sich auf Grund der physikalischen Daten um das 4-Oxo-17 $\alpha$ -hydroxy-20-äthylendioxy- $\Delta^1$ ; 5-A-homo-19-norpregnadien handeln könnte. – UV.: nur Endabsorption; IR.-Spektrum: OH-Bande bei 2,75  $\mu$  und CO-Bande bei 5,85  $\mu$ . NMR.-Spektrum<sup>6)</sup>: 5,06 bis 5,50 (*m*; 3 H); 3,70–4,12 (*m*; 4 H); 1,34 (*s*; 3 H) und 0,86 (*s*; 3 H).

$C_{23}H_{32}O_4$  (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,88 H 8,66%

4,20-Dioxo-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^1$ ; 5<sup>(10)</sup>-A-homo-19-norpregnadien (XIXa): 60 ml 90-proz. Essigsäure wurden auf 60° erwärmt und dann mit 1,34 g Ketal XX unter Nachspülen mit 7,5 ml 90-proz. Essigsäure versetzt. Die Lösung wurde darauf 20 Min. in Stickstoffatmosphäre in einem Bad von 60° belassen. Darauf wurde abgekühlt, auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Methylchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen erhielten wir durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylchlorid-Äther-Petroläther 987 mg Diketon XIXa vom Smp. 153–154,5°. Zur Analyse gelangte eine Probe vom Smp. 153,5–154,5°.  $[\alpha]_D = -1^\circ$ .

$C_{21}H_{28}O_3$  (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 77,07 H 8,55%

4,20-Dioxo-17 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^1$ ; 5<sup>(10)</sup>-A-homo-19-norpregnadien (XIXb): 987 mg 17 $\alpha$ -Hydroxyverbindung XIXa und 1 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 10 ml Acetanhydrid gelöst, worauf wir die Mischung 2 $\frac{1}{2}$  Std. auf 40° erwärmten. Darauf wurde auf 500 ml Wasser und 5 ml Pyridin geleert und dreimal mit Äther extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit verdünnter Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und unter Zusatz von Methylchlorid im Vakuum eingedampft.

Das so erhaltene rohe 4,17 $\alpha$ -Diacetoxy-20-oxo- $\Delta^1$ ; 3; 5<sup>(10)</sup>-A-homo-19-norpregnatrien wurde in 50 ml Methanol gelöst, worauf wir mit einer Lösung von 250 mg Kaliumcarbonat in 1,25 ml Wasser versetzten. Nach 5-stdg. Rühren im Stickstoffstrom neutralisierten wir mit 2,75 ml 10-proz. Essigsäure und dampften im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit Methylchlorid versetzt, worauf wir mit Wasser ausschüttelten, trockneten und wieder im Vakuum eindampften. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 100 g Florisil wurden aus den mit Toluol-Essigester-(19:1)- und -(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen durch Kristallisation aus Methylchlorid-Äther-Petroläther 283 mg O-Acetylketol XIXb vom Smp. 156–157° erhalten. Aus der Mutterlauge konnten weitere 121 mg derselben Verbindung gewonnen werden. –  $[\alpha]_D = +39^\circ$ ; IR.-Spektrum: 5,77  $\mu$  (Ac), 5,84  $\mu$  (CO) und 6,23  $\mu$  ( $\nu$ ). NMR.-Spektrum<sup>6)</sup>: H-C(1) 6,27 (*d*; *J* = 11 cps; 1 H); H-C(2) 5,6–5,84 (*m*; 1 H); H-C(3) + H-C(4a) 2,8–3,1 (*m*; 4 H); H-C(21) und H von 17 $\alpha$ -OAc: je ein Singlett (2,00 und 2,05); H-C(18) 0,64 (*s*; 3 H).

$C_{23}H_{30}O_4$  (370,47) Ber. C 74,56 H 8,16% Gef. C 74,15 H 8,24%

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

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. WIELAND & G. ANNER, *Helv.* 51, 1698 (1968).
- [2] M. E. WOLFF & T. MORIOKA, *J. org. Chemistry* 30, 2553 (1965).
- [3] H. L. DRYDEN, G. M. WEBBER & J. J. WIECZOREK, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 742 (1964).
- [4] J. J. BONET, H. WEHRLI & K. SCHAFFNER, *Helv.* 45, 2615 (1962).
- [5] R. WIECHERT, *Chem. Ber.* 101, 2388 (1968).
- [6] G. D. MEAKINS & D. J. MORRIS, *J. chem. Soc. C*, 1967, 394.

- [7] R. HAYASHI, Chem. pharmac. Bull. Tokyo 15, 38 (1967).  
[8] L. H. KNOX, E. VELARDE & A. D. CROSS, J. Amer. chem. Soc. 85, 2533 (1963).  
[9] L. H. KNOX, E. BLOSSEY, H. CARPIO, L. CERVANTES, P. CRABBÉ, E. VELARDE & J. A. EDWARDS, J. org. Chemistry 30, 2198 (1965).  
[10] G. STORK & J. TSUJI, J. Amer. chem. Soc. 83, 2783 (1961); G. STORK, P. ROSEN, N. GOLDMAN, R. V. COOMBS & J. TSUJI, *ibid.* 87, 275 (1965).  
[11] A. J. BIRCH, J. M. H. GRAVES & J. B. SIDDALL, J. chem. Soc. 1963, 4234.  
[12] J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, Helv. 46, 1017 (1963).  
[13] R. GARDI & A. LUSIGNANI, J. org. Chemistry 32, 2647 (1967).  
[14] E. E. VAN TAMELEN & G. T. HILDAHL, J. Amer. chem. Soc. 78, 4405 (1956).

## 224. Zur Biosynthese von Brefeldin A

von U. Handschin<sup>1)</sup>, H. P. Sigg<sup>2)</sup> und Ch. Tamm<sup>1)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Basel und Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien der SANDOZ AG, Basel

(11. X. 68)

*Summary.* By feeding growing cultures of *Penicillium brefeldianum* DODGE with [1-<sup>14</sup>C]-acetate radioactive brefeldin A (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>) was obtained. By extensive degradation of [<sup>14</sup>C]-brefeldin A, the individual radioactivity of 12 of the 16 carbon atoms was determined quantitatively. The pattern of the distribution of the radioactivity shows that 8 acetate units have been incorporated into the metabolite in a regular manner. These findings suggest an octaketide as an intermediate. Possible mechanisms for the formation of the *trans*-fused cyclopentane ring are discussed.

Brefeldin A ist ein Stoffwechselprodukt von *Penicillium brefeldianum* DODGE [1], für das kürzlich die Strukturformel **1** bewiesen wurde [2]. Das aus *Penicillium decumbens* THOM. isolierte Decumbin [3] erwies sich mit Brefeldin A als identisch [4]. Cyanein, das aus *Penicillium cyaneum* gewonnen wurde, ist ebenfalls identisch mit Brefeldin A [5]. Kürzlich wurde diese Verbindung auch in *Penicillium simplicissimum* [6], *Nectria radicipercola* [7], *Curvularia lunata* [8] und *Curvularia subulata* [8] nachgewiesen. Es handelt sich demnach um einen relativ weitverbreiteten Metaboliten. Mit 16 C-Atomen gehört Brefeldin A zu den kleinsten der bisher bekannten Makrolide. Im Gegensatz zu den aus Actinomyceten isolierten Vertretern enthält Brefeldin A keine Zuckerreste und sein 13-gliedriger Lactonring ist nur durch eine einzige Methylgruppe substituiert. Die gerade Zahl von C-Atomen und der relativ einfache Bau der Molekel lassen vermuten, dass als biogenetische Vorläufer nur Acetat resp. Malonat in Frage kommen. Bisher sind bei den Makroliden erst zwei aus höheren Pilzen stammende Stoffe bekanntgeworden, die nur aus Essigsäure aufgebaut sind, nämlich Curvularin [9] und Radicol [10]. Der aromatische Ring dieser Verbindungen dürfte durch eine interne, dem Aldol-Typ entsprechende Kondensation der intermediären Poly- $\beta$ -carbonyl-Kette entstanden sein. Diese Reaktionsweise ist charakteristisch für die sog. Acetogenine<sup>3)</sup>. Man kann deshalb annehmen, dass auch bei der Biosynthese

<sup>1)</sup> Institut für Organische Chemie der Universität Basel.

<sup>2)</sup> Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien der SANDOZ AG, Basel.

<sup>3)</sup> Zur Erläuterung des Begriffs «Acetogenin» und Acetat-Hypothese mit vielen Beispielen vgl. [11].