

B) *Spektrophotometrische Messungen*. Da die Komplexe mehr oder weniger wasserempfindlich sind, wurden die Lösungen unter Feuchtigkeitsausschluss mit Lösungsmitteln von spektralphotometrischer Reinheit der Firmen FISHER und MERCK hergestellt.

In völlig unpolaren Lösungsmitteln, wie z. B. Cyclohexan, sind die Komplexe praktisch unlöslich. Ein geeignetes Lösungsmittel ist Methylchlorid, das die Einstellung von Lösungen mit Konzentrationen bis 10^{-2} M erlaubt.

Je nach Löslichkeit und Extinktion verwendeten wir Quarzküvetten von 5, 1 oder 0,1 cm Schichtdicke. Die Absorptionsspektren wurden mit einem registrierenden Spektralphotometer (BECKMAN DK-2A) aufgenommen. Mit demselben Gerät und dem kommerziellen Reflexionsteil wurden die Festkörperspektren erhalten. Die Substanzen wurden dazu mit Bariumsulfat verdünnt und gegen Bariumsulfat als Weissstandard vermessen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. A. JAHN & E. TELLER, Proc. Roy. Soc. 161, 220 (1937).
- [2] L. HELMHOLTZ & R. F. KRUEH, J. Amer. chem. Soc. 74, 1176 (1952).
- [3] J. DUNITZ, Acta cryst. 10, 307 (1957).
- [4] W. LUDWIG & G. WITTMANN, Helv. 47, 1265 (1964).
- [5] R. F. FENSKE, D. S. MARTIN & K. RUEDENBERG, Inorg. Chemistry 7, 441 (1962); H. B. GRAY & C. J. BALLHAUSEN, J. Amer. chem. Soc. 85, 260 (1963); H. B. GRAY, «Electronic Structures of Square Planar Metal Complexes» in «Transition Metal Chemistry» herausgegeben von R. L. CARLIN, Marcel Dekker, Inc., New York 1965.
- [6] P. DAY, A. F. ORCHARD, A. J. THOMSON & R. J. P. WILLIAMS, J. chem. Physics 42, 1973 (1965); 43, 3763 (1965); D. S. MARTIN, M. A. TUCKER & A. J. KASSMAN, Inorg. Chemistry 4, 1682 (1965).
- [7] J. CHATT, G. A. GAMLÉN & L. E. ORGEL, J. chem. Soc. 1958, 486; 1959, 1047.
- [8] H. BASCH & H. B. GRAY, Inorg. Chemistry 6, 365 (1967).

11. Umwandlung von 3-Oxo-17-äthylendioxy-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien in dreifach ungesättigte A-homo-19-norsteroiden

Über Steroide, 215. Mitteilung¹⁾

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

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika der
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Schweiz

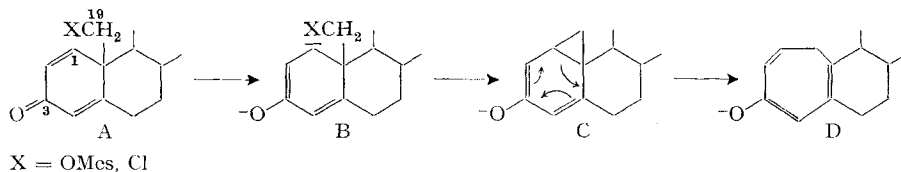
(3. XII. 68)

Summary. 4-oximino-17-ethylenedioxy- Δ^1 -homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-nor-androstatriene is formed by treatment of 3-oximino-17-ethylenedioxy-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadiene with sodium hydroxide. An analogous reaction occurs with the corresponding semicarbazone, but under the same conditions 3-hydrazino-17-ethylenedioxy-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadiene leads to 17-ethylenedioxy- Δ^1 -homo- $\Delta^{2,4,5(10)}$ -19-norandrostatriene.

In der vorangehenden Arbeit [1] konnten wir zeigen, dass $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-19-mesyloxy-Steroide und die entsprechenden 19-Chloride A unter der Einwirkung von Radikal-anionen über Dianionen vom Typus B durch intramolekulare Alkylierung über die instabilen Zwischenprodukte C unter Valenzisomerisierung die Dihydrotroponderivate D liefern. Im Gegensatz zum Ausgangsmaterial A, dessen Kohlenstoffatom 1 eine

¹⁾ 214. Mitteilung [1].

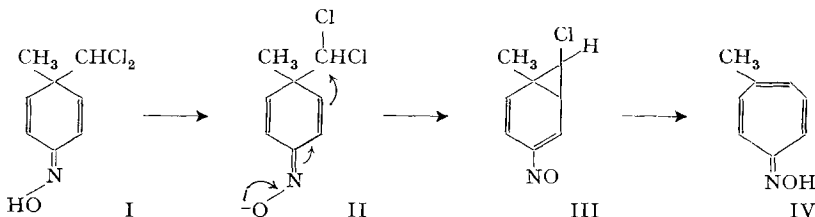
partiell positive Ladung aufweist, trägt das Reduktionsprodukt B in dieser Stellung eine negative Ladung, womit die Voraussetzung für einen nucleophilen Angriff am Kohlenstoffatom 19 und damit für eine Cyclisierung zu C gegeben war.



Die Ausbildung einer negativen Ladung am β -Kohlenstoffatom eines α, β -ungesättigten Ketons lässt sich jedoch auch auf anderen, nicht mit einem Reduktionsschritt verbundenen Wegen verwirklichen. Führt man nämlich ein α, β -ungesättigtes Keton in eine Verbindung der Formel $\text{H-X-N}=\overset{\cdot}{\text{C}}-\overset{\cdot}{\text{C}}=\overset{\cdot}{\text{C}}$ über, wobei X beispielsweise ein Sauerstoff- oder ein substituiertes Stickstoffatom sein kann, so kann dieses Derivat mit Alkali in die entsprechende konjugate Base mit den mesomeren Grenzformen E und F umgewandelt werden. In F ist dann die negative Ladung in der angestrebten β -Stellung zur ursprünglichen Ketogruppe. Bereits vor einigen Jahren machten



ESCHENMOSER *et al.* [2] im Falle von X=O davon Gebrauch, indem sie das Oxim I mit Natronlauge behandelten. Aus dem Anion II entstand dabei die nicht isolierte Cyclopropylverbindung III, die unter Valenzisomerisierung²⁾ direkt in das Oxim des 4-Methyltropons IV überging³⁾.



Es war nun interessant zu untersuchen, ob das von dem bekannten Dienon V [1] abgeleitete Oxim VI a⁴⁾, das im Gegensatz zum formell analog gebauten monocyclischen Derivat I eine Mesyloxymethyl- an Stelle einer Dichlormethylgruppe aufweist, eine ähnliche Reaktionsfolge eingehen würde. Tatsächlich gelangten wir durch Behandlung von VI a mit Natronlauge über die nicht isolierten Zwischenstufen VII a und X a direkt zu dem tiefroten Troponoxim IX a. Bei der Behandlung mit verdünnter

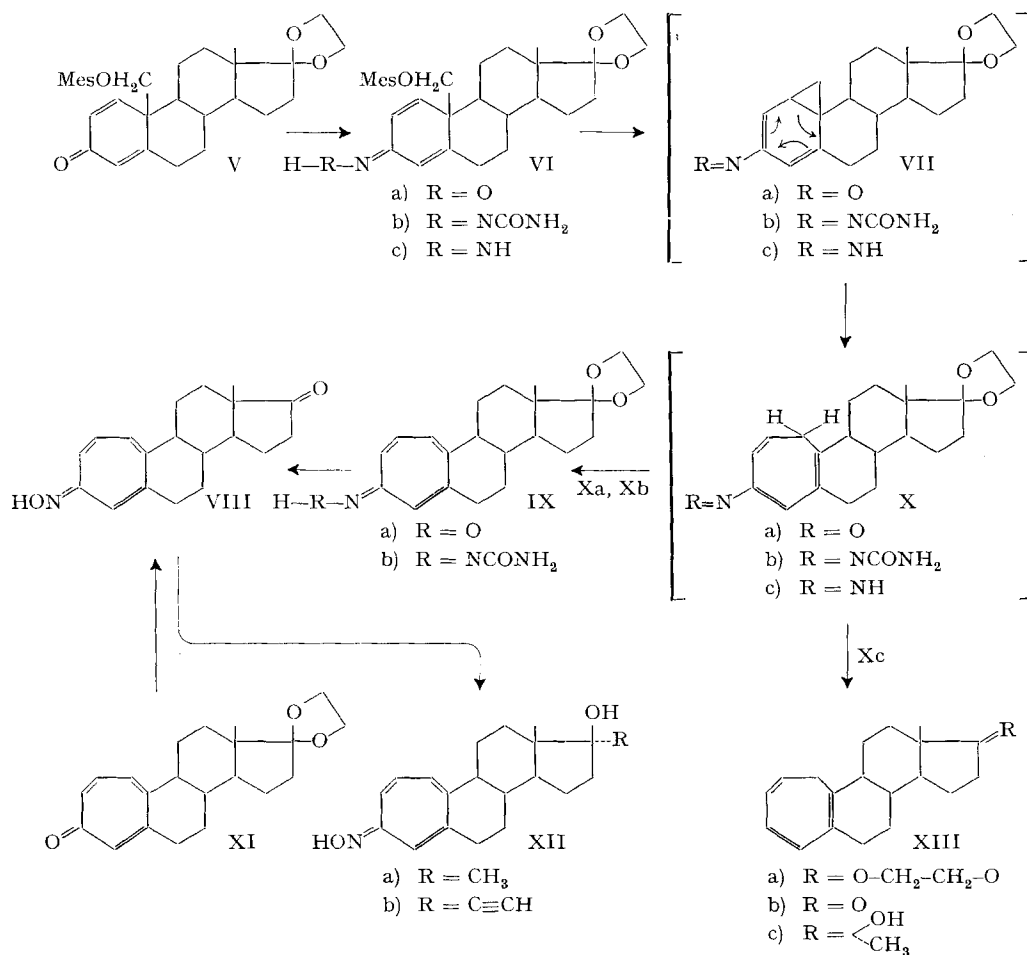
²⁾ In einer späteren Arbeit konnte von ESCHENMOSER *et al.* [3] im Falle des Oxims eines $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigten ζ -Bromketons die Cyclopropylverbindung isoliert werden.

³⁾ Dabei wurde allerdings auf einer der Zwischenstufen das zweite Chloratom reaktiv entfernt.

⁴⁾ Obwohl das Oxim VI a wie auch das Semicarbazon VI b kristalline Verbindungen sind, konnten sie nicht in reiner Form erhalten werden. Wie aus den zu hohen Stickstoff- und den zu niedrigen Schwefelwerten der Analysen hervorging, wurde auch die 19-Mesyloxy-Gruppe in geringem Masse von den Carbonylreagentien angegriffen.

Essigsäure entstand daraus das 17-Keton VIII, das sich mit einem aus dem bekannten Tropon XI [1] durch Umsetzung mit Hydroxylamin und nachfolgende Ketalspaltung hergestellten Vergleichspräparat als identisch erwies. Die weitere Umsetzung von VIII mit Methyl- beziehungsweise Äthynylmagnesiumchlorid führte ohne Schwierigkeiten zu den Carbinolen XIIa und XIIb⁵⁾.

Analog wie das Oxim VIa reagiert auch das Semicarbazon VIb. Über die nicht isolierten Zwischenstufen VIIb und Xb erhielten wir das gelbbraun gefärbte Troponderivat IXb. Die Ausbeute war hier allerdings niedriger. Ein verschiedenartiger Reaktionsverlauf war indessen bei Verwendung des Hydrozons VIc⁶⁾ als Ausgangsmaterial zu erwarten. Hier stellt nämlich das erste Zwischenprodukt ein monosubstituiertes Diimin (VIIc) dar, das entweder spontan Stickstoff verlieren oder sich vorgängig in das Diimin Xc umlagern kann, das dann seinerseits Stickstoff abspaltet. Unabhängig



⁵⁾ Inwieweit es sich bei den Oximen VIII, IXa, XIIa und XIIb um Stereoisomeregemische handelt (*syn*- und *anti*-Formen der Oxime) wurde nicht festgestellt, vgl. [2].

⁶⁾ Das Hydrazon VIc konnte nicht in kristalliner Form erhalten werden.

von der Reihenfolge von Stickstoffabspaltung und Umlagerung war somit als Endprodukt das Cycloheptatrienderivat XIII a zu erwarten, das wir tatsächlich in ca. 38-proz. Ausbeute isolieren konnten. Die hier wiedergegebene mechanistisch zu erwartende Verteilung der Doppelbindungen ist jedoch nicht bewiesen. Wohl geht aus dem UV.- und NMR.-Spektrum (vgl. experimenteller Teil) hervor, dass drei konjugierte Doppelbindungen mit vier Vinylprotonen vorliegen. Diese Daten schliessen jedoch die isomere Verbindung mit Doppelbindungen in 1,3,5(10)-Stellung nicht aus.

Bei der Behandlung von XIII a mit verdünnter Essigsäure gelangten wir zum 17-Keton XIII b, das weiter mit Methylmagnesiumchlorid zum Carbinol XIII c umgesetzt wurde.

Durch Variation der Methode zur Ausbildung einer negativen Ladung am β -Kohlenstoffatom eines α,β -ungesättigten Ketons ist es somit möglich, ausgehend von 19-substituierten $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroiden zu Dihydrotroponderivaten (und daraus zu den Troponen) [1], zu Troponoximen und -semicarbazonen sowie zu Derivaten des Cycloheptatriens zu gelangen.

Experimenteller Teil⁷⁾

4-Oximino-17-äthylendioxy-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-norandrostatrien (IX a). Eine Mischung von 10 g 3-Oxo-17-äthylendioxy-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien (V), 10 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1 l Pyridin wurde 22 Std. bei 30° gerührt. Darauf gossen wir auf 6 l Wasser und extrahierten mehrmals mit Toluol. Die organischen Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene rohe 3-Oximino-17-äthylendioxy-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien (VI a) lösten wir in 500 ml 8-proz. methanolischer Natronlauge, worauf 2 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht wurde. Dann gossen wir die abgekühlte, tiefrot gefärbte Reaktionslösung auf 2 l Wasser und 66 ml Eisessig und extrahierten mehrmals mit einem Methylenchlorid-Äther-(1:4)-Gemisch. Nach Waschen mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation aus Äther erhielten wir 3,71 g des Troponoxims IX a vom Smp. 162–167°. Zur Analyse gelangte eine aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe vom Smp. 168–170°. $\epsilon_{233} = 15400$, $\epsilon_{303} = 10000$; IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,80 μ , 3,08 μ , 6,08 μ , 6,23 μ und 6,38 μ ; NMR.-Spektrum: H-C(1), H-C(2), H-C(3), H-C(4a) und H von Oxim 5,95–7,0 (*m*; 5 H); 17-Ketal 3,7–4,1 (*m*; 4 H); H-C(18) 0,83 (*s*; 3 H).

$C_{21}H_{27}NO_3$ (341,43) Ber. C 73,87 H 7,97 N 4,10% Gef. C 73,79 H 7,95 N 4,10%

4-Oximino-17-oxo-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-norandrostatrien (VIII). - a) Aus *4-Oximino-17-äthylendioxy-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-norandrostatrien (IX a)*: 3,75 g Ketal IX a wurden mit 50 ml 90-proz. Essigsäure 1 Std. im Stickstoffstrom in einem Bad von 80° erwärmt. Darauf wurde im Vakuum eingedampft, in Methylenchlorid-Äther-(1:4)-Gemisch gelöst, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und wieder im Vakuum eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch erhielten wir 2,32 g des Oxims VIII. Die tiefroten Kristalle schmolzen nach erneutem Umlösen bei 193–195°. $\epsilon_{233} = 19600$, $\epsilon_{303} = 12300$; IR.-Spektrum: charakteristische Banden bei 2,81 μ , 3,12 μ , 5,77 μ , 6,10 μ , 6,24 μ und 6,37 μ .

$C_{19}H_{23}NO_2$ (297,38) Ber. C 76,73 H 7,80 N 4,71% Gef. C 76,45 H 7,83 N 4,84%

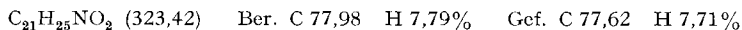
b) Aus *4-Oxo-17-äthylendioxy-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-norandrostatrien (XI)* [1]: Eine Mischung von 160 mg des Tropons XI, 160 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 16 ml Pyridin wurde 5 Tage

⁷⁾ Die Smp. sind mit verkürzten Thermometern im Flüssigkeitsbad bestimmt. Die IR.-Spektren wurden, sofern nichts anderes vermerkt, in Methylenchlorid und die UV.-Spektren in Feinspirt aufgenommen. Für die bei 100 Mc aufgenommenen NMR.-Spektren diente Deuteriochloroform als Lösungsmittel. Die Lage der Signale ist in δ -Werten angegeben, bezogen auf internes $(CH_3)_4Si$ ($\delta = 0$); *s* (Singlett), *q* (Quartett), *m* (Multipllett).

in Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann versetzten wir mit Wasser und extrahierten mehrmals mit Toluol. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand erwärmten wir mit 1,1 ml 90-proz. Essigsäure 1 Std. im Stickstoffstrom auf 80°. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand im System Toluol-Aceton-(4:1) der präparativen Dünnschichtchromatographie an Kieselgel auf einer Platte à 1 m unterworfen. Die gelbbraun gefärbte Zone wurde herausgekratzt und anschließend mit Toluol-Methanol-(4:1)-Gemisch eluiert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen erhielten wir durch Kristallisation aus Äther 48 mg des Oxims VIII vom Smp. 192–195°. Es erwies sich nach Mischsmp. und IR.-Spektrum mit dem unter a) erhaltenen Präparat als identisch.

4-Oximino-17 α -methyl-17 β -hydroxy-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-norandrostatrien (XIIa). Zu einer Lösung von 1,2 g des Ketons VIII in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom 5 ml einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran. Eine Stunde später wurde auf 200 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Toluol extrahiert. Der nach Waschen der organischen Lösungen mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Trocknen und Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand zeigte im IR.-Spektrum noch eine relativ starke Fünfringketonbande. Die in der oben beschriebenen Weise durchgeführte Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid wurde daher noch zweimal wiederholt. Nun war das erhaltene Rohprodukt praktisch frei von Ausgangsmaterial. Das Methylcarbinol XII a wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel im System Toluol-Aceton-(4:1) unter Verwendung von 10 Platten à 1 m isoliert, wobei die gelbbraune Zone herausgekratzt und mit Toluol-Methanol-(4:1)-Gemisch eluiert wurde. Nach Waschen des Eluates mit verdünnter Kochsalzlösung und Nachextrahieren mit Toluol wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation aus wenig Äther erhielten wir 560 mg des Oxims XII a, das noch Äther enthielt und sehr unscharf ab ca. 50° schmolz. Auch nach Trocknen am Hochvakuum bei Zimmertemperatur enthielt die Verbindung nach ca. 1 Mol. Äther, weshalb keine stimmende Analyse erhalten werden konnte. $\epsilon_{233} = 14600$; $\epsilon_{303} = 9500$. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,78 μ , 3,07 μ , 6,08 μ , 6,22 μ und 6,35 μ .

4-Oximino-17 α -äthynyl-17 β -hydroxy-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-norandrostatrien (XIIb). In 80 ml absolutes Tetrahydrofuran wurde unter Rühren während 30 Minuten Acetylen eingeleitet. Darauf liessen wir unter weiterem Einleiten von Acetylen innert 15 Min. 100 ml einer 0,36 M Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran eintropfen. 30 Min. später wurde der Acetylenstrom abgestellt und durch Stickstoff ersetzt. Zur so zubereiteten Lösung von Äthynylmagnesiumchlorid gaben wir 1 g des Ketons VIII unter Nachspülen mit 4 ml Tetrahydrofuran und liessen während 2 Std. bei Zimmertemperatur rühren. Darauf wurde unter Kühlung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und mehrmals mit Toluol extrahiert. Der Rückstand der mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde an 10 Platten Kieselgel à 1 m im System Toluol-Aceton-(4:1) aufgetrennt, worauf wir die gelbbraun gefärbte Hauptzone herauskratzten und mit Toluol-Methanol-(4:1)-Gemisch eluierten. Nach Waschen des Eluates mit verdünnter Kochsalzlösung und Nachextrahieren mit Toluol wurden die organischen Lösungen getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid erhielten wir 226 mg des Äthynylcarbinols XII b vom Smp. 205,5–207,5° (Zers.). Aus der eingengten Mutterlauge konnten noch 78 mg etwas weniger reines Produkt gewonnen werden. $\epsilon_{233} = 16900$, $\epsilon_{303} = 10800$; IR.-Spektrum (Nujol): 2,86 μ (Hydroxyl), 3,04 μ (Acetylen), sowie Banden bei 6,09 μ , 6,23 μ und 6,35 μ .



Semicarbazon des 4-Oxo-17-äthylendioxy-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-norandrostatriens (IXb). Zu einer während 15 Min. gerührten Suspension von 500 mg Semicarbazid-hydrochlorid in 50 ml Pyridin gaben wir 500 mg Mesylat V und liessen weitere 28 Std. bei Zimmertemperatur rühren. Dann wurde auf Wasser gegossen, mit Toluol extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid und wenig Äther erhielten wir 510 mg des Semicarbazons des 3-Oxo-17-äthylendioxy-19-mesyloxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadiens (VI b), das sich beim Erwärmen dunkel färbte, bei 250° jedoch noch nicht geschmolzen war. 400 mg der so erhaltenen Verbindung VI b wurden 28 Std. mit 25 ml 8-proz. methanolischer Natronlauge gerührt. Darauf gossen wir auf 100 ml Wasser und 3,3 ml Eisessig und extrahierten mit Methylenchlorid-Äther-(1:4)-Gemisch. Die organischen Lösungen wurden mit ver-

dünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, worauf der Rückstand im System Toluol-Methanol-(9:1) auf 3 Platten mit Kieselgel à 1 m aufgetrennt wurde. Die braune Zone wurde herausgekratzt und in der bei der Herstellung von XII b beschriebenen Weise weiter verarbeitet. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther erhielten wir 73 mg des Semicarbazons IX b in Form hellbrauner Kristalle, die sich beim Erwärmen immer dunkler färbten und bei ca. 200° vollständig geschmolzen waren. $\epsilon_{248} = 16\,200$, $\epsilon_{222} = 19\,800$; IR.-Spektrum (Nujol): Banden u. a. bei 2,88 μ , 2,93 μ , 3,17 μ , 5,91 μ und 6,44 μ ; NMR.-Spektrum: NH 8,16 (s; 1 H); H-C(1), H-C(2), H-C(3), H-C(4a) 5,9–6,4 (m; 4 H); NH₂ 5,0–5,9 (m; 2 H); 17-Ketal 3,6–4,0 (m; 4 H); H-C(18) 0,86 (s; 3 H).

C₂₂H₂₉N₃O₃ (383,48) Ber. C 68,90 H 7,62 N 10,96% Gef. C 68,99 H 7,77 N 11,05%

17-Äthylendioxy-A-homo- $\Delta^{2,4,5(10)}$ -19-norandrostatrien (XIII a). Eine Mischung von 8 g Mesylat V, 320 ml Alkohol und 80 ml Hydrazinhydrat wurde 2 Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Dann dampften wir im Bad von 40° im Vakuum ein und versetzten den Rückstand mit einer Lösung von 20 g Natriumhydroxid in 250 ml Methanol. Beim Erwärmen setzte eine starke Stickstoffentwicklung ein. Nach einstündigem Kochen im Stickstoffstrom unter Rückfluss wurde abgekühlt, mit 33 ml Eisessig und Wasser versetzt und mit Methylenchlorid-Äther-(1:4)-Gemisch extrahiert. Den Rückstand der mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen chromatographierten wir an 240 g Kieselgel. Das Trien XIII a wurde mit Toluol eluiert. Nach Kristallisation aus Methanol erhielten wir 1,96 g vom Smp. 96–98°. Aus der Mutterlauge konnten weitere 310 mg Trien XIII a gewonnen werden. Zur Analyse gelangte eine aus Methanol-Wasser unkristallisierte Probe vom Doppelsmp. 85–86° und 96–96,5°. $[\alpha]_D^{20} = +211^\circ$ ($c = 0,486$ in Chloroform); $\epsilon_{270} = 4100^8$). Das IR.-Spektrum zeigte zwischen 2,5 μ und 3 μ keine Bande und zwischen 5,5 μ und 6,5 μ nur die Doppelbindungsbande bei 6,20 μ bis 6,24 μ . NMR.-Spektrum: Vinylprotonen in Ring A: 6,35–6,50 mit zwei scharfen Signalen bei 6,39 und 6,34 (m; 2 H); 5,84–6,2 (m; 1 H); 5,20–5,53 (m; 1 H); 17-Ketal 3,7–3,96 (m; 4 H); H-C(1 α) oder H-C(1 β) q mit Signalen bei 2,66, 2,74, 2,78 und 2,86 (1 H); H-C(18) 0,83 (s; 1 H).

C₂₁H₂₈O₂ (312,44) Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 80,97 H 9,21%

17-Oxo-A-homo- $\Delta^{2,4,5(10)}$ -19-norandrostatrien (XIII b). 2 g Ketal XIII a wurden mit 18 ml Eisessig verrührt bis nur noch geringe Mengen ungelöst blieben. Dann versetzten wir mit 2 ml Wasser, worauf Kristallisation erfolgte. Nach vierstündigem Rühren wurde die klare Lösung mit weiteren 3 ml Wasser versetzt. 30 Min. später gossen wir auf 400 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierten mehrmals mit Äther. Die organischen Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Zusatz von Methylenchlorid im Vakuum eingedampft. Durch Chromatographie des Rückstandes an 100 g Kieselgel und Umlösen der mit Toluol eluierten Fraktionen aus Methanol erhielten wir 900 mg des Ketons XIII b vom Smp. 83–85°. Der Mutterlauge-Rückstand wurde bei 120° im Hochvakuum destilliert, worauf wir das Destillat aus Methanol umlöst. Dabei wurden weitere 83 mg des Ketons XIII b vom Smp. 84–85° erhalten. $\epsilon_{268} = 4000$; IR.-Spektrum: Ketonbande bei 5,77 μ und Doppelbindungsbande bei 6,20 μ bis 6,25 μ .

C₁₀H₂₄O (268,38) Ber. C 85,02 H 9,01% Gef. C 85,17 H 9,19%

17 α -Methyl-17 β -hydroxy-A-homo- $\Delta^{2,4,5(10)}$ -19-norandrostatrien (XIII c). Eine Lösung von 1 g des Triens XIII b in 10 ml Äther versetzten wir unter Rühren und Kühlen in Stickstoffatmosphäre mit 10 ml einer 3M Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran. Eine Stunde später wurde auf Eis gegossen, mit Ammoniumchlorid versetzt und mit Äther extrahiert. Nach Waschen mit Ammoniumchloridlösung, Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand erneut wie oben beschrieben mit Methylmagnesiumchlorid umgesetzt. Das so erhaltene Rohprodukt filtrierten wir in Ätherlösung durch 5 g Kieselgel unter Nachwaschen mit 50 ml Äther. Bei Zugabe von Pentan zum eingeeengten Filtrat entstand eine gallertige Fällung. Es wurde abgenutscht und mit Äther-Pentan-Gemisch nachgewaschen, wobei wir 400 mg des Carbinols XIII c erhielten. Aus der Mutterlauge konnten weitere 300 mg XIII c durch Ausfällung gewonnen werden. $\epsilon_{288} = 3720$; IR.-Spektrum: 2,76 μ (OH) und 6,18 μ bis 6,23 μ (Doppelbindungen).

C₂₀H₂₈O (284,42) Ber. C 84,45 H 9,92% Gef. C 84,26 H 10,09%

⁸⁾ ALDER *et al.* [4] geben für 1,1,4-Trimethyl- $\Delta^{2,4,6}$ -Cycloheptatrien $\epsilon_{269} = 3780$ an.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen 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, 1932 (1968).
[2] J. SCHREIBER, M. PESARO, W. LEIMGRUBER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* 41, 2103 (1958).
[3] D. FELIX, P. JAKOBER & A. ESCHENMOSER, *Chimia* 19, 538 (1965).
[4] K. ALDER, K. KAISER & M. SCHUMACHER, *Liebigs Ann. Chem.* 602, 80 (1957).

12. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

73. Mitteilung [1]

Chlorothricin und Des-chlorothricin

von W. Keller-Schierlein, R. Muntwyler, W. Pache und H. Zähler

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich,
und Institut für Biologie, Lehrbereich Mikrobiologie der Universität, Tübingen

(3. XII. 68)

Summary. A crystalline mixture of the antibiotics chlorothricin and dechlorothricin was isolated from a strain of *Streptomyces antibioticus*. By degradation 5-chloro-6-methylsalicylic acid methyl ether (from chlorothricin) and 6-methylsalicylic acid methyl-ether (from dechlorothricin) were isolated. Common degradation products of both antibiotics were 2-deoxy-D-rhamnose and an aglycone, $C_{30}H_{38}O_8$, of unknown structure. The antibiotic mixture was active against GRAM positive bacteria on synthetic, but not on complex media.

Der Actinomycetenstamm Tü 99, der der Art *Streptomyces antibioticus* (WAKSMAN *et* WOODRUFF) WAKSMAN *et* HENRICI 1948 angehört [2], produziert mehrere Antibiotica, die auf chemisch definierten Nährböden, nicht aber auf komplexen fleischextrakt-haltigen Medien, eine hohe Wirksamkeit gegen GRAM-positive Bakterien besitzen. Zwei der aktiven Stoffe, das *Chlorothricin* und das *Des-chlorothricin*, konnten als kristallines Gemisch isoliert und charakterisiert werden. Die beiden Substanzen liessen sich aus dem Filtrerrückstand mit Methanol extrahieren. Nach dem Einengen auf ein kleines Volumen und Verdünnen mit Wasser wurden die Extrakte mit Äthylacetat ausgezogen. Eine Vorreinigung wurde erzielt durch Ausschütteln der Äthylacetatlösung mittels Soda und Überführen der sauren Anteile in Äthylacetat. Eine antibiotische Wirkung war ausschliesslich in den sauren Anteilen nachweisbar. Im Kulturfiltrat waren geringere Mengen Chlorothricin sowie ein weiteres Antibioticum enthalten. Über das letztere soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Durch eine CRAIG-Verteilung über 200 Stufen wurden braune Verunreinigungen abgetrennt, während die aktiven Substanzen als nahezu farbloses amorphes Pulver erhalten wurden. Weder die CRAIG-Verteilung noch die anschliessende Dünnschichtchromatographie liessen erkennen, dass das Antibioticum noch uneinheitlich war. Erst ein chemischer Abbau (s. unten) zeigte, dass es sich noch um ein Gemisch einer chlorhaltigen Verbindung mit geringeren Mengen des entsprechenden chlorfreien Derivates handelte. Auch bei CRAIG-Verteilungen über 600 bzw. 2260 Stufen wurde