

Zur Klärung dieser Diskrepanz wurde von OWTSCHINNIKOW<sup>69</sup> auf dem 5. Europäischen Peptidsymposium über die Synthese verschiedener Enniatin-Analoga berichtet. Diese enthalten anstelle der beiden Aminosäurereste N-Methyl-isoleucin im Enniatin A bzw. N-Methyl-valin im Enniatin B sowohl N-Methyl-leucin als auch zwei verschiedene Reste: N-Methyl isoleucin und N-Methyl-valin oder N-Methyl-isoleucin und N-Methyl-leucin sowie N-Methyl-leucin und N-Methyl-valin. Alle diese Verbindungen differieren in Schmelzpunkt und spezifischer Drehung mit den von PLATTNER und NAGER für die Enniatine und mit den für die von COOK, COX und FARMER beschriebenen Antibiotika angegebenen Werten. Auch das von OWTSCHINNIKOW beschriebene synthetische Amidomycin und ein in der wahrscheinlicheren symmetrischen Form synthetisiertes Valinomycin (IV, Seite 5) differieren mit den Naturprodukten in den analytischen Daten.

Demgegenüber stimmen die Werte des synthetischen Sporidesmolids I (Fp. 255–257°C,  $[\alpha]_D = -210^\circ\text{C}$ ) sehr gut mit denen des Naturstoffes (Fp. 261–263°C,  $[\alpha]_D = -217^\circ\text{C}$ ) überein. Die Synthese erfolgte unter Verwendung der Carbobenzoxym- und der *p*-Nitrocarbobenzoxymgruppe als Aminoschutz, die Carboxylgruppe der Hydroxysäure lag als tert.-Butylester vor. Die Esterbindungen wurden nach der Benzolsulfochloridmethode, die Amidbindungen über das gemischte Äthylkohlen säureanhydrid bzw. über das Säurechlorid geknüpft. Die Cyclisierung erfolgte wieder über das Säurechlorid.

Diese Ergebnisse sind erneut ein Beweis dafür, dass eine postulierte Struktur eines Naturstoffes erst durch die Synthese endgültig bewiesen werden kann.

In erstaunlich kurzer Zeit seit dem Beginn der präparativen Bemühungen auf diesem Gebiet ist durch die Synthesen der vermuteten Naturstoffsequenzen ein erster Höhepunkt erreicht worden. Er bietet Anreiz zu

weiteren Bemühungen, in deren Mittelpunkt neben methodischen Fragen die Bestätigung bzw. die Korrektur der bisher publizierten Formeln von Naturstoffen stehen dürfte.

**Summary.** A summary is given on the occurrence, isolation, biological activity and structural details of peptolides, a special group of the heteromere peptides. The structure is generally evaluated by identification of the amino- and hydroxyacids, isolated after total acid hydrolysis, and by isolation of the hydroxyacylaminoacids to be found after partial alkaline hydrolysis.

In addition, the methods known for the synthesis of these compounds are described. For the building up of the ester bond between amino- and hydroxyacid, the methods via benzenesulfonyl chloride, mixed anhydrides, and carbonyldiimidazole are well to the fore. Activated esters, the azide method or, in the case of O-protected hydroxyacid, the acid chloride method are described for the building up of the amide bond between hydroxy- and aminoacid. The further synthesis of peptolides is chiefly ensued originating from the aminoacyl-hydroxyacid type according to the usual methods of the peptide synthesis. The possible combination of protecting groups for the blocking of the amino and carboxyl function is discussed. The synthesis of higher compounds is explained with the assistance of two reaction schemes. A cyclization and hence the synthesis of the natural material can be done according to the acid chloride or mixed anhydride method.

<sup>69</sup> Herrn Dr. J. A. OWTSCHINNIKOW danken wir sehr für die Übersendung seines Vortragsmanuskriptes.

## Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Steroids and Related Natural Products. 14 $\alpha$ -Methyl Testosterone<sup>1–3</sup>

Oxidative removal of the 14 $\alpha$ -methyl group from lanosterol is one of the important transformations required for eventual *in vivo* production of steroid hormones<sup>4</sup>. In order to assess the biological importance of 14 $\alpha$ -methyl steroids which might arise from a defect in normal biosynthesis we have been concerned initially with preparation of 14 $\alpha$ -

<sup>1</sup> Part XIV. Part XIII, G. P. MUELLER and G. R. PETTIT, *Exper.* 18, 404 (1962).

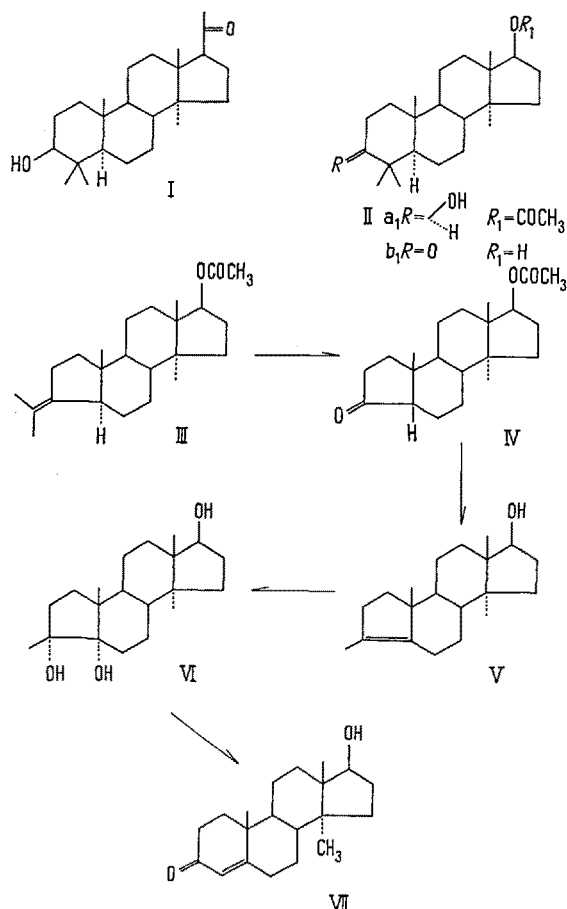
<sup>2</sup> A preliminary report of this study was presented (August 27, 1962) at The Second International Symposium on the Chemistry of Natural Products, Prague (Czechoslovakia).

<sup>3</sup> This investigation was supported by PHS Research Grants CY-4074(C3) and CA 04074-05 from the National Cancer Institute, Public Health Service.

<sup>4</sup> For an interesting review pertinent to this subject refer to A. WETTSTEIN, *Exper.* 17, 320 (1961).

methyl androstanes. We now wish to record the conversion of lanosterol to 14 $\alpha$ -methyl testosterone employing a twenty-step reaction sequence.

Isocholesterol (crude lanosterol)<sup>5</sup> was degraded to 3 $\beta$ -hydroxy-4,4,14 $\alpha$ -trimethyl-20-oxo-5 $\alpha$ -pregnane (I)<sup>6</sup> and the 20-ketone (I) was oxidized to 3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy-4,4,14 $\alpha$ -trimethyl-5 $\alpha$ -androstane (IIa, 50% yield, m.p. 214–216°C,  $[\alpha]_D^{20} + 8^\circ$ )<sup>7</sup> using trifluoroperoxyacetic acid in chloroform. Oxidation of alcohol IIa with an 8N chromic



acid reagent<sup>8</sup> followed by saponification of the resulting ketone gave 3-oxo-17 $\beta$ -hydroxy-4,4,14 $\alpha$ -trimethyl-5 $\alpha$ -androstane (IIb, m.p. 197–199°C,  $[\alpha]_D^{20} + 11^\circ$ ).

Phosphorous pentachloride-induced dehydration and rearrangement of alcohol IIa to olefin III (63% yield, m.p. 150–154°C,  $[\alpha]_D^{20} + 9^\circ$ ) was accomplished in cold benzene-toluene solution. Ozonolysis (at  $-50^\circ\text{C}$ ) of isopropylidene III led to cyclopentanone IV; m.p. 184–186°C,  $[\alpha]_D^{20} + 143^\circ$ . The acetoxy ketone (IV) was successively saponified, and treated with methylmagnesium iodide. Dehydration of the crude Grignard product using 2% hydrochloric acid in methanol provided endocyclic olefin V (21% overall yield from III, m.p. 127–129°C,  $[\alpha]_D^{20} + 95^\circ$ ). The *cis*-glycol derivative (VI, 27% yield, m.p. 197–201°C,  $[\alpha]_D^{20} + 40^\circ$ ) of olefin V was prepared using an osmium tetroxide (in benzene)-hydrogen sulfide sequence. Lead tetraacetate cleavage of glycol VI, in chloroform-acetic acid, and intramolecular condensation (using 3% sodium methoxide in methanol) of the resulting diketone yielded (53%) 14 $\alpha$ -methyl testosterone (VII); m.p. 188–190°C,  $[\alpha]_D^{20} + 158^\circ$ .

**Zusammenfassung.** Eine Zwanzigstufenumwandlung von Isocholesterol (rohes Lanosterol) zu 14 $\alpha$ -Methyltestosteron wurde ausgeführt und die Reaktionsfolge von 3 $\beta$ -Hydroxy-4,4,14 $\alpha$ -trimethyl-20-oxo-5 $\alpha$ -pregnan zu 14 $\alpha$ -Methyltestosteron beschrieben.

G. R. PETTIT and P. HOFER

Department of Chemistry, University of Maine, Orono (Maine, U.S.A.), September 15, 1962.

<sup>5</sup> An elegant total synthesis of lanosterol has been described by R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES, and R. B. KELLEY, *J. chem. Soc.* 1957, 1131. Thus, the present work constitutes a total synthesis of 14 $\alpha$ -methyl testosterone.

<sup>6</sup> C. S. BARNES, *Australian J. Chem.* 9, 228 (1956). A convenient synthesis of ketone I will be described in a subsequent paper by G. R. PETTIT, P. HOFER, W. J. BOWYER, T. R. KASTURI, R. BANSAL, R. KADUNCE, and B. GREEN, *Tetrahedron*, in press.

<sup>7</sup> All optical rotation measurements were carried out in chloroform, and satisfactory elemental analyses were obtained for each substance.

<sup>8</sup> K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES, and B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* 1946, 39.

### Chelate aus Diarylborinsäuren und $\beta$ -Ketosäureestern

Mit Diphenylborinsäure bzw. ihrem Anhydrid setzen sich  $\beta$ -Ketosäureester um. Damit zeigt die Borinsäure bzw. das Anhydrid dasselbe Verhalten wie Diphenylborchlorid<sup>1</sup>.

Im Vergleich zu den Estern der Diarylborinsäure, die sofort einer Hydrolyse unterliegen<sup>2</sup>, und den B,B-Diphenyl-boroxazolidinen<sup>3,4</sup>, die durch ihre N $\rightarrow$ B-Bindung<sup>4</sup> gegen Wasser stabil sind, aber mit kalter verdünnter Salzsäure schnell hydrolysieren<sup>4</sup>, sind die Chelate mit  $\beta$ -Ketosäureestern gegenüber Wasser und 3N Salzsäure einige Stunden lang stabil<sup>1</sup>.

Ausser dem bekannten Chelat aus Diphenylborinsäure und Acetessigester, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>3</sub> (294,15); Smp. 74–75°C (74–75°C<sup>1</sup>) wurde als weiteres Derivat das mit Benzoyl-

essigester, C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>BO<sub>3</sub> (356,22); Smp. 126–128°C (gef. 77,74°C; 5,60 H; 3,00 B, ber. 77,48 C; 5,94 H; 3,04 B) dargestellt.

Die nicht längere Zeit unverändert bleibenden Diarylborinsäuren bzw. ihre Anhydride können zu stabilen Verbindungen mit den  $\beta$ -Ketosäureestern umgesetzt werden. Bei der Darstellung der Organo-Borverbindungen ist es

<sup>1</sup> W. GERRARD, M. F. LAPPERT und R. SHAFFERMAN, *Chem. and Ind.* 1958, 722. – W. GERRARD, *The Organic Chemistry of Boron* (Academic Press, London 1961), p. 91.

<sup>2</sup> W. GERRARD, *The Organic Chemistry of Boron* (Academic Press, London 1961), p. 89.

<sup>3</sup> R. L. LETSINGER und S. B. HAMILTON, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5411 (1958).

<sup>4</sup> H. WEIDMANN und H. K. ZIMMERMAN JR., *Liebigs Ann. Chem.* 619, 28 (1958).