

pleted a synthetic pathway to isocard-22-enolide V: m.p. 225–227°, $[\alpha]_D^{20} - 51.8^\circ$; pmr doublet ($J = 6$ cps) at 7.20 and 7.29 δ (C_{22} proton), and multiplet centered at 5.9 δ (C_{22} proton). Application of these experiments to related synthetic problems is now in progress.

Zusammenfassung. Ein einfacher Weg zur Synthese eines von zwei möglichen isomeren Cardenoliden wurde

entwickelt und die Reaktionsfolge an Hand der Überführung von Pregnolen in Isocardenolide V gezeigt.

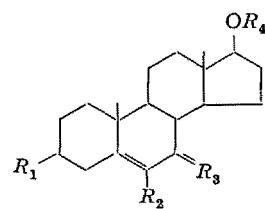
G. R. PETTIT, B. GREEN,
A. K. DAS GUPTA, and G. L. DUNN

Department of Chemistry, University of Maine,
Orono (Maine, USA), December 16, 1963.

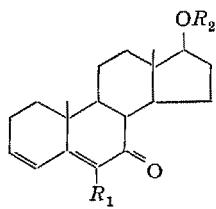
Darstellung von Derivaten des 6-Chlor-17β-acetoxy- Δ^5 -androst-7-on

Es ist bekannt, dass 4-Chlortestosteronacetat bzw. einige seiner Derivate eine besonders gute anabole Wirksamkeit besitzen¹. Für uns war von Interesse, festzustellen, wie sich die pharmakologischen Eigenschaften des 4-Chlortestosteronacetats und einige seiner Derivate verändern, wenn das α -Chlor- α , β -ungesättigte Ketosystem sich nicht mehr im Ring A, sondern im Ring B befindet. Zu diesem Zweck synthetisierten wir das 6-Chlor-17β-acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (III), 6-Chlor-17β-acetoxy- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-7-on (VII) sowie deren 17α-Methylhomologe (XIII) bzw. X).

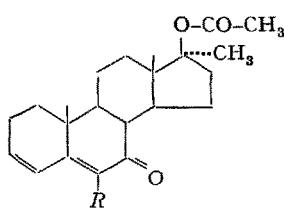
Zur Darstellung von III und VII gingen wir von 3α, 6α-Dihydroxy-17β-acetoxy-5β-androstan aus. Umsetzung dieser Verbindung in Anlehnung an die Methode von YAMAZAKI² mit Phosphoroxychlorid in Dimethylanilin ergab 3β-Chlor-17β-acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (I); Fp.: 185–188°C (8 183°C); $[\alpha]_D: -55.5^\circ$ ($c = 1.0$); ν_{max} : 1038, 1050, 1260, 1670, 1725 cm⁻¹; $C_{21}H_{30}O_2Cl$ (350,93) ber.



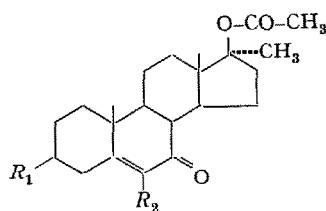
- (I) $R_1: -Cl$; $R_2: -H$
 $R_3: =H_2$; $R_4: -CO-CH_3$
(II) $R_1: -H$; $R_2: -H$
 $R_3: =O$; $R_4: -CO-CH_3$
(III) $R_1: -H$; $R_2: -Cl$
 $R_3: =O$; $R_4: -CO-CH_3$
(IV) $R_1: -H$; $R_2: -Cl$
 $R_3: =O$; $R_4: -H$
(V) $R_1: -Cl$; $R_2: -H$
 $R_3: =O$; $R_4: -CO-CH_3$



- (VI) $R_1: -H$; $R_2: -CO-CH_3$
(VII) $R_1: -Cl$; $R_2: -CO-CH_3$
(VIII) $R_1: -Cl$; $R_2: -H$



- (IX) $R: -H$
(X) $R: -Cl$



- (XI) $R_1: -O-CO-CH_3$; $R_2: -H$
(XII) $R_1: -H$; $R_2: -H$
(XIII) $R_1: -H$; $R_2: -Cl$

7.188% C, 8.89% H, 10.10% Cl; gef. 71.36% C, 8.65% H, 9.64% Cl⁴; Ausbeute: 78%.

Reduktive Entfernung des Halogens von I mit Natrium in *n*-Amylalkohol und nachfolgende Acetylierung führte zu 17β-Acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (II); Fp.: 215–216°C (8 212–213°C, 7 215–217°C); $[\alpha]_D: -182^\circ$ ($c = 0.5$); λ_{max} : 240 mμ; $\epsilon = 12720$; ν_{max} : 1040, 1255, 1628, 1672, 1735 cm⁻¹ (Nujol); $C_{21}H_{30}O_3$ (330,47) ber. 76.32% C, 9.15% H; gef. 76.31% C, 9.31% H; Ausbeute: 63%.

Die Umsetzung von Verbindung II mit Sulfurylchlorid in Pyridin⁸ ergab das 6-Chlor-17β-acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (III); Fp.: 199–201°C; $[\alpha]_D: -165^\circ$ ($c = 0.5$); λ_{max} : 254 mμ; $\epsilon = 10750$; ν_{max} : 1260, 1594, 1686, 1725 cm⁻¹; $C_{21}H_{29}O_3Cl$ (364,89) ber. 69.12% C, 8.01% H, 9.72% Cl; gef. 69.11% C, 8.48% H, 9.68% Cl; Ausbeute: 54%.

Verseifung von III mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol führte zum 6-Chlor-17β-hydroxy- Δ^5 -androst-7-on (IV); Fp.: 161–164°C; $[\alpha]_D: -173.5^\circ$ ($c = 1.0$); λ_{max} : 254 mμ; $\epsilon = 10650$; ν_{max} : 1595, 1687, 3610 cm⁻¹; $C_{19}H_{27}O_2Cl$ (322,86) ber. 70.67% C, 8.43% H, 10.98% Cl; gef. 70.91% C, 8.54% H, 11.73% Cl; Ausbeute: 90.5%.

Durch Oxydation von I mit tert. Butylchromat⁶ entstand das 3β-Chlor-17β-acetoxy- Δ^5 -androst-7-on (V) mit einer Ausbeute von 81%; Fp.: 182–184°C; $[\alpha]_D: -104.5^\circ$ ($c = 1.0$); λ_{max} : 238 mμ; $\epsilon = 13450$; ν_{max} : 1038, 1273, 1640, 1680, 1730 cm⁻¹; $C_{21}H_{29}O_3Cl$ (364,91) ber. 69.12% C, 8.01% H, 9.71% Cl; gef. 69.12% C, 7.99% H, 9.96% Cl.

Abspaltung von Chlorwasserstoff aus V mit alkoholischer KOH und anschliessende Acetylierung führte zum 17β-Acetoxy- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-7-on (VI). Dieselbe Verbindung erhält man bei der Abspaltung von Chlorwasserstoff

¹ B. CAMERINO und G. SALA, *Fortschritte der Arzneimittelforschung* (Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1960), vol. 2, p. 71. – A. SCHUBERT, A. STACHOWIAK, D. ONKEN, H. SPECHT, K. BARNIKOL-OETTLER, E. BODE, K. HELLER, W. POHNERT, S. SCHWARZ und R. ZEPTER, *Pharmazie* 18, 323 (1963).

² K. YAMAZAKI und I. USHIZAWA, *Proc. Japan. Acad.* 28, 546 (1952); *Chem. Abstr.* 46, 2737.

³ S. KUWADA und M. MIYASAKA, *Chem. Zbl.* 1938, 1610 (II. Halbj.).

⁴ Alle Fp. sind unkorrigiert. Drehwerte und IR-Spektren in Chloroform, soweit nicht anders vermerkt, UV-Spektren in Methanol. C, H-Analysen wurden von Herrn MARTIN (Institut für organische Chemie der Universität Leipzig) ausgeführt.

⁵ Zur Methodik vgl. R. V. OPPENAUER und W. OBERRAUCH, *An. Assoc. quim. argent.* 37, 246 (1946). – K. HEUSSLER und A. WETTSTEIN, *Helv. chim. Acta* 35, 284 (1952).

⁶ S. KUWADA und K. TUTIHASI, *J. pharmac. Soc. Japan* (Yakugaku-zasshi) 59, 352 (1939); *Chem. Abstr.* 33, 8209.

⁷ R. E. MARKER, E. L. WITTLE und B. F. TULLAR, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 223 (1940).

⁸ Zur Methodik vgl. DAS 1 142 359; *Chem. Abstr.* 56, 11665 (1962).

aus III nach HOLYSZ⁹. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Tatsache, dass 4-Chlor- Δ^4 -3-ketosteroide unter gleichen Bedingungen in 4-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -3-ketosteroide umgewandelt werden, und ist demzufolge ein Beweis für die Konstitution von III.

Die Chlorierung von Verbindung VI mit Sulfurylchlorid in Pyridin⁸ ergab 6-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-7-on (VII); Fp.: 171–173°C; $[\alpha]_D$: –381,4° (c = 1,0); λ_{max} : 292 m μ ; ϵ = 19400; v_{max} : 1028, 1280, 1571, 1628, 1684, 1730 cm^{–1}; $C_{21}H_{27}O_3Cl$ (362,90) ber. 69,50% C, 7,50% H, 9,77% Cl; gef. 69,15% C, 7,72% H, 10,15% Cl; Ausbeute: 69,7%.

Verseifung von VII mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol ergab 6-Chlor-17 β -hydroxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-7-on (VIII); Fp.: 172–174°C; $[\alpha]_D$: –391,7° (c = 1,0); λ_{max} : 292 m μ ; ϵ = 18800; v_{max} : 1570, 1622, 1680, 3615 cm^{–1}; $C_{19}H_{25}O_2Cl$ (320,87) ber. 71,12% C, 7,85% H, 11,05% Cl; gef. 71,49% C, 7,55% H, 11,14% Cl; Ausbeute: 87,3%.

Zur Darstellung von 6-Chlor-17 α -methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-7-on (X) und 6-Chlor-17 α -methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-7-on (XIII) gingen wir vom 17 α -Methyl-3 β ,17 β -diacetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-7-on¹⁰ (XI) aus.

Abspaltung der 3-Acetoxygruppe aus XI mit äthanolischer Salzsäure ergab 17 α -Methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-7-on (IX); Fp.: 143–145°C (10 140–141°C); $[\alpha]_D$: –344,1° (c = 1,0), (10 –350 ± 1,5°); λ_{max} : 280 m μ ; ϵ = 22800 (10 λ_{max} : 280 m μ , ϵ = 21090); v_{max} : 1278, 1597, 1628, 1658, 1725 cm^{–1}; $C_{22}H_{29}O_3$ (342,50) ber. 77,15% C, 8,83% H; gef. 77,05% C, 8,79% H; Ausbeute: 61,5%.

Aus dieser Verbindung wurde durch Chlorierung mit Sulfurylchlorid in Pyridin⁸ 6-Chlor-17 α -methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-7-on (X) erhalten; Fp.: 154–157°C; $[\alpha]_D$: –338° (c = 1,0); λ_{max} : 292 m μ ; ϵ = 18850; v_{max} : 1278, 1570, 1623, 1682, 1730 cm^{–1}; $C_{22}H_{29}O_3Cl$ (376,93) ber. 70,10% C, 7,75% H, 9,41% Cl; gef. 69,89% C, 7,57% H, 9,72% Cl; Ausbeute: 70,5%.

Die katalytische Hydrierung von IX mit Palladium auf $CaCO_3$ unter Normaldruck in Methanol lieferte 17 α -Methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-7-on (XII) in einer Ausbeute von 91,5%; Fp.: 177–179°C; $[\alpha]_D$: –160,4° (c = 0,5); λ_{max} : 238 m μ ; ϵ = 12850; v_{max} : 1280, 1632, 1670, 1729 cm^{–1}; $C_{22}H_{32}O_3$ (344,50) ber. 76,70% C, 9,36% H; gef. 76,63% C, 8,99% H.

Die Umsetzung von XII mit Sulfurylchlorid in Pyridin⁸ führte zum 6-Chlor-17 α -methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-7-on (XIII); Fp.: 139–142°C; $[\alpha]_D$: –158,3° (c = 0,5); λ_{max} : 254 m μ ; ϵ = 12760; v_{max} : 1278, 1599, 1692, 1730 cm^{–1}; $C_{22}H_{31}O_3Cl$ (378,95) ber. 69,72% C, 8,25% H, 9,35% Cl; gef. 69,96% C, 8,35% H, 9,73% Cl; Ausbeute: 74,2%.

Die Verbindungen III, IV, V, VII, VIII, X, XII und XIII sind unseres Wissens noch nicht beschrieben. Über die pharmakologischen Eigenschaften von III, VII, X und XIII wird an anderer Stelle berichtet.

Summary. 6-Chloro-17 β -acetoxy-5-androsten-7-one and some of its derivatives have been prepared from Δ^5 -steroids by a synthesis involving elimination of the substituent from position 3, introduction of a 7-keto group by allyloxidation and chlorination of the resulting compound with sulphuryl chloride.

H. J. SIEMANN,
W. POHNERT und S. SCHWARZ

Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm,
Jena (DDR), 3. Dezember 1963.

⁹ R. P. HOLYSZ, J. Amer. chem. Soc. 75, 4432 (1953).

¹⁰ V. SCHWARZ, Coll. Czech. chem. Commun. 26, 1958 (1961).

¹¹ Wir danken Herrn Dr. K. HELLER (Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm) für Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren.

Zur Biosynthese des Plumierids

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von stark sauerstoffhaltigen terpenoiden Pflanzenstoffen, wie Asperulosid¹, Aucubin², Catalposid³, Genipin⁴, Loganin⁵ und Verbenalin⁶ konstitutionell geklärt. Diese Stoffe leiten sich strukturell vom Iridodial^{7,8} ab. Ein zusätzliches Strukturelement enthalten Plumierid (I)⁹, Fulvoplumierin¹⁰ und die Plumericine¹¹.

Im folgenden berichten wir über Versuche zur Biosynthese des Plumierids (I) mit Essigsäure-1-¹⁴C und Mevalonsäure-2-¹⁴C als Vorläufer.

Experimentelles. Blätter von *Plumiera acutifolia* (Apo-cynaceae) wurden im Licht in eine wässrige Lösung vom Natriumacetat-1-¹⁴C bzw. Natriummevalonat-2-¹⁴C gestellt. Nach der Aufnahme dieser Lösungen wurde 0,1-prozentige wässrige Glucoselösung zugesetzt. Nach 5 Tagen hat man aus den Blättern das Plumierid isoliert und durch Chromatographie und Umkristallisation bis zur konstanten Aktivität gereinigt. 1,03% bzw. 0,13% der zugesetzten Aktivität sind im Glucosid wiedergefunden worden. Die mit inaktivem Material verdünnten radioaktiven Präparate wurden den im Formelschema aufgeführten Abbaureaktionen unterzogen (vgl. ⁹). Die Abbauprodukte wurden chromatographisch gereinigt und dünnenschichtchromatographisch auf ihre Einheitlichkeit

überprüft. Die erhaltenen, einfachen Mono- und Dicarbonsäuren wurden als *p*-Bromphenacyl- bzw. Di-*p*-bromphenacylester isoliert und gereinigt. Die ¹⁴C-Aktivitäten

¹ J. GRIMSHAW, Chem. and Ind. 1961, 403. – L. H. BRIGGS, B. F. CAIN, P. W. LE QUESNE und J. N. SHOOLERY, Tetrahedron Letters 1963, 69.

² W. HAEGELE, F. KAPLAN und H. SCHMID, Tetrahedron Letters 1961, 110. – S. FUJISE, H. OBARA und H. UDA, Chem. und Ind. 1960, 289. – J. GRIMSHAW und H. R. JUNEJA, Chem. and Ind. 1960, 656.

³ J. M. BOBBITT, D. W. SPIGGLE, S. MAHBOOB, W. VON PHILIPSBORN und H. SCHMID, Tetrahedron Letters 1962, 321.

⁴ C. DJERASSI, T. NAKANO, A. N. JAMES, L. H. ZALKOW, E. J. EISENBRUNN und J. N. SHOOLERY, J. org. Chem. 26, 1192 (1961).

⁵ K. SHETH, E. RAMSTAD und J. WOLINSKY, Tetrahedron Letters 1961, 894.

⁶ G. BÜCHI und R. E. MANNING, Tetrahedron Letters 26, 5 (1960).

⁷ G. W. K. CAVILL, D. L. FORD und H. D. LOCKSLEY, Austr. J. Chem. 9, 288 (1956).

⁸ G. W. K. CAVILL und D. L. FORD, Austr. J. Chem. 13, 296 (1960) und weitere dort zitierte Arbeiten.

⁹ O. HALPERN und H. SCHMID, Helv. chim. Acta 41, 1109 (1958).

¹⁰ H. SCHMID und W. BENCZE, Helv. chim. Acta 36, 205, 1468 (1953). – G. ALBERS-SCHÖNBERG, W. VON PHILIPSBORN, L. M. JACKMAN und H. Schmid, Helv. chim. Acta 45, 1406 (1962).

¹¹ G. ALBERS-SCHÖNBERG und H. SCHMID, Helv. chim. Acta 44, 1447 (1961).