

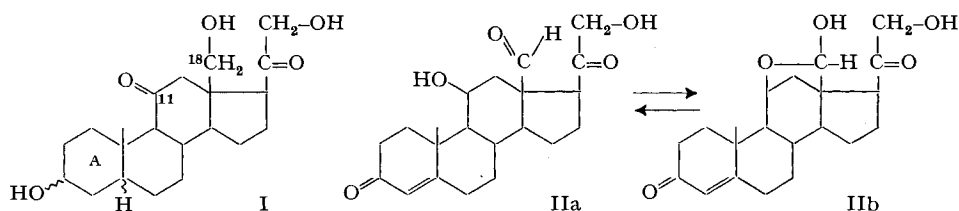
## 125. Synthese Aldosteron-ähnlicher Corticosteroide. *d,l*-11-Oxo-18-hydroxy-cortexon<sup>1)</sup>

Über Steroide, 167. Mitteilung<sup>2)</sup>

von J. Schmidlin und A. Wettstein

(5. IV. 60)

Vor zwei Jahren beschrieben ULICK & LIEBERMAN<sup>3)</sup> die Isolierung einer O<sub>5</sub>-Pregnanverbindung aus hydrolysiertem menschlichem Harn, der sie auf Grund einer vorläufigen Untersuchung die Konstitutionsformel I zuwiesen. Von Aldosteron



(IIa,b) unterscheidet sich das Ketol I durch die vollständige Absättigung des chromophoren Systems im Ring A und durch das Vorliegen vertauschter Oxydationsstufen in 11- und 18-Stellung. Der Nachweis von radioaktivem I nach Verabreichung von mit Tritium signiertem Aldosteron führte die eingangs genannten Autoren zur Annahme, dass die aus Harn isolierte Verbindung ein Stoffwechselprodukt des Aldosterons darstelle. Diese Auffassung wird gestützt durch andere Untersuchungen<sup>4)</sup> über die Entstehung von 11-Oxo-Verbindungen, wonach diese als metabolische Dehydrierungsprodukte der genuinen 11 $\beta$ -Hydroxycorticosteroide anzusehen sind. Diese enzymatische Dehydrierung ist als reversibler Vorgang zu betrachten. Das Auftreten von I könnte durch die zusätzliche Annahme erklärt werden, dass die 18-Sauerstofffunktion ähnlichen Reduktions-Oxydations-Vorgängen unterworfen ist wie diejenige in 11-Stellung. Es schien uns deshalb von Interesse, das dem Metaboliten entsprechende 11-Oxo-18-hydroxy-cortexon (X bzw. XI) für eine vergleichende biologische Untersuchung<sup>5)</sup> herzustellen. Im folgenden berichten wir über eine erste Synthese dieses Aldosteron-ähnlichen Corticosteroids.

<sup>1)</sup> XVII. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XVI. Mitt. s. P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 617 (1960).

<sup>2)</sup> 166. Mitt. s. R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Acta Endocrinol.* **33** (1960), im Druck.

<sup>3)</sup> ST. ULICK & S. LIEBERMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6567 (1957).

<sup>4)</sup> I. E. BUSH, *Experientia* **12**, 325 (1956); I. E. BUSH & V. B. MAHESH, *Biochem. J.* **66**, 56 P (1957); **69**, 9 P (1958); **71**, 705, 718 (1959); ferner R. E. PETERSON, CH. E. PIERCE, J. B. WYNGAARDEN, J. J. BUNIM & B. B. BRODIE, *J. clin. Invest.* **36**, 1301 (1957).

<sup>5)</sup> Über die Ergebnisse soll in grösserem Zusammenhang an anderer Stelle berichtet werden.

Für die vorerst in der racemischen Reihe durchgeführten Versuche stand uns im Lacton-diketal III<sup>6)</sup> ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Verfügung. Seine Reduktion mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid lieferte im Unterschied zu der früher beschriebenen partiellen Hydrierung<sup>6)</sup>, die im wesentlichen nur bis zur Cyclohemiacetalstufe führt, direkt das Triol IV.

Die Verbindung IV erwies sich als verhältnismässig instabil, und ihre Handhabung bereitete anfänglich beträchtliche Schwierigkeiten. In reinem Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran gelöst, geht IV schon beim Stehen, schneller beim Erwärmen, in ein Gemisch von Umwandlungsprodukten über, welches bisher noch nicht näher untersucht werden konnte. Wegen ihrer Instabilität lässt sich die Verbindung nur schlecht chromatographieren. Immerhin konnten wir nach Adsorption an Silicagel – wenn auch mit Verlusten – schön ausgebildete Kristalle von IV erhalten. Das so gewonnene reine 11 $\beta$ ,18,21-Triol reduzierte wässerig-methanolische Silberdiammin-Lösung fast ebenso stark wie ein  $\alpha$ -Ketol. Dieses Verhalten scheint darauf hinzudeuten, dass die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe in 18-Stellung die Spaltung der 20-Ketalgruppe stark erleichtert. Diese Interpretation bedarf allerdings noch der näheren experimentellen Prüfung.

Für die präparative Gewinnung von IV erwies es sich als zweckmässig, jede extractive Aufarbeitung zu umgehen und den nach Entfernen der anorganischen Hydroxyde durch schonendes Eindampfen und Zusetzen von Äther kristallin erhaltenen Rückstand für die weiteren Umsetzungen direkt zu verwenden. Einen Beweis für die weitgehende Einheitlichkeit des so anfallenden Rohproduktes konnte durch die glatte Umsetzung mit Trifluoracethanhydrid in pyridinhaltigem Benzol erbracht werden, wobei mit über 70-proz. Ausbeute das schön kristallisierte 11 $\beta$ ,18,21-Tris-trifluoracetat V entstand. Die Anwesenheit dreier Trifluoracetyl-Reste folgte aus den Verbrennungsdaten und auch eindeutig aus dem Integrationswert der Ester-C=O-Bande bei 5,58  $\mu$ <sup>7)</sup> im Vergleich mit Modellsubstanzen.

Für die weitere Umformung der Verbindung IV war bei der auf einer Folgestufe vorzunehmenden sauren Hydrolyse der Ketalreste auf die grosse Säureempfindlichkeit<sup>8)</sup> der intakt zu erhaltenden Sauerstofffunktionen in 11 $\beta$ -, 18- und 21-Stellung Rücksicht zu nehmen.

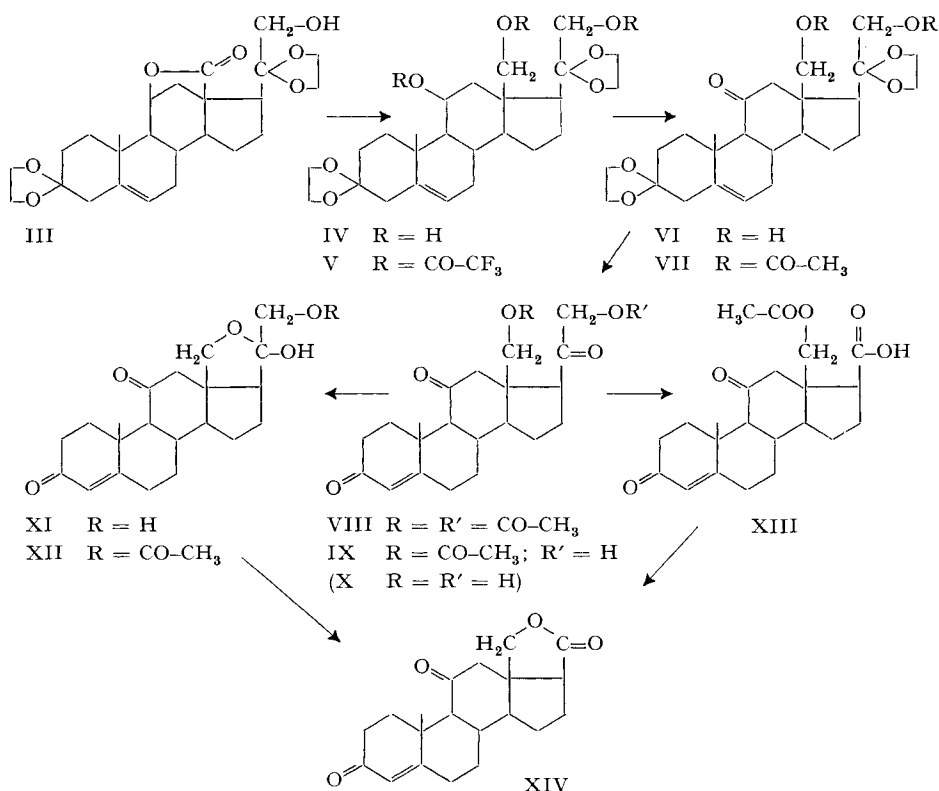
Wir strebten daher zunächst eine schrittweise Abwandlung der drei Hydroxylgruppen in IV an, wobei saure Reaktionsmedien zweckmässig vermieden wurden. Eine erste brauchbare Umsetzung von IV gelang mit Chromtrioxyd in Pyridin. Durch Einwirkung von 1,1 Mol-Äquivalenten des Oxydationsmittels wurde in nahezu einheitlich verlaufender Reaktion ein kristallines Dehydrierungsprodukt erhalten, das sich papierchromatographisch leicht reinigen liess. Das IR.-Absorptionsspektrum der reinen Verbindung zeigte, ähnlich wie der Ausgangsstoff IV, eine zusammengesetzte Hydroxylbande (bei 2,78/2,85  $\mu$ ), wies aber nur *eine* Carbonylbande (bei 5,86  $\mu$ ) auf. Dass tatsächlich das gewünschte 11-Oxo-18,21-diol VI vorlag, zeigte

<sup>6)</sup> J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **11**, 365 (1955); J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 2291 (1957); vgl. auch J. VON EUW, R. NEHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1423 (1955). -- Die im folgenden beschriebenen Verbindungen stellen durchwegs Racemate dar. Der Übersichtlichkeit wegen sind in den Formelbildern nur die «natürlichen» Enantiomeren wiedergegeben.

<sup>7)</sup>  $A = 3,5 \cdot 10^4 \text{ l} \cdot \text{Gramm-Mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$  (in Methylenchlorid aufgenommen). Zur Integrationsmethode vgl. R. N. JONES & K. DOBRINER, *Vitamins and Hormones* **7**, 293 (1949); R. N. JONES, D. A. RAMSAY, D. S. KEIR & K. DOBRINER, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 80 (1952).

<sup>8)</sup> Durch intramolekulare Wasserabspaltung bilden sich in saurem Milieu leicht cyclische Äther; vgl. J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **42**, 2636 (1959).

seine Acetylierung: Mit überschüssigem Acetanhydrid in Pyridin bildete sich ein Diacetat, welchem auf Grund der analytischen Daten und der weiteren Umsetzungen die Formel VII zugeordnet werden muss.



Während eine  $\Delta^5$ -3-Ketal-Gruppe in der Regel schon beim leichten Erwärmen mit verdünnter Essigsäure glatt hydrolysiert wird, gelingt die Spaltung einer 20-Ketal-Gruppe in 21-hydroxylierten und insbesondere in 21-acetoxylierten Pregnanverbindungen<sup>9)</sup> erst unter der Einwirkung von starken Säuren. Wir versuchten daher die Spaltung zunächst mit dem freien 11-Oxo-18,21-diol VI, wobei in Anlehnung an frühere Erfahrungen<sup>6)</sup> Chlorwasserstoff in wässrigem Tetrahydrofuran oder Dioxan verwendet wurde. Auch durch Variieren der Reaktionsbedingungen in einem weiten Bereich konnte aber auf diese Weise die gewünschte Entketalisierung bisher nicht herbeigeführt werden. Ungenügend erwies sich auch die Einwirkung von siedender 90-proz. Essigsäure auf das Diacetat VII, eine Methode, welche sich bei der Hydrolyse des *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron-3,20-diketals bewährt hatte<sup>10)</sup>.

In anderem Zusammenhang hatten wir inzwischen beobachtet, dass schwer-hydrolysierbare Ketalreste mit Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig schon bei Raum-

<sup>9)</sup> Vgl. W. S. ALLEN & S. BERNSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 77, 1028 (1955).

<sup>10)</sup> J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 40, 2291 (1957).

temperatur rasch und vollständig gespalten werden<sup>11)</sup>. Kurzfristige Einwirkung dieses Reagens auf das Diketal VII lieferte in über 85-proz. Ausbeute einen Blautetrazolium- und Silberdiammin-Ionen reduzierenden Stoff der Zusammensetzung  $C_{25}H_{32}O_7$ . Das IR-Spektrum der reinen Verbindung (Kurve A in Fig. 1) weist sämtliche für die Struktur VIII zu erwartenden Charakteristiken auf<sup>12)</sup>, was insbesondere aus dem Vergleich mit dem Spektrum des Diketals VII (Kurve B in Fig. 1) deutlich hervorgeht.

Bei der alkalischen Hydrolyse des Diacetats VIII zum gewünschten *d,l*-11-Oxo-18-hydroxy-cortexon (X) bzw. dessen (20  $\rightarrow$  18)-Cyclohemiketal XI war auf die bei

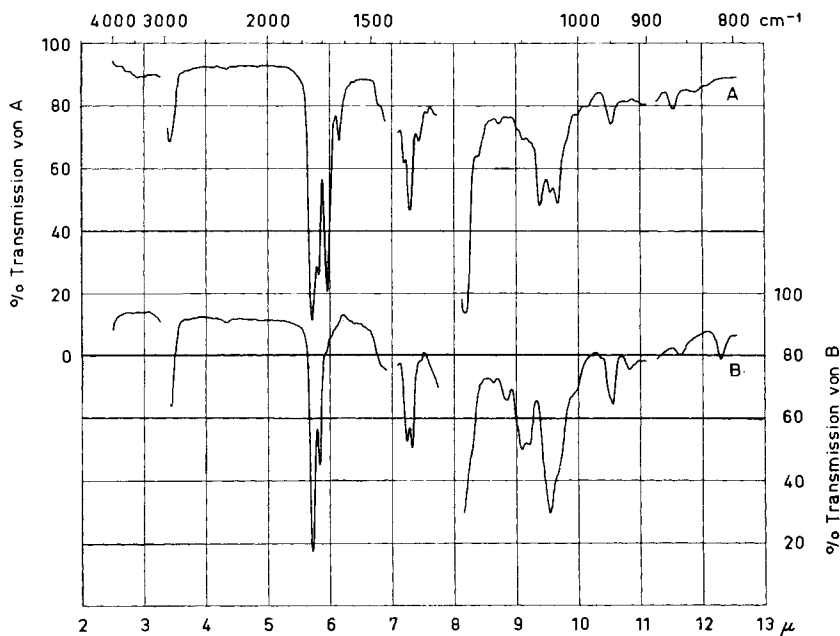


Fig. 1. IR-Spektren

A = *d,l*-3,11,20-Trioxo-18,21-diacetoxy- $\Delta^4$ -pregnen (VIII), 0,048 M in  $CH_2Cl_2$ , Schichtdicke 0,2 mm.

B = *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11-oxo-18,21-diacetoxy- $\Delta^5$ -pregnen (VII), 0,040 M in  $CH_2Cl_2$ , Schichtdicke 0,2 mm.

ähnlichen Verbindungen beobachtete Isomerisierungstendenz in 17-Stellung Bedacht zu nehmen<sup>10)</sup>. Durch 6-stündige Einwirkung von Kaliumhydrogencarbonat in wässrigem Methanol erhielten wir aus VIII in nahezu quantitativer Ausbeute das 18-

<sup>11)</sup> Durch die Verwendung eines Lösungsmittels wie Essigsäure, welche im Vergleich zu Wasser oder beispielsweise Tetrahydrofuran eine viel schwächere Base ist, wird die den Spaltungsvorgang einleitende Protonierung offenbar stark begünstigt. Zum Phänomen der «Supraacidität» der Essigsäurelösungen starker Säuren vgl. J. B. CONANT & N. F. HALL, J. Amer. chem. Soc. **49**, 3047, 3062 (1927); siehe auch G. SCHWARZENBACH & P. STENSBY, Helv. **42**, 2342 (1959), und die daselbst zitierte Literatur.

<sup>12)</sup> Die über den Bereich von 5,60–5,85  $\mu$  integrierten C=O-Intensitäten ergeben einen Wert  $A = 4,0 \cdot 10^4$  l·Gramm-Mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-2</sup> (in Methylenchlorid aufgenommen), der mit dem Vorhandensein von zwei isolierten Ketogruppen und zwei Acetatresten gut vereinbar ist; vgl. hierzu eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

Monoacetat IX, welche sich mit Acetanhydrid in Pyridin glatt in das Diacetat VIII zurückverwandeln liess. Der oxydative Abbau des Monoacetats IX mit Perjodsäure in pyridinhaltigem Methanol lieferte die kristallisierte Acetoxyätiensäure XIII, die mittels Perchlorsäure in wässrigem Tetrahydrofuran direkt in das Ätiensäurelacton XIV<sup>13)</sup> übergeführt werden konnte. Damit war die Verteilung der funktionellen Gruppen in den Stellungen 11 $\beta$ , 18 und 21 für die Verbindungen VIII und IX eindeutig bewiesen und auch die 17 $\beta$ -Konfiguration der Seitenkette sichergestellt.

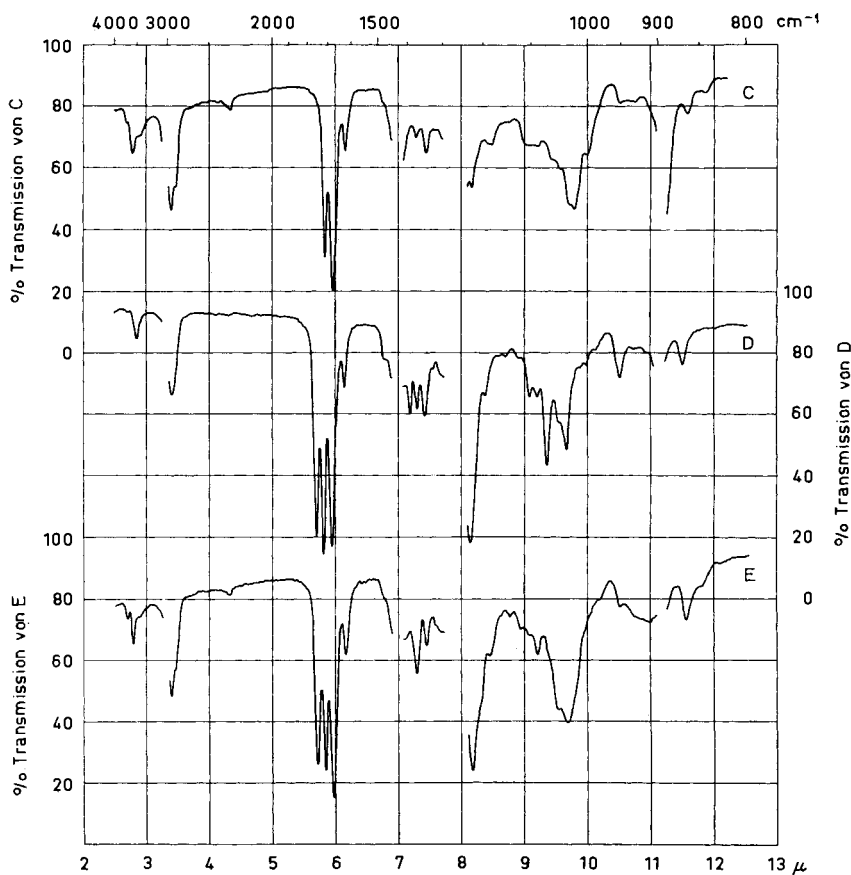


Fig. 2. IR.-Spektren

C = (20  $\rightarrow$  18)-Cyclohemiketal XI des *d,l*-3,11,20-Trioxo-18,21-dihydroxy- $\Delta^4$ -pregnens (X), ca. 0,06 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Schichtdicke 0,2 mm (Mikrozelle).

D = *d,l*-3,11,20-Trioxo-18-acetoxy-21-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen (IX), 0,060 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Schichtdicke 0,2 mm.

E = (20  $\rightarrow$  18)-Cyclohemiketal des *d,l*-3,11,20-Trioxo-18-hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^4$ -pregnens (XII), ca. 0,05 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Schichtdicke 0,2 mm (Mikrozelle).

<sup>13)</sup> E. A. HAM, R. E. HARMAN, N. G. BRINK & L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. 77, 1637 (1955), beschrieben die entsprechende *d*-Verbindung, ausgehend von natürlichem Aldosteron. Wir haben diese Versuche mit racemischem Material wiederholt, ohne jedoch das Lacton XIV auf die angegebene Weise erhalten zu können.

Die Freisetzung der 18-Hydroxygruppe im Monoacetat IX erforderte systematische Versuche. Durch kurze Einwirkung von 2 Mol-Äquivalenten Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol und präparative Papierchromatographie gelang es schliesslich, ein kristallisiertes, reines Diol in einer Ausbeute von 84% zu fassen. Dieselbe Verbindung liess sich in der Folge unter etwas modifizierten Verseifungsbedingungen auch direkt aus dem Diacetat VIII gewinnen. Sie erwies sich in gewissen Lösungsmitteln, namentlich beim Erwärmen, als verhältnismässig instabil, eine Tatsache, auf die wir zuerst bei der papierchromatographischen Analyse aufmerksam wurden. Das IR.-Absorptionsspektrum (Kurve C in Fig. 2) zeigte eine gegenüber dem 18-Monoacetat IX (Kurve D in Fig. 2) eindeutig verminderte Intensität der Ketobande bei  $5,84\ \mu$ , woraus geschlossen werden darf, dass das erhaltene freie *d,l*-11-Oxo-18-hydroxycortexon nicht in der «offenen» Form X, sondern als cyclisches Hemiketal der Formel XI<sup>14)</sup> vorliegt. Diese Folgerung wird gestützt durch das Ergebnis der Reacetylierung von XI mit überschüssigem Acetanhydrid in Pyridin, wobei als Hauptprodukt nicht das Diacetat VIII, sondern das zu IX strukturisomere 21-Monoacetat XII erhalten wurde, das auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums (Kurve E in Fig. 2) ebenfalls als (20  $\rightarrow$  18) Hemiketal formuliert werden muss. Im Einklang mit der Cyclohemiketal-Struktur ist auch die bei der Einwirkung von Blautetrazolium auf XI und XII im Vergleich zum 18-Acetoxy-ketol IX auffallend verzögerte Formazanbildung<sup>15)</sup>.

Wie das Modell zeigt, setzt die zwischen der 18-Hydroxy- und der 20-Keto-Gruppe nachgewiesene Hemiketalbildung die  $\beta$ -ständige, pseudoäquatoriale Lage der Ketolseitenkette voraus. Der endgültige Beweis jedoch, dass bei der Verseifung der relativ schwer hydrolysierbaren 18-Acetoxygruppe in IX keine Konfigurationsänderung in Stellung 17 eingetreten war, erbrachte der Abbau von XI mit Perjodsäure. Es entstand dabei in einheitlicher Reaktion das Ätiensäurelacton XIV, welches wir auf konstitutionell eindeutige Weise bereits aus IX über die Acetoxysäure XIII erhalten hatten.

#### Experimenteller Teil<sup>16)</sup>

*d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 $\beta$ ,18,21-trihydroxy- $\Delta^5$ -pregnen (IV) und Tris-trifluoracetat V: Zu einer Lösung von 1,116 g des (18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-Lactons der *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 $\beta$ ,21-dihydroxy- $\Delta^5$ -pregnen-18-säure<sup>6)</sup> (III) in 37,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man 25,5 ml einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und rührte den Ansatz 96 Std. in Stickstoffatmosphäre. Das Reaktionsgut wurde alsdann mit 137,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran verdünnt und bei 0–3° im Verlaufe von insgesamt 1½ Std. zuerst mit einem Gemisch von 6,25 ml Essigsäureäthylester und 18,75 ml Tetrahydrofuran, und hierauf mit 25 ml 90-proz. wässrigem Tetrahydrofuran versetzt. Nach Zugabe von 1 g Kieselgur rührte man schliesslich noch 30 Min., filtrierte vom suspendierten anorganischen Material durch eine Schicht Kieselgur unter Nachwaschen mit 225 ml Tetrahydrofuran ab und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der aus Äther kristallisierende Rückstand wog nach dem Abdunsten des Lösungsmittels 1,069 g. Das so erhaltene rohe IV erwies sich in den Lösungsmittelsystemen

<sup>14)</sup> Das Asymmetriezentrum C-20 kann bei derartigen Hemiketalen Anlass zu Stereoisomerie geben. Im Falle der hier vorliegenden Verbindungen sind die diesbezüglichen konfigurativen Verhältnisse noch ungeklärt. Vgl. auch P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 41, 1561 (1958), Anmerkung <sup>18)</sup>.

<sup>15)</sup> Über die kinetischen Messungen soll später ausführlich berichtet werden.

<sup>16)</sup> Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR.-Absorptionsspektren erfolgte mit dem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 21, mit NaCl-Prisma.

Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:1) und Formamid/Benzol bis auf geringe Verunreinigungen als einheitlich und war für die weiteren Umsetzungen direkt verwendbar.

100 mg des rohen Triols IV wurden in 12,5 ml Benzol gelöst und an 3 g Silicagel nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Mit Benzol-Essigsäureäthylester-Gemischen (95:5) und (80:20) wurde nur wenig, grösstenteils amorphes Material abgelöst. Mit Benzol-Essigsäureäthylester-Gemisch (50:50) und reinem Essigsäureäthylester folgte das Triol IV; es kristallisierte aus Äther in zentrisch verwachsenen Nadelchen, welche bei 120–128° schmolzen. Beim Versuch, die erhaltenen Fraktionen umzukristallisieren, veränderte sich das Triol IV zusehends unter Bildung einer schwerlöslichen, vorläufig nicht näher untersuchten Verbindung. Aus diesem Grunde wurde auf eine Verbrennungsanalyse des freien Triols verzichtet und zur Charakterisierung das wesentlich stabilere Tris-trifluoracetat V herangezogen.

114 mg rohes *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 $\beta$ ,18,21-trihydroxy- $\Delta^5$ -pregnen (IV) übergoss man in trockener Stickstoffatmosphäre mit 6 ml Benzol und 0,51 ml wasserfreiem Pyridin und setzte unter Aussenkühlung mit Eis innerhalb von 10 Min. 2,1 ml Trifluoracetanhydrid zu. Nach 6-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 15 ml Benzol verdünnt, nach Zugabe von 10 g Eis zunächst mit 5 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung, dann mit 1,5N Phosphorsäure, 1N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äther-Petroläther und lieferte 141,9 mg V in farblosen, derben Drusen vom Smp. 181,5–185°. Nach einer weiteren Umkristallisation aus Benzol-Äther schmolz das Präparat unter Gasentwicklung bei 183°/220,5–224°. IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: kein O–H; 5,58  $\mu$ : Ester–C=O; 8,21  $\mu$ : Ester–C–O–; 8,65  $\mu$ : vermutlich CF<sub>3</sub>.

C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>O<sub>10</sub>F<sub>9</sub> (738,62) Ber. C 50,41 H 4,78% Gef. C 50,64 H 4,97%

*d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11-oxo-18,21-dihydroxy- $\Delta^5$ -pregnen (VI): Zu einer Lösung von 130 mg rohem *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 $\beta$ ,18,21-trihydroxy- $\Delta^5$ -pregnen (IV) in 4,15 ml Pyridin gab man 3,4 ml einer 0,1M Lösung von Chrom(VI)-oxyd in Pyridin und rührte den Ansatz 22 Std. bei 25°. Man destillierte hierauf das Pyridin an der Ölpumpe fast vollständig ab und zog den Rückstand mehrmals mit Methylenchlorid aus. Die von unlöslichem anorganischem Material abfiltrierten Auszüge wurden eiskalt mit 1,5N Phosphorsäure, 0,5N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung löste man den Rückstand in 2,5 ml Tetrahydrofuran, filtrierte die Lösung durch eine Säule von 250 mg Aktivkohle und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton-Äther erhielt man 104,8 mg farblose, zu Drusen verwachsene Plättchen von noch nicht ganz reinem VI, die bei 160,5–166° schmolzen. Zur Analyse wurden 40 mg dieses Präparates in 2 ml Methylenchlorid gelöst und nach dem Auftragen auf 20 Blätter WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format 18,5×45 cm; vorgewaschen mit Methanol und Chloroform) im Lösungsmittelsystem B<sub>1</sub> nach BUSH bei 38° «bis unten» chromatographiert. Eluieren der durch Entwickeln von ausgeschnittenen 4 mm breiten Streifen mit Glykolsäure<sup>17)</sup> und UV.-Kopie lokalisierten Zone vom Rf-Wert 0,13–0,28 mit 20-proz. und 50-proz. wässrigem sowie 100-proz. Tetrahydrofuran, gab nach Einengen des Extrakts im Vakuum, Ausschütteln des wässrigen Rückstandes mit Benzol, Entfärben an 40 mg Aktivkohle und Kristallisation aus wenig Äther 25,1 mg VI in zentrisch verwachsenen, feinen Prismen vom Smp. 170–172°. IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,85  $\mu$  mit Schulter bei 2,78  $\mu$ : O–H; 5,86  $\mu$ : isol. Keton–C=O; 9,11/9,25  $\mu$ : vermutlich Ketal.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,25 H 7,99%

*18,21-Diacetat VII*: 105 mg *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11-oxo-18,21-dihydroxy- $\Delta^5$ -pregnen (VI, Rohkristalliat vom Smp. 160,5–166°) wurden in 1,9 ml wasserfreiem Pyridin mit 1,1 ml Essigsäureanhydrid bei 25° acetyliert. Nach 62-stdg. Stehen dampfte man das Reaktionsgemisch bei ca. 0,05 Torr unter Verwendung von Toluol als Schleppmittel vollständig ein, nahm den aus Äther nach wiederholtem Abdampfen nahezu vollständig kristallisierten Rückstand in 5 ml Benzol auf und chromatographierte an 5,35 g Silicagel (DAVISON, THRU 200). Mit Benzol und Benzol-Essigsäureäthylester-Gemischen (99:1), (95:5) und (85:15) wurden nur geringe

<sup>17)</sup> J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 40, 1438 (1957), Anmerkung<sup>27)</sup>.

Mengen amorpher Produkte abgelöst. Aus den folgenden, mit Benzol-Essigsäureäthylester-(50:50) und Essigsäureäthylester eluierten Anteilen erhielt man durch Kristallisation aus Äther insgesamt 64 mg reines VII vom Smp. 159–161°, und aus den vereinigten Mutterlaugen (32,2 mg) durch präparative Papierchromatographie im Lösungsmittelsystem A nach Bush bei 38° weitere 8,5 mg VII vom Smp. 160–161,5°. Nach Umkristallisieren der Hauptmenge aus Äther, unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler, schmolzen die glänzenden, feinen Prismen bei 160,5–162,5°. IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : O–H-Bereich leer; 5,73  $\mu$ : Ester-C=O; 5,84  $\mu$ : isol. Keton-C=O; 8,13  $\mu$ : Ester-C–O–. Vgl. Kurve B in Fig. 1.

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_9$  (532,61) Ber. C 65,39 H 7,57% Gef. C 65,28 H 7,60%

*d,1-3,11,20-Trioxo-18,21-diacetoxy- $\Delta^4$ -pregnen* (VIII): 43,5 mg *d,1-3,3;20,20-Bis-äthylen-dioxy-11-oxo-18,21-diacetoxy- $\Delta^5$ -pregnen* (VII) wurden in 8,2 ml 1M Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig gelöst. Nach 6-stdg. Stehen bei 20° wurde der Ansatz mit 8,2 ml 1,5M wässriger Natriumacetat-Lösung versetzt und das Gemisch an der Ölpumpe bis fast zur Trockne eingedampft. Man extrahierte den Rückstand unter Zusetzen von Wasser mit Methylenchlorid, wusch den Extrakt mit 0,2N Natriumhydrogencarbonat- und 2,5M Natriumchlorid-Lösung, trocknete ihn mit Natriumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das mit etwas Tetrahydrofuran verdünnte Konzentrat wurde alsdann unter Verwendung von Äther als Schlepptomittel von Methylenchlorid befreit, worauf sich aus der noch wenig Tetrahydrofuran enthaltenden ätherischen Lösung bei Stehen 29,6 mg VIII in zentrisch verwachsenen Stäbchen vom Smp. 162,5–170° (unter Umwandlung) abschieden. Beim erneuten Umlösen in Tetrahydrofuran-Äther kristallisierte die Substanz in glasklaren Rhomben, welche bei 172–174° schmolzen und die thermostabilere Modifikation darstellen. UV.-Absorption in 95-proz. Äthanol:  $\lambda_{\text{max}} = 239 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\text{max}} = 15400$ . IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : O–H-Bereich leer; 5,71  $\mu$ : Ester-C=O; 5,82  $\mu$ : isol. Keton-C=O; 5,96  $\mu$ : konj. Keton-C=O; 6,16  $\mu$ : konj. C=C; 8,17  $\mu$ : Ester-C–O–. Vgl. Kurve A in Fig. 1.

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7$  (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef. C 67,51 H 7,24%

*18-Monoacetat IX*: Eine Suspension von 111,2 mg *d,1-3,11,20-Trioxo-18,21-diacetoxy- $\Delta^4$ -pregnen* (VIII) in 25 ml einer 0,1N Lösung von Kaliumhydrogencarbonat in 80-proz. wässrigem Methanol wurde bis zur Auflösung des Ausgangsmaterials geschüttelt und hierauf 6 Std. im Dunkeln aufbewahrt. Man versetzte die Reaktionslösung alsdann mit 4 ml 0,5N Essigsäure und 2 ml Wasser, befreite das Gemisch im Vakuum vom Methanol und extrahierte den wässrigen Rückstand nach Zugabe von Natriumchlorid mit Methylenchlorid. Die Auszüge wurden mit 4M Natriumchlorid-Lösung gewaschen, vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton-Äther-Gemisch (ca. 1:9) gelöst, die Lösung nach 4-stdg. Stehen von einer kleinen Menge eines zuerst ausfallenden schwerlöslichen Nebenproduktes abfiltriert und alsdann 5 Tage bei 0° stehengelassen. Man erhielt 62,2 mg Kristalle und 37,0 mg amorphen Rückstand aus der Mutterlauge. Zur Reinigung wurde das Kristallisat in 4 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung auf 40 Blätter WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5×45 cm; vorgewaschen mit Methanol und Chloroform) aufgetragen und im Lösungsmittelsystem  $\text{BL}_1^{18}$  bei 38° «bis unten» chromatographiert. Die auf Grund der UV.-Absorption lokalisierte Zone vom Rf-Wert 0,48–0,65 eluierte man nacheinander mit insgesamt 770 ml 20-proz. wässrigem, 300 ml 50-proz. wässrigem sowie mit 150 ml 100-proz. Tetrahydrofuran und engte die vereinigten Auszüge im Vakuum auf ein Volumen von ca. 10 ml ein. Das Konzentrat wurde mit Benzol erschöpfend eluiert, der Extrakt mit 4M Natriumchlorid gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch 200 mg Aktivkohle filtriert. Das Filtrat dampfte man im Vakuum ein, löste den Rückstand in wenig Methylenchlorid und verdünnte mit Äther. Aus der durch Abddestillieren erhaltenen Methylenchlorid-freien ätherischen Lösung kristallisierten beim Stehen 32,0 mg reines IX in derben Drusen vom Smp. 151,5–153,5°, und nach weiterem Einengen noch 3,5 mg etwas weniger reine Substanz vom Smp. 148,5–152,5°. Durch analoge papierchromatographische Auftrennung der Mutterlauge des Rohkristallisats (37,0 mg) liessen sich weitere 6,25 mg reines IX gewinnen. IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 2,85  $\mu$ : O–H; 5,72  $\mu$ : Ester-C=O; 5,83  $\mu$ : isol. Keton-C=O; 5,96  $\mu$ : konj. Keton-C=O; 6,15  $\mu$ : konj. C=C; 8,16  $\mu$ : Ester-C–O–. Vgl. Kurve D in Fig. 2.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$  (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,36 H 7,68%

<sup>18)</sup> R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 39, 2062 (1956).

*Rückverwandlung von IX in VIII:* Eine Lösung von 4,0 mg *d,l*-3,11,20-Trioxo-18-acetoxy-21-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen (IX) in 0,1 ml Essigsäureanhydrid und 0,05 ml Pyridin wurde 14 Std. bei 25° stehengelassen. Man dampfte hierauf das Reaktionsgemisch unter Verwendung von Toluol als Schleppmittel im Hochvakuum ein, entfernte zurückgehaltenes Toluol durch Aufnehmen des Rückstandes in Tetrahydrofuran und erneutes Eindampfen im Vakuum, und verdünnte das sirupöse Konzentrat mit wenig Äther. Auf Impfen mit der höherschmelzenden Modifikation von VIII (siehe oben) schieden sich 3,9 mg farblose, kantige Drusen vom Smp. 166,5–170° aus. Das Präparat erwies sich nach Mischprobe und IR.-Absorptionsspektrum als identisch mit dem oben beschriebenen 18,21-Diacetat VIII.

(20 → 18)-Cyclohemiketal XI des *d,l*-3,11,20-Trioxo-18,21-dihydroxy- $\Delta^4$ -pregnens (X) (*d,l*-11-Oxo-18-hydroxy-cortexon). – a) *Aus VIII:* 44,4 mg *d,l*-3,11,20-Trioxo-18,21-diacetoxy- $\Delta^4$ -pregnen (VIII) und 4,0 ml 0,1N Kaliumcarbonat in 80-proz. wässrigem Methanol schüttelte man in Stickstoffatmosphäre 20 Min. bei 25°, führte alsdann überschüssiges Carbonat durch Zugabe von etwas fester Kohlensäure in Hydrogencarbonat über und dampfte die Lösung bei ca. 0,2 Torr ein. Der Rückstand wurde unter Zusetzen von 375 mg wasserfreiem Natriumsulfat mit insgesamt 2,5 ml Tetrahydrofuran und 6 ml Tetrahydrofuran-Äther-(1:2)-Gemisch ausgezogen, der Extrakt an 25 mg Aktivkohle entfärbt und das Filtrat im Vakuum bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Aus dem mit Äther vorsichtig verdünnten und mit einer Spur des nach b) (siehe nächster Abschnitt) erhaltenen reinen XI beimpften Konzentrat schieden sich beim Stehen 28,90 mg XI in opaken, halbkugeligen Drusen vom Smp. 157,5–159,0° aus<sup>19)</sup>. Nachverseifen der Mutterlauge (15,8 mg) wie vorstehend lieferte weitere 7,2 mg XI von derselben Reinheit. Das durch Umlösen aus Tetrahydrofuran-Äther unter Feuchtigkeitsausschluss gewonnene Analysenpräparat schmolz bei 158,5–161,5°. IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 2,79  $\mu$  mit Schulter bei 2,90  $\mu$ : O–H; 5,84  $\mu$ : isol. Keton-C=O; 5,96  $\mu$ : conj. Keton-C=O; 6,16  $\mu$ : conj. C=C. Vgl. Kurve C in Fig. 2.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$  (360,43) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,86 H 7,69%

b) *Aus IX:* 10,06 mg *d,l*-3,11,20-Trioxo-18-acetoxy-21-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen (IX) und 1,0 ml 0,1N Kaliumcarbonat in 80-proz. wässrigem Methanol wurden in Stickstoffatmosphäre 20 Min. bei Raumtemperatur geschüttelt. Man kühlte das Reaktionsgemisch hierauf in eiskaltem Wasser ab, setzte einige Körnchen Trockeneis zu und dampfte im Vakuum vollständig ein. Der Rückstand wurde nach Zugabe von 90 mg Natriumsulfat mit insgesamt 2,5 ml Methylenchlorid ausgezogen, der filtrierte Extrakt konzentriert und nach dem Auftragen auf 5 Blätter WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 × 45 cm; vorgewaschen mit Methanol und Chloroform) im Lösungsmittelsystem  $\text{BL}_1$ <sup>18)</sup> bei 38° «bis unten» chromatographiert. Durch Eluieren der UV.-absorbierenden Hauptzone vom Rf-Wert 0,07–0,18 mit insgesamt 100 ml Methanol, Eindampfen der Methanollösung im Vakuum, Ausziehen des auf grosser Oberfläche verteilten Rückstandes mit insgesamt 20 ml Benzol, Filtrieren und Eindampfen der gesammelten Extrakte unter vermindertem Druck, erhielt man ein farbloses, zähes Öl. Zusatz von wenig Aceton und Verdünnen mit Äther gab eine erste Kristallfraktion von 5,85 mg reinem XI in farblosen, halbkugeligen Drusen vom Smp. 159,5–162° und nach Einengen der Mutterlauge noch 1,75 mg weniger reines Kristallisat vom Smp. 156–159°. Das in Methylenchlorid-Lösung aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum stimmt mit demjenigen des oben unter a) erhaltenen Präparats von XI in jeder Beziehung überein.

*21-Monoacetat XII:* 21,9 mg (20 → 18)-Cyclohemiketal XI des *d,l*-3,11,20-Trioxo-18,21-dihydroxy- $\Delta^4$ -pregnens (X) wurden in 0,25 ml Pyridin gelöst und mit 0,29 ml Essigsäureanhydrid bei 20° acetyliert. Nach 62-stdg. Stehen wurde das Reaktionsgemisch unter Verwendung von Toluol als Schleppmittel an der Ölpumpe eingedampft, der Rückstand in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach dem Auftragen auf 10 Blätter WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 × 45 cm; vorgewaschen mit Methanol und Chloroform) im Lösungsmittelsystem Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:2) «bis unten» chromatographiert. Die UV.-absorbierende Zone vom Rf-Wert 0,32–0,45 trocknete man 16 Std. bei 0,1 Torr, eluierte alsdann der Reihe nach mit 20-proz. wässrigem, 50-proz. wässrigem und 100-proz. Tetrahydrofuran, engte die vereinigten Auszüge im Vakuum auf ein Restvolumen von etwa 5 ml ein und zog den wässrigen Rückstand nach

<sup>19)</sup> Gelegentlich wurden auch glänzende, verwachsene Plättchen einer bei 166,5–168,5° schmelzenden Modifikation von XI erhalten.

Sättigen mit Natriumchlorid mit Benzol aus. Der mit 4 M Natriumchlorid-Lösung gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Extrakt wurde im Vakuum stark eingengt, die Lösung mit 40 mg Aktivkohle entfärbt und hierauf vollständig eingedampft. Durch Kristallisieren aus Tetrahydrofuran-Äther erhielt man insgesamt 6,8 mg reines XII. Die Verbindung erschien zu-  
meist in zentrisch angeordneten «faserigen» Kristallen vom Smp. 169,5–172,5°; gelegentlich auf-  
tretende Drusen feiner, glänzender Prismen zeigten den Doppelsmp. 146°/162–170,5° und gaben  
im Gemisch mit der höher schmelzenden Form keine Depression. IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  
2,78  $\mu$  mit Schulter bei 2,90  $\mu$ : O–H; 5,71  $\mu$ : Ester–C=O; 5,84  $\mu$ : isol. Keton–C=O; 5,96  $\mu$ :  
konj. Keton–C=O; 6,16  $\mu$ : conj. C=C; 8,16  $\mu$ : Ester–C–O–. Vgl. Kurve E in Fig. 2.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$  (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,71 H 7,62%

(20  $\rightarrow$  18)-Lacton der d,l-3,11-Dioxo-18-hydroxy- $\Delta^4$ -ätiensäure (XIV). – a) Aus IX über die  
Säure XIII: Eine Lösung von 40,2 mg d,l-3,11,20-Trioxo-18-acetoxy-21-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen  
(IX) in 15,9 ml Methanol versetzte man mit 5,3 ml einer an Pyridin 0,12 M wässrigen 0,1 M  
Perjodsäure-Lösung. Nach 6-stdg. Stehen im Dunkeln wurde das Methanol unter Zugabe von  
4 ml Wasser im Vakuum abdestilliert, der wässrige Rückstand mit Methylenchlorid ausge-  
schüttelt, der Extrakt mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.  
Der so erhaltene, aus Äther vollständig kristallisierende, farblose Rückstand an rohem XIII  
(44,3 mg) war für die anschliessende Lactonisierung zu XIV direkt verwendbar.

3,45 mg rohes XIII aus einem analog durchgeführten Vorversuch wurden aus Aceton-Äther  
umkristallisiert und gaben als erste Fraktion 1,65 mg XIII in farblosen, teilweise verwachsenen  
Lanzetten vom Smp. 248,5–249,5° (schwache Zers.). IR.-Absorption in  $\text{CHCl}_3$ : 2,85  $\mu$ : freies  
O–H;  $\sim$  3,17  $\mu$ : assoz. O–H;  $\sim$  3,8  $\mu$ : Carboxyl–O–H; 5,72  $\mu$ : Ester–C=O; 5,84  $\mu$ : isol. Keton–  
C=O und Carboxyl–C=O; 5,98  $\mu$ : conj. Keton–C=O; 6,17  $\mu$ : conj. C=C.

Eine Lösung von 44,2 mg roher d,l-3,11-Dioxo-18-acetoxy- $\Delta^4$ -ätiensäure (XIII) in 3,75 ml  
Tetrahydrofuran wurde nach Zusetzen von 1,25 ml 4 N wässriger Perchlorsäure 40 Std. bei  
20° im Dunkeln stehengelassen. Man neutralisierte die Säure hierauf bei 0–5° mit 10 ml 1 N  
Natriumhydrogencarbonat-Lösung, entfernte das Tetrahydrofuran im Vakuum und zog den  
wässrigen Rückstand mit Methylenchlorid aus. Die mit Wasser gewaschenen Auszüge wurden  
vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein Volumen von ca. 4 ml eingengt. Man destil-  
lierte nun das Methylenchlorid unter Zusetzen von Äther ab. Aus der ätherischen Lösung schie-  
den sich 14,4 mg XIV aus. Das Kristallisat war morphologisch uneinheitlich; beim erneuten  
Umlösen aus Essigester erschienen nebeneinander glänzende Prismen vom Smp. 233–238° und  
opake rhombische Platten, welche unter Umwandlung ab etwa 228° definitiv bei 236–238,5°  
schmolzen. Die beiden durch Auslesen sauber trennbaren Kristallarten verhielten sich jedoch  
papierchromatographisch völlig gleich und zeigten in Lösung identische IR.-Absorptionsspek-  
tren; es handelt sich somit eindeutig um eine Dimorphie. – UV.-Absorption in 95-proz. Äthanol:  
 $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\text{max}} = 15900$ . IR.-Absorption in  $\text{CHCl}_3$ : kein O–H; 5,62  $\mu$ :  $\gamma$ -Lacton–C=O;  
5,82  $\mu$ : isol. Keton–C=O; 5,97  $\mu$ : conj. Keton–C=O; 6,15  $\mu$ : conj. C=C.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (328,39) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 72,89 H 7,42%

b) Aus XI: Eine Lösung von 4,2 mg (20  $\rightarrow$  18)-Cyclohemiketal XI des d,l-3,11,20-Trioxo-  
18,21-dihydroxy- $\Delta^4$ -pregnens (X) in 1,5 ml Methanol wurde mit 0,50 ml einer an Pyridin 0,12 M  
wässrigen 0,1 M Perjodsäurelösung versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen. Man destillierte  
hierauf das Methanol unter Zugabe von 2 ml Wasser im Vakuum ab, zog den wässrigen Rück-  
stand mit Methylenchlorid aus, wusch die gesammelten Extrakte mit Wasser, trocknete sie mit  
Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der mit Aceton verflüssigte Rückstand gab auf Zusatz von  
Äther 2,1 mg XIV in farblosen, körnigen Drusen vom Smp. 230–235°. Nach einmaligem Um-  
kristallisieren aus Essigester lag der Smp. bei 237,5–239°; Mischprobe mit dem nach a) erhaltenen  
Präparat ohne Depression. Die auf den beiden Wegen gewonnenen Produkte besaßen in Lösung  
identische IR.-Absorptionsspektren und stimmten auch in ihrem papierchromatographischen  
Verhalten vollkommen überein.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen, Papierchromatogramme und reaktionskinetischen  
Messungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL,  
W. PADOWETZ, E. GANZ, R. ZÜRCHER, R. ROMETSCH, R. NEHER und H. HÜRZELER ausgeführt.

Für die geschickte Ausführung der chemischen Versuche möchten wir Herrn E. BLÄTTLER  
auch an dieser Stelle bestens danken.

## SUMMARY

Racemic 11-oxo-18-hydroxy-cortexone (X, XI) has been prepared. It differs from aldosterone (IIa, b) by interchanged oxidation levels of the substituents at C-11 and C-18. Infrared analysis and the rate of the tetrazolium blue reaction showed that the new compound exists in the form of the cyclic hemiketal XI.

As ULICK & LIEBERMAN<sup>3)</sup> have ascribed these structural features in ring C to a tetrahydro derivative I isolated from urine, 11-oxo-18-hydroxy-cortexone (X, XI) is of potential significance in aldosterone metabolism.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung

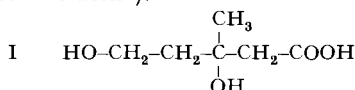
## 126. Antimetaboliten II

Über die Herstellung und Eigenschaften einiger Analoga der Mevalonsäure<sup>1)2)</sup>

von H. U. Daeniker und J. Druey

(5. IV. 60)

Vor einigen Jahren ist in der Mevalonsäure (3,5-Dihydroxy-3-methyl-valeriansäure)<sup>3)</sup> (I) eine zentrale Zwischenstufe der Biogenese von Terpenen, Steroiden und anderen isoprenoiden Verbindungen erkannt worden<sup>4)</sup>. Damit wird es möglich, durch Anwendung der Prinzipien der Antimetabolitentheorie<sup>5)</sup> systematisch nach Verbindungen zu suchen, welche die Biosynthese von terpenartigen Naturstoffen spezifisch hemmen können. Neben dem rein wissenschaftlichen Wert ist diese Arbeitsrichtung auch deshalb von praktischem Interesse, weil dabei möglicherweise Stoffe gefunden werden können, die Störungen im Steroidstoffwechsel, wie die Cholesterinämie, günstig beeinflussen können<sup>6)</sup>.



Als mögliche Antimetaboliten der Mevalonsäure sind schon verschiedentlich deren Alkylhomologe hergestellt und untersucht worden. Unter anderem erwiesen sich dabei besonders

<sup>1)</sup> 1. Mitt. dieser Reihe: H. U. DAENIKER & J. DRUEY, *Helv.* **40**, 2148 (1957).

<sup>2)</sup> Diese Arbeit bildet Gegenstand einer Patentanmeldung der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel; Schweiz. Priorität vom 19. 2. 1958; siehe z. B. Belg. Pat. 575831 (1959).

<sup>3)</sup> H. R. SKEGGS *et al.*, *J. Bacteriol.* **72**, 519 (1956); D. E. WOLF *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4499 (1956); L. D. WRIGHT *et al.*, *ibid.* **78**, 5273 (1956); C. H. HOFFMANN *et al.*, *ibid.* **79**, 2316 (1957); G. TAMURA, *Bull. agric. chem. Soc. Japan* **27**, 202 (1957).

<sup>4)</sup> Für zusammenfassende Referate siehe: a) L. CROMBIE, *Annu. Rep. Progr. Chemistry* **54**, 207 (1957). b) Biosynthesis of Terpenes and Sterols, a CIBA Foundation Symposium (London, 1959). c) H. K. KING, *Sci. Progr.* **47**, 712 (1959).

<sup>5)</sup> D. W. WOOLLEY, *A Study of Antimetabolites*, New York 1952.

<sup>6)</sup> P. A. TAVORMINA *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 758 (1957).