

## 104. Totalsynthese optisch aktiver Steroide

XIII. Mitteilung [1]

### Synthese von 4,9(11)-Androstadien-3,17-dion

von Ulrich Eder, Gerhard Sauer, Gregor Haffer, Jürgen Ruppert  
und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin und Bergkamen,  
D-1000 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178

Andor Fürst und Werner Meier

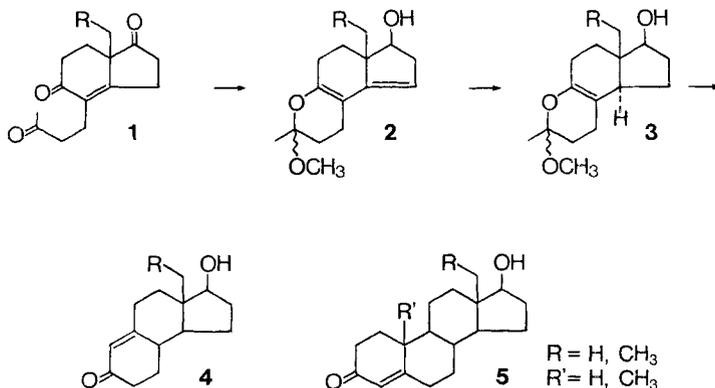
Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Herrn Professor V. Prelog zum 70. Geburtstag gewidmet

(11. 2. 76)

**Synthesis of 4,9(11)-androstadiene-3,17-dione.** – *Summary.* The total synthesis of 4,9(11)-androstadiene-3,17-dione (**23**) is described starting from (1*S*, 7*aS*)-1-*t*-butoxy-7*a*-methyl-5,6,7,7*a*-tetrahydroindan-5-one (**8**) as a CD-building block. The key step involves alkylation of **8** with 1-chloro-7,7-*o*-phenylenedioxy-octane-3-one (**14**) a novel AB-synthon to give the diketone **15**. **15** is converted to the secosteroid **20** via the diene enol ether **17** using a previously described procedure. Low temperature methylation of **20** affords predominantly the 10 $\beta$ -methyl compound **21**, which is readily transformed into the title dione **23**.

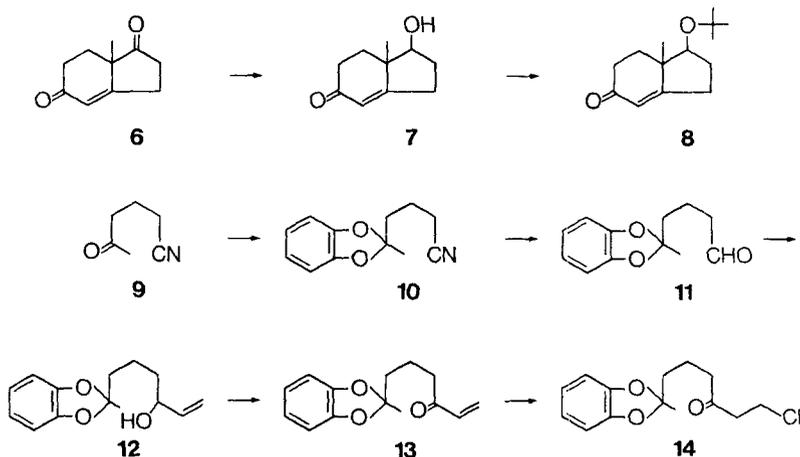
In einer der vorhergehenden Mitteilungen [2] konnte gezeigt werden, dass sich aus (+)-(*S*)-Alkyl-tetrahydroindandionen vom Typus **6** mit 1,3-Dichlor-2-buten erhältliche Triketone **1** via Enoläther **2** und **3** in guten Ausbeuten in desA-Steroide **4** mit natürlicher Konfiguration überführen lassen. Die Weiterverarbeitung von **4** zu Steroiden **5** ist durch Anbau einer C<sub>4</sub>-Einheit wie 1,3-Dichlor-2-buten [3], 4-Chlor-methyl-3,5-dimethylisoxazol [4] oder ein 3,3-Äthyldioxybutyl-1-halogenid [5] möglich. Der Gesamtaufbau eines Steroids ausgehend von Bicyclen des Typs **6** lässt sich somit durch zwei aufeinanderfolgende Alkylierungen mit einer C<sub>4</sub>-Einheit realisieren.



In dieser Arbeit wird eine Synthese beschrieben, die auf den bei der Herstellung von **4** erarbeiteten Prinzipien basiert und deren Schlüsselreaktion in der Alkylierung eines Derivates von **6** (CD-Baustein) mit einer C<sub>8</sub>-Einheit (AB-Baustein) besteht.

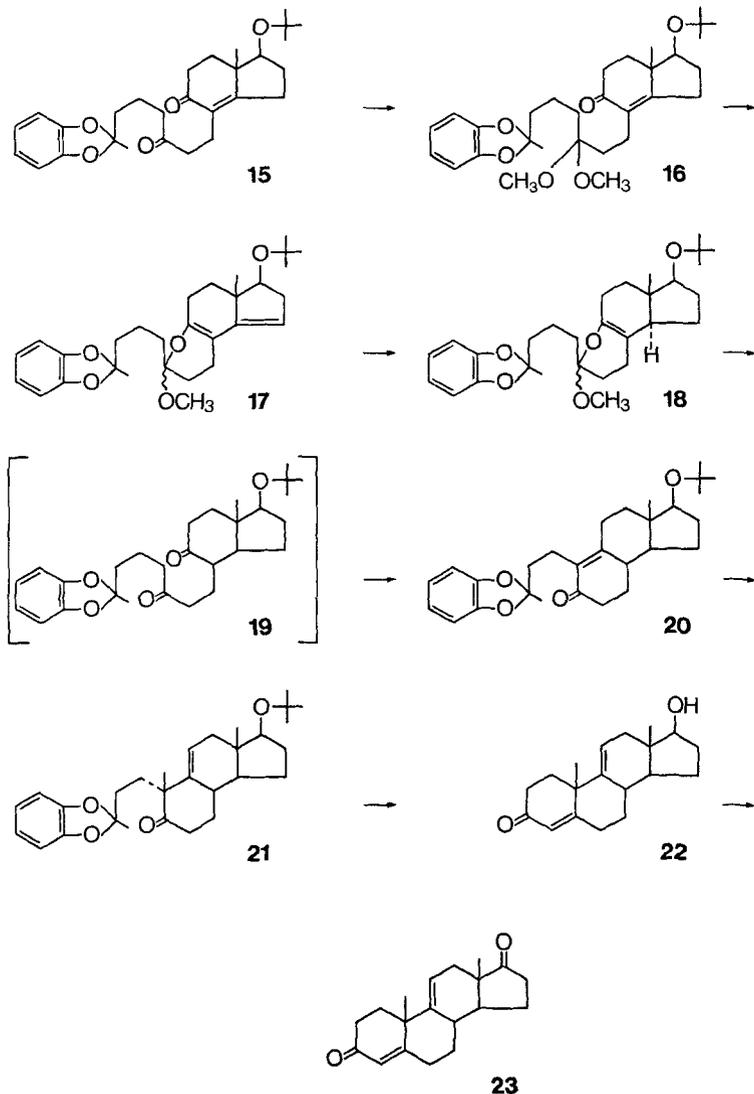
Als CD-Baustein haben wir den seit kurzem aus (7a*S*)-7a-Methyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-1,5-dion (**6**) über den Alkohol **7** leicht zugänglichen *t*-Butyläther **8** [6] [7] ausgewählt. Dieser weist gegenüber dem Keton **6** (vinyloges 1,3-Diketon) und dem Alkohol **7** (vinyloges Ketol) den Vorteil der Alkalistabilität auf, was speziell bei Alkylierungen mit reaktionsträgen Halogeniden von entscheidender Bedeutung sein kann.

Als C<sub>8</sub>-Einheit (AB-Baustein) haben wir 1-Chlor-7,7-*o*-phenylendioxy-octan-3-on (**14**) verwendet. Dieses Alkylierungsreagens enthält neben der für die Weiterreaktion unentbehrlichen freien Carbonylgruppe, dem spätern C(5) des Steroidgerüsts, in 7-Stellung potentiell auch die für die Bildung von Ring A benötigte Ketofunktion. Von der zu ihrer Maskierung benützten *o*-Phenylendioxy-Gruppe konnte aus Arbeiten von *Inhoffen et al.* [8] und *Saucy et al.* [9] erwartet werden, dass sie bei der zur Hydrolyse des Enoläthers **18** erforderlichen milden Säurebehandlung intakt bleibt. Die



Synthese von **14** geht aus vom Ketonitril **9**, das sich mit Brenzcatechin in 85% Ausbeute in das Acetalnitril **10** überführen lässt. Anschliessende Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Aldehyd **11**, Umsetzung mit Vinylmagnesiumchlorid zu **12** und Chromsäure-Oxydation ergibt das Vinylketon **13** in 63% Ausbeute bezogen auf **10**. Die Addition von Chlorwasserstoff führt praktisch quantitativ zum Alkylierungsreagens **14**, welches als Rohprodukt eingesetzt wird.

Zur Alkylierung wird der *t*-Butyläther **8** vorerst mit Natriumhydrid in Dimethoxyäthan erhitzt und das gebildete Dienolat mit **14** bei 0° zur Reaktion gebracht. Chromatographische Trennung ergibt neben 15–20% Ausgangsmaterial **8** 68% an gewünschtem Monoalkylierungsprodukt **15**. Dessen Behandlung mit Orthoameisensäure-trimethylester in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure führt selektiv zum Dimethylacetal **16**, das durch katalytische Mengen Malonsäure in siedendem Benzol in den Dienoläther **17** übergeführt wird; die Ausbeute über beide Stufen liegt bei 90%.



Gemäss  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, welches für die  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe 2 Singulette nahezu gleicher Intensität aufweist, wird dabei das Benzopyranderivat **17** als (1:1)-Gemisch der C(3)-Epimeren gebildet. Durch Hydrierung mit Pd/C in Essigsäureäthylester erfolgt selektiv Absättigung der Doppelbindung im Fünfring von **17**. Das nicht sehr stabile Hydrierungsprodukt wird nicht isoliert, sondern durch Säurebehandlung über das ebenfalls nicht isolierte Diketon **19** direkt und in 85% Ausbeute in das Secosteroid **20** übergeführt, woraus auf eine *ca.* 90proz. Stereoselektivität bei der Hydrierung von **17** geschlossen werden darf. Die Struktur und die sterische Einheitlichkeit von **20** werden durch die physikalischen Daten belegt. Insbesondere weist das

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das für die *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D typische Triplet des  $\alpha$ -ständigen C(17)-Protons bei  $\delta = 3,36$  ppm ( $J = 8$  Hz) auf.

Secosteroide vom Typus **20** sind zentrale Zwischenprodukte für die Synthese bekannter Steroidtypen [10]. So lassen sie sich beispielsweise durch Hydrierung und Ringschluss in 19-Nortestosteron, durch Cyclisierung und Aromatisierung in Östradiol überführen. Im folgenden wird über die Umwandlung von **20** in 4,9(11)-Androstadien-3,17-dion (**23**), eine für den Aufbau von Corticosteroiden wichtige Relaissubstanz, berichtet.

Aus einer neueren Untersuchung über den sterischen Verlauf der C(10)-Methylierung von Secosteroiden des Typs **20** geht hervor, dass eine Erniedrigung der Alkylierungstemperatur auf  $-70^\circ$  bis  $-100^\circ$  die  $10\beta$ -Methylierung stark begünstigt [11]. Das aus **20** mit Natriumhydrid in siedendem Dimethoxyäthan bereitete Dienolat ergibt nach Umsetzung mit Methyljodid bei  $-70^\circ$  und Chromatographie das  $10\beta$ -Methyl-Secosteroid **21** in 73% Ausbeute. Behandlung von **21** mit Salzsäure führt zu  $\Delta^9(11)$ -Testosteron (**22**), das als Rohprodukt mit Chromsäure zu 4,9(11)-Androstadien-3,17-dion (**23**) oxydiert wird. Das in 54% Ausbeute bezogen auf **20** isolierte Dion **23** ist gemäss Misch-Smp., optische Drehung, UV-, IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit einer authentischen Probe.

Den Herren Drs. G. Cleve, G.-A. Hoyer, D. Rosenberg und A. Seeger danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Spektren, Herrn G. Braband für sehr geschickte präparative Mitarbeit. Die Elementaranalysen wurden im Analytischen Kontroll-Laboratorium unter Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber ausgeführt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Smp. wurden auf einem Kofler-Heiztisch bestimmt und sind nicht korrigiert. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in  $\text{CDCl}_3$  (Ausnahmen im Text erwähnt) mit einem Varian Gerät HA-100 gemessen. Die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten (ppm) relativ zu Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ) als internem Standard angegeben;  $s$  = Singulett,  $t$  = Triplet,  $m$  = Multiplett,  $J$  = Kopplungskonstante in Hz. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Gerät 621 aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben. Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman Gerät DK 1A in  $\text{CH}_3\text{OH}$  gemessen.  $\lambda_{\text{max}}$ -Werte sind in nm und  $\epsilon$ -Werte in Klammern angegeben.  $[\alpha]_D$ -Werte wurden bei Raumtemperatur (RT.) in  $\text{CHCl}_3$  (Ausnahmen im Text erwähnt) bestimmt. Abkürzungen: i. V. = im Vakuum.

*5,5-*o*-Phenylendioxy-hexannitril (10).* Die Mischung von 115,6 g 5-Oxohexannitril (**9**) [12], 173 g Brenzcatechin und 450 ml Toluol wird mit 3 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 30 Std. im Wasserabscheider gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit 1 l Toluol verdünnt, 3mal mit je 300 ml Wasser, 300 ml eiskalter 0,5N Natronlauge und 300 ml Wasser ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Toluols i. V. wird der Rückstand destilliert: 179 g (84,6%) farbloses Öl, Sdp.  $98-101^\circ/0,05$  Torr. - UV.: 232 (3050), 284 (3950). - IR. (Film): 2245 (CN), 1480, 1240 (*o*-Phenylenketal). -  $^1\text{H-NMR}$ .: 1,60 ( $s$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(6)$ ); 2,38 ( $t$ ,  $J = 7, 2$  H, 2H-C(2)); 6,74 ( $s$ , 4H, 4 arom. H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (203,24) Ber. C 70,92 H 6,45 N 6,89% Gef. C 71,15 H 6,65 N 6,90%

*5,5-*o*-Phenylendioxy-hexanal (11).* Die auf  $-50^\circ$  abgekühlte Lösung von 167,2 g **10** in 1,67 l abs. Toluol wird unter Rühren tropfenweise mit 743 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Nach 2 Std. bei  $-50^\circ$  wird mit 5N Salzsäure bis pH  $\sim 4$  angesäuert, mit 1 l Toluol verdünnt, mit 300 ml 1N Schwefelsäure und anschliessend mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Toluol i. V. abdestilliert. Das Rohprodukt (153,3 g, 90,4%) wird ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt. Die analytische Probe wird durch Destillation im Kugelrohr erhalten: Sdp.  $102-104^\circ/0,05$  Torr. - UV.: 232 (3130),

285 (4140). - IR. (Film): 2725 (HCO), 1726 (CO), 1490, 1240 (*o*-Phenylenketal). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,67 (*s*, 3H, H<sub>2</sub>C(6)); 2,53 (*t*, *J* = 7, 2H, 2H-C(2)); 6,78 (*s*, 4H, 4 arom. H); 9,79 (*t*, *J* = 1, 1H, H-C(1)).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (206,24) Ber. C 69,89 H 6,84% Gef. C 69,93 H 7,01%

7,7-*o*-Phenylendioxy-1-octen-3-ol (**12**). Aus 37,3 g Magnesiumspänen in 746 ml abs. Tetrahydrofuran wird durch Einleiten von Vinylchlorid bei 40–45° eine Lösung von Vinylmagnesiumchlorid zubereitet, die nach Abkühlen auf –40° innerhalb von 20 Min. mit der Lösung von 149,9 g rohem **11** in 1,5 l Tetrahydrofuran versetzt wird. Nach 2 Std. bei –30° bis –40° werden langsam 250 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung unter starkem Rühren zugetropf, das Kühlbad entfernt und der Niederschlag nach 1 Std. Rühren bei RT. abfiltriert, mit Äther ausgewaschen und das Filtrat i. V. eingedampft. Der Rückstand, 163,5 g (96,0%) rohes **12**, wird ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt. Die analytische Probe wird durch Destillation erhalten: Sdp. 105–110°/0,01 Torr. - UV.: 232 (3190), 285 (4140). - IR. (Film): 3400 (OH), 1485, 1240 (*o*-Phenylenketal). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,61 (*s*, 3H, H<sub>3</sub>C(8)); 1,94 (*m*, 2H, 2H-C(4)); 4,09 (*m*, 1H, H-C(3)); 5,06, 5,19 (2*m*, 2H, 2H-C(1)); 5,90 (*m*, 1H, H-C(2)); 6,83 (*s*, 4H, 4 arom. H).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (234,29) Ber. C 71,77 H 7,74% Gef. C 71,28 H 7,70%

7,7-*o*-Phenylendioxy-1-octen-3-on (**13**). 163,5 g rohes **12** in 1,6 l Aceton werden auf 0° abgekühlt und innerhalb 20 Min. mit 170 ml 8*N* Chromsäure-Lösung [13] tropfenweise versetzt. Es wird 1 Std. bei Eiskühlung nachgerührt, mit 6 l Essigsäureäthylester verdünnt, 2mal mit wässriger Eisen(II)sulfat-Lösung und dann mit Wasser neutral gewaschen. Das Rohprodukt (169 g) ergibt i. V. destilliert (beträchtliche Polymerbildung) 118 g (72,8%) **13** als farbloses Öl, Sdp. 110–115°/0,05 Torr. - UV.: 212 (10300), 231 (4110), 284 (4220). - IR. (Film): 1685 (CO konj.), 1620 (C=C), 1490, 1240 (*o*-Phenylenketal). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,61 (*s*, 3H, H<sub>3</sub>C(8)); 2,62 (*t*, *J* = 7, 2H, 2H-C(4)); 5,77 (*m*, 1H, H-C(2)); 6,27 (*m*, 2H, 2H-C(1)); 6,73 (*s*, 4H, 4 arom. H).

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (232,28) Ber. C 72,40 H 6,94% Gef. C 71,74 H 6,81%

1-Chlor-7,7-*o*-phenylendioxy-octan-3-on (**14**). In die auf 0° abgekühlte Lösung von 25 g **13** in 150 ml abs. Äther wird bis zur Sättigung trockenes Salzsäuregas eingeleitet (1 Std.) und dann das Lösungsmittel i. V. abdestilliert; 28,2 g (97,5%) hellgelbes Öl, das zur Umsetzung mit **8** eingesetzt wird. - UV.: 232 (3150), 285 (4100). - IR. (Film): 1725 (CO), 1490, 1240 (*o*-Phenylenketal). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,62 (*s*, 3H, H<sub>3</sub>C(8)); 2,85 (*t*, *J* = 7, 2H, 2H-C(4)); 3,73 (*t*, *J* = 7, 2H, 2H-C(1)); 6,79 (*s*, 4H, 4 arom. H). - Wegen der Zersetzlichkeit von **14** konnten keine stimmende Resultate der Elementaranalyse erhalten werden.

(1*S*, 7*aS*)-1-*t*-Butoxy-7-*a*-methyl-4-(3'-*oxo*-7', 7'-*o*-phenylendioxy-octyl)-5, 6, 7, 7-*a*-tetrahydroindan-5-on (**15**). Zu der mit Argon begasten Lösung von 21,7 g **8** in 220 ml abs. Dimethoxyäthan werden 2,61 g mit Hexan ölfrei gewaschenes Natriumhydrid gegeben, anschliessend wird 20 Std. auf 70–75° erhitzt, dann auf 0° abgekühlt und innerhalb von 5 Min. eine Lösung von 27,2 g **14** in 150 ml abs. Dimethoxyäthan zugetropf. Es wird 3 Std. bei 0° und 16 Std. bei RT. gerührt, mit 1 l Äther verdünnt und nach Zusatz von 200 ml ges. Natriumdihydrogenphosphat-Lösung aufgearbeitet. Das nach Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt ergibt nach Chromatographie an 3 kg Kieselgel mit Hexan/Aceton (Acetongehalt von 0 auf 30% steigend) 30,35 g (68,2%) **15** als farbloses Öl, [α]<sub>D</sub> = +22,1° (*c* = 0,5). - UV.: 242 (11400), 250 (11900), 278 (4400), 290 (3200). - IR. (Film): 1715 (CO), 1662 (CO konj.), 1490, 1240 (*o*-Phenylenketal). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,08 (*s*, 3H, H<sub>3</sub>C-C(7*a*)); 1,19 (*s*, 9H, 3CH<sub>3</sub> des *t*-Butyl); 1,62 (*s*, 3H, H<sub>3</sub>C(8')); 3,53 (*t*, *J* = 7, 1H, H-C(1)); 6,73 (*s*, 4H, 4 arom. H).

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (454,61) Ber. C 73,98 H 8,43% Gef. C 73,82 H 8,61%

(1*S*, 7*aS*)-1-*t*-Butoxy-7-*a*-methyl-4-(3', 3'-dimethoxy-7', 7'-*o*-phenylendioxy-octyl)-5, 6, 7, 7-*a*-tetrahydroindan-5-on (**16**). 25,32 g **15** werden in 250 ml abs. Methanol und 25 ml frisch destilliertem Orthoameisensäuremethylester gelöst und nach Zugabe von 5 ml einer 0,5proz. methanolischen *p*-Toluolsulfonsäure-Lösung 20 Std. unter Eiskühlung gerührt. Nach Zugabe von 2 ml Pyridin wird mit 1,5 l Äther verdünnt, 1mal mit eiskalter verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit Wasser neutralgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingeeengt. Das Rohprodukt (27,2 g) wird aus wenig Äther kristallisiert: 25,31 g (90,8%), Smp. 131–132° (Zers.). [α]<sub>D</sub> = –7° (*c* = 1, Benzol). - UV.: 241 (12300), 250 (12600), 280 (4370), 290 (3220). - IR. (KBr): 1650

(CO konj.), 1638 (C=C), 1485, 1240 (*o*-Phenylenketal). – <sup>1</sup>H-NMR.: 0,93 (s, 3H, H<sub>3</sub>C–C(7a)); 1,04 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> des *t*-Butyl); 1,53 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(8′)); 3,19 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>O–C(3′)); 6,68 (s, 4H, 4 arom. H).

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> (500,68) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,72 H 9,06%

(6*a*S, 7*S*-7-*t*-Butoxy-3-methoxy-6*a*-methyl-3-(4′, 4′-*o*-phenylendioxy-pentyl)-1, 2, 3, 5, 6, 6*a*, 7, 8-octahydro-cyclopenta[*f*]benzopyran (17). Zur siedenden Lösung von 25 g **16** in 500 ml abs. Benzol fügt man 130 mg Malonsäure, destilliert innerhalb von 2 Std. 200 ml Lösungsmittel ab, kühlt auf RT., verdünnt mit 500 ml abs. Äther und wäscht anschliessend mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral. Man erhält 22,9 g (97,8%) **17** als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt wird. Eine analytische Probe wird durch Chromatographie an Aluminiumoxid (Akt. III, neutral) mit Hexan/Essigsäureäthylester (Essigsäureäthylestergehalt von 0–40% steigend) erhalten, [α]<sub>D</sub> = +11° (*c* = 1,0, Benzol). – UV.: 242 (15500), 248 (15600), 280 (4300). – IR. (Film): 1640 (Dienoläther), 1490, 1240 (*o*-Phenylenketal). – <sup>1</sup>H-NMR. (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 1,12 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> des *t*-Butyl); 1,14 (s, 3H, H<sub>3</sub>C–C(6*a*)); 1,40 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(5′)); 3,04, 3,10 (2*s*, 3H, CH<sub>3</sub>O–C(3)); 3,66 (*t*, *J* = 7, 1H, H–C(7)); 5,13 (*m*, 1H, H–C(9)), 6,66 (s, 4H, 4 arom. H).

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> (468,63) Ber. C 74,33 H 8,60% Gef. C 73,78 H 8,45%

17β-*t*-Butoxy-3,3-*o*-phenylendioxy-4,5-*seco*-östr-9-*en*-5-*on* (20). 22,9 g rohes **17** werden in 500 ml Essigsäureäthylester mit 2,5 g 10proz. Pd/C hydriert, wobei innerhalb von 3 Std. 1,19 l Wasserstoff aufgenommen werden. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft i. V. ein, löst den Rückstand in 200 ml Äthanol und rührt nach Zusatz von 3 ml 1*N* Salzsäure 2 Std. bei RT. Dann wird 1 g Natriummethylat zugegeben, 3 Std. unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel i. V. abdestilliert. Der Rückstand wird in 500 ml Äther aufgenommen, 1mal mit halbgesättigter Natriumdihydrogenphosphat-Lösung und dann mit Wasser neutral gewaschen. Das nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers erhaltene Rohprodukt ergibt nach Chromatographie an 3 kg Kieselgel mit Hexan/Aceton (Acetongehalt von 0 bis 33% steigend) 18,2 g (84,9%) **20** als farbloses Öl, [α]<sub>D</sub> = –9,1° (*c* = 0,5). – UV.: 241 (13800), 249 (13950), 280 (4110). – IR. (Film): 1665 (CO konj.), 1485, 1240 (*o*-Phenylenketal). – <sup>1</sup>H-NMR.: 0,84 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(18)); 1,13 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> des *t*-Butyl); 1,63 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4)); 3,36 (*t*, *J* = 8, 1H, H–C(17)); 6,74 (s, 4H, 4 arom. H).

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> (438,61) Ber. C 76,68 H 8,73% Gef. C 76,21 H 8,82%

17β-*t*-Butoxy-3,3-*o*-phenylendioxy-4,5-*seco*-androst-9(17)-*en*-5-*on* (21). Die Lösung von 15 g **20** in 200 ml abs. Dimethoxyäthan wird nach Zugabe von 0,85 g Natriumhydrid 24 Std. unter Argon unter Rückfluss gekocht, auf ca. –70° Innentemperatur abgekühlt und innerhalb von 5 Min. mit 10 ml Methyljodid versetzt. Nach 5 Std. bei –70° wird auf 0° erwärmt, mit 100 ml verd. Natriumdihydrogenphosphat-Lösung versetzt, das Dimethoxyäthan i. V. abdestilliert und der Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert. Das nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen i. V. erhaltene Rohprodukt (16,3 g) ergibt nach Chromatographie an 2 kg Kieselgel mit Hexan/Aceton 3:1 11,3 g (72,9%) **21** als farbloses Öl, [α]<sub>D</sub> = +15,2° (*c* = 0,5). – UV.: 233 (3150), 286 (4200). – IR. (Film): 1700 (CO), 1490, 1240 (*o*-Phenylenketal). – <sup>1</sup>H-NMR.: 0,78 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(18)); 1,17 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> des *t*-Butyl); 1,23 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(19)); 1,62 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4)); 3,48 (*t*, *J* = 8, 1H, H–C(17)); 5,54 (*m*, 1H, H–C(11)); 6,72 (s, 4H, 4 arom. H).

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub> (452,63) Ber. C 76,95 H 8,91% Gef. C 76,41 H 9,05%

4,9(11)-Androstadien-3,17-dion (23). 5,2 g **21** werden in 100 ml Dioxan gelöst, mit 10 ml 5*N* Salzsäure versetzt und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann destilliert man das Lösungsmittel i. V. ab, versetzt mit 100 ml Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid und wäscht mit Wasser neutral. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. V. abdestilliert und das Rohprodukt in 150 ml Aceton gelöst. Die auf –20° abgekühlte Lösung wird innerhalb von 10 Min. tropfenweise mit 2,8 ml 8*N* Chromsäure-Lösung [13] versetzt. Nach 20 Min. bei –20° wird mit 10 ml 2-Propanol versetzt, das Lösungsmittel i. V. abdestilliert und nach Zusatz von 100 ml Wasser mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit Wasser, 1mal mit Natriumthiosulfat-Lösung und nochmals mit Wasser ausgewaschen. Aus dem Rohprodukt werden durch Kristallisation und Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel mit Hexan/Aceton (Acetongehalt von 0 bis 40%) 2,43 g (74,3%) **23** erhalten: Smp. nach Umkristallisation aus Äther 202–204°, [α]<sub>D</sub> = +218,5° (*c* = 0,5).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] XII. Mitt.: G. Sauer, U. Eder, G. Haffer & R. Wiechert, *Angew. Chem.* **87**, 413 (1975).  
 [2] U. Eder, G. Sauer, J. Ruppert, G. Haffer & R. Wiechert, *Chem. Ber.* **108**, 2673 (1975).  
 [3] L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, J. Tessier & A. Pierdet, C. r. hebdomadaire des séances Acad. Sci **250**, 1084 (1960).  
 [4] J. W. Scott, R. Borer & G. Saucy, *J. org. Chemistry* **37**, 1659 (1972).  
 [5] G. Stork & R. Borsch, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 935 (1964).  
 [6] Z. G. Hajos, R. A. Micheli, D. R. Parrish & E. P. Oliveto, *J. org. Chemistry* **32**, 3008 (1967).  
 [7] R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott & P. A. Wehrli, *J. org. Chemistry* **40**, 675 (1975).  
 [8] H. H. Inhoffen, H. Liepmann, H. Kröschke, O. Stumpf & R. Hüschemann, *Liebigs Ann. Chem.* **714**, 24 (1968).  
 [9] M. Rosenberger, A. J. Duggan & G. Saucy, *Helv.* **55**, 1333 (1972).  
 [10] L. Velluz, G. Nominé & J. Mathieu, *Angew. Chem.* **72**, 725 (1960).  
 [11] J. W. Scott, P. Buchschacher, L. Labler, W. Meier & A. Fürst, *Helv.* **57**, 1217 (1974).  
 [12] N. F. Albertson, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2594 (1950).  
 [13] A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones & A. J. Lemin, *J. chem. Soc.* **1953**, 2548.

## 105. A Stereospecific Synthesis of Biotin from an Aromatic Precursor

Preliminary Communication

by Pat N. Confalone, Giacomo Pizzolato and Milan R. Uskoković

Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc.,

Nutley, New Jersey 07110, USA

(24. II. 76)

*Summary.* The total synthesis of the important natural product biotin **1** from the readily available keto diester **3** is described. This approach features the stereospecific hydrogenation of the thiophene intermediate **19** as the key synthetic step.

The required differentiation of the diacid functionality of compound **7** is achieved by selective lactam formation with the terminal acid to yield the 8-membered lactam **8**. A modified *Curtius* reaction then affords the rearranged diurethane **18** through a series of acyl transfers. Finally, a novel conversion of the 3,4-diurethane moiety to the imidazolidone portion of biotin is utilized to complete the synthesis.

One of the crucial aspects in any synthesis of the growth promotant *d*-biotin (**1**) is the construction of the all *cis* configuration about the thiophane nucleus. Recently, we have disclosed a stereospecific synthesis of *d*-biotin which employs a novel oxidative rearrangement of a thiazolidine to solve this problem [1]. Although several earlier workers [2] have used catalytic hydrogenation of a dihydrothiophene in this regard, no synthetically useful approach has been reported which is based on readily available aromatic intermediates [3], presumably a result of the marked resistance

