

tive Formdoppelbrechung zuzuschreiben ist. Die letztere Formdoppelbrechung des Gesamtknäuels wird durch die Form des Gesamtknäuels und den Unterschied des Brechungsindex des als Gelteilchen zu betrachtenden Gesamtknäuels gegen die umgebende Lösung bedingt. Bei der Lösung der undissoziierten Säure und bei hoher Konzentration der teilweise neutralisierten Säure überwiegt die (stets positive) Formdoppelbrechung des geometrisch anisotropen, relativ stark in sich zusammengeballten Gesamtknäuels, bei der teilweise neutralisierten hochverdünnten und fast salzfreien Lösung dagegen die negative, von der Anisotropie der statistischen Fadenelemente herführende Eigendoppelbrechung.

Bei der Deutung des Betrages der Strömungsdoppelbrechung von Fadenmolekelsuspensionen ist somit die Anisotropie der Polarisierbarkeit der statistischen Fadenelemente, welche ihrerseits aus Formdoppelbrechung und Eigendoppelbrechung zusammengesetzt ist, die ungleichmässige Orientierung der statistischen Fadenelemente im Gesamtknäuel, ausserdem aber noch die geometrische Form des Gesamtknäuels und die durch sie bedingte Formdoppelbrechung des als anisotropes Gelteilchen zu betrachtenden Gesamtknäuels zu berücksichtigen.

Physikalisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

154. Über Steroide.

117. Mitteilung¹⁾.

Totalsynthese von D-Homo-steroiden.

Totalsynthetische Versuche in der Steroidreihe III

von P. Wieland, H. Ueberwasser, G. Anner und K. Miescher.

(13. VI. 53.)

In der vorangehenden Mitteilung²⁾ ist das früher ausgehend von 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion und Δ^1 -3-Oxo-6-carbäthoxy-hexen in 8 Verfahrensstufen hergestellte $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren³⁾ (I) vom Smp. 135,5–136,5° mit den Ringen B, C und D der Steroide sterisch verknüpft worden. Im folgenden berichten wir über die Totalsynthese des *d,l*-D-Homo-androstandions (VI) und *d,l*-D-Homo-testandions (VII) ausgehend vom tricyclischen Diketon I. Für die Angliederung des Ringes A an I kam die Umsetzung mit

¹⁾ 116. Mitt., Helv. **36**, 891 (1953).

²⁾ P. Wieland, G. Anner & K. Miescher, Helv. **36**, 646 (1953).

³⁾ P. Wieland, H. Ueberwasser, G. Anner & K. Miescher, Helv. **36**, 376 (1953).

Methylvinylketon in Frage. Dieses Verfahren¹⁾ ist im Falle von Monoketonen wiederholt erfolgreich angewendet worden. Bei Diketonen vom Typus I war dagegen auf Grund der bisherigen Erfahrungen²⁾ ein uneinheitlicher Reaktionsverlauf zu erwarten, indem neben der Ketogruppe im Ring B auch diejenige im D-Ring, bzw. die letztere ausschliesslich reagieren könnte.

Es ist uns nun durch vorsichtige Wahl der Kondensationsmittel und Reaktionsbedingungen gelungen, eine selektive Einwirkung von Methylvinylketon auf die Ketogruppe im Ring B des tricyclischen Diketons I zu erhalten. Die besten Resultate lieferte die Kondensation in Gegenwart von Natriumäthylat unterhalb 0°. Nach der Aufarbeitung isolierte man neben unumgesetztem Ausgangsmaterial ein Gemisch von Aldolen II, aus dem nach Behandlung mit methanolischer Natronlauge und Chromatographie an Carboraffin-Celit zwei kristalline Verbindungen vom Smp. 201–202° und 151,5–153° resultierten. Aus der Lage der UV.-Absorptionsmaxima ging hervor, dass anstelle des für das Diketon I charakteristischen Maximums bei 250 m μ das den Δ^4 -3-Oxo-Steroiden eigene bei etwa 240 m μ getreten war. Weiterhin

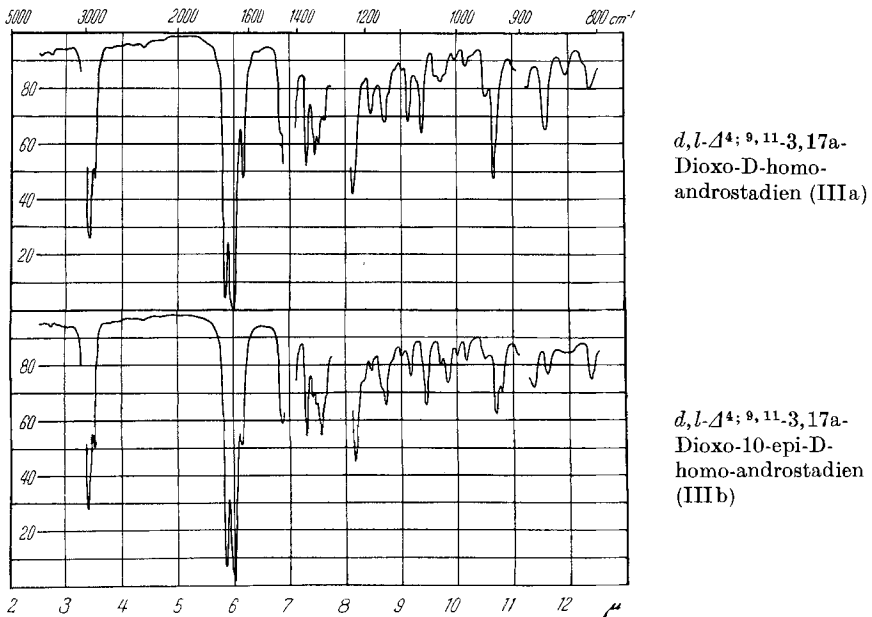


Fig. 1.

Die Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen, NaCl-Prisma, Resolution 4, Response 1/1, Speed 2 min/ μ , Suppression 1. Schichtdicke 0,216 mm, C_M ca. 0,12, Lösungsmittel Methylenchlorid, kompensiert mit reinem Lösungsmittel.

¹⁾ Siehe *E. C. du Feu, F. J. McQuillin & R. Robinson, Soc. 1937, 53.*

²⁾ *R. H. Martin & R. Robinson, Soc. 1949, 1866.*

zeigte das IR.-Spektrum¹⁾ (Fig. 1), dass die ursprüngliche an C₁ des Diketons I gelegene unkonjugierte Carbonylgruppe immer noch vorhanden war. Die beiden Verbindungen vom Smp. 201–202° und 151,5 bis 153° sind demnach durch die Formeln IIIa und IIIb wiederzugeben. Es war nun noch zu entscheiden, welchem der beiden Produkte die den Steroiden eigene Konfiguration am Kohlenstoffatom 10 zukommt. Dazu hydrierten wir die höher schmelzende Verbindung IIIa unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in alkalischer Lösung und gelangten dabei erneut zu zwei Isomeren (IV: Smp. 173,5–175°, V: Smp. 164,5–166°). Bei der weiteren Hydrierung mit Platin als Katalysator und Oxydation des Hydrierungsproduktes mit Chromtrioxyd entstand aus dem bei 164,5–166° schmelzenden Produkt V eine Verbindung vom Smp. 205–208°, deren IR.-Spektrum mit dem bekannten, teilsynthetisch hergestellten *l*-3,17a-Dioxo-D-homo-androstan übereinstimmte (Fig. 2)²⁾3). Auf analoge Weise führte das bei 173,5–175° schmelzende und in überwiegender Menge gebildete Isomere IV zu einer Verbindung VII vom Smp. 174,5–175,5°, deren IR.-Spektrum sich mit demjenigen des *l*-3,17a-Dioxo-D-homo-testans (VIII) als identisch erwies (Fig. 2). Das *l*-3,17a-Dioxo-D-homo-testan (VIII) war noch nicht bekannt, konnte jedoch auf einfache Weise aus dem in der Literatur beschriebenen *d*- Δ^4 -3,17a-Dioxo-D-homo-androsten⁴⁾ (IX) durch Hydrierung mit einem Palladiumkatalysator in alkalischer Lösung hergestellt werden.

Damit kommt der Verbindung IIIa die Konstitution des racemischen Δ^4 ;^{9,11}-3,17a-Dioxo-D-homo-androstadiens zu. Letzteres erhielten wir auch, obwohl in geringerer Ausbeute, in einer einzigen Stufe aus dem tricyclischen Diketon I und Methylvinylketon durch kurzes Erhitzen auf 265° unter Verwendung von Triäthylamin als Katalysator.

Zu Vergleichszwecken haben wir ferner die Angliederung des Ringes A nach der Methode von *R. B. Woodward* und Mitarb.⁵⁾ durchgeführt. Das Monoketal X gab mit Ameisensäureäthylester und nachfolgender Umsetzung mit Methylanilin die schön kristallisierte Verbindung XI, an die wir Acrylnitril anlagerten. Das erhaltene kristalline Nitril XII vom Smp. 196–197,5° wurde alsdann durch alkalische Verseifung in eine bei 134,5–137,5° schmelzende Säure XIII übergeführt.

¹⁾ Die Ausführung und Interpretation der IR.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. *E. Ganz* aus unseren physikalischen Laboratorien.

²⁾ *M. W. Goldberg & E. Widler*, *Helv.* **26**, 1142 (1943).

³⁾ Die Testierung des racemischen 3,17a-Dioxo-D-homo-androstan (VI) verdanken wir Herrn Dr. *E. Tschopp* von unserer Biologischen Abteilung. VI erwies sich im Kapauen-Test als halb so wirksam wie das bekannte *l*-3,17a-Dioxo-D-homo-androstan.

⁴⁾ *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **30**, 1441 (1947).

⁵⁾ *R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler & W. M. McLamore*, *Am. Soc.* **74**, 4223 (1952).

Letztere lieferte nach Kochen mit Essigsäureanhydrid das bei 127–129° schmelzende Enollacton XIV b. Die analoge Behandlung der Mutterlauge des kristallinen Nitrils XII führte zu einem isomeren Enollacton XIV a vom Smp. 196,5–198,5°.

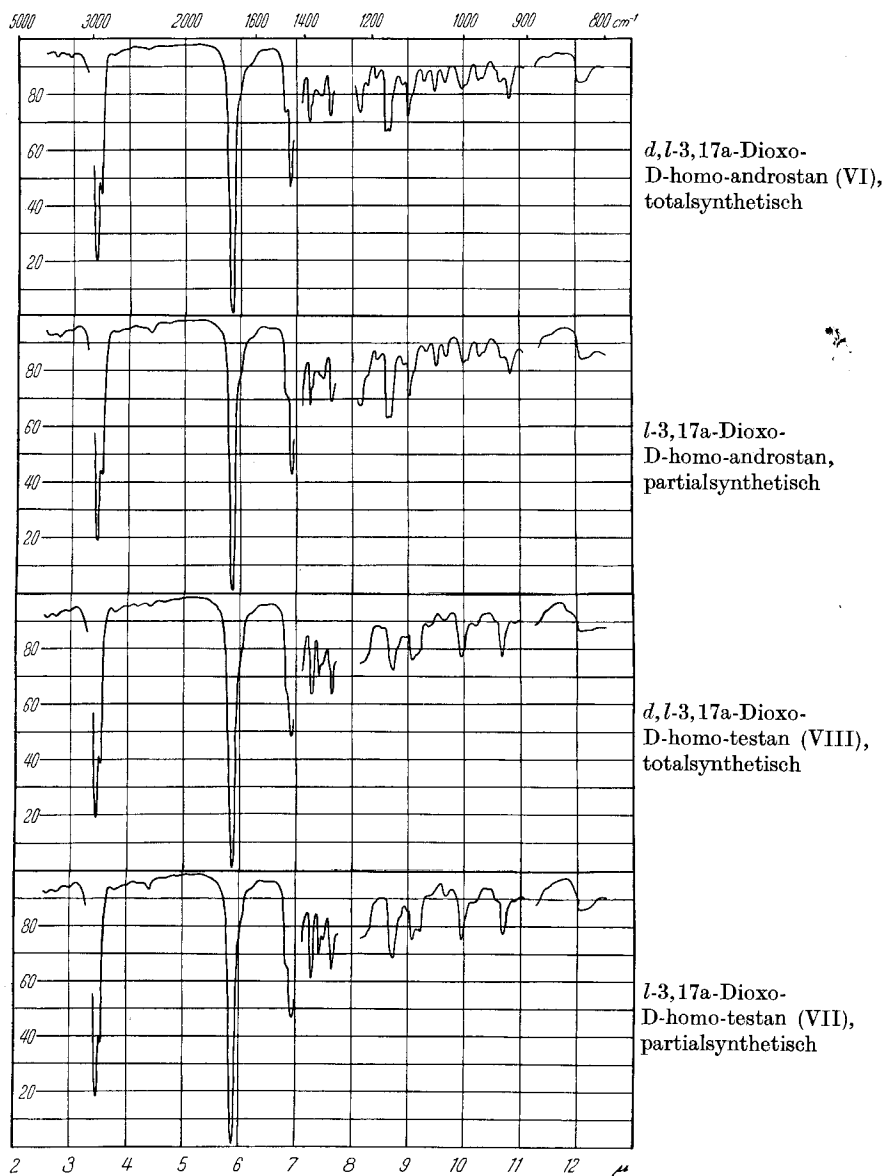


Fig. 2.

Für diese Spektren gilt das für die Spektren von Fig. 1 Gesagte.

Gestützt auf die Beobachtungen von *R. B. Woodward* und Mitarb.¹⁾ konnte nun aus dem Verhalten der beiden Enollactone gegenüber Methylmagnesiumjodid ersehen werden, welchem die gewünschte Konfiguration zukommt. Aus dem höher schmelzenden, in geringerer Menge entstandenen Enollacton erhielten wir durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid und nachfolgende Behandlung des Reaktionsproduktes mit methanolischer Natronlauge in ca. 70-proz. Ausbeute das tetracyclische Monoketal XVa (Smp. 186–187°), während sich das isomere Enollacton XIVb unter gleichen Bedingungen in bedeutend geringerer Ausbeute zum tetracyclischen Monoketal XVb (Smp. 148–151°) umsetzen liess. Erwartungsgemäss lieferte nun die saure Verseifung des Ketals XVa das *d,l*- $\Delta^{4;9,11}$ -3,17a-Dioxo-D-homo-androstadien (IIIa) vom Smp. 201–202°, das mit dem aus I bzw. II gewonnenen keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte. Wir überführten auch das Monoketal XVa durch Hydrierung mit einem Palladiumkatalysator in alkalischer Lösung und anschliessende saure Hydrolyse des Hydrierungsproduktes in das weiter oben beschriebene *d,l*- $\Delta^{9,11}$ -3,17a-Dioxo-D-homo-testen (IV). Das aus dem kristallinen Nitril XII gewonnene Monoketal XVb gab nach saurer Hydrolyse das *d,l*- $\Delta^{4;9,11}$ -3,17a-Dioxo-10-epi-D-homo-androstadien (IIIb).

Es ist uns somit gelungen, das racemische $\Delta^{4;9,11}$ -3,17a-Dioxo-D-homo-androstadien (IIIa) ausgehend von 1-Methyl-cyclohexan-2,6-dion und Δ^1 -3-Oxo-6-carbäthoxy-hexen in 9 bzw. 10 Verfahrensstufen zu gewinnen. Unter Verwendung der Variante von *R. B. Woodward* und Mitarb.¹⁾ für die Angliederung des Ringes A sind für diese Synthese 17 Stufen erforderlich.

Experimenteller Teil²⁾.

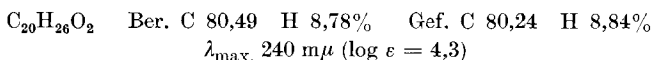
d,l- $\Delta^{4;9,11}$ -3,17a-Dioxo-D-homo-androstadien (IIIa) und *d,l*- $\Delta^{4;9,11}$ -3,17a-Dioxo-10-epi-D-homo-androstadien (IIIb): A. *Bei tiefer Temperatur in stark alkalischem Medium*: In eine Natriumäthylat-Lösung³⁾, bereitet aus 1 g Natrium und 350 cm³ absolutem Äthanol, wurden unter Stickstoff bei Raumtemperatur eine Lösung von 10 g $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (I) in 150 cm³ Dioxan eingerührt. Nach Kühlen auf –10° liessen wir eine Lösung von 10 cm³ trockenem Methylvinylketon in 20 cm³ Dioxan im Verlauf von 1/4 Std. zutropfen und rührten danach das Reaktionsgemisch 15 Std. bei –10 bis –5°. Durch Zusetzen von 15 cm³ Eisessig wurde nun das Reaktionsgemisch schwach sauer gestellt und dann im Vakuum von Lösungsmitteln befreit. Der Rückstand wurde in Benzol unter Zugabe von wenig Wasser gelöst, die wässrige Phase abgetrennt und die Benzollösung mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Durch Abdestillieren

¹⁾ Siehe Anm. 5, Seite 1233.

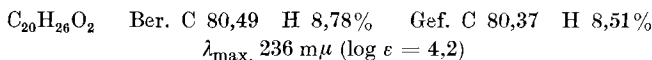
²⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert, als Lösungsmittel für die UV.-Spektren diente Äthanol.

³⁾ Die Anlagerung gelingt mit etwas verminderter Ausbeute auch mit Natronlauge in wasserhaltigem Alkohol. Das Arbeiten in alkoholischem Medium bietet unter den gegebenen Bedingungen den Vorteil, dass hierbei keine Polymerisation des Methylvinylketons als Nebenreaktion stattfindet, sondern Anlagerung an den verwendeten Alkohol zum β -Alkoxy-butanon.

des Benzols erhielten wir ein helles Öl, aus dem sich auf Zugabe von Äther ein kristallines Nebenprodukt vom Smp. 184—185° abschied, welches in einer späteren Mitteilung näher beschrieben werden soll. Die Mutterlauge und die durch Waschen des kristallinen Nebenproduktes erhaltene Äther-Lösung wurden von Äther befreit und in Benzol-Petroläther (3:1) an einer kurzen Säule Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Durch Eluieren mit Benzol-Petroläther-Gemisch (3:1) erhielten wir etwas Ausgangsmaterial zurück, danach folgte durch Eluieren mit Äther als Hauptprodukt ein Gemisch stereoisomerer $\Delta^{1,16}$ -14-Oxy-3,10-dioxo-13,17-dimethyl-hexadecahydro-chrysene (II). Dieses teilweise kristalline Stereoisomergemisch wurde in 400 cm³ Methanol gelöst und unter Stickstoff mit 50 cm³ 2-n. Natronlauge versetzt und die Lösung 1¼ Std. zum Rückfluss erhitzt. Danach gab man bis zur schwach sauren Reaktion Eisessig zu, verdampfte das Methanol unter vermindertem Druck, nahm die ölige Phase in Benzol auf, wusch die Benzollösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und entfernte nach dem Trocknen das Benzol im Vakuum. Aus dem Rohprodukt kristallisierte zunächst ein Teil des *d,l*- Δ^4 ; ^{9,11}-3,17a-Dioxo-D-homo-androstadiens (IIIa), welches nach Umlösen aus Aceton bei 201—202° schmolz.



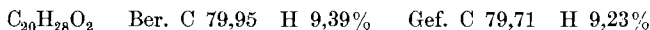
Die Mutterlauge wurde zur weiteren Auftrennung in Aceton gelöst und an einem Gemisch von 200 g Carboraffin und 400 g Celit 5/35 chromatographiert. Mit Aceton erhielt man zunächst das *d,l*- Δ^4 ; ^{9,11}-3,17a-Dioxo-10-epi-D-homo-androstadien (IIIb), Smp. 151,5—153° nach Umkristallisieren aus Aceton.



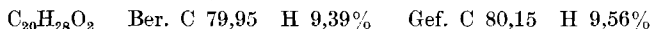
Durch weiteres Eluieren mit Aceton wurde dann die Hauptmenge des Isomeren IIIa vom Smp. 201—202° erhalten.

B. *Bei hoher Temperatur in schwach alkalischem Medium*: In einem Stahlgefäß von etwa 10 cm³ Inhalt wurden 2 g $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (I), 3,5 cm³ Methylvinylketon, 2 cm³ Tri-n-butylamin und 1,5 cm³ Triäthylamin 25 Min. auf 250° bis 265° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der flüchtige Anteil im Vakuum entfernt, der Rückstand in Benzol aufgenommen und nacheinander mit salzsaurer Kochsalz- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Aus dem Rohprodukt erhielten wir durch Chromatographie an Aluminiumoxyd zunächst einen Teil des als Ausgangsmaterial verwendeten tricyclischen Diketons I zurück, danach folgte durch Eluieren mit Benzol und Benzol-Äther-Gemisch (9:1) das oben beschriebene *d,l*- Δ^4 ; ^{9,11}-3,17a-Dioxo-D-homo-androstadien (IIIa) vom Smp. 201—202°.

d,l- Δ^9 .¹¹-3,17a-Dioxo-D-homo-testen (IV) und *d,l*- Δ^9 .¹¹-3,17a-Dioxo-D-homo-androsten (V): 1,9 g *d,l*- Δ^4 ; ^{9,11}-3,17a-Dioxo-D-homo-androstadien (IIIa) wurden in 100 cm³ Äthanol gelöst und unter Zusatz von 10 cm³ 1-n. Natronlauge in Gegenwart von 200 mg eines 10-proz. Palladium-Tierkohle-Katalysators hydriert. Nach Aufhören der Wasserstoffaufnahme und Entfernung des Katalysators versetzten wir mit 9 cm³ 1-n. Salzsäure und destillierten die Hauptmenge des Lösungsmittels im Vakuum ab. Auf Zugabe von Wasser schied sich das Hydrierungsprodukt kristallin aus. Es wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Bei der Chromatographie an 130 g Carboraffin und 260 g Celit 5/35 erhielt man durch Eluieren mit Aceton zunächst 1,47 g *d,l*- Δ^9 .¹¹-3,17a-Dioxo-D-homo-testen (IV), das nach Umlösen aus Aceton bei 173,5—175° schmolz.



Die späteren Aceton-Eluate lieferten 0,2 g *d,l*- Δ^9 .¹¹-3,17a-Dioxo-D-homo-androsten (V). Aus Aceton umkristallisiert, schmolz es bei 164,5—166°.



d,l-3,17a-Dioxo-D-homo-androstan (VI): 70 mg *d,l*- Δ^9 .¹¹-3,17a-Dioxo-D-homo-androsten (V) wurden nach Zugabe von 10 cm³ Eisessig und 20 mg Platinoxid

bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung versetzten wir darauf mit 50 mg Chromtrioxyd in 1 cm³ Wasser und liessen über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Anschliessend wurde in Wasser gegossen, der grösste Teil des Eisessigs mit 1-n. Natronlauge neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen gab nach Umlösen aus Aceton das *d,l*-3,17a-Dioxo-D-homo-androstan (VI) vom Smp. 205—208°.

$C_{20}H_{30}O_2$ Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,73 H 9,95%

d,l-3,17a-Dioxo-D-homo-testan (VII): Eine Lösung von 500 mg *d,l*- Δ^9 - Δ^{11} -3,17a-Dioxo-D-homo-testen (IV) in 100 cm³ Eisessig wurde nach Zugabe von 100 mg Platinoxid in einer Wasserstoffatmosphäre bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme geschüttelt. Die vom Katalysator befreite Reaktionslösung versetzten wir darauf unter Wasserkühlung mit einer Lösung von 400 mg Chromtrioxyd in 5 cm³ Wasser. Nach Stehenlassen über Nacht wurde vorsichtig auf 500 cm³ 2-n. Sodalösung und 250 cm³ 2-n. Natronlauge gegossen und anschliessend mehrmals mit Äther extrahiert. Den Rückstand der mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen chromatographierten wir, gelöst in 20 cm³ Aceton, an einer Mischung von 20 g Carboraffin und 40 g Celit 5/35. Während die ersten 200 cm³ Aceton nur Spuren eines Öles gaben, wurden aus den folgenden 200 cm³ Aceton 80 mg *d,l*-3,17a-Dioxo-D-homo-testan (VII) erhalten, das nach mehrmaligem Umlösen aus Äther bei 174,5—175,5° schmolz.

$C_{20}H_{30}O_2$ Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,58 H 9,96%

l-3,17a-Dioxo-D-homo-testan (VIII): Eine Lösung von 140 mg Δ^4 -3,17a-Dioxo-D-homo-androsten¹⁾ (IX) in 14 cm³ Äthanol und 1,4 cm³ 1-n. Natronlauge wurde nach Zugabe von 20 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle-Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre bis zur Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff geschüttelt. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen chromatographierten wir an 5 g Carboraffin und 10 g Celit 5/35. Die Acetoneluate lieferten das *l*-3,17a-Dioxo-D-homo-testan (VIII), das nach Umlösen aus Äther bei 184,5—186,5° schmolz.

$C_{20}H_{30}O_2$ Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,34 H 10,22%

$[\alpha]_D^{23} = -34^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 1,04$ in Chloroform)

Δ^8 , Δ^{14} -1-Äthylendioxy-7-oxo-6-methylanilinomethylen-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (XI): Zu 24,5 g Natriummethylat und 320 cm³ thiophenfreiem Benzol gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom in dünnem Strahl 59 cm³ Ameisensäure-äthylester. Nach 30 Min. wurden 46,5 g Δ^8 , Δ^{14} -1-Äthylendioxy-7-oxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (X) in 240 cm³ thiophenfreiem Benzol zugegeben. Die zunächst homogene Lösung kristallisierte nach Stehenlassen über Nacht. Am folgenden Tage wurde auf eine eisgekühlte Lösung von 324 g Dinatriumhydrogenphosphat und 53 g Kaliumdihydrogenphosphat in 3 l Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Den kristallinen Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen liessen wir mit einer Mischung von 500 cm³ Methanol und 105 cm³ Methylanilin 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Anschliessend wurde am Wasserstrahlvakuum und zuletzt am Hochvakuum bei 80—90° eingedampft. Die so erhaltene Methylanilinomethylenverbindung XI schmolz nach Umlösen aus Äther bei 150—152°.

$C_{26}H_{33}O_3N$ Ber. C 76,62 H 8,16 N 3,44%

Gef. „ 76,65 „ 8,09 „ 3,32%

Δ^9 , Δ^{14} -1-Äthylendioxy-7-oxo-6-methylanilinomethylen-8-(β -cyano-äthyl)-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (XII): Zu einer Lösung von

¹⁾ Herrn P. D. Dr. H. Heusser, ETH. Zürich, danken wir bestens für die freundliche Überlassung dieses Präparates.

52 g $\Delta^8,14$ -1-Äthylendioxy-7-oxo-6-methylanilinomethylen-8,11-dimethyl-dodecahydrophenanthren (XI) in einer Mischung von 800 cm³ Benzol, 1600 cm³ tert.-Butanol, 22 g Acrylnitril und 5,5 cm³ Wasser gab man bei 50° 8,5 cm³ einer 52-proz. Lösung von Triton B in tert.-Butanol. Die Reaktionsmischung wurde 40 Std. im Stickstoffstrom bei einer Temperatur von 51–52° belassen, wobei wir nach den ersten 24 Std. erneut 10 cm³ Acrylnitril zufügten. Dann wurde im Stickstoffstrom bei 50–55° im Vakuum eingedampft und mit 2,5 l absolutem Äther versetzt, wobei sich ein Harz abschied. Letzteres behandelten wir mehrmals mit 60 cm³ heissem Benzol und verdünnten anschliessend mit der 10fachen Menge absolutem Äther. Die gesammelten Äther- und Äther-Benzollösungen filtrierte man durch 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität I). Beim Eindampfen der vereinigten Eluate kristallisierte das Nitril XII (33 g). Es schmolz nach Umlösen aus Äther bei 196–197,5°.

$C_{29}H_{36}O_3N_2$ Ber. C 75,62 H 7,88 N 6,08%
Gef. „, 75,73 „, 7,61 „, 5,84%

d, l- Δ^6 ; ^{9,11}-3-Keto-17a-äthylendioxy-4-oxa-D-homo-androstadien (XIVa): 40 g der ersten Mutterlauge des kristallinen Nitrils XII wurden mit einer Lösung von 40 g Kaliumhydroxyd in 250 cm³ Wasser 7 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Verdünnen mit Wasser extrahierte man mehrmals mit Äther. Die ätherischen Lösungen wurden noch einmal mit 2-n. Natronlauge gewaschen. Dann vereinigten wir die auf 0° abgekühlten wässrigen alkalischen Lösungen und säuerten vorsichtig mit Eisessig an. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther wurden die ätherischen Lösungen neutral gewaschen, getrocknet und bei schwachem Vakuum eingedampft. Den öligen Rückstand kochten wir mit 30 cm³ Essigsäureanhydrid 1½ Std. unter Rückfluss. Dann wurde die Reaktionslösung mit 30 mg Natriumacetat versetzt und erneut 1½ Std. gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum und Auflösen des Rückstandes in Äther schüttelten wir die ätherische Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Kochsalzlösung aus. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften organischen Lösung wurde unter 0,05 mm Druck im *Hickman*-Kolben bis zu einer Badtemperatur von 250° destilliert. Aus dem mit Äther verdünnten Destillat kristallisierte das Enollacton XIVa, das nach Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 196,5–198,5° schmolz.

$C_{21}H_{28}O_4$ Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,23 H 8,23%

Aus der Mutterlauge kristallisierte ein zweites mit XIVa isomeres Enollacton vom Smp. 157–159°, das nicht weiter untersucht wurde.

$C_{21}H_{28}O_4$ Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,35 H 8,23%

d, l- Δ^4 ; ^{9,11}-3-Oxo-17a-äthylendioxy-D-homo-androstadien (XVa): Zu 2,5 g des Enollactons XIVa in 40 cm³ Benzol gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom innert 45 Min. tropfenweise eine aus 205 mg Magnesium und 1,25 g Methyljodid hergestellte Lösung von Methylmagnesiumjodid in 18 cm³ Äther. Nach beendetem Eintropfen wurde noch 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt und anschliessend unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung mit 10 cm³ eiskalter 1-n. Salzsäure und dann mit Wasser versetzt. Darauf extrahierten wir die wässrige Phase noch zweimal mit Äther. Der Rückstand der neutral gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen gab nach Umlösen aus Benzol-Petroläther 1,87 g farblose Kristalle vom Smp. 182–185°, die wir mit 130 cm³ Methanol und 13 cm³ 10-proz. Natronlauge im Stickstoffstrom 1¼ Std. kochten. Auf gleiche Weise wurde auch die Mutterlauge (850 mg) behandelt. Die mit gesättigter Kochsalzlösung und Wasser verdünnten Reaktionslösungen extrahierten wir mehrmals mit Äther. Aus dem Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen wurden nach Kristallisation aus Benzol-Petroläther und Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxyd 1,72 g *d, l*- Δ^4 ; ^{9,11}-3-Oxo-17a-äthylendioxy-D-homo-androstadien (XVa) vom Smp. 186–187° erhalten.

$C_{22}H_{30}O_3$ Ber. C 77,15 H 8,83% Gef. C 77,00 H 8,71%
 λ_{\max} . 240 m μ (log ϵ = 4,20)

*d, l-A*⁴; ^{9,11}-3, 17a-Dioxo-D-homo-androstadien (IIIa): Eine Lösung von 250 mg des Ketals XVa und 50 mg p-Toluolsulfosäure in 12 cm³ Aceton wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Verdünnen mit gesättigter Kochsalzlösung und Ausschütteln mit Äther kristallisierten wir den Rückstand der gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen aus Aceton um. Das so erhaltene *d, l-A*⁴; ^{9,11}-3, 17a-Dioxo-D-homo-androstadien (IIIa) schmolz bei 201—202° und gab mit dem aus II erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Smp.

$C_{20}H_{26}O_2$ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,72 H 8,70%

d, l-A^{9,11}-3, 17a-Dioxo-D-homo-testen (IV): 100 mg des Ketals XVa wurden nach Zugabe von 10 cm³ Feinsprit, 1 cm³ 1-n. Natronlauge und 15 mg eines 10-proz. Palladium-Tierkohle-Katalysators hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Alkohol nachgewaschen, mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen liessen wir mit einer Lösung von 30 mg p-Toluolsulfosäure in 6 cm³ Aceton über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde die mit Äther verdünnte Reaktionslösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Petroläther in farblosen Kristallen vom Smp. 173,5—175°, die nach Smp. und Mischprobe mit dem aus IIIa erhaltenen *d, l-A*^{9,11}-3, 17a-Dioxo-D-homo-testen (IV) identisch waren.

$C_{20}H_{28}O_2$ Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 80,02 H 9,44%

A^{9,14}-1-Äthylendioxy-7-oxo-8-(β-carboxyäthyl)-8, 11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (XIII): 3 g des Nitrils XII vom Smp. 196—197,5° wurden in 10 cm³ Glykolmonomethyläther in der Wärme gelöst und anschliessend mit einer Lösung von 3,2 g Kaliumhydroxyd in 10 cm³ Wasser versetzt. Nach 3-stündigem Kochen unter Rückfluss verdünnten wir mit Wasser und schüttelten mehrmals mit Äther aus. Die ätherischen Lösungen wurden noch einmal mit 1-n. Natronlauge ausgeschüttelt und dann verworfen. Aus den vereinigten alkalischen Auszügen gewann man die sauren Anteile durch vorsichtiges Ansäuern unter Eiskühlung mit Eisessig und nachfolgendes Ausschütteln mit Äther. Der Rückstand der gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen gab nach Umlösen aus Benzol-Petroläther die Säure XIII in Form farbloser Kristalle vom Smp. 134,5—137,5°.

$C_{21}H_{30}O_5$ Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,66 H 8,28%

Aus der Mutterlauge konnte in geringer Menge eine mit XIII isomere Säure gewonnen werden, die nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 164—166° schmolz.

$C_{21}H_{30}O_5$ Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,37 H 8,38%

*d, l-A*⁵; ^{9,11}-3-Oxo-17a-äthylendioxy-10-epi-4-oxa-D-homo-androstadien (XIVb): Aus einer Lösung von 2 g der Säure XIII vom Smp. 134,5—137,5° in 8 cm³ Essigsäureanhydrid destillierten wir im Stickstoffstrom bei einer Badtemperatur von 160° das Essigsäureanhydrid ab. Darauf wurde der Rückstand unter 0,05 mm Druck und einer Badtemperatur bis 260° destilliert. Nach Umlösen des Destillates aus Äther-Petroläther schmolz das erhaltene Enollacton XIVb bei 127—129°.

$C_{21}H_{28}O_4$ Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,40 H 8,19%

*d, l-A*⁴; ^{9,11}-3-Oxo-17a-äthylendioxy-10-epi-D-homo-androstadien (XVb): 730 mg des Enollactons XIVb vom Smp. 127—129° wurden in der für das am Kohlenstoffatom 10 isomere Enollacton XIVa beschriebenen Weise mit einer ätherischen Methylmagnesiumjodidlösung umgesetzt. Nach der Behandlung des Reaktionsproduktes mit methanolischer Natronlauge konnten 300 mg Ausgangsmaterial in Form der zugehörigen Säure XIII vom Smp. 133,5—135° zurückerhalten werden. Die Ausbeute an *d, l-A*⁴; ^{9,11}-3-Oxo-17a-äthylendioxy-10-epi-D-homo-androstadien (XVb) betrug 100 mg. Aus Petroläther umkristallisiert, schmolz es bei 148—151°.

$C_{22}H_{30}O_3$ Ber. C 77,15 H 8,83% Gef. C 77,13 H 8,95%

λ_{max} 236 m μ (log ϵ = 4,16)

d, l- Δ^4 ; ^{9,11}-3,17a-Dioxo-10-epi-D-homo-androstadien (IIIb): Zu einer Lösung von 140 mg des Ketals XVb in 5 cm³ Aceton gaben wir 20 mg p-Toluolsulfosäure und liessen die Reaktionsmischung 20 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde mit gesättigter Kochsalzlösung verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen erhielten wir durch Umlösen aus Äther das *d, l*- Δ^4 ; ^{9,11}-3,17a-Dioxo-10-epi-D-homo-androstadien (IIIb) vom Smp. 150–152°, das mit dem aus II erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Smp. gab.

$C_{20}H_{26}O_2$ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,24 H 8,92%

Die Analysen und Aufnahmen der UV.-Spektren wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Das $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (I) liess sich durch Umsetzung mit Methylvinylketon bei tiefer Temperatur über das Aldolgemisch II in die beiden isomeren tetracyclischen Diketone IIIa und IIIb bzw. bei hoher Temperatur direkt in IIIa überführen. Durch Eliminierung der beiden Doppelbindungen in IIIa gelangte man zu den gesättigten Diketonen VI und VII. Insbesondere auf Grund der IR.-Spektren stellt VI das *d, l*-3,17a-Dioxo-D-homo-androstan und VII das *d, l*-3,17a-Dioxo-D-homo-testan dar. In Übereinstimmung damit erwies sich VI im Kapaunen-Test als halb so wirksam wie das bekannte aus natürlichen Steroiden zugängliche *l*-3,17a-Dioxo-D-homo-androstan.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

155. Über Steroide.

118. Mitteilung¹⁾.

Ein neues Verfahren zur Herstellung von Steroiden mit 11 β -Hydroxylgruppe.

I. Versuche an Verbindungen der Spirostanreihe

von J. Schmidlin und A. Wettstein.

(13. VI. 53.)

Das Problem der Gewinnung von Corticosteroiden aus natürlich vorkommenden Ausgangsstoffen mit Sauerstoff in 12-Stellung hat in den letzten Jahren eine überaus vielseitige Bearbeitung erfahren. Gegenüber der Bereitung der wirksamen Vertreter mit 11-Ketogruppe, für die bewährte und verhältnismässig einfache Verfahren vorliegen,

¹⁾ Wird auszugsweise vorgetragen am 6. Sept. 1953 vor der Schweiz. Chemischen Gesellschaft, Lugano. Vgl. Schweiz. Patentanmeldung vom 19. XI. 1952. 117. Mitteilung, Helv. **36**, 1231 (1953).