

85. Eine weitere Synthese von *d,l*-Aldosteron.

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe,
95. Mitteilung¹⁾

von **A. Lardon**, **O. Schindler** und **T. Reichstein**.

(13. III. 57.)

Die Isolierung von natürlichem Aldosteron aus Nebennieren²⁾ oder anderem Material³⁾ ist äusserst mühsam und liefert bestenfalls nur sehr beschränkte Mengen des krist. Hormons⁴⁾. Es sind zwar damit erstaunlich aufschlussreiche biologische Versuche durchgeführt worden⁵⁾, genauere klinische Versuche können aber erst erfolgen, wenn ausreichende Mengen durch Synthese zugänglich sind. Um baldmöglichst eine Versuchsmenge für klinische Zwecke verfügbar zu machen, wurde ein Arbeitsplan aufgestellt, von dem angenommen wurde, dass er in absehbarer Zeit zum Ziel führt. Das Programm wurde von 4 Arbeitsgruppen⁶⁾ in verschiedener Weise in Angriff genommen. Über die erfolgreichen Resultate der ersten Gruppe (*Ciba*)⁷⁾⁸⁾ sowie vorgeschrittene Vorversuche der zweiten Gruppe⁹⁾ wurde kürzlich berichtet. Wir berichten hier über eine zweite Synthese, die ursprünglich etwas anders geplant war, aber im Laufe der Versuche

¹⁾ 94. Mitteilung: *A. Lardon, J. Schmidlin, A. Wettstein & T. Reichstein*, *Helv.* **40**, 662 (1957).

²⁾ a) *S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw & T. Reichstein*, *Experientia* **9**, 333 (1953). b) Dieselben mit *O. Schindler*, *Helv.* **37**, 1163 (1954). c) *V. R. Mattox, H. L. Mason & A. Albert*, *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* **28**, 569 (1953). d) Dieselben mit *C. F. Code*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4869 (1953). e) *R. E. Harman, E. A. Ham, J. J. De Young, N. G. Brink & L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5035 (1954).

³⁾ a) *J. A. Luetscher, R. Neher & A. Wettstein*, *Experientia* **10**, 456 (1954); **12**, 22 (1956). b) *J. A. Luetscher, A. Dowdy, J. Harvey, R. Neher & A. Wettstein*, *J. biol. Chemistry* **217**, 505 (1955).

⁴⁾ a) Konstitutionsaufklärung vgl. *S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein*, *Experientia* **10**, 132 (1954); *Helv. chim. Acta* **37**, 1200 (1954). b) *E. A. Ham, R. E. Harman, N. G. Brink & L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1637 (1955).

⁵⁾ Vgl. *R. Gaunt, A. A. Renzi & J. J. Chart*, *J. clin. Endocrinol. Metabol.* **15**, 621 (1955); *F. Gross*, *Klin. Wschrift* **34**, 929 (1956).

⁶⁾ Dabei waren besonders beteiligt die Herren: Dr. *G. Anner*, Dr. *J. R. Billeter*, Dr. *K. Heusler*, Dr. *J. Schmidlin*, Dr. *H. Überwasser*, Dr. *A. Wettstein*, Dr. *P. Wieland* von der *CIBA Aktiengesellschaft* Basel, Dr. *W. J. van Dorp*, Dr. *C. M. Siegmann* und Dr. *S. Szpülfogel* von der *N. V. Organon*, Oss (Holland), Dr. *A. Eschenmoser*, Dr. *H. Heusser*, Dr. *O. Jeger* & Dr. *V. Prelog* von der *ETH*. Zürich sowie Dr. *A. Lardon*, Dr. *T. Reichstein*, Dr. *O. Schindler* & Dr. *H. P. Uehlinger*, Universität Basel.

⁷⁾ *J. Schmidlin, G. Anner, J. R. Billeter & A. Wettstein*, *Experientia* **11**, 365 (1955).

⁸⁾ *E. Vischer, J. Schmidlin & A. Wettstein*, *Experientia* **12**, 50 (1956).

⁹⁾ *S. A. Szpülfogel, W. J. van der Burg, C. M. Siegmann & D. A. van Dorp*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **75**, 1043 (1956).

weitgehend auf die *Ciba*-Route ausgerichtet wurde, um dort gewonnene nützliche Resultate und den organisierten halbtechnischen Materialnachschub verwerten zu können.

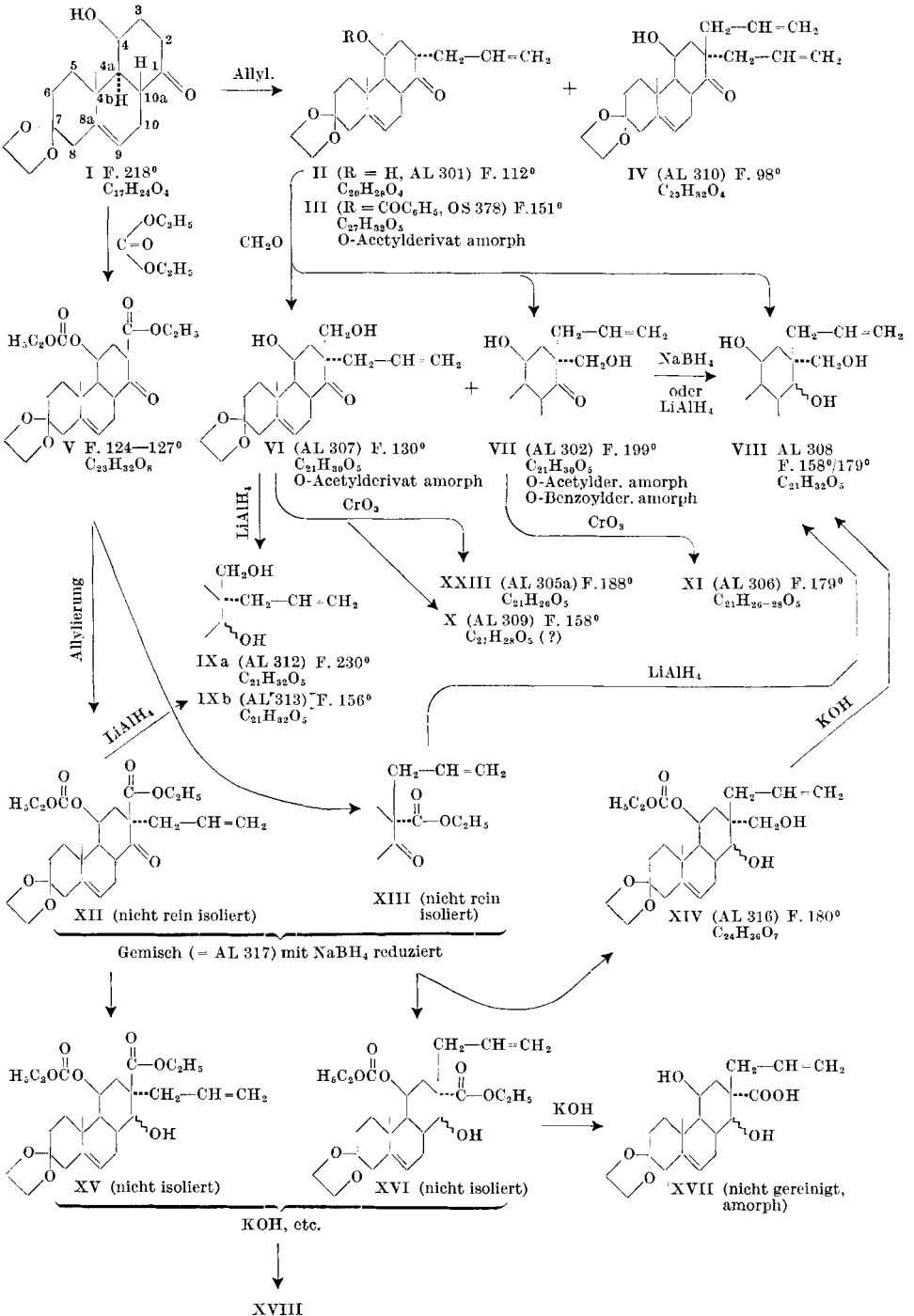
Ausgangsmaterial war der „Ketoester“ V⁷), der sich aus dem Hydroxyketon I von *Sarett* und Mitarb.¹⁰⁾ in guter Ausbeute bereiten lässt⁷⁾. Allylierung desselben mit Allylchlorid, KJ und K₂CO₃ in Aceton oder Allyljodid und K-Butylat in *t*-Butanol gab ein Gemisch (Präp. AL 317) der zwei Allylderivate XII und XIII, die zum Unterschied von den zwei analogen Methallylderivaten⁷⁾ nicht kristallisierten und auf deren Trennung verzichtet wurde. Um die schwer verseifbaren Estergruppen verseifen zu können, wurde zuerst mit NaBH₄ reduziert. Ein gleicher Weg ist bei den analogen Methallylderivaten⁷⁾ beschritten worden. Aus dem Gemisch von XII und XIII entstanden dabei voraussichtlich die drei Stoffe XIV¹¹⁾, XV und XVI, von denen in Vorversuchen nur der erstgenannte in Kristallen isoliert wurde. XIV liess sich mit KOH zu VIII verseifen. Derselbe Stoff VIII liess sich neben IX b auch aus dem rohen Gemisch von XII und XIII mit LiAlH₄ erhalten. Die Hauptmenge des reduzierten Gemisches wurde energisch alkalisch verseift¹²⁾ und lieferte bei der Aufarbeitung saure und neutrale Anteile. Die ersteren dürften vorwiegend die Säure XVII enthalten haben; sie waren amorph und wurden nicht weiter untersucht.

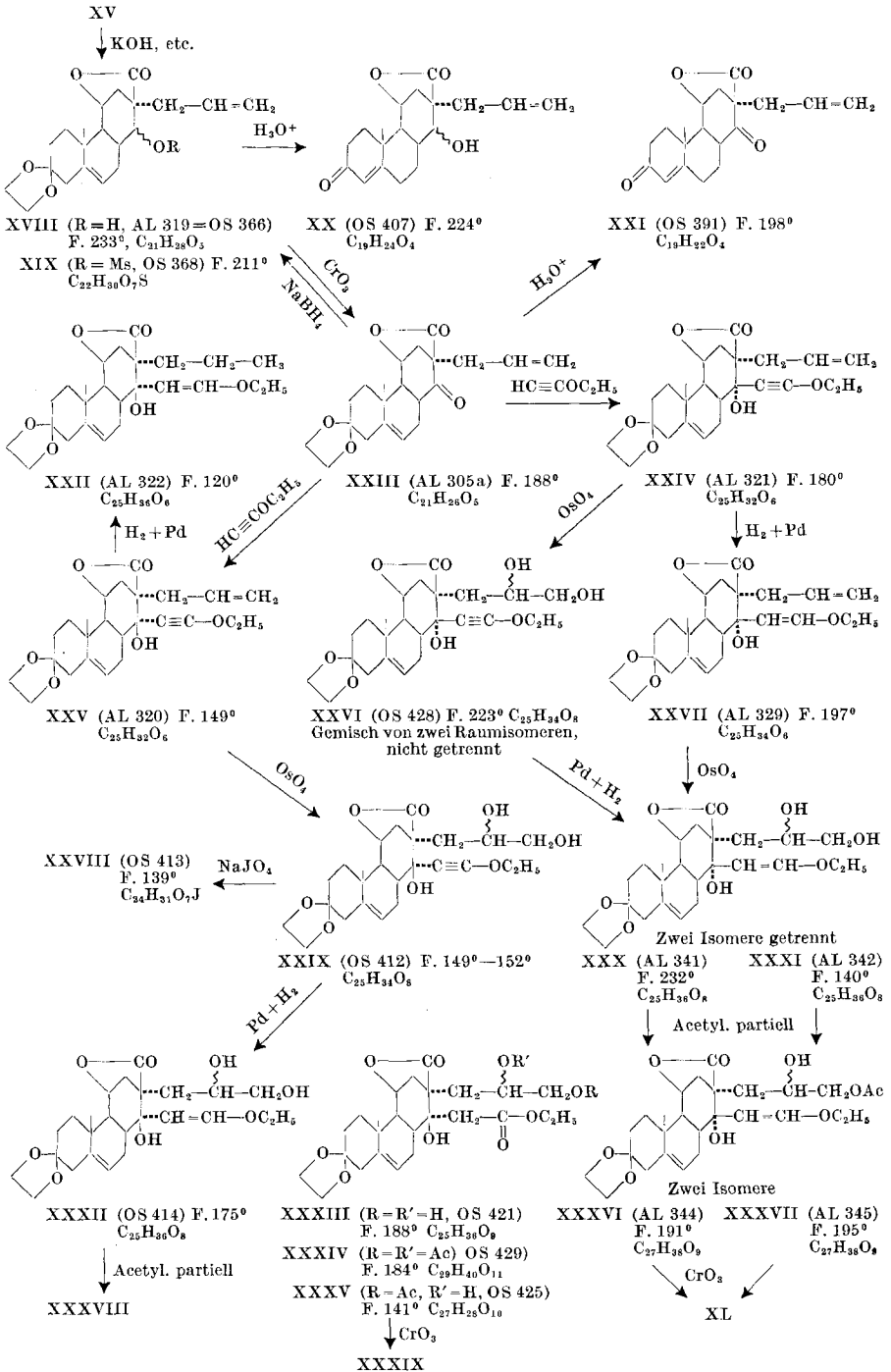
Die neutralen Anteile waren ein Gemisch, das sich in zwei krist. Stoffe XVIII und VIII trennen liess. Die Konstitution von XVIII ergibt sich aus der Analyse und dem IR.-Spektrum (vgl. Fig. 4, bes. die starke Bande bei 5,64 μ entspr. γ -Lacton). Die räumliche Lage der HO-Gruppe an C-1 ist nicht bewiesen. Aus Analogiegründen mit den Resultaten von *Poos* und Mitarb.¹⁰⁾ dürfte sie wahrscheinlich β -ständig (äquatorial) sein. Das Hydroxy-lacton XVIII lieferte ein krist. Mesylderivat XIX. Dehydrierung mit CrO₃ in Pyridin¹⁰⁾ gab das Ketolacton XXIII. Durch saure Hydrolyse von XVIII wurde das freie Hydroxy-ketolacton XX erhalten (UV.- und IR.-Spektren, Analyse). Aus XXIII entstand analog das Diketolacton XXI. Die zwei Stoffe VIII und XXIII konnten auch noch auf einem anderen Weg erhalten werden, der jedoch für die Bereitung des erwünschten XXIII weniger ergiebig ist. Er verlief wie folgt:

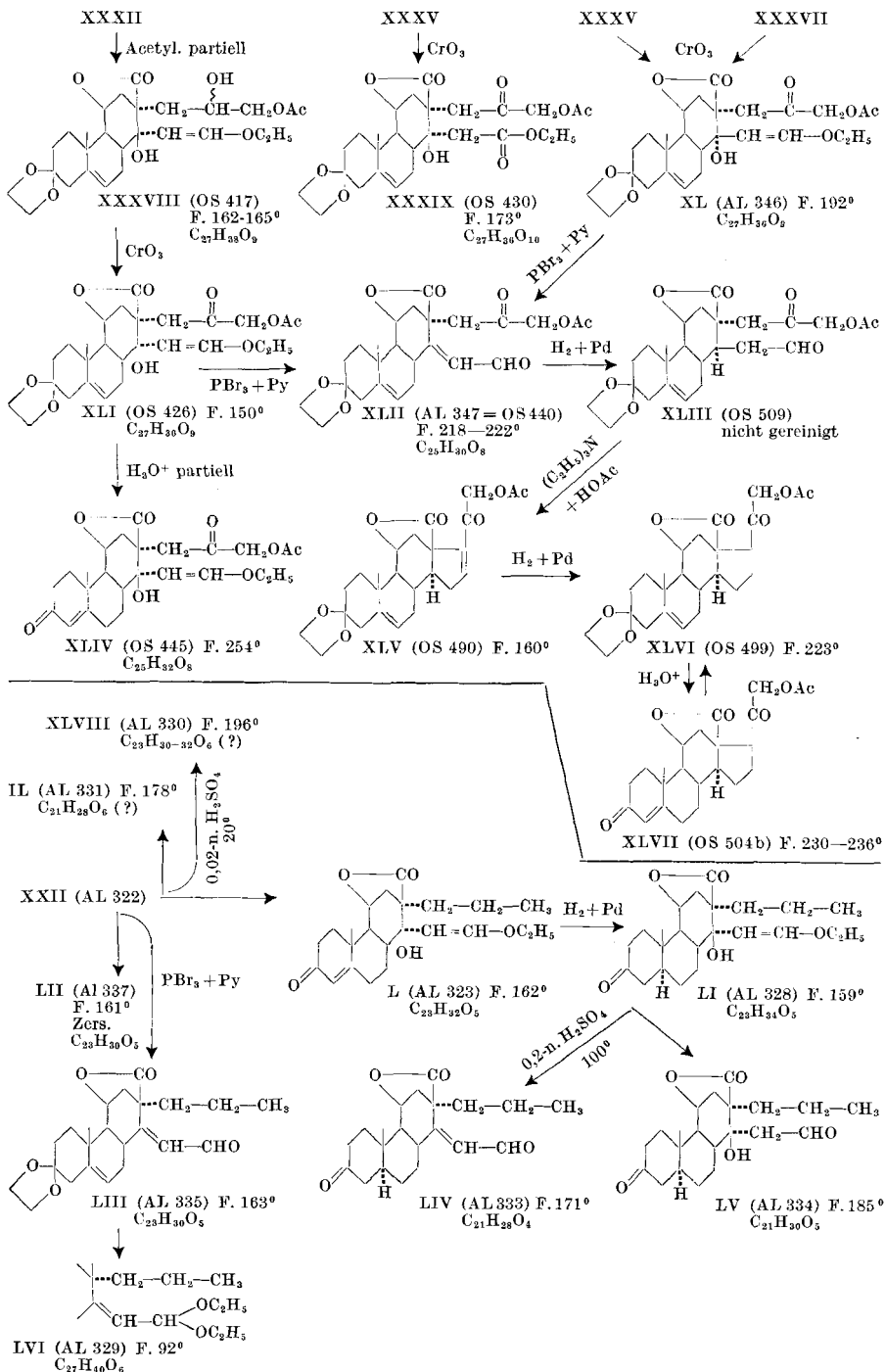
¹⁰⁾ *G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

¹¹⁾ Die Reduzierbarkeit der Estergruppe in XIII mit NaBH₄ zu XIV ist auffallend, da nach *S. W. Chaikin & W. G. Brown*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 122 (1949), Estergruppen unter diesen Bedingungen nicht reduziert werden. Dementsprechend blieb XV offenbar unverändert, denn sein Reduktionsprodukt IXa konnte nicht isoliert werden.

¹²⁾ Hier bestand die Möglichkeit einer Ringöffnung zu einer Aldehydcarbonsäure, vgl. *M. S. Newman, G. Eglinton & H. M. Grotta*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 349 (1953); *G. Eglinton, J. C. Nevenzel, A. I. Scott & M. S. Newman*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2331 (1956). Diese Reaktion fand offenbar nicht statt.







Bemerkungen zu den Formeln. Ms = CH_3SO_2 -, weitere Abkürzungen vgl. Einleitung zum Exper. Teil.

Für die Sterinderivate (XLV—XLVII) gilt die übliche Sterinnumerierung zur korrekten Bezeichnung der *d*, *l*-Formen¹³).

Die Stereochemie an C—1 in den Formeln XXII, XXIV—XLI sowie XLIV, L, LI und LV ist nicht bewiesen. Auch diejenige an C—8a in den Formeln LI, LIV und LV ist nicht streng bewiesen.

Für die Phenanthrenderivate (I—XLIV und XLVIII—LXI) haben wir den von *Poos* u. Mitarb.¹⁰) benützten Kompromiss übernommen, da ja der Ausgangsstoff I erstmals von ihnen beschrieben wurde. Zur Bezeichnung der Stellung wird danach die Phenanthrennumerierung verwendet, zur Bezeichnung des räumlichen Baues aber das bei Steroiden übliche α , β -System (hier ebenfalls in der unten erwähnten Modifikation und Präzisierung¹³)). Da es sich durchwegs um äquimolare Gemische von 2 Antipoden handelt, werden sie als *d*, *l*-Formen bezeichnet, wie dies teilweise auch *Johns* u. Mitarb.³⁹) u. a. getan haben. Die *d*-Form der Steroide wurde früher definiert⁷)²⁵)¹³), die gleich gebauten Phenanthrenderivate werden hier ebenfalls als *d*-Formen bezeichnet¹⁴).

In den Projektionsformeln ist jeweils nur die *d*-Form dargestellt. Für diese erhält ein über der Fläche des cyclischen C-Gerüsts befindlicher Substituent (—R, mit ausgezogenem Valenzstrich dargestellt) wie bisher das Präfix β - und ein unterhalb der Fläche liegender Substituent (... R, mit punktiertem Valenzstrich dargestellt) das Präfix α -. Für die nicht in Formeln dargestellte *l*-Form (bei der alle Asymmetriezentren umgekehrt gebaut sind) gilt die umgekehrte Definition der Präfixe α - und β -. Die im exp. Teil beschriebenen Präparate sind äquimolare Gemische dieser zwei Formen und die verwendeten Namen sind in dieser Weise zu lesen.

I gab bei der Allylierung mit beschränkten Mengen von Allylchlorid und K-*t*-Butylat in Benzol ein Gemisch eines Mono- und eines Diallylderivates, die beide kristallisierten und denen aus Analogiegründen mit den Ergebnissen von *Sarett* und Mitarb.¹⁵) die Konstitution II und IV zukommen dürfte. II lieferte mit Formaldehyd und K_2CO_3 bei 20° ein Gemisch von 3 krist. Stoffen, denen wir die Formeln VI, VII und VIII zuschreiben und von denen VIII, wie erwähnt, mit dem oben besprochenen Präparat identisch war. VIII wurde auch aus VII mit NaBH_4 oder LiAlH_4 erhalten. VI lieferte analog ein Gemisch von zwei isomeren Triolen IX a und IX b. Aus VI liess sich aber mit CrO_3 in Eisessig in schlechter Ausbeute auch das Ketolacton XXIII gewinnen, was für die räumliche Stellung der Substituenten an C-2 beweisend ist. Daneben wurde ein zweiter Stoff X (AL 309) isoliert, der im IR.-Spektrum die Absorption einer HO-Gruppe, eines Sechsring-Ketons und der Ketalgruppierung zeigte und dessen Analysen am besten auf die Formel $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ stimmten. Aus VII wurden mit CrO_3 in Eisessig Kristalle, XI (AL 306), erhalten, die mit X (AL 309) vielleicht isomer waren, in denen im IR. auch keine Bande bei ca. 5,64 μ sichtbar war, die somit auch keine γ -Lactongruppe enthielten. Das Hydroxyketon I gab dementsprechend mit Formaldehyd

¹³) Vergleiche Bemerkung zur Nomenklatur, Seite 676.

¹⁴) Diese Methode soll natürlich nicht generell empfohlen werden. Hier entspricht sie einfach der logischen Konsequenz aus dem benützten Kompromiss.

¹⁵) *R. M. Lukes, G. I. Poos, R. E. Beyler, W. F. Johns & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 75, 1707 (1953).*

und K_2CO_3 ein krist. Triol, wobei also 2 Hydroxymethylreste eingetreten waren¹⁶).

Umsetzung des Ketolactons XXIII mit Äthoxyacetylen¹⁷) gab ein Gemisch von zwei isomeren krist. Äthinyilverbindungen XXIV und XXV. Dem als Hauptprodukt entstandenen Stoff schreiben wir die Formel XXV zu. Ein Versuch, in diesem Stoff die Acetylenbindung allein partiell zu reduzieren, gab nicht das gewünschte Resultat. Als einzig fassbares Reduktionsprodukt wurde XXII erhalten, in dem die Allylseitenkette abgesättigt¹⁸) ist¹⁹). Es ist bemerkenswert, dass das in kleinerer Menge erhaltene Isomere XXIV sich unter genau gleichen Bedingungen mit Pd recht glatt partiell zu XXVII mit intakter Allylgruppe hydrieren liess. Die Konstitution von XXVII folgt aus den Analysen und vor allem aus den weiteren Umsetzungen mit OsO_4 (siehe unten).

Vor Einsatz des wertvollen Materials haben wir mit dem Propyl-derivat XXII einige Versuche unternommen, um festzustellen, wie sich dieser Stoff am besten in den ungesättigten Aldehyd LIII überführen lässt. Zunächst wurde die milde saure Hydrolyse mit H_2SO_4 in wässrigem Dioxan untersucht. Unter den gelindesten Bedingungen, die nötig waren, damit XXII überhaupt verändert wird, entstand als Hauptprodukt ein Stoff (AL 323), dem Formel L zukommt. Ausserdem liessen sich kleine Mengen von 2 Nebenprodukten, XLVIII (AL 330) und IL (AL 331), isolieren, deren Reinheit unsicher ist und die nicht weiter untersucht wurden. Die Konstitution von L folgt schon aus der Alkoxybestimmung²⁰) sowie aus den Spektren. Im IR. ist bei $5,94 \mu$ die Bande des Vinyläthers sichtbar und im UV. bei $238,5 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,30$) die Bande des Δ^8 -7-Ketons (Phenanthren-Numerierung). Ausserdem gab L mit $H_2 + Pd$ in Alkohol-Pyridin das Präp. AL 328 (LI), das im UV. nur noch die Bande eines gesättigten Ketons bei $276-278 m\mu$ ($\log \epsilon = 1,38$) zeigte. Energische Hydrolyse dieses Stoffes LI mit 0,2-n. H_2SO_4 bei 100° lieferte als Hauptprodukt

¹⁶) Versuch von Herrn Dr. H. P. Uehlinger.

¹⁷) J. F. Arens & D. A. van Dorp, Nature **160**, 189 (1947). Weitere Lit. vgl. G. E. Arth, G. I. Poos, R. M. Lukes, F. M. Robinson, W. F. Johns, M. Feuer & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1715 (1954).

¹⁸) Dies folgt aus den Analysen von XXII und der daraus bereiteten Stoffen L und LIII sowie vor allem aus der Tatsache, dass XXII unter den benützten Bedingungen nicht mit OsO_4 reagierte.

¹⁹) Über ähnliche Erfahrungen berichten: I. Heilbron, E. R. H. Jones & F. Sondheimer, J. chem. Soc. **1947**, 1586. L. Crombie, S. H. Harper & D. Thompson, J. chem. Soc. **1951**, 2906. L. Crombie, J. chem. Soc. **1955**, 1007. J. L. H. Allan, E. R. H. Jones & M. C. Whiting, J. chem. Soc. **1955**, 1862. A. Butenandt, E. Hecker & H. G. Zachau, Chem. Ber. **88**, 1185 (1955). L. Crombie, S. H. Harper & F. C. Newman, J. chem. Soc. **1956**, 3963.

²⁰) Die Ketalgruppe an C-7 (bzw. C-3 bei Sterinnumerierung, z. B. in VII) gibt bei der Methoxybestimmung immer positive Werte, die ca. $\frac{1}{4}-\frac{1}{3}$ einer Alkoxygruppe entsprechen. L gab dagegen einen Wert, der einer ganzen Alkoxygruppe entspricht.

Präparat AL 333 (LIV), das im UV. wieder ein Maximum bei 230 m μ (log ϵ = 3,78) zeigte. Daneben wurde ein weiterer Stoff (Präp. AL 334) erhalten, dem nach Analyse und UV.-Spektrum die Formel LV zukommen dürfte. Diese Versuche zeigen, dass die Ketalgruppierung in XXII erheblich rascher hydrolysiert wird als die Vinyläther-Gruppe.

Die Überführung von XXII in den ungesättigten Aldehyd LIII gelang dagegen mit der inzwischen von *Schmidlin* und Koautoren⁷⁾ ausgearbeiteten Methodik durch Behandlung mit PBr₃ und Pyridin in Chloroform. In mässiger Ausbeute entstand dabei ein Präparat (AL 335), das möglicherweise nicht ganz einheitlich war (evtl. lag ein Gemisch der zwei cis-trans-isomeren Aldehyde vor), zur Hauptsache aber sicher den α , β -ungesättigten Aldehyd LIII enthielt. Der Stoff war ziemlich zersetzlich und ist daher nicht sehr genau untersucht worden. Im UV. zeigte er λ_{\max} = 235 m μ (log ϵ = 3,84). Daneben wurde ein vermutlich isomeres, ebenfalls zersetzliches Präparat AL 337 (LII) isoliert, das im UV. etwas langwelliger absorbierte, λ_{\max} = 242 m μ (log ϵ = 4,02), und das auch nicht genauer untersucht werden konnte.

Nachdem es sich gezeigt hatte, dass es nicht ohne weiteres gelingt, die Acetylenbindung in XXV zu hydrieren ohne gleichzeitig die Doppelbindung im Allylrest abzusättigen, wurde XXV wie beim entsprechenden Methallylderivat⁷⁾ zunächst mit OsO₄ zum Glykol XXIX hydroxyliert²¹⁾ und erst dieses (XXIX) mit H₂ und Pd partiell zu XXXII hydriert²²⁾. Die Analysen und die IR.-Spektren von XXIX und XXXII stehen mit den gegebenen Formeln in gutem Einklang, insbesondere zeigte XXIX bei 4,44 μ die starke Bande der Äthoxyacetylen-Gruppe. Diese war bei XXXII nicht mehr sichtbar, dagegen trat bei 6,00 μ die Bande der Äthoxyvinylgruppe auf. XXIX verbrauchte ca. 1 Mol NaJO₄ und lieferte dabei einen krist. jodhaltigen Stoff XXVIII (OS 413). Die Konstitution von XXIX und XXXII wird auch durch die weiteren Umsetzungen bestätigt.

Die partielle Acetylierung von XXXII gab in relativ guter Ausbeute das krist. Mono-O-acetylderivat XXXVIII, das bei der Dehydrierung mit CrO₃ in Pyridin in XLI überging. Dieser Stoff zeigte im IR. das erwartete Spektrum und besass im Gegensatz zu den vor-

²¹⁾ In einem Ansatz zur Herstellung von XXIX musste die Lösung nach der reduktiven Spaltung des Osmiumsäure-esters ca. 16 Std. bei 0° und pH = ca. 7–8 stehengelassen werden. Es wurde dann nur sehr wenig XXIX erhalten. Als Hauptprodukt entstand ein Stoff (OS 421), dem nach Analyse und IR.-Spektrum (Fig. 8; die Acetylen-Bande bei 4,4 μ fehlt) die Formel XXXIII zukommt. Nach partieller Acetylierung und anschliessender Dehydrierung mit CrO₃ wurde daraus das Präparat OS 430 (XXXIX) erhalten.

²²⁾ Sowohl bei der Hydroxylierung von XXV wie bei der partiellen Hydrierung von XXIX wäre theoretisch jeweils die Bildung von zwei Raumisomeren möglich. In Kristallen wurde in beiden Fällen nur je ein Stoff isoliert. Möglicherweise waren Isomere in den Mutterlaugen enthalten. Die amorphen Mutterlaugen wurden daher auch noch gleich verarbeitet wie die entsprechenden Kristalle und lieferten eine zusätzliche Menge des acetylierten Ketols XLI.

herigen Stufen starkes Reduktionsvermögen gegenüber alkalischer Silberdiamminlösung sowie gegen „Blautetrazolium“. Durch vorsichtige saure Hydrolyse von XLI liess sich wiederum zuerst die Ketalgruppe spalten, unter Bildung von XLIV; der erwünschte Aldehyd XLII war so nicht zugänglich. Die Herstellung des letzteren gelang jedoch auch hier mit PBr_3 , wenn auch nicht völlig einheitlich. Für die weiteren Umsetzungen scheint dies nicht zu schaden. Die UV.- und IR.-Spektren sind in Fig. 2 und Fig. 11 wiedergegeben.

Einer genau gleichen Reaktionsfolge wurde auch das hochschmelzende Isomere XXIV unterworfen. Mit OsO_4 entstand daraus ein Gemisch der isomeren Triole, die nicht getrennt wurden. Dieses Gemisch lieferte bei partieller Hydrierung die 2 isomeren Äthoxyvinyl-derivate XXX und XXXI, die wir getrennt haben und die bei partieller Acetylierung die 2 isomeren Mono-O-acetyl-derivate XXXVI und XXXVII gaben. Dieselben Triole XXX und XXXI liessen sich auch aus XXVII durch Hydroxylierung mit OsO_4 herstellen, wodurch die Anwesenheit der intakten Allylgruppe in XXVII bewiesen wird. Die zwei (auf jedem der zwei Wege erhältlichen) raumisomeren Mono-O-acetyl-Derivate XXXVI und XXXVII lieferten erwartungsgemäss bei der Dehydrierung mit CrO_3 dasselbe O-Acetylketol XL, wodurch bewiesen ist, dass XXXVI und XXXVII sich nur durch die räumliche Lage der sekundären HO-Gruppe in der Seitenkette voneinander unterscheiden. Bei Behandlung von XL mit PBr_3 trat wieder Abspaltung von Äthanol ein und es entstand ein krist. Stoff XLII (Präparat AL 347, evtl. Gemisch), der nach Mischprobe mit dem aus XLI erhaltenen Präparat OS 440 übereinstimmte. Wir vermuten, dass beide Präparate nicht einheitlich waren und, wie erwähnt, Gemische (evtl. von cis-trans-isomeren Aldehyden) darstellten. Da beim Umkristallisieren und bei der Chromatographie merkliche Verluste eintraten, wurde auf weitergehende Reinigung verzichtet. Das Resultat spricht dafür, dass XL und XLI sich nur durch Raumisomerie an C-1 unterscheiden (cis-trans-Isomerie an der Äthoxyvinylgruppe ist ausserdem möglich).

Zum Aufbau des D-Ringes wurde XLII zunächst partiell hydriert. Der gesättigte Aldehyd XLIII war ein empfindlicher Stoff, so dass auf Reinigungsversuche verzichtet wurde. Das Rohprodukt zeigte im IR. die in Fig. 12 wiedergegebene Absorption. Wie die weiteren Resultate zeigen, enthielt dieses Rohprodukt sicher das erwünschte Isomere mit α -ständigem H-Atom an C-1. Die Cyclisierung des rohen Aldehyds XLIII erfolgte ähnlich wie beim entsprechenden Methylketon⁷⁾ durch Kochen mit Triäthylaminacetat oder Triäthylaminbenzoat in Xylol. Aus dem rohen Gemisch der Reaktionsprodukte liess sich das gewünschte ungesättigte Keton XLV durch präparative Papierchromatographie in sehr schlechter Ausbeute in Kristallen isolieren. Das UV.-Spektrum ist in Fig. 1, das Papierchromatogramm in

Fig. 15 wiedergegeben. Partielle Hydrierung von XLV lieferte XLVI (Präparat OS 499) in Kristallen vom Smp. 220–225⁰, die sich mit einem authentischen Präparat von XLVI⁷⁾ (ein solches wurde auch durch Ketalisierung von authentischem racemischem Lacton XLVII⁷⁾ erhalten)²³⁾²⁴⁾ nach Mischprobe und IR.-Spektrum als identisch erwiesen. Da das racemische Lacton XLVII ein genau gleiches IR.-Spektrum wie natürliches, opt. aktives Material aus Aldosteron gezeigt hatte⁷⁾, ist auch die Konstitution und Konfiguration des hier beschriebenen Präparates XLVI gesichert. Bei der sauren Hydrolyse und Nachacetylierung von XLVI entstand XLVII, das zunächst in Kristallen vom Smp. 208–215⁰ (tief schmelzende Form) erhalten wurde. Diese gingen beim Animpfen mit der hochschmelzenden Modifikation von XLVII⁷⁾²⁴⁾ in die höher (bei 230–235⁰) schmelzende Form über, die nach Smp. und Mischprobe sowie IR.-Spektrum in Chloroform mit dem früher⁷⁾ beschriebenen racemischen Lacton identisch war. Über die Synthesen von *d*-Aldosteron²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾ aus der *d*-Form von XLVII und von *d,l*-Aldosteron⁷⁾ aus der entsprechenden *d,l*-Form ist schon früher berichtet worden.

Die hier beschriebene Synthese unterscheidet sich von der ersten⁷⁾ lediglich durch Verwendung der Allylderivate an Stelle von Methallylderivaten. Es ist durchaus möglich, aus den Triolen XXVI und XXIX ohne Abbau direkt zu den acetylierten Ketolen XL und XLI zu gelangen. Hingegen waren die Ausbeuten bei den Stufen XL (oder XLI) → XLII und besonders XLII via XLIII zu XLV in der bisher benutzten Ausführungsform unbefriedigend, so dass diese Variante gegenüber der früheren⁷⁾ als Ganzes keine Vorteile bietet.

Als Vorversuch wurde noch die Möglichkeit zum Aufbau der Ketolseitenkette mit HOBr (statt OsO₄) bei XXIII als Modell untersucht. Mit N-Bromsuccinimid in *t*-Butanol²⁸⁾ entstand ein krist. bromhaltiger Stoff, dessen Analysen auf die Formel LVIIIa passten. Auf Grund der UV.- (vgl. Fig. 1) und IR.-Spektren vermuten wir, dass vorwiegend die cyclische Form vorliegt²⁹⁾. Dehydrierung mit CrO₃ gab Kristalle, denen wir die Formel LX zuschreiben. Der Stoff zeigte starkes Reduktionsvermögen. Durch Reaktion mit Zn in Essigester gab er das krist. Methylketon LXI, das „Blautetrazolium“ nicht mehr färbte; UV.-Spektrum siehe Fig. 1. Die Behandlung von XXIII mit

²³⁾ Für diesen Stoff wurde früher⁷⁾ aus Versehen ein zu hoher Smp. angegeben. Siehe spätere Mitteilung.

²⁴⁾ Wir danken den Herren Dr. J. Schmidlin und Dr. A. Wettstein für die Überlassung einer Vergleichsprobe.

²⁵⁾ Zur Nomenklatur vgl. die besonderen Bemerkungen.

²⁶⁾ J. v. Euw, R. Neher & T. Reichstein, Helv. **38**, 1423 (1955).

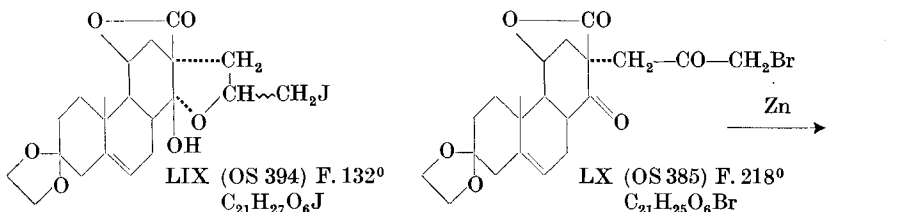
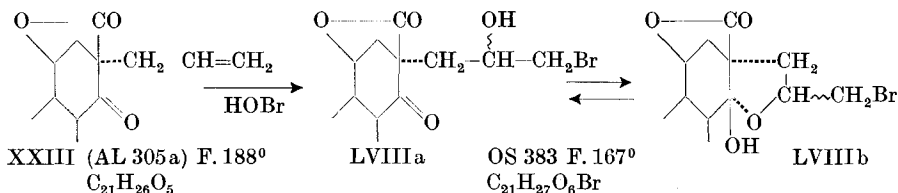
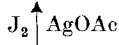
²⁷⁾ Mikrobiologische Herstellung des XLVII entsprechenden freien Ketols vgl.⁸⁾

²⁸⁾ H. Reich & T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943).

²⁹⁾ Analoge Resultate erhielten die Autoren der CIBA mit ähnlich gebauten Stoffen.

Ag-Acetat und Jod³⁰⁾ lieferte als Hauptprodukt einen krist. jodhaltigen Stoff OS 394 der vermutlichen Formel LIX²⁹⁾. Daneben entstand ein jodfreies Nebenprodukt OS 393 (LVII) der Formel $C_{21}H_{28}O_7$. Weiter konnten diese Reaktionen nicht verfolgt werden.

LVII (OS 393) F. 206–211°



Bemerkungen zur Nomenklatur.

Wie *Horeau* und Mitarb.³¹⁾ kürzlich in überzeugender Weise darlegten, sind die bis heute gültigen Regeln für die Nomenklatur von Steroiden nur jeweils zur Bezeichnung einer bestimmten optisch aktiven Form brauchbar³²⁾. Für die Bezeichnung des Antipoden oder

³⁰⁾ a) *C. Prévost*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **196**, 1129 (1933); **197**, 1661 (1933).

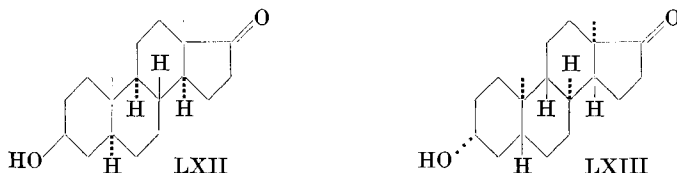
b) *L. B. Barkley, M. W. Farrar, W. S. Knowles, H. Raffelson & Q. E. Thompson*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5014 (1954).

³¹⁾ *A. Horeau, J. Jacques, J. P. Mathieu & A. Petit*, Bull. Soc. chim. France **22**, 1304 (1955).

³²⁾ Soweit wir übersehen können, sind dies die einzigen Autoren, die bisher mit Nachdruck auf diesen Umstand hingewiesen haben. Beim Schreiben dieses Artikels kamen wir ganz unabhängig zu Schlussfolgerungen, die bis auf einen nicht sehr wesentlichen Punkt (nämlich die Benennung und Definition der Antipoden) mit denjenigen der französischen Autoren völlig übereinstimmen.

der *d*, *l*-Form führen sie entweder zu sehr komplizierten oder zu illegitimen Namen. Dies soll an folgendem Beispiel kurz erläutert werden.

Das „natürliche“ 3 β -Hydroxy-androstan-17-on besitzt Formel LXII. Sein Antipode LXIII müsste nach den bisher geltenden Nomenklaturregeln als 3 α -Hydroxy-5 β , 8 α , 9 β , 10 α , 13 α , 14 β -androstan-17-on bezeichnet werden. Dieser Name ist nicht nur umständlich,



sondern er ist prinzipiell abzulehnen, da man sonst für die *d*, *l*-Form (Gemisch von LXII und LXIII) gar keine vernünftige Bezeichnung mehr zur Verfügung hätte (man müsste die Namen der beiden Formen zusammen ausschreiben). Es muss demnach unbedingt verlangt werden, dass ein bestimmtes opt. aktives Steroid und sein Antipode dieselbe Grundbezeichnung erhalten. Was für Symbole man zur Unterscheidung der zwei Antipoden von einander wählt, ist dabei eher eine sekundäre Frage³³).

³³) A. Wettstein und Mitarb.⁷⁾ verwendeten dafür die Bezeichnung *d*- und *l*-. Wir haben diese Bezeichnung vorläufig übernommen und haben sie wie folgt genau definiert²⁶). Die *d*-Form besitzt an C-10 dieselbe Konfiguration wie natürliches Cholesterin. Bei Steroiden, deren C-Atom Nr. 10 nicht asymmetrisch ist, hat die *d*-Form an C-13 dieselbe Konfiguration wie Cholesterin. (C-10 hat somit Vorrang vor C-13, wenn nur eines dieser C-Atome anders gebaut ist als im Cholesterin.) Stoffe, die (bei Steroidnumerierung) weder an C-10 noch an C-13 ein Asymmetriezentrum besitzen, sollen vorläufig nicht als Steroide, sondern als Phenanthrene benannt werden.

Horeau und Mitarb.³¹⁾ wollen dem jeweiligen Autor freie Hand lassen, welche Form er für die Nomenklatur als Basis wählen will. Sie wird in bisheriger Weise ohne Vorsilbe verwendet. Der Antipode wird durch die Vorsilbe *enantio*- charakterisiert. Diese Methode gibt einfachere Namen für Lumisterin (und Analoge) und kann teilweise auch zur Benennung von Steroiden mit unbekannter Konfiguration verwendet werden. Sie hat aber den Nachteil, dass man für einen Stoff zwei verschiedene Namen bilden kann, für Lumisterin z. B. 3 β -Hydroxy-10 α -cholesta-5, 7-dien oder *enantio*-3 α -Hydroxy-9 β , 13 α , 14 β , 17 α , 20 α -cholesta-5, 7-dien; beide wären richtig. Das ist für Dokumentationszwecke sehr unerwünscht. Wir verwenden hier weiterhin *d*- und *l*-, sind aber bereit, uns einer anderen internationalen Vereinbarung anzuschließen. Herr Prof. L. F. Fieser teilte uns auf Anfrage freundlicherweise mit, dass er mit der Relativierung der Präfixe α - und β - einverstanden ist. Für die Benennung der zwei Reihen hat er, in teilweiser Übereinstimmung mit Horeau und Mitarb., *natural*- und *enantio*- vorgeschlagen, mit Abkürzung als *na*- und *en*-. Wir sind gerne bereit, diesen Vorschlag anzunehmen, würden aber für den deutschen Sprachgebrauch vorschlagen: *naturalo*- und *enantio*- sowie die Abkürzungen *nat*-, *ent*- und *rac*- zu verwenden (*en*- ist ungünstig, weil es für eine Doppelbindung verwendet wird). Aus diesem Grund finden wir auch *inverso*-, abgekürzt *inv*-, gut, entspr. einem Vorschlag von Herrn Dr. J. Schmidlin.

Wichtiger als die Benennung ist die Definition der zwei Reihen. Aus den oben genannten Gründen (Dokumentation) sollte jeder Stoff eindeutig nur in eine der zwei Reihen einteilbar sein. Aus diesem Grunde möchten wir vorläufig an unserer Definition²⁶) festhalten. Eine definitive Regelung sollte aber wenn möglich auch die steroiden Triterpene umfassen.

Dies führt dazu, dass die bisherige Definition³⁴⁾ der α - bzw. β -Stellung der Substituenten, im Sinne einer Angabe über die absolute Konfiguration, aufgegeben werden muss. Sie muss relativiert werden³⁵⁾. (Die Präfixe α - und β - bleiben in der „normalen“ Reihe genau so definiert wie bisher, für die Antipoden sind sie umzukehren³⁶⁾). Der Stoff LXIII ist nach unserer Definition als *l*-3 β -Hydroxy-androstan-17-on zu bezeichnen und nach *Horeau* und Mitarb. als *enantio*-3 β -Hydroxy-androstan-17-on³⁷⁾.

Das Gemisch gleicher Teile von LXII und LXIII ist nach unserem Vorschlag als *d,l*-3 β -Hydroxy-androstan-17-on zu bezeichnen und nach *Horeau* und Mitarb. als *rac*-3 β -Hydroxy-androstan-17-on.

In Wirklichkeit ist dieses Verfahren zur Bezeichnung von *d,l*-Formen gar nicht neu. Wie auch *Horeau* und Mitarb.³¹⁾ hervorheben, wurde die Methode von zahlreichen Autoren, welche Totalsynthesen von Steroiden durchführten, bereits vielfach benützt, offenbar ohne dass sie es selber bemerkt haben. *Horeau* und Mitarb. zitieren nur folgende 3 Beispiele, die sich leicht vermehren liessen: *d,l*-3-Keto-11 β ,16 β ,17 β -trihydroxy- Δ^4 -9 α -brom-D-homo-androstan-acetonid³⁸⁾, *d,l*- Δ^5 -3-Äthylendioxy-17 α -pregnen-11,20-dion³⁹⁾ und *d,l*-3 β ,11 β -Dihydroxy-D-homo-18-nor-androstan-17 α -on⁴⁰⁾. Man errät natürlich rasch, was mit diesem Namen wirklich gemeint ist, nämlich ein Gemisch der *d*-Form des Stoffes, der bezeichnet wurde, und seines Antipoden (der aber nach bisheriger Nomenklatur einen ganz anderen Namen haben müsste). Ohne ausdrückliche Angabe, dass für die *l*-Form die bisherige Definition der α - und β -Präfixe umzukehren ist, sind aber solche Bezeichnungen unlogisch und illegitim.

Aus analogen Gründen sind Bezeichnungen wie 25-D-Spirostan usw. unzweckmässig, weil sie für C-25 eine absolute Konfiguration angeben, also nicht relativierbar und daher für Antipoden und *d,l*-Formen nicht verwendbar sind.

³⁴⁾ *L. F. Fieser & M. Fieser*, *Natural Products Related to Phenanthrene*, p. 92–93, 3rd. edit., New York 1949.

³⁵⁾ *L. H. Sarett, R. M. Lukes, G. I. Poos, J. M. Robinson, R. E. Beyler, J. M. Vandegrift & G. E. Arth*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1393 (1952), haben in Anm. 28 bereits eine Andeutung in diesem Sinn gemacht.

³⁶⁾ Dasselbe Verfahren wird in der Zuckerchemie schon lange mit Erfolg benützt. Der Antipode des α -Methyl-D-glucosids wird als α -Methyl-L-glucosid bezeichnet, obwohl er an C-1 die umgekehrte Konfiguration besitzt. Daher ist auch der Name α -Methyl-DL-glucosid für das äquimolare Gemisch beider Komponenten korrekt.

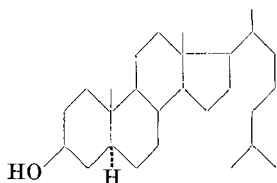
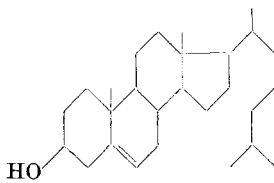
³⁷⁾ Eine solche weitgehende Übereinstimmung der zwei Methoden wird sich in der Praxis für die meisten Fälle ergeben. Unterschiede sind vor allem beim Lumisterin und ähnlichen Stoffen zu erwarten.

³⁸⁾ *L. B. Barkley, M. W. Farrar, W. S. Knowles & H. Raffelson*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4111 (1953).

³⁹⁾ *W. F. Johns, R. M. Lukes & L. H. Sarrett*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5026 (1954).

⁴⁰⁾ *W. S. Johnson, R. Pappo & A. D. Kemp*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3353 (1954).

Vorschlag von *Cahn, Ingold & Prelog*⁴¹⁾. Die genannten Autoren⁴¹⁾ haben kürzlich einen bemerkenswerten Vorschlag zur eindeutigen Bezeichnung von raumisomeren, insbesondere von opt. aktiven Stoffen gemacht. Nach Privatmitteilung ist Herr Prof. *Ingold* damit einverstanden, dass für besondere Naturstoffe (wie Glucose, Weinsäure usw.) auch die alten Bezeichnungen (*d*- und *l*- oder *D*- und *L*-) weiter benützt werden können. Wir glauben, dass auch für die Nomenklatur der Steroide das bisher gebräuchliche System der Präfixe α - und β - beibehalten werden sollte. Das *R,S*-System⁴¹⁾ ist auch bei Übung viel schwerer lesbar, insbesondere weil das Präfix für ein C-Atom sich durch Eintreten von Substituenten an anderem Ort ändern kann, ohne dass die wirkliche Konfiguration des betreffenden C-Atoms sich ändert⁴²⁾. So ist nach diesem System das wichtige Asymmetriezentrum an C-10 im natürlichen Cholestan-3-ol (LXIV) als 10*S*- und im Cholesterin (LXV) als 10*R*- zu bezeichnen. Gleiche Folgen ergeben z. B. HO- oder O- als Substituenten an C-1 oder C-6. Wir sind

LXIV Cholestan-3 β -olLXV Cholest-5-en-3 β -ol

durchaus der Meinung der genannten Autoren, dass eine Nomenklatur in erster Linie nach formalen und nicht nach verwandtschaftlichen Gesichtspunkten erfolgen soll. Trotzdem ist es von grossem Vorteil, wenn die Nomenklatur auch die natürliche Verwandtschaft weitmöglichst berücksichtigt⁴³⁾. Das α,β -System ist in dieser Beziehung viel anschaulicher und leichter überblickbar⁴⁴⁾. Ausserdem ist das *R,S*-System ohne zusätzliche Konvention zur einfachen Bezeichnung von Antipoden und *d,l*-Formen ebensowenig geeignet als das bisherige α,β -System.

⁴¹⁾ *R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog, Experientia* **12**, 88 (1956). Wir nennen ihr System hier kurz das *R,S*-System.

⁴²⁾ Solche Folgen können sich natürlich bei keinem System vollständig vermeiden lassen; ein System, bei dem sie möglichst selten vorkommen, wird aber als vorteilhafter empfunden.

⁴³⁾ Wie *Horeau* und Mitarb.³¹⁾ hervorheben, ist die Konfiguration an C-10 und C-13 bei der überwiegenden Zahl aller natürlichen Steroide gleich. Bei der Nomenklatur sollte darauf Rücksicht genommen werden. Es sind daher die Methoden zu bevorzugen, bei denen diese Vertreter alle in dieselbe Reihe kommen.

⁴⁴⁾ Dies gilt vor allem für Asymmetriezentren im Ringsystem. Für solche in der Seitenkette besitzt das *R,S*-System unbestreitbare Vorzüge. Man könnte daran denken, es für diese zu verwenden und für das Ringsystem das bisherige α,β -System zu behalten. Eine zusätzliche Konvention über die Bezeichnung von Antipoden und *d,l*-Formen wäre trotzdem nicht zu umgehen.

Es ist auch vorgeschlagen worden, das α, β -System weitgehend zu belassen und das R, S-System zur Unterscheidung der Antipoden zu verwenden. Natürliches Cholestanol wäre dann als 10S-Cholestanol und der Antipode als 10R-Cholestanol zu bezeichnen. Dies Verfahren hat wiederum den Nachteil, dass natürliches Cholesterol als 10R-Cholesterol zu bezeichnen wäre, so dass die Übersicht über die Verwandtschaft im Namen völlig verloren geht⁴²⁾.

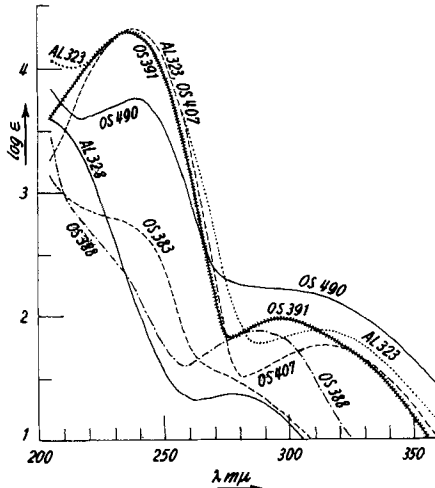


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol⁴⁵⁾

- Präp. OS 407 (XX) Maxima bei 238 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,30$ und 315 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,56$,
ber. auf $C_{19}H_{24}O_4$ (316,38).
- Präp. OS 391 (XXI) Maxima bei 236—237 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,28$ und 297,5 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,97$,
ber. auf $C_{19}H_{22}O_4$ (314,37).
- Präp. OS 490 (XLV) Maximum bei 240 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,74$, ber. auf $C_{25}H_{30}O_7$ (442,49).
- Präp. AL 323 (L) Maxima bei 238,5 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,30$ und 310—312 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,85$,
ber. auf $C_{23}H_{32}O_5$ (388,49).
- Präp. AL 328 (LI) Maximum bei 276—278 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,38$,
ber. auf $C_{23}H_{34}O_5$ (390,50).
- Präp. OS 388 (LXI) Maximum bei 296 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,85$, ber. auf $C_{21}H_{26}O_6$ (374,42).
- Präp. OS 383 (LVIII) Kein Maximum.

Wir glauben, dass das R, S-System von *Cahn* und Mitarb.⁴¹⁾ einen sehr wertvollen Vorschlag darstellt, der speziell zur Bezeichnung opt. aktiver aliphatischer und vermutlich vieler anderer Stoffe auch praktisch brauchbar ist. Er müsste durch eine zusätzliche Vereinbarung für Antipoden und *d, l*-Formen ergänzt werden. Für die Steroide halten wir das α, β -System für günstiger, das aber im Sinne des Vorschlages von *Horeau* und Mitarb. für die Antipoden und *d, l*-Formen neu definiert werden muss. Wir benützen es hier in der ge-

⁴⁵⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. *P. Zoller* in einem *Unicam-SP-500*-Spektrophotometer.

nannten Modifikation und unter Bezeichnung der Antipoden als *d*- und *l*-Formen⁴⁶⁾, entsprechend früherer Definition²⁶⁾.

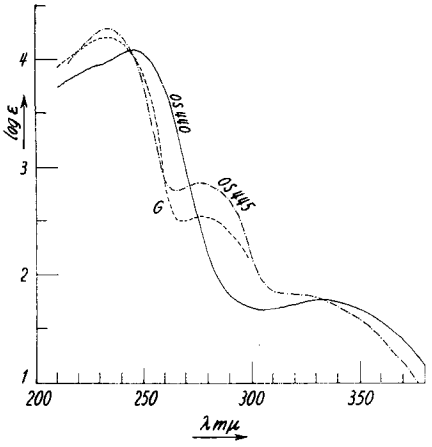


Fig. 2.

UV.-Absorptionsspektren in Dioxan⁴⁵⁾.

(Maxima kürzerwellig als in Alkohol.

Für Aldehyde ist Dioxan vorzuziehen, weil in Alkohol Hemiacetalbildung möglich ist.)

Präp. OS 440 (XLII) Maxima bei 245 mμ, log ε = 4,09 u. 333 mμ, log ε = 1,76, ber. auf C₂₅H₃₀O₈ (458,49).

Präp. OS 445 (XLIV) Maxima bei 233 mμ, log ε = 4,23 und bei 276 mμ, log ε = 2,86, ber. auf C₂₅H₃₂O₈ (460,51).

G = 21-O-Acetyl-cortison (zum Vergleich) Maxima bei 233 mμ, log ε = 4,20 und 278 mμ, log ε = 2,54, ber. auf C₂₃H₃₀O₆ (402,47).

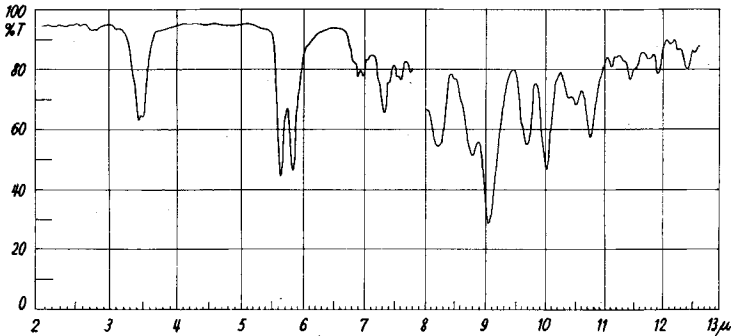


Fig. 3.

IR.-Spektrum von Präp. AL 305a (XXIII) in CH₂Cl₂⁴⁷⁾.

Banden bei: 5,65 μ (γ-Lacton); 5,82 μ (6-Ring-Keton); 9,05 μ (Ketal).

⁴⁶⁾ Den Einwand, dass *d*- und *l*- „abgenützte“ Begriffe seien, können wir nicht gelten lassen. Die Wahl der Bezeichnung für die zwei Reihen ist an sich auch belanglos, lediglich die Definition ist wichtig. Bei den Zuckern haben sich *d*- und *l*- nach richtiger Definition ausgezeichnet bewährt. Die Bezeichnung *D*- und *L*- ist schon wegen der Kollision mit *D*-Homo für Sterine unbrauchbar. Sie hat zudem gar keine Vorteile und erschwert die Abfassung von Manuskripten, da auf den üblichen Schreibmaschinen weder „kleine Majuskeln“ noch ähnliche Spitzfindigkeiten geschrieben werden können.

⁴⁷⁾ Aufgenommen von Dr. P. Zoller mit einem von Zbinden, Baldinger & Ganz gebauten Apparat. Vgl. R. Zbinden, E. Baldinger & E. Ganz, Helv. Phys. Acta **22**, 411 (1949); R. Zbinden & E. Baldinger, Helv. Phys. Acta **26**, 111 (1953).

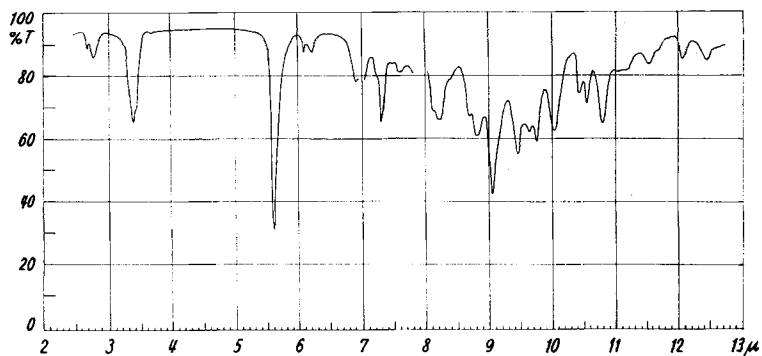


Fig. 4.

IR.-Spektrum von Präp. AL 319 (XVIII) in CH_2Cl_2 ⁴⁸.
Banden bei: 2,78 μ (HO); 5,64 μ (γ -Lacton); 9,05 μ (Ketal).

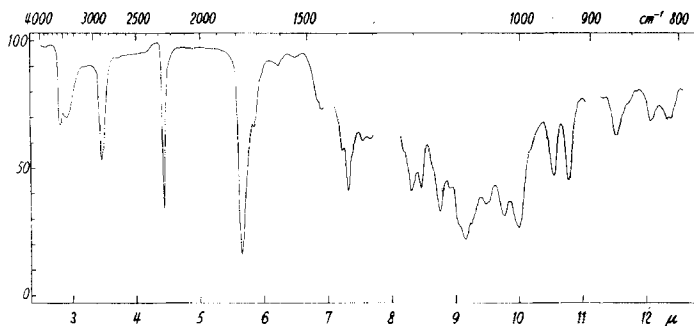


Fig. 5.

IR.-Spektren von Präp. OS 412 (XXIX) in CH_2Cl_2 ⁴⁹.
Banden bei: 4,43 μ (Acetylen); 5,65 μ (γ -Lacton); 9,05 μ (Ketal).

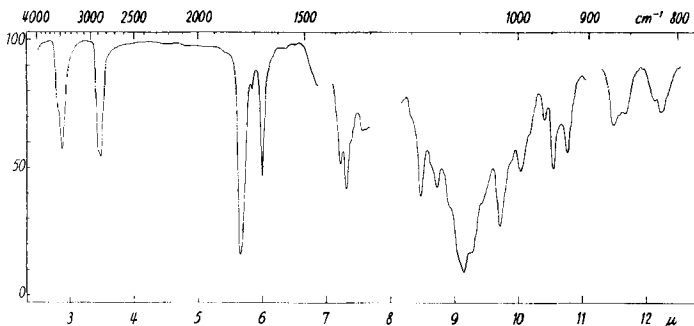


Fig. 6.

IR.-Spektrum von Präp. OS 414 (XXXII) in CH_2Cl_2 ⁴⁹.
Banden bei: 2,88 μ (HO—), 5,67 μ (γ -Lacton), 6,00 μ (Enoläther), 9,15 μ (Ketal).

⁴⁸) Aufgenommen unter der Leitung von Herrn Dr. E. Ganz, CIBA Aktiengesellschaft Basel, mit einem Perkin-Elmer-IR.-Spektrophotometer, Modell 21, NaCl-Prisma.

⁴⁹) Aufgenommen von Dr. P. Zoller mit einem Perkin-Elmer-IR.-Spektrophotometer, Modell 21, NaCl-Prisma.

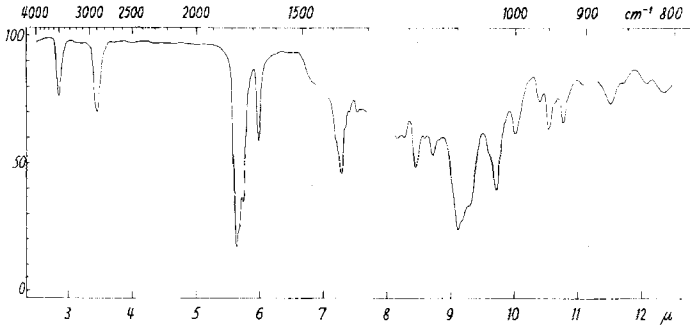


Fig. 7.

IR.-Spektrum von Präp. OS 426 (XLI) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2^{49}$.

Banden bei: 2,85 μ (HO—), 5,65 μ (γ -Lacton), 5,74 μ (Keton in α -Ketonol-acetat), 5,99 μ (Enoläther), 9,12 μ (Ketal).

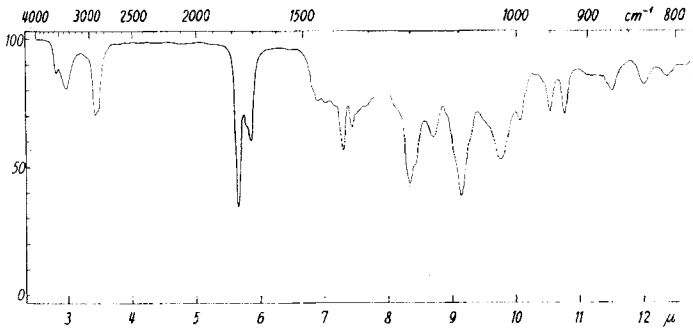


Fig. 8.

IR.-Spektrum von Präp. OS 421 (XXXIII) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2^{49}$.

Banden bei: 2,82 und 2,97 μ (HO—), 5,65 μ (γ -Lacton), 5,85 μ (β -Hydroxy-ester) 9,14 μ (Ketal).

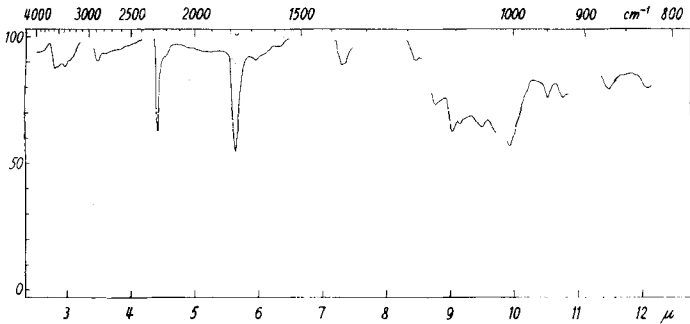


Fig. 9.

IR.-Spektrum von Präp. OS 428 (XXVI) in gesätt. CH_2Cl_2 -Lösung⁴⁹.

Banden bei: 2,80 und 2,96 μ (HO—), 4,42 μ ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 5,64 μ (γ -Lacton), 9,05 μ (Ketal).

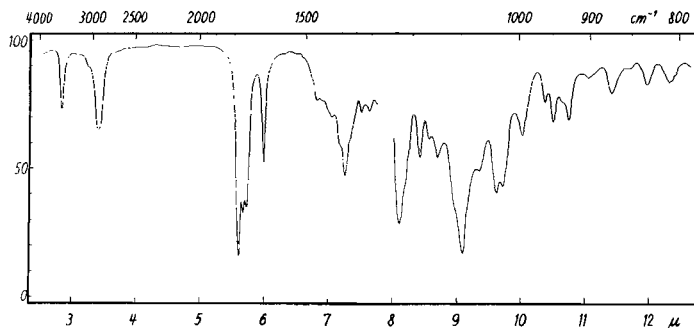


Fig. 10.

IR.-Spektrum von Präp. AL 346 (XL) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2^{49}$.

Banden bei: 2,85 μ (HO—), 5,61 μ (γ -Lacton), 5,68 μ (Acetyl), 5,74 μ (Keton), 6,01 μ (Enoläther), 9,10 μ (Ketal).

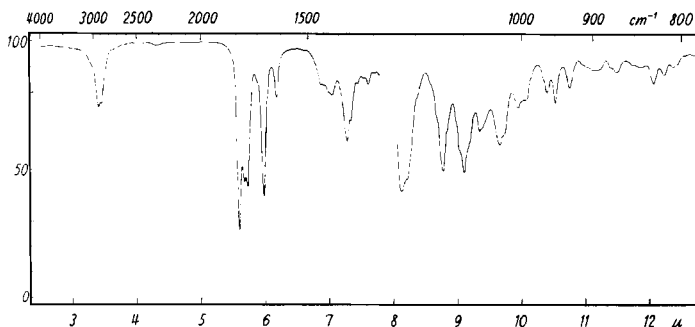


Fig. 11.

IR.-Spektrum von Präp. AL 347 (XLII) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2^{49}$.

Banden bei: 5,61 μ (γ -Lacton), 5,67 μ (Acetyl), 5,73 μ (Keton), 5,97 μ und 6,18 μ (α, β -unges. Aldehyd), 9,10 μ (Ketal).

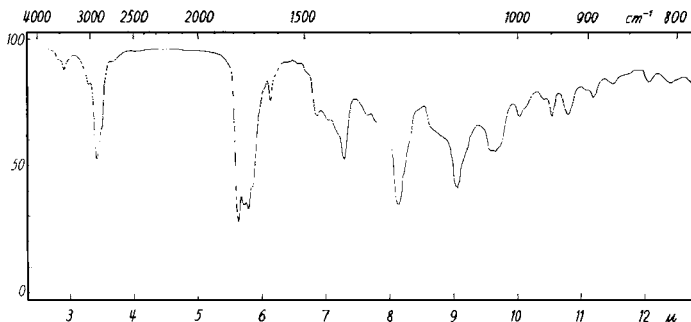


Fig. 12.

IR.-Spektrum von Präp. OS 509 (XLIII) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2^{49}$.

Banden bei: 5,64 μ (γ -Lacton), 5,72 μ (Acetyl), 5,80 μ (Keton), ca. 5,85 μ (Aldehyd), 9,07 μ (Ketal).

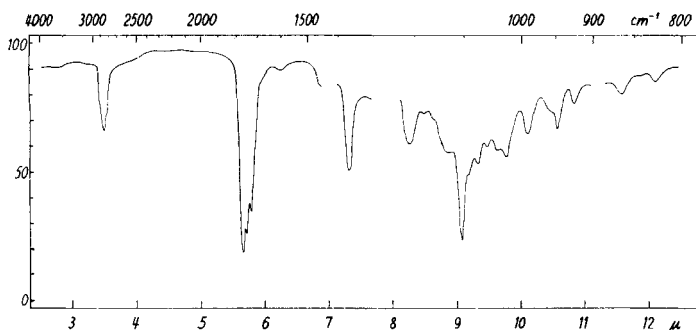


Fig. 13.

IR.-Spektrum von Präp. OS 499 (XLVI) in CH_2Cl_2 ⁴⁹.

Banden bei: 5,65 μ (γ -Lacton), 5,70 μ (Acetyl), 5,78 μ (20-Keton), 9,08 μ (Ketal).

Das Vergleichspräparat⁷⁾²⁴ gab eine identische Kurve.

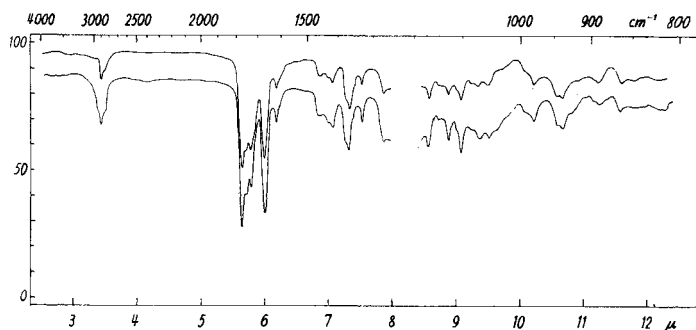


Fig. 14.

IR.-Spektrn von Präp. OS 504 b (XLVII) in CHCl_3 ⁴⁹.

Banden bei: 5,65 μ (γ -Lacton), 5,72 μ (Acetyl), 5,79 μ (20-Keton), 6,00 und 6,21 μ (Δ^4 -3-Keton). Zweite Kurve um 10% T nach unten versetzt = Vergleichspräparat²⁴) auf anderem Wege bereitet⁷).

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca. $\pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Aufnahme der UV.- und IR.-Spektrn wurden 45 Min. bei 60° und 0,05 Torr getrocknet; zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 16 Std. bei 20° und anschliessend 6 Std. bei 90° und 0,05 Torr über P_2O_5 . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chf-Ae -(1:3), Waschen mit 2-n. Sodalösung und W. Die wässrigen Lösungen wurden in einem zweiten Scheidetrichter mit Chf-Ae nachextrahiert. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum. Die Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode⁵⁰) ausgeführt. Al_2O_3 wurde nach früherer Angabe⁵¹) ohne Verwendung von Säure vom Alkali befreit, aber bei 185° reaktiviert. Als Silicagel wurde solches für Chromatographie-Zwecke, Korngrösse 0,15–0,30 mm, verwendet. Ausführung der präparativen Papierchromatographie⁵²), der Reduktionsprobe mit alkalischer Silberdiammin-

⁵⁰) T. Reichstein & C. W. Shoppee, Disc. Trans. Farad. Soc. 7, 305 (1949).

⁵¹) J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1287, besonders S. 1292, Fussnote 2 (1944).

⁵²) E. v. Arx & R. Neher, Helv. 39, 1664 (1956).

lösung⁵³) und mit „Blautetrazolium“⁵⁴) (letztere als Tüpfelprobe auf Papier) nach früheren Angaben. Bei Lösungsmitteln gelten die folgenden Abkürzungen: Ae = Äther, Alk = Äthanol, Ac = CH₃CO-, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther (Sdp. 50°–70°), Pn = n-Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser.

d,l-2 α -Allyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (II). 3,15 g *d,l*-4 β -Hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (I) vom Smp. 205 bis 212° wurden in 60 cm³ abs. Be und 20 cm³ t-Butanol gelöst, mit der warmen Lösung von 0,6 g Kalium in 30 cm³ t-Butanol, dann mit 15 cm³ Allylchlorid in 15 cm³ Be versetzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit W verdünnt, im Vakuum eingengt und mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die mit W gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung gab beim Eindampfen 3,44 g Rückstand. Kristallisation aus Chf-Ae lieferte 1,34 g Ausgangsmaterial (I) vom Smp. 200–212°. Der Mutterlaugenrückstand (2,1 g) wurde an 60 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Be-Ae bis zu 50% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (2,02 g) gaben aus Ae-Pe 1,2 g Mono-allyl-Derivat II in Kristallen vom Smp. 110–114°⁵⁵). Umkristallisieren aus Ae-Pe lieferte dicke Nadeln, Smp. 112–114° (Präp. AL 301). Zur Analyse wurde bei 12 Torr und 120° kurz geschmolzen.

C₂₉H₂₈O₄ Ber. C 72,26 H 8,49%
(332,42) Gef. „ 72,06 „ 8,74% (OAB)

Die weiteren mit Be-Ae und reinem Ae eluierten Fraktionen gaben noch 70 mg krist. Ausgangsmaterial I.

d,l-2 α -Allyl-4 β -benzoyloxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (III). 400 mg *d,l*-2 α -Allyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (I) vom Smp. 104–108° wurden 30 Min. bei 0,01 Torr und 60° getrocknet, in 3 cm³ abs. Py gelöst, bei 0° mit 0,3 cm³ (entspr. 1,7 Mol.) Benzoylchlorid versetzt und 4 Std. bei 0°, dann 16 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit 0,5 cm³ Me versetzt und nochmals 2 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 501 mg neutrales Rohprodukt, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be-Pe-(1:1) und -(3:1), sowie mit reinem Be eluierten Anteile (223 mg) gaben aus Ae-Pn 209 mg Nadeln, Smp. 147–152°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Pe Smp. 151–153° (Präp. OS 378).

C₂₇H₃₂O₅ (436,53) Ber. C 74,29 H 7,38% Gef. C 74,28 H 7,48% (OAB)

d,l-2 α -Allyl-4 β -acetoxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydrophenanthren-1-on (amorph). 250 mg *d,l*-2 α -Allyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-

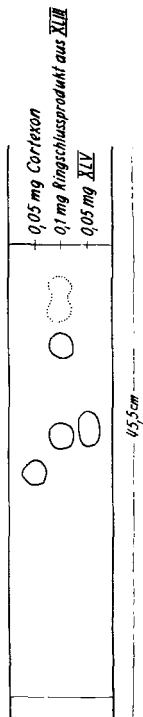


Fig. 15.

Papierchromatogramm;
System Benzol-Cyclohexan-(1:1); Formamid;
Entwicklung: Blautetrazolium⁵⁴).

⁵³) J. v. Eww, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1287, besonders S. 1292, Fussnote 3 (1944).

⁵⁴) R. B. Burton, A. Zaffaroni & E. H. Keutmann, J. biol. Chemistry **188**, 763 (1951); W. J. Mader & R. R. Buck, Anal. Chemistry **24**, 666 (1952); A. Zaffaroni, Recent Progress in Hormone Research **8**, 77 (Academic Press Inc., New York 1953).

⁵⁵) Im rohen krist. Mono-allyl-Derivat II sind kleine Mengen des Diallyl-Derivates IV enthalten, die schwer abtrennbar sind und erst später (vgl. S. 687) gefunden wurden.

dro-phenanthren-1-on (II) vom Smp. 108—111° (bei 0,01 Torr und 60° getrocknet) wurden in 3 cm³ abs. Py und 2 cm³ Ac₂O 36 Std. auf 34° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae gab 292 mg amorphes neutrales Rohprodukt. Dieses liess sich auch nach Chromatographie an Al₂O₃ bisher nicht kristallisieren.

d,l-2 α -Allyl-2 β -hydroxymethyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (VI), *d,l*-2 β -Allyl-2 α -hydroxymethyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (VII) und *d,l*-2 β -Allyl-2 α -hydroxymethyl-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1 ξ , 4 β -diol (VIII). 1,2 g nicht ganz reines *d,l*-2 α -Allyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (II) vom Smp. 110—114°, das noch etwas Diallyl-Derivat IV enthielt, wurden in 20 cm³ Dioxan gelöst, mit 6 cm³ ca. 38-proz. Formalin, dann mit 0,6 g K₂CO₃ in 17 cm³ W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde in Chf-Ae aufgenommen, mit W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,44 g) gab aus Ae zunächst 250 mg β -Allylderivat VII vom Smp. 198—202°. Umkristallisieren aus Chf-Ae lieferte analysenreines Präp. AL 302 in farblosen Blättchen, Smp. 199—202°. Trocknung zur Analyse 20 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P₂O₅.

C₂₁H₃₀O₅ (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,36 H 8,54% (OAB)

Das Mutterlaugenprodukt (1,19 g) wurde an 40 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Be-Chf bis zu 50% Chf-Gehalt eluierten Fraktionen (278 mg) gaben aus Ae-Pe 148 mg Diallylderivat IV in Kristallen vom Smp. 95—100°. Umkristallisieren aus Ae-Pn lieferte farblose Blättchen, Smp. 98—100° (Präp. AL 310). Zur Analyse wurde bei 0,01 Torr und 105° über P₂O₅ kurz geschmolzen.

C₂₃H₃₂O₄ (372,53) Ber. C 74,16 H 8,65% Gef. C 73,54 H 8,76% (OAB)

Authentisches IV⁵⁶) schmolz bei 104—106°, die Mischprobe bei 100—102°.

Die weiteren mit Be-Chf-Gemischen eluierten Fraktionen (343 mg) gaben aus Ae noch 315 mg krist. β -Allyl-Derivat VII vom Smp. 198—202° (Mischprobe ebenso).

Die letzte mit Be-Chf-Gemisch sowie die folgenden mit reinem Chf eluierten Fraktionen (total 320 mg) waren ein Gemisch. Durch fraktionierte Kristallisation aus Ae-Pe wurden daraus 220 mg α -Allyl-Derivat VI in Nadeln vom Smp. 125—130° und 75 mg Trihydroxy-Derivat VIII in Körnern mit Doppel-Smp. 150—155°/170° erhalten.

Das α -Allylderivat VI lieferte beim Umkristallisieren aus An-Pe farblose Nadeln (Präp. AL 307) vom Smp. 126—132°.

C₂₁H₃₀O₅ (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,36 H 8,51% (OAB)

Das Nebenprodukt VIII gab beim Umkristallisieren aus An-Pe feine Nadeln, Smp. 175—180° (Präp. AL 308).

C₂₁H₃₂O₅ (364,46) Ber. C 69,20 H 8,84% Gef. C 69,13 H 9,69% (OAB)

Die Mischprobe mit dem aus VII (AL 302) mit LiAlH₄ bereiteten Präparat (siehe unten) gab keine Depression.

Die letzten mit Chf sowie Chf mit 5% Me eluierten Fraktionen (124 mg) gaben aus Ae noch 45 mg VI in Nadeln vom Smp. 130—134°.

Acetylierung von VI. 27 mg α -Allylderivat VI vom Smp. 126—132° wurden mit 0,2 cm³ abs. Py und 0,1 cm³ Ac₂O 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 34 mg Rohprodukt, das bisher nicht kristallisierte.

Acetylierung von VII. 154 mg β -Allylderivat VII vom Smp. 199—205° wurden wie oben acetyliert. Das Rohprodukt (191 mg) gab bisher keine Kristalle.

Benzoylierung von VII. 50 mg β -Allylderivat VII vom Smp. 199—205° wurden in 1 cm³ abs. Be und 0,2 cm³ abs. Py gelöst mit 0,2 cm³ Benzoylchlorid versetzt und 16 Std. bei 20° und noch 1 Std. bei 60° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei III gab 140 mg neutrales Rohprodukt, das bisher nicht kristallisierte.

⁵⁶) Wir danken der CIBA Aktiengesellschaft für die Überlassung einer Probe von IV, das auf anderem Wege dargestellt worden ist.

d,l-2 β -Allyl-2 α -hydroxymethyl-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 α , 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1 ξ , 4 β -diol (VIII) aus VII. a) mit NaBH₄. 100 mg *d,l*-2 β -Allyl-2 α -hydroxymethyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 α , 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (VII) vom Smp. 198—200° wurden in 10 cm³ Me warm gelöst, mit 60 mg NaBH₄ versetzt (Gasentwicklung) und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 2 Tropfen Eisessig wurde im Vakuum eingedampft und in Chf aufgenommen. Die mit wenig W gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung gab beim Eindampfen 96 mg Rückstand. Aus Chf-Ae 81 mg verfilzte Nadeln vom Smp. 177—180°. Die Mischprobe mit Präp. AL 308 gab keine Depression.

b) mit LiAlH₄. Zu einer siedenden Lösung von 80 mg LiAlH₄ in 6 cm³ abs. Ae wurden 50 mg β -Allyl-derivat VII (AL 302) vom Smp. 198—205° in 1 cm³ Dioxan durch den Kühler zugegeben und 10 Min. gekocht. Dann wurde in 2 cm³ gesättigte Seignette-Salzlösung gegossen und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit W, verd. HCl, Sodalösung und W gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Chf-Lösung gab beim Eindampfen 56 mg Rohprodukt, das an Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Chf eluierten Anteile (45 mg) gaben aus An-Ae feine Nadeln, Smp. 182—184°. Die Mischprobe mit Präp. AL 308 gab keine Depression.

d,l-1 ξ , 4 β -Dihydroxy-2 α -allyl-2 β -hydroxymethyl-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 α , 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (IXa) und Nebenprodukte. Zu einer siedenden Lösung von 80 mg LiAlH₄ in 6 cm³ abs. Ae wurden 50 mg nicht ganz reines α -Allylderivat VI vom Smp. 125—130° in 1 cm³ Dioxan durch den Kühler zugegeben und 10 Min. gekocht. Aufarbeitung wie bei VIII gab 76 mg Rohprodukt, das an 2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die ersten mit Chf eluierten Fraktionen gaben aus An-Ae 12 mg krist. Triol IXa vom Smp. 220—230°. Umkristallisieren lieferte reines IXa (Präp. AL 312) vom Smp. 230—232°.

C₂₁H₃₂O₅ (364,46) Ber. C 69,20 H 8,85% Gef. C 69,15 H 8,83% (Gy)

Die nächste mit Chf eluierte Fraktion gab aus An-Pe eine Spur Kristalle vom Doppel-Smp. 165°/175—180°, die nach Mischprobe mit VIII (AL 308) identisch waren.

Die letzten mit Chf eluierten Anteile (29 mg) gaben aus An-Ae 19 mg farblose Nadeln vom Smp. 153—157°. Sie waren nach Mischprobe identisch mit IXb (AL 313), das aus XII mit LiAlH₄ erhalten worden war (siehe unten).

Unabgeklärtes Dehydrierungsprodukt XI (AL 306) aus VII. 147 mg β -Allylderivat VII (AL 302) vom Smp. 199—202° wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 1 1/2 Std. stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingengt, in Chf-Ae aufgenommen, mit W, Sodalösung und W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (82 mg) gab im IR.-Spektrum zwischen 5,63—5,68 μ keine Bande, enthielt demnach kein γ -Lacton. Er wurde an 3 g Al₂O₃ chromatographiert.

Die mit Ae-Chf eluierten Anteile (27 mg) gaben aus Ae-Pe 16 mg XI in Kristallen vom Smp. 154—161°. Umkristallisieren aus An-Pe lieferte Präp. AL 306 in Körnern, die sich bei 158—160° in durchsichtige Platten umwandelten mit Smp. 179—183°. Trocknung zur Analyse 16 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P₂O₅.

C₂₁H₂₈O₅ (360,43) Ber. C 69,99 H 7,83% Gef. C 70,09 H 7,92% (OAB)
C₂₁H₂₆O₅ (358,42) Ber. „ 70,37 „ 7,31%

IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: 2,75 und 2,88 μ (HO), 5,82 μ (Sechsringketon), 9,12 μ (Ketalgruppierung).

Die Mischprobe mit dem Ketolacton XXIII (AL 305a) vom Smp. 180—183° schmolz bei 156—188°, diejenige mit dem Hydroxylacton XVIII (AL 319) vom Smp. 234—237° bei 170—200°.

Gemisch von *d,l*-2 α -Allyl-2 β -carbäthoxy-4 β -catyloxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 α , 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (XII) und *d,l*-2 β -Allyl-2 α -carbäthoxy-4 β -catyloxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 α , 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-

on (XIII). a) *Aus V mit Allylchlorid, KJ und K_2CO_3 in Aceton.* 5 g *d,l*-2-Carbäthoxy-4 β -catyloxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-1-on (V)⁷) wurden in 100 cm³ abs. An gelöst, mit 35 cm³ Allylchlorid, 4,5 g frisch geglühtem K_2CO_3 und 3 g trockenem KJ versetzt und 3 Tage unter N_2 geschüttelt. Dann wurde im Vakuum bei 30° auf ca. 10 cm³ eingeengt, in Chf-Ac aufgenommen, mit Eiswasser, dann zweimal mit eiskalter 1-n. NaOH, dann nochmals mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das neutrale Rohprodukt (5,38 g) wurde an 150 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die mit Be-Pe, reinem Be und Be mit 5% Ae eluierten Anteile (3,4 g, Präp. AL 317) waren amorph. Sie stellten ein Gemisch von XII und XIII mit wenig Ausgangsmaterial V dar. Obwohl die $FeCl_3$ -Reaktion positiv war, konnte jedoch kein V daraus kristallisiert werden.

Die mit Be-Ae, reinem Ae, Chf und Chf mit 5% Me eluierten Fraktionen (1,33 g) gaben aus Ae-Pe 1,06 g krist. Ausgangsmaterial V.

b) *Aus V mit Allyljodid und K-t-Butylat.* 1,5 g Keto-ester V vom Smp. 113—115° (45 Min. bei 0,05 Torr und 80° getrocknet) wurden in 10 cm³ trockenem t-Butanol und 5 cm³ abs. Be gelöst, mit 1 cm³ frisch dest. Allyljodid, dann mit einer Lösung von 0,1 g Kalium in 5 cm³ t-Butanol versetzt und 45 Min. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie oben gab 1,75 g Rohprodukt, das an 50 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be sowie mit reinem Be eluierten Anteile (1,52 g, Präp. OS 527) bestanden vorwiegend aus XII und XIII. Sie waren amorph und gaben mit $FeCl_3$ keine Färbung. Reduktion und Verseifung siehe unten.

Gemisch von *d,l*-1 ξ -Hydroxy-2 α -hydroxymethyl-2 β -allyl-4 β -catyloxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIV), *d,l*-1 ξ -Hydroxy-2 α -allyl-2 β -carbäthoxy-4 β -catyloxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XV) und *d,l*-1 ξ -Hydroxy-2 β -allyl-2 α -carbäthoxy-4 β -catyloxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XVI). 3,2 g Präparat AL 317 (chromatographisch gereinigtes Gemisch von XII und XIII mit wenig V, aus Versuch a) wurden in 100 cm³ abs. Alk gelöst, mit 2,5 g festem $NaBH_4$ versetzt und 3 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit verd. Essigsäure schwach angesäuert, der Alk im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Chf-Ae-(1:3) aufgenommen, mit W, Sodalösung und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (3,13 g) gab aus Ae-Pe 680 mg Diol XIV vom Smp. 175—182°. Umkristallisieren aus Ae-Pn gab analysenreines Präp. AL 316 (XIV) in feinen Nadeln, Smp. 180—182°. Gelegentlich wurde auch ein Doppel-Smp. 154—157°/178—183° beobachtet.

$C_{24}H_{36}O_7$ (436,53) Ber. C 66,03 H 8,31% Gef. C 66,06 H 8,58% (OAB)

Der amorphe Mutterlaugenrückstand (2,45 g, Gemisch von XIV, XV und XVI) diente zur Verseifung, siehe unten.

Triol VIII aus XIV. 260 mg Diol XIV vom Smp. 176—182° wurden mit 500 mg KOH in 2 cm³ Alk 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung gab 222 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 176 mg VIII in Kristallen vom Doppel-Smp. 165°/175—180°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial XIV schmolz bei 155—170°, diejenige mit Triol VIII (Präp. AL 308 aus II mit Formalin) gab keine Depression.

d,l-1 ξ ,4 β -Dihydroxy-2 α -allyl-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2-carbonsäurelacton-(2 \rightarrow 4) (XVIII) und Nebenprodukte (VIII und XVII) aus Gemisch von XV und XVI. a) *Aus Präparat AL 317.* Die 2,45 g amorphen Mutterlaugenprodukte (aus Präp. AL 317 mit $NaBH_4$ erhalten, Gemisch von XIV, XV und XVI) wurden mit 5 g KOH in 150 cm³ Alk 2 Std. gekocht. Dann wurde mit 50 cm³ W versetzt, der Alk im Vakuum abdestilliert und die wässrige Suspension mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 268 mg Rückstand (Neutralteil). Dieser lieferte aus Ae-Pe 168 mg krist. Triol VIII vom Doppel-

Smp. 165°/182—184°; die Mischprobe mit einem aus VII mit LiAlH₄ erhaltenen Präparat schmolz gleich.

Die alkalisch-wässrige Phase wurde bei 0° mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit wenig W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 1,39 g Rückstand (Lacton XVIII und Säure XVII). Dieses Gemisch lieferte aus An-Ae 730 mg krist. Lacton XVIII vom Smp. 233—237°. Die Mutterlaugenprodukte wurden in Chf-Ae (1:3) gelöst und mehrmals mit Sodalösung ausgeschüttelt. Die Sodaauszüge gaben nach Ansäuern bei 0° 220 mg Säure XVII, die bisher nicht kristallisierte. Die mit W gewaschenen Chf-Ae-Lösungen lieferten beim Eindampfen 430 mg neutrale Anteile. Diese gaben aus An-Ae noch 255 mg krist. Lacton XVIII in farblosen Nadeln, Smp. 229—233°. Totalausbeute 985 mg. Das Analysenpräparat (AL 319) schmolz bei 233—237°.

C₂₁H₂₈O₅ (360,43) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,75 H 7,86% (OAB)

b) *Aus Präparat OS 527*. Die 1,52 g Präp. OS 527 wurden wie oben mit NaBH₄ reduziert und das neutrale Rohprodukt (1,53 g) wie oben mit KOH energisch verseift. Erhalten wurden 390 mg „unverseifbare“ Anteile (und daraus 280 mg krist. Triol VIII vom Smp. 182—184°) sowie 652 mg Gemisch von Säure und Lacton. Letzteres gab bei der Trennung mit Sodalösung 83 mg sodalösliche Säure XVII (amorph, nicht weiter untersucht) und 374 mg neutrale Anteile. Diese lieferten aus An-Ae 120 mg krist. Lacton XVIII vom Smp. roh 220—225°.

Triol VIII und Triol IXb aus Präp. AL 317. 685 mg Präparat AL 317 (amorphes Gemisch von XII, XIII und wenig V) wurden in 10 cm³ abs. Ae gelöst, zu einer siedenden Lösung von 700 mg LiAlH₄ in 30 cm³ abs. Ae gegeben und 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei VIII, Darst. b), gab 504 mg Rohprodukt. Kristallisation aus An-Ae gab 140 mg Triol VIII vom Doppel-Smp. 165°/175—180°. Nach Umkristallisieren Smp. 180—184°, Misch-Smp. ebenso.

Der Mutterlaugenrückstand (364 mg) wurde mit 96 mg analogem Material aus Vorversuchen vereinigt und das Ganze (460 mg) an Al₂O₃ chromatographiert.

Die mit Be-Ae-(1:1) eluierten Anteile lieferten noch 55 mg krist. Triol VIII.

Die mit Ae sowie Ae-Chf eluierten Anteile waren Gemische, aus denen sich keine reinen Kristalle isolieren liessen.

Die mit Chf eluierten Fraktionen (72 mg) gaben aus An-Ae 60 mg Triol IXb (Präparat AL 313) in farblosen Nadeln, Smp. 156—159°.

C₂₁H₃₂O₅ (364,46) Ber. C 69,20 H 8,85 Gef. C 68,93 H 8,94% (Gy)

d,l-1ξ-Mesyloxy-2α-allyl-4β-hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4αα, 4bβ, 5, 6, 7, 8, 10, 10αβ-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäurelacton-(2→4) (XIX). 500 mg Hydroxylacton XVIII, Smp. 233—237°, wurden in 6 cm³ Py gelöst, auf -10° abgekühlt, mit 0,25 cm³ Methansulfosäurechlorid versetzt und 20 Std. bei 0° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 569 mg neutrales Rohprodukt. Aus Chf-Ae 551 mg Blättchen, Smp. 217—220°; aus den Mutterlaugen wurden noch 10 mg Kristalle, Smp. 170—180°, isoliert (nicht untersucht). Zur Analyse wurde aus Chf-Ae umkristallisiert; der Smp. blieb dabei unverändert (Präp. OS 368).

C₂₂H₃₀O₇S Ber. C 60,25 H 6,90 S 7,31%

(438,52) Gef. „ 60,63 „ 6,92 „ 7,15% (OAB)

d,l-1-Keto-2α-allyl-4β-hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4αα, 4bβ, 5, 6, 7, 8, 10, 10αβ-dodecahydrophenanthren-2β-carbonsäure-lacton-(2→4) (XXIII). a) *Aus XVIII*. 12 cm³ abs. Py wurden portionsweise mit 1,2 g CrO₃, dann mit 550 mg Hydroxylacton XVIII vom Smp. 233—237° in 6 cm³ Py versetzt und 6 Std. unter N₂ auf 60—65° erwärmt. Dann wurde mit Chf verdünnt, filtriert und mit Chf gut nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum fast zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Chf-Ae aufgenommen und mit W, 2-n. H₂SO₄, Sodalösung und W gewaschen. Die über Na₂SO₄ getrocknete Lösung gab beim Eindampfen 400 mg Rohprodukt. Aus An-Ae 360 mg krist. Lacton XXIII vom Smp. 185—189°. Die Mischprobe mit Präparat AL 305a (siehe unten) gab keine Depression.

b) *Präparate AL 305a (XXIII) und AL 309 (X) aus VI.* 28 mg Dihydroxyketon VI (Präp. AL 307) vom Smp. 125—130° wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, portionsweise mit insgesamt 0,7 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (entspr. 14 mg CrO₃) versetzt und ½ Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 20,5 mg Rohprodukt, das an 1 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die mit Pe-Be (1:1) eluierten Anteile (5,5 mg) gaben aus An-Pe 2,5 mg Präparat AL 305a (XXIII) in farblosen Nadeln, Smp. 180—183°.

Die mit Be und Be-Ae eluierten Anteile (14 mg) lieferten aus An-Ae 7 mg Präparat AL 309 (X) in farblosen Nadeln, Smp. 158—160° (kleiner Rest bis 170°).

C₂₁H₂₈O₅ (360,43) Ber. C 69,97 H 7,82% Gef. C 70,02 H 7,99% (OAB)

IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: 2,75 μ (OH), 5,83 μ (Sechsringketon), 9,12 μ (Ketalgruppierung). Die Substanz wurde nicht weiter untersucht.

Präparat AL 305a (XXIII) (aus 2 Versuchen) wurde aus An-Pe umkristallisiert. Der Smp. blieb unverändert. Trocknung 1 Std. bei 12 Torr und 100° über P₂O₅ (der Stoff sublimiert bei 0,01 Torr und 100° merklich).

C₂₁H₂₆O₅ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,34 H 7,43% (OAB)

IR.-Spektrum siehe Fig. 3, theoret. Teil.

Hydroxylacton XVIII aus XXIII mit NaBH₄, 14 mg Ketolacton XXIII vom Smp. 180° und 12 mg NaBH₄ wurden in 1,6 cm³ Me gelöst, 16 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 5 Tropfen Eisessig bis zur sauren Reaktion auf Lackmus versetzt. Die übliche Aufarbeitung gab 14 mg Neutralprodukt. Aus An-Ae 9 mg Nadeln, Smp. 228—232° (die Mutterlauge lieferte noch 2 mg Kristalle mit Doppel-Smp. 198—203°/225°, nicht untersucht). Umkristallisieren der Nadeln gab wieder Nadeln, Smp. 233—237°. Die Mischprobe mit Präp. AL 319 (XVIII) gab keine Depression.

d,l-1ξ,4β-Dihydroxy-2α-allyl-4b-methyl-7-keto-1,2,3,4,4αα,4bβ,5,6,7,9,10,10aβ-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäurelacton-(2→4) (XX). 100 mg Hydroxylacton XVIII vom Smp. 230—233° wurden in 20 cm³ An gelöst, mit 0,3 cm³ konz. HCl versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Chf-Ae aufgenommen, mit 10-proz. KHCO₃-Lösung (dreimal) und W (zweimal) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (96 mg) gab aus An-Ae 60 mg farblose Nadeln, Smp. 225—227°, die mit dem Ausgangsmaterial eine Depression von 10—22° gaben. Nach dem Umkristallisieren aus An-Ae wurden lange flache Blättchen, Smp. 224,5—225,5° (XX) (Präp. OS 407) erhalten.

C₁₉H₂₄O₄ (316,38) Ber. C 72,20 H 7,65% Gef. C 72,16 H 7,70% (OAB)

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1, theoret. Teil.

d,l-1,7-Diketo-4β-hydroxy-2α-allyl-4b-methyl-1,2,3,4,4αα,4bβ,5,6,7,9,10,10aβ-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäurelacton-(2→4) (XXI). 80 mg Ketolacton XXIII vom Smp. 190° wurden in 15 cm³ An gelöst, mit 0,2 cm³ konz. HCl versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chf-Ae aufgenommen, dreimal mit 10-proz. KHCO₃-Lösung und zweimal mit W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (58 mg) gab aus An-Ae 45 mg Prismen, Smp. 193—196°; die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte eine Depression von 15—20°. Nach dem Umkristallisieren blieb der Smp. bei 198—200° konstant (XXI) (Präparat OS 391).

C₁₉H₂₂O₄ (314,37) Ber. C 72,59 H 6,74% Gef. C 72,43 H 7,23% (OAB)

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1, theoret. Teil.

d,l-1β-Äthoxyäthynyl-1α,4β-dihydroxy-2α-allyl-4b-methyl-7-äthylenedioxy-1,2,3,4,4αα,4bβ,5,6,7,8,10,10aβ-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäurelacton-(2→4) (XXIV) und *d,l*-1α-Äthoxyäthynyl-1β,4β-dihydroxy-2α-allyl-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4αα,4bβ,5,6,7,8,10,10aβ-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäurelacton-(2→4) (XXV).a) Mit BrMgC ≡ COC₂H₅. 3,5 g Äthylbromid in 50 cm³ abs. Ae (über P₂O₅ destilliert) wurden

unter N_2 zu 780 mg aktivierten Mg-Spänen gegeben (Feuchtigkeitsausschluss). Nach Beendigung der Reaktion wurde unter Schütteln innerhalb 20 Min. die Lösung von 7,5 cm³ frisch dest. Äthoxyacetylen¹ in 50 cm³ abs. Be zugetropft und anschliessend noch 1 Std. weiter geschüttelt. Dann wurde die Lösung von 5,3 g Lacton XXIII vom Smp. 180—183° in 50 cm³ abs. Be zugegeben und 4 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit Eis und ges. NH_4Cl -Lösung zerlegt und mit Ae ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 6,6 g Rohprodukt, das an 150 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Die mit Be-Ae-Gemischen bis zu 50% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (5,06 g) gaben aus Ae-Pe 4,51 g Präparat AL 320 (XXV) in farblosen dicken Plättchen, Smp. 149—152°.

$C_{25}H_{32}O_6$ (428,50) Ber. C 70,07 H 7,53% Gef. C 70,37 H 7,80% (OAB)

IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2,81 μ (HO-Gruppe), 4,94 μ (Acetylengruppierung), 5,64 μ (γ -Lacton), 6,09 μ (C—C-Doppelbindung), 9,07 μ (Ätherbindung in Ketalgruppierung).

Die weiteren mit Be-Ae sowie reinem Ae eluierten Anteile (610 mg) gaben aus Ae 550 mg Präp. AL 331 (XXIV) in farblosen Prismen, Smp. 180—182°.

$C_{25}H_{32}O_6$ (428,50) Ber. C 70,07 H 7,53% Gef. C 70,07 H 7,67% (OAB)

IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2,80 μ (HO-Gruppe), 4,43 μ (Acetylengruppe), 5,68 μ (γ -Lacton), 6,08 μ (C—C-Doppelbindung), 9,06 μ (Ätherbindung in Ketalgruppierung).

b) Mit $LiC \equiv COC_2H_5$ ⁵⁷). In einem Vierhals-Kolben mit Rückflusskühler, $CaCl_2$ -Verschluss, Tropftrichter, Gaseinleitungsrohr und Rührer wurden 250 cm³ abs. Ae vorgelegt, 7,4 g blanker Li-Draht eingetragen und die Luft durch reinen N_2 verdrängt. Nun wurden innerhalb 45 Min. 56,4 cm³ Brombenzol zugetropft (wobei der Ae in konstantem Sieden gehalten wurde) und noch 2 Std. weiter gekocht, wobei das Li bis auf kleine Reste gelöst war. Dann wurde auf 0° abgekühlt und innerhalb 1 Std. 60 cm³ frisch dest. Äthoxyacetylen in 200 cm³ Be-Ae-(1:1) zugegeben und anschliessend 1 Std. bei 0° weiter gerührt. Darauf gab man langsam bei 0° 18,8 g Lacton XXIII in 490 cm³ abs. Benzol⁵⁸) zu und rührte die Mischung zuerst 2 Std. bei 0° und anschliessend noch 2 Std. bei 20°. Dann wurde mit ca. 100 g Eis versetzt, mit 400 cm³ Chf-Ae-(1:3) verdünnt und im Scheidetrichter fünfmal mit 30-proz. NH_4Cl -Lösung und anschliessend mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (27,8 g) gab aus Ae unter allmählichem Pn-Zusatz 14,9 g rohes XXV vom Smp. 145—148°, daraus nach Umkristallisieren aus An-Ae-Pn mit etwas Kohle 12,5 g reines Produkt vom Smp. 147—149°. Die vereinigten Mutterlaugen (15,3 g) wurden an 300 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die ersten mit Pe-Be-(1:1) eluierten Fraktionen lieferten 2,93 g Diphenyl.

Die folgenden mit Pe-Be-(1:1), reinem Be und Be-Ae-(70:30) eluierten Anteile (4,89 g) gaben aus Ae-Pe noch 3,66 g XXV vom Smp. 145—148°.

Die späteren mit Be-Ae-(40:60) sowie mit reinem Ae eluierten Anteile (2,995 g) lieferten 2,045 g XXIV vom Smp. 177—180°.

d,l-1 α -Äthoxyvinyl-1 β ,4 β -dihydroxy-2 α -*n*-propyl-4*b*-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,4*b\beta*,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXII). 99 mg *d,l*-1 α -Äthoxyäthynyl-1 β ,4 β -dihydroxy-2 α -allyl-4*b*-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,4*b\beta*,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXV) vom Smp. 149—152° wurden in 2 cm³ abs. Alk und 0,5 cm³ reinstem Py mit 60 mg 2-proz. Pd- $CaCO_3$ unter H_2 geschüttelt. Die Hydrierung setzte nach 5 Min. ein und war nach 12 Min. beendet (Verbrauch insgesamt 8 cm³ H_2). Es wurde filtriert, in Ae aufgenommen, mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (99 mg) gab aus Ae-Pe 75 mg Präp. AL 322 (XXII) in farblosen Prismen, Smp. 120—122°.

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,38% Gef. C 69,79 H 8,14% (OAB)

⁵⁷) Wir danken den Herren Dr. D. A. van Dorp und Dr. S. A. Szpilfogel, N. V. Organon, Oss, bestens für eine bewährte Vorschrift.

⁵⁸) Das Lacton wurde zuerst in 600 cm³ Be gelöst; zur Entfernung von Wasser-spiuren wurden davon 110 cm³ abdestilliert.

Das IR.-Spektrum (in KBr gepresst) zeigte u. a. Banden bei $2,8 \mu$ (HO-Gruppe), $5,66 \mu$ (γ -Lacton) sowie $6,0$ und $6,04 \mu$ (C=C-Bindung im Enoläther).

d, l-1 β -Äthoxyvinyl-1 α ,4 β -dihydroxy-2 α -allyl-4 β -methyl-7-äthylenedioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4 $\beta\beta$, 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXVII). 540 mg *d, l*-1 β -Äthoxyäthynyl-1 α ,4 β -dihydroxy-2 α -allyl-4 β -methyl-7-äthylenedioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4 $\beta\beta$, 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXIV) vom Smp. 177—179° wurden in 6 cm^3 abs. Alk und 1 cm^3 reinstem Py gelöst und mit 200 mg 2-proz. Pd-CaCO₃ bei 20° und 740 Torr hydriert. Die Hydrierung war nach 40 Min. unter Aufnahme von $48 \text{ cm}^3 \text{ H}_2$ beendet. Aufarbeitung wie oben gab 540 mg Rohprodukt. Aus An-Pe 480 mg Präp. AL 329 (XXVII) vom Smp. 197—200°.

C₂₅H₃₄O₆ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,72 H 8,20% (OAB)

d, l-1 α -Äthoxyäthynyl-1 β ,4 β -dihydroxy-2 α -(2',3'-dihydroxypropyl)-4 β -methyl-7-äthylenedioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4 $\beta\beta$, 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXIX). 899 mg Äthoxyacetylen-Derivat XXV vom Smp. 146—148° wurden in $2,7 \text{ cm}^3$ Py gelöst, mit 85 cm^3 abs. Ae verdünnt, mit der Lösung von 585 mg OsO₄ in 18 cm^3 abs. Ae versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Dabei entstand innerhalb weniger Min. ein graubrauner Niederschlag, der sich im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Std. bei 20° zu einem dicken Brei vermehrte. Dann wurde mit 90 cm^3 Ae und 270 cm^3 Me verdünnt, 270 cm^3 0,25-m. wässrige (NH₄)₂SO₃-Lösung langsam zufließen gelassen und die Mischung 1 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde der ziegelrote Niederschlag durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgutscht und mit Me in kleinen Anteilen nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden bei 30° Badtemperatur im Vakuum von Ae und Me weitmöglichst befreit und die verbleibende wässrige Phase dreimal mit je 300 cm^3 Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 935 mg Rückstand, der an 28 g Silicagel chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 100 cm^3 Lösungsmittel. Aus den mit Be-Ae-(80:20) erhaltenen Fraktionen wurden 61 mg Ausgangsmaterial regeneriert. Die erste mit Ae-An-(80:20) eluierte Fraktion (312 mg) blieb amorph. Sie diente zur NaJO₄-Titration (siehe unten) Die weiteren mit Ae-An-(80:20) und -(50:50) eluierten Anteile (650 mg) gaben aus An-Ae-Pn insgesamt 168 mg Nadeln. Nach Umkristallisieren aus An-Ae Smp. 149—152° (Weichwerden bei 140°) (XXIX, Präp. OS 412).

C₂₅H₃₄O₈ (462,52) Ber. C 64,92 H 7,41% Gef. C 64,66 H 7,61% (OAB)

Die amorphen Mutterlaugenrückstände (206 mg) wurden partiell hydriert.

Zur Titration mit NaJO₄ wurden $2,50 \text{ g}$ Na₃H₂JO₆ in $8,1 \text{ cm}^3$ 2-n. H₂SO₄ und W zu 200 cm^3 gelöst. $22,0 \text{ mg}$ Glykol XXIX, Smp. 149—150°, wurden in 7 cm^3 Dioxan gelöst und mit $5,0 \text{ cm}^3$ der NaJO₄-Lösung versetzt. Dann wurde 16 Std. bei 20° im Dunkeln stehengelassen, mit 5 cm^3 W und 5 cm^3 15-proz. KJ-Lösung, 10 cm^3 15-proz. Na-Acetat-Lösung und 1 cm^3 2-n. H₂SO₄ versetzt und das ausgeschiedene Jod mit 0,1-n. Na₂S₂O₃-Lösung titriert. Parallel wurden angesetzt: 22 mg XXV, sowie ein Blindversuch ohne Substanz. Die Titration mit XXIX gab einen Verbrauch von 1,28 Mol Na₃H₂JO₆; XXV zeigte einen Verbrauch von 0,24 Mol Na₃H₂JO₆.

Die Lösung aus der Titration von XXIX wurde im Vakuum auf ca. 10 cm^3 eingeeengt und dreimal mit Chf-Ae ausgeschüttelt, mit konz. wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (zweimal) und W (zweimal) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 25 mg , gab aus An-Ae 13 mg Präp. OS 413 (XXVIII) in farblosen Klötzen vom Smp. 135—138°; nach dem Umkristallisieren aus An-Ae blieb der Smp. bei 138—141° konstant.

C₂₄H₃₁O₇J Ber. C 51,62 H 5,60 O 20,16 J 22,73%
(558,41) Gef. „ 52,09 „ 5,54 „ 20,09 „ 22,89% (OAB)

Das IR.-Spektrum in CH₂Cl₂ zeigte u. a. Banden bei: $2,95 \mu$ (HO-Gruppe assoziiert); $5,60 \mu$ (γ -Lacton); $9,07 \mu$ (Äther-Bindung in Ketalgruppierung).

Die erste mit Ae-An-(80:20) erhaltene, amorphe Fraktion aus dem Chromatogramm des Reaktionsprodukts aus der Herstellung von XXIX wurde gleich titriert. 26 mg gaben dabei einen Verbrauch von 0,97 Mol $\text{Na}_3\text{H}_2\text{J}_2\text{O}_6$. Aus der titrierten Lösung liessen sich aus An-Ae 10 mg XXVIII, Smp. 138—141°, fassen.

d,l-1 α -Äthoxyvinyl-1 β ,4 β -dihydroxy-2 α -(2',3'-dihydroxy-propyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10a β -dodecahydrophenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXXII). 72 mg fast reines XXIX, Smp. 146—148°, wurden in 5,7 cm³ abs. Alk. gelöst, mit 0,3 cm³ reinem Py und 35 mg 2-proz. Pd-CaCO₃ versetzt und bei 20° und 740 Torr hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (total 3,6 cm³) war nach 12 Min. beendet. Filtration durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter, Eindampfen im Vakuum und Kristallisation aus An-Ae-Pn gaben 68 g Nadeln, Smp. 170—173°. Nach Umkristallisieren aus An-Ae-Pn blieb der Smp. bei 174—176° konstant (XXXII, Präparat OS 414).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_8$ Ber. C 64,63 H 7,81 O 27,55%
(464,54) Gef. „ 64,71 „ 7,88 „ 27,64% (OAB)

IR.-Spektrum vgl. Fig. 6, theoret. Teil.

Der Stoff XXXII wurde gelegentlich auch in einer tiefschmelzenden Form (Smp. 148 bis 150,5°) erhalten. Diese zeigte in Lösung dasselbe IR.-Spektrum.

d,l-1 α -Äthoxyvinyl-1 β ,4 β -dihydroxy-2 α -(2'-hydroxy-3'-acetoxy-propyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10a β -dodecahydrophenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXXVIII). 62 mg Glykol XXXII vom Smp. 167—172° wurden 45 Min. bei 60° und 0,01 Torr. getrocknet und in 0,026 cm³ Py und einer Lösung von 0,016 cm³ (entspr. 17 mg) Acetanhydrid in 2,5 cm³ Be gelöst und 18 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 64 mg neutrales Rohprodukt, das an 2,0 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 6 cm³ Lösungsmittel.

Die Fraktionen, die mit Ae-Chf-(80:20), -(65:35) und -(50:50) erhalten worden waren, gaben aus Ae-Pn insgesamt 12 mg Präparat OS 417 (XXXVIII) in Nadeln, Smp. 158—162°. Nach Umkristallisieren aus An-Ae-Pn Smp. 162—165°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_9$ Ber. C 64,01 H 7,56 O 28,43%
(506,57) Gef. „ 64,38 „ 8,04 „ 27,82% (OAB)

IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: 2,89 μ (HO-Gruppe); 5,66 μ (γ -Lacton); 5,74 μ (O-Acetyl); 6,0 μ (—CH=CH—OC₂H₅).

Aus den späteren, mit Chf und Chf-Me-(95:5) erhaltenen Fraktionen wurden 30 mg Ausgangsmaterial XXXII erhalten, das z. T. in der Form mit Smp. 170—173°, z. T. mit Smp. 148—150,5° erhalten wurde, deren IR.-Spektrn jedoch identisch waren.

d,l-1 α -Äthoxyvinyl-1 β ,4 β -dihydroxy-2 α -(ω -acetoxy-acetonyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10a β -dodecahydrophenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XLI). 27 mg Mono-O-acetyl-Verbindung XXXVIII, Smp. 161—163°, wurden in 1 cm³ Py gelöst und zu 60 mg CrO₃ in 0,6 cm³ Py gegeben. Der Ansatz wurde 16 Std. bei 20° stehengelassen, mit Chf-Ae verdünnt und wie üblich mit 2-n. H₂SO₄ (dreimal), 10-proz. KHCO₃ (dreimal) und W (zweimal) neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das neutrale Rohprodukt, 27 mg, wurde an 1,5 g Silicagel chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 5 cm³ Lösungsmittel. Aus den mit Ae eluierbaren Fraktionen wurden insgesamt 8,5 mg Kristalle erhalten, die aus An-Ae-Pn umkristallisiert hexagonale Platten vom Smp. 150—152° lieferten (Präparat OS 426).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_9$ (504,56) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 63,95 H 7,53% (OAB)

IR.-Spektrum vgl. Fig. 7, theoret. Teil.

Der Stoff XLI reduziert in wenig Me gelöst alkalische Ag-Diammin-Lösung bei 20° rasch und stark, mit „Blautetrazolium“-Lösung tritt ebenfalls rasch Blaufärbung ein.

Aus den späteren, mit Ae-Chf-(90:10), -(75:25) sowie -(25:75) erhaltenen Fraktionen wurden 6 mg Ausgangsmaterial XXXVIII, Smp. 162—165°, erhalten.

Herstellung von XLI aus XXV ohne Isolierung der Zwischenprodukte XXIX, XXXII und XXXVII. 3,50 g α -Äthoxyäthylverbindung XXV wurden in 1,6 cm³ Py und 340 cm³ abs. Ae gelöst, mit 2,3 g OsO₄ in 75 cm³ abs. Ae versetzt und 20 Min. bei 25° und 40 Min. bei 0° stehengelassen. Dann wurden unter Kühlung auf 0° 1050 cm³ Me und anschliessend innerhalb 20 Min. langsam 1050 cm³ 0,25-m. (NH₄)₂SO₃-Lösung zugetropfet und die Mischung noch 30 Min. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung wie oben gab 3,85 g neutrales Rohprodukt. Dieses wurde mit 2,0 g 2-proz. Pd-CaCO₃ in 100 cm³ Feinsprit-Py-(9:1) hydriert. Innerhalb 4 Min. wurden 177 cm³ Wasserstoff aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung gab 3,90 g neutrales Rohprodukt, das an 120 g Silicagel chromatographiert wurde. Die mit Ae eluierbaren Fraktionen (720 mg) gaben aus Ae-Pn 34 mg Kristalle, Smp. 117—121° (nicht weiter untersucht). Die ersten vier mit Ae-An-(80:20) erhaltenen Fraktionen gaben 1,359 g Präp. OS 435. Die nächsten fünf mit Ae-An-(80:20), sowie die drei folgenden mit Ae-An-(50:50) eluierten Fraktionen (zusammen 1,354 g) wurden als Präp. OS 436 bezeichnet. OS 435 und OS 436 wurden zunächst im IR.-Spektrum (in CH₂Cl₂) verglichen. Zur Berechnung der integralen Absorption diente die Enoläther-Bande bei 6,0 μ . Berechnet auf den Flächeninhalt von reinem XXXII betrug in OS 435 der Gehalt 63%, in OS 436 64%.

1,359 g Präp. OS 435 (40 Std. über CaCl₂ bei 0,08 Torr getrocknet) wurden in 10 cm³ abs. Be gelöst, mit 0,36 cm³ Ac₂O und 0,58 cm³ Py versetzt und 24 Std. bei 25° stehengelassen. Dann wurde mit Chf-Ae verdünnt und je zweimal mit 2-n. HCl, 2-n. Na₂CO₃ und W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das neutrale Rohprodukt (1,55 g) wurde in 20 cm³ Py gelöst, zu 3,0 g CrO₃ in 30 cm³ Py gegeben und 24 Std. bei 20° auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde mit 150 cm³ Chf-Ae verdünnt, durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter genutscht und die klaren Filtrate im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Chf-Ae aufgenommen und wie üblich neutral gewaschen. Das neutrale Rohprodukt (1,46 g) gab aus An-Ae 798 mg XLI, Smp. 143—146°; Verarbeitung der Mutterlaugen vgl. unten.

1,354 g Präp. OS 436 wurden in genau der gleichen Art partiell acetyliert und oxidiert und gaben aus An-Ae-Pn 972 mg XLI, Smp. 141—144°.

Die Mutterlaugenrückstände aus den beiden Ansätzen wurden vereinigt (1183 mg) und an 40 g Silicagel chromatographiert. Aus den mit Be-Ae-(60:40) erhaltenen Fraktionen konnten noch 159 mg XLI vom Smp. 143—146° erhalten werden.

d,l-1- α -Carbäthoxymethyl-1 β , 4 β -dihydroxy-2 α -(2', 3'-dihydroxy-propyl)-4 β -methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4 $\beta\beta$, 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXXIII). 3,646 g α -Äthoxy-äthyl-Verbindung XXV wurden in 11 cm³ Py und 340 cm³ abs. Ae gelöst, mit 2,37 g OsO₄ in 75 cm³ Ae versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurden 350 cm³ Ae, 1090 cm³ Me und unter Kühlung auf 16° 1090 cm³ 0,25-m. (NH₄)₂SO₃-Lösung zugegeben und die Mischung noch 1 1/2 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde durch Kieselgur (Hyflo-Supercel) abgenutscht und mit Me nachgewaschen. Die Filtrate wurden im Vakuum eingengt, bis Ae und Me abdestilliert waren. Die wässrige Lösung blieb hierauf im Unterschied zu dem auf S. 693 beschriebenen Hydroxylierungsversuch 16 Std. bei 0° stehen und wurde anschliessend viermal mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die zweimal mit W gewaschenen Chf-Ae-Lösungen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (3,3 g) wurde an 95 g Silicagel chromatographiert, wobei zum Eluieren jeder Fraktion je 350 cm³ Lösungsmittel dienten. Aus den mit Be-Ae-(80:20) erhaltenen Fraktionen (490 mg) konnten insgesamt 392 mg Ausgangsmaterial, Smp. 147—150°, regeneriert werden. Die späteren, mit Ae-An-(80:20) erhaltenen Fraktionen (2,39 g) gaben aus An-Ae-Pn insgesamt 539 mg krist. Ester XXXIII, Smp. 180—183°. Aus den mit Ae-An-(60:40) erhaltenen Eluaten (182 mg) konnten noch 56 mg XXIX, Smp. 136—140°, erhalten werden.

Der krist. Ester XXXIII, Smp. 180—183°, gab aus An-Ae-Pn reines Präp. OS 421 (XXXIII) in farblosen Würfeln, Smp. 187—189°.

C ₂₅ H ₃₆ O ₉	Ber. C	62,48	H	7,55	O	29,97%
(480,54)	Gef. „	62,85	„	7,89	„	29,97% (OAB)

IR.-Spektrum vgl. Fig. 8, theoret. Teil. Der Stoff XXXIII nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-CaCO₃ in Feinsprit-Py-(9:1) keinen Wasserstoff auf.

d,l-1 α -Carbäthoxymethyl-1 β ,4 β -dihydroxy-2 α -(2'-hydroxy-3'-acetoxy-propyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4 β β ,5,6,7,8,10,10 α β -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXXV). Für die partielle Acetylierung von XXXIII dienten die Mutterlaugenprodukte der Chromatographie-Fractionen, die XXXIII geliefert hatten. 1,455 g dieser amorphen Fractionen wurden mit 650 mg Pd-CaCO₃ in 50 cm³ Py-Feinsprit-(1:9) bei 740 Torr und 25° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug dabei innerhalb von 15 Min. nur 28 cm³. Der Katalysator wurde durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgenutscht und die Filtrate im Vakuum eingedampft. 1,324 g davon wurden in 10 cm³ Be gelöst und mit 0,55 cm³ Py und 0,34 cm³ Ac₂O versetzt und 24 Std. bei 25° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 1,391 g Rohprodukt. Es wurde an 42 g Silicagel chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 150 cm³ Lösungsmittel. Die ersten drei mit Chf-Ae-(15:85) eluierbaren Fractionen (654 mg) gaben aus An-Ae-Pn 57 mg der Di-O-acetyl-Verbindung XXXIV, Smp. 178—183° (Präparat OS 429). Aus den nachfolgenden mit Chf-Ae-(15:85) erhaltenen Fractionen (555 mg) wurden 152 mg Mono-O-acetylderivat XXXV, Smp. 135—139° (Präparat OS 425) erhalten. Die späteren mit Chf-Ae-(25:75) sowie -(50:50) abgelösten Fractionen (50 mg) gaben 3 mg Blättchen, Smp. 295-300°, die nicht weiter untersucht wurden.

Mono-O-acetylderivat XXXV: Die Kristalle mit Smp. 135—139° wurden aus An-Ae-Pn umkristallisiert und gaben lange, flache Nadeln, Smp. 138—141°. Weiteres Umkristallisieren änderte den Smp. nicht mehr.

C ₂₇ H ₃₆ O ₁₀	Ber. C 62,05	H 7,33	O 30,60%
(522,57)	Gef. „ 62,10	„ 7,55	„ 30,66% (OAB)

IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: 2,93 μ (HO-Gruppe); 3,47 μ (CH); 5,66 μ (γ -Lacton); 5,73 μ (Acetyl); 5,86 μ (Esterbindung assoziiert); 9,13 μ (Ätherbindung in Ketalgruppierung).

Di-O-acetylderivat XXXIV: Die Kristalle mit Smp. 178—183° wurden zweimal aus An-Ae-Pn umkristallisiert und gaben lange, schmale Blättchen, Smp. 183—186°.

C ₂₉ H ₄₀ O ₁₁	Ber. C 61,69	H 7,14	O 31,22%
(564,61)	Gef. „ 61,99	„ 7,56	„ 31,08% (OAB)

IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: 2,93 μ (HO-Gruppe); 3,46 μ (CH); 5,63 μ (γ -Lacton); 5,73 μ (Acetyl); 5,85 μ (Esterbindung assoziiert); 9,13 μ (Ätherbindung in Ketalgruppierung).

Prüfung auf Beständigkeit gegen CrO₃: 28 mg Diacetylverbindung XXXIV, Smp. 181—184°, wurden in 1,1 cm³ Py gelöst und zu 60 mg CrO₃ in 0,6 cm³ Py gegeben. Nach 23 Std. bei 25° wurde mit Chf-Ae verdünnt und wie üblich neutral gewaschen. Das neutrale Rohprodukt (26 mg) gab aus Ae 21 mg Nadeln, Smp. 179—182°. Nach dem Umkristallisieren aus An-Ae-Pn stieg der Smp. auf 181—183°; Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ebenso.

d,l-1 α -Carbäthoxymethyl-1 β ,4 β -dihydroxy-2 α -(ω -acetoxy-acetonyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4 β β ,5,6,7,8,10,10 α β -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXXIX). 31 mg Monoacetyl-Verbindung XXXV vom Smp. 141—143° wurden in 0,8 cm³ Py gelöst und zu 60 mg CrO₃ in 0,6 cm³ Py gegeben. Nach 23 Std. bei 25° wurde mit Chf-Ae verdünnt und wie üblich neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das neutrale Rohprodukt (31 mg) gab aus Ae 15 mg Nadeln, Smp. 170—174°, die nach dem Umkristallisieren aus Ae-Pn verfilzte Nadeln vom Smp. 173—178° gaben. Die Mutterlaugen wurden an 1,8 g Silicagel chromatographiert, wobei noch 9 mg Nadeln, Smp. 170—176°, erhalten wurden, die mit dem nicht chromatographierten Produkt keine Smp.-Depression gaben. Daneben wurden noch 3 mg Kristalle, Smp. 139—142°, erhalten, die nicht weiter untersucht wurden.

C ₂₇ H ₃₆ O ₁₀	Ber. C 62,29	H 6,97	O 30,74%
(520,56)	Gef. „ 61,97	„ 7,18	„ 31,03% (OAB)

IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2,94 μ (HO-Gruppe); 3,45 μ (CH); 5,64 μ (γ -Lacton); 5,74 μ (α -Ketolacetat); 5,85 μ (Estergruppierung); 9,11 μ (Ätherbindung in Ketalgruppierung).

Der Stoff XXXIX (Präparat OS 430) reduzierte alkalische „Blautetrazolium“-Lösung momentan.

d,l-1 β -Äthoxyäthynyl-1 α ,4 β -dihydroxy-2 α -(2',3'-dihydroxypropyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXVI). 456 mg 1 β -Äthoxyäthynylverbindung XXIV, Smp. 179—181°, wurden in 1,40 cm³ Py und 45 cm³ Ae gelöst, mit 300 mg OsO₄ in 12 cm³ abs. Ae versetzt und 2½ Std. bei 25° stehengelassen, wobei ein graubrauner Niederschlag ausfiel. Es wurde mit 45 cm³ Ae, 135 cm³ Me und 135 cm³ 0,25-m. (NH₄)₂SO₃-Lösung versetzt und 1 Std. bei 25° stehengelassen. Hierauf wurde durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgenutscht, mit Me gewaschen und die klaren Filtrate im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingengt. Die so konzentrierte wässrige Lösung wurde viermal mit je ca. 80 cm³ Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Lösungen wurden zweimal mit wenig W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (450 mg) gab aus An-Ae 301 mg kurze Stäbchen, Smp. 221—223°. 234 mg der Mutterlaugenprodukte (ein Teil ging durch einen Zwischenfall verloren) wurde an 7,0 g Silicagel chromatographiert. Die mit An eluierbaren Fraktionen (137 mg) gaben noch 93 mg Kristalle, Smp. 212—216°. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Chf-Alk-(1:1) durch Zusatz von Ae kristallisiert; farblose Blättchen, Smp. 222,5—224° (Präp. OS 428). Nach 10 Tagen war der Smp. auf 215—218° gesunken.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8$	Ber. C 64,92	H 7,41	O 27,67%
(462,52)	Gef. „ 64,93	„ 7,49	„ 27,52% OAB

IR.-Spektrum vgl. Fig. 9, theoret. Teil.

d,l-1 β -Äthoxyvinyl-1 α ,4 β -dihydroxy-2 α -(2',3'-dihydroxy-propyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXX) und Mono-O-acetyl-Derivat XXXVI aus XXVI. 227 mg Glykol XXVI wurden in 2 cm³ Py gelöst, mit 18 cm³ Feinsprit verdünnt und mit 120 mg Pd-CaCO₃ bei 20° und 740 Torr hydriert. Die Gasaufnahme (10,2 cm³) war nach 5 Min. beendet. Filtration und Eindampfen gab 213 mg Hydrierungsprodukt. Aus An-Ae 178 mg Spiesse, Smp. 225—230°. Misch-Smp. mit Präparat AL 341 vom Smp. 232—237° (erhalten aus XXVII, siehe unten) ohne Smp.-Depression. Aus den Mutterlaugen wurden noch 17 mg Kristalle, Smp. 145—150°, erhalten (nicht untersucht).

30 mg von diesem Präparat vom Smp. 221—226° wurden in 5 cm³ frisch über Na dest. Dioxan gelöst, mit 0,07 cm³ Py und 2,5 cm³ einer Lösung von 0,40 cm³ Ac₂O in 24,6 cm³ Be versetzt und 26 Std. bei 25° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 31 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 26 mg Kristalle, Smp. 181—187°. Misch-Smp. mit XXXVI (Präp. AL 344, siehe unten) ohne Depression.

d,l-1 β -Äthoxyvinyl-1 α ,4 β -dihydroxy-2 α -(2',3'-dihydroxy-propyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (Isomere XXX und XXXI) aus XXVII. 890 mg *d,l*-1 β -Äthoxyvinyl-1 α ,4 β -dihydroxy-2 α -allyl-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XXVII) vom Smp. 195—200° wurden in 50 cm³ abs. Be und 1 cm³ abs Py gelöst, bei 20° mit 590 mg OsO₄ in 20 cm³ abs. Ae versetzt und 2½ Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 70 cm³ Ae verdünnt, innerhalb 10 Min. langsam 150 cm³ Me und dann 8 g Ammoniumsulfid in 150 cm³ W zugegeben und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgenutscht und das klare Filtrat im Vakuum bei 30° Badtemperatur auf ca. 150 cm³ eingengt. Die wässrige Lösung wurde mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die zweimal mit wenig W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft.

Isomeres XXX. Der Rückstand (892 mg) gab aus An-Ae 220 mg rohes XXX in Kristallen vom Smp. 220—228°. Umkristallisieren gab reines Präparat AL 341 (XXX) in Prismen, Smp. 232—236°.

$C_{25}H_{36}O_8$ (464,54) Ber. C 64,63 H 7,81% Gef. C 65,29 H 7,85% (OAB)

IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2,87 μ (HO-Gruppe); 5,65 μ (γ -Lacton); 6,02 μ (Enoläther); 9,10 μ (Ätherbindung in Ketalgruppierung).

Isomeres XXXI. Die 682 mg Mutterlaugenrückstände wurden an 20 g Silicagel chromatographiert. Aus den mit Be-Ae-(50:50) erhaltenen Fraktionen wurden insgesamt 270 mg Ausgangsmaterial XXVII zurückerhalten. Aus den mit Ae und Ae mit 10 bis 20% An eluierten Fraktionen wurden noch 25 mg Kristalle vom Smp. 232—236° erhalten. Die weiteren mit Ae-An-(70:30) eluierten Fraktionen gaben aus An-Ae 176 mg XXXI in Kristallen vom Smp. 140°/185—190° (Präp. AL 342).

$C_{25}H_{36}O_8$ (464,54) Ber. C 64,63 H 7,81% Gef. C 64,77 H 7,98% (OAB)

IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2,85 μ (HO-Gruppe); 5,64 μ (γ -Lacton); 5,82 μ (β -Hydroxyester; Verunreinigung); 6,01 μ (Enoläther); 9,05 μ (Ätherbindung in Ketalgruppierung).

Weitere mit Ae-An-(50:50) eluierte Fraktionen gaben wenig Kristalle vom Smp. 215 bis 225° (nicht untersucht).

d, l-1 β -Äthoxyvinyl-1 α ,4 β -dihydroxy-2 α -(2'-hydroxy-3'-acetoxy-propyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (Isomere XXXVI und XXXVII) aus XXX bzw. XXXI. a) *Isomeres XXXVI*. 450 mg XXX, Smp. 232—236°, wurden $\frac{1}{2}$ Std. bei 0,01 Torr und 50° getrocknet, in 5 cm³ abs. Be und 3 cm³ abs. Chf gelöst, mit 0,3 cm³ Py und 0,16 cm³ AC₂O versetzt und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung (Chf-Ae) gab 513 mg Rohprodukt. Aus An-Ae 290 mg Kristalle, Smp. 184—190°. Umkristallisieren gab reines Präp. AL 344 (XXXVI) in farblosen Nadeln, Smp. 191—193°.

$C_{27}H_{38}O_9$ (506,57) Ber. C 64,01 H 7,56% Gef. C 63,96 H 7,69% (OAB)

b) *Isomeres XXXVII*. 224 mg XXXI, Smp. 140°/185—190°, wurden analog getrocknet, in 4 cm³ abs. Be und 1 cm³ abs. Chf gelöst, mit 0,2 cm³ Py und 0,08 cm³ Ac₂O versetzt und 1 Tag bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 224 mg Rohprodukt. Aus An-Ae 70 mg Kristalle, Präparat AL 345 (XXXVII) vom Smp. 195—199°. Der Misch-Smp. mit XXXVI vom Smp. 191—193° zeigte eine starke Depression.

$C_{27}H_{38}O_9$ (506,57) Ber. C 64,01 H 7,56% Gef. C 63,92 H 7,75% (OAB)

d, l-1 β -Äthoxyvinyl-1 α ,4 β -dihydroxy-2 α -(ω -acetoxy-acetonyl)-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XL). a) *Aus XXXVI*. 120 mg XXXVI vom Smp. 191—193° wurden in 4 cm³ Py gelöst und zu 530 mg CrO₃ in 8 cm³ Py gegeben. Nach 24 Std. wurde wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt (103 mg) gab aus An-Ae 46 mg Kristalle vom Smp. 190—195°. Umkristallisieren lieferte reines XL (Präp. AL 346), Smp. 192—196°, in feinen Nadeln.

$C_{27}H_{38}O_9$ (504,56) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,26 H 7,30% (OAB)

IR.-Spektrum vgl. Fig. 10 im theoret. Teil.

b) *Aus XXXVII*. 165 mg XXXVII vom Smp. 195—199° wurden in 5 cm³ Py gelöst und zu 320 mg CrO₃ in 5 cm³ Py gegeben. Nach 24 Std. wurde wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt (157 mg) gab aus An-Ae 71 mg Kristalle vom Smp. 192—196°; nach Misch-Smp. identisch mit nach a) erhaltenem Material.

d, l-1-Formylmethyl-2 α -(ω -acetoxy-acetonyl)-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XLII) a) *Aus XL*. 120 mg β -Äthoxyvinyl-derivat XL vom Smp. 190—196° wurden mit 5 cm³ einer frisch bereiteten Lösung von 0,140 cm³ reinstem PBr₃, 0,476 cm³ abs. Py und 19,4 cm³ Methylenchlorid versetzt und 4 Std. unter N₂ bei 0° stehengelassen. Dann wurde bei 0° in eine Suspension von 3 g NaHCO₃ in 10 cm³ H₂O gegossen und mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die mit 0,6-m. H₃PO₄, 10-proz. KHCO₃-Lösung und W gewaschene Lösung gab nach Eindampfen 102 mg Roh-

produkt. Aus Chf-Ae 55 mg Kristalle vom Smp. 212–220°. Umkristallisieren gab reines Präparat AL 347 vom Smp. 218–222° (Zers.). Misch-Smp. mit dem nach b) erhaltenen Material (OS 440) ohne Depression.

b) *Aus XLI*. 150 mg α -Äthoxyvinylderivat XLI vom Smp. 146–149° wurden mit 5 cm³ einer Lösung wie bei a) versetzt und 4 Std. unter N₂ bei 25° gerührt. Aufarbeitung wie oben gab 120 mg farbloses Rohprodukt. Aus An-Ae 43 mg Blättchen, Smp. 209–213° (Braunfärbung ab 190°). Umkristallisieren aus Chf-Ae gab reines Präp. OS 440, Smp. 216–222°.

C₂₅H₃₀O₈ (458,49) Ber. C 65,49 H 6,60% Gef. C 64,95 H 6,94% (OAB)

UV.-Spektrum vgl. Fig. 2 im theoret. Teil.

d, l-1 α -Äthoxyvinyl-1 β , 4 β -dihydroxy-2 α -(*o*-acetoxy-acetonyl)-4 β -methyl-7-keto-1, 2, 3, 4, 4 α , 4 β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 α β -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (XLIV) und Nebenprodukt OS 446. 96 mg α -Acetoxy-keton XLI vom Smp. 149–151° wurden in 1,5 cm³ Dioxan gelöst, mit 0,25 cm³ W und 0,2 cm³ 2-n. H₂SO₄ versetzt und 21 Std. bei 25° stehengelassen. Dann wurde mit Chf-Ae verdünnt, mit 10-proz. KHCO₃ (dreimal) und W (zweimal) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das neutrale Reaktionsprodukt (84 mg) wurde in 0,5 cm³ Py und 0,4 cm³ Ac₂O 23 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 79 mg neutrales Rohprodukt. Aus Methylchlorid-Ae 26 mg Kristalle, Smp. 239–243°. Diese wurden noch zweimal aus Methylchlorid-Ae umkristallisiert und gaben reines Präp. OS 445 (XLIV) in sehr kleinen Drusen, Smp. 256–259°.

C₂₅H₃₂O₈ (460,52) Ber. C 65,20 H 7,01% Gef. C 65,32 H 6,96% (OAB)

UV.-Spektrum vgl. Fig. 2, theoret. Teil.

Die Mutterlaugen wurden an 1,6 g Silicagel chromatographiert und gaben noch 11 mg Kristalle (OS 446) mit Doppel-Smp. 153–155°/181–183°. Sie zeigten in Alk im UV. zwei Absorptionsmaxima bei 233 m μ , log ϵ = 4,24, und 277 m μ , log ϵ = 2,78, berechnet auf C₂₅H₃₂O₈ (460,52). Sie wurden nicht weiter untersucht.

d, l-3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-21-acetoxy-pregna-5,16-dien-18-säure-lacton-(18 \rightarrow 11) (XLV). 200 mg α , β -ungesättigter Aldehyd XLII wurden in 8,5 cm³ α -Pyrrolidon gelöst, mit 8,5 cm³ Tetrahydrofuran und 100 mg 10-proz. Pd-Kohle versetzt und bei 25° und 740 Torr hydriert. Die Gasaufnahme (9,5 cm³) kam nach 65 Min. zum Stillstand. Der Katalysator wurde durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgenutscht, das klare Filtrat mit ca. 100 cm³ Chf-Ae-(1:3) verdünnt und die Lösung sechsmal mit je 8 cm³ W ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrockneten und im Vakuum eingedampften Chf-Ae-Lösungen gaben 222 mg Rückstand (XLIII; IR.-Spektrum vgl. Fig. 12, theoret. Teil). Dieser wurde in 11 cm³ Xylol gelöst, mit 0,22 cm³ Triäthylamin und 0,11 cm³ Eisessig versetzt und 7 Std. in Stickstoff-Atmosphäre unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Chf-Ae verdünnt und mit je 8 cm³ Eis-W (zweimal), 0,5-n. Na₂CO₃ unter Zusatz von Eis (viermal), 0,6-m. H₃PO₄ unter Zusatz von Eis (fünfmal) und W (dreimal) gewaschen. Die über Na₂SO₄ getrockneten Chf-Ae-Lösungen wurden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (163 mg) wurde in 25 cm³ Be gelöst, mit 0,3 cm³ Py und 0,3 cm³ Ac₂O versetzt und 14 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit Chf-Ae verdünnt, wie oben neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (150 mg) wurde an 4,5 g Silicagel chromatographiert. Die mit Be-Ae-(80:20), -(65:35) und -(50:50) eluierten Fraktionen (64 mg) (Papierchromatogramm vgl. theoret. Teil) wurden auf 30 Bogen *Whatman*-Nr. 1-Papier (Breite 19 cm), das mit Formamid imprägniert war, chromatographiert. Als mobile Phase diente Be-Cyclohexan-(1:1). Zur Lokalisierung wurden schmale Streifen ausgeschnitten und mit „Blautetrazolium“ entwickelt. Auch gleichzeitige Chromatographie von Cortexon war brauchbar. Die Zonen mit Rf 0,25–0,30 (bzw. mit ca. der 1,2fachen Laufstrecke von Cortexon) wurden ausgeschnitten und mit Me-W-(50:50), Me-W-(130:30), Me und Chf eluiert.

Die vereinigten, im Vakuum stark eingeeengten Eluate wurden sechsmal mit je 100 cm³ Chf ausgeschüttelt und die mit je 10 cm³ 10-proz. KHCO₃-Lösung und W gewaschen und über Na₂SO₄ getrockneten Chf-Lösungen im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (8,5 mg) wurde an 0,45 g Silicagel chromatographiert. Aus den mit Be-Ae-(80:20)

und -(50:50) eluierten Fraktionen (7 mg) wurden 3,0 mg Kristalle vom Smp. 153—159° erhalten. Diese gaben beim Umkristallisieren aus An-Ae-Pn reines Präp. OS 490 (XLV) in farblosen Stäbchen, Smp. 159—161°. Papierchromatogramm und UV.-Spektrum vgl. theoret. Teil, Fig. 1 und 15.

d,l-3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-21-acetoxy-pregn-5-en-18-säure-lacton-(18 \rightarrow 11) (XLVI). 2,91 mg α , β -ungesättigtes Keton XLVI wurden in Mikroapparat in 2 cm³ Feinsprit mit 8,9 mg vorhydriertem 2-proz. Pd-CaCO₃ hydriert. Innerhalb 1 Std. wurden bei 19,1⁰ und 738 Torr 0,26 cm³ Wasserstoff aufgenommen. Dann wurde durch ein mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgenutscht und mit An nachgewaschen. Die im Vakuum eingedampften Filtrate wurden in An aufgenommen, filtriert und erneut im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (2,78 mg) gab aus An-Pn 2,18 mg Nadeln vom Smp. 203—206°. Diese wurden aus An-Ae umkristallisiert, wobei Präparat OS 499 (XLVI) in farblosen, langen Nadeln, Smp. 222—226°, erhalten wurde. IR.-Spektrum sowie Identifizierung mit authentischem Material vgl. theoret. Teil, Fig. 13.

Die amorphen Mutterlaugenprodukte und Nachbarfraktionen aus der SiO₂-Chromatographie von XLV (8,38 mg) wurden gleich hydriert und gaben nach Chromatographie an SiO₂ noch 0,92 mg XLVI vom Smp. 217—221°, die nach Mischprobe mit obigen Kristallen identisch waren.

d,l-21-O-Acetyl-corticosteron-18-säure-lacton-(18 \rightarrow 11) (XLVII)⁵⁹. 2,83 mg Ketal XLVI (Kristalle zweiter Qualität vom Smp. 217—221⁰) wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,5 cm³ W versetzt und die opake Lösung unter Stickstoff 45 Min. auf dem siedenden Dampfbad gehalten. Dann wurde abgekühlt, im Vakuum auf ca. 0,2 cm³ eingengt, mit 1 cm³ W versetzt und erneut im Vakuum eingengt. Dann wurde mit ca. 1 cm³ W verdünnt und zweimal mit Chf-Ae ausgeschüttelt, mit 10-proz. KHCO₃ (viermal) und W (dreimal) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der neutrale Rückstand (2,14 mg) wurde in 0,2 cm³ abs. Be gelöst, mit 5 mg abs. Py und 4 mg Ac₂O versetzt und 18 Std. bei 20° stehengelassen. Nach dem Verdünnen mit Chf-Ae wurde mit 0,6-m. H₃PO₄ (dreimal), 0,5-n. Na₂CO₃ (dreimal) und W (dreimal) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das neutrale Rohprodukt (2,41 mg) wurde an 168 mg Silicagel chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion diente je 1 cm³ Lösungsmittel. Aus den mit Be-Ae-(70:20), -(50:50) sowie reinem Ae erhaltenen Fraktionen wurden insgesamt 0,65 mg Kristalle erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus An-Ae-Pn unregelmässig geformte, dünne Blättchen, Smp. 203—206° (tiefschmelzende Form), gaben. Umkristallisieren aus An-Ae unter Animpfen mit der hochschmelzenden Form²⁴) lieferte Präp. OS 504 b (XLVII) in Prismen, Smp. 230—236°. Die reinsten Kristalle von XLVI (1,01 mg) wurden in der gleichen Art hydrolysiert und gaben nach Chromatographie an Silicagel noch 0,2 mg XLVII vom Smp. 235—240°.

IR.-Spektrum und Identifizierung mit authentischem Material vgl. theoret. Teil, Fig. 14.

d,l-1 α -Äthoxyvinyl-1 β ,4 β -dihydroxy-2 α -n-propyl-4 β -methyl-7-keto-1,2,3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,9,10,10 α -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbon-säure-lacton-(2 \rightarrow 4) (L) und Nebenprodukte. 2,4 g α -Äthoxyvinylderivat XXII vom Smp. 120—122° wurden in 30 cm³ Dioxan gelöst, mit 5 cm³ W und 4 cm³ 0,2-n. H₂SO₄ versetzt und 10 Tage bei ca. 20° stehengelassen. Dann wurde mit Ae verdünnt, mit W, 10-proz. KHCO₃-Lösung und W gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2,37 g) wurde an 70 g Al₂O₃ chromatographiert.

Die mit Pe-Be-Gemischen und reinem Be eluierten Fraktionen gaben 720 mg Ausgangssubstanz XXII.

Die mit Be-Ae-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (565 mg) gaben aus An-Pe 503 mg rohes L, Smp. 160—164°. Umkristallisieren lieferte reines Präp. AL 323 (L) in flachen Nadeln, Smp. 160—164°.

C ₂₃ H ₃₂ O ₅	Ber. C 71,10	H 8,30	OC ₂ H ₅ 11,59%
(388,48)	Gef. „ 71,45	„ 8,07	„ 11,81% (OAB)

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1 im theoret. Teil.

⁵⁹) Wir danken Herrn Dr. J. Schmidlin, CIBA Aktiengesellschaft, Basel, für eine bewährte Vorschrift.

Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen bis zu 50% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (320 mg) gaben aus An-Ae 110 mg Blättchen, Smp. 196—199° (Präparat AL 330, XLVIII).

$C_{23}H_{30}O_6$ (402,47)	Ber. C 68,63	H 7,51	O 23,85%
$C_{23}H_{32}O_6$ (404,48)	Ber. „ 68,27	„ 7,97	„ 23,72%
	Gef. „ 68,21	„ 7,54	„ 24,10% (OAB)

Die späteren mit Ae und Chf abgelösten Fraktionen (310 mg) gaben aus Ae-Pe noch 70 mg Prismen, Smp. 175—178° (AL 331, IL).

$C_{21}H_{30}O_6$ (378,45)	Ber. C 66,64	H 7,99	O 25,37%
$C_{21}H_{28}O_6$ (376,43)	Ber. „ 67,10	„ 7,71	„ 25,19%
	Gef. „ 67,10	„ 7,69	„ 24,06% (OAB)

Die Substanzen wurden nicht weiter untersucht.

d,l-1-Äthoxyvinyl-1 β , 4 β -dihydroxy-2 α -*n*-propyl-4*b*-methyl-7-keto-1, 2, 3, 4, 4 α , 4*b* β , 5, 6, 7, 8, 8 α , 9, 10, 10 $\alpha\beta$ -perhydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (LI). 640 mg L vom Smp. 162—164° wurden in 6 cm³ abs. Alk und 1 cm³ reinstem Py mit 200 mg 2-proz. Pd-CaCO₃ in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Nach 10 Min. setzte die Reaktion ein und war nach 1 Std. beendet. Es wurden 69 cm³ H₂ aufgenommen. Es wurde filtriert, eingedampft, in Ae aufgenommen, mit W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (640 mg) gab aus An-Ae 425 mg Präp. AL 328 (LI) in Prismen vom Smp. 158—160°.

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,77%	Gef. C 70,79	H 8,98% (OAB)
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------------

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1 im theoret. Teil.

Die Substanz aus der Mutterlauge wurde an 8 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Pe-Be-Gemischen eluierten Fraktionen (212 mg) gaben aus An-Ae noch 109 mg Kristalle LI vom Smp. 158 bis 160°.

Aus den mit Ae-Be eluierten Fraktionen wurden einige Kristalle vom Smp. 180—200° erhalten, die nicht untersucht wurden.

d,l-1-Formylmethyl-2 α -*n*-propyl-4 β -hydroxy-4*b*-methyl-7-keto-1, 2, 3, 4, 4 α , 4*b* β , 5, 6, 7, 8, 8 $\alpha\xi$, 9, 10, 10 $\alpha\beta$ -perhydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (LIV). 200 mg Ketolacton LI vom Smp. 158—160° wurden in 3 cm³ Dioxan gelöst, mit 0,5 cm³ W und 0,4 cm³ 2-*n*. H₂SO₄ versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei L gab 198 mg Rohprodukt, das an 6 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die mit Be eluierten Fraktionen (59 mg) gaben aus An-Ae 22 mg krist. LIV in feinen Nadeln vom Smp. 168—173°. Umkristallisieren aus An-Ae gab reines Präparat AL 333 (LIV), Smp. 171—174°.

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,43)	Ber. C 73,22	H 8,19%	Gef. C 73,52	H 8,31% (OAB)
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------------

Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk zeigte λ_{\max} 230 m μ , log ϵ = 3,73; 290—292 m μ , log ϵ = 1,66, ber. auf $C_{21}H_{28}O_4$ (344,43).

Die mit Ae-Be-Gemischen eluierten Fraktionen (80 mg) gaben aus An-Ae 48 mg Präp. AL 334 (LV) in Nadeln vom Smp. 186—191°.

$C_{21}H_{30}O_5$ (362,45)	Ber. C 69,58	H 8,34%	Gef. C 69,57	H 8,49% (OAB)
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------------

Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk zeigte λ_{\max} = 282,5 m μ , log ϵ = 1,43, ber. auf $C_{23}H_{32}O_5$ (388,49). Das Produkt wurde nicht weiter untersucht.

d,l-1-Formylmethyl-2 α -*n*-propyl-4 β -hydroxy-4*b*-methyl-7-äthylen-dioxy-1, 2, 3, 4, 4 α , 4*b* β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (LIII). 430 mg Lacton XXII vom Smp. 120—122° wurden in 4 cm³ trockenem, Alk-freiem Chf gelöst, unter N₂ mit der Lösung von 0,3 cm³ PBr₃ in 3 cm³ Chf und 1 cm³ abs. Py versetzt und 4 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Dann wurde bei 0° in eine Suspension von 10 g NaHCO₃ in 10 cm³ W gegossen und mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die mit 0,6-*m*. H₃PO₄, 10-proz. KHCO₃-Lösung und W gewaschene Lösung gab nach Eindampfen 360 mg Rohprodukt. Aus Chf-Ae wurden 173 mg Kristalle vom Smp. 125—140° erhalten. Mehrmaliges Umkristallisieren aus CH₂Cl₂-Ae gab reines Präp. AL 335 (LIII) in farblosen Körnern vom Smp. 162—165°.

$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47)	Ber. C 71,47	H 7,82%	Gef. C 71,19	H 7,86% (OAB)
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------------

Das UV.-Absorptionsspektrum in Alk zeigte $\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,84$; $299 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,92$, ber. auf $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47).

Die Mutterlauge sowie 350 mg analoges Material aus einem ähnlichen Versuch wurden an 20 g Silicagel chromatographiert. Die mit Pe-Be-Gemischen sowie reinem Be eluierten Fraktionen (400 mg) gaben aus Chf-Ae noch 250 mg krist. LIII.

Die mit Ae-Be-Gemischen eluierten Fraktionen (128 mg) gaben aus Methylenchlorid-Ae 63 mg Körner, Smp. 161—171°, sowie 60 mg Kristalle vom Smp. 156—159°. Zur Analyse diente das Präparat vom Smp. 161—171° (Al 337; LII).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47) Ber. C 71,47 H 7,82% Gef. C 71,41 H 7,79% (OAB)

UV.-Spektrum in Alk: $\lambda_{\max} 242 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,02$, ber. auf $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47).

IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2,75 μ (OH); 5,63 μ (γ -Lacton); 5,74 μ (Aldehyd, schwach); 6,00 μ (Enoläther); 9,10 μ (Ketal).

Die Substanz wurde nicht weiter untersucht.

d,l-1-(2',2'-Diäthoxy-äthyliden)-2 α -n-propyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10a β -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (LVI). 60 mg Aldehyd LIII vom Smp. 150 bis 160° wurden mit 2 cm³ Orthoameisensäure-äthylester, 0,5 cm³ abs. Alk und 20 mg Ammoniumchlorid in einem Glasrohr im Vakuum eingeschmolzen und 6 Tage bei 20° geschüttelt. Dann wurde von NH_4Cl abdekantiert, mit Ae verdünnt, mit verd. Sodalösung und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 3 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Be und Be-Ac-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (61 mg) gaben aus Chf-Ae 48 mg Präp. AL 339 (LVI) in farblosen Nadeln vom Smp. 92—95°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_8$ Ber. C 70,40 H 8,75 OC_2H_5 19,58%
(460,59) Gef. „ 70,08 „ 8,51 „ 22,97% (OAB)

IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2,78 μ (OH); 3,50 μ (CH); 5,66 μ (γ -Lacton); 9,0—9,4 μ aufgelöst in ca. 4 Banden (Ätherbindung).

d,l-1-Keto-2 α -(2'-hydroxy-3'-brom-propyl)-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10a β -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (LVIIIa bzw LVIIIb). 400 mg Ketolacton XXIII vom Smp. 180° wurden in 85 cm³ t-Butanol gelöst, mit der Lösung von 220 mg titriertem N-Bromsuccinimid in 15 cm³ t-Butanol und anschliessend mit 200 mg Na-Acetat-trihydrat in 0,8 cm³ W und 0,5 cm³ AcOH versetzt und 4 Std. bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum auf ca. 20 cm³ eingeeengt, mit Chf-Ae verdünnt, mit 10-proz. KHCO_3 (zweimal) und W (zweimal) bei 0° gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (580 mg) gab aus An-Ae-Pn bei 0° 112 mg Drusen, Smp. 105—114°. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus An-Ae-Pn wurden 69 mg hexagonale Blättchen, Smp. 165—168° (Präparat OS 383) erhalten. (Nach ca. 1 Monat war der Smp. auf 150—161° gesunken.) Die Mutterlaugen wurden an Silicagel chromatographiert. Die mit Be-Ae eluierbaren Fraktionen gaben noch insgesamt 78 mg Kristalle, Smp. 158—165°, die mit dem nicht chromatographierten Produkt keine Smp.-Depression gaben. Daneben wurden 43 mg Ausgangsmaterial XXIII zurückgewonnen.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{Br}$ (455,35) Ber. C 55,39 H 5,98% Gef. C 55,24 H 6,17% (OAB)

UV.-Spektrum siehe Fig. 1, theoret. Teil.

IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2,79 μ (HO-Gruppe); 3,46 μ (CH); 5,60 μ (γ -Lacton); 8,93 μ (Ätherbindung in Ketalgruppierung).

d,l-1-Keto-2 α -(2'-hydroxy-3'-jod-propyl)-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 $\alpha\alpha$, 4b β , 5, 6, 7, 8, 10, 10a β -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (LIX). 250 mg Ketolacton XXIII vom Smp. 180° wurden in 45 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,6 cm³ Wasser und darauf unter Rühren bei 20° mit 270 mg Ag-Acetat (frisch bereitet) versetzt. Dann wurden unter fortgesetztem Rühren innerhalb 30 Min. 177 mg Jod zugegeben. Anschliessend wurde 4 Std. bei 20° weiter gerührt und hierauf abgenutscht. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der

Rückstand in Chf-Ae aufgenommen und wie üblich mit 2-n. H_2SO_4 (zweimal), 10-proz. $KHCO_3$ (dreimal) und W (zweimal) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (300 mg) gab aus An-Ae zunächst 60 mg Kristalle, Smp. 206—211°, die nicht weiter untersucht wurden (LVII; OS 393). 213 mg der Mutterlauge wurden an 6 g Al_2O_3 chromatographiert. Aus den mit Be-Ae-(70:30) eluierbaren Fraktionen (50 mg) konnten 42 mg Kristalle, Smp. 132—136° (blutrote Schmelze) erhalten werden. Diese wurden zur Analyse aus An-Ae-Pn umkristallisiert, wobei der Smp. unverändert blieb. (Präparat OS 394, LIX).

$C_{21}H_{27}O_6J$ Ber. C 50,21 H 5,42 J 25,26%
(502,35) Gef. „ 50,59 „ 5,74 „ 25,23% (OAB)

UV.-Spektrum in Alk: λ_{max} 252 m μ , $\log \epsilon = 2,76$, ber. auf $C_{21}H_{27}O_6J$ (502,35).

IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2,80 μ (HO-Gruppe); 3,47 μ (CH); 5,61 μ (γ -Lacton); 9,03 μ (Ätherbindung in Ketalgruppierung).

Aus den späteren, mit Chf erhaltenen Fraktionen wurden noch insgesamt 19 mg Kristalle, Smp. 226—230°, erhalten, die mit OS 393 keine Smp.-Depression gaben und nicht weiter untersucht wurden.

$C_{21}H_{28}O_7$ Ber. C 64,30 H 7,19 O 28,54%
(392,43) Gef. „ 64,03 „ 7,34 „ 28,36% (OAB)

OS 393 war Jod-frei und zeigte im UV.-Spektrum in Alk bei ca. 295 m μ eine Schulter, $\log \epsilon = 2,19$, ber. auf $C_{21}H_{28}O_7$ (392,43).

IR.-Spektrum in KBr gepresst: 5,65 μ (γ -Lacton).

d,l-1-Keto-2 α -(4'-brom-acetonyl)-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylen-dioxy-1, 2, 3, 4, 4 α , 4 β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (LX). 59 mg Bromhydrin LVIII, Smp. 156—162° (Kristalle zweiter Qualität) wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,65 cm³ einer 2-proz. CrO_3 -Lösung in 98-proz. Eisessig versetzt; nach 1 Std. wurden weitere 0,2 cm³ der gleichen CrO_3 -Lösung zugesetzt und weitere 30 Min. stengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Chf-Ae aufgenommen, mit 2-n. H_2SO_4 (dreimal), 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung (dreimal) und W (zweimal) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das neutrale Rohprodukt (45 mg) gab aus An-Ae-Pn 29 mg feine Nadeln, Smp. 160—168° (Erweichen ab 140°). Diese wurden an 1,0 g Silicagel chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 3 cm³ Lösungsmittel. Aus den mit Be-Ae-(50:50) abgelösten Fraktionen konnten insgesamt 10 mg Kristalle, Smp. 212—216°, erhalten werden. Nach dem Umkristallisieren aus An-Pn stieg der Smp. auf 214—216° (LX, Präparat OS 385); alkalische Silberdiamminlösung wurde sofort reduziert.

$C_{21}H_{25}O_6Br$ (453,33) Ber. C 55,64 H 5,56% Gef. C 55,65 H 5,63% (OAB)

d,l-1-Keto-2 α -acetonyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylen-dioxy-1, 2, 3, 4, 4 α , 4 β , 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton-(2 \rightarrow 4) (LXI). 26 mg Bromketon LX vom Smp. 211—213° (Kristalle zweiter Qualität) wurden in 3 cm³ Essigester gelöst, mit 0,5 g mit 2-n. HCl angeätzter und gut mit W gewaschener Zn-Wolle und 0,3 cm³ Eisessig versetzt und 1½ Std. auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde abdekantiert und mit Essigester nachgewaschen. Die Essigester-Lösungen wurden je zweimal mit W, 2-n. HCl, 2-n. Na_2CO_3 und W gewaschen. Die ersten beiden Waschwasser wurden mit HNO_3 angesäuert und mit $AgNO_3$ -Lösung versetzt, wobei 8,37 mg AgBr ausfielen (ber. 10,07 mg). Die Essigester-Lösungen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (25 mg) gab aus An-Ae 12 mg Nadeln, Smp. 211—213°. Umkristallisieren aus An-Ae lieferte LXI (OS 388) in langen schmalen Blättchen vom Smp. 214—216°.

$C_{21}H_{26}O_6$ (374,42) Ber. C 67,36 H 7,00% Gef. C 67,27 H 7,19% (OAB)

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1, theoret. Teil.

Die Analysen wurden teils im Mikrolabor (Leitung E. Thommen) der Organisch-chemischen Anstalt, Basel, (OAB), teils im Mikrolabor (Leitung Dr. H. Gysel) der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, (Gy) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird über eine weitere Synthese des Lactons XLVII und seines Mono-ketals XLVI berichtet. Die Überführung des Lactons XLVII in Aldosteron wurde bereits früher beschrieben.

Für die Synthese von XLVII wurde folgender Weg benützt: Durch Allylierung des β -Ketoesters V wurde das Gemisch der zwei an C-2 epimeren Derivate XII und XIII erhalten, das bisher weder kristallisierte noch getrennt wurde. Um daraus das Hydroxyketolacton XVIII zu erhalten, welches ein Derivat des Isomeren XII mit 2α -ständiger Allylgruppe darstellt, wurde das Gemisch von XII und XIII zunächst mit NaBH_4 reduziert und anschliessend energisch mit KOH verseift. Nach Ansäuern liess sich das Hydroxylacton XVIII in Kristallen fassen. Durch die Lactonbildung ist der räumliche Bau an C-2 und an C-4 sichergestellt. XVIII liess sich mit CrO_3 in Pyridin in das Ketolacton XXIII überführen.

XXIII konnte noch auf einem andern Wege hergestellt werden: Durch Reaktion des Ketons I mit beschränkten Mengen von Allylchlorid in Gegenwart von K-t-Butylat gelang es, neben kleinen Mengen Diallylderivat IV das gesuchte II zu erhalten. Dieses ging durch Reaktion mit Formaldehyd in Gegenwart von K_2CO_3 in ein Gemisch über, aus dem der primäre Alkohol VI in Kristallen isoliert werden konnte. Bei Dehydrierung mit CrO_3 lieferte er das Ketolacton XXIII, wodurch sein räumlicher Bau bewiesen ist.

XXIII gab bei der Umsetzung mit BrMg- oder Li-Äthoxyacetylen die zwei isomeren krist. Acetylen-carbinole XXIV bzw. XXV. Von diesen liess sich nur XXIV partiell in der Acetylen-gruppe hydrieren und durch anschliessende Hydroxylierung in die zwei isomeren Dirole XXX und XXXI überführen.

Das Isomere XXV (Hauptprodukt) wurde zuerst hydroxyliert, wobei nur ein Isomeres, XXIX, isoliert wurde. Partielle Hydrierung zu XXXII, partielle Acetylierung zu XXXVIII und anschliessend Dehydrierung mit CrO_3 lieferte XLI. Aus diesem wurde durch Behandlung mit PBr_3 in Pyridin der ungesättigte Aldehyd XLII gewonnen. Derselbe Stoff liess sich auch auf analogem Weg aus dem Isomeren XXIV erhalten.

Der ungesättigte Aldehyd XLII wurde hydriert und der rohe gesättigte Aldehyd XLIII mit Triäthylaminacetat oder -benzoat cyclisiert, wobei in schlechter Ausbeute das α, β -ungesättigte Keton XLV entstand. Letzteres gab bei der partiellen Hydrierung das gesuchte Lacton XLVI, das sich mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat als identisch erwies. Saure Hydrolyse lieferte das Lacton XLVII, das ebenfalls mit einem authentischen Präparat identisch war, und das in optisch aktiver Form durch Abbau von Aldosteron gewonnen worden war. Die weitere Umformung, sowohl des optisch aktiven als auch des racemischen Lacton XLVII, in *d*- bzw. *l*-Aldosteron ist schon früher beschrieben worden.