

95. Synthese von 18-Carboxy-steroiden¹⁾.

Über Steroide, 146. Mitteilung²⁾

von K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland und A. Wettstein.

(14. III. 57.)

Das von *Sarett* u. Mitarb.³⁾ beschriebene *d,l*- Δ^{8a} -1-Oxo-4 β -hydroxy-4 β -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (I) stellt, wie wir zeigen konnten⁴⁾, ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Synthese von Aldosteron dar, besitzt es doch bereits vier Asymmetriezentren, welche in ihrer gegenseitigen Anordnung derjenigen dieses Nebennierenrinden-Hormons entsprechen. Wir haben uns bemüht, auch auf anderen Wegen vom Hydroxyketon I zum Aldosteron zu gelangen; so wurde kürzlich über die *Michael*-Addition von Methylvinylketon an geeignete Derivate von I berichtet²⁾, die vorerst zu tricyclischen Verbindungen mit der für Aldosteron charakteristischen Cyclohemiacetal-Struktur führte.

Im folgenden werden weitere Versuche zum stereospezifischen Aufbau von Aldosteron aus dem Hydroxyketon I beschrieben. Insbesondere gelang die Einführung des Asymmetriezentrums am Kohlenstoffatom 2 auf neuartige Weise nach dem „Geminal-Prinzip“. Darunter verstehen wir die Substitution mit zwei gleichen Substituenten⁵⁾, von denen der β -ständige anschliessend mit der ebenfalls β -ständigen 4-Hydroxylgruppe verbunden wird. Dadurch wird das neue Asymmetriezentrum in vollständig stereoselektiver Weise gebildet. Der α -ständige Substituent soll dann zur Bildung des Rings D und gegebenenfalls zum Aufbau der Seitenkette verwendet werden.

Bei der Alkylierung des Hydroxyketons I mit Allyljodid in Gegenwart von Kalium-*t*-butylat entstand in ausgezeichneter Ausbeute das 2,2-Diallylketon IIa⁶⁾, aus welchem durch Ketalspaltung das Diallyl-diketone IIIa erhalten wurde (s. Schema 2). Zur Verbindung des β -ständigen Allylrestes mit der 4 β -Hydroxylgruppe war nun eine oxydative Umwandlung der Allyldoppelbindungen notwendig.

¹⁾ IV. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe, Mitt. III dieser Reihe s. ²⁾.

²⁾ 145. Mitteilung: A. Wettstein, K. Heusler, H. Ueberwasser & P. Wieland, *Helv.* **40**, 323 (1957).

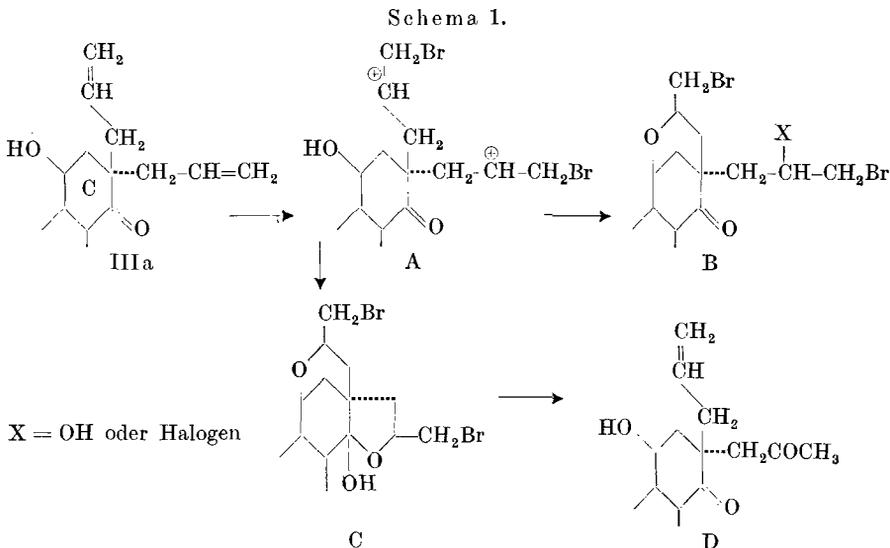
³⁾ G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).

⁴⁾ J. Schmidlin, G. Anner, J. R. Billeter & A. Wettstein, *Experientia* **11**, 365 (1955).

⁵⁾ Die Anregung zur Verwendung dieses Synthesepinzips verdanken wir Herrn Dr. A. Eschenmoser (ETH., Zürich).

⁶⁾ Bei den in dieser Mitteilung beschriebenen Verbindungen handelt es sich durchwegs um Racemate. In den Formelbildern sind nur die der natürlichen Konfiguration der Steroide entsprechenden Enantiomeren dargestellt.

Zuerst wurde die Einwirkung von unterhalogeniger Säure und von Halogen auf Verbindung IIIa untersucht. Wegen der relativen Lage der 4 β -Hydroxylgruppe und des 2 β -Allylrestes erwarten wir, dass das bei der Anlagerung von Br⁺ auftretende Kation A (s. Schema 1) mit der genannten Hydroxylgruppe zu einem Bromäther B reagieren würde⁷⁾; diese Reaktion sollte gegenüber der Umsetzung mit dem Hydroxyl- bzw. Bromid-Ion des Reagens zum Bromhydrin bzw. Dibromid bevorzugt sein. Das Keton IIIa verbrauchte glatt 2 Mol unterbromige Säure und lieferte ein Dibromid, welches im



IR.-Spektrum im CO-Gebiet aber nur die α, β -ungesättigte Keto-Gruppe zeigte. Dasselbe Produkt entstand in mässiger Ausbeute aus IIIa auch durch Einwirkung von Brom und anschliessende milde Behandlung mit Zink und Essigsäure. Analyse und IR.-Spektrum waren in Übereinstimmung mit der Formel C, gemäss welcher durch anschliessende Oxydation und Entbromierung mit Zink eine Verbindung vom Typ D erhalten werden sollte. Überraschenderweise kommt aber dem Bromierungsprodukt von IIIa nicht die Formel C, sondern die Struktur Vb zu. Das Grundgerüst konnte bei der aus IIIa durch Einwirkung von Jod und Silberacetat in feuchtem Eisessig⁸⁾ erhaltenen Dijodverbindung Vc eindeutig bewiesen werden; sie liess sich nämlich in das Monoacetat Vd überführen, welches mit Zink und

⁷⁾ Vgl. z. B. die Bildung von Brompikrotoxinin aus Pikrotoxinin (*R. W. H. O'Donnell, A. Robertson & J. C. Harland, J. chem. Soc. 1939, 1261; H. Conroy, J. Amer. chem. Soc. 74, 491 (1952)*).

⁸⁾ Vgl. z. B. *L. B. Barkley, M. W. Farrar, W. S. Knowles, H. Raffelson & Q. E. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 76, 5014 (1954)*.

Essigsäure unter Bedingungen, welche Vc und Vb zum Diallyldiketon IIIa reduzierten, das Diallylacetat IIIb lieferte. Dieses war auch durch direkte Acetylierung von IIIa erhalten worden. Andererseits lieferte die Behandlung des Acetats IIIb mit Jod und Silberacetat ein Dijodhydrin-acetat, welches mit dem aus dem Hydroxy-jodhydrin Vc bereiteten Acetat Vd identisch war. Schliesslich wurde aus IIIa mit t-Butylhypochlorit die Dichlorverbindung Va hergestellt. Wegen der analogen Herstellungsweise und der äusserst ähnlichen IR.-Spektren, der genannten Überführungen und des Fehlens der freien 1-Ketogruppe teilen wir den Verbindungen Va–c dasselbe pentacyclische Grundgerüst V⁹⁾ mit einer freien 4 β -Hydroxylgruppe zu.

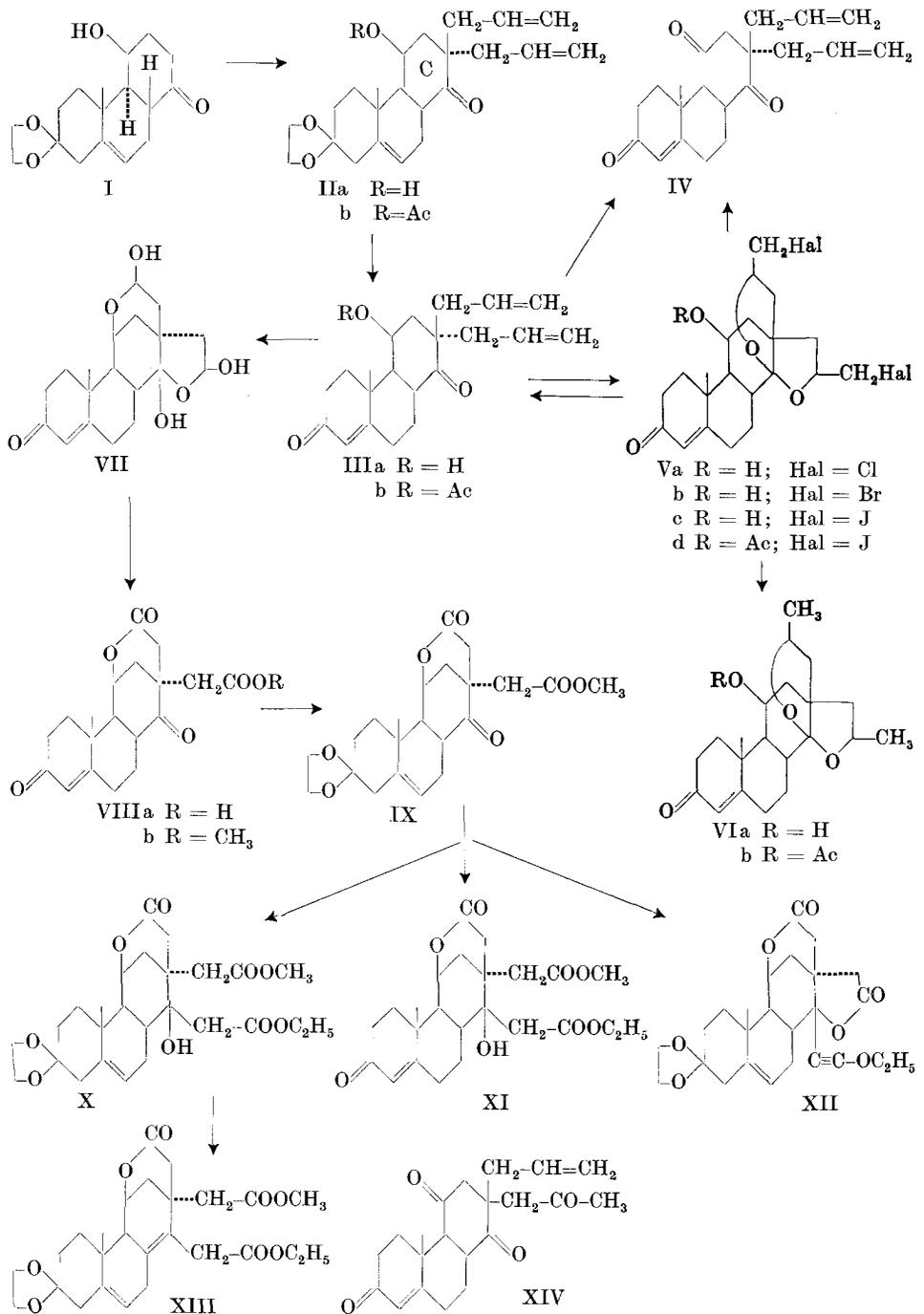
Eine reaktionsmässige Selektion zwischen α - und β -ständigem Allylrest war also auf der Halogenhydrinstufe nicht möglich. Wir versuchten deshalb aus den Halogenhydrinen die 2,2-Diacetylverbindungen¹⁰⁾ zu bereiten. Das Dijodhydrin Vc wurde mit Lithiumaluminiumhydrid entjodet und darauf das gleichzeitig entstandene Allylcarbinol im Ring A mit Mangandioxyd zum α , β -ungesättigten Keton zurückoxydiert. Das erhaltene Produkt VIa wurde zu VIb acetyliert; dieses erwies sich aber wegen der grossen Beständigkeit seiner Ketalgruppe in wässriger, schwefelsäurehaltiger Essigsäure gegen Chromsäure als resistent. Die direkte Oxydation des Jodhydrins Vc (mit freier 4 β -Hydroxylgruppe) und anschliessende Reduktion mit Zink und Essigsäure führte zu einem Gemisch, aus dem neben zwei isomeren 2-Allyl-2-acetylketonen der vermutlichen Formel XIV das Diallyl-triketon IV isoliert wurde, so dass also auch hier die Öffnung des Ketals nur in geringem Masse eingetreten war. IV liess sich auch durch direkte Oxydation des Hydroxyketons IIIa gewinnen.

In der Folge wurde nun der oxydative Abbau beider Allylreste zu Acetaldehyd- bzw. Essigsäure-Resten untersucht. Bei der Einwirkung von Ozon im Überschuss auf das Diallylketon IIIa entstand in mässiger Ausbeute eine Verbindung, deren IR.-Spektrum starke Hydroxylbanden und im CO-Gebiet nur die Bande des ungesättigten Ketons zeigte. Es muss ihr die von einem Dialdehyd abgeleitete cyclische Hemiacetalstruktur VII zugeschrieben werden. VII liess sich denn auch mit Chromatlösung zu einer Lactonsäure VIIIA oxydieren. Die Säure VIIIA liefert mit Diazomethan den Methyl ester VIIIb, in dem sich die α , β -ungesättigte Ketogruppe durch Ketalisierung zu IX schützen liess. Wurde nun das Ketal IX mit Äthoxyacetylen-

⁹⁾ Der Grund für die Bevorzugung des Ketals V gegenüber dem Äther C mag darin liegen, dass der Ring C im Diallylketon IIIa weitgehend in der Wannenform vorliegt und dass deshalb die gegenseitige Lage der Allyl- und Hydroxylgruppe eine Kondensation erschwert; andererseits zeigt die Ketogruppe in 1-Stellung eine ausgesprochene Neigung zur intramolekularen Ketalisierung (vgl. ²⁾) und die weiter unten beschriebenen Verbindungen VII, XXVII und XXX).

¹⁰⁾ Über eine einfache Herstellung dieser Verbindungen und ihre Umwandlung in 18-oxygenierte Steroide wird in einer folgenden Mitteilung berichtet werden.

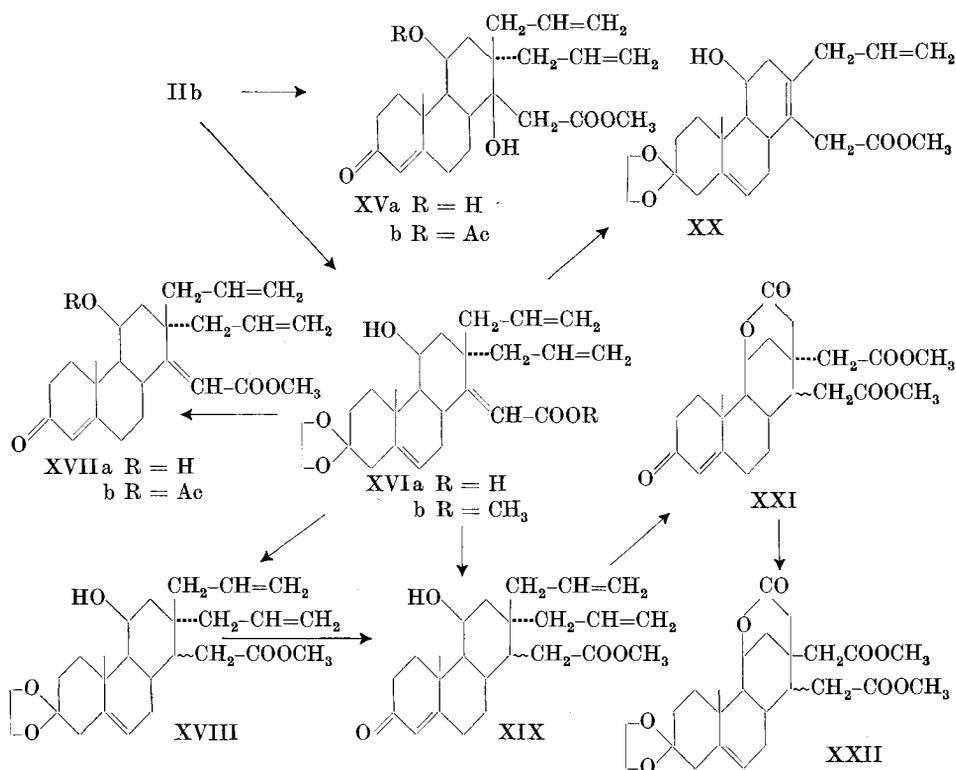
Schema 2.



magnesiumjodid¹¹⁾ umgesetzt und das Rohprodukt mit Schwefelsäure in Tetrahydro-furan^{11b)} behandelt, so konnten wir aus dem erhaltenen Gemisch neben dem Hydroxyester X mit unveränderter Ketalgruppe auch den daraus durch Ketalsspaltung entstandenen Hydroxyester XI isolieren. Ausserdem erhielten wir ein nicht umgelagertes Äthoxyacetylen-Anlagerungsprodukt, dem auf Grund des IR.-Spektrums (Banden des Acetylen, 5- und 6-Ring-Lactons) die Formel XII zu kommen dürfte. Leider gelang es aber nicht, aus dem Hydroxyester X einen α, β -ungesättigten Ester zu bereiten, dessen konjugierte Doppelbindung nach bekannten Methoden^{11b)} hätte reduziert werden können. Mit Thionylchlorid in Pyridin entstand nämlich nur der β, γ -ungesättigte Ester XIII¹²⁾. Die Ausbeuten dieser Reaktionsreihe waren recht unbefriedigend.

Im weiteren wurde versucht, die Umwandlungen an der 1-Keto-Gruppe vor dem Abbau der Allylgruppen vorzunehmen (vgl. Schema 3).

Schema 3.

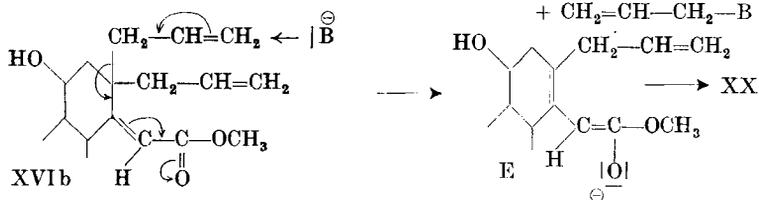


¹¹⁾ Vgl. a: J. F. Arens & D. A. van Dorp, Nature **160**, 189 (1947); b: G. E. Arth, G. I. Poos, R. M. Lukes, F. M. Robinson, W. F. Johns, M. Feuer & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1715 (1954), sowie c: Anm. ⁴⁾.

¹²⁾ Vgl. K. W. Rosenmund & H. Herzberg, Chem. Ber. **87**, 1878 (1954).

Die Reaktion des Diallyl-acetoxy-ketons IIb mit Lithium und *t*-Butylacetat¹³), anschliessende Verseifung der Estergruppen, Ketal-spaltung und Behandlung mit Diazomethan lieferte, allerdings in schlechter Ausbeute, den Hydroxyester XVa, in dem die 4 β -Hydroxylgruppe acetyliert werden konnte (\rightarrow XVb). Der Umsatz von IIb mit Äthoxyacetylenmagnesiumjodid, Umlagerung mit Säure und alkalische Verseifung ergaben die α, β -ungesättigte Säure XVIa. Die freie Säure wurde mit Kalium und Isopropanol in flüssigem Ammoniak¹¹) reduziert und das Rohprodukt mit Diazomethan verestert. Man erhielt den gesättigten Ester XVIII, aus welchem durch Ketal-spaltung das Keton XIX bereitete wurde; über die Konfiguration am Kohlenstoffatom 1 kann auch hier nichts Sicheres ausgesagt werden. Einen überraschenden Verlauf nahm die mit Kalium in Ammoniak durchgeführte Reduktion des aus der Säure XVIa bereiteten Methyl-esters XVIb. Das Reaktionsprodukt XX zeigte zwar ebenfalls keine Absorption im UV. mehr, hatte aber, nach den Analysenresultaten zu schliessen, eine Allylgruppe verloren. Der Reaktionsablauf dieser „Reduktion“ lässt sich nach Schema 4 erklären, wobei unter Fragmentierung¹⁴) ein Propenderivat abgespalten wird. Letztere Verbindung wurde allerdings nicht nachgewiesen. Der Unterschied in der Reaktionsweise des Esters und der Säure ist durchaus verständlich, verhindert doch das aus der Säure entstehende Carboxylat-Ion die Ausbildung des Anions vom Typus E.

Schema 4.



Der Abbau beider Allylreste mit Ozon schien prinzipiell sowohl am Hydroxyester XVa als auch an dem durch Ketal-spaltung aus XVIb erhaltenen α, β -ungesättigten Ester XVIIa und seinem Acetat XVIIb oder am gesättigten Ester XIX möglich. Vorversuche zeigten aber, dass sich praktisch nur der gesättigte Ester XIX für den Ozonabbau eignete. Aus dem rohen Ozonisierungsprodukt erhielten wir nach Oxydation und Veresterung in geringer Menge das Diester-lacton XXI.

¹³) Vgl. C. R. Hauser & H. Puterbaugh, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2972 (1951). Wurde die Reaktion am freien Diallylketon IIa vorgenommen, so entstand überraschenderweise nur das Acetat IIb, welches auch aus IIa mit Pyridin und Essigsäureanhydrid gewonnen werden konnte.

¹⁴) Vgl. C. A. Grob, Experientia **13**, 126 (1957).

Es konnte nur in schlechter Ausbeute zu XXII ketalisiert werden. Versuche, aus diesem Diester durch *Dieckmann*-Kondensation zu einem Ätiosäurederivat zu gelangen, lieferten aber keine eindeutigen Resultate, und so wurde diese Untersuchungsreihe ebenfalls abgebrochen.

Im Unterschied zu den bisher beschriebenen Versuchen zur gleichzeitigen Abwandlung beider Allylreste gewannen wir bei Verwendung äquimolekularer Mengen Ozon zur Ozonisierung des Ketons IIIa, nach der üblichen Oxydation des Rohprodukts mit Chromat, in recht guter Ausbeute eine kristallisierte Verbindung, welche sich als das 2 α -Allyl-lacton XXV erwies (vgl. Schema 5). Dieser Verbindung, welche offensichtlich aus dem Aldehyd-hemiacetal XXIII entstanden war, darf wegen des Lactonringes eindeutig die angegebene stereochemische Struktur zugeordnet werden; sie schien uns für weitere Umwandlungen besonders geeignet, obwohl hier das eingangs definierte „Geminal-Prinzip“ nicht in seiner ursprünglich geplanten Form angewandt wurde. Aus den Mutterlaugen von XXV konnte in geringer Menge ein cyclischer Enoläther XXIV isoliert werden, der aus dem Hemiacetal XXIII durch Wasserabspaltung entstanden war und sich so der weiteren Oxydation entzogen hatte.

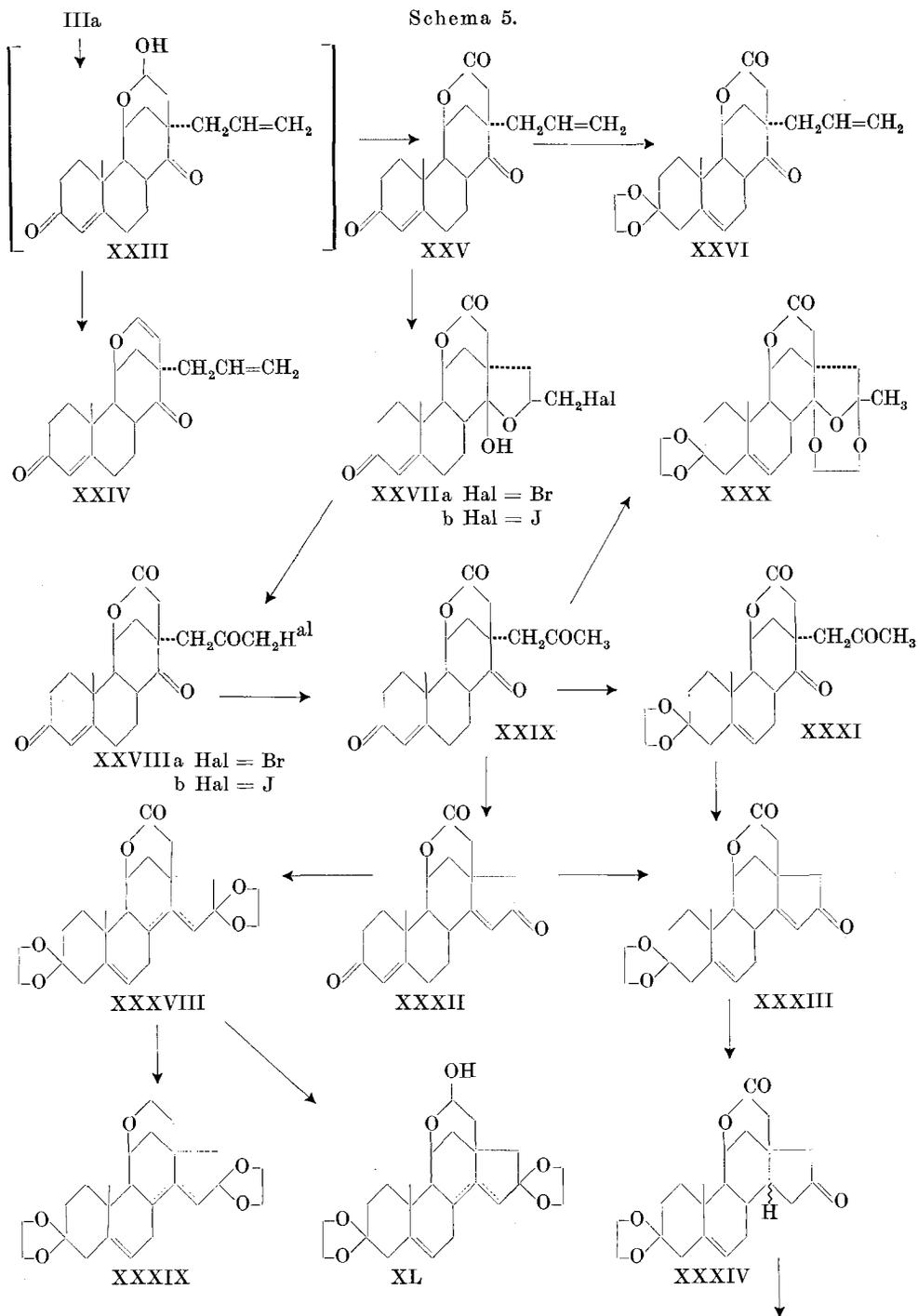
Durch Anlagerung von unterbromiger Säure an XXV entstand ein Bromhydrin, dem wegen Fehlens der freien 1-Ketogruppe (IR.) die cyclische Struktur XXVIIa zukommen muss. Aus diesem liess sich nun durch Oxydation mit Chromsäure leicht das Bromketon XXVIIIa herstellen, welches (entweder direkt oder nach Umsetzung mit Kaliumjodid zum Jodketon XXVIIIb) mit Zink und Essigsäure zum Methylketon XXIX reduziert werden konnte. Noch bessere Ausbeuten lieferte die Umwandlung des Allyl-lactons XXV mit Jod und Silberacetat⁸) oder N-Jodsuccinimid¹⁵) in das Jodhydrin-hemiketal XXVIIb, mit anschliessender Oxydation zum Jodketon XXVIIIb und Reduktion mit Cr^{II}-Chlorid¹⁶) zum Methylketon XXIX. Dieses wurde so aus XXV in einer Ausbeute von ca. 60% der Theorie erhalten.

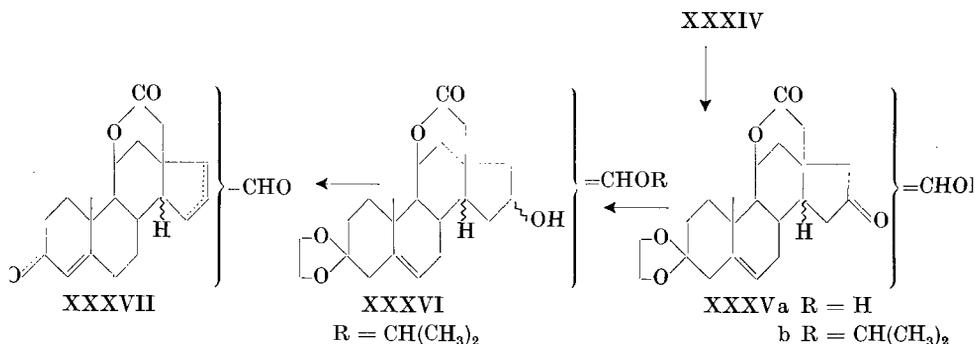
Im Methylketon XXIX lag nun eine Verbindung vor, in der der 2 α -Acetonyl-Rest im Prinzip entweder zum Aufbau der Seitenkette (Kohlenstoffatome 17, 20 und 21 der Steroide) oder zum Ringschluss unter Bildung des Rings D (C-Atome 15, 16 und 17) verwendbar sein sollte. Im ersteren Falle wäre es nötig, vor Umsetzung der 1-Ketogruppe die beiden andern Ketogruppen zu schützen. Schon bei Ketalisierungsversuchen am Allyl-lacton XXV (mit Methyl-äthyl-dioxolan

¹⁵) Vgl. *C. Djerassi & C. T. Lenk*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3493 (1953); **76**, 1722 (1954). Unseres Wissens ist Jodsuccinimid bisher nicht zur Herstellung von Jodhydrinen verwendet worden.

¹⁶) *P. L. Julian, W. Cole, A. Magnani & E. W. Meyer*, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 1728 (1945).

Schema 5.





und p-Toluolsulfosäure) beobachteten wir, dass die 1-Ketogruppe schwer ketalisierbar ist, war doch dort nur das 7-Monoketal XXVI entstanden. Unter analogen Bedingungen lieferte nun das Methylketon XXIX ebenfalls nur das 7-Monoketal XXXI. Wurde die Ketalisierung von XXIX energischer mit Äthylenglykol und p-Toluolsulfosäure durchgeführt, so erhielten wir ein Produkt (vermutlich ein Isomerengemisch), dessen Analyse zwar auf ein Diketal stimmte, welches aber im IR.-Spektrum im CO-Gebiet nur eine Lacton-Bande zeigte. Es dürfte ihm wahrscheinlich die Struktur XXX zukommen. Die Abwesenheit einer freien 1-Ketogruppe machte aber dieses Produkt für einen weiteren Aufbau unbrauchbar.

Die Cyclisierung¹⁷⁾ von XXIX bzw. seines Monoketals XXXI bereitete zunächst ebenfalls Schwierigkeiten, da sie offenbar durch das aus der Lacton-Gruppe mit Alkali entstehende Carboxylat-Ion verhindert wurde. Schliesslich gelang der Ringschluss mit butanolfreiem Kalium-t-butylat in abs. Benzol¹⁸⁾, wobei das Lacton des *d,l*-4¹⁴-3,16-Dioxo-11 β -hydroxy-18-carboxy-androstadiens (XXXII) bzw. sein 3-Ketal XXXIII entstand¹⁹⁾. Das Diketone XXXII konnte durch selektive Ketalisierung der α, β -ungesättigten Ketogruppe im Ring A ebenfalls in XXXIII übergeführt werden. Da bei der Absättigung der 14,15-Doppelbindung von XXXIII ein neues Asymmetriezentrum eingeführt wird, waren theoretisch zwei stereoisomere Hydrierungsprodukte zu erwarten. Bei der katalytischen Hydrierung entstand aber in etwa 90-proz. Ausbeute das einheitliche Produkt XXXIV. Dieselbe Verbindung wurde, allerdings in geringer Menge, bei der Reduktion von XXXIII mit Lithium und flüssigem Ammoniak er-

¹⁷⁾ Ein analoger Ringschluss ist z. B. von *Sarett* und Mitarb. in der 2 β -Methylreihe beschrieben worden. (*L. H. Sarett, W. F. Johns, R. E. Beyler, R. M. Lukes, G. I. Poos & G. E. Arth, J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2112 (1953).)

¹⁸⁾ Vgl. *W. J. Rosenfelder & D. Ginsburg, J. chem. Soc.* **1954**, 2955.

¹⁹⁾ Daneben entstand in geringer Menge eine mit dem Ausgangsstoff isomere, hydroxylfreie Verbindung, welche ausser der Lacton- und α, β -ungesättigten Lactongruppe keine CO-Gruppen enthält.

halten, so dass XXXIV vermutlich das thermodynamisch stabilere Reduktionsprodukt darstellt²⁰).

Zur Abklärung der Stereochemie am Kohlenstoffatom 14 durch Vergleich mit einem natürlichen Steroid schien es uns am zweckmässigsten, einen Substituenten in die 17-Stellung einzuführen und den Lacton-Ring abzubauen. Wir berichten im folgenden noch über einige Vorversuche in dieser Richtung, die jedoch bisher zu keinem endgültigen Resultat geführt haben. Das Keton XXXIV wurde mit Ameisensäureester kondensiert und die erhaltene Hydroxymethylen-Verbindung XXXVa mit Isopropyljodid zum Isopropyläther XXXVb veräthert²¹). In letzterem wurde die 16-Ketogruppe mit Natriumborhydrid reduziert. Im so gewonnenen Carbinol XXXVI gelang es aber nicht, die Enoläthergruppe unter Erhaltung des Ketals selektiv zu spalten. Unter der Einwirkung von Säure entstand ausschliesslich der α , β -ungesättigte Aldehyd XXXVII²²)²³). Die bisherigen Versuche liessen ferner keinen Schluss zu, ob der neue Substituent in den Verbindungen XXXV bis XXXVII sich in 15- oder 17-Stellung befindet.

Bei der Ketalisierung des doppelt ungesättigten 3,16-Diketons XXXII entstand neben dem Monoketal XXXIII in geringer Menge auch das Diketal XXXVIII. An dieser Verbindung wurden einige Versuche zur Umwandlung des Lactonringes durchgeführt mit dem Ziel, eine 18,18a-Doppelbindung einzuführen, welche dann oxydativ zur 18-Aldehydgruppe abgebaut werden sollte. Bei Vorversuchen zur partiellen Reduktion der Lactongruppe zum Hemiacetal wurde in schlechter Ausbeute zwar eine Verbindung isoliert, welcher die Formel XL zukommen dürfte; die Umwandlung in den cyclischen Enoläther (vgl. XXIII \rightarrow XXIV) erfolgte jedoch nicht spontan. Bei der Reduktion von XXXVIII mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid entstand ein Diol, welches mit Tosylchlorid in Pyridin (über ein 18a-Tosylat?) ein unscharf schmelzendes Produkt lieferte, in dem der cyclische Äther XXXIX vorzuliegen scheint.

Die in dieser Mitteilung beschriebenen Versuche zeigen, dass es auch auf dem vorliegenden, einfachen Wege gelingt, aus dem tricyclischen Keton I zu sterisch einheitlichen tetracyclischen Verbindungen zu gelangen. Diese enthalten ausserdem funktionelle Gruppen, welche eine Umwandlung in Verbindungen vom Typus des Aldosteron möglich erscheinen lassen.

²⁰) Über den sterischen Verlauf der Hydrierung von Δ^{14} -16-Ketonen ist bisher wenig bekannt geworden. Eine ausführliche Diskussion dieser Hydrierungsreaktion wird in anderem Zusammenhang in einer späteren Mitteilung dieser Reihe erfolgen.

²¹) Vgl. *W. S. Johnson & H. Posvik*, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1361 (1947).

²²) Diese Reaktionsfolge ist z. B. von *P. Seifert & H. Schinz*, *Helv.* **34**, 728 (1951), zur Herstellung α , β -ungesättigter Terpenaldehyde und in der Steroidreihe von *J. Fajkos & F. Šorm*, *Coll. czech. chem. Comm.* **19**, 766 (1954), verwendet worden.

²³) Eine Spaltung war auch mit Thionylchlorid oder Phosphortribromid in Pyridin (vgl. ⁴)) nicht möglich.

Experimenteller Teil²⁴⁾.

Δ^{8a} -1-Oxo-2,2-diallyl-4 β -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 α z, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (IIa): Zu einer Suspension von 30 g Δ^{8a} -1-Oxo-4 β -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 α z, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (I) in 300 cm³ Dioxan gab man unter Ausschluss von Feuchtigkeit die Hälfte einer aus 9,6 g Kalium und 288 cm³ t-Butanol bereiteten Butylat-Lösung. Dann liess man unter Rühren und Einleiten von trockenem Stickstoff innert 15 Min. 15 cm³ Allyljodid zutropfen, gab nach 1 Std. die zweite Hälfte der Butylat-Lösung zu und tropfte weitere 15 cm³ Allyljodid ein. Dann wurde das Reaktionsgemisch langsam erwärmt, bis die Innentemperatur auf 65° gestiegen war, und schliesslich noch 3 Std. weiter gerührt, wobei die Temperatur langsam wieder auf 25° sank. Das Gemisch wurde mit 600 cm³ Benzol verdünnt, durch Supercel abgesaugt und der Rückstand gut mit Benzol nachgespült. Das Filtrat wurde mit 100 cm³ Wasser, dem etwas Natriumthiosulfat zugesetzt war, gewaschen, getrocknet und im Vakuum unter Stickstoff eingedampft. Man erhielt 37,2 g eines hellbraunen Öls, welches nach Zusatz von einem Gemisch von Äther und Petroläther vollständig durchkristallisierte.

Eine Probe des rohen Diallylketals IIa wurde noch zweimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert und schmolz dann bei 98,5–99,5°.

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,79 H 8,53%

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,76 μ (OH); 5,87 μ (CO); 6,08 μ und 10,87 μ (Allyl-Doppelbindungen); 9,11 μ (Ketal).

In präparativen Ansätzen wurde das rohe IIa direkt weiterverarbeitet.

Acetylierung von IIa zu IIb: 5,0 g Diallylketal IIa wurden in 25 cm³ Essigsäureanhydrid und 25 cm³ abs. Pyridin 12 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit 200 cm³ Benzol verdünnt und das überschüssige Anhydrid durch Zugabe von 50 cm³ Methanol zerstört. Nach 1 Std. wurde die Benzollösung mit Wasser, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Petroläther oder Hexan erhielten wir 5,0 g des Acetats IIb vom Smp. 80–84°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Petroläther umkristallisiert; sie schmolz dann bei 87–89,5°.

$C_{25}H_{34}O_5$ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,59 H 8,38%

Δ^8 -1,7-Dioxo-2,2-diallyl-4 β -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-4 α z, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (IIIa): 37,2 g rohes Diallylketal IIa wurden in 600 cm³ Aceton unter Erwärmen gelöst, mit 30 cm³ konz. Salzsäure versetzt und 25 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann goss man das Reaktionsgemisch in eine Lösung von 42 g krist. Natriumacetat in 210 cm³ Wasser und entfernte das Aceton durch Einengen im Vakuum. Dabei schied sich das Reaktionsprodukt in Kristallen ab. Man saugte ab, wusch mit Wasser nach und befreite die Kristalle durch Waschen mit wenig kaltem Äther und Äther-Hexan-Gemisch von schmierigen Anteilen. Das im Vakuum und Hochvakuum getrocknete Keton IIIa (27,4 g) schmolz bei 148–150°. Zur Analyse wurde noch aus Methanol und aus Äther umkristallisiert; Smp. 152–153°. Vor der Analyse wurde die Substanz kurz geschmolzen.

$C_{21}H_{26}O_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,30 H 8,64%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 240 m μ ($\epsilon = 15400$). IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,76 μ (OH); 5,87 μ (CO); 5,96 μ und 6,16 μ (α, β -unges. CO); 6,08 μ und 10,87 μ (Allyl-Doppelbindungen).

Acetylierung von IIIa zu IIIb: 300 mg IIIa wurden wie oben angegeben mit 2,5 cm³ Essigsäureanhydrid und 2,5 cm³ abs. Pyridin acetyliert. Das Rohprodukt (343 mg) kristallisierte beim Befeuchten mit Äther-Hexan-Gemisch vollständig. Smp. 93–96°.

²⁴⁾ Die Smp. sind im Kupferblock oder im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* double-beam-Instrument, Modell 21, aufgenommen.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert. Das reine Acetat IIIb schmolz bei 97—99°.

$C_{23}H_{30}O_4$ (370,47) Ber. C 74,56 H 8,16% Gef. C 74,32 H 8,33%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 238 m μ ($\epsilon = 15450$). IR.-Spektrum in Methylenechlorid: 5,76 μ und 8,16 μ (Acetat); 5,87 μ (CO); 5,97 μ und 6,16 μ (α, β -unges. CO); 6,09 μ und 10,87 μ (Allyl-Doppelbindungen).

Δ^8 -1,4,7-Trioxo-2,2-diallyl-4b β -methyl-4a α ,10a β -dodecahydro-phenanthren (IV): 3,3 g Diallylketon IIIa, gelöst in 50 cm³ Eisessig, versetzte man bei 20—30° mit einer Lösung von 1,5 g Chromsäureanhydrid in 2 cm³ Wasser und 30 cm³ Eisessig. Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Rühren bei 20—25° gab man 50 cm³ Methanol zu und entfernte nach 1 Std. die Lösungsmittel durch Eindampfen im Vakuum. Man versetzte den Rückstand mit verd. Kochsalzlösung und extrahierte mit einem Gemisch von Benzol und Äther. Die organische Schicht wurde mit Wasser und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Aus dem öligen Rohprodukt kristallisierten bei Zugabe von Äther 2,05 g gelbliches Triketon IV mit Smp. 94—95°.

$C_{21}H_{26}O_3$ (326,42) Ber. C 77,27 H 8,03% Gef. C 76,95 H 8,03%

Anlagerung von unterchloriger Säure an IIIa zu Va: 1 g IIIa, gelöst in 20 cm³ t-Butanol und 2 cm³ Eisessig, versetzte man mit 0,5 g fein zerriebenem Natriumacetat und dann bei 5—10° mit einer vorgekühlten Lösung von 1 cm³ t-Butylhypochlorit in 3 cm³ t-Butanol, 1 cm³ Eisessig und 3 cm³ Wasser. Unter allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur stand das Reaktionsgemisch über Nacht. Dann wurde mit Benzol und Wasser verdünnt, die organische Schicht abgetrennt und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Einengen kristallisierten 660 mg Dichlorhydrin-ketal Va, welches, aus Benzol umgelöst, bei 237° ohne Zersetzung schmolz.

$C_{21}H_{28}O_4Cl_2$ Ber. C 60,72 H 6,80 Cl 17,07%
(415,35) Gef. „ 61,00 „ 6,80 „ 17,29%

IR.-Spektrum in Methylenechlorid: Banden bei 2,78 μ (OH); 5,98 μ und 6,17 μ (α, β -unges. Keton).

Anlagerung von unterbromiger Säure an IIIa zu Vb: 3,14 g Δ^8 -1,7-Dioxo-2,2-diallyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-4a α ,10a β -dodecahydro-phenanthren (IIIa) wurden in einer Mischung von 5 cm³ Eisessig und 50 cm³ t-Butanol unter schwachem Erwärmen gelöst und auf 25° abgekühlt. Dann gab man eine Lösung von 1,65 g N-Bromacetamid (80-proz.) und 1,65 g Natriumacetat in 10 cm³ Wasser zu. Die Temperatur stieg dabei auf 30,5°, und bereits nach 10 Min. war keine unterbromige Säure mehr nachweisbar. Man setzte nochmals 1,65 g N-Bromacetamid mit 1,65 g Natriumacetat in 10 cm³ Wasser zu. Nach einem anfänglichen Temperaturanstieg auf ca. 34° kühlte sich das Reaktionsgemisch wieder ab und nach 2 Std. war die unterbromige Säure verbraucht. Das teilweise schon während der Reaktion auskristallisierte Reaktionsprodukt wurde durch vorsichtige Zugabe von 50 cm³ Wasser vollständig ausgefällt, dann abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 2,9 g Dibromhydrin-ketal Vb. Eine Probe wurde aus Methylenechlorid-Äther-Gemisch umkristallisiert und schmolz dann i. V. bei 218,5—219° (Zers.).

$C_{21}H_{28}O_4Br_2$ Ber. C 50,02 H 5,60 Br 31,70%
(504,27) Gef. „ 49,74 „ 5,67 „ 32,02%

IR.-Spektrum in Chloroform: Banden bei 2,76 μ (OH); 5,98 μ und 6,16 μ (α, β -unges. Keton).

Bromierung von IIIa: Zu einer Lösung von 330 mg Diallylketon IIIa in 5 cm³ Chloroform und 0,5 cm³ Pyridin wurden bei 0° innert 30 Min. 4,75 cm³ einer Bromlösung in Chloroform (enthaltend 0,422 mMol/cm³) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurden zur gelben Reaktionslösung ca. 5 g aktivierter Zinkstaub²⁵⁾ und 10 cm³ Eisessig zugesetzt.

²⁵⁾ 100 g Zinkstaub wurden 5 Min. mit 100 cm³ eiskalter 2-n. Schwefelsäure bei 0° gerührt, dann wurde mit Wasser verdünnt, abdekantiert, 10mal mit Wasser und 6mal mit Aceton gewaschen, abdekantiert und unter Aceton aufbewahrt. Vor Gebrauch wurde das Aceton durch Eisessig verdrängt.

anschliessend rührte man 10 Min. unter Eiskühlung weiter. Dann saugte man vom Zink ab, wusch den Rückstand mit Chloroform nach und befreite das Filtrat durch Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung von Essigsäure. Die anschliessend mit Wasser gewaschene Chloroformlösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand kristallisierte bei Zusatz von Methanol, und durch Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel konnten 50 mg reines Dibromhydrin-ketal vom Smp. 214,5–216° i. V. isoliert werden, welches mit der oben beschriebenen Verbindung Vb keine Smp.-Depression gab.

Anlagerung von unterjodiger Säure an IIIa zu Vc: 3,3 g des Diallylketons IIIa wurden in 100 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,5 cm³ Wasser und 3,7 g Silberacetat versetzt. Dann fügte man unter Rühren innert 30 Min. 5,17 g pulv. Jod in kleinen Portionen zu, wobei Silberjodid abgeschieden wurde. Nach beendeter Zugabe wurde noch weitere 2 Std. gerührt, dann vom Niederschlag abgesaugt und mit ca. 40 cm³ Eisessig nachgewaschen. Das Filtrat liess man unter starkem Rühren in 660 cm³ Wasser eintropfen; nach 2 Std. wurde der körnige Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd getrocknet. Man erhielt 5,31 g rohes, farbloses Dijodhydrin-ketal Vc. Aus dem Filtrat schied sich beim Stehen noch eine kleine Menge Vc ab. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol erhielten wir 3,33 g reines Vc vom Smp. 181,5–182,5° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe aus Aceton und aus Methanol umkristallisiert. Smp. 183–184° (Zers.).

C ₂₁ H ₂₈ O ₄ J ₂	Ber. C 42,16	H 4,72	J 42,43%
(598,27)	Gef. „ 42,36	„ 5,08	„ 42,39%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 242 m μ ($\epsilon = 17100$). IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,74 μ (OH); 5,97 μ und 6,15 μ (α, β -unges. Keton).

Acetylierung von Vc zu Vd: 1,5 g Jodhydrin Vc wurden in 10 cm³ Pyridin und 5 cm³ Essigsäureanhydrid 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde mit 50 cm³ Benzol verdünnt und 5,0 cm³ Methanol zugesetzt. Nach 1 Std. wurde das Reaktionsgemisch mit Äther verdünnt, mit n. Schwefelsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die Äther-Benzol-Lösung wurde getrocknet und im Vakuum bei Raumtemperatur eingedampft. Der Rückstand (1,7 g) kristallisierte beim Verreiben mit Äther vollständig. Eine Probe wurde dreimal aus Äther umkristallisiert und schmolz dann bei 135–138° (Zers.).

C ₂₃ H ₃₀ O ₅ J ₂	Ber. C 43,14	H 4,72	J 39,64%
(640,31)	Gef. „ 43,31	„ 4,66	„ 39,84%

UV.-Spektrum: Maximum bei 239 m μ ($\epsilon = 17150$). IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 5,75 μ und 8,10 μ (Acetat); 5,97 μ und 6,16 μ (α, β -unges. Keton).

Herstellung des Dijodhydrin-ketal-acetats Vd aus IIIb: 2,0 g Diallylacetat IIIb wurden in 50 cm³ Eisessig und 0,5 cm³ Wasser mit 1,90 g Silberacetat und 2,72 g Jod wie oben angegeben jodiert. Der mit Wasser gewaschene Rückstand wurde in Äther-Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther verrieben. Man erhielt 3,30 g des kristallisierten Acetats Vd, welches nach IR.-Spektrum mit dem aus Vc erhaltenen Acetat identisch war.

Reduktion von Vd zum Diallylacetat IIIb: 1,497 g rohes, kristallisiertes Dijodhydrin-ketal-acetat Vd wurden in 50 cm³ Eisessig gelöst und mit ca. 10 g aktiviertem²⁵⁾ Zinkstaub zuerst 30 Min. bei Raumtemperatur, dann 30 Min. bei 60° gerührt. Dann filtrierte man ab, wusch mit ca. 15 cm³ Aceton nach und goss das Filtrat in 150 cm³ Wasser. Die wässrige Lösung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes (850 mg) aus Aceton-Äther erhielten wir eine erste Fraktion von 250 mg vom Smp. 94–96°, welche sich nach Misch-Smp. mit dem Diallylacetat IIIb als identisch erwiesen.

Reduktion von Vd mit Lithiumaluminiumhydrid und Oxydation mit Mangandioxyd zu VIa: 18 g Lithiumaluminiumhydrid wurden mit 500 cm³ abs. Tetrahydrofuran unter Stickstoff kurz erwärmt und wieder abgekühlt. Nungab man unter Rühren 17,9 g festes, trockenes Dijodhydrin-ketal-acetat Vd zu, spülte mit 100 cm³ Tetrahydrofuran nach und kochte das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss. Danach wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch langsame Zugabe von Essigester zerstört. Nach Zugabe von weiteren 800 cm³ Essigester und gesättigter wässriger Natriumsulfat-Lösung konnte der gebildete Schlamm in nutschbarer, körniger Form zusammengeballt und durch Absaugen und Nachwaschen mit Essigester die organische Lösung klar abgetrennt werden. Daraus entfernte man das Tetrahydrofuran durch Einengen auf das halbe Volumen, wusch die Essigesterlösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat und verd. Natriumthiosulfat-Lösung, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel im Vakuum ab. Es blieben 9,8 g farbloser, jodfreier Schaum zurück, der im UV. keine Absorption zeigte und welchen man, gelöst in einer Mischung von 50 cm³ Essigester und 120 cm³ Chloroform, unter Rühren und Mahlen mit 100 cm³ Glaskugeln (Durchmesser 6 mm) mit 60 g aktivem Braunstein oxydierte. Nach 20stündigem Rühren bei 20—23° zeigte das Rohprodukt bei 241 m μ eine Extinktion von 6500, nach erneuter 16stündiger Behandlung 8650. Aus dem in üblicher Weise gewonnenen Rohprodukt isolierte man durch Kristallisation aus Äther 4,3 g reines Keton VIa mit dem Smp. 171—173°. $\epsilon = 15900$ bei 241 m μ und IR.-Banden (gelöst in Methylenchlorid) bei 2,75 μ und 2,90 μ (OH); bei 5,98 μ und 6,17 μ (α, β -unges. Keton).

C₂₁H₃₀O₄ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,94 H 8,66%

Zur Reacetylierung der freien Hydroxylgruppe wurden 4,2 g VIa in 100 cm³ Pyridin und 50 cm³ Essigsäureanhydrid 5 Std. auf 80° erwärmt und das Acetylierungsgemisch im Vakuum stark eingengt. Den öligen Rückstand löste man in Essigester und schüttelte die Lösung mit eiskalter 1,5-n. Phosphorsäure und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus und trocknete mit Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieben 4,4 g rohe Acetylverbindung VIb zurück, welche erst nach Chromatographie an Aluminiumoxyd aus Äther kristallisierte. Smp. 136°. Das IR.-Spektrum (CH₂Cl₂) zeigte keine OH-Banden, dagegen solche bei 5,76 μ (Ester); 5,97 μ und 6,16 μ (α, β -unges. Keton); 8,10 μ (Acetyl).

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,25 H 8,29%

Oxydation des Di-jodhydrins Vc mit Chromtrioxyd und anschließende Behandlung der Reaktionsprodukte mit Zink in Eisessig: Zu einer Suspension von 6,4 g rohem, feuchtem Jodhydrin Vc in 100 cm³ Eisessig gaben wir unter Rühren eine Lösung von 3 g Chromtrioxyd in 2 cm³ Wasser und 65 cm³ Eisessig. Dabei stieg die Temperatur auf 33°. Nach 15-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur, Zugabe von 5 cm³ Methanol und weiterem einstündigem Rühren wurde vorsichtig auf eine Lösung von 180 g Pottasche in 1 l Wasser gegossen und anschließend mehrmals mit Benzol extrahiert. Den Rückstand der mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und bei 50° Badtemperatur im Vakuum eingedampften Benzollösungen lösten wir in 500 cm³ Eisessig und versetzten bei 60—65° unter Rühren mit 10 Löffelchen aktiviertem Zinkstaub. Nach 20 Min. wurde abgekühlt, durch Celit filtriert und mit Eisessig nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir an 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität II). Aus den ersten Benzolfractionen wurde das 1^a-1,4,7-Trioxo-2,2-diallyl-4 β -methyl-4 $\alpha, 10\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (IV) isoliert, das mit dem durch Oxydation von IIIa erhaltenen Präparat nach Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum und UV.-Spektrum ($\epsilon_{237 \text{ m}\mu} = 15800$) identisch war.

C₂₁H₂₆O₃ (326,42) Ber. C 77,27 H 8,03% Gef. C 77,16 H 8,03%

Mit den späteren Benzolfractionen und Benzol-Äthergemischen wurden die beiden isomeren Methylketone XIV vom Smp. 99,5—102,5° und 127,5—130° eluiert. Beide zeigten

im IR. (Lösungsmittel: Methylenchlorid) folgende charakteristische Banden: 5,82 μ (Sechsringketon + Methylketon); 5,95 μ und 6,15 μ (Δ^8 -7-Keton); 6,07 μ (Allyldoppelbindung (als Schulter)) und 8,60 μ bzw. 8,55 μ (Methylketon). Im Fingerprintgebiet unterschieden sie sich deutlich.

$C_{21}H_{26}O_4$ Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,30 H 7,81% $\epsilon_{237} = 15600$
(342,42) Gef. „ 73,82 „ 7,85% $\epsilon_{237} = 16150$

Lacton des Δ^8 -1,7-Dioxo-2,2-di-carboxymethyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-4 $\alpha\alpha$,10a β -dodecahydro-phenanthrens (VIIIa) über den Dialdehyd VII: 10 g Δ^8 -1,7-Dioxo-2,2-diallyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-4 $\alpha\alpha$,10a β -dodecahydro-phenanthren (IIIa) wurden in 400 cm³ Essigester und 150 cm³ Methanol gelöst und unter starkem Rühren bei –65° bis –75° während 90 Min. mit einem Sauerstoffstrom behandelt, welcher pro Min. etwa 0,8 Millimol Ozon einführte. Danach wurde einige Min. lang Stickstoff durchgeblasen und dann eine Mischung von 200 cm³ Methanol und 100 cm³ Wasser zugegeben, unmittelbar gefolgt von etwa 100 g mit verdünnter Essigsäure aktiviertem, in Alkohol angeteigtem Zinkstaub und 40 cm³ Eisessig. Man entfernte die äussere Kühlung und gab 10 Min. später weitere 40 cm³ Eisessig zu. Sobald die Temperatur auf –10° gestiegen war, dekantierte man vom unverbrauchten Zink ab, wusch mit Essigester nach und verdünnte die organische Lösung mit 500 cm³ Benzol. Durch mehrfaches Ausschütteln mit je 200 cm³ gesättigter Sodalösung entfernte man die sauren Anteile. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel erhielt man 15 g nahezu farbloses, viskoses Öl, aus welchem beim Anrühren mit Äther 3,4 g des als Di-hemiacetal vorliegenden Dialdehyds VII in farblosen Kristallen erhalten wurden, welche nach dem Umlösen aus Chloroform/Methanol-Gemisch bei 178° unter Gasentwicklung schmolzen und welche im IR.-Spektrum neben sehr starken Hydroxylbanden bei 2,82/2,92 μ nur eine Ketobande bei 5,96 μ zeigten.

$C_{19}H_{26}O_6$ (350,40) Ber. C 65,12 H 7,48% Gef. C 64,95 H 7,64%

Eine Lösung von 7,5 g des oben beschriebenen rohen (nicht kristallisierten) Dialdehyds in 60 cm³ Eisessig und 165 cm³ thiophenfreiem Benzol wurde mit 100 cm³ 8-proz. Natriumdichromat-Lösung in Eisessig etwa 14 Std. bei Raumtemperatur oxydiert. Man zerstörte danach den Chromatüberschuss durch Methanol und nahm das Oxydationsgemisch in Benzol/Essigester-Gemisch auf. Nach dem Ausschütteln der Chromsalze durch verdünnte Kochsalzlösung extrahierte man die neu gebildeten Säuren durch Ausschütteln mit halbgesättigter Sodalösung, säuerte die vereinigte Sodalösung mittels 5-n. Schwefelsäure an und schüttelte die schwefelsaure Lösung mit Chloroform aus. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformauszüge erhielt man durch Kristallisation des Rückstandes aus Methanol-Chloroform-Gemisch 3,8 g Lactoncarbonsäure VIIIa in farblosen Kristallen, welche bei 286° unter Zersetzung schmolzen. Die Säure wies bei 237 m μ ein Absorptionsmaximum ($\epsilon = 15900$) auf; im IR. (Nujol) zeigte sie Banden bei 2,90 μ (OH frei, schwach); 3,21 μ (OH assoz.); 5,75 μ (δ -Lacton); 5,82 μ (Keton); 6,01 μ (COOH); 6,06 μ und 6,20 μ (unges. CO).

$C_{19}H_{22}O_6$ (346,37) Ber. C 65,88 H 6,40 Gef. C 65,42 H 6,67%

Durch Rühren von 500 mg Säure VIIIa in 40 cm³ Methanol und 20 cm³ Dioxan und Zugabe von 20 cm³ ätherischer Diazomethan-Lösung erhielt man nach üblichem Aufarbeiten den Methyl ester VIIIb, welcher aus Methanol in farblosen, Kristall-Methanol enthaltenden Kristallen vom Smp. 132° abgeschieden wurde.

$C_{20}H_{24}O_6$ (360,39) Ber. C 66,65 H 6,71% Gef. C 66,56 H 6,61%

Lacton des Δ^8 -1-Oxo-2 α -carbomethoxymethyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$,10a β -dodecahydro-phenanthrens (IX): Aus einer Lösung von 8,82 g des Methyl esters VIIIb in 750 cm³ Benzol und 190 cm³ Methyl-äthyl-dioxolan wurden durch eine Kolonne 70 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Dann liessen wir etwas abkühlen, versetzten mit 500 mg p-Toluolsulfosäure und 20 cm³ Benzol und erhitzen wieder zum Sieden. Innert 4½ Std. wurden darauf 285 cm³ Lösungsmittel abdestilliert, worauf der Kolbeninhalt abgekühlt, mit Benzol verdünnt und auf

100 cm³ gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen wurde. Nach erneutem Ausschütteln der wässrig alkalischen Lösung mit Benzol, Waschen der Benzollösungen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen, chromatographierten wir den Rückstand an 200 g Aluminiumoxyd (Aktivität II). Aus den Benzolfractionen wurden nach Umkristallisieren aus Benzol-Äther 6 g Ketal IX vom Smp. 210—212° erhalten. Das analysenreine Präparat schmolz bei 220,5—223°.

C₂₂H₂₈O₇ (404,44) Ber. C 65,33 H 6,98% Gef. C 65,07 H 6,86%

Umsetzung des Lactons des $\Delta^{8a,1}$ -Oxo-2 α -carbomethoxymethyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-7-äthylendioxy-4a α ,10a β -dodecahydro-phenanthrens (IX) mit Äthoxyacetylen: Zu einer aus 720 mg Magnesium und 3,6 g Äthylbromid bereiteten Lösung von Äthylmagnesiumbromid in 20 cm³ Äther gaben wir unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 3,1 g Äthoxyacetylen in 15 cm³ Äther. Nach 15 Min. Rühren bei Zimmertemperatur wurde mit 20 cm³ Benzol verdünnt und weitere 15 Min. gerührt. Anschliessend gaben wir unter Kühlung mit Eis-Kochsalz eine warme Lösung von 6 g des Ketals IX in 120 cm³ Benzol zu und liessen 4 Std. bei Zimmertemperatur rühren. Nach Versetzen mit 20 cm³ gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser und zweimaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit Äther wurden die organischen Lösungen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in Benzol filtrierten wir durch 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) unter Verwendung von 350 cm³ Benzol zum Nachwaschen, worauf der Rückstand des eingedampften Filtrates (6 g) in 50 cm³ Tetrahydro-furan gelöst und unter Umschwenken mit 3 cm³ 10-proz. Schwefelsäure in Wasser versetzt wurde. Nach dreistündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur und Zugabe einer Lösung von 2 g Natriumacetat in Wasser engten wir die Reaktionslösung am Wasserstrahlvakuum weitgehend ein. Darauf wurde mit Benzol versetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 180 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) erhielten wir aus den ersten Benzoleluaten die Acetylenverbindung XII (520 mg), die nach Umlösen aus Benzol-Äther bei 231—235° schmolz. Die letzten Reste Feuchtigkeit (siehe IR.-Spektrum) liessen sich durch Trocknen nicht entfernen, da bei höheren Temperaturen Zersetzung eintrat.

C₂₅H₃₀O₇ (442,49) Ber. C 67,85 H 6,83% Gef. C 67,19 H 7,05%

In Methylenechlorid gelöst, zeigte die Substanz im IR. folgende Banden: 2,73 μ , 6,19 μ (H₂O); 4,41 μ (C \equiv C — O); 5,56 μ (γ -Lacton); 5,74 μ (δ -Lacton).

Die späteren Benzol- und die Äther-Eluate lieferten das Ketal X (850 mg) vom Smp. 143,5—145,5°.

C₂₆H₃₆O₉ (492,55) Ber. C 63,40 H 7,37% Gef. C 63,53 H 7,52%

Das in Methylenechloridlösung aufgenommene Spektrum zeigte neben einer Hydroxybande bei 2,95 μ in der Carbonylregion nur eine intensive Bande bei 5,80 μ .

Mit Essigester wurde schliesslich das ungesättigte Keton XI eluiert, das aus Benzol-Äther umkristallisiert bei 179,5—181,5° schmolz (360 mg). $\epsilon_{238\text{ m}\mu} = 16900$.

C₂₄H₃₂O₈ (448,50) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,37 H 7,16%

IR.-Spektrum in Methylenechlorid: 2,91 μ (OH); 5,76 μ (δ -Lacton + Ester); 5,96 μ und 6,14 μ (unges. Keton).

Lacton des $\Delta^{1,10a;8a}$ -1-Carbäthoxymethyl-2 α -carbomethoxymethyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-7-äthylendioxy-4a α -decahydro-phenanthrens (XIII): Eine Lösung von 800 mg Ketal X in 8 cm³ abs. Pyridin wurde bei 8—10° unter Rühren im Stickstoffstrom mit einer Mischung von 4 cm³ Thionylchlorid und 12,5 cm³ abs. Pyridin versetzt. Nach 10 Min. gossen wir auf Eis und 5 g Natriumhydrogencarbonat in 50 cm³ Wasser und extrahierten zuerst mit Benzol-Petroläther-Gemisch und dann mit reinem Petroläther. Die mit Wasser gewaschenen, getrockneten

und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen hinterliessen einen öligen Rückstand, der an 24 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wurde. Aus den Benzol- und Benzol-Äther-Eluaten erhielten wir 370 mg des Wasserabspaltungsproduktes XIII, das nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol-Äther bei 138,5–139,5° schmolz.

$C_{26}H_{34}O_8$ (474,53) Ber. C 65,80 H 7,22% Gef. C 65,52 H 6,97%

In der Carbonylregion des in Methylenchlorid aufgenommenen IR.-Spektrums war nur eine intensive Bande bei $5,80\mu$ vorhanden.

Δ^8 -1,4 β -Dihydroxy-1-carbomethoxy methyl-2,2-diallyl-4 $\beta\beta$ -methyl-7-oxo-4 $\alpha\alpha$,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XVa): Zu einer Mischung von 6,6 g Lithiumamid und 75 cm³ Ammoniak gaben wir unter Rühren und Kühlung mit Aceton-Trockeneis im Stickstoffstrom eine Lösung von 31 g t-Butylacetat in 30 cm³ Äther. Nach 10 Min. wurde mit einer Lösung von 7,7 g der Diallylverbindung IIb in 70 cm³ Äther versetzt, das Kältebad weggenommen und so lange weitergerührt, bis das Reaktionsgemisch infolge des abgedampften Ammoniaks zähflüssig war. 6 Std. später gaben wir 250 cm³ gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung unter Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung zu und extrahierten dreimal mit Äther. Zur Abtrennung gebildeter β -Ketoester wurde so oft mit eiskalter n. Natronlauge ausgeschüttelt, bis beim Ansäuern der letzteren keine Trübung mehr entstand. Die Lösung des Rückstandes der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen in 15 cm³ Petroläther chromatographierten wir darauf an 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität II), wobei durch Eluieren mit Petroläther 2,94 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden konnten. In den anschliessenden, durch Äther mit 5% Methanol eluierten Fraktionen befanden sich 3,24 g eines gelben Öls, das mit 35 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge 3/4 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht wurde. Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser extrahierten wir dreimal mit Äther und schüttelten die ätherischen Lösungen noch einmal mit n. Natronlauge und zweimal mit Wasser aus. Aus dem Rückstand der getrockneten und eingedampften organischen Lösungen (2,3 g) konnten durch Ketalspaltung 1,46 g der Diallylverbindung IIIa erhalten werden.

Die oben erhaltenen alkalisch wässrigen Lösungen wurden mit 25 cm³ konz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen (850 mg) kochten wir mit 20 cm³ Aceton und 1 cm³ konz. Salzsäure 30 Min. unter Rückfluss. Nach Zugabe von 1,5 g Natriumacetat in 10 cm³ Wasser, Abdampfen des Acetons im Vakuum und Zugabe von 50 cm³ gesättigter Kochsalzlösung wurde dreimal mit Äther extrahiert. Zu den mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösungen gaben wir unter Kühlung mit Eis-Kochsalz ätherisches Diazomethan. 10 Min. später wurde mit Eisessig versetzt und die Reaktionslösung nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (720 mg) chromatographierten wir an 25 g Aluminiumoxyd (Aktivität II). In den mit Benzol eluierten Fraktionen befand sich der β -Hydroxyester XVa, der nach Umlösen aus Aceton-Äther-Petroläther bei 212–215,5° schmolz.

$C_{24}H_{34}O_5$ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,31 H 8,42%

Das in Nujol aufgenommene IR.-Spektrum zeigte neben einer OH-Bande bei $2,93\mu$ im Carbonylgebiet folgende Banden: $5,74\mu$ (Ester); $6,04\mu$ und $6,15\mu$ (unges. Keton).

Das in üblicher Weise bereitete Acetat XVb schmolz nach Umlösen aus Aceton-Äther-Petroläther bei 170–172°.

$C_{26}H_{36}O_6$ (444,55) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,49 H 8,44%

Δ^{8a} -1-Carboxymethylen-2,2-diallyl-4 β -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XVIa): Zu einer aus 5 g Magnesium und 25 g Äthylbromid hergestellten Lösung von Äthylmagnesiumbromid in 150 cm³ Äther gaben wir im Stickstoffstrom unter Kühlung mit Eis-Kochsalz eine Lösung von 20 g Äthoxyacetylen in 100 cm³ Äther. Dann wurde das Kältebad weggenommen, 15 Min.

bei Zimmertemperatur gerührt, mit 130 cm³ Benzol versetzt, weitere 5 Min. gerührt, und schliesslich mit einer Lösung von 39,5 g der Diallylverbindung IIb in 175 cm³ Benzol versetzt. Nach 4 Std. liessen wir unter Kühlung mit Eis-Kochsalz 150 cm³ einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung und dann Wasser zutropfen und schüttelten anschliessend die wässrige Phase noch zweimal mit Benzol aus, worauf die mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum auf ca. 200 cm³ eingedampften organischen Lösungen durch 200 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert wurden. Nachdem mit 6 l Benzol nachgewaschen worden war, dampften wir das Filtrat im Vakuum ein und liessen den Rückstand mit einer Mischung von 330 cm³ Tetrahydro-furan und 19,5 cm³ 10-proz. wässriger Schwefelsäure 3 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde eine wässrige Lösung von 8 g Natriumacetat zugegeben, im Vakuum weitgehend eingedampft, mit 1,5 l einer 7-proz. Lösung von Pottasche in 50-proz. Methanol versetzt und 20 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum auf die Hälfte und Verdünnen mit Wasser extrahierten wir dreimal mit Äther, worauf die ätherischen Lösungen zweimal mit 100 cm³ n. Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft wurden²⁶). Die vereinigten alkalisch wässrigen Lösungen versetzten wir zunächst mit 75 cm³ konz. Salzsäure und dann mit 4-n. Natriumdihydrogenphosphat-Lösung bis zur lackmussauren Reaktion. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Äther, Waschen der ätherischen Lösungen mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen und Einengen auf ein kleines Volumen kristallisierten 13,5 g der Säure XVIa vom Smp. 193—195,5°. $\epsilon_{230\text{ m}\mu} = 10900$.

$C_{25}H_{34}O_5$ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,31 H 8,30%

Die Mutterlauge (20 g) wurde mit Diazomethan verestert, worauf nach Chromatographie an Aluminiumoxyd (Aktivität II) neben uneinheitlichen Kristallisaten 2 g des Esters XVIIb vom Smp. 158—164° gewonnen werden konnten, der sich mit einem durch Veresterung der kristallinen Säure XVIa erhaltenen Präparat XVIIb vom Smp. 160—162° nach Misch-Smp. als identisch erwies. $\epsilon_{232\text{ m}\mu} = 12700$.

$C_{26}H_{36}O_5$ (428,55) Ber. C 72,86 H 8,47% Gef. C 72,83 H 8,44%

Δ^8 -1-Carbomethoxymethylen-2,2-diallyl-4 β -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-7-oxo-4 α ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XVIIa): Eine Lösung von 100 mg des Ketals XVIIb und 20 mg p-Toluolsulfosäure in 5 cm³ Aceton wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und mehrmaligem Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Äther schmolz das erhaltene Keton XVIIa bei 163—165°. $\epsilon_{238\text{ m}\mu} = 28200$.

$C_{24}H_{32}O_4$ (384,50) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,69 H 8,39%

Acetat XVIIb: Eine Lösung von 500 mg des Ketons XVIIa in einer Mischung von 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Essigsäureanhydrid wurde 16 Std. auf 80—90° erwärmt und dann 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum, Lösen des Rückstandes in Benzol, Waschen der Benzollösung mit 2-n. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen verblieb ein kristalliner Rückstand, dessen Lösung in Benzol zur Entfärbung durch 2 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert wurde. Das so erhaltene Acetat XVIIb schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 158—163°. $\epsilon_{236\text{ m}\mu} = 29800$.

$C_{26}H_{34}O_5$ (426,53) Ber. C 73,21 H 8,04% Gef. C 72,98 H 8,05%

IR.-Spektrum in Methylchlorid: 5,76 μ und 8,12 μ (Acetat); 5,82 μ (unges. Ester); 5,97 μ und 6,15 μ (unges. Keton).

Δ^1 :^{8a}-1-Carbomethoxymethyl-2-allyl-4 β -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 α ,10 $\alpha\beta$ -decahydro-phenanthren (XX): Unter Kühlung mit Aceton-Trockeneis und Rühren wurden zu 25 cm³ Ammoniak zunächst 500 mg Ester XVIIb und

²⁶) Der erhaltene Rückstand (7,5 g) dürfte, wie aus Vorversuchen hervorging, zu 40—45% aus unverändertem Ausgangsmaterial bestehen.

nach 10 Min. 500 mg Kalium zugegeben. 3½ Std. später liessen wir eine Mischung von 15 cm³ Äther und 1 cm³ Eisessig eintropfen, worauf sich die Reaktionslösung entfärbte. Nach Entfernung des Kühlbades, langsamem Abdampfen des Ammoniaks und Zugabe von Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen. Die wässrige Lösung extrahierten wir noch einmal mit einem Benzol-Äther-Gemisch, worauf die organischen Lösungen vereint, getrocknet und im Vakuum eingedampft wurden. Durch Chromatographie an 16 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) konnte die Monoallylverbindung XX, die sich hauptsächlich in den Benzol-Petroläther-1:2-Fractionen befand, abgetrennt werden. Sie zeigte nach Umlösen aus Petroläther den Doppel-Smp. 96—97,5⁰/103—104⁰. Im UV.-Spektrum war zwischen 250 m μ und 210 m μ nur eine breite Endabsorption, jedoch kein Maximum vorhanden.

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,08 H 8,38%

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: 2,85 μ (OH); 5,78 μ (Ester); 6,11 μ (—CH=CH₂) und 9,17 μ (Ketal).

Δ^{8a} -1-Carbomethoxymethyl-2,2-diallyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-7-äthylendioxy-4 α ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XVIII): Zu einer Suspension von 13,2 g der Säure XVIa in 1 l Ammoniak gaben wir unter gutem Rühren und Kühlen mit einem Aceton-Trockeneisbad 32 g Kalium und nach 10 Min. 450 cm³ abs. Isopropylalkohol innerhalb von 5 Min. Darauf wurde das Kältebad weggenommen, nach 30 Min. langsam mit 200 cm³ einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt und das Ammoniak bei einer Aussentemperatur von 25⁰ verdampfen gelassen. Zur Entfernung des Isopropylalkohols engten wir den mit weiteren 100 cm³ gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser versetzten Rückstand im Vakuum weitgehend ein. Nach Ansäuern mit 4-n. Natriumdihydrogenphosphat-Lösung und dreimaligem Ausschütteln mit Äther wurden die ätherischen Lösungen unter Kühlung mit Diazomethan versetzt. 10 Min. später zerstörten wir das überschüssige Diazomethan mit Eisessig und extrahierten die ätherische Lösung nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, worauf die wässrigen Lösungen noch einmal mit frischem Äther ausgeschüttelt wurden. Aus den vereinten und getrockneten ätherischen Lösungen kristallisierten beim Einengen 8,08 g Methylester XVIII vom Smp. 137—140,5⁰. Durch Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxyd (Aktivität II) konnten neben wenig unreduziertem Ester XVIb weitere 1,52 g Methylester XVIII gewonnen werden. Eine mehrmals aus Benzol-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 140—141⁰ und zeigte im UV. zwischen 250 m μ und 210 m μ kein Absorptionsmaximum.

C₂₆H₃₈O₅ (430,56) Ber. C 72,52 H 8,90% Gef. C 72,78 H 8,96%

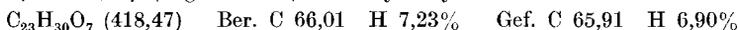
Δ^8 -1-Carbomethoxymethyl-2,2-diallyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-7-oxo-4 α ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIX): Eine Lösung von 9,6 g Ketal XVIII und 1,9 g p-Toluolsulfosäure in 480 cm³ Aceton wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe einer Lösung von 3 g Natriumacetat in Wasser, weitgehendem Eindampfen im Vakuum und Versetzen mit Benzol extrahierten wir die Benzollösung nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, worauf die wässrigen Lösungen noch einmal mit frischem Benzol ausgeschüttelt wurden. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften organischen Lösungen gab nach Umlösen aus einem Benzol-Äther-Petroläther-Gemisch 7,8 g des Ketons XIX, das zwischen 131 und 134⁰ schmolz, dann wieder erstarrte, um bei 151⁰ endgültig zu schmelzen. Das durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton-Äther erhaltene Analysenpräparat zeigte das gleiche Verhalten. Smp. 155,5—157⁰ nach vorangehendem Schmelzen und Wiedererstarren bei 138⁰. $\epsilon_{242\text{ m}\mu} = 15900$.

C₂₄H₃₄O₄ (386,51) Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,49 H 8,89%

Das Keton XIX konnte auch direkt aus dem ungesättigten Ketal XVIa ohne Isolierung des Ketals XVIII erhalten werden, wenn nach der Reduktion mit Kalium und Isopropanol in Ammoniak und vor der Veresterung mit Diazomethan eine Behandlung des Rohproduktes mit Aceton-Salzsäure vorgenommen wurde.

Lacton des Δ^8 -1,2 α -Di-carbomethoxymethyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4 β -methyl-7-oxo-4 α ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens XXI: In eine Lösung von 1,05 g des Esters XIX in 15 cm³ Eisessig und 50 cm³ Chloroform leiteten wir unter gutem Rühren bei -15° bis -20° innert 17 Min. 50,5 mg Ozon ein. Dann wurde noch während 4 Min. Stickstoff durchgeleitet und anschliessend mit 2 g aktiviertem Zinkstaub als wässrige Paste versetzt, wobei die Temperatur auf -12° stieg. Nach Filtrieren, Nachwaschen mit Essigester, Eindampfen im Vakuum, Zugabe von Benzol und erneutem Eindampfen im Vakuum lösten wir den Rückstand in 50 cm³ Eisessig und versetzten mit 20 cm³ einer 8-proz. Lösung von Natriumdichromat in Eisessig. Die Reaktionslösung blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und wurde am folgenden Tage zunächst mit einer wässrigen Lösung von 3 g Natriumacetat und dann mit einer wässrigen Lösung von 2 g Natriumhydrogensulfit versetzt. Nach weitgehendem Einengen im Vakuum, Verdünnen mit Wasser und dreimaligem Ausschütteln mit Äther extrahierten wir die ätherischen Lösungen dreimal mit 2-n. Sodalösung und Wasser. Als Neutralteil hinterliessen die getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen 300 mg Schaum.

Die vereinigten wässrig alkalischen Lösungen wurden mit konz. Salzsäure bis zur lackmus-, jedoch nicht kongosauren Reaktion versetzt und zunächst zweimal mit Äther und dann fünfmal mit einem Chloroform-Alkohol-Gemisch (7:3) extrahiert. Der Rückstand des Ätherextraktes betrug 180 mg, derjenige des Chloroform-Alkoholextraktes 300 mg. Aus letzterem gewannen wir auf Zusatz von Aceton 175 mg Kristalle, die in Methanol gelöst mit Diazomethan umgesetzt wurden. Den so erhaltenen rohen Ester XXI reinigten wir durch Lösen in wenig Benzol und Filtrieren durch 1 g Aluminiumoxyd (Aktivität II), worauf mit 50 cm³ Benzol und 25 cm³ Äther nachgewaschen wurde. Nach Umlösen des Rückstandes der vereinigten und eingedampften Eluate aus Aceton-Äther erhielten wir den reinen Ester XXI vom Smp. 197,5—200°. Das in Methylenchlorid aufgenommene IR.-Spektrum zeigte im Carbonylgebiet folgende Banden: 5,75 μ (δ -Lacton und Ester) und 5,96 μ und 6,15 μ (unges. Keton). Eine Hydroxylbande war nicht vorhanden.



Lacton des Δ^8 -1,2 α -Di-carbomethoxymethyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4 β -methyl-7-äthylendioxy-4 α ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XXII): Aus einer Lösung von 780 mg des Ketons XXI in 30 cm³ Benzol und 20 cm³ Methyl-äthyl-dioxolan wurden zur Trocknung 5 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Zur abgekühlten Lösung gaben wir darauf 55 mg p-Toluolsulfosäure und destillierten anschliessend durch eine Vigreux-Kolonnen innerhalb 2½ Std. 35 cm³ Lösungsmittel ab. Nach Abkühlen und Verdünnen mit Benzol wurde zunächst mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser ausgeschüttelt, worauf wir die wässrigen Lösungen noch einmal mit frischem Benzol extrahierten. Der Rückstand der vereinigten, getrockneten und im Vakuum eingedampften Benzollösungen wurde an 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. In den ersten Benzol-Eluaten befand sich das Ketal XXII, das nach Umlösen aus einem Benzol-Äther-Petroläther-Gemisch bei 145—147° schmolz. Das IR.-Spektrum (Lösungsmittel: Methylenchlorid) zeigte im Carbonylgebiet nur eine intensive Bande bei 5,76 μ (δ -Lacton und Ester). Die Ketalbande bei 9,15 μ war vorhanden.



Aus den späteren Benzolfractionen konnte Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Lacton des Δ^8 -1,7-Dioxo-2 α -allyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4 β -methyl-4 α ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XXV) und cyclischer Enol-äther XXIIV: In eine Lösung von 60 g Diallylketon IIIa in 150 cm³ Eisessig und 450 cm³ Chloroform leitete man unter Turbinieren bei -17° bis -15° während 122 Min. einen ozonisierten Sauerstoffstrom ein, welcher pro Min. 1,56 Millimol Ozon einführte. Man verdrängte anschliessend den Sauerstoff aus dem Reaktionsgemisch, indem man während 5 Min. Stickstoff durchleitete. Die stark exotherme Reduktion der gebildeten Ozonide erfolgte durch vorsichtige Zugabe von 60 g Zink in Form eines aus Zinkstaub mittels verd.

Essigsäure aktivierten, mit Wasser gewaschenen, nassen Breies in etwa 10 Portionen, wobei unmittelbar nach der ersten Portion Zink 100 cm³ 50-proz. Alkohol dem Reaktionsgemisch zugesetzt wurden. Die Temperatur hielt man während der Reduktion unter 0°. (Nach der ersten Zinkzugabe erwärmte sich die Lösung für kurze Zeit etwas über 0°.) Nach Abklingen der Wärmetönung gab man 200 cm³ Essigester zu, trennte die Reaktionslösung vom Zinküberschuss durch rasches Absaugen des wieder auf –5° abgekühlten Gemisches und spülte mit Benzol nach. Das Filtrat wusch man durch mehrfaches Ausschütteln mit gesättigter Sodalösung neutral, trocknete mit Natriumsulfat und destillierte die Lösungsmittel im Vakuum ab. Aus 67 g zurückbleibendem Rohprodukt gewann man durch Lösen in 125 cm³ heissem Alkohol und Zusetzen von 120 cm³ Wasser nach vierstündigem Rühren 15 g Ausgangsmaterial zurück.

Die von Alkohol und Wasser befreiten verbleibenden 52 g rohes Ozonisierungsprodukt wurden in 300 cm³ Eisessig und 750 cm³ Benzol kalt gelöst und bei 5–10° mit einer Lösung von 40 g Natriumdichromat in 520 cm³ Eisessig versetzt. Danach rührte man noch 12–14 Std. bei 20–23°, fügte 500 cm³ Methanol hinzu und engte 2 Std. später im Vakuum ein. Das dickflüssige Konzentrat wurde in 75–150 cm³ Essigester gelöst, worauf man durch Verrühren mit weiteren 2,3 l Essigester die Chromsalze grösstenteils ausfällte. Dann wurde abgesaugt und das durch Nachspülen mit Benzol verdünnte Filtrat mit 125 cm³ Wasser, dann mit 1,25 l gesättigter Sodalösung neutralgewaschen, wobei die wässrigen Waschlösungen mit Benzol-Essigester-Gemisch nachextrahiert wurden. Die getrockneten und vereinigten Benzol-Essigester-Lösungen wurden im Vakuum eingedampft. Aus 36,5 g Rückstand kristallisierten durch Lösen in heissem Methanol 15,6 g XXV vom Smp. 210–211°. Es zeigte im IR. die δ -Lactonbande bei 5,75 μ und 2 Ketonbanden bei 5,82 μ und 5,96 μ .

$C_{20}H_{24}O_4$ (328,39) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,19 H 7,47%

Die methanolischen Mutterlaugen von XXV wurden eingeengt und in Benzol-Lösung an 600 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Aus den mit einem Gemisch von gleichen Teilen Hexan und Benzol eluierten Fraktionen konnten durch Kristallisation aus Äther 1,3 g des cyclischen Enoläthers XXIV isoliert werden, welcher nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 140–141,5° schmolz.

$C_{20}H_{24}O_3$ (312,39) Ber. C 76,89 H 7,74% Gef. C 76,50 H 7,82%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 237 m μ ($\epsilon = 18500$). IR.-Spektrum in Methylchlorid: Banden bei 5,83 μ (CO); 5,95 μ und 6,14 μ (α, β -unges. Keton); 6,08 μ und 10,87 μ (Allyl-Doppelbindung).

Die mit Benzol allein eluierten Anteile lieferten beim Kristallisieren aus Äther 2,2 g IV; aus den mit gleichen Teilen Benzol und Äther eluierten Fraktionen konnten noch weitere 960 mg Allyllacton XXV gewonnen werden.

Der obengenannte, mit 1,25 l Sodalösung erhaltene Soda-Auszug wurde nach Zusatz von Chloroform mit 5-n. Schwefelsäure kongosauer gestellt und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Man wusch die Chloroformauszüge nacheinander mit wenig Natriumsulfat-Lösung. Die getrockneten Chloroformlösungen lieferten nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels 11,4 g Säuregemisch, aus welchem sich durch Kristallisation aus Chloroform-Methanol 1,8 g des Lactons VIIIa abtrennen liessen.

Lacton des Δ^{8a} -1-Oxo-2 α -allyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4 β -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XXVI): Eine Lösung von 580 mg Keton XXV und 35 mg p-Toluolsulfosäure in 30 cm³ Benzol und 0,6 cm³ Äthylenglykol wurde 6 Std. unter Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Anschliessend gossen wir auf verdünnte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierten dreimal mit Äther. Darauf wurden die organischen Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand erhielten wir durch Chromatographie an 18 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) mit einem Gemisch von gleichen Teilen Benzol und Petroläther das Ketal XXVI (345 mg), das nach Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 202–203,5° schmolz.

$C_{22}H_{28}O_5$ (372,44) Ber. C 70,94 H 7,58% Gef. C 70,98 H 7,50%

Lacton-bromhydrin-hemiketal XXVIIa aus XXV: Zu einer Lösung von 1,00 g Allyllacton XXV in 20 cm³ Dimethylformamid und 2,0 cm³ Eisessig wurden innerhalb 10 Min. 4,2 cm³ einer wässrigen Lösung zugetropft, welche in 10,0 cm³ 1,0 g N-Bromacetamid und 1,0 g krist. Natriumacetat enthielt. Nach 3 Std. war keine unterbromige Säure mehr nachweisbar und das Reaktionsgemisch wurde in 200 cm³ Wasser gegossen. Der entstandene kristallisierte Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Man erhielt 1,139 g Bromhydrin XXVIIa vom Smp. 158—164° (Zers.). Eine Probe wurde zweimal aus Methylchlorid-Äther umkristallisiert. Smp. 170—174° (Zers.).

C ₂₀ H ₂₅ O ₅ Br	Ber. C 56,48	H 5,93	Br 18,79%
(425,32)	Gef. „ 55,46	„ 5,77	„ 19,06%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 238 m μ ($\epsilon = 17150$). IR.-Spektrum in Methylchlorid: Banden bei 2,79 μ (OH); 5,75 μ (δ -Lacton); 5,96 μ und 6,16 μ (α , β -unges. Keton).

Lacton-jodhydrin-hemiketal XXVIIb aus XXV: a) mit Jod und Silberacetat. 1,50 g Allyllacton XXV wurden in 30 cm³ Eisessig und 0,3 cm³ Wasser gelöst und mit 780 mg Silberacetat versetzt. Zu dieser Mischung gab man innert 1 Std. unter Rühren in kleinen Portionen 1,17 g pulverisiertes Jod und rührte anschliessend 3 Std. weiter, wobei neben Silberjodid auch das sehr schwer lösliche Jodhydrin ausfiel. Dann goss man in 150 cm³ Wasser, saugte den Niederschlag ab und wusch mit Wasser nach. Der feuchte Filtrückstand wurde in einem Gemisch von 100 cm³ Alkohol und 100 cm³ Chloroform 30 Min. bei 60° gerührt. Dann wurde abgesaugt und das unlösliche Silberjodid mit warmem Alkohol-Chloroform-Gemisch nachgewaschen. Beim Einengen des Filtrats im Vakuum fiel das Jodhydrin grösstenteils aus; die letzten Reste wurden durch Zusatz von Äther ausgefällt. Man erhielt 1,98 g weisses kristallisiertes Jodhydrin XXVIIb vom Smp. 156—158° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert und schmolz bei 159—161° (Zers., braun ab 145°).

C ₂₀ H ₂₅ O ₅ J	Ber. C 50,86	H 5,34	J 26,87%
(472,32)	Gef. „ 50,63	„ 5,61	„ 26,87%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 238 m μ ($\epsilon = 17250$). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,88 μ (OH); 5,76 μ (δ -Lacton); 6,03 μ und 6,18 μ (α , β -unges. Keton).

b) mit N-Jodsuccinimid. Zu einer Lösung von 2,00 g Allyllacton XXV in 20 cm³ Dimethylformamid, 1,0 cm³ Eisessig und 1,0 cm³ Wasser wurden unter Rühren 2,06 g Jodsuccinimid zugesetzt. Nach ca. 5 Min. war eine klare Lösung entstanden und nach etwa 20 Min. begann sich das Reaktionsprodukt abzuscheiden. Nach sechsständigem Rühren bei Raumtemperatur goss man das Reaktionsgemisch in 200 cm³ Wasser, saugte ab, wusch den Rückstand gut mit Wasser und trocknete im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxyd. Man erhielt 2,611 g Jodhydrin XXVIIb vom Smp. 156—158° (Zers.).

Oxydation des Bromhydrins XXVIIa zum Lacton des Δ^1 -1,7-Dioxy-2 α -(ω -bromacetonyl)-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-4 $\alpha\alpha$,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XXVIIIa): 17,3 g Bromhydrin XXVIIa wurden in 360 cm³ Wasser, 9 cm³ 2-n. Schwefelsäure und 1100 cm³ Eisessig durch 10 Min. Erwärmen auf 50° gelöst und nach Abkühlen auf 22° mit einer Lösung von 18 g Chromsäureanhydrid in 90 cm³ 50-proz. Essigsäure versetzt. Die photometrische Beobachtung der Oxydation zeigte nach 24ständigem Stehen bei Raumtemperatur eine während 4 weiteren Std. gleichbleibende Transparenz. Nach dem Aufarbeiten in der weiter unten beim Jodketon XXVIIIb angegebenen Weise erhielt man 14,3 g Bromketon XXVIIIa vom Smp. 184—197° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methylchlorid-Methanol umkristallisiert: Smp. 197—198° (i. V.; Zers.).

C ₂₀ H ₂₃ O ₅ Br	Ber. C 56,74	H 5,48	Br 18,88%
(423,30)	Gef. „ 55,76	„ 5,55	„ 18,98%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 238 $m\mu$ ($\epsilon = 15300$). IR.-Spektrum in Methylchlorid: Banden bei 5,74 μ (δ -Lacton); 5,83 μ (CO); 5,96 μ und 6,16 μ (α , β -unges. Keton).

Reduktion des Bromketons XXVIII a zum Lacton des Δ^8 -1,7-Dioxo-2 α -acetyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4 β -methyl-4 $\alpha\alpha$,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XXIX) (a) *direkte Reduktion*. 1,529 g Bromketon XXVIII a wurden in 90 cm^3 Eisessig unter Erwärmen gelöst und mit ca. 15 g aktiviertem Zinkstaub²⁵) 20 Min. bei 70–80° gerührt. Dann kühlte man in Eis und saugte in einen Kolben ab, in dem 2,0 g krist. Natriumacetat vorgelegt waren. Der Filtrerrückstand wurde mit 30 cm^3 Benzol-Eisessig-Gemisch (1:1) nachgewaschen und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum auf ca. 10 cm^3 eingengt. Dann verdünnte man mit 40 cm^3 Wasser und extrahierte mehrmals mit Chloroform. Die Chloroformextrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand (1,058 g) konnten durch Kristallisation aus Aceton-Äther 715 mg des rohen Methylketons XXIX vom Smp. 172–174°/203–212° isoliert werden.

Das reine Methylketon konnte durch Filtration durch Aluminiumoxyd in Benzol und Kristallisation aus Methylchlorid-Methanol und Aceton gewonnen werden. Das Analysenpräparat schmolz bei 226–228°.

$C_{26}H_{24}O_5$ (344,39) Ber. C 69,75 H 7,02% Gef. C 69,47 H 7,09%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 237 $m\mu$ ($\epsilon = 15750$). IR.-Spektrum in Methylchlorid: Banden bei 5,75 μ (δ -Lacton); 5,83 μ (CO); 5,96 μ und 6,15 μ (α , β -unges. Keton).

b) *Über das Jodketon XXVIII b*. 100 mg Bromketon XXVIII a wurden mit 200 mg Natriumjodid in 20 cm^3 Aceton 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann dampfte man im Vakuum auf ca. 2 cm^3 ein, versetzte mit Wasser und extrahierte mehrmals mit Methylchlorid. Die Methylchloridextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 134 mg rohes, kristallisiertes Jodketon XXVIII b (Smp. ca. 120–132° unter Zers.). Das rohe Jodketon wurde in 7,5 cm^3 Eisessig heiss gelöst und mit ca. 3 g aktiviertem Zinkstaub²⁵) 15 Min. bei 80° gerührt. Dann wurde abgekühlt, mit Methylchlorid verdünnt, abgesaugt, das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 69 mg eines kristallisierten Rückstands, aus dem durch Umkristallisieren aus Aceton reines Methylketon XXIX vom Smp. 220–223° gewonnen wurde.

Oxydation des Jodhydrins XXVII b zum Lacton des Δ^8 -1,7-Dioxo-2 α -(ω -jodacetyl)-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4 β -methyl-4 $\alpha\alpha$,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XXVIII b): 33,3 g Jodhydrin XXVII b wurden in 2 l Wasser, 15 cm^3 2-n. Schwefelsäure und 10 l reiner Essigsäure unter Rühren bei 40–50° in Lösung gebracht. Man kühlte nun auf 20° ab und setzte eine Lösung von 31 g Chromsäureanhydrid in 100 cm^3 Wasser und 100 cm^3 Essigsäure hinzu. Der Verlauf der Oxydation wurde photometrisch verfolgt. Diese war bei einer Raumtemperatur von 18–24° nach 2½–3 Tagen beendet, was sich daran erkennen liess, dass die Lichtabsorption der Lösung innert der letzten 12 Std. nahezu konstant blieb. Zur Reduktion des Chromsäureüberschusses versetzte man mit 2 l Methanol und erwärmte nach halbtägigem Stehen noch 2 Std. auf 40°. Danach wurde die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne eingengt, wobei gegen Ende der Destillation das Jodketon XXVIII b auskristallisierte. Durch Aufnahme des Rückstandes in Chloroform und Wasser, Trennen und Waschen der Chloroformlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewann man nach dem Trocknen der Chloroformlösung mit Natriumsulfat durch Einengen im Vakuum das Jodketon in für die Weiterverarbeitung genügend reiner Form in einer Ausbeute von 30–32 g. Aus Aceton umgelöst wurde es in farblosen Kristallen vom Zersetzungspunkt 164° erhalten.

$C_{26}H_{23}O_5J$ Ber. C 51,07 H 4,93 J 26,99%
(470,30) Gef. „ 51,40 „ 5,25 „ 26,75%

Das IR.-Spektrum (in Nujol) zeigte Banden bei 5,78—5,82 μ (δ -Lacton und CO) und bei 5,98 μ und 6,16 μ (α , β -unges. Keton).

Reduktion des Jodketons XXVIIIb zum Lacton des Δ^8 -1,7-Dioxo-2 α -acetyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-4 α , 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XXIX) mit Chromochlorid: 23 g rohes, kristallisiertes Jodketon wurde in 1,3 l Essigsäure und 1,3 l Wasser bei 30° unter Rühren aufgeschwemmt und in einer Kohlendioxidatmosphäre mit einer alkoholischen Lösung von Chromochlorid (bereitet durch Reduktion von 330 g kristallisiertem Chrom(III)-chlorid mittels amalgamiertem Zinkstaub) versetzt. Man rührte 14 Std. bei 50—55° und saugte dann von einer geringen Menge ungelöstem Produkt ab. Dann wurde im Vakuum ganz eingeeengt und der Rückstand in Chloroform und Wasser aufgenommen. Aus der Chloroformlösung erhielt man nach dem Waschen mit Thiosulfatlösung und Trocknen 11—13 g Methylketon XXIX, welches aus Aceton in farblosen Blättchen vom Smp. 226—228° kristallisierte. Es war mit dem oben beschriebenen, durch Zinkreduktion erhaltenen Produkt identisch.

$C_{20}H_{24}O_5$ (344,39) Ber. C 69,75 H 7,02% Gef. C 69,70 H 6,92%

Eine analoge Reduktion des Bromketons XXVIIIa mit Chromochlorid lieferte ein Rohprodukt, welches immer noch Brom enthielt und aus welchem kein reines Methylketon XXIX gewonnen werden konnte.

Ketalisierung des Lactons des Δ^8 -1,7-Dioxo-2 α -acetyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-4 α , 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XXIX) zum Ketal XXX: Eine Lösung von 280 mg Lacton XXIX und 25 mg p-Toluolsulfosäure in 25 cm³ Benzol und 0,5 cm³ Äthylenglykol wurde 5½ Std. unter Verwendung eines Wasserabscheiders, dessen Vorlage mit Calciumchlorid gefüllt war, gekocht. Darauf gossen wir auf verdünnte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schüttelten mehrmals mit Äther aus. Nach Waschen der ätherischen Lösungen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen wurde die Lösung des Rückstandes in 2 cm³ Benzol an 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. In den ersten Benzolfractionen befand sich das Ketal XXX, das jedoch sehr wahrscheinlich ein Gemisch von Stereoisomeren darstellt, da auch nach mehrfachem Umkristallisieren keine Smp.-Konstanz erreicht wurde. Analyse eines bei 178—182° schmelzenden Kristallisates:

$C_{24}H_{32}O_7$ (432,50) Ber. C 66,65 H 7,46% Gef. C 66,64 H 7,52%

Das in Methylenchlorid aufgenommene IR.-Spektrum zeigte keine Hydroxylbande und nur die für das δ -Lacton charakteristische Bande bei 5,78 μ .

Aus den späteren Benzol- und Äther-Fractionen konnte noch Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Lacton des Δ^{8a} -1-Oxo-2 α -acetyl-2 β -carboxymethyl-4 β -hydroxy-4b β -methyl-7-äthylendioxy-4 α , 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XXXI): Aus einer Lösung von 500 mg des Lactons XXIX in 35 cm³ Benzol und 18 cm³ Methyläthyl-dioxolan wurden 6 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Darauf kühlten wir ab, gaben 50 mg p-Toluolsulfosäure zu und destillierten innert 3½ Std. 70 cm³ Flüssigkeit durch eine Kolonne ab, wobei das Volumen des Reaktionsgemisches durch Zugabe von Benzol konstant gehalten wurde. Die abgekühlte und mit Benzol verdünnte Reaktionslösung wurde darauf mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Beim Chromatographieren des Rückstandes an 16 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) erhielten wir aus den ersten Benzolfractionen geringe Mengen einer Verbindung vom Smp. 202—204° und später das Lacton XXXI. Aus Aceton-Äther umkristallisiert schmolz es bei 228—232°. Das IR.-Spektrum (Lösungsmittel: Methylenchlorid) zeigte in der Carbonylgegend eine breite unsymmetrische Bande bei 5,82 μ (δ -Lacton, Methylketon und 6-Ringketon).

$C_{22}H_{25}O_6$ (388,44) Ber. C 68,02 H 7,27% Gef. C 68,03 H 7,23%

Cyclisierung von XXIX zum Lacton des *d,l*- $\Delta^{4,14}$ -3,16-Dioxo-11 β -hydroxy-18-carboxy-androstadiens (XXXII): 10,175 g Kalium wurden in 400 cm³ abs. *t*-Butanol gelöst und 150 cm³ dieser Lösung im Wasserstrahlvakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit abs. Benzol versetzt, nochmals zur Trockene eingedampft und dann mit 500 cm³ abs. Benzol gekocht. Die heisse Lösung wurde zu einer heissen, durch Abdestillieren von 100 cm³ Benzol getrockneten Lösung von 10,576 g Methylketon XXIX in 1000 cm³ abs. Benzol gegeben und das dunkelbraune Gemisch 5 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss gekocht. Dann versetzte man mit 10,0 cm³ Eisessig, kochte weitere 2 Std. und liess dann abkühlen. Das kalte Reaktionsgemisch wurde mit 500 cm³ Essigester verdünnt und mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen; die wässrigen Lösungen wurden mit Essigester nachextrahiert und die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand zeigte im UV.-Spektrum ein Maximum bei 234 m μ ($\epsilon = 29300$, entsprechend ca. 80% Cyclisierungsprodukt). Durch Verreiben des Rückstandes mit Äther wurden 7,323 g kristallisiertes Rohprodukt gewonnen. Aus Aceton-Äther-Gemisch umkristallisiert, erhielten wir 5,102 g XXXII vom Smp. 222–225°. Durch Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxyd (Aktivität II) konnten aus den mit Benzol-Essigester-Gemischen (2:1) eluierten Fraktionen noch weitere 1,226 g XXXII isoliert werden.

Zur Analyse wurde eine Probe aus Aceton-Äther- und Methanol-Äther-Gemischen umkristallisiert. Smp. 235–237°.

$C_{20}H_{22}O_4$ (326,38) Ber. C 73,60 H 6,79% Gef. C 73,43 H 6,91%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 235 m μ ($\epsilon = 32000$). IR.-Spektrum in Methylchlorid: Banden bei 5,76 μ (breit; α , β -unges. 5-Ring-CO und δ -Lacton); 5,95 μ (α , β -unges. 6-Ring-CO); 6,16 μ (konjugierte Doppelbindungen, stark!).

In den ersten mit Benzol und mit Benzol-Äther-1:1-Gemisch eluierten Fraktionen des Chromatogramms befand sich eine kleine Menge einer Verbindung, welche nach Umkristallisieren aus Aceton und Methanol bei 236–240° schmolz und mit dem Methylketon XXIX isomer war. Ihre Struktur wurde nicht aufgeklärt.

$C_{20}H_{24}O_5$ (344,39) Ber. C 69,75 H 7,02% Gef. C 69,40 H 7,16%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 238 m μ ($\epsilon = 17100$). IR.-Spektrum in Methylchlorid: Keine OH-Bande; Banden bei 5,75 μ (δ -Lacton); 5,96 μ und 6,15 μ (α , β -unges. Keton).

Cyclisierung des Ketals XXXI zum Lacton des *d,l*- $\Delta^{5,14}$ -3-Äthylen-dioxy-11 β -hydroxy-16-oxo-18-carboxy-androstadiens (XXXIII): 425 mg des Monoketals XXXI wurden in 100 cm³ abs. Benzol gelöst und durch Abdestillieren von 10 cm³ von Spuren Feuchtigkeit befreit. Dazu gab man eine wie oben beschrieben aus 100 mg Kalium bereitete Kalium-*t*-butylat-Lösung in Benzol und kochte 4 Std. unter Stickstoff, kühlte ab, verdünnte mit 50 cm³ Essigester, enthaltend 1,0 cm³ Eisessig und wusch mit Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Durch Eindampfen der getrockneten organischen Lösung erhielten wir 394 mg eines Öls, welches auf Zusatz von Aceton kristallisierte. Auf Grund des Absorptionsmaximums bei 230 m μ ($\epsilon = 10550$) enthielt das Rohprodukt etwa 62% der Verbindung XXXIII. Durch Kristallisation aus Methanol konnte das reine, bei 249–251° schmelzende Produkt isoliert werden. Es war mit der unten beschriebenen, durch Ketalisierung von XXXII erhaltenen Verbindung identisch.

Ketalisierung des Lactons des *d,l*- $\Delta^{4,14}$ -3,16-Dioxo-11 β -hydroxy-18-carboxy-androstadiens (XXXII) zum Monoketal XXXIII und zum Diketal XXXVIII: a) mit Äthylenglykol. Eine Lösung von 415 mg Diketon XXXII und 40 mg *p*-Toluolsulfosäure in 70 cm³ Benzol und 105 mg Äthylenglykol wurde 15 Std. unter Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Darauf versetzten wir mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trennten die wässrige Schicht ab und schüttelten diese noch zweimal mit Äther aus. Nach Waschen der organischen Lösungen mit Wasser,

Trocknen und Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in 3 cm³ Benzol gelöst und an 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Aus den mit einem Gemisch gleicher Volumteile Benzol und Äther erhaltenen Fraktionen erhielten wir das Monoketal XXXIII, das nach Umlösen aus Methanol bei 249–251° schmolz. $\epsilon_{229m\mu} = 17100$. IR.-Spektrum in Methylenechlorid: 5,76 μ (δ -Lacton); 5,85 (unges. Fünfringketon); 6,17 μ (konj. Doppelbindung).

$C_{22}H_{26}O_5$ (370,43) Ber. C 71,33 H 7,08% Gef. 71,19 H 7,21%

In einem anderen Ansatz wurde neben dem Monoketal XXXIII in geringer Menge auch das unter b) beschriebene Diketal XXXVIII isoliert.

b) *Mit Methyl-äthyl-dioxolan*. Aus einer Lösung von 13 g des Lactons XXXII in 960 cm³ thiophenfreiem Benzol und 480 cm³ über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem Methyl-äthyl-dioxolan destillierten wir im Stickstoffstrom unter Verwendung einer *Vigreux-Kolonne* 250 cm³ Lösungsmittel ab. Zu der noch siedenden Mischung wurde anschliessend eine durch Abdestillieren von Benzol getrocknete, heisse Lösung von 1,43 g p-Toluolsulfosäure in 1,1 l Benzol gegeben. Nun destillierten wir innert 1 Std. 850 cm³ Lösungsmittel ab. In den folgenden 4 Std. wurden insgesamt 2,4 l Lösungsmittel abdestilliert, wobei wir das Volumen der Reaktionslösung durch langsame Zugabe von 600 cm³ Benzol, dann einer Mischung von 280 cm³ Methyl-äthyl-dioxolan und 320 cm³ Benzol und schliesslich von 1200 cm³ Benzol konstant hielten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde anschliessend auf 200 cm³ halbgesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, worauf wir die wässrige Phase noch einmal mit frischem Benzol ausschüttelten. Nach Waschen der organischen Lösungen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand an 400 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Aus den Benzolfractionen wurden 4,57 g Monoketal XXXIII gewonnen, während die Essigesterfraktionen unumgesetztes Ausgangsmaterial XXXII lieferten. Durch Behandlung der Mutterlauge des Monoketals XXXIII mit 50-proz. Eisessig konnten wir noch weitere Mengen an Ausgangsmaterial erhalten (insgesamt 5,5 g). In anderen Ketalisierungsansätzen, hauptsächlich bei solchen mit längerer Reaktionszeit, isolierten wir neben dem Monoketal XXXIII auch das Diketal XXXVIII, das nach Umlösen aus Aceton-Äther bei 173,5–178° schmolz. Die Ausbeute an Monoketal XXXIII war dann allerdings kleiner. Das in Methylenechlorid aufgenommene IR.-Spektrum des Diketals XXXVIII zeigte in der Carbonylregion nur eine Bande bei 5,78 μ (δ -Lacton).

$C_{24}H_{30}O_6$ (414,48) Ber. C 69,54 H 7,30% Gef. C 69,69 H 7,42%

Reduktion von XXXIII zum Lacton des *d,l*-1⁵-3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-16-oxo-18-carboxy-14 ξ -androstens XXXIV: a) *durch katalytische Hydrierung*. 3,926 g des Monoketals XXXIII wurden in 1 l Feinsprit nach Zusatz von 11,5 cm³ n. Natronlauge in Gegenwart von 8,0 g 10-proz. Palladium-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 402 cm³ Wasserstoff (bei 20°/742 mm), was unter Berücksichtigung der Blindaufnahme von ca. 120 cm³ ungefähr einem Moläquivalent Wasserstoff entspricht, kam die Hydrierung zum Stillstand. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und mit Methylenechlorid nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ca. 80 cm³ eingengt, mit Methylenechlorid verdünnt, die Lösung mit Wasser gewaschen und die wässrigen Extrakte mit Methylenechlorid nachextrahiert. Nach dem Eindampfen der Methylenechloridlösung blieb ein kristallisierter Rückstand zurück, der mit Äther gewaschen 3,472 g Hydrierungsprodukt XXXIV vom Smp. 276–279° lieferte. Zur Analyse wurde aus Methylenechlorid-Methanol-Gemisch umkristallisiert. Das Analysenpräparat schmolz bei 280,5–283°.

$C_{22}H_{28}O_5$ (372,44) Ber. C 70,94 H 7,58% Gef. C 71,06 H 7,75%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 285 m μ ($\epsilon \sim 20$). IR.-Spektrum in Methylenechlorid: Banden bei 5,72–5,76 μ (5-Ring-CO und δ -Lacton); 9,15 μ (Ketal).

Durch Chromatographie der Mutterlauge konnte keine weitere einheitliche Verbindung gefasst werden; es wurden nur unscharf um 180° schmelzende Gemische

erhalten, die das an C—14 isomere Hydrierungsprodukt in angereicherter Form enthalten dürften.

b) mit *Lithium und Ammoniak*. In einen mit Vibromischer, Thermometer und Natronkalkverschluss versehenen 200-cm³-Dreihalskolben gaben wir 60 cm³ Ammoniak und anschliessend bei einer Innentemperatur von –55° im Stickstoffstrom 50 mg Lithiumdraht und dann eine Lösung von 200 mg des Lactons XXXIII in 5 cm³ abs. Dioxan unter Nachspülen mit 4 cm³ Äther. Darauf wurde 2 Std. bei –48 bis –43° intensiv durchgemischt. Anschliessend versetzten wir mit einer Mischung von 2,5 cm³ Essigester und 10 cm³ Äther und dann mit einer Lösung von 0,5 cm³ Eisessig in 10 cm³ Äther und liessen das Ammoniak bei Zimmertemperatur verdampfen. Nach Aufnehmen des Rückstandes in einem Benzol-Äthergemisch, Waschen mit Wasser und Nachextrahieren der wässrigen Lösung mit frischem Äther wurde der Rückstand der getrockneten und eingedampften organischen Lösungen zunächst zweimal aus Aceton-Äther und dann aus Methanol umgelöst. Das so erhaltene Lacton XXXIV schmolz bei 281—284° und war nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem durch katalytische Reduktion erhaltenen Produkt XXXIV identisch.

Lacton des *d,l*- Δ^5 -3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-16-oxo-17-(oder 15)-isopropoxymethylen-18-carboxy-14 ξ -androstens (XXXVb): Zu einer aus 3 g Natrium und 30 cm³ Methanol bereiteten Natriummethylat-Lösung gab man in einer Stickstoffatmosphäre 50 cm³ frisch destillierten Ameisensäure-äthylester und darauf 2,9 g fein zerriebenes Ketolacton XXXIV. Nach dem Abklingen einer kleinen Wärmetönung wurde noch 18 Std. bei 30° gerührt. Man kühlte dann auf 5°, verdünnte das gelbliche Reaktionsgemisch mit Essigester und goss es unter Rühren auf ein Gemisch von Eis und überschüssiger konz. Phosphatpufferlösung vom pH 4, trennte die wässrige Lösung ab und schüttelte sie mit Essigester aus. Die Essigesterlösungen wurden nacheinander durch siebenfaches Waschen mit Wasser von Ameisensäure befreit, dann mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene kristallisierte Rohprodukt (2,95 g) wurde in 200 cm³ Aceton gelöst, mit 3,5 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat und 10 cm³ Isopropyljodid versetzt und unter Stickstoff über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann engte man im Wasserstrahlvakuum auf ca. 70 cm³ ein, verdünnte mit Benzol und wusch mehrmals mit Wasser. Die getrocknete Benzollösung lieferte beim Eindampfen 3,3 g Rückstand; durch Zugabe von Äther konnten daraus 2,41 g roher, kristallisierter Isopropyläther vom Smp. 210—217° gewonnen werden (ϵ = 8300 bei 271 m μ). 1,4 g des Rohkristallisats wurden in 20 cm³ Benzol gelöst und an 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Aus den ersten, mit insgesamt 250 cm³ Benzol eluierten Fraktionen konnten durch Kristallisation aus Aceton 360 mg reiner Isopropyläther XXXVb vom Smp. 250,5—254,5° isoliert werden.

C₂₆H₃₄O₆ (442,53) Ber. C 70,56 H 7,74% Gef. C 70,73 H 7,63%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 272 m μ (ϵ = 15150). IR.-Spektrum in Methylenechlorid: Banden bei 5,76 μ (Schulter) und 5,83 μ (δ -Lacton und CO); 6,14 μ (stark, C=C—O—); 9,15 μ (Ketal).

Aus den folgenden, mit Benzol und mit Essigester eluierten Fraktionen konnten 240 mg 16-Ketolacton XXXIV vom Smp. 265—267° zurückgewonnen werden.

Lacton des *d,l*- Δ^5 -3-Äthylendioxy-11 β ,16 ξ -dihydroxy-17-(oder 15)-isopropoxymethylen-18-carboxy-14 ξ -androstens (XXXVI): Zu 300 mg der Isopropylidenverbindung XXXVb in 10 cm³ abs. Alkohol gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom 300 mg Natriumborhydrid. Nach Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur wurde auf eine Lösung von 4 g Natriumdihydrogenphosphat in 50 cm³ Wasser gegossen und zweimal mit Benzol ausgeschüttelt. Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften Benzollösungen kristallisierten wir aus einer Aceton-Äther-Mischung um, wobei 140 mg der Hydroxyverbindung XXXVI vom Smp. 164—166° erhalten wurden. Erneutes Umkristallisieren aus Aceton-Äther und dann

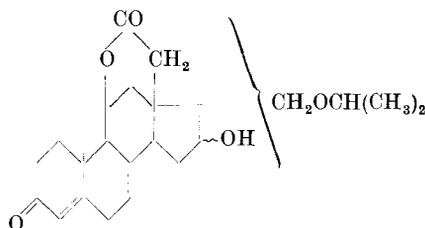
aus Äther erhöhte den Smp. auf 179—180°. Das in Methylenchlorid aufgenommene IR.-Spektrum wies folgende charakteristische Banden auf: 2,78 μ (OH); 5,79 μ (δ -Lacton); 5,94 μ (Enoläther) und 9,12 μ (Ketal).

$C_{26}H_{36}O_6$ (444,55) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,20 H 8,18%

Aldehyd XXXVII: Eine Lösung von 580 mg rohem Carbinol XXXVI (Rohprodukt aus der Reduktion von XXXVb) in 8,8 cm³ Eisessig und 6,85 cm³ Wasser wurde 10 Min. im Stickstoffstrom bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann 30 Min. auf 98—100° erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum, Zugabe von Benzol und erneutem Eindampfen im Vakuum chromatographierten wir die Lösung des Rückstandes in 15 cm³ Benzol an 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität III). Mit Benzol wurde der Aldehyd XXXVII eluiert, der nach Umlösen aus Benzol-Äther bei 236—242° schmolz. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: 3,68 μ (Aldehyd); 5,76 μ (δ -Lacton); 5,95 μ (3-Keton und Aldehyd); 6,15 μ (Δ^4 -Doppelbindung); 6,21 μ (Δ^{15} - oder Δ^{16} -Doppelbindung). UV.-Spektrum: $\epsilon_{239\text{ m}\mu} = 26200$.

$C_{21}H_{24}O_4$ (340,40) Ber. C 74,09 H 7,11% Gef. C 74,06 H 7,20%

In den durch Essigester eluierten Fraktionen befand sich eine Verbindung der vermutlichen Formel



vom Smp. 219—222°, $\epsilon_{233\text{ m}\mu} = 17200$. IR.-Spektrum (in Methylenchlorid): 2,76 μ (OH); 5,76 μ (δ -Lacton); 5,96/6,15 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{24}H_{34}O_5$ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,41 H 8,24%

d, l- $\Delta^5;14$ (?) - 3,16-Di-äthylendioxy-11 β -hydroxy-18-formyl-androstadien-cyclohemiacetal (XL): Zu einer Lösung von 320 mg (0,8 mMol) des Diketals XXXVIII in 5 cm³ abs. Tetrahydrofuran wurden bei 0° und unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren 10,0 cm³ einer Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran enthaltend 0,9 mMol Hydrid zugetropft. Nach dreistündigem Rühren bei 0° wurde mit Wasser zersetzt und mit Essigester mehrmals extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen Extrakte wurden vereinigt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (292 mg) wurde an 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Mit Benzol-Essigester-9:1-Gemisch wurde noch etwas Ausgangsmaterial eluiert. Aus den späteren mit Benzol-Essigester-9:1-Gemischen eluierten Fraktionen konnten 50 mg Kristalle vom Smp. 170—177° gewonnen werden, welche nach dem Umkristallisieren aus Äther-Aceton bei 182—185° schmolzen.

$C_{24}H_{32}O_6$ (416,50) Ber. C 69,21 H 7,74% Gef. C 68,98 H 7,88%

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,76 μ (OH); nur ganz schwache Banden zwischen 5,75 μ und 6,25 μ ; 9,15 μ (Ketal).

d, l- $\Delta^5;14$ (?) - 3,16-Di-äthylendioxy-11 β ,18 α -oxido-18 α -homo-androstadien (XXXIX): Zu einer Lösung von 500 mg Diketal XXXVIII in 10 cm³ Tetrahydrofuran gaben wir unter Rühren und Eiskühlung im Stickstoffstrom 100 mg Lithiumaluminiumhydrid. Nach Rühren über Nacht wurde unter Eiskühlung Essigester und 30 Min. später eine Lösung von 2 g *Seignette*-Salz in 10 cm³ Wasser zugegeben. Darauf verdünnten wir mit Benzol und Wasser und extrahierten die wässrige Lösung noch ein-

mal mit frischem Benzol. Die mit 10 cm³ 20-proz. *Seignette*-Salzlösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften organischen Lösungen hinterliessen 500 mg eines farblosen Öles, das in 3 cm³ abs. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 200 mg p-Toluolsulfochlorid versetzt wurde. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur gossen wir auf Eis und Wasser und extrahierten dreimal mit einem Äther-Chloroform-(4:1)-Gemisch. Der Rückstand der mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen gab nach Umlösen aus Aceton 150 mg gelb gefärbter Kristalle vom Smp. 147–159°. Zweimaliges Umlösen erhöhte den Smp. auf 163–176° (Zers.). Im IR.-Spektrum (Lösungsmittel: Methylenchlorid) waren weder eine OH-Bande noch Carbonylbanden sichtbar.

C₂₂H₃₂O₅ (400,50) Ber. C 71,97 H 8,05% Gef. C 72,13 H 8,06%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. *H. Gysel* durchgeführt. Die IR.-Spektren verdanken wir dem physikalischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. *E. Ganz*.

SUMMARY.

A number of intermediates for a synthesis of aldosterone have been prepared from the known *d,l*- Δ^{8a} -1-oxo-4 β -hydroxy-4b β -methyl-7-ethylenedioxy-4 α ,10a β -dodecahydro-phenanthrene (I). A new asymmetric center at position 2 has been introduced in a fully stereospecific manner by dialkylation with allyl iodide, oxidative degradation of the allyl groups, and lactolization or lactonization of the β -orientated 2-acetaldehyde or 2-acetic acid residue respectively, with the 4 β -hydroxy-group. Derivatives suitable for the construction of ring D have been obtained by introduction of an acetic acid residue in 1-position of the tricyclic compounds.

Selective ozonization of the diallyl ketone IIIa and oxidation gave the allyl lactone XXV, from which *d,l*-11 β -hydroxy-16-oxo-18-carboxy-androstane lactones (18a \rightarrow 11) have been prepared. Preliminary experiments towards the introduction of the side chain and the degradation of the lactone group to an 18-oxygenated group are reported.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.
