

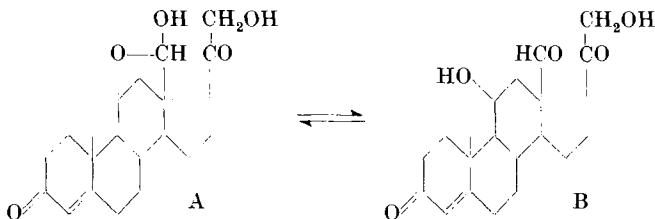
## 118. Totalsynthese des Aldosterons. A.

**(2<sup>1</sup> → 4)-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -methallyl-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ , 10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydrophenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure<sup>1</sup>).**Über Steroide, 147. Mitteilung<sup>2</sup>)von **J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland und A. Wettstein.**

(27. IV. 57.)

In einer Kurzmitteilung berichteten wir unlängst über eine erste erfolgreich verlaufene Totalsynthese von *d,l*-Aldosteron<sup>3</sup>). Wir haben unseren Syntheseweg inzwischen auch zur Herstellung grösserer Mengen dieses hochwirksamen genuinen Nebennierenrinden-Hormons benützt und geben nun im Rahmen der vorliegenden Abhandlung einen ersten Teil unserer experimentellen Unterlagen in ausführlicher Form bekannt.

Die Konstitutionsaufklärung<sup>4</sup>) hatte für Aldosteron die Struktur eines vorzugsweise als 18,11-Cyclohemiacetal (A) reagierenden  $\Delta^{4,3,18,20}$ -Trioxo-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-pregnens (B) ergeben.



Dieser Stoff unterschied sich damit von den bereits bekannten physiologisch aktiven Steroiden der Nebennierenrinde wesentlich durch die Sauerstofffunktion am Kohlenstoffatom 18. Als geeignetes Ausgangsmaterial für unsere Synthese wählten wir das erstmals von *L. H. Sarett* und Mitarb.<sup>5</sup>) hergestellte racemische  $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-4 $\beta$ -

<sup>1</sup>) Über Synthesen in der Aldosteron-Reihe V; Mitteilung IV dieser Reihe s. <sup>2</sup>).

<sup>2</sup>) 146. Mitteilung s. *K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, Helv. 40, 787 (1957)*.

<sup>3</sup>) *J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter & A. Wettstein, Experientia 11, 365 (1955)*. Vgl. hier auch die Angabe über die Gemeinschafts-Arbeit der Anstalt für organische Chemie der Universität Basel, der *N. F. Organon*, Oss, des organisch-chemischen Laboratoriums der E.T.H., Zürich, und der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel.

<sup>4</sup>) *S. A. Simpson, J. F. Tail, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein, Experientia 10, 132 (1954); Helv. 37, 1200 (1954)*.

<sup>5</sup>) *G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 75, 422 (1953)*.

hydroxy-4b  $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a  $\alpha$ , 10a  $\beta$ -dodecahydrophenanthren I<sup>6</sup>). Dieses tricyclische Keton enthält bereits die ersten drei Ringe und ausserdem vier von den sieben bzw. acht Asymmetriezentren des Aldosterons in sterisch richtiger Anordnung.

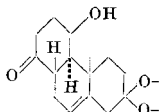
Als erste Aufgabe stellte sich uns die Einführung geeigneter Substituenten in die reaktionsfähige 2-Stellung. Hiefür standen zwei prinzipiell verschiedene Wege offen: So konnten zwei unterschiedliche Reste nacheinander im sterisch erwünschten Sinne eingeführt, oder aber in einer Operation zwei identische Reste angegliedert und diese erst im Verlaufe der weiteren Synthese stereoselektiv abgewandelt werden<sup>7</sup>). Die im folgenden mitgeteilten Versuche basieren auf dem erstgenannten Prinzip der „spezifischen“ Substitution<sup>8</sup>).

Die Kondensation von I mit Kohlensäure-diäthylester führte in einheitlicher Reaktion zum Ketoester II. Die bei dieser Umsetzung gleichzeitig eintretende Veresterung der 4  $\beta$ -Hydroxygruppe war nicht ganz unerwartet, steht sie doch in Analogie zu dem von *L. H. Sarett* und Mitarb.<sup>9</sup>) beobachteten Verhalten von I bei der Kondensation mit

<sup>6</sup>) Für die Bezeichnung der im folgenden beschriebenen Polyhydrophenanthren-Derivate halten wir uns an die von *L. H. Sarett* und Mitarb., *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1393 (1952), benützte Ringnummerierung. Von den Wasserstoffatomen des Ringgerüsts nennen wir aber der Kürze wegen nur die an Ringverknüpfungsstellen befindlichen und damit zu Stereoisomerie Anlass gebenden; die Lage der Ring-Doppelbindung ist deshalb lediglich durch das mit der betreffenden Stellennummer versehene Doppelbindungszeichen (z. B.  $\Delta^{8a}$ ) ausgedrückt. Mit den Präfixen  $\alpha$  und  $\beta$  wird in Analogie zu den Steroiden die relative Konfiguration in bezug auf die anguläre 4b $\beta$ -Methylgruppe angegeben.

Zur Kennzeichnung von Racematen verwenden wir bis zum Vorliegen eines konsultativ bereinigten Vorschlags der Kürze halber weiterhin das Symbol „*d, l*“. Es soll lediglich bedeuten, dass ein äquimolekulares Gemisch der beiden spiegelbildlich isomeren Formen vorliegt; dabei wird jeweils das den natürlichen Steroiden entsprechende Enantiomere zweckmässig als „*d*“, der „unnatürliche“ Antipode als „*l*“ bezeichnet; vgl. hierzu *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **38**, 1423 (1955), sowie *A. Lardon, O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **40**, 666 (1957). In den Formelbildern begnügen wir uns bei Racematen der Übersichtlichkeit wegen mit der Wiedergabe des *d*-Enantiomeren.

Um die gewohnte Darstellungsweise der Indices  $\alpha$  (punktirt) und  $\beta$  (ausgezogen) auch für die *l*-Enantiomeren beibehalten zu können, schlagen wir vor, diese Verbindungen in spiegelbildlicher Projektion zu schreiben. Die *l*-Form von I z. B. wäre dann sinngemäss durch die Strukturformel



wiedergegeben.

<sup>7</sup>) Über einen Syntheseversuch nach diesem letztgenannten Prinzip s. <sup>2</sup>).

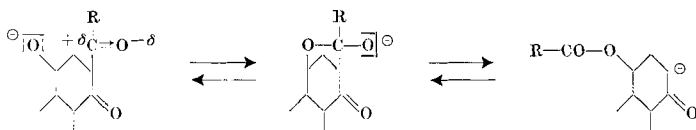
<sup>8</sup>) In einer früheren Studie dieser Art wurde der sterische Verlauf der *Michael*-Addition an das 2-Formyl- bzw. 2-Oxalyl-Derivat von I untersucht: *A. Wettstein, K. Heusler, H. Ueberwasser & P. Wieland*, *Helv.* **40**, 323 (1957). Vgl. auch *S. A. Szpilfogel, W. J. van der Burg, C. M. Siegmann & D. A. van Dorp*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **75**, 1043 (1956).

<sup>9</sup>) *R. M. Lukes, G. I. Poos, R. E. Beyler, W. F. Johns & L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1707 (1953).

Essigsäure-äthylester<sup>10</sup>). Das IR.-Absorptionsspektrum (in CS<sub>2</sub>) von II zeigt im Doppelbindungsbereich drei starke Banden bei 5,74, 6,04 und 6,19  $\mu$ . Auf Grund des spektroskopischen Vergleichs mit Cathyloxy-cyclohexan<sup>11</sup>) und 1-Oxo-cyclohexan-2-carbonsäure-äthylester<sup>12</sup>) müssen wir annehmen, dass der Ketoester II praktisch vollständig in der Chelatform IIa vorliegt, fehlt doch in der 5,8  $\mu$ -Gegend jegliche Andeutung einer Bande, die auf die Anwesenheit eines Anteils von II mit isolierter Ketogruppe hinweisen würde.

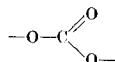
Die Alkylierung des Ketoesters II mit Methallyljodid lieferte ein Gemisch. Sowohl durch Chromatographie an Aluminiumoxyd als auch durch fraktionierte Kristallisation gelang es verhältnismässig leicht, daraus zwei reine Stoffe III und IV zu isolieren. Die Verbrennungsanalysen beider Verbindungen stimmten auf die Summenformel C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>. Die IR.-Spektren der beiden Stoffe zeigten im Carbonylbereich grosse Ähnlichkeit, waren jedoch in der Fingerprintregion eindeutig voneinander verschieden. Orientierungshalber wurde für beide Kurven die Gesamtintensität der C=O-Banden durch Inte-

<sup>10</sup>) L. H. Sarett und Mitarb.<sup>9</sup>) formulieren die Acetylierung der 4 $\beta$ -Hydroxygruppe als innermolekulare Reaktion im Sinne des Schemas:



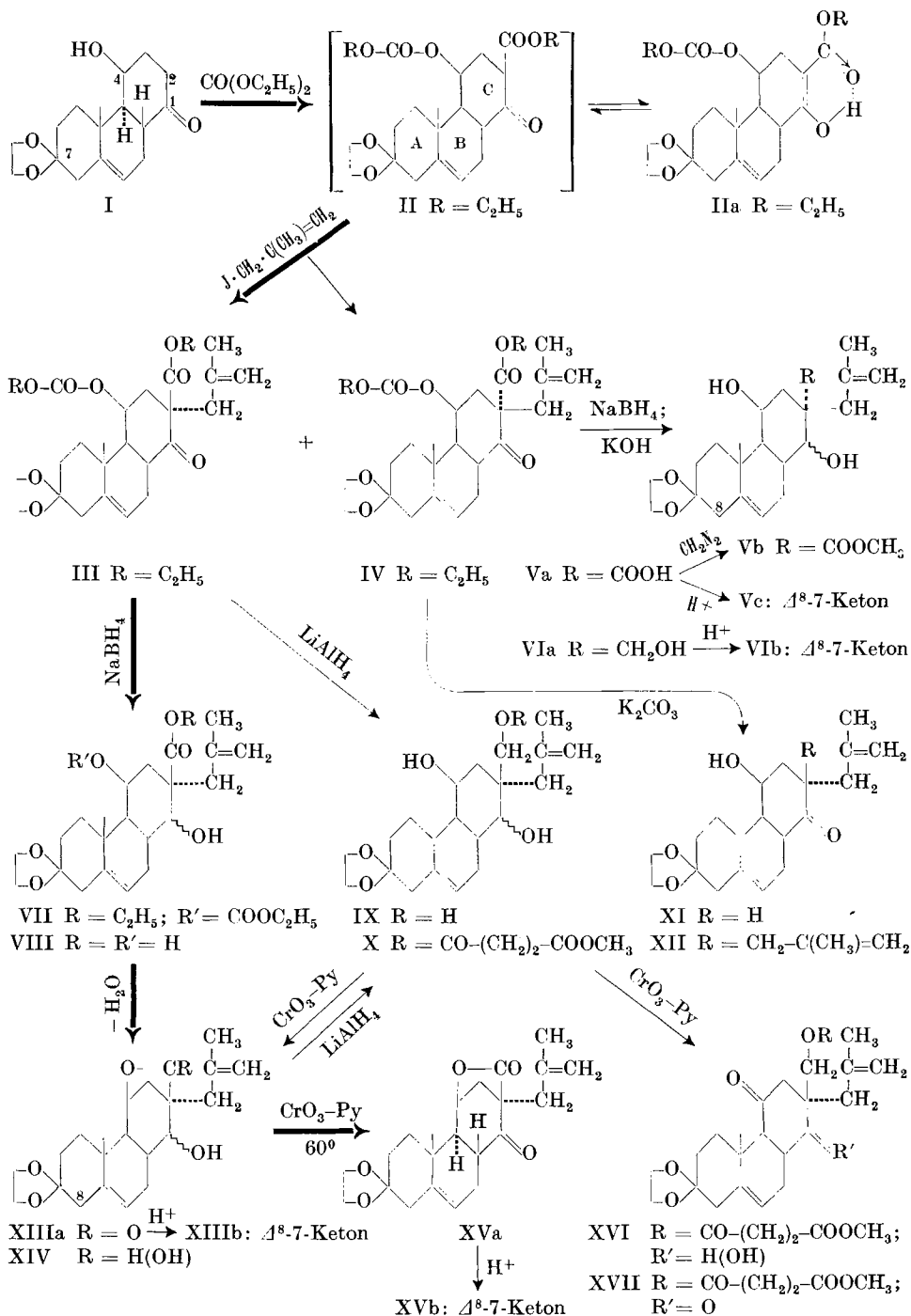
Wir glaubten zunächst, die Mitveresterung der 4 $\beta$ -Hydroxygruppe bei der Herstellung des Ketoesters II ebenfalls als innermolekulare Acylierung deuten zu müssen. Indessen war auch eine direkte basenkatalysierte Umesterung *a priori* nicht auszuschliessen, und es schien daher wünschenswert, die Frage durch einen geeigneten Modellversuch näher abzuklären. Zu diesem Zweck unterwarfen wir das aus I durch Reduktion der Keto-Gruppe erhältliche *d,l*-1<sup>8a</sup>-1 $\beta$ ,4 $\beta$ -Dihydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren<sup>5</sup>) ebenfalls der Einwirkung von Kohlensäure-diäthylester in Gegenwart von Natriumhydrid. Überraschenderweise trat auch hier glatt Umesterung zum 1 $\beta$ ,4 $\beta$ -Dicathyloxy-Derivat ein. Wir dürfen daraus den Schluss ziehen, dass – zumindest für die Bildung von II aus I – keine Notwendigkeit zur Annahme einer innermolekularen Acylwanderung besteht.

<sup>11</sup>) Wir verwendeten ein nach den Angaben von F. W. Bolliger, F. N. Hayes & S. Siegel, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5592 (1950), hergestelltes Präparat. Das IR.-Absorptionsspektrum zeigte sowohl in CS<sub>2</sub> wie in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eine starke Bande bei 5,74–5,75  $\mu$ . Das System



absorbiert somit im selben Wellenlängenbereich wie gewöhnliche Alkylester. (Cathyloxy = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCOO–; vgl. <sup>27</sup>)).

<sup>12</sup>) Das IR.-Absorptionsspektrum wurde vergleichshalber in CS<sub>2</sub> aufgenommen. Entsprechend dem Vorliegen eines Gemisches von Ketoform und chelatisierter Enolform treten im Doppelbindungsbereich vier Banden auf: Ester-C=O bei 5,71  $\mu$ , Keto-C=O bei 5,79  $\mu$ , ferner konjugiertes Chelat-C=O bei 6,02  $\mu$  und O-induzierte konjugierte C=C bei 6,17  $\mu$ ; vgl. N. J. Leonard, H. S. Gutowsky, W. J. Middleton & E. M. Petersen, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4070 (1952); R. S. Rasmussen & R. R. Brattain, *ibid.* **71**, 1073 (1949).



gration<sup>13)</sup> bestimmt. Sie ergab für III einen Wert  $A^*$  von 3,25 und für IV einen solchen von 3,43 Liter·(Gramm-Mol)<sup>-1</sup>·cm<sup>-2</sup>, die beide mit der gleichzeitigen Anwesenheit von zwei Ester- und einer Keto-gruppe gut verträglich sind<sup>14)</sup>. Auf Grund dieser Eigenschaften durften wir annehmen, dass die beiden Verbindungen die stereoisomeren Methallylderivate III und IV darstellen, wobei allerdings die konfigura-tive Zuordnung zunächst noch unangeklärt war.

Eine erste Aussage hinsichtlich der Lage des neu eingeführten Substituenten erbrachten Dehydrierungsversuche am Triol IX. Letz-teres wurde aus dem Methallyl-ketoester III durch Einwirkung von überschüssigem LiAlH<sub>4</sub> in Tetrahydro-furan-Lösung bereitet<sup>15)</sup>. Auf das Reduktionsprodukt IX liessen wir nun CrO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex in Pyridinlösung einwirken. Dabei erhielten wir erwartungsgemäss ein Gemisch von Dehydrierungsprodukten, aus welchem durch Verteilungs-chromatographie und fraktionierte Kristallisation neben drei weiteren Stoffen eine Substanz isoliert werden konnte, die bei 246—249° schmolz und deren Verbrennungswerte auf die Summenformel C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> ± H<sub>2</sub> passten. Das IR.-Absorptionsspektrum wies neben einer Hydroxylbande bei 2,79 μ eine starke Bande bei 5,64 μ auf, welche auf das Vorhandensein einer Fünfring-Lacton-Gruppierung im Sinne der Strukturformel XIIIa schliessen liess<sup>16)</sup>.

Dass tatsächlich das Hydroxylacton XIIIa vorlag, welches aus räumlichen Gründen nur aus einem Triol IX mit axial orientierten, β-ständigen sauerstoffhaltigen Substituenten an den C-Atomen 2 und 4 entstanden sein konnte, liess sich in der Folge auf einem unab-hängigen Weg durch eine präparativ ergiebige Herstellungsweise von XIIIa aus dem Methallyl-ketoester III beweisen. Zur Überführung der

$$^{13)} \quad A^* = \frac{10^4}{C_M \cdot d} \cdot \frac{1}{\lambda_0^2} \int \log_{10} \left( \frac{J_0}{J} \right) d\lambda.$$

*R. N. Jones & K. Dobriner*, *Vitamins and Hormones* **7**, 293 (Academic Press Inc., New York 1949); *R. N. Jones, D. A. Ramsay, D. S. Keir & K. Dobriner*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 80 (1952).

<sup>14)</sup> Experimentell ermittelten wir für die Ketobande im IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung I einen Integrationswert  $A^*$  von 0,72, für die Ester-carbonyl-Bande im IR.-Absorptionsspektrum des Cathyloxy-cyclohexans (vgl. <sup>11)</sup>) einen solchen von 1,42 Liter·(Gramm-Mol)<sup>-1</sup>·cm<sup>-2</sup>. *R. N. Jones* und Mitarb.<sup>13)</sup> fanden für die Carbonylbande in Carbonsäure-alkylestern einen mittleren Wert  $A^*$  von 1,3 Liter·(Gramm-Mol)<sup>-1</sup>·cm<sup>-2</sup>. Für ein entsprechend gebautes trifunktionelles System ergibt sich daraus additiv als zu erwartender Wert ein Gesamtbetrag von 3,44 Liter·(Gramm-Mol)<sup>-1</sup>·cm<sup>-2</sup>.

<sup>15)</sup> Das Triol IX wurde durch Reduktion mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid indirekt auch aus dem Hydroxylacton XIIIa erhalten.

<sup>16)</sup> In der Monographie von *L. J. Bellamy*, *The Infra-Red Spectras of Complex Molecules*, London-New York 1954, p. 153, wird für die Lage der Carbonylbande bei γ-Lactonen der Bereich von 5,62—5,68 μ angegeben. Trotz der überaus grossen Bildungstendenz zeigt der Lactonring in Verbindung XIIIa am Modell eine deutliche Spannung, die sich zwangsläufig aus dem durch die trans-Verknüpfung mit dem Ring B und die Anellierung des Lactonrings in der Sesselform fixierten Ring C ergibt.

Esterreste in 2- und 4-Stellung in eine Lactongruppierung gemäss XIIIa wurde als erstes versucht, den Methallyl-ketoester III direkt zu verseifen. Unter Bedingungen, die zur Hydrolyse der schwer verseifbaren tertiären Estergruppe ausreichten, trat jedoch neben der Verseifung nach Art der sog. Säurespaltung auch Ringöffnung ein. Es musste also primär das alkaliempfindliche  $\beta$ -Dicarbonylsystem in III durch Umformung der Ketogruppe aufgehoben werden. Eine zweckmässige Abwandlungsmöglichkeit fanden wir in der glatt verlaufenden Reduktion des Methallyl-ketoesters III zum entsprechenden Hydroxyester VII mittels Natriumborhydrid<sup>17)</sup>. Im Gegensatz zum Ketoester III liess sich der Hydroxyester VII jetzt mit Kaliumhydroxyd in Äthanol unter Erhaltung des Ringskeletts praktisch quantitativ zur Hydroxysäure VIII verseifen. Die bloss in Form ihrer Salze beständige Säure verliert schon ohne äussere Einwirkung leicht Wasser und geht rasch, schneller und quantitativ beim kurzen Erwärmen in siedendem Benzol, in ein  $\gamma$ -Lacton über. Dieses erwies sich in allen seinen Eigenschaften als identisch mit dem durch Dehydrierung aus dem Triol IX erhaltenen Hydroxylacton XIIIa. Damit war für den Methallyl-ketoester III die  $\alpha$ -Orientierung des Methallylrests eindeutig bewiesen; für den isomeren, als Nebenprodukt<sup>18)</sup> anfallenden Methallyl-ketoester folgte zwangsläufig die Konfiguration IV.

Anders als der Ester III verhielt sich der isomere Methallyl-ketoester IV gegenüber Natriumborhydrid. Die Reduktion führte hier zu einem Gemisch, welches nach dem Verseifen mit Kaliumhydroxyd in 95-proz. Äthanol im wesentlichen aus einem Neutralstoff und einer mit Natriumcarbonat-Lösung extrahierbaren Säure bestand. Der Neutralstoff zeigte im IR.-Absorptionsspektrum eine starke, komplexe Bande im Hydroxylbereich, jedoch keine spezifische Extinktion in der Carbonylregion. Auf Grund der Analyse und der sonstigen Eigenschaften der Acetylderivate darf man annehmen, dass im Neutralstoff das Triol VIa vorliegt; in der Tat liess sich derselbe Stoff glatt aus IV mittels Lithiumaluminiumhydrid bereiten<sup>17)</sup>. Die bei der Reduktion mit Natriumborhydrid erhaltene Säure war analytisch, IR.-spektroskopisch und durch ihre Veresterbarkeit mit Diazomethan unschwer

<sup>17)</sup> Der stereochemische Verlauf dieser Reduktion wurde bisher nicht näher untersucht.

<sup>18)</sup> Die beiden isomeren Methallyl-ketoester III und IV entstehen nebeneinander im Verhältnis von ca. 11:6. Dieser sterische Verlauf der Alkylierung lässt sich am Modell verstehen, wenn man sich vergegenwärtigt, dass im reagierenden mesomeren Anion von II die C-Atome 10a, 1, 2 und 3 in eine Ebene zu liegen kommen. Bei einer solchen Anordnung dürfte die Ausbildung der Wannenform für den Ring C bereits energetisch begünstigt sein, um so mehr als dadurch der  $4\beta$ -Cathyloxyrest die thermodynamisch bevorzugte äquatoriale Lage einnehmen kann. In dieser Konstellation unterscheiden sich  $\alpha$ - und  $\beta$ -Seite in bezug auf Raumbeanspruchung der Atomgruppen in der Nähe des reagierenden Zentrums weniger stark als bei sesselförmigem Ring C, wo auf Grund der sterischen Verhältnisse praktisch ausschliesslich  $\alpha$ -Substitution zu erwarten wäre.

als Dihydroxysäure der Formel Va zu identifizieren. Entsprechend der äquatorialen Lage der  $\alpha$ -ständigen Carboxylgruppe bildet sie im Unterschied zur isomeren Säure VIII kein  $\gamma$ -Lacton.

Auf Grund der bei der Reduktion von III und IV mit Natriumborhydrid gemachten Erfahrungen ergab sich eine präparativ wertvolle Vereinfachung der Herstellungsweise von reinem XIIIa aus dem Ketoester II. Darnach wird das bei der Methallylierung entstehende Gemisch der beiden epimeren Methallyl-ketoester III und IV zweckmässig direkt einer durchgreifenden Reduktion mit Natriumborhydrid und anschliessend der Verseifung mit Kaliumhydroxyd in Äthanol unterworfen. Dabei geht III vollständig und ausschliesslich in VIII über; aus dem unerwünschten Epimeren IV entstehen dagegen nebeneinander die nicht lactonisierende Dihydroxysäure Va und das Triol VIa. Nach dem Abdestillieren des Äthanol wird das als Neutralteil anfallende Triol VIa abgetrennt, die verbleibende alkalische Lösung angesäuert und das in freier Form erhaltene Gemisch der Dihydroxysäuren VIII und Va zur Lactonisierung mit heissem Benzol behandelt. Es lässt sich die hierbei unverändert bleibende Dihydroxysäure Va mit Natriumcarbonatlösung extraktiv leicht entfernen und so das Hydroxylacton XIIIa sofort rein erhalten.

Wir haben uns in diesem Zusammenhang auch bemüht, den unerwünschten  $2\beta$ -Methallyl-ketoester IV durch eine geeignete Reaktionsfolge wieder in verwertbare Zwischenprodukte überzuführen. So erhielt man beispielsweise durch Behandlung mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol<sup>19)</sup> aus IV, neben einer strukturell bisher nicht völlig aufgeklärten Lactoncarbonsäure der Bruttoformel  $C_{22}H_{30}O_6$ , unter Decarboxylierung das Mono-methallyl-keton XI<sup>20)</sup>. Die weitere Umsetzung von XI mit Methallyljodid in Gegenwart von Kalium-*t*-butylat ergab das 2,2-Dimethallyl-Derivat XII, welches direkt auch durch „geminale“ Alkylierung von I erhalten wurde<sup>21)</sup>.

Verglichen mit III und den weiter unten beschriebenen Umformungsprodukten des Triols IX, schien uns das verhältnismässig hochschmelzende und ausgezeichnet kristallisierende Lacton XIIIa für die Angliederung des Rings D als besonders gut geeignet. Vorgängig der Einführung eines ringschlussfähigen Rests in 1-Stellung, beispielsweise nach *Grignard*, war die Hydroxygruppe wieder in die Oxogruppe zurückzuverwandeln. Dies bereitete zunächst etliche Schwierigkeiten. So wurde mit überschüssigem Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex in Pyridinlösung das Ausgangsmaterial auch nach 16stündiger Einwirkung unverändert zurückerhalten. Als ebenso resistent unter denselben Bedingungen erwies sich der analoge Hydroxyester VII. Wir versuchten daher die Oxydation von XIIIa mit Chromtrioxyd in Eisessig, in der Erwartung, dass bei kurzer Reaktionszeit die Ketalgruppierung im Ring A weitgehend erhalten bleibe.

<sup>19)</sup> Eine ähnliche Verseifung und Decarboxylierung beschreiben *R. M. Lukes, G. I. Poos, R. E. Beyler, W. F. Johns & L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1707 (1953).

<sup>20)</sup> *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).

<sup>21)</sup> Vgl. eine spätere Mitteilung unserer Folge „Über Synthesen in der Aldosteron-Reihe“.

Die Oxydation verlief aber auch so nur sehr träge<sup>22)</sup> und stöchiometrisch unübersichtlich. Die Aufarbeitung lieferte als Neutralteil ein Gemisch, aus welchem das gesuchte Ketolacton XVa erst durch sorgfältige chromatographische Trennung isoliert werden konnte. Die erhaltenen Ausbeuten betragen im besten Falle etwa 15% der Theorie, was uns veranlasste, die Oxydation von XIIIa unter nichtsauren Bedingungen weiter zu untersuchen. So fanden wir schliesslich, dass bei Reaktionstemperaturen von 60–80° mit Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex eine glatte Dehydrierung zum Ketolacton XVa erzielt werden kann.

Wie bereits angedeutet, schien auch das gut zugängliche Triol IX für die Weiterführung der Synthese nicht ungeeignet. Eine interessante Möglichkeit bot hier die Ausnützung der unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit der drei Hydroxygruppen gegenüber Acylierungsmitteln. So erhielten wir durch Umsetzung von IX mit 1,1 Moläquivalenten Bernsteinsäureanhydrid in Pyridinlösung und anschließende Veresterung mit Diazomethan mit ausgezeichneter Ausbeute ein Mono-methosuccinat, dem, wie aus den Eigenschaften von Dehydrierungsprodukten geschlossen werden kann, die Struktur X zukommen muss. Bei der Oxydation von X mit Chromtrioxyd-Pyridin wurden nämlich je nach den Versuchsbedingungen ein kristallisiertes Methosuccinat-hydroxyketon XVI und ein bisher nicht kristallisierbares Methosuccinat-diketon XVII erhalten<sup>23)</sup>.

Im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Dehydrierungsversuchen am Triol IX war es von Interesse, schon am Hydroxylacton XIIIa die Reduzierbarkeit der Lactongruppe zu untersuchen. Bei der Reduktion von XIIIa mit einem Moläquivalent Lithiumaluminiumhydrid entstand zur Hauptsache ein vom Triol IX eindeutig verschiedener Stoff. Die IR.-Analyse ergab vollständige Abwesenheit einer

<sup>22)</sup> Im Verlaufe von 14 Std. wurden zunehmend langsamer insgesamt ca. 1,4 Äquivalente Sauerstoff verbraucht. Wir neigen daher dazu, für die 1-Hydroxygruppe in den Verbindungen VII–X, XIIIa, XIIIb und XIV die äquatoriale Lage, d. h.  $\beta$ -Konfiguration anzunehmen. Analog formulieren *L. H. Sarett* und *Mitarb.*<sup>5)</sup> das aus I mittels Lithiumaluminiumhydrid erhältliche Diol ebenfalls mit  $\beta$ -ständiger Hydroxygruppe in 1-Stellung. — Zur Chromsäureoxydation epimerer, sekundärer Cyclanole vgl. *D. H. R. Barton & R. C. Cookson*, *Quart. Rev.* **10**, 61 (1956), ferner *J. Schreiber & A. Eschenmoser*, *Helv.* **38**, 1529 (1955); *Angew. Chem.* **67**, 278 (1955).

<sup>23)</sup> Aus einem 1 $\xi$ -Mono-methosuccinat hätte bei der durchgreifenden Dehydrierung ein 4-Oxo-2-aldehyd oder auch durch Weiteroxydation der 2<sup>1</sup>,4-Hemiacetalform (analog XIV) eines zunächst entstandenen 4 $\beta$ -Hydroxy-2-aldehyds ein Derivat des Hydroxylactons XIIIa entstehen können. Aus einem 4 $\beta$ -Mono-methosuccinat wäre dagegen die Bildung eines 1-Oxo-2-aldehyds zu erwarten gewesen. Die beiden aus X erhaltenen Stoffe XVI und XVII zeigten aber keinerlei spezifisches Reduktionsvermögen gegenüber Silberdiamminlösung. Es fand sich im IR.-Absorptionsspektrum der hydroxylfreien Verbindung XVII auch keine Bande, die auf das Vorhandensein einer Lactongruppe hingewiesen hätte. Die für die Verbindung XVII angegebene Strukturformel darf daher als weitgehend gesichert gelten.



spezifischen Carbonylabsorption; dagegen wurde eine konzentrationsabhängige Bande bei  $2,95 \mu$  beobachtet, welche auf die Anwesenheit extramolekularer H-Bindungen<sup>24)</sup> hindeutet, ähnlich wie sie beim Aldosteron und dem als Modell untersuchten  $\gamma$ -Hydroxyvaleraldehyd auftraten<sup>25)</sup>. Einen hinreichenden Beweis für das Vorliegen eines Dihydroxy-aldehyd-hemiacetals der Formel XIV erbrachte schliesslich die glatt verlaufende Überführung in das Ketolacton XVa mit Chromtrioxyd-Pyridin bei  $60^\circ$ .

### Experimenteller Teil<sup>26)</sup>.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-4 $\beta$ -cathyloxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2-carbonsäure-äthylester (II) bzw. (IIa)<sup>27)</sup>: Einer Suspension von 250 g *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (I)<sup>5)</sup> in 1650 cm<sup>3</sup> Kohlensäure-diäthylester setzte man in Stickstoffatmosphäre unter energischem Rühren 60 g Natriumhydrid zu. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, alsdann 8 Std. auf  $55^\circ$  erwärmt und schliesslich noch weitere 8 Std. ohne Beheizung gerührt. Zur Zerstörung des überschüssigen Hydrids tropfte man nach beendeter Reaktion ein Gemisch von 200 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthanol und 1000 cm<sup>3</sup> trockenem Äther zu und versetzte nach 20 Min. langem Rühren mit Eis und hierauf mit Wasser. Der entstandene Ketoester wurde durch mehrfaches Ausschütteln in Äther aufgenommen, der Extrakt mit n. Kaliumhydroxyd und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Schonung des Reaktionsproduktes destillierte man nach dem Übergehen des Äthers den Kohlensäure-diäthylester im Vakuum ab und kristallisierte dann den Rückstand aus Äther um. Es wurden insgesamt 310,8 g II in farblosen Oktaedern vom Smp.  $115$ – $116^\circ$  erhalten.

$C_{23}H_{32}O_8$	Ber. C 63,28	H 7,39	– (O) $C_2H_5$ <sup>28)</sup> 13,32%
(436,49)	Gef. „ 63,10	„ 7,46	„ 16,90 <sup>29)</sup> %

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ : 3,05–3,25  $\mu$  (Schulter, Chelat-O-H); 5,75  $\mu$  (Ester-C=O); 6,04  $\mu$  (konj. Ester-C=O); 6,17  $\mu$  (O-induzierte konj. C=C); 9,14  $\mu$  (Ketal). — IR.-Absorption in  $CS_2$ : 2,90–3,20  $\mu$  (Schulter, Chelat-O-H); 5,74  $\mu$  (Ester-C=O); 6,04  $\mu$  (konj. Ester-C=O); 6,19  $\mu$  (O-induzierte konj. C=C); 9,16  $\mu$  (Ketal). — UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{max}$  = 256 m $\mu$ ;  $\epsilon$  = 12000.

Die Verbindung ist in verdünnten Alkalien unlöslich<sup>30)</sup>, gibt jedoch in methanolischer Lösung eine rasch eintretende Rotfärbung mit Ferrichlorid.

<sup>24)</sup> K. Dobriner, E. R. Katzenellenbogen & R. N. Jones, Infrared Absorption Spectra of Steroids, p. XV, New York 1953.

<sup>25)</sup> S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **37**, 1173 (1954).

<sup>26)</sup> Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block oder im Flüssigkeitsbad bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR.-Absorptionsspektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma; Auflösungsgrad (resolution) 4, Ansprechgeschwindigkeit (response) 1/1, Registriergeschwindigkeit (speed) 5 oder 2 Min./ $\mu$ , Dämpfung (suppression) 1.

<sup>27)</sup> Zur Benennung der Äthoxycarbonyl-Gruppe s. L. F. Fieser, J. E. Herz, M. W. Klohs, M. A. Romero & T. Utne, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3309 (1952).

<sup>28)</sup> Äthoxyl-Bestimmung nach Zeisel, auf  $-C_2H_5$  berechnet.

<sup>29)</sup> Eine am Ausgangsstoff I unter gleichen Bedingungen durchgeführte Alkoxybestimmung nach Zeisel ergab, vergleichsweise ebenfalls auf  $-C_2H_5$  berechnet, einen Wert von 8,39%. Bei einem Mol.-Gew. von 292,36 ergäbe sich für eine (O) $C_2H_5$ -Gruppe 9,93%.

<sup>30)</sup> II verhält sich somit ähnlich wie der ebenfalls ungewöhnlich schwach saure 1-Oxo-cyclohexan-2-carbonsäure-äthylester; vgl. H. Heneka, Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950, p. 28.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -methallyl-4 $\beta$ -cathyloxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure-äthylester (III) und *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\beta$ -methallyl-4 $\beta$ -cathyloxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\alpha$ -carbonsäure-äthylester (IV): In eine Lösung von 25,66 g des Ketoesters II in 445 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton und 168 cm<sup>3</sup> frisch hergestelltem Methallyljodid wurden 20,40 g fein pulverisiertes wasserfreies Kaliumcarbonat eingetragen. Man rührte die Mischung 64 Std. bei Raumtemperatur, nutschte hierauf von den Mineralsalzen ab und dampfte das Filtrat unter vermindertem Druck bis zur Sirupkonsistenz ein. Das Konzentrat wurde in Äther-Benzol-(2:1)-Gemisch gelöst, die Lösung eiskalt mit Wasser, n. Kaliumhydroxyd, 0,1-n. Natriumthiosulfat und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem im Hochvakuum von mitgegangenem Methallyljodid befreiten Rückstand liessen sich durch Kristallisation aus Isopropyläther-Petroläther (Sdp. 30–50°) insgesamt 14,36 g III in farblosen Rhomben vom Smp. 99,5–101° gewinnen. Beim Umkristallisieren von III aus wasserhaltigem Methanol wurde auch eine Modifikation vom Smp. 103–105° beobachtet, die aus Isopropyläther-Petroläther nach Animpfen in länglichen Oktaedern kristallisierte.

$C_{27}H_{38}O_8$  Ber. C 66,10 H 7,81 – (O) $C_2H_5^{28}$  11,84%  
(490,57) Gef. ,, 65,95 ,, 7,84 ,, 16,67<sup>28)</sup>%

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ : 5,73  $\mu$  (Ester-C=O); 5,82  $\mu$  (Keton-C=O); 6,07  $\mu$  (isol. C=C); 9,13  $\mu$  (Ketal). — UV.-Spektrum in Feinsprit: Im Bereich von 220–280  $m\mu$  praktisch leer.

Der Eindampfrückstand (15,14 g) der Mutterlauge von III wurde in Hexan-Benzol-(9:1)-Gemisch gelöst und an 460 g neutralisiertem Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert:

Fraktion Nr.	Elutionsmittel	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Rückstand (g)
1	Hexan-Benzol (9:1)	4940	0,07
2			0,54
3			0,64
4			4,47
5	Hexan-Benzol (1:1)	je 1280	2,03
6			1,09
7			2,07
8	Benzol		0,99
9			0,38

Durch Umkristallisieren aus Isopropyläther-Petroläther liessen sich aus den Fraktionen 2 und 3 noch insgesamt 0,40 g III vom Smp. 97–100° erhalten. In den Rückständen der Fraktionen 5 und 6 begannen sich nach einigem Stehen Kristalle abzuscheiden. Sie dienten auch als Impfmateriel für die Fraktionen 4 und 7–9. Die Fraktionen 4–9 lieferten aus 95-proz. Äthanol 5,21 g IV in farblosen Rhomben vom Smp. 94,5–95,5°; Misch-Smp. mit III 72–90,5°. Aus wässrigem Methanol wurde eine zweite, in Hexaedern kristallisierende Modifikation von IV vom Smp. 114–115° erhalten.

$C_{27}H_{38}O_8$  Ber. C 66,10 H 7,81 – (O) $C_2H_5^{28}$  11,84%  
(490,57) Gef. ,, 65,91 ,, 7,71 ,, 17,54<sup>28)</sup>%

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ : 5,74  $\mu$  (Ester-C=O); 5,83  $\mu$  (Keton-C=O); 6,08  $\mu$  (isol. C=C); 9,12  $\mu$  (Ketal). — UV.-Spektrum in Feinsprit: Im Bereich von 220–280  $m\mu$  praktisch leer.

Die beiden Methallyl-ketoester III und IV geben erwartungsgemäss keine Färbung mit methanolischer Ferrichlorid-Lösung. Im Papierchromatogramm (System Phenylcelllosolve/Heptan) wandern beide Verbindungen praktisch gleich schnell. Auf Papier

geben 200  $\gamma$  III mit Phosphorsäure<sup>31)</sup> im UV.-Licht eine verhältnismässig starke, 200  $\gamma$  IV eine etwas schwächere grünstichig-gelbe Fluoreszenz; nach Behandeln von 200  $\gamma$  III mit Antimontrichlorid<sup>31)</sup> beobachtet man im UV.-Licht eine intensiv eigelbe, mit 200  $\gamma$  IV eine deutlich schwächere dunkelgelbe Fluoreszenz.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\xi$ ,4 $\beta$ -Dihydroxy-2 $\beta$ -methallyl-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\alpha$ -carbonsäure (Va): Eine Lösung von 25,0 g des 2 $\beta$ -Methallyl-ketoesters IV und 18,75 g Natriumborhydrid in 700 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthanol wurde 65 Min. bei Raumtemperatur in Stickstoffatmosphäre gerührt; alsdann wurden 100 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt und nach Ablauf von weiteren 60 Min. eine Lösung von 200 g Kaliumhydroxyd in 150 cm<sup>3</sup> Wasser zugetropft. Anschliessend erwärmte man das Gemisch 90 Min. unter Rückfluss zum Sieden und trieb hierauf den Alkohol mit Wasserdampf ab. Dabei schied sich der neutrale Anteil des Reaktionsproduktes in fester Form aus (Weiterverarbeitung s. unten). Nach dem Erkalten wurde abgenutscht und das alkalische Filtrat durch vorsichtige Zugabe von 200 g Eis und 260 g 85-proz. Phosphorsäure angesäuert. Aus dem so in Freiheit gesetzten sauren Anteil erhielt man durch Umkristallisieren aus Aceton 8,12 g Va in farblosen Nadelchen vom Smp. 192,5—193,5°.

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> (392,48) Ber. C 67,32 H 8,22% Gef. C 67,19 H 8,40%

IR.-Absorption in Nujol: 2,90  $\mu$  (O-H); 5,91  $\mu$  (Carbonsäure-C=O); 6,08  $\mu$  (C=C); 9,07  $\mu$  (Ketal). — UV.-Spektrum in Feinsprit: Im Bereich von 220—320 m $\mu$  praktisch leer.

Der neutrale Anteil des obigen Reaktionsproduktes wurde aus Aceton umkristallisiert. Die Spitzenfraktion lieferte aus Methanol 5,82 g des Triols VIa (vgl. späteren Abschnitt) in farblosen, feinen Nadelchen vom Smp. 213—215°.

*Methylester Vb*. Eine Probe des oben beschriebenen Präparates von Va wurde mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung umgesetzt. Zweimaliges Umkristallisieren des durch Eindampfen im Vakuum erhaltenen Rückstandes aus Äther-Pentan gab kleine, kurze Nadeln des Methylesters Vb vom Smp. 137—138°.

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (406,50) Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 67,82 H 8,56%

Entketalisierung der Dihydroxysäure Va zu Vc: Ein Gemisch von 2,00 g der Dihydroxysäure Va, 50 cm<sup>3</sup> Eisessig und 5 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzte man 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad und dampfte hierauf im Vakuum ein. Der feste Rückstand gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol 1,59 g *d,l*- $\Delta^{8}$ -1 $\xi$ ,4 $\beta$ -Dihydroxy-2 $\beta$ -methallyl-4 $\beta\beta$ -methyl-7-oxo-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\alpha$ -carbonsäure (Vc) in farblosen, länglichen Plättchen vom Smp. 239—242°.

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (348,42) Ber. C 68,94 H 8,10% Gef. C 68,84 H 8,00%

UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{\max}$  = 241 m $\mu$ ;  $\epsilon$  = 16150.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\xi$ ,4 $\beta$ -Dihydroxy-2 $\alpha$ -hydroxymethyl-2 $\beta$ -methallyl-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (VIa): In eine Lösung von 4,90 g des 2 $\beta$ -Methallyl-ketoesters IV in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde unter Rühren in Stickstoffatmosphäre innerhalb 1 Std. eine Lösung von 3,79 g Lithiumaluminiumhydrid in 75 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran eingetropft. Nach einer Reaktionsdauer von 2 Std. kühlte man auf 0° ab und zerstörte das überschüssige Hydrid durch vorsichtiges Zugeben eines Gemisches von 10 cm<sup>3</sup> Wasser und 30 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran. Der entstandenen Suspension setzte man 1,0 g Kieselgur zu und nutschte ab. Das blanke Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 2,75 g VIa in farblosen, feinen Nadelchen vom Smp. 215—216°; Misch-Smp. mit dem aus IV durch Reduktion mit Natriumborhydrid gewonnenen Präparat von VIa (vgl. oben) ohne Erniedrigung.

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (378,49) Ber. C 69,81 H 9,05% Gef. C 69,72 H 9,14%

IR.-Absorption in Nujol: 2,80/2,90/3,00  $\mu$  (O-H); 6,11  $\mu$  (C=C); 9,09  $\mu$  (Ketal).

Aus den Mutterlaugen konnten noch weitere 0,31 g VIa vom Smp. 207—210° isoliert werden.

<sup>31)</sup> R. Neher & A. Wettstein, Helv. **34**, 2278 (1951).

*Monoacetyl-Derivat.* Eine Lösung von 0,200 g des Triols VIa in 3,0 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde mit 0,40 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid vermischt und 5 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man verdünnte das Reaktionsgemisch sodann mit Äther, wusch die Lösung mit eiskalter n. Phosphorsäure, 0,5-n. Natriumcarbonat und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte ein. Durch Umkristallisieren aus Äther und Isopropyläther wurden 0,153 g farblose Nadeln vom Smp. 143—144° erhalten.

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> (420,53) Ber. C 68,54 H 8,53% Gef. C 68,55 H 8,71%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,78/2,84 μ (O-H); 5,76 μ (Ester-C=O); 6,09 μ (C=C); 9,11 μ (Ketal).

*Triacetyl-Derivat.* Eine Lösung von 0,500 g des Triols VIa in 5,0 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2,5 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie vorstehend für das Monoacetyl-Derivat angegeben und lieferte ein Rohprodukt, welches auf Zusatz von Äther kristallisierte. Es wurden 0,320 g farblose, kleine Prismen vom Smp. 140—141° erhalten; Misch-Smp. mit dem Monoacetyl-Derivat 124—126°.

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub> (504,60) Ber. C 66,64 H 7,99% Gef. C 66,34 H 8,13%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5,77 μ (Ester-C=O); 6,09 μ (C=C); 9,07 μ (Ketal).

Entketalisierung des Triols VIa zu VIb: Eine Lösung von 2,00 g des Triols VIa in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig und 5 cm<sup>3</sup> Wasser wurde 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und hierauf im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äther. Umkristallisieren aus Methanol gab 1,70 g *d,l*-Δ<sup>8</sup>-1ξ,4β-Dihydroxy-2α-hydroxymethyl-2β-methyl-4β-methyl-7-oxo-4α,10α,β-dodecahydro-phenanthren (VIb) in farblosen Oktaedern vom Smp. 194—195°.

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (334,44) Ber. C 71,82 H 9,04% Gef. C 71,70 H 8,81%

UV.-Absorption in Feinsprit: λ<sub>max</sub> = 242 mμ; ε = 15400.

*d,l*-Δ<sup>8a</sup>-1ξ-Hydroxy-2α-methyl-4β-cathyloxy-4β-methyl-7-äthylendioxy-4α,10α,β-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäure-äthylester (VII): Einer in trockener Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung von 12,26 g des 2α-Methylketoesters III in 315 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthanol setzte man 10,50 g Natriumborhydrid zu, wobei die Innentemperatur durch Kühlen zwischen 20 und 25° gehalten wurde. Das Gemisch wurde 40 Std. bei Raumtemperatur gerührt, alsdann unter Nachspülen mit 150 cm<sup>3</sup> eiskaltem Wasser auf 315 g Eis und 157,5 cm<sup>3</sup> 4-m. Natriumdihydrogenphosphat ausgegossen und das Reduktionsprodukt in Äther aufgenommen. Man wusch den Extrakt mit 2-m. Natriumdihydrogenphosphat und mit Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und dampfte ein. Der Rückstand wurde aus Äther und Isopropyläther-Pentan umkristallisiert und ergab insgesamt 11,28 g VII in farblosen, körnigen Drusen vom Smp. 99—101°; Misch-Smp. mit dem praktisch gleich hoch schmelzenden Ausgangsstoff III stark erniedrigt. Eine zuerst erhaltene, in farblosen, derben Prismen kristallisierende, metastabile Modifikation von VII schmolz, unter Umwandlung in die höher schmelzende Form, ab 94°.

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 65,83 H 8,19 (O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>28</sup> 11,78%  
(492,59) Gef. „ 65,64 „ 8,01 „ 16,93<sup>29</sup>%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,84 μ (O-H); 5,74 μ (Cathyloxy-C=O); 5,85 μ (wahrscheinlich Carbonsäureester-C=O); 6,08 μ (C=C); 9,16 μ (Ketal). — UV.-Spektrum in Feinsprit: Im Bereich von 220—280 mμ praktisch leer.

Papierchromatographisch zeigt der Hydroxyester VII im System Phenylcellosolve/Heptan praktisch dieselbe Laufstrecke wie der Ausgangsstoff III. Als Indikator zur Unterscheidung der beiden Substanzen auf Papier eignet sich neben Phosphorsäure<sup>31</sup> vor allem Zinkchlorid<sup>32</sup>, welches im UV.-Licht mit VII eine himmelblaue, mit III eine intensiv olivgrüne Fluoreszenz ergibt.

*d,l*-Δ<sup>8a</sup>-1ξ,4β-Dihydroxy-2α-methyl-2β-hydroxymethyl-4β-methyl-7-äthylendioxy-4α,10α,β-dodecahydro-phenanthren (IX): 1,045 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in 25 cm<sup>3</sup> wasserfreies Tetrahydrofuran eingetragen und

<sup>32</sup>) R. Neher & A. Wettstein, Helv. 35, 276 (1952).

0,491 g des 2 $\alpha$ -Methallyl-ketoesters III in 20 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan zugegeben. Die trübe Lösung wurde 3 Std. bei Raumtemperatur in trockener Stickstoffatmosphäre gerührt. Hierauf tropfte man bei 0° langsam eine Mischung von 4 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan ein, setzte der Suspension bei Raumtemperatur 0,5 g Kieselgur zu und nutschte von den festen Anteilen unter gründlichem Auswaschen mit Tetrahydro-furan ab. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand (0,380 g) aus Aceton und Aceton-Äther-Gemischen umkristallisiert. Man erhielt 0,275 g IX in farblosen Prismen vom Smp. 151—153°.

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (378,49) Ber. C 69,81 H 9,05% Gef. C 69,69 H 8,97%

IR.-Absorption in Nujol: 2,83  $\mu$ ; 2,94  $\mu$  (O-H); 6,07  $\mu$  (C=C); 9,01  $\mu$  (Ketal). — UV.-Spektrum in Feinsprit: Im Bereich von 220—280 m $\mu$  praktisch leer.

*d, l*-A<sup>8a</sup>-1 $\xi$ ,4 $\beta$ -Dihydroxy-2 $\alpha$ -methallyl-2 $\beta$ -(methosuccinoy-methyl)-4 $\beta$  $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$  $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (X): Eine Lösung von 3,20 g des Triols IX und 3,20 g Bernsteinsäureanhydrid in 15 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde in Stickstoffatmosphäre 18 Std. unter Rühren auf 60° erwärmt. Man verdünnte sodann mit 200 cm<sup>3</sup> Äther, kühlte die Lösung auf 0° ab, entfernte das Pyridin durch Ausschütteln mit eiskalter n. Phosphorsäure und zog hierauf mit insgesamt 300 cm<sup>3</sup> eiskalter 0,3-n. Natriumcarbonatlösung aus. Der so abgetrennte Halbester wurde durch Ansäuern der alkalischen Auszüge mit 150 cm<sup>3</sup> 4-m. Natriumdihydrogenphosphat unverzüglich wieder in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung umgesetzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum kristallisierte man den Rückstand unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler aus Äther-Pentan-Gemischen um und erhielt insgesamt 3,09 g X in farblosen Nadelchen vom Smp. 115,5—117°.

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub> (492,59) Ber. C 65,83 H 8,19% Gef. C 65,66 H 8,12%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Im Bereich von 220—320 m $\mu$  praktisch leer.

Einwirkung von Kaliumcarbonat auf den 2 $\beta$ -Methallyl-ketoester IV.  
a) *d, l*-A<sup>8a</sup>-1-Oxo-2 $\alpha$ -methallyl-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$  $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$  $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XI): 4,90 g des 2 $\beta$ -Methallyl-ketoesters IV suspendierte man in 75 cm<sup>3</sup> Methanol, setzte eine Lösung von 4,14 g Kaliumcarbonat in 25 cm<sup>3</sup> Wasser zu und erwärmte das Gemisch 3 Std. lang zum Sieden. Hierauf wurde das Reaktionsgut in 300 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen und die alkalische Lösung mit Äther extrahiert. Waschen der Ätherauszüge mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen gab 1,98 g Rückstand. Durch Umkristallisieren aus Aceton und Äthylbutyläther wurden daraus 1,20 g XI<sup>20</sup> in farblosen, kleinen Drusen vom Smp. 156—157° erhalten.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 73,07 H 8,93%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,78  $\mu$  (O-H); 5,88  $\mu$  (Keton-C=O); 6,06  $\mu$  (C=C); 9,18  $\mu$  (Ketal).

b) Lactoncarbonsäure vom Smp. 150—152°: Die bei der unter a) beschriebenen Extraktion mit Äther zurückgebliebene wässrige Lösung wurde eiskalt mit 3-n. Phosphorsäure bis auf pH  $\sim$  4 angesäuert und erneut mit Äther ausgezogen. Waschen des Extrakts mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen lieferte 1,80 g Rückstand, aus welchem durch Umkristallisieren aus Aceton und Äthylbutyläther 1,30 g einer Lactoncarbonsäure in farblosen, kleinen Drusen vom Smp. 150—152° erhalten werden konnten.

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (390,46) Ber. C 67,67 H 7,74% Gef. C 67,57 H 7,40%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,86  $\mu$  (O-H); 5,64  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,85  $\mu$  (Carbon-säure-C=O); 6,07  $\mu$  (C=C); 9,13  $\mu$  (Ketal).

Dieselbe Lactoncarbonsäure entstand aus dem 2 $\beta$ -Methallyl-ketoester IV auch durch Verseifen mit Natriumhydroxyd in Äthanol.

*Methylester.* Die Umsetzung einer Probe der Lactoncarbonsäure mit überschüssigem Diazomethan in Ätherlösung lieferte nach Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Isopropyläther Kristalle vom Smp. 114—115°.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,41 H 8,14%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,78  $\mu$  (Ester-C=O); 6,07  $\mu$  (C=C); 9,14  $\mu$  (Ketal).

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2,2-dimethyl-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylen-dioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XII): Einer Lösung von 10,0 g der Monomethyl-Verbindung XI in 100 cm<sup>3</sup> Dioxan setzte man unter Rühren in Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 1,35 g Kalium in 44 cm<sup>3</sup> t-Butanol und anschliessend bei Raumtemperatur tropfenweise 7,7 g Methyljodid hinzu. Man erwärmte hierauf innerhalb von 50 Min. auf 75°, hielt bei dieser Temperatur noch 1 Std. und filtrierte alsdann nach dem Verdünnen mit 200 cm<sup>3</sup> Benzol von ausgeschiedenem Kaliumjodid ab. Das Filtrat wurde mit 2,5-m. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab beim Umkristallisieren aus Hexan 10,0 g XII in farblosen, flachen Stäbchen vom Smp. 87–88°; Misch-Smp. mit einem aus dem Hydroxyketon I direkt hergestellten Präparat von XII<sup>21</sup>) ohne Erniedrigung.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$  (400,56) Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 74,92 H 9,05%

(2<sup>1</sup> → 4)-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\xi$ ,4 $\beta$ -Dihydroxy-2 $\alpha$ -methyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylen-dioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (XIIIa). a) Aus dem Hydroxyester VII via Dihydroxysäure VIII. Eine Lösung von 16,16 g des Hydroxyesters VII in 460 cm<sup>3</sup> Äthanol wurde mit derjenigen von 147 g Kaliumhydroxyd (86,3-proz.) in 115 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und das Gemisch in Stickstoffatmosphäre 1 ½ Std. zum Sieden erhitzt. Hierauf kühlte man die Reaktionslösung in Eiswasser ab, gab 1290 cm<sup>3</sup> Wasser zu und leitete so lange Kohlendioxyd ein, bis eine Tüfelprobe auf Thymolphthaleinpapier nicht mehr positiv ausfiel. Die sodaalkalische Lösung wurde zur Abtrennung einer geringen Menge von Neutralstoffen mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und alsdann mit 5-m. Phosphorsäure auf pH 5 angesäuert. Die in fester Form ausgeschiedene *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\xi$ ,4 $\beta$ -Dihydroxy-2 $\alpha$ -methyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylen-dioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (VIII) nahm man in Methylenchlorid auf, wusch die Lösung mit Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte ein. Zur vollständigen Lactonisierung wurde der kristalline Rückstand in 1300 cm<sup>3</sup> siedendem Benzol gelöst, die Lösung 3 Min. lang gekocht und das Benzol hierauf im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt lieferte beim Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther insgesamt 11,24 g XIIIa in farblosen Nadelchen vom Smp. 246–249°. Die Mischprobe mit dem aus dem Triol IX durch Dehydrierung mit Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex erhaltenen Präparat von XIIIa (siehe unter c)) zeigte keine Smp.-Erniedrigung.

b) Aus dem Ketoester II bzw. Iia ohne Isolierung der Zwischenprodukte. In eine Lösung von 30,2 g Kalium in 1500 cm<sup>3</sup> t-Butanol wurden bei Raumtemperatur nacheinander eine Lösung von 270 g des Ketoesters II in 1100 cm<sup>3</sup> Benzol und, innerhalb von 30 Min., 227 g frisch hergestelltes Methyljodid eingetroffen. Man rührte das Gemisch zunächst 1 ½ Std. bei Raumtemperatur und alsdann noch 2 Std. bei 40–50°, worauf es neutral reagierte. Hierauf setzte man 1500 cm<sup>3</sup> Wasser zu, destillierte das t-Butanol, das Benzol sowie das überschüssige Methyljodid mit Wasserdampf ab und nahm das in halbfester Form ausgeschiedene Alkylierungsprodukt in Methylenchlorid auf. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Methylenchlorid abdestilliert. Zur vollständigen Entfernung flüchtiger Anteile wurde der Rückstand noch zweimal mit je 600 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthanol verrührt und eingedampft, zuletzt im Vakuum bei 55–60°.

Zur Reduktion löste man den erhaltenen Rückstand in 3000 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthanol, gab 90 g Natriumborhydrid zu und rührte 60 Std. bei Raumtemperatur. Hierauf wurden 300 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt und das Gemisch nach weiterem 1stdg. Rühren langsam bis zum Sieden erhitzt. Zur Verseifung setzte man in der Siedehitze eine Lösung von 540 g Kaliumhydroxyd in 540 cm<sup>3</sup> Wasser zu und kochte das Reaktionsgemisch während 3 Std. Man verdünnte alsdann mit 3000 cm<sup>3</sup> Wasser und destillierte den Alkohol mit Wasserdampf ab. Dabei fiel der neutral reagierende Anteil in gut nutschbarer Form aus. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden daraus 65,3 g des Triols VIa (vgl. oben) vom Smp. 216–218° erhalten.

Aus dem wässrigen alkalischen Filtrat schied sich beim Ansäuern mit einer Mischung von 1050 g 85-proz. Phosphorsäure und 1050 g Eis eine erste Fraktion saurer Anteile ab. Nach 16stdg. Stehen wurde genutscht, der Filterkuchen mit 600 cm<sup>3</sup> Wasser ausgewaschen und getrocknet. Das weiter mit 100 g 85-proz. Phosphorsäure versetzte Filtrat extrahierte man mit Methylenchlorid, wusch den Extrakt mit Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und dampfte ein. Diese zweite saure Fraktion (37,3 g) wurde zusammen mit der ersten (145 g) in 1800 cm<sup>3</sup> siedendem Methylenchlorid gelöst und die filtrierte Lösung unter Zulauf von 3500 cm<sup>3</sup> heissem Benzol durch Abdestillieren auf ein Volumen von ca. 1000 cm<sup>3</sup> konzentriert. Dabei entstand ein Kristallbrei, aus dem nach dem Erkalten 111,6 g Hydroxylacton XIIIa (vgl. oben) vom Smp. 246—249° abgetrennt werden konnten.

Die benzolische Mutterlauge wurde mit Benzol verdünnt, mit insgesamt 500 cm<sup>3</sup> n. Natriumcarbonat ausgezogen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Man erhielt so eine zweite Fraktion, aus der durch nochmalige Kristallisation aus Methanol weitere 12,2 g Hydroxylacton XIIIa vom Smp. 246—249° gewonnen wurden.

Beim Ansäuern der vereinigten Natriumcarbonat-Auszüge bei 0° mit 55 g 85-proz. Phosphorsäure entstand eine kristalline Fällung. Umkristallisieren aus Aceton ergab 13,8 g der Dihydroxysäure Va (vgl. oben) vom Smp. 192,5—193,5° (Zersetzung).

c) Aus dem Triol IX mit Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex. Zu 50 cm<sup>3</sup> Pyridin gab man in Stickstoffatmosphäre unter Feuchtigkeitsschluss 1,005 g Chromtrioxyd und rührte das Gemisch zunächst für sich 1½ Std. bei Raumtemperatur. Der entstandenen Suspension wurde dann eine Lösung von 0,946 g des Triols IX in 12,5 cm<sup>3</sup> Pyridin zugesetzt und das Reaktionsgut bis zur Aufarbeitung 40 Std. bei gewöhnlicher Temperatur gerührt. Hierauf wurde das Pyridin im Vakuum fast vollständig abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther-Methylenchlorid-(3:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Um eine saubere Trennung zu erreichen, wurden die Schichten unter gründlichem Auswaschen je durch eine Lage von Kieselgur filtriert. Die organischen Extrakte schüttelte man bei 0° nacheinander mit 0,5-n. Phosphorsäure, n. Natriumcarbonat und mit Wasser aus, trocknete die vereinigten Äther-Methylenchlorid-Lösungen mit Natriumsulfat und destillierte die Lösungsmittel ab. Aus dem Rückstand liessen sich durch fraktionierte Kristallisation aus Methylenchlorid bzw. Methylenchlorid-Äther-(1:1)-Gemisch 0,169 g einer schwerlöslichen Verbindung abtrennen, die bei 233—235° schmolz und die in diesem Zusammenhang nicht weiter untersucht wurde. Beim Eindampfen der Mutterlaugen hinterblieben 0,658 g eines kristallinen Rückstandes. Papierchromatographisch liess sich darin bei Verwendung des B<sub>3</sub>-Systems von *Bush*<sup>33)</sup> und von Zinkchlorid<sup>32)</sup> als Indikator im UV.-Licht die Anwesenheit von mindestens sechs Substanzen nachweisen. Zur präparativen Trennung wurde der Mutterlaugenrückstand in 6,0 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst, die Lösung auf 60 Filtrierpapierblätter (*Whatman* Nr. 1, gewaschen mit Methanol und Chloroform) von 20 cm Breite und 46 cm Länge aufgetropft und nach dem Äquilibrieren 2 Std. absteigend chromatographiert. Die mittels Zinkchlorid lokalisierte Zone vom Rf-Wert 0,50 eluierte man mit Äther-Äthanol-(4:1)-Gemisch und erhielt nach dem Eindampfen 0,217 g eines kristallinen Extrakts. Durch Umkristallisieren aus Äther unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler liessen sich daraus als Spitzenfraktion 0,036 g reines Hydroxylacton XIIIa in farblosen Nadelchen vom Smp. 246—249° gewinnen.

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (374,46) Ber. C 70,56 H 8,08% Gef. C 70,34 H 8,18%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,80 μ (O-H); 5,65 μ (γ-Lacton-C=O); 6,07 μ (C=C); 9,11 μ (Ketal).

Aus den Mutterlaugen des Hydroxylactons XIIIa konnten durch weiteres Fraktionieren aus Äther schliesslich noch 0,090 g einer in gut ausgebildeten Hexaedern kristallisierenden Verbindung vom Smp. 134—136° isoliert werden. Diese, wie auch eine aus der Zone vom Rf-Wert 0,27 in analoger Weise wie oben für XIIIa angegeben erhaltene, in farblosen Blättchen vom Smp. 175,5—178° kristallisierende Substanz wurden hier nicht weiter untersucht.

<sup>33)</sup> I. E. Bush, *Biochem. J.* **50**, 370 (1952).

Entketalisierung des Hydroxylactons XIIIa zu XIIIb. Ein Gemisch von 5,00 g des Hydroxylactons XIIIa, 50 cm<sup>3</sup> Eisessig und 5 cm<sup>3</sup> Wasser wurde 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Man dampfte hierauf im Vakuum ein, löste den Rückstand in Äther-Methylenchlorid-(2:1)-Gemisch, wusch die Lösung mit 0,1-n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und engte unter Zusetzen von Äther ein. Es schieden sich 3,75 g (2<sup>1</sup> → 4)-Lacton der *d,l*-Δ<sup>8a</sup>-1ξ,4β-Dihydroxy-2α-methallyl-4bβ-methyl-7-oxo-4aα,10aβ-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäure (XIIIb) in farblosen Nadelchen vom Smp. 232–233° aus.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (330,41) Ber. C 72,70 H 7,93% Gef. C 72,86 H 8,19%

UV.-Absorption in Feinsprit: λ<sub>max</sub> = 239 mμ; ε = 16200.

Reduktion des Hydroxylactons XIIIa zu IX. Zu einer Lösung von 0,530 g Lithiumaluminiumhydrid in 12,5 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan gab man unter Rühren innerhalb von 15 Min. eine Lösung von 0,375 g des Hydroxylactons XIIIa in 22,5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Tetrahydro-furan. Das Gemisch wurde 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, hierauf auf 0° abgekühlt und zur Zerstörung des Hydridüberschusses vorsichtig ein Gemisch von 2,3 cm<sup>3</sup> Wasser und 2,3 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan zugesetzt. Die entstandene Suspension filtrierte man nach dem Auftauen unter gründlichem Nachwaschen mit Tetrahydro-furan durch eine Schicht Kieselgur und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Aus dem Rückstand konnten durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton-Äther nach Abtrennen eines schwerer löslichen Nebenproduktes 0,168 g farblose Prismen vom Smp. 148–150° erhalten werden. Die Substanz gab im Gemisch mit aus III direkt hergestelltem Triol IX (vgl. oben) keine Smp.-Erniedrigung; auch papierchromatographisch (B<sub>2</sub>-System von *Bush*<sup>33</sup>); Zinkchlorid<sup>32</sup>) und Anisaldehyd-Schwefelsäure<sup>31</sup>) als Indikatoren) verhielten sich die beiden Präparate gleich.

2<sup>1</sup>,4-Cyclohemiacetal des *d,l*-Δ<sup>8a</sup>-1ξ,4β-Dihydroxy-2α-methallyl-2β-formyl-4bβ-methyl-7-äthylendioxy-4aα,10aβ-dodecahydro-phenanthrens (XIV): Zu einer in trockener Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung von 1,12 g des Hydroxylactons XIIIa in 70 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Tetrahydro-furan gab man bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise 6,2 cm<sup>3</sup> einer 0,485-m. Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydro-furan. Das Gemisch wurde alsdann weitere 4 Std. gerührt, hierauf in Eiswasser abgekühlt und langsam mit einer Mischung von 1,0 cm<sup>3</sup> Wasser und 10 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan versetzt. Der entstandenen Suspension setzte man 1,0 g Kieselgur ab und rührte noch während 10 Min., nutschte durch eine dünne Schicht von Kieselgur ab und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Äther und Isopropyläther unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler fraktioniert umkristallisiert und gab insgesamt 0,693 g XIV in farblosen, feinen Prismen vom Smp. 192–194°.

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (376,46) Ber. C 70,18 H 8,57% Gef. C 70,22 H 8,42%

IR.-Absorption in Nujol: 2,81/2,97 μ (O-H); 6,06 μ (C=C); 9,05 μ (Ketal). — IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>: 2,80/2,95 μ (O-H); 6,10 μ (C=C); 9,14 μ (Ketal).

Aus den Mutterlaugen von XIV liessen sich durch weiteres Umkristallisieren aus Äther-Isopropyläther-Gemischen noch 0,285 g des Triols IX (vgl. oben) vom Smp. 152–153,5° gewinnen.

(2<sup>1</sup> → 4)-Lacton der *d,l*-Δ<sup>8a</sup>-1-Oxo-2α-methallyl-4β-hydroxy-4bβ-methyl-7-äthylendioxy-4aα,10aβ-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäure (XVa). a) Oxydation des Dihydroxy-aldehyd-hemiacetals XIV. Einem in Stickstoffatmosphäre aus 1,00 g Chromtrioxyd und 40 cm<sup>3</sup> Pyridin unter Rühren hergestellten Oxydationsgemisch wurde nach einer Std. tropfenweise eine Lösung von 0,376 g des Dihydroxy-aldehyd-hemiacetals XIV in 15 cm<sup>3</sup> Pyridin zugesetzt und das Ganze 4 Std. auf 60–65° erwärmt. Nach dem Abkühlen nutschte man von den ausgefallenen Chromverbindungen ab und dampfte die Pyridinlösung im Vakuum ein. Der Inhalt der Nutsche wurde mit insgesamt 100 cm<sup>3</sup> Äther ausgewaschen und das Filtrat zum Aufnehmen des Eindampfrückstandes verwendet. Man wusch die Ätherlösung eiskalt mit n. Phosphorsäure, n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte ein. Aus dem Rohprodukt wurden durch Umkristallisieren aus Methanol ins-



gesamt 0,253 g XVa in feinen Prismen vom Smp. 188—190° erhalten. Die Mischprobe mit aus XIIIa direkt hergestelltem Ketolacton XVa (vgl. unten) zeigte keine Smp.-Erniedrigung.

b) Oxydation von XIIIa mit Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex. Einem in Stickstoffatmosphäre durch portionenweises Eintragen von insgesamt 25,12 g Chromtrioxyd in 750 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin bereiteten Oxydationsgemisch wurde eine Lösung von 9,365 g des Hydroxylactons XIIIa in 250 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin zugesetzt und das Reaktionsgut 8 Std. auf 60—65° erwärmt. Hierauf destillierte man das Pyridin im Vakuum bei Raumtemperatur bis auf einen kleinen Rest ab, versetzte den Rückstand mit 1250 cm<sup>3</sup> eiskaltem Wasser und schüttelte 5 Min. lang mit einem Gemisch von 3750 cm<sup>3</sup> Äther und 1250 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid. Nach dem Absetzen dekantierte man die obere Phase ab und filtrierte sie durch eine Schicht Kieselgur. Die zurückgelassene wässrige Suspension wurde mit 1250 cm<sup>3</sup> Äther-Methylenchlorid-(3:1)-Gemisch erneut ausgeschüttelt und der Extrakt wieder filtriert. Die wässrige Suspension, in der viel organisches Lösungsmittel emulgiert war, klärte man schliesslich durch Zusetzen von Kieselgur und Abnutschen und zog das Filtrat noch einmal mit Äther-Methylenchlorid-(3:1)-Gemisch aus. Die organischen Extrakte wurden eiskalt mit 0,5-n. Phosphorsäure, 2-n. Natriumcarbonat und mit Wasser gewaschen, zusammen mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel abdestilliert. Das kristalline Rohprodukt (7,89 g) löste man in Tetrahydrofuran und filtrierte die gelbe Lösung durch eine in Tetrahydrofuran bereitete Säule von 15,8 g Aktivkohle. Der Eindampfrückstand aus dem Filtrat gab beim Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther insgesamt 7,01 g XVa in farblosen Prismen vom Smp. 188—190°.

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (372,44) Ber. C 70,94 H 7,58% Gef. C 70,79 H 7,58%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5,61 μ (γ-Lacton-C=O); 5,80 μ (Keton-C=O); 6,05 μ (C=C); 9,08 μ (Ketal).

c) Oxydation von XIIIa mit Chromtrioxyd in Eisessig. Eine Lösung von 3,745 g des Hydroxylactons XIIIa in 350 cm<sup>3</sup> wasserfreier Essigsäure wurde bei 20° innerhalb von 1¼ Std. tropfenweise mit 75 cm<sup>3</sup> einer in bezug auf Sauerstoff 0,134-n. Lösung von Chromtrioxyd in Eisessig versetzt. In Abständen von je 2 Std. folgten noch weitere 6 Zusätze von je 7,5 cm<sup>3</sup> Chromtrioxydlösung der gleichen Konzentration. Zwei Std. nach der letzten Zugabe wurde mit 1,2 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthanol versetzt und das Ganze bis zur Anfarbung noch 2½ Std. stehengelassen. Man dampfte die Reaktionslösung hierauf im Vakuum bis auf ein Volumen von etwa 10 cm<sup>3</sup> ein, verdünnte das Konzentrat mit Eiswasser und schüttelte mit Äther-Methylenchlorid-(3:1)-Gemisch aus. Der Extrakt wurde eiskalt mit 0,2-n. Schwefelsäure, 2-n. Natriumcarbonat und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (3,152 g) löste man in Benzol und chromatographierte an 158 g Floridin. Mit Benzol-Äther-(9:1)- und Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch wurden insgesamt 0,721 g rohes XVa abgelöst, welche beim Umkristallisieren aus Äther-Petroläther und Isopropyläther-Petroläther 0,483 g XVa vom Smp. 183—188° gaben. Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen, analysierten Präparat von XVa zeigte keine Smp.-Erniedrigung.

Im Papierchromatogramm (B<sub>3</sub>-System von *Bush*<sup>33</sup>) wandert das Ketolacton XVa praktisch mit der Front und lässt sich durch die mit Antimontrichlorid<sup>31</sup>) im UV.-Licht auftretende hellbraune Fluoreszenz noch in Mengen von 2—4 γ leicht nachweisen. Der Ausgangsstoff XIIIa zeigt im selben System einen Rf-Wert von ca. 0,4 und gibt im Unterschied zu XV mit Antimontrichlorid auch in verhältnismässig hohen Konzentrationen keine charakteristische UV.-Fluoreszenz.

Entketalisierung des Ketolactons XVa zu XVb. Durch 20 Min. langes Erwärmen einer Lösung von 3,00 g des Ketolactons XVa in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig und 10 cm<sup>3</sup> Wasser, Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren des Rückstandes aus Methylenchlorid-Methanol wurden 2,20 g (2<sup>1</sup> → 4)-Lacton der *d, l*-1<sup>8</sup>-1,7-Dioxo-2α-methyl-4β-hydroxy-4β-methyl-4α,10αβ-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäure (XVb) in farblosen, feinen Prismen vom Smp. 207—210° erhalten.

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (328,39) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 72,93 H 7,11%

UV.-Absorption in Feinsprit: λ<sub>max</sub> = 237 mμ; ε = 16400.

*d,l*-A<sup>8a</sup>-1- $\xi$ -Hydroxy-2 $\alpha$ -methallyl-2 $\beta$ -(methosuccinoxy-methyl)-4-oxo-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XVI): 0,50 g Chromtrioxyd wurde in Stickstoffatmosphäre in 10,0 cm<sup>3</sup> Pyridin eingetragen, nach 2stündigem Rühren eine Lösung von 0,500 g des Methosuccinats X in 5,0 cm<sup>3</sup> Pyridin zugegeben und der Ansatz weitere 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf dampfte man das Reaktionsgemisch im Vakuum vorsichtig zur Trockene ein. Aus dem Rückstand wurden durch Ausziehen mit insgesamt 125 cm<sup>3</sup> Äther, Waschen des Extrakts mit eiskalter 0,5-n. Salzsäure, eiskalter 0,5-n. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen 0,39 g Rohprodukt erhalten. Durch Kristallisation aus Äther und Pentan liessen sich daraus insgesamt 0,338 g XVI in farblosen Nadelchen vom Smp. 139–140° gewinnen.

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub> (490,57) Ber. C 66,10 H 7,81% Gef. C 66,00 H 7,90%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,77  $\mu$  (O-H); 5,74  $\mu$  (Ester-C=O); 5,83  $\mu$  (Keton-C=O); 6,07  $\mu$  (C=C); 9,09  $\mu$  (Ketal). — UV.-Spektrum in Feinsprit: Im Bereich von 230–320 m $\mu$  praktisch leer.

*d,l*-A<sup>8a</sup>-1,4-Dioxo-2 $\alpha$ -methallyl-2 $\beta$ -(methosuccinoxy-methyl)-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XVII): Zu einem aus 1,33 g Chromtrioxyd und 25 cm<sup>3</sup> Pyridin bereiteten Oxydationsgemisch tropfte man unter Rühren eine Lösung von 0,985 g des Methosuccinats X in 5,0 cm<sup>3</sup> Pyridin und erwärmte das Reaktionsgut 14 Std. auf 65°. Nach dem Erkalten filtrierte man von den ausgefallenen Chromverbindungen unter Nachwaschen des Filtrerrückstandes mit insgesamt 100 cm<sup>3</sup> Äther ab, verdünnte das Filtrat mit weiteren 300 cm<sup>3</sup> Äther und schüttelte nacheinander mit Wasser, 4-m. Natriumdihydrogenphosphat, 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser aus. Die wässrigen Auszüge wurden in einem weiteren Scheidetrichter mit 50 cm<sup>3</sup> Äther nachextrahiert, die Ätherlösungen schliesslich vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Entfernung von mitgegangenem Pyridin löste man den Rückstand wiederholt in Benzol und dampfte die Lösung im Vakuum ein. Es resultierten 0,840 g rohes XVII in der Form eines hellen, dicken Öls, aus dem bisher keine Kristalle erhalten werden konnten. An Aluminiumoxyd (Aktivität II, neutralisiert) nach der Durchlaufmethode chromatographiert, wird XVII bereits mit Benzol abgelöst.

IR.-Absorption in CCl<sub>4</sub>: praktisch keine (O-H)-Bande; 5,72  $\mu$  (Ester-C=O); 5,80  $\mu$  (Keton-C=O); 6,06  $\mu$  (C=C); 9,12  $\mu$  (Ketal). — UV.-Spektrum in Feinsprit: Im Bereich von 230–320 m $\mu$  praktisch leer.

Sämtliche chemischen Analysen, Papierchromatogramme und Spektralaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien durchgeführt; wir möchten den Leitern, den Herren Dres. E. Ganz, H. Gysel, R. Neher und R. Rometsch, auch an dieser Stelle für ihre Unterstützung bestens danken.

#### SUMMARY.

Starting from *d,l*-A<sup>8a</sup>-1-oxo-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-ethylene-dioxy-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$ ,4 $\beta\beta$ ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrene (I) the preparation of several tricyclic intermediates substituted at carbon atom 2 is described. The structure of these compounds has been established by a series of transformations.

The substituents attached to the newly introduced asymmetric center at position 2 of the ketones III, XVa and XVII have been proved to be of a steric arrangement suitable for the further conversion of these compounds into 18-oxygenated steroids and especially into aldosterone.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.