

232. Vorversuche für die Synthese von *d*- und *l*-Aldosteron¹⁾.

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 96. Mitteilung⁴⁾

von **H. P. Uehlinger, Ch. Tamm und T. Reichstein.**

(14. X. 57.)

Zur Synthese von *d,l*-Aldosteron sind bisher drei Wege beschrieben worden⁵⁾²⁾). Für *d*-Aldosteron wurde ausser einer Partialsynthese⁷⁾ vor allem eine Synthese angegeben, bei der die Gewinnung des optisch aktiven Materials durch eine mikrobiologische Reaktion erreicht wird⁸⁾. Wir beschreiben hier die Auftrennung des Dihydroxyketons IV⁹⁾ in seine optischen Antipoden und die weitere Überführung derselben in die optisch aktiven Formen der Stoffe VII und IX – XIX. Es war ursprünglich die Absicht, die zwei optisch aktiven Formen von XVIII auf dem kürzlich beschriebenen Weg²⁾ weiter in *d*- und *l*-Aldosteron überzuführen, doch musste bisher aus Zeitmangel darauf verzichtet werden.

Von den zur Synthese von *d,l*-Aldosteron verwendeten Ausgangsmaterialien⁵⁾²⁾ war IV für eine Trennung in optische Antipoden gut geeignet. Eine erfolgreiche Spaltung dieses Stoffes ist bereits von

¹⁾ Für die Bezeichnung der hier beschriebenen Phenanthrenderivate wird wieder ein Kompromiss benützt²⁾. Die Numerierung geschieht nach den für Phenanthrene gültigen Regeln. Zur Bezeichnung des räumlichen Baus werden sie jedoch als Seco-Steroide aufgefasst, und es werden die für Steroide üblichen Präfixe α - und β - verwendet, und zwar mit der von Horeau u. Mitarb.³⁾ vorgeschlagenen Modifikation. Die optisch aktiven Formen werden durch die Präfixe *d*- und *l*- bezeichnet, wobei die *d*-Form definitionsgemäss an dem C-Atom, das bei der Sterin-Numerierung dem C-10 entspricht, gleich gebaut ist wie Cholesterin²⁾.

²⁾ A. Lardon, O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **40**, 666 (1957).

³⁾ H. Horeau, J. Jacques, J. P. Mathieu & A. Petit, Bull. Soc. chim. France **22**, 1364 (1955).

⁴⁾ 95. Mitteilung, vgl. A. Lardon u. Mitarb.²⁾.

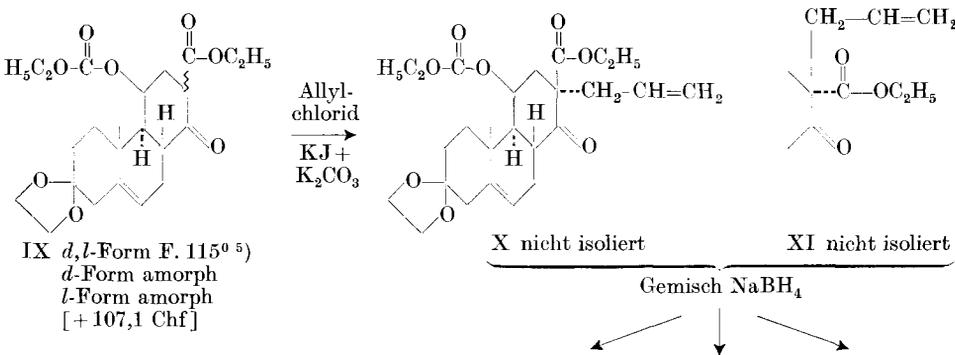
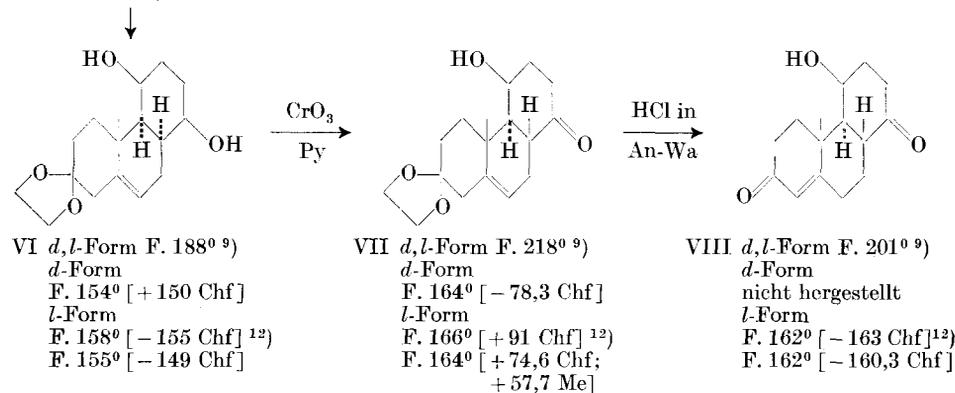
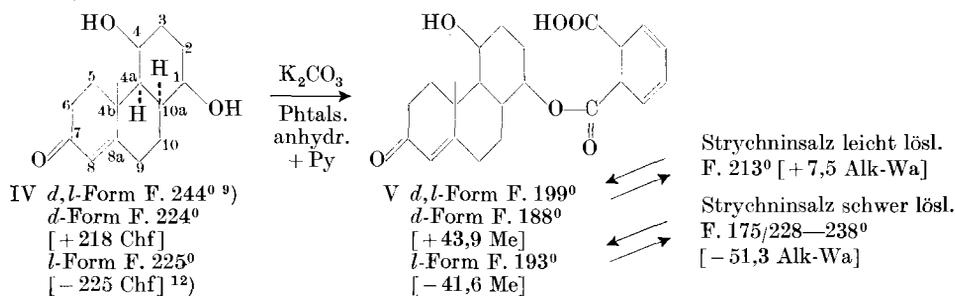
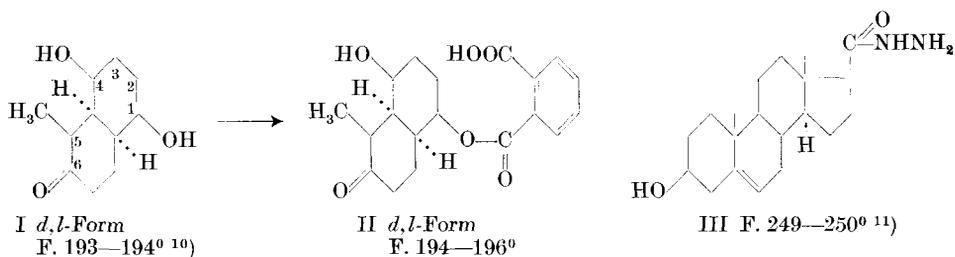
⁵⁾ J. Schmidlin, G. Anner, J. R. Billeter & A. Wettstein, Experientia **11**, 365 (1955); J. Schmidlin, G. Anner, J. R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, Helv. **40**, 1034, 1438 (1957).

⁶⁾ S. A. Szpilfogel, W. J. van der Burg, C. M. Siegmann & D. A. van Dorp, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **75**, 1043 (1956).

⁷⁾ J. v. Euw, R. Neher & T. Reichstein, Helv. **38**, 1423 (1955).

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

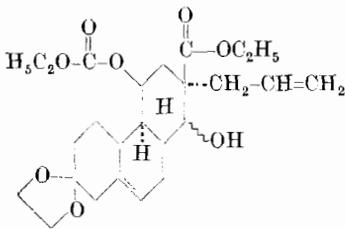
⁹⁾ G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).



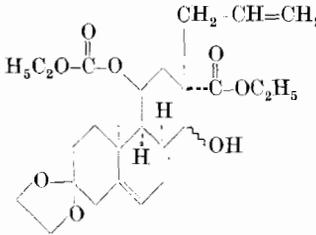
¹⁰⁾ R. E. Beyler & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1406 (1952).

¹¹⁾ C. Grob & W. A. Goldberg, Helv. **32**, 191 (1949).

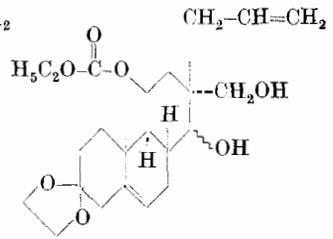
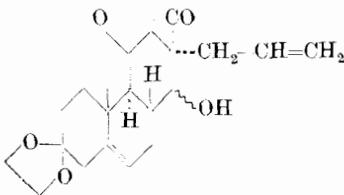
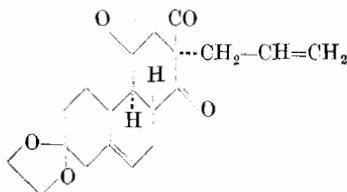
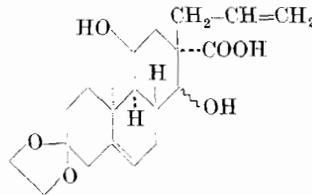
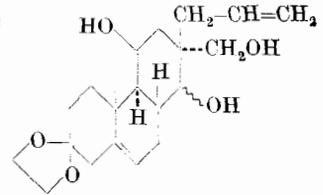
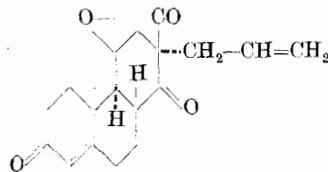
¹²⁾ R. M. Lukes & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1179 (1954).

Gemisch von X + XI mit NaBH₄ reduziert

XII nicht isoliert



XIII nicht isoliert

XIV *d,l*-Form F. 180°²⁾
opt. akt. Formen nicht isoliertXV *d,l*-Form F. 233°²⁾
d-Form
F. 252° [-28,6 Chf]
l-Form
F. 239° [+27,8 Chf]↓ CrO₃ in PyXVIII *d,l*-Form F. 188°²⁾
d-Form
F. 215° [-123,4 Chf]
l-Form
F. 214° [+124,4 Chf]XVI nicht gereinigt
amorphXVII *d,l*-Form F. 158°/179°²⁾
d-Form
F. 199° [-50,3 Chf]
l-Form
nicht gereinigtHCl in
An-WaXIX *d,l*-Form F. 198°²⁾
d-Form nicht bereitet
l-Form
F. 220—223°
[-68,9 Chf]

In den Formeln ist jeweils nur die *d*-Form dargestellt, die *l*-Form ergibt sich definitionsgemäss durch Umkehrung aller Asymmetriezentren. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Alk = Äthanol, Chf = Chloroform, Wa = Wasser. Weitere Abkürzungen siehe Einleitung zum Exp. Teil.

*Lukes & Sarett*¹²⁾ durchgeführt worden¹³⁾, wobei aber nur die *l*-Form rein erhalten wurde. Diese Forscher führten IV in seinen sauren Bernsteinsäureester über, aus dem sich die *l*-Form als krist. Brucinsalz rein abtrennen liess. Die Zuordnung dieses Stoffes zur „unnatürlichen“ Reihe (hier als *l*-Reihe bezeichnet) ergab sich aus den molekularen Drehungen einer Reihe von Umsetzungsprodukten, besonders den entsprechenden $\Delta^{8\alpha,7\beta}$ -Hydroxy-Derivaten. Wir versuchten zuerst die *d,l*-Form von IV mit *l*-Menthyl-N-aminocarbamat (*l*-Menthylhydrazid) zu trennen, das von *Woodward* u. Mitarb.¹⁴⁾ mit Erfolg zur Spaltung des *d,l*-Camphers benützt wurde. Mit IV erhielten wir jedoch keine Kristalle. In schlechter Ausbeute liess sich die *d*-Form (nicht ganz rein) mit Hilfe von 3β -Hydroxyäti-(5)-säure-hydrazid (III)¹⁰⁾ erhalten. 5α -Ätiansäure-hydrazid, das speziell für diesen Zweck hergestellt wurde, gab keine brauchbare Spaltung. Die präparative Trennung wurde hierauf wie folgt durchgeführt. IV wurde durch Erhitzen mit Phtalsäureanhydrid in Pyridin in die gut krist. Phtalestersäure V übergeführt. Zur Trennung bewährte sich die fraktionierte Kristallisation der Strychninsalze. Auch hier war das Salz der *l*-Form von V schwerer löslich und leicht rein isolierbar. Aber auch das viel leichter lösliche Salz der *d*-Form kristallisierte sehr gut und war in reiner Form isolierbar. Zerlegen der Salze mit wässrigem K_2CO_3 lieferte das Strychnin zurück. Aus den alkalischen Lösungen liessen sich die opt. aktiven Phtalestersäuren V leicht in optisch reiner Form gewinnen. Zur Bereitung der optisch aktiven Hydroxyketone IV ist es einfacher, die K_2CO_3 -Lösung durch Erhitzen direkt zu verseifen.

Es wurde auch noch versucht, eine Spaltung in optische Antipoden auf der Stufe des Dihydroxyketons I¹⁰⁾ durchzuführen. Der Stoff lieferte zwar eine gut krist. Phtalestersäure II, deren Strychninsalz auch kristallisierte, aber keine Trennung in Isomere gab. Von weiteren Basen, die versucht wurden (Brucin, Thebain, Chinin, Chinidin, Cinchonin, Ephedrin, Tropin und L-Glutaminsäure), kristallisierte bisher nur das Glutaminsäuresalz, gab aber ebenfalls keine Auftrennung.

Die weiteren Reaktionen mit den reinen opt. aktiven Formen von IV erfolgten wie in der *d,l*-Reihe beschrieben, wobei zur Ausnützung des Materials bei allen isolierten Stufen die Mutterlaugen chromatographiert wurden. Die Überführung der opt. aktiven Formen von IV in VI und VII geschah nach *Poos* u. Mitarb.⁹⁾, diejenigen von VII in IX nach *Schmidlin* u. Mitarb.⁵⁾ und die weiteren Stufen wurden nach *Lardon* u. Mitarb.²⁾ bewerkstelligt. Eine Erschwerung bedeutete es, dass es nicht gelang, die opt. aktiven Formen von IX zu kristallisieren. Sie konnten nur durch Chromatographie gereinigt werden, was nicht

¹³⁾ Unsere Versuche mit den Strychninsalzen der Phtalestersäure waren abgeschlossen, als die Publikation von *Lukes & Sarett*¹²⁾ erschien.

¹⁴⁾ *R. B. Woodward, T. P. Kohman & G. Chris Harris*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 120 (1941).

ganz zuverlässig ist, da auch Keto-Enol-Tautomerie vorliegt. Die Mischung gleicher Mengen der Antipoden gab aber wieder das gut krist. Racemat, was dafür spricht, dass wir weitgehend reines Material in Händen hatten. Auf eine Trennung des durch Allylierung von IX entstehenden Gemisches von X und XI wurde nach früheren Erfahrungen²⁾ verzichtet. Es wurde wieder mit NaBH_4 reduziert und das entstehende Gemisch von XII, XIII und XIV sofort energisch alkalisch verseift. Nun erst erfolgte eine Trennung in Neutrales, Säuren und Lactone. Die kleinen Mengen saurer Anteile (vermutlich XVI) wurden nicht untersucht. Aus der relativ grossen Menge Neutralteil wurde in der *d*-Reihe wieder das krist. Triol XVII isoliert¹⁵⁾. Aus den Lactonfraktionen konnten in beiden Reihen die gut krist. Hydroxylactone XV isoliert werden. Durch Dehydrierung mit CrO_3 in Pyridin⁹⁾ lieferten sie die krist. opt. aktiven Ketolactone XVIII. Durch saure Hydrolyse einer Probe der *l*-Form von XVIII wurde die *l*-Form von XIX gewonnen. Die dabei erfolgte sehr starke Drehungsänderung in negativer Richtung stützt, wie erwähnt, die Zuordnung zur *l*-Reihe.

Wir danken der *CIBA-Aktiengesellschaft* Basel für die Überlassung der racemischen Ketone I und IV.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca. $\pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 70° und 0,02 Torr getrocknet, zur Analyse 3 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P_2O_5 . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Zusatz von Wasser, Ausschütteln mit Chf-Ac -(1:3), Waschen mit verd. HCl , Sodalösung und Wa , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen. Die Drehungen wurden in einem *F. Schmidt & Haensch*-Polarimeter im 1-dm-Rohr bestimmt, Ablesegenauigkeit $\pm 0,01^\circ$. Fehlergrenze daher $\pm 0,02^\circ$, weil sich die Fehlergrenze der Null-Wert-Bestimmung jedesmal addiert.

Es werden die folgenden Abkürzungen benützt: Ae = Äther, An = Aceton, Alk = Äthanol, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Sdp. $35-45^\circ$, Py = Pyridin, Wa = Wasser.

5 α -Ätiansäure-hydrazid¹⁶⁾. 1 g 5 α -Ätiansäure-methylester¹⁷⁾ vom Smp. $141-143^\circ$ wurden in 10 ml abs. Alk und 4 ml Hydrazinhydrat im Einschlussrohr 16 Std. auf 150° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand bei 80° und 12 Torr getrocknet. Aus Alk 590 mg reine Kristalle, Smp. $216-224^\circ$ und 240 mg vom Smp. $190-200^\circ$ (letztere enthielten vermutlich 17 α -Derivat).

Umsetzung von *d,l*-1 β ,4 β -Dihydroxy-4 β -methyl-7-keto-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,4 β ,5,6,7,9,10 $\alpha\alpha$ -dodecahydro-phenanthren (IV) mit 3 β -Hydroxy-ätien-(5)-säure-hydrazid¹⁸⁾. 300 mg *d,l*-Keton IV vom Smp. $239-242^\circ$ und 410 mg 3 β -Hydroxy-ätien-(5)-säure-hydrazid III wurden in 10 ml abs. Alk und 0,06 ml Eisessig 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Me-Wa bei 0° 445 mg krist. Hydrazon vom Smp. $195-204^\circ$. Fraktioniertes Umkristallisieren aus Me-Dioxan gab als Extremfraktionen: 43 mg schwer lösliches Derivat in Kristallen vom Smp. $196-200^\circ$, $[\alpha]_D^{24} = +2,5^\circ$ (in Me-Dioxan-(1:1)), und aus den Mutterlaugen 44 mg Kristalle vom Smp. ca. 200° und $[\alpha]_D^{24} = -180^\circ$ (in Me-Dioxan-(1:1)).

¹⁵⁾ In der *l*-Reihe wurde auf Isolierungsversuche verzichtet.

¹⁶⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn Dr. *D. Schmid* ausgeführt.

¹⁷⁾ *R. Tschesche*, Ber. deutsch. chem. Ges. **68**, 7 (1935); *Pl. A. Plattner & A. Fürst*, Helv. **26**, 2266 (1943); *J. v. Euv & T. Reichstein*, Helv. **27**, 1851 (1944).

¹⁸⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn Dr. *A. Lardon* ausgeführt.

Die 43 mg Spitzenfraktion ($[\alpha]_D^{24} = +2,5^{\circ}$) wurden in 6 ml 5-proz. HCl in Äthanol 6 Std. gekocht, dann im Vakuum eingedampft und in Chf-Ae aufgenommen. Die mit HCl, Sodalösung und Wa gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 15 mg Rohprodukt, aus dem sich nach Chromatographie nur wenig Kristalle (aus Ae-Pe, Smp. 115—120°, $[\alpha]_D^{24} = -26^{\circ}$ in Me-Dioxan-(1:1)) isolieren liessen. Die vereinigten Waschwässer wurden mit Na_2CO_3 alkalisch gemacht und mit Chf ausgeschüttelt. Diese Auszüge hinterliessen 13 mg Rohprodukt, aus dem sich nach Chromatographie an Al_2O_3 aus An-Ae 3 mg Kristalle isolieren liessen. Smp. 210—218°, $[\alpha]_D^{24} = +185^{\circ}$ (in Me-Chf-(1:1)). Die Mischprobe mit der *d*-Form von IV (siehe unten) schmolz gleich.

Die 44 mg Hydrazon vom Smp. ca. 200° und $[\alpha]_D^{24} = -180^{\circ}$ wurden analog gespalten. Auch hier gab der neutrale Chf-Ae-Extrakt (28 mg) nach Chromatographie an Al_2O_3 nur wenig Kristalle vom Smp. 110—120°, $[\alpha]_D^{24} = -29^{\circ}$ (in Me-Dioxan). Ausschütteln der mit Soda alkalisierten Waschwässer mit Chf gab noch 11 mg Material. Daraus ca. 3 mg krist. *d*,*l*-Keton IV vom Smp. 225—235° und $[\alpha]_D^{24} = 0^{\circ}$ (in Me-Chf-(1:1)). Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial schmolz gleich.

d,*l*-1- β -Phtalyloxy-4- β -hydroxy-5-methyl-6-keto-4 α ,8 α -decalin (II). 200 mg *d*,*l*-1- β ,4- β -Dihydroxy-5-methyl-6-keto-4 α ,8 α -decalin (I) vom Smp. 190—192° und 450 mg Phtalsäureanhydrid wurden in 5 ml abs. Py unter H_2O -Ausschluss 2 Std. auf 100° erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 ml Chf gelöst, je zweimal mit 10 ml 2-n. HCl, dreimal mit 10 ml 2-n. Sodalösung und H_2O gewaschen. Eindampfen der verbliebenen Chf-Lösung gab 100 mg Rückstand (nicht untersucht)

Die vereinigten Sodalösungen und Waschwässer wurden bei 0° mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 475 mg Rückstand. Aus Chf 313 mg farblose Kristalle, Smp. 194—196°, aus Chf-Me Smp. 202—203°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (346,37) Ber. C 65,88 H 6,40% Gef. C 65,96 H 6,40%

L-Glutaminsalz von II. 147 mg L-Glutaminsäure wurden in 10 ml heissem Wa gelöst und mit einer heissen Lösung von 340 mg Phtalestersäure II in 10 ml heissem Alk versetzt. Beim Abkühlen trat Kristallisation ein. Abnutschen gab 237 mg farblose rechteckige Plättchen, Smp. 197—198°. Die Mutterlauge gab beim Eindampfen 260 mg amorpher Schaum.

Die 237 mg Kristalle vom Smp. 197—198° wurden mit 15 ml 1,5-n. K_2CO_3 -Lösung 3 Std. auf 100° erhitzt. Dann wurde viermal mit je 50 ml Chf ausgeschüttelt. Die mit Wa gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 47,8 mg blass-gelblichen Rückstand. Aus Me-Ae 12,2 mg rechteckige Plättchen, Smp. 187—189°, $[\alpha]_D^{25} = 0^{\circ}$ (in Me). Die Mischprobe mit racemischem II schmolz bei 187—192°.

Die 260 mg amorpher Schaum wurden mit 15 ml 2-n. HCl versetzt und dreimal mit je 50 ml Chf-Alk-(4:1) ausgeschüttelt. Die mit Wa gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 185,6 mg Kristalle, Smp. 196—200°, $[\alpha]_D^{20} = 0^{\circ}$ (Me). Die Mischprobe mit II schmolz gleich.

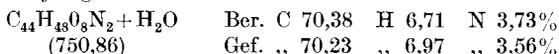
d,*l*-1- β -Phtalyloxy-4- β -hydroxy-4b-methyl-7-keto-1,2,3,4,4 α ,4b,5,6,7,9,10,10 α -dodecahydro-phenanthren (V). 0,5 g reines¹⁹⁾ *d*,*l*-1- β ,4- β -Dihydroxy-4b-methyl-7-keto-1,2,3,4,4 α ,4b,5,6,7,9,10,10 α -dodecahydro-phenanthren (IV) und 0,95 g reines Phtalsäureanhydrid wurden in 10 ml abs. Py 2 Std. unter H_2O -Ausschluss auf 100° erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 50 ml Chf gelöst. Diese Lösung wurde zweimal mit je 10 ml 2-n. HCl und dann dreimal mit je 10 ml 2-n. Sodalösung und Wa gewaschen. Die Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen nur Spuren Rückstand.

Die Sodalösungen und Waschwässer wurden vereinigt und bei 0° mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt, wobei ein voluminöser Niederschlag ausfiel. Er wurde mit Chf ausgeschüttelt. Die mit Wa gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 1,27 g farblosen Rückstand. Aus Chf 811 mg farblose Nadeln, Smp. 197—200°. Zur Analyse aus Chf umkristallisiert, Smp. 199—200°.

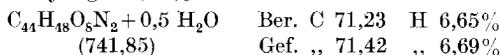
$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (398,44) Ber. C 69,33 H 6,58% Gef. C 69,10 H 6,79%

Trennung der Strychninsalze. 811 mg *d,l*-Phtalestersäure V vom Smp. 197—200° in 10 ml Me gelöst, wurden mit der Lösung von 680 mg Strychnin in 50 ml Me versetzt. Beim Stehen kristallisierten 1043 mg Salzgemisch aus. Dieses gab beim Umkristallisieren aus Me zuerst 573 mg, dann nach Einengen noch 129 mg reines *l*-Salz, Smp. 175°/228—238° (Totalausbeute an schwer löslichem Salz 702 mg entspr. 94%). Beide Mutterlaugen wurden vereinigt und mit Ae bis zur leichten Trübung versetzt. Aus der Lösung kristallisierten bei 0° zuerst 496 mg reines *d*-Salz, Smp. 212—214°; die Mutterlauge lieferte nach weiterem Ae-Zusatz noch 110 mg etwas weniger reine Kristalle, Smp. 200—212°. (Totalausbeute an leicht lösl. Salz 606 mg entspr. 81%). Eine Wiederholung mit 39,8 g Phtalestersäure V gab insgesamt 30,4 g reines *l*-Salz und 25 g reines *d*-Salz.

Schwer lösliches Strychninsalz (*l*-Form). Aus Me farblose Nadeln mit Doppel-Smp. 175°/228—238° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -51,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,943$ in 50-proz. Alk). Trocknung zur Analyse gab keinen Gewichtsverlust.



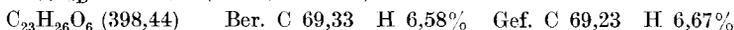
Leicht lösliches Strychninsalz (*d*-Form). Aus Me-Ae farblose zu Drusen vereinigte Nadeln, Smp. 213—214°, $[\alpha]_D^{25} = +7,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,997$ in 50-proz. Alk). Trocknung zur Analyse gab 1,45% Gewichtsverlust.



l-Form der Phtalestersäure V. 60 mg schwer lösliches Strychninsalz vom Smp. 175°/228—238° wurden in wenig Wa gelöst, mit verd. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit verd. HCl und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 30 mg Rückstand. Aus Me-Ae farblose breite Nadeln, Smp. 192—194°, $[\alpha]_D^{24} = -41,6^\circ$ ($c = 1,07$ in Me).

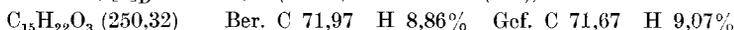


d-Form der Phtalestersäure V. Aus 50 mg leicht löslichem Strychninsalz wie oben. Das Rohprodukt (29,6 mg) gab aus Me-Ae 23,9 mg farblose Nadelbüschel, Smp. 188—191°, $[\alpha]_D^{24} = +43,9^\circ$ ($c = 1,02$ in Me).

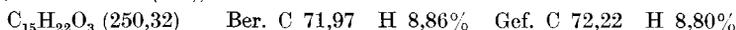


l-Form des Ketons IV. 573 mg schwer lösliches Strychninsalz vom Doppel-Smp. 175°/228—238° wurden in 50 ml Chf gelöst und dreimal mit je 10 ml 1,5-mol. K₂CO₃-Lösung, und zwischendurch je mit 10 ml Wa gewaschen. Die über K₂CO₃ getrocknete Chf-Lösung gab beim Eindampfen 229,5 mg reines Strychnin.

Die K₂CO₃-Lösung und die Washwässer wurden vereinigt und 3 Std. auf 100° erhitzt, wobei sich zum Schluss wenig Kristalle abschieden. Nach dem Abkühlen wurde mit Chf ausgeschüttelt. Die mit Wa gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 143 mg Rückstand (75%). Aus Me-Ae farblose Rhomboëder, Smp. 224—225°, $[\alpha]_D^{25} = -219,5^\circ$ ($c = 0,87$ in Me-Chf-(1:1)).



d-Form des Ketons IV. 606 mg leicht lösliches Strychninsalz vom Smp. 212—214° wurden wie oben behandelt und gaben 151 mg (= 75%) rohes Keton. Dreimaliges Umkristallisieren aus Me-Ae gab farblose Rhomboëder, Smp. 223—225°, $[\alpha]_D^{28} = +218,0^\circ$ ($c = 1,03$ in Me-Chf-(1:1)).



l-1 β , 4 β -Dihydroxy-4 β -methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α , 4 β , 5, 6, 7, 8,10,10 α -dodecahydro-phenanthren (*l*-Form von VI)²⁰). 8,066 g *l*-Diol IV ($[\alpha]_D^{25} = -219,5^\circ$ in Me-Chf-(1:1)) wurden mit 230 ml trockenem 1,2-Dichloräthan, 8 ml

¹⁹) Um befriedigende Ausbeuten bei der Spaltung zu erzielen, erwies es sich als wichtig, möglichst reines Keton IV zu verwenden.

²⁰) Ausführung nach Pöös et al.⁹)

trockenem Äthylenglykol und 80 mg p-Toluolsulfonsäure 6 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. In dieser Zeit wurden 400 ml frisches, trockenes 1,2-Dichloräthan zutropft und gleichzeitig 400 ml wasserhaltiges Gemisch abdestilliert. Anschliessend wurde die erkaltete Lösung mit wässriger K_2CO_3 und Wa gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (9,64 g) gab aus An 7,04 g Ketal VI vom Smp. 154–156°. Die Mutterlauge (2,6 g) wurde an 60 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Be-Chf von 10–25% Chf-Gehalt eluierten Anteile (2,2 g) gaben aus An-Ae noch 1,29 g reines Ketal (Totalausbeute 8,33 g entspr. 87%). Die mit Be-Chf-(1:1) eluierten Anteile (777 mg) gaben aus Me-Ae noch 422 mg krist. Ausgangsmaterial IV.

Das Ketal wurde zur Analyse aus An-Ae umkristallisiert. Farblose, zu Büscheln vereinigte Spiesse. Smp. 155–156°, $[\alpha]_D^{24} = -148,2^0 \pm 2^0$ ($c = 1,13$ in Chf).

$C_{17}H_{26}O_4$ (294,38) Ber. C 69,36 H 8,90% Gef. C 69,29 H 8,96%

Lukes & Sarett¹²⁾ fanden den Smp. 156° und $[\alpha]_D^{25} = -155^0$ in Chf.

d-Form von VI. 4,7 g *d*-Diol IV vom Smp. 223–225° und $[\alpha]_D^{24} = +218^0$ (in Chf-Me-(1:1)) wurden wie bei der *l*-Form behandelt und gaben 4,21 g (76,5%) Ketal und 204 mg krist. Ausgangsmaterial zurück. Umkristallisieren aus Ae mit Spur Me gab farblose sechseckige Plättchen, Smp. 153–154°, $[\alpha]_D^{25} = +150,2^0$ ($c = 1,07$ in Chf).

$C_{17}H_{26}O_4$ (294,38) Ber. C 69,36 H 8,90% Gef. C 69,44 H 8,86%

l-1-Keto-4 β -hydroxy-4*b*-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4 α , 4*b*, 5, 6, 7, 8, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (*l*-Form von VII)²¹⁾. Von einer Lösung von 8,061 g *l*-Form des Ketals VI vom Smp. 154–156° in 200 ml abs. Toluol und 200 ml Cyclohexanon wurden unter Rühren bei einer Badtemperatur von 140° 40 ml Lösungsmittel langsam abdestilliert, wobei das Destillat zum Schluss klar war. Hierauf wurden 1,25 g frisch dest. Al-Isopropylat zugegeben und die Mischung unter Rühren während 35 Min. auf eine Badtemperatur von 155–165° erhitzt. Nach Abkühlen auf ca. 100° wurden 8,2 ml Wa zugegeben und der entstandene Niederschlag abgenutscht und gut mit heissem Toluol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (8,06 g) gab aus Ae-Pe bei 0° 4,29 g krist. Keton VII vom Smp. 161–163°. Die Mutterlauge (3,771 g) wurde an Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Be-Chf-(9:1) eluierten Anteile gaben noch 1,383 g krist. Keton VII. Totalausbeute 5,673 g (71%). Zur Analyse wurde aus Be und Be-Pe umkristallisiert. Farblose sechseckige Blättchen, Smp. 164–165°, $[\alpha]_D^{25} = +74,6^0 \pm 2^0$ ($c = 1,04$ in Chf), $[\alpha]_D^{25} = +57,7^0 \pm 2^0$ ($c = 0,93$ in Me). Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial VI (*l*-Form) schmolz bei 124–155°. Lukes & Sarett¹²⁾ fanden den Smp. 166° und $[\alpha]_D^{25} = +91^0$ in Chf.

$C_{17}H_{24}O_4$ (292,36) Ber. C 69,83 H 8,27% Gef. C 69,58 H 8,19%

d-Form von VII. 4,14 g *d*-Form von VI vom Smp. 146–152° wurden wie oben behandelt und gaben 2,40 g (58%) Keton VII vom Smp. 159–163°. Zur Analyse wurde mehrmals aus Me-Ae umkristallisiert. Farblose Nadelbüschel, Smp. 164–165°, $[\alpha]_D^{26} = -78,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,11$ in Chf).

$C_{17}H_{24}O_4$ (292,36) Ber. C 69,83 H 8,27% Gef. C 69,82 H 8,19%

l-1, 7-Diketo-4 β -hydroxy-4*b*-methyl-1, 2, 3, 4, 4 α , 4*b*, 5, 6, 7, 9, 10, 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (*l*-Form von VIII). 63 mg *l*-Form des Ketals VII vom Smp. 163–165° wurden in 5 ml An und 2 Tropfen konz. HCl 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 10 ml Wa wurde das An im Vakuum entfernt und die verbleibende Lösung mit Chf ausgeschüttelt. Die mit Wa und Sodalösung gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 66 mg Rohprodukt. Aus Be-Ae farblose Rhomben, Smp. 162°, $[\alpha]_D^{25} = -160,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,08$ in Chf). Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (*l*-Form von VII) schmolz bei 128–166°. Lukes & Sarett¹²⁾ fanden den Smp. 162° und $[\alpha]_D^{25} = -163^0$ in Chf.

$C_{15}H_{20}O_3$ (248,31) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,98 H 8,34%

²¹⁾ Wir danken auch hier der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, für eine erprobte Vorschrift für diese Reaktion.

l-1-Keto-2 ξ -cathy-4 β -cathyloxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahydro-phenanthren (*l*-Form von IX)²²⁾. 5,573 g Keton VII (*l*-Form vom Smp. 161—163°) wurden unter trockenem N₂ in 47 ml trockenem Diäthylcarbonat gelöst, mit 1,7 g Na-hydrid versetzt 2½ Std. bei 20°, 8 Std. bei 55—60° (Badtemperatur 64—69°) und zuletzt noch 2 Std. bei 20° gerührt. Die dunkelbraune breiige Masse wurde bei 0° mit 47 ml abs. Me und anschliessend mit 40 ml 2-n NaOH versetzt und dreimal mit je 150 ml Ae ausgeschüttelt. Die mit Wa gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 6,597 g Rohprodukt, das an 160 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Es wurden die 5 folgenden Fraktionen (Gruppen) abgetrennt:

Nr.	Eluiermittel	Menge in g	Aussehen	FeCl ₃ -Reaktion
1	Be	2,186	farbloses Öl	+ (violett)
2	Be-Chf-(3:1)	2,956	gelbes Öl	+ (violett)
3	Be-Chf-(1:1)	0,459	hellbraunes Öl	+ (violett)
4	Chf	0,217	braunes Öl	+ (violett)
5	Chf-Me-(3:1)	0,158	braunes Öl	+ (violett)

Fr. 5 wurde verworfen. Die Fr. 3 u. 4 wurden vereinigt und im Molekularkolben bei 0,02 Torr und 130—140° Badtemperatur destilliert. Es wurden 0,334 g Destillat als gelbliches Öl erhalten, FeCl₃-Reaktion positiv. Dieses Destillat und die Fr. 1—2 (insgesamt 5,485 g entspr. 73%) wurden für die Allylierung verwendet.

Zur Analyse wurde eine Probe der Fr. 1 im Molekularkolben bei 0,02 Torr und 140—150° Badtemp. destilliert. Das Destillat (farbloser Schaum) zeigte $[\alpha]_D^{25} = +107,1^0 \pm 2^0$ ($c = 1,24$ in Chf).

C₂₃H₃₂O₈ (436,49) Ber. C 63,28 H 7,39% Gef. C 63,31 H 7,50%

d-Form von IX. 2,37 g *d*-Form des Ketons VII vom Smp. 159—163° wurden wie bei der *l*-Form behandelt. Das Rohprodukt (4,011 g) wurde an 120 g Al₂O₃ in 3 Fraktionen aufgetrennt.

Nr.	Eluiermittel	Menge in g	Aussehen	FeCl ₃ -Reaktion
1	Be	2,72	gelbes Öl	+ (violett)
2	Be-Chf-(3:1)	0,46	gelbes Öl	+ (violett)
3	Be-Chf-(1:1)	0,15	braunes Öl	schwach +

Fr. 3 wurde verworfen. Die Fr. 1 u. 2 (zusammen 3,18 g = 89%) wurden für die Allylierung verwendet.

Eine Probe von Fr. 1 wurde für den folgenden Versuch (Racematbildung) im Molekularkolben bei 0,02 Torr und 140—150° Badtemp. destilliert. Es resultierte ein farbloser Schaum.

Racematbildung bei IX. Je 7,7 mg *d*- und *l*-Form (destilliertes Material) wurden vereinigt und aus Ae kristallisiert. Erhalten wurden 6,3 mg farblose Nadeln, Smp. 117—118°. Misch-Smp. mit authentischem Material⁵⁾ ohne Erniedrigung.

Allylierung der *l*-Form von IX. 1,75 g *l*-Form des amorphen Keto-esters IX wurden in 40 ml abs. An mit 1,6 g K₂CO₃ (durch 3-stündiges Erhitzen von KHCO₃ im Vakuum auf 160° frisch bereitet) 13 ml Allylchlorid und 1 g trockenem KJ 48 Std. unter H₂ geschüttelt. Dann wurde im Vakuum bei 30° auf ca. 5 ml eingengt, in 50 ml Chf aufgenommen, bei 0° mit Eis-Wa, 2-n. NaOH und Wa gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (2 g braunes Öl) wurde an 60 g *Florex* XXS²³⁾ chromatographiert. Die mit CCl₄ und CCl₄-An-(95:5) eluierten Anteile (1,879 g) gaben mit

²²⁾ Ausführung nach *Schmidlin et al.*⁵⁾.

²³⁾ Produkt der *Floridin Company*, Warren, Pennsylvania, USA.

FeCl_3 keine Färbung und stellten das Gemisch von X und XI dar. Die letzte mit CCl_4 -An-(95:5) eluierte Fraktion (30 mg) gab mit FeCl_3 eine schwach positive Reaktion und wurde für die Reduktion nicht verwendet.

Reduktion des Allylierungsgemisches der *l*-Form von X + XI. Die 1,879 g chromatographisch gereinigtes Gemisch von X und XI wurden in 60 ml abs. Alk gelöst, mit 1,5 g NaBH_4 versetzt und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit wässriger Essigsäure neutralisiert, der Alk im Vakuum entfernt und die wässrige Mischung mit Chf ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und Wa gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 1,667 g rohes Reduktionsgemisch als gelbliches Öl. Es dürfte die *l*-Formen der Stoffe XII–XIV enthalten haben.

Verseifung des reduzierten Allylierungsgemisches der *l*-Form von XII–XIV. Die 1,667 g reduziertes Gemisch aus obigem Versuch wurden mit 3,3 g KOH in 100 ml Alk 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 40 ml Wa versetzt, der Alk im Vakuum entfernt und die alkalische Lösung dreimal mit je 100 ml Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit Wa gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 843 mg Neutralteil (vermutlich *l*-Form von XVII enthaltend, nicht untersucht).

Die alkalische Lösung und die Waschwässer wurden mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit wenig Wa gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge wurden zur Begünstigung der Lactonbildung ganz eingedampft. Der Rückstand (338 mg braunes Öl) wurde erneut in 50 ml Chf-Ae-(1:3) gelöst und mit 2-n. Sodalösung und Wa ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 245 mg Rückstand (rohe Lactonfraktion).

Die Sodalösungen und Waschwässer wurden mit HCl wieder bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit Wa gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 58 mg rohe Säure (*l*-Form von XVI), die bisher nicht kristallisierte.

1-1ξ, 4β-Dihydroxy-2α-allyl-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4αα, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10αβ-dodecahydro-phenanthren-2β-carbonsäure-lacton (*l*-Form von XV). Die obigen 245 mg rohe Lactonfraktion gab aus An-Ae 85 mg farblose feine Nadeln (Präp. HPU 102), Smp. 239–242°, $[\alpha]_D^{25} = +27,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,03$ in Chf). Das IR-Spektrum war identisch mit demjenigen der *d*,*l*-Form (Präp. AL 319)².

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (360,43) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,75 H 7,88%

Allylierung der *d*-Form von IX. 3,1 g chromatographisch gereinigter amorpher Keto-ester (*d*-Form von IX) wurden in 75 ml abs An mit 2,9 g frisch bereitetem K_2CO_3 , 25 ml Allylchlorid und 1,8 g trockenem KJ wie bei der *l*-Form behandelt. Sie gaben 3,43 g chromatographisch an Florex gereinigtes Allylierungsgemisch (FeCl_3 -Reaktion negativ), das vorwiegend die *d*-Formen von X und XI enthalten haben dürfte.

Reduktion des Allylierungsgemisches der *d*-Formen. Die 3,43 g Allylierungsgemisch wurden mit 3 g NaBH_4 in 125 ml Alk wie bei den *l*-Formen behandelt und gaben 3,12 g rohes reduziertes Gemisch (*d*-Formen von XII–XIV).

Verseifung des reduzierten Allylierungsgemisches der *d*-Formen. Die 3,12 g Gemisch wurden mit 6,4 g KOH in 190 ml Alk wie bei den *l*-Formen verseift. Die wie dort ausgeführte anschließende Trennung gab: 1,87 g neutrale Anteile (rohe *d*-Form von XVII); 0,069 g Säure (rohe *d*-Form von XVI) und 0,636 g Lactonfraktion (rohe *d*-Form von XV). Die Säure wurde nicht untersucht.

d-1ξ, 4β-Dihydroxy-2α-hydroxymethyl-2β-allyl-4b-methyl-7-äthylendioxy-1, 2, 3, 4, 4αα, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10αβ-dodecahydro-phenanthren (*d*-Form von XVII). 1,01 g neutrale Anteile aus obigem Versuch wurden an 30 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Be eluierten Anteile (410 mg gelbes Öl) liessen sich bei 0,02 Torr und 100° destillieren, gaben aber keine Kristalle (nicht weiter untersucht).

Die mit Be-Chf-(4:1) eluierten Anteile (288 mg) gaben aus An-Ae 124 mg krist. Triol XVII vom Smp. 193–195°. Umkristallisieren aus Chf und Be gab farblose feine Nadeln, Smp. 199–200°, $[\alpha]_D^{22} = -50,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,87$ in Chf).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (364,46) Ber. C 69,20 H 8,85% Gef. C 68,81 H 8,83%

Die mit Chf und Chf-Me-(95:5) eluierten Anteile (255 mg) gaben bisher keine Kristalle.

d-Form des Lactons XV. Die rohe Lacton-Fraktion (636 mg) gab aus An-Ae 447 mg Kristalle vom Smp. 249—252°. Zur Analyse wurde analog umkristallisiert. Farblose filzige Nadeln (Präp. HPU 115), Smp. 252—253°, $[\alpha]_D^{25} = -28,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,08$ in Chf). Das IR.-Spektrum war identisch mit demjenigen der *d,l*- und der *l*-Form.

$C_{21}H_{28}O_5$ (360,43) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,70 H 7,73%

l-1-Keto-2 α -allyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-7-äthylendioxy-1,2,3,4,4 α ,4b,6,7,8,10,10 β -dodecahydro-phenanthren-carbonsäure-lacton (*l*-Form von XVIII). 1,6 ml abs. Py wurden portionsweise mit 160 mg CrO₃ versetzt. Die Emulsion wurde mit 73 mg Hydroxylacton (*l*-Form von XV) versetzt und die Mischung 5 Std. unter N₂ auf 60—65° erwärmt. Dann wurde mit 30 ml Chf verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 25 ml Chf-Ae-(1:3) aufgenommen, mit Wa, 2-n. HCl, 2-n. Sodalösung und Wa gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (64,4 mg) gab aus An-Ae 46,2 mg farblose verfilzte Nadeln, Smp. 208—215°.

Zweimaliges Umkristallisieren gab Nadeln (Präp. HPU 105), Smp. 214—216°, $[\alpha]_D^{25} = +124,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,12$ in Chf). Das IR.-Spektrum war gleich wie bei der *d,l*-Form (Präp. AL 305a)²⁾.

$C_{21}H_{26}O_5$ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,26 H 7,29%

d-Form von XVIII. 378 mg Hydroxylacton (*d*-Form von XV) vom Smp. 250—252° wurden wie bei der *l*-Form mit CrO₃ in Py oxydiert. Das Rohprodukt (313 mg) gab aus An-Ae 239 mg (63%) Kristalle, Smp. 205—214°. Zweimaliges Umkristallisieren gab farblose verfilzte Nadeln (Präp. HPU 118), Smp. 215—216°, $[\alpha]_D^{25} = -123,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,04$ in Chf). Das IR.-Spektrum war gleich wie bei der *d,l*- und bei der *l*-Form.

$C_{21}H_{26}O_5$ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,34 H 7,33%

l-1,7-Diketo-2 α -allyl-4 β -hydroxy-4b-methyl-1,2,3,4,4 α ,4b,5,6,7,9,10,10 α -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure-lacton (*l*-Form von XIX). 31,2 mg Ketolacton (*l*-Form von XVIII) vom Smp. 208—215° wurden wie bei VIII beschrieben mit HCl in Aceton gespalten. Die übliche Aufarbeitung gab 29,6 mg Rohprodukt. Zweimaliges Umkristallisieren aus Me lieferte 10,8 mg farblose Nadeln, Smp. 220—223° (unter Rotfärbung), $[\alpha]_D^{25} = -68,9^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,83$ in Chf). Das Präparat liess sich bei 0,02 Torr und 100° sublimieren.

$C_{19}H_{22}O_4$ (314,37) Ber. C 72,59 H 7,05% Gef. C 72,43 H 7,08%

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. Thommen im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

Zusammenfassung.

Racemisches 1 β ,4 β -Dihydroxy-4b-methyl-7-keto-1,2,3,4 α ,4b,5,6,7,9,10 α -dodecahydro-phenanthren (IV) wurde in die optischen Antipoden gespalten, wobei sowohl die *l*-Form als auch die *d*-Form rein erhalten wurden. Die Trennung gelang durch fraktionierte Kristallisation der Strychninsalze der aus IV bereiteten Phtalestersäure V.

Die beiden optisch reinen Formen von IV wurden mit Hilfe von Reaktionen, die in der racemischen Reihe bereits durchgeführt worden sind, in die *l*-Form resp. *d*-Form des Ketolactons XVIII umgeformt. Aus der *l*-Form von XVIII wurde noch die *l*-Form von XIX gewonnen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.