

114. Eine neue Methode zum Aufbau der Pregnan-Seitenkette ausgehend von 16-Oxo-androstanen¹⁾.

Über Steroide, 152. Mitteilung²⁾

von **K. Heusler, P. Wieland** und **A. Wettstein**.

(28. IV. 58.)

In der letzten Mitteilung dieser Reihe²⁾ haben wir über die Herstellung von 18-oxygenierten Ätiansäuren aus totalsynthetisch erhaltenen 16-Ketonen der Androstan-Reihe berichtet. Zur Einführung des Substituenten in 17-Stellung wurde die Kondensation mit Ameisensäure- und Kohlensäureestern benützt. Für den weitem Aufbau von Ätiansäuren zu 21-Hydroxy-20-oxo-pregnanen hat sich zwar die Diazoketon-Synthese im allgemeinen gut bewährt; wegen der Säureempfindlichkeit des Aldosterons und der Nachbarschaft der 18,11-Hemiacetal-Gruppierung zur 17-Carboxyl-Gruppe ist diese Methode aber nicht ohne weiteres auf Steroide vom Aldosteron-Typus übertragbar. Andererseits ist, wie wir früher³⁾ zeigen konnten, für die Hydrierung von Δ^{14} -16-Ketonen zu Verbindungen mit *Trans*-Verknüpfung der Ringe C und D die Anwesenheit der 18,11-Cyclohemiacetal- (oder 18,11-Lacton-) Gruppierung notwendig. Über die Synthese solcher ungesättigter 16-Ketone ohne Substituent in 17-Stellung haben wir bereits berichtet³⁾. Wir suchten nun nach einer Methode zum Aufbau der Ketol-Seitenkette, die auch in Anwesenheit eines geschützten, z. B. eines verätherten 18,11-Cyclohemiacetals durchführbar ist, also unter völliger Vermeidung saurer Reagenzien.

Im folgenden werden nun Vorversuche zum Aufbau der Seitenkette ausgehend vom Δ^{14} -16-Keton I³⁾ beschrieben, welches am Ring C anstelle der Cyclohemiacetal- noch die 6-gliedrige cyclische Enoläther-Gruppierung aufweist. Diese Versuche wurden grösstenteils durchgeführt, bevor der Einfluss der Verknüpfung der Kohlenstoffatome 18 und 11 in einem 5-Ring auf den sterischen Verlauf der Hydrierung von Δ^{14} -16-Ketonen³⁾ erkannt war. Sie führten deshalb zwar zu «unnatürlichen» 14 β -Steroiden; die hier beschriebene Aufbaumethode liess sich aber anschliessend⁴⁾ ohne grössere Schwierigkeiten auf ein aus I hergestelltes 18,11-Cyclohemiacetal-Derivat übertragen.

Zur Substitution des Ketons I in 17-Stellung verwendeten wir wie früher die Methode der Esterkondensation, versuchten aber nunmehr die direkte Einführung einer 2-Kohlenstoff-Seitenkette. Die Kondensation mit Essigester sollte zu 16,20-Diketonen führen, doch ist nach den Erfahrungen von *Sarett*

¹⁾ X. Mitt. Über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; Mitt. IX dieser Reihe s. ²⁾.

²⁾ 151. Mitt.: *P. Wieland, K. Heusler, H. Ueberwasser & A. Wettstein*, *Helv.* **41**, 416 (1958).

³⁾ *P. Wieland, K. Heusler, H. Ueberwasser & A. Wettstein*, *Helv.* **41**, 74 (1958).

⁴⁾ Vgl. *K. Heusler, P. Wieland, H. Ueberwasser & A. Wettstein*, *Chimia* **12**, 121 (1958), und eine folgende Mitteilung dieser Reihe.

und Mitarb.⁵⁾ an entsprechenden 14,15-gesättigten Verbindungen die spätere Entfernung der 16-Oxo-Gruppe eher mühsam. Ausserdem müsste nachträglich noch die 21-Hydroxyl-Gruppe eingeführt werden, wobei Gefahr der Isomerisierung am Kohlenstoffatom 17 besteht⁶⁾. Es schien uns darum interessant, die *Kondensation mit Oxalester* zu untersuchen, welche im allgemeinen mit guter Ausbeute verläuft und in unserem Falle zu Verbindungen mit bereits vorgebildeter Sauerstofffunktion in 21-Stellung führen sollte.

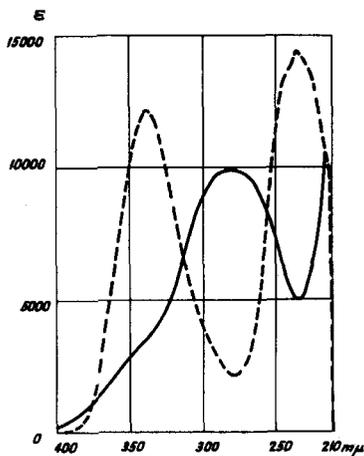


Fig. 1.

UV-Spektren von II a.

— in Feinsprit mit 0,2% Eisessig.

- - - in 2×10^{-4} -n. alkoholischer Natronlauge.

Mit Oxalsäure-dimethylester in Gegenwart von Natriummethylat entstand aus I in der Tat praktisch quantitativ der Oxaloester II a⁷⁾. Dieser ist sowohl im kristallisierten Zustand als auch in Lösung weitgehend enolisiert (UV-Spektren vgl. Fig. 1). Da 2-Oxo-cyclopentenyl-glyoxylysäureester von diesem Typus bisher nicht beschrieben worden sind⁸⁾, untersuchten wir eine Reihe von Reaktionen und Derivaten, welche über die Stabilität und Reaktionsfähigkeit dieses interessanten konjugierten Systems Aufschluss geben sollten.

⁵⁾ G. E. Arth, G. I. Poos & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3834 (1955).

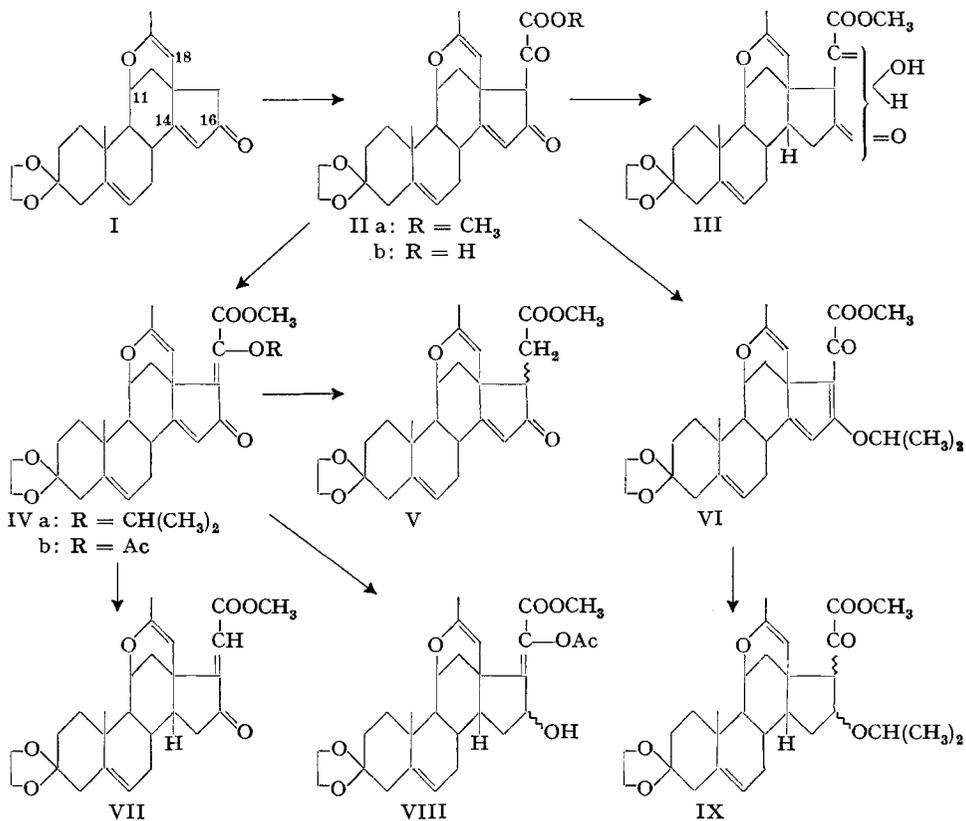
⁶⁾ J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, Helv. **40**, 2291 (1957).

⁷⁾ Bei den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verbindungen handelt es sich durchwegs um Racemate. In den Formelbildern sind nur die der natürlichen Konfiguration entsprechenden Enantiomeren dargestellt. Zur Nomenklatur vgl. J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, Helv. **40**, 1034 (1957), Anmerkung 6.

⁸⁾ Unter den Pregnan-21-säuren haben besonders die durch *Favorski*-Umlagerung zugänglichen Δ^{17} -21-Säuren einige Bedeutung (vgl. R. E. Marker, R. B. Wagner und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **64**, 817, 822, 2089, 2093 (1942); J. A. Hogg und Mitarb., *ibid.* **77**, 4436, 4438 (1955)). Kürzlich beschrieben D. Taub, R. D. Hoffsummer & N. L. Wendler (Abstr. of Papers, 132th Meet. Amer. chem. Soc., New York, Sept. 1957, p. 23 P) eine 20-Acetoxy-21-säure. 20-Oxo-21-säuren sind jedoch u. W. bisher nicht beschrieben worden.

Der Oxaloester IIa liess sich mit Palladium-Kohle-Katalysator leicht hydrieren; doch verlief die Hydrierung uneinheitlich und blieb auch nach Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff nicht stehen. Wurde hier unterbrochen, so konnte in mässiger Ausbeute ein Tetrahydro-Produkt isoliert werden, dem auf Grund der analytischen Daten die Struktur eines Hydroxy-ketons III zukommt, wobei nicht entschieden werden konnte, ob die Keto-Gruppe in 16- oder in 20-Stellung vorliegt⁹⁾. Da die Ausbeute unbefriedigend war, wurde die Verbindung nicht mehr weiter untersucht.

Schema 1.



Die selektive Eliminierung der Sauerstofffunktion in 16-Stellung ist im Prinzip bei Derivaten beider Enolformen des Oxaloesters IIa möglich. Aus dem 16-Enolderivat vom Typus A entsteht bei der Hydrierung ein Derivat eines β -Hydroxy-ketons, das dann über das α,β -ungesättigte Keton leicht das ge-

⁹⁾ Das Auftreten von nur einer CO-Bande bei 5,73 μ ist mit beiden Formeln vereinbar. α -Ketosäure-ester zeigen in Lösung im allgemeinen im IR.-Spektrum nur eine CO-Bande (bei ca. 5,75 μ) (L. J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Methuen, London 1954; A. Wettstein, K. Heusler, H. Ueberwasser & P. Wieland, *Helv.* **40**, 323 (1957), Anm. 15); bei den weiter unten beschriebenen α -Ketoestern XXI, XXIII und XXIV beobachteten wir allerdings eine Aufspaltung in zwei Banden (ca. 5,75 μ und 5,80 μ). Auch beim Vorliegen eines α -Hydroxy-esters und eines Fünfring-Ketons können die beiden CO-Banden zusammenfallen.

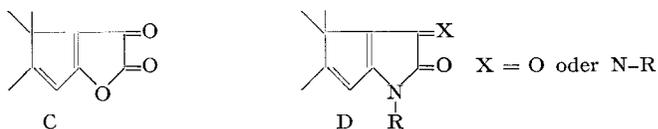
sättigte 20-Keton liefern sollte. Dasselbe ungesättigte Keton bildet sich auch aus einem Enolderivat vom Typus B durch Absättigung der 14,15-Doppelbindung, Reduktion der 16-Oxo- zur 16-Hydroxy-Gruppe, anschliessende Hydrolyse des Enolderivates und Wasserabspaltung.



Über die Stereochemie am Kohlenstoffatom 14 konnte ohne Kenntnis unserer bereits früher³⁾ mitgeteilten Befunde keine sichere Voraussage gemacht werden.

Zunächst wurden *16-Enolderivate vom Typus A* untersucht. Bei der Alkylierung von IIa mit Isopropyljodid entstanden, ähnlich wie bei den 21-unsubstituierten 16,20-Diketonen⁵⁾, Derivate beider Enole, nämlich die Isopropyläther IVa und VI, deren Konstitution leicht aus den UV.-Spektren abgeleitet werden konnte: IVa zeigte ein Absorptionsmaximum bei 265 $m\mu$ ($\epsilon = 14400$), VI solche bei 230 $m\mu$ ($\epsilon = 11100$) und 340 $m\mu$ ($\epsilon = 10300$). Der 16-Enoläther VI liess sich leicht hydrieren, und aus dem Rohprodukt konnte ein Tetrahydro-Produkt IX in ca. 50-proz. Ausbeute kristallisiert werden. Die Abspaltung seiner 16-Isopropoxy-Gruppe verlief aber wenig befriedigend.

Wir versuchten deshalb, in 16-Stellung eine leichter eliminierbare Gruppe einzuführen, wobei gleichzeitig die Bildung des Enols A möglichst bevorzugt sein sollte. Der Oxaloester IIa liess sich mit Kaliumcarbonat zur freien Oxaloesäure IIb verseifen; diese zeigte aber keine Neigung zur spontanen Bildung eines Enol-lactons vom Typ C¹⁰⁾. Bei 2-Oxo-cyclohexyl-glyoxylessäuren oder ihren Estern lässt sich die Enolisierung der Ringketo-Gruppe erzwingen, wenn man diese Verbindungen mit primären Aminen umsetzt¹¹⁾.



Diese Reaktion ist von *L. Horwitz*¹²⁾ näher untersucht worden: Es entstehen, besonders mit aromatischen Aminen, N-substituierte Tetrahydroisatin-3-anile bzw. -imine, welche mit Salzsäure in die teilweise enolisierten Tetrahydroisatine gespalten werden können; mit aliphatischen Aminen bilden sich neben den Isatinderivaten durch Spaltung auch symmetrische Oxamide.

¹⁰⁾ Energische Säurebehandlung oder starkes Erhitzen (vgl. z. B. *A. Kötz & J. Meyer*, J. pr. Chem. **88**, 261 (1913); *A. E. Bradfield, E. R. Jones & J. L. Simonsen*, J. chem. Soc. **1935**, 315; *L. Ruzicka & Pl. A. Plattner*, Helv. **21**, 1717 (1938)) kamen wegen der Empfindlichkeit der anderen Gruppen nicht in Frage.

¹¹⁾ *A. Kötz & L. Hesse*, Liebigs Ann. Chem. **342**, 306 (1905).

¹²⁾ *L. Horwitz*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4060 (1953).

Der 2-Oxo-cyclopentyl-glyoxylsäureester jedoch lieferte, auch «unter den mildesten Bedingungen», kein Lactam, sondern ausschliesslich Oxamid¹³). Trotzdem liessen wir auf den Oxaloester IIa Amine einwirken, in der Hoffnung, dass sich dabei Verbindungen vom Typ D bilden würden. Überraschenderweise entstanden mit aromatischen und araliphatischen Aminen (Anilin, Benzylamin), ja sogar mit Ammoniumhydroxyd (welches selbst beim 2-Oxo-cyclohexyl-glyoxylsäureester Spaltung in Cyclohexanon und Oxamid bewirkt) die Amide; wie aus den Analysenresultaten, Spektren und den weiteren Reaktionen hervorging, kommen ihnen aber die «offenen» Formeln Xb–d zu¹³). Dieser für die weitere Entwicklung der Synthese wichtige Befund liess die Möglichkeit der Eliminierung der 16-Oxo-Gruppe über Enolderivate vom Typus A wenig aussichtsreich erscheinen.

Wir wandten uns deshalb der Untersuchung der 20-Enolderivate vom Typus B zu. Hier ergibt sich die zusätzliche Schwierigkeit, dass im Verlauf der weiteren Umwandlungen das 20-Enolderivat zum 20-Keton gespalten werden muss; diese Reaktion wäre aber bei Enoläthern, z. B. bei Reduktionsprodukten des oben erwähnten Isopropyläthers IVa, nur unter Verwendung saurer Reagenzien möglich, unter Bedingungen also, die wir vermeiden wollten. Trotzdem wurde die Reduktion von IVa durch katalytische Hydrierung und mit komplexen Metallhydriden untersucht. Dabei wurde aber die Enoldoppelbindung mindestens ebenso leicht angegriffen wie die 14,15-Doppelbindung.

Interessanter erwies sich die Untersuchung des 20-Enolacetats IVb. Diese Verbindung entstand bei der Acetylierung von IIa in ausgezeichneter Ausbeute; das isomere 16-Acetat konnte nicht nachgewiesen werden. Auch hier verlief die katalytische Hydrierung uneinheitlich und ohne Geschwindigkeitsänderung bis zur Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff. Aus dem Rohprodukt konnten durch Kristallisation und Chromatographie bzw. Alkalibehandlung drei reine Tetrahydro-Verbindungen isoliert werden, von denen zwei auch die Acetat-Gruppe verloren hatten. Letzteren dürften auf Grund der Analysenresultate und der Spektraldaten die Formeln V und VII¹⁴) zukommen. Das $\Delta^{14,16}$ -Keton V¹⁵) entstand in ausgezeichneter Ausbeute aus dem Enolacetat IVb auch durch Behandlung mit Zink in wässriger Essigsäure. Die 14,15-Doppelbindung in V konnten wir, im Gegensatz zur entsprechenden Doppelbindung in I, mit Palladium nicht mehr hydrieren. Besonders interessant war dagegen die bei der Hydrierung von IVb entstandene dritte Verbindung. Sie zeigte ein UV.-Maximum bei 228 $m\mu$ ($\epsilon = 11600$) (vgl. Fig. 2) und im IR.-Spektrum neben einer Hydroxyl-Bande u. a. noch die Enolacetat-Bande bei 5,67 μ . Es handelt sich also um die 16-Hydroxy-Verbindung VIII. Die Enol-

¹³) S. Schema 2. Eine ähnliche Umwandlung haben kürzlich Z. Jevzmanowska & K. Kostka (Roczniki Chemii 31, 1071 (1957)) an Chromon-2-carbonsäureestern beobachtet. Mit primären und sekundären Aminen entstanden unter Aufspaltung des heterocyclischen Rings in guter Ausbeute Enamin-amide.

¹⁴) Der isomere $\Delta^{16,20}$ -Keto-21-ester XIIIc wurde auf einem anderen Wege hergestellt und ist eindeutig von VII verschieden, vgl. unten.

¹⁵) Ein 16-Oxo-pregnan-21-säureester ist auch von V. Černý & F. Šorm, Chem. Listy 50, 1134 (1956), allerdings auf anderem Wege, erhalten worden.

doppelbindung hatte also wenigstens teilweise der Hydrierung widerstanden, gleichzeitig war aber Reduktion der 16-Oxo- zur 16-Hydroxy-Gruppe eingetreten¹⁶⁾.

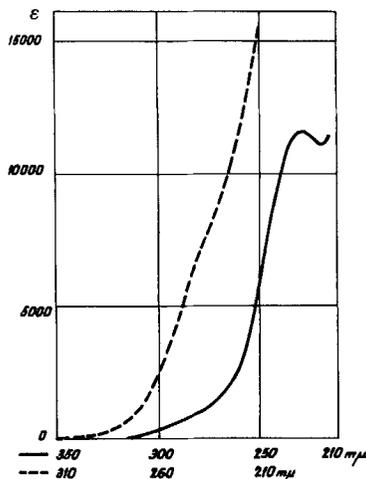


Fig. 2.

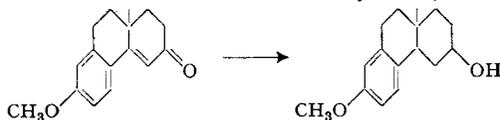
UV.-Spektren in Feinsprit.

— Ester-enolacetat VIII.

- - - - Morpholid-enolacetat XIIa.

Versuche, durch Änderung des Reaktionsmediums oder der Katalysatoraktivität die Ausbeute an VIII zu steigern, schlugen fehl; es wurde stets die 17,20-Doppelbindung teilweise ebenfalls hydriert. Da stark substituierte isolierte Enoldoppelbindungen im allgemeinen recht schwer hydrierbar sind, ist die leichte Hydrierbarkeit der 17,20-Doppelbindung in IVb dem Einfluss der beiden benachbarten Carbonyl-Gruppen in 16- und 21-Stellung zuzuschreiben¹⁷⁾, welche in diesem durchgehend konjugierten System mit der Enoldoppelbindung in einer Ebene liegen. Diese Koplanarität und damit die Resonanz lässt sich aber durch Ersatz der 21-Ester-Gruppe durch eine Dialkylamid-Gruppe stören¹⁸⁾. Diese Umwandlung war beim Oxaloester IIa, wie wir oben mit

¹⁶⁾ Beim Δ^{14} -16-Keton I bleibt die Hydrierung unter identischen Bedingungen nach Absättigung der Doppelbindung stehen. Reduktion α,β -ungesättigter Ketone bis zur gesättigten Carbinolstufe ist aber schon verschiedentlich beobachtet worden. G. Stork (Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, 1956) beschrieb z. B. folgende Reaktion:



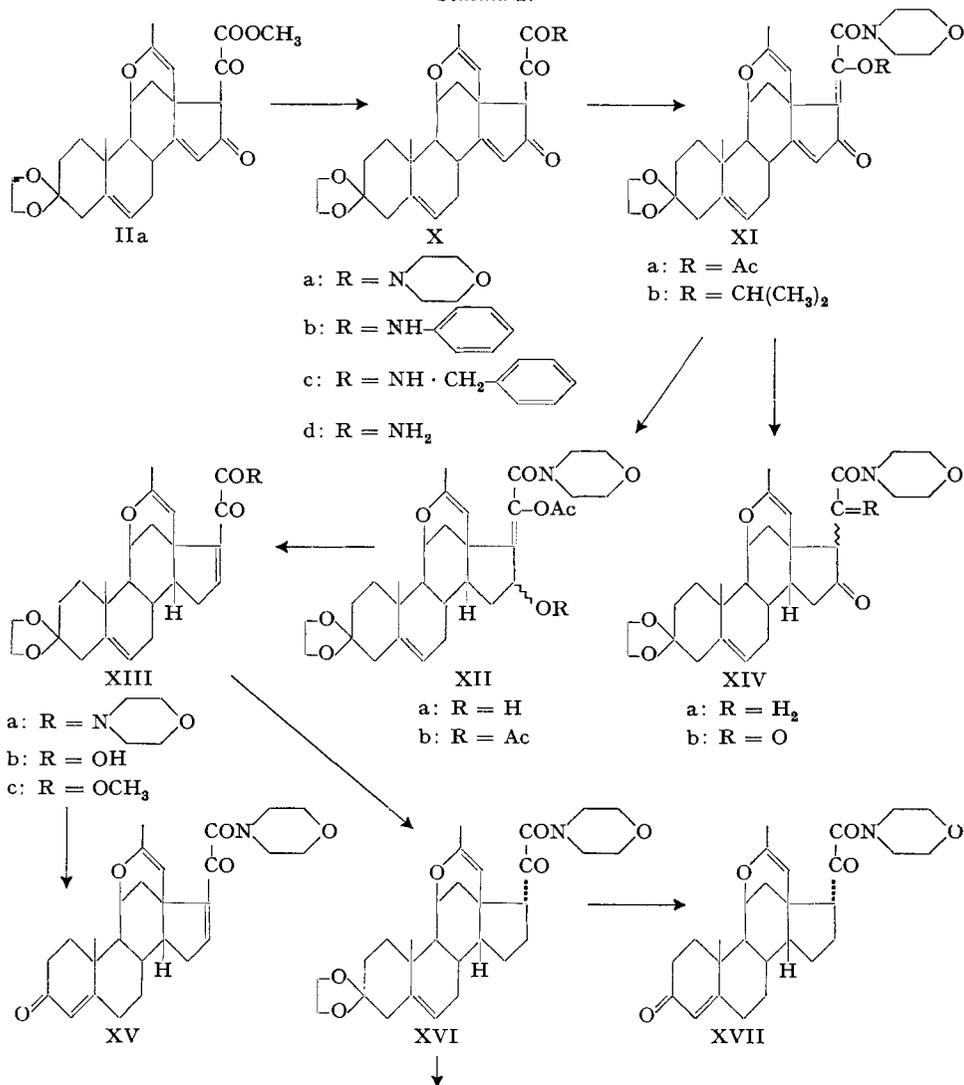
Weitere Beispiele vgl. auch M. J. Temple Robinson, Tetrahedron **1**, 49 (1957).

¹⁷⁾ In α,β -ungesättigten γ -Diketonen ist die durch die beiden Keto-Gruppen eingeschlossene Doppelbindung, insbesondere mit naszierendem Wasserstoff, ebenfalls sehr leicht reduzierbar.

¹⁸⁾ C. A. Grob & B. Fischer, Chemistry & Ind. **1955**, 1063; Helv. **38**, 1794 (1955); J. T. Edwards & S. C. R. Meacock, Chemistry & Ind. **1955**, 536.

primären Aminen gezeigt haben, leicht möglich. Bei der Einwirkung von Morpholin auf IIa entstand in praktisch quantitativer Ausbeute das *Morpholid* Xa¹⁹⁾. Dieses liess sich wiederum in einheitlicher Reaktion²⁰⁾ zum 20-Enol-

Schema 2.



¹⁹⁾ In wasserfreiem Medium bleibt beim Eindampfen der Reaktionslösung das Morpholin-Salz des Morpholids Xa zurück.

²⁰⁾ Auch das Benzylamid Xc lieferte ein einheitliches 20-Enolacetat, wobei jedoch gleichzeitig eine zweite Acetyl-Gruppe am Amidstickstoff eingeführt wurde. Mit Isopropyljodid-Kaliumcarbonat entstand aus dem Morpholid Xa, im Gegensatz zur analogen Reaktion beim Ester IIa, fast ausschliesslich der 20-Isopropyläther XIb. Dieser liess sich aber unter den beim Enolacetat XIa verwendeten Bedingungen nicht hydrieren.

acetat XIa acetylieren. Die Auswirkung des Ersatzes der Ester-Gruppe in 21-Stellung durch die Amid-Gruppe auf die Hydrierung war aber noch stärker, als wir erwartet hatten. Während bei der Hydrierung des Ester-acetats IVb die 16-Hydroxy-Verbindung VIII nur in etwa 30-proz. Ausbeute entstanden war, konnten bei der Hydrierung des Morpholid-acetats XIa mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Dimethylformamid²¹⁾ über 90% 16-Hydroxy-enolacetat XIIa²²⁾ 23) isoliert werden²⁴⁾. Die freie Hydroxyl-Gruppe in XIIa konnte im IR.-Spektrum und durch die Bereitung des 16-Acetats XIIb nachgewiesen werden²⁵⁾.

Die 16-Hydroxy-Verbindung XIIa stellte nun ein für die Fortführung der Synthese hervorragend geeignetes Zwischenprodukt dar, da alle weiteren Umwandlungen zur Entfernung der 16-Sauerstofffunktion unter alkalischen Bedingungen durchgeführt werden können. Die ersten Versuche, durch alkalische Verseifung von XIIa direkt zur Δ^{16} -20-Oxo-21-säure XIIIb zu gelangen, führten zu keinen reinen Produkten. Die Reinigung dieser rohen Säure über einen entsprechenden Ester war wegen der Schwierigkeiten bei der Veresterung (vgl. unten) zunächst ebenfalls nicht möglich. Obwohl in XIIa kein deutlicher Unterschied in der Verseifungsgeschwindigkeit der Acetat- und der Morpholid-Gruppe (welche als α -Ketosäureamid ebenfalls leicht verseifbar ist) vorhanden war, gelang uns die selektive Entfernung der Acetat-Gruppe und der 16-Hydroxyl-Gruppe unter Erhaltung der Säureamid-Gruppe schliesslich in hoher Ausbeute durch Behandlung von XIIa mit Aluminiumoxyd in Benzol bei erhöhter Temperatur²⁶⁾. Der Erfolg dieser Methode dürfte mit der gegenseitigen räumlichen Anordnung der 20-Acetoxy- und der 16-Hydroxyl-Gruppe zusammenhängen, welche den Reaktionsablauf nach folgendem cyclischen Mechanismus ermöglichen könnte²⁷⁾:

²¹⁾ In Essigester verläuft die Hydrierung weniger einheitlich. Nach Verseifung des Rohprodukts kristallisierte aus dem sauren Anteil das Dihydro-morpholid XIVb, und nach Aluminiumoxyd-Behandlung (vgl. unten) konnte neben dem Δ^{16} -20-Oxo-morpholid XIIIa auch die 20-Desoxy-Verbindung XIVa isoliert werden. Über den Einfluss von Amidgruppen auf die Aktivität von Palladium-Katalysatoren vgl. auch K. Kindler, H.-G. Helbling & E. Süssner, Liebigs Ann. Chem. **605**, 200 (1957).

²²⁾ Der Klarheit halber wird in den Formelbildern die weiter unten bewiesene Stereochemie am Kohlenstoffatom 14 bereits vorweggenommen.

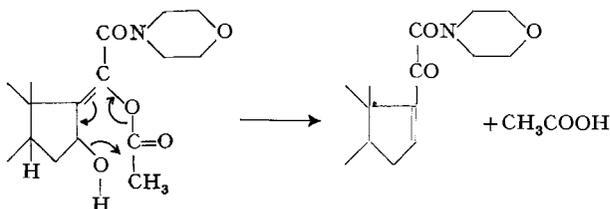
²³⁾ Während im Enolacetat XIa der Ersatz der Ester-Gruppe in 21-Stellung durch die Morpholid-Gruppe keinen allzu grossen Einfluss auf das UV.-Spektrum ausübt, sind die Spektren der Tetrahydro-enolacetate VIII und XIIa deutlich verschieden: Der Ester VIII zeigt ein Maximum bei 228 $m\mu$ ($\epsilon = 11600$), während das Maximum des Morpholids XIIa unter 210 $m\mu$ liegt und sich nur durch die starke Endabsorption anzeigt (vgl. Fig. 2).

²⁴⁾ Ob dieser Unterschied mehr auf die elektronische Verschiedenheit (Störung der Resonanz) oder mehr auf die sterische Hinderung durch die voluminöse Säuremorpholid-Gruppe zurückzuführen ist, kann auf Grund dieses Beispiels nicht entschieden werden.

²⁵⁾ Dass die 5,6-Doppelbindung bei der Hydrierung unangetastet geblieben war, zeigte die UV.-Absorption der aus XIII bzw. XVI durch Ketalsspaltung entstandenen Ketone XV bzw. XVII.

²⁶⁾ Filtration einer benzolischen Lösung von XIIa durch Aluminiumoxyd war ohne Wirkung.

²⁷⁾ Dies deutet auf eine *cis*-Anordnung von Acetoxy-Gruppe und C-17 \rightarrow C-16-Bindung an der Enoldoppelbindung in XIIa (und XIa) hin.



Nach der beschriebenen Methode ist es gelungen, das Δ^{14} -16-Keton I mit einer Ausbeute von ca. 56% in das 16-*unsubstituierte* 20,21-dioxygenierte Pregnanderivat XIIIa überzuführen. Wir beschreiben nun noch Versuche, welche die Umwandlung der Ketomorpholid-Seitenkette in die Ketol-Seitenkette zum Ziel hatten, und erbringen zugleich den Beweis für die *cis*-Konfiguration der Ringe C und D in den bisher beschriebenen Hydrierungsprodukten.

Bei der Hydrierung des 16,17-ungesättigten Morpholid XIIIa entstand das 16,17-gesättigte Verbindung XVI²⁸⁾. Sie liess sich unter relativ milden Bedingungen zur freien α -Ketosäure XIX verseifen. Da die Säure XIX schlecht kristallisierte und wir für die weiteren Umwandlungen ein reines Produkt benötigten, behandelten wir die rohe Säure mit Diazomethan. Dabei entstand aber, auch bei kurzer Einwirkungsdauer, neben dem Methylester XXIII eine Verbindung, der die Struktur eines Epoxy-esters XXII zukommen muss²⁹⁾. Bei der Veresterung mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton trat gleichzeitig Kondensation mit Aceton zu XX ein³⁰⁾. In Benzol hingegen entstand aus dem Natriumsalz der Säure XIX mit Methyljodid oder Dimethylsulfat der Methylester XXIII in mässiger Ausbeute. In ähnlicher Weise (mit Methyljodid und Kaliumcarbonat) gelang uns auch die Veresterung der aus dem 16-Hydroxy-20-enolacetat XIIa oder dem Δ^{16} -20-Oxo-morpholid XIIIa durch Verseifung mit Lauge gewonnenen rohen, nicht kristallinen Säure XIIIb zum Methylester XIIIc.

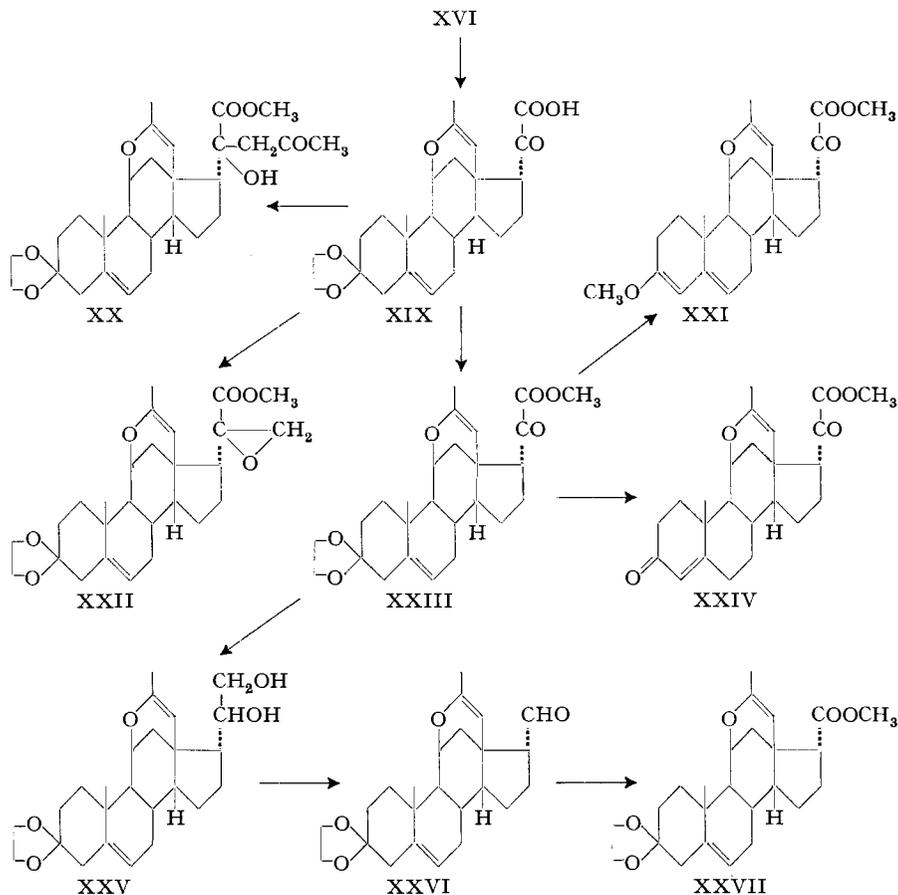
Zur Umwandlung der 20-Oxo-21-säure-Gruppierung in ein 20,21-Ketol versuchten wir nun die Keto-Gruppe in XXIII vorübergehend zu schützen. Obschon diese Gruppe in α -Ketosäuren unter alkalischen Bedingungen allgemein sehr reaktionsfähig ist (vgl. z. B. die Bildung von XX), lassen sich Enol-

²⁸⁾ Das kristallisierte Hydrierungsprodukt war sterisch nicht völlig einheitlich. Dies könnte als Hinweis auf die *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D in XII, XIII und XV angesehen werden; doch verliert dieses Argument bei 18-substituierten Steroiden an Bedeutung, da diese veränderte Stabilitätsverhältnisse aufweisen (vgl. ⁶⁾) und α -Ketosäure-Derivate dieser Struktur ausserordentlich leicht epimerisieren. Wir nehmen an, dass auch hier die 17 α -Verbindung XVI überwiegt (vgl. J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, Helv. **40**, 1438 (1957) und ²⁾).

²⁹⁾ Auch Brenztraubensäure bildet nach F. Arndt, M. Ozansoy & H. Üstünyar, Istanbul Universitesi Fen Fakültesi Mecmuari, Yen Seri **4**, 83 (1939) (Revue de la Faculté des Sci. de l'Université d'Istanbul, Nouv. Série) leicht ein Epoxyd, und neuerdings sind solche Epoxyde auch bei andern 20-Ketosteroiden beobachtet worden (vgl. A. L. Nussbaum, Chemistry & Ind. **1956**, 1313, und A. L. Nussbaum & F. E. Carlon, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3831 (1957)).

³⁰⁾ Über die Kondensation von α -Ketosäuren mit Aceton vgl. P. Cordier, Bull. Soc. chim. France **1955**, 151, und frühere Arbeiten.

Schema 3.



äther und Ketal substituierter Brenztraubensäuren nur unter sehr energiereichen Bedingungen herstellen³¹⁾. Bei der Einwirkung von o-Ameisensäureester in Gegenwart von Salzsäure auf das 3-Ketal XXIII entstand deshalb nur der 3-Enoläther XXI, in dem die α -Ketoester-Gruppe unverändert geblieben war³²⁾. Die Reduktion der Ester-Gruppe unter Erhaltung des 20-Ketons war also auf einfache Weise nicht möglich. Wir reduzierten darum den Ketoester XXIII mit Lithiumaluminiumhydrid zum 20,21-Glykol XXV. Von dieser Verbindung aus war nun auch die Verknüpfung mit den in einer früheren Mitteilung²⁾ beschriebenen Ätio-säuren und -aldehyden möglich. Mit Perjodsäure bildete sich aus XXV der Aldehyd XXVI, welcher mit Kaliumpermanganat zur Säure oxydiert und mit Diazomethan zum Ester XXVII methyliert wurde.

³¹⁾ A. Rossi & A. Lauchenauer, Helv. 30, 1501 (1947); E. Vogel & H. Schinz, Helv. 33, 116 (1950).

³²⁾ Das dem Ketal XXIII und dem Enoläther XXI zugrunde liegende 3-Keton XXIV konnte aus XXIII durch Einwirkung von verd. Essigsäure bereitet werden.

XXVI und XXVII waren mit den früher auf anderem Wege²⁾ erhaltenen Verbindungen mit *cis*-verknüpften Ringen C und D identisch. Die beschriebenen Versuche zeigen erneut, dass der sterische Verlauf der Hydrierung bei unseren Δ^{14} -16-Ketonen von der Art der Verknüpfung des 18- mit dem 11-C-Atom abhängt und dass der Substituent in 17-Stellung keinen entscheidenden Einfluss ausübt^{3a)}.

Für die Umwandlung von 20,21-Dihydroxy-pregnanen in 20-Oxo-21-hydroxy-Verbindungen liegen bereits ausgearbeitete Verfahren^{3a)} vor; deshalb wurde auf die Durchführung der Schlußstufen in der vorliegenden *cis*-Reihe, die nur als Modell für die später zu beschreibenden Versuche diente, verzichtet. Bei der Rückoxydation der 20-Hydroxyl-Gruppe waren wegen der Oxydationsempfindlichkeit des cyclischen Enoläthers³⁾ ohnehin Schwierigkeiten zu erwarten, welche bei Verbindungen, in denen diese Gruppierung fehlt, wegfallen. Über die Schlußstufen soll deshalb in einer nächsten Mitteilung im Zusammenhang mit einer neuen Totalsynthese von Aldosteron berichtet werden.

Experimenteller Teil^{3b)}.

d, l- $\Delta^{5; 14}$; 18 -3-Äthylendioxy-11 β ,18a-oxido-16,20-dioxo-18a-methyl-18-homo-pregnatrien-21-säure-methylester (IIa): 10,4 g Natrium wurden in 200 ml abs. Methanol gelöst, und das durch Eindampfen im Wasserstrahlvakuum gewonnene Natriummethylat wurde abschliessend 90 Min. bei 0,05 Torr und 160° getrocknet. Zu einer Suspension des so hergestellten Methylats in 300 ml abs. Benzol gaben wir 21,1 g Oxalsäure-dimethylester und rührten das Gemisch 15 Min. unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss bei 0°. Dann liess man eine Lösung von 32,0 g *d, l*- $\Delta^{5; 14}$; 18 -3-Äthylendioxy-11 β ,18a-oxido-16-oxo-18a-methyl-18-homo-androstatrien (I)³⁾ in 320 ml abs. Benzol zufließen und rührte weitere 18 Std. unter Stickstoff, wobei die Temperatur langsam auf 25° stieg. Nach Ablauf dieser Zeit wurde mit einer Mischung von 32,0 ml Eisessig und 220 ml Benzol angesäuert, mit 1200 ml Benzol verdünnt und die Benzollösung mehrmals mit Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen extrahierten wir jeweils einmal mit Methylenchlorid nach. Die vereinigten, getrockneten organischen Lösungen wurden unter Stickstoff im Wasserstrahlvakuum eingedampft, worauf wir den überschüssigen Oxalester bei 60° und 0,05 Torr absublimierten. Das rohe Reaktionsprodukt (40,2 g) wurde mit 150 ml Äther verrieben und gekühlt. Der ätherunlösliche Rückstand (34,60 g) vom Smp. 146–148° bestand aus praktisch reinem Oxaloester IIa. Aus der Ätherlösung erhielten wir beim Einengen weitere 2,80 g der selben Verbindung vom Smp. 144–146,5°. Aus Benzol-Hexan und Methylenchlorid-Methanol kristallisierte eine Probe in hellgelben Kristallen vom Smp. 147–149°.

Die Verbindung gibt in methanolischer Lösung mit Ferrichlorid eine tief braunviolette Färbung. UV.-Spektrum in Feinsprit + 0,2⁰/₀₀ Eisessig: Maximum bei 280 $m\mu$ ($\epsilon = 9900$), in alkoholischer 2×10^{-4} -n. Natronlauge: Maxima bei 236 $m\mu$ ($\epsilon = 14400$) und 340 $m\mu$ ($\epsilon = 12200$). Ohne Zusatz von Säure ergaben sich oft Spektren, die z. B. infolge der Alkalinität des Glases bereits ein Gemisch von Enol- und Enolatform

³³⁾ Vgl. die Diskussion in ³⁾. Δ^{14} -16-Oxo-Verbindungen mit der cyclischen Enoläther-Gruppe am Ring C geben demnach bei der Hydrierung, unabhängig davon, ob sie in 17-Stellung keinen²⁾, einen einfach²⁾ oder einen doppelt gebundenen Substituenten enthalten, stets Verbindungen mit *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D.

³⁴⁾ L. H. Sarett, J. biol. Chemistry **162**, 601 (1946).

³⁵⁾ Die Smp. sind unter dem Mikroskop oder im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer double-beam-Instrument, Modell 21, aufgenommen. Wenn nichts anderes vermerkt ist, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen.

anzeigten. IR.-Spektrum: Banden bei 5,73 μ (Ester); 6,04 μ mit Inflexion bei 5,95 μ und Schulter bei 6,15 μ (Dihydro-pyran, unges. Keton und Enoldoppelbindungen); 6,24 μ (Δ^{14}) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{26}H_{30}O_7$ (454,50) Ber. C 68,70 H 6,65% Gef. C 68,60 H 6,51%

Verseifung von IIa (zu IIb): 100 mg Oxaloester IIa wurden in 0,5 ml Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 60 mg Kaliumcarbonat in 3,0 ml Wasser 2 Std. unter Stickstoff auf 80° erwärmt. Dann kühlte man ab, verdünnte mit Wasser, säuerte mit Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung an und extrahierte mehrmals mit Methylenechlorid. Durch Umkristallisieren des Rückstands der Methylenechloridextrakte (100 mg) aus Äther konnten wir 63 mg der *d, l*- Δ^5 ; 14 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18a-oxido-16, 20-dioxo-18a-methyl-18-homo-pregnatrien-21-säure (IIb) in hellgelben Kristallen vom Smp. 204–207° (i. V.) isolieren. UV.-Spektrum: breites Maximum bei 300 m μ ($\epsilon = 9600$). IR.-Spektrum: Banden bei 3,04 μ (Hydroxyl); 5,85 μ (Carboxyl); 6,01 μ mit Inflexion bei 5,95 μ (Dihydro-pyran, Keton und Enoldoppelbindungen); 6,24 μ (Δ^{14}) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{25}H_{28}O_7$ (440,47) Ber. C 68,17 H 6,41% Gef. C 68,28 H 6,50%

Hydrierung von IIa (zu III): 455 mg Oxaloester IIa wurden in 50 ml abs. Methanol gelöst und nach Zugabe von 250 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator unter Wasserstoff gerührt. Nach ca. 1 Std. war die für 2 Mol berechnete Gasmenge aufgenommen. Man unterbrach die Hydrierung, filtrierte ab und dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Aus dem Rückstand schieden sich aus Äther 190 mg Kristalle vom Smp. 189–192° ab. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhöhte sich der Smp. auf 199–201°. Kein Maximum im UV. über 210 m μ . IR.-Spektrum: Banden bei 2,80 μ (OH); 5,73 μ (Ester+CO); 5,95 μ (Dihydro-pyran); 9,11 μ (Ketal). Auf Grund der analytischen Daten dürfte es sich um den *d, l*- Δ^5 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18a-oxido-16-oxo-20-hydroxy-18a-methyl-18-homo-14-iso-pregنادien-21-säure-methylester oder die entsprechende 16-Hydroxy-20-oxo-Verbindung (III) handeln. Die Verbindung hält hartnäckig Kristall-Methanol zurück.

$C_{26}H_{34}O_7, \frac{1}{2}CH_3OH$ (474,58) Ber. C 67,07 H 7,65% Gef. C 67,23 H 7,63%

d, l- Δ^5 ; 14 ; 16 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18a-oxido-16-isopropoxy-18a-methyl-20-oxo-18-homo-pregnatetraen-21-säure-methylester (VI) und *d, l*- Δ^5 ; 14 ; 17 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18a-oxido-16-oxo-18a-methyl-20-isopropoxy-18-homo-pregnatetraen-21-säure-methylester (IVa): 2,50 g des Oxaloesters IIa wurden in 70 ml Aceton gelöst und mit 5,0 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat und 5,0 ml Isopropyljodid 23 Std. bei 80° Badtemperatur in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum auf ca. 20 ml ein, verdünnte mit 150 ml Benzol, wusch die Benzollösung mehrmals mit Wasser und extrahierte die wässrigen Extrakte mit Benzol nach. Aus den alkalisch reagierenden wässrigen Lösungen gewannen wir nach Ansäuern mit Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung und Extraktion mit Methylenechlorid 41 mg kristallisiertes Ausgangsmaterial. Aus den Benzollösungen erhielt man insgesamt 2,915 g aus Äther leicht kristallisierenden Neutralteil, welcher auf Grund des UV.-Spektrums etwa 60% 20-Enoläther und 40% 16-Enoläther enthielt. Das Gemisch wurde an 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Aus der Lösung des Rückstandes der mit insgesamt 1,6 l Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch eluierten Fraktionen (500 mg) in Aceton-Hexan kristallisierten 289 mg reiner 16-Enoläther VI vom Smp. 200–203°. Eine aus Benzol-Hexan und Methanol umkristallisierte Probe dieser Verbindung schmolz bei 203–205°. UV.-Spektrum: Maxima bei 230 m μ ($\epsilon = 11100$) und bei 340 m μ ($\epsilon = 10300$), Schulter bei 252 m μ ($\epsilon = 6700$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,73 μ (Ester); 5,95 μ (Dihydro-pyran); 6,22 μ und 6,52 μ (unges. Keton+Enoldoppelbindung); 9,10 μ (Ketal).

$C_{29}H_{38}O_7$ (496,58) Ber. C 70,14 H 7,31% Gef. C 70,13 H 7,41%

Mit insgesamt 800 ml Benzol wurden dann 610 mg Gemische eluiert, während mit 1,2 l Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch und 500 ml Äther 1,30 g Substanz abgelöst wurde, welche nach Kristallisation aus Äther 631 mg reinen 20-Enoläther IVa vom Smp. 193–195° lieferte. Die noch zweimal aus Äther umkristallisierte Verbindung schmolz bei 194–195°.

UV.-Spektrum: Maximum bei 265 $m\mu$ ($\epsilon = 14400$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,74 μ (Ester); 5,90 μ (Fünfring-Keton); Schulter bei 5,94 μ (Dihydro-pyran); 6,10 μ (Enol); 6,22 μ (Δ^{14}) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{29}H_{36}O_7$ (496,58) Ber. C 70,14 H 7,31% Gef. C 69,97 H 7,43%

Hydrierung von VI (zu IX): 100 mg 16-Isopropyl-enoläther VI wurden in 30 ml abs. Methanol gelöst und mit 100 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator unter Wasserstoff gerührt. In 30 Min. war die für 2 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtrierte ab und erhielt durch Eindampfen des Filtrats 95 mg Rückstand, der beim Befeuchten mit Äther kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Methanol, Aceton-Äther und Methanol-Äther schmolz der *d,l*- Δ^5 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-16 ξ -isopropoxy-18 α -methyl-20-oxo-18-homo-14-iso-17 ξ -pregnadien-21-säure-methylester (IX) bei 205–206° (Zers.). IR.-Spektrum: Banden bei 5,77 μ mit Inflexion bei 5,70 μ (Keton + Ester); 5,95 μ (Dihydro-pyran) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{29}H_{40}O_7$ (500,61) Ber. C 69,57 H 8,05% Gef. C 69,45 H 8,08%

d,l- Δ^5 ; 14 ; 17 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-16-oxo-18 α -methyl-20-acetoxy-18-homo-pregnatetraen-21-säure-methylester (IVb): 1,94 g Oxaloester IIa wurden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 44 Std. bei 25° stehengelassen. Dann goss man in 100 ml Eis-Wasser und extrahierte nach 45 Min. mehrmals mit Benzol. Die mit Wasser gewaschenen Benzollösungen wurden getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der feste Rückstand (2,15 g) wurde mit Äther verrieben und abgesaugt. Man erhielt 1,94 g praktisch reines Enolacetat IVb vom Smp. 196–200°. Eine aus Benzol-Hexan und Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 200–203° (i. V.). UV.-Spektrum: Maximum bei 259 $m\mu$ ($\epsilon = 15200$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,62 μ (Enolacetat); 5,75 μ (Ester); 5,85 μ (Fünfring-Keton); 5,95 μ (Dihydro-pyran); 6,01 μ (Enol); 6,21 μ (Δ^{14}) und 9,11 μ (Ketal).

$C_{28}H_{32}O_8$ (496,54) Ber. C 67,73 H 6,50% Gef. C 67,92 H 6,52%

d,l- Δ^5 ; 17 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-16 ξ -hydroxy-18 α -methyl-20-acetoxy-18-homo-14-iso-pregnatrien-21-säure-methylester (VIII) und *d,l*- Δ^5 ; 17 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-16-oxo-18 α -methyl-18-homo-14-iso-pregnatrien-21-säure-methylester (VII): 500 mg Enolacetat IVb wurden in 150 ml Methanol nach Zugabe von 250 mg 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach 2 Std. war die für 2 Mol berechnete Gasmenge aufgenommen. Man unterbrach die Hydrierung, trennte vom Katalysator ab und dampfte die Lösung im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein. Durch Kristallisation des Rückstands aus Methanol-Äther erhielten wir 109 mg des 16-Hydroxy-enolacetats VIII, welches nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther oder aus Methanol bei 201–203° schmolz. UV.-Spektrum: Maximum bei 228 $m\mu$ ($\epsilon = 11600$). IR.-Spektrum: Banden bei 2,84 μ (Hydroxyl); 5,67 μ (Enolacetat); 5,85 μ (Ester); 5,94 μ (Dihydro-pyran); 6,05 μ (Enol) und 9,05 bis 9,10 μ (Ketal).

$C_{28}H_{36}O_8$ (500,57) Ber. C 67,18 H 7,25% Gef. C 66,92 H 7,09%

Die Mutterlauge wurde eingedampft, und die Hälfte des Rückstandes wurde an 6 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Aus den ersten, mit insgesamt 90 ml Benzol eluierten Fraktionen erhielt man durch Kristallisation aus Äther-Hexan 53 mg Kristalle, welche nach weiterem Umkristallisieren aus Methanol den 20-Desoxyester VII in gelben Prismen vom Smp. 181–185° lieferten. UV.-Spektrum: Maximum bei 240 $m\mu$ ($\epsilon = 6660$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,78 μ mit Inflexion bei 5,85 μ (Ester + Keton); 5,94 μ (Dihydro-pyran); 6,03 μ und 6,34 μ (Doppelbindung) und Ketalbande bei 9,12 μ .

$C_{26}H_{32}O_8$ (440,52) Ber. C 70,89 H 7,32% Gef. C 70,55 H 7,34%

Aus der ersten nachfolgenden, mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch eluierten Fraktion erhielten wir noch weitere 25 mg der 16-Hydroxy-Verbindung VIII vom Smp. 201–203°.

d,l- Δ^5 ; 14 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-16-oxo-18 α -methyl-18-homo-17 ξ -pregnatrien-21-säure-methylester (V): a) Aus IVb durch Hydrierung und Alkalibehandlung: Die zweite Hälfte (200 mg) der nach Abtrennung der 16-Hydroxy-Verbindung VIII erhaltenen

Mutterlauge wurde in 3,0 ml Dioxan gelöst und unter Stickstoff mit 60 mg Kaliumcarbonat in 3,0 ml Wasser 3 Std. auf 80° erhitzt. Dann engten wir im Wasserstrahlvakuum auf 2 ml ein, verdünnten mit Wasser, säuerten mit Natriumdihydrogenphosphatlösung an und extrahierten mit Methylenechlorid-Äther-(1:2)-Gemisch. Durch Ausschüteln der Extrakte mit 2-n. Sodalösung wurden die (aus den leichter verseifbaren Estern entstandenen) sauren Anteile abgetrennt. Wir erhielten insgesamt 78 mg Neutralteil. Aus diesem konnte durch Kristallisation aus Methanol eine kleine Menge des Δ^{14} -16-Ketons V vom Smp. 174–177° erhalten werden. Das IR.-Spektrum war mit demjenigen des nach b) gewonnenen Produktes identisch.

$C_{26}H_{32}O_6$ (440,52) Ber. C 70,89 H 7,32% Gef. C 71,04 H 7,56%

b) *Aus IV b mit Zink und Essigsäure*: 250 mg Enolacetat IV b wurden in 15 ml Eisessig unter Rühren gelöst. Dann setzte man 5,0 ml Wasser, anschliessend innert 15 Min. 1,0 g Zinkstaub zu und rührte schliesslich bei Raumtemperatur 90 Min. weiter. Man dekantierte vom zusammengeballten Zink ab und goss in 100 ml Wasser. Dabei schieden sich farblose Kristalle ab. Nach 15 Min. wurde abgesaugt und der Rückstand gut mit Wasser gewaschen, dann in Methylenechlorid gelöst, die Methylenechloridlösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand (176 mg) wurde aus Aceton, Benzol-Hexan und Methylenechlorid-Äther umkristallisiert. Der reine Δ^{14} -16-Oxo-21-ester V schmolz bei 182–184°. UV.-Spektrum: Maximum bei 231 $m\mu$ ($\epsilon = 16400$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,74 μ (Ester); 5,87 μ (16-CO); 5,96 μ (Dihydro-pyran); 6,20 μ (14,15-Doppelbindung); 9,10 μ (Ketal).

$C_{26}H_{32}O_6$ (440,52) Ber. C 70,89 H 7,32% Gef. C 70,66 H 7,27%

d,l-\Delta^5;14;18-3-Äthylendioxy-11\beta,18a-oxido-16,20-dioxo-18a-methyl-18-homo-pregnatrien-21-säure-anilid (Xb): 200 mg Oxaloester II a wurden in 5 ml abs. Benzol und 1 ml Anilin 10 Std. bei 120° Badtemperatur unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Benzol im Wasserstrahl-, das Anilin im Hochvakuum entfernt und der Rückstand aus Äther kristallisiert. Man erhielt 130 mg Anilid, welches nach dem Umkristallisieren aus Methanol, Benzol-Hexan und Methanol bei 219–221° unter Zers. schmolz. UV.-Spektrum: Maxima bei 234 $m\mu$ ($\epsilon = 11480$), 278 $m\mu$ ($\epsilon = 9600$) und 361 $m\mu$ ($\epsilon = 12450$). IR.-Spektrum: Bande bei 3,03 μ (N-H); eine Inflexion bei 5,97 μ (Dihydro-pyran); Banden bei 6,05 μ (Amid); 6,18 μ , 6,23 μ , 6,32 μ und 6,42 μ (Enol, Δ^{14} +Benzol-doppelbindungen) und Ketalbande bei 9,10 μ .

$C_{31}H_{33}O_6N$ Ber. C 72,21 H 6,45 N 2,72%
(515,58) Gef. „ 72,30 „ 6,50 „ 2,65%

d,l-\Delta^5;14;18-3-Äthylendioxy-11\beta,18a-oxido-16,20-dioxo-18a-methyl-18-homo-pregnatrien-21-säure-benzylamid (Xc): 200 mg Oxaloester II a, gelöst in 10 ml abs. Benzol und 1,0 ml Benzylamin, wurden 2 Std. bei 115° Badtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren der flüchtigen Anteile im Wasserstrahl- und Hochvakuum wurde der Rückstand aus Methanol-Hexan-Äther umkristallisiert. Man erhielt 210 mg Benzylamid X c, welches nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol und Benzol-Hexan in blassgelben Kristallen vom Smp. 191–193° (Zers.) gewonnen wurde. UV.-Spektrum: Maxima bei 252 $m\mu$ ($\epsilon = 8790$) und 360 $m\mu$ ($\epsilon = 10370$). IR.-Spektrum: Banden bei 2,97 μ (NH); 5,95 μ (Dihydro-pyran); 6,07 μ (Amid); 6,17 μ , 6,28 μ und 6,40 μ (Enol, Δ^{14} und Benzol-doppelbindungen) und Ketalbande bei 9,10 μ .

$C_{32}H_{35}O_6N$ Ber. C 72,57 H 6,66 N 2,64%
(529,61) Gef. „ 72,44 „ 6,57 „ 2,76%

Acetylierung von Xc: 100 mg des obigen Benzylamids X c wurden in 1,0 ml Pyridin und 1,0 ml Acetanhydrid 20 Std. bei Raumtemperatur acetyliert. Das in üblicher Weise gewonnene rohe Acetat liess sich aus Aceton-Äther und aus Methylenechlorid umkristallisieren. Das reine *d,l-\Delta^5;14;17;18-3-Äthylendioxy-11\beta,18a-oxido-16-oxo-18a-methyl-20-acetoxy-18-homo-pregnatetraen-21-säure-N-acetyl-benzylamid* schmolz bei 203–205° (i. V.; Zers.). UV.-Spektrum: Maximum bei 265 $m\mu$ ($\epsilon = 15700$). IR.-Spektrum: Banden bei

5,62 μ (Enolacetat); 5,82 μ und 5,88 μ (16-CO + Imid); 5,95 μ (Dihydro-pyran); 6,09 μ (Δ^{17}) und 6,22 μ (Δ^{14}) und Ketalbande bei 9,11 μ .

$C_{36}H_{39}O_8N$	Ber. C 70,45	H 6,41	O 20,86%
(613,68)	Gef. ,, 70,08	,, 6,51	,, 20,75%

d,l-\Delta^5; 14; 18-3-Äthylendioxy-11\beta,18a-oxido-16,20-dioxo-18a-methyl-18-homo-pregnatrien-21-säure-amid (Xd): 500 mg Oxaloester IIa wurden in 10 ml konz. wässrigem Ammoniumhydroxyd kurz gerührt, bis eine klare Lösung entstand, dann 21 Std. bei 25° stehen gelassen; während dieser Zeit schied sich das Ammoniumsalz des gebildeten Amids in Kristallen ab. Man löste sie durch Zusatz von 10 ml Wasser auf, kühlte mit Eis und säuerte mit 8 ml Eisessig an. Nach einigen Std. wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 500 mg kristallisiertes Amid Xd. Aus Methylenchlorid-Methanol kristallisierte es in Nadelchen vom Smp. 236–237° (Zers.). UV.-Spektrum: Maxima bei 248 m μ ($\epsilon = 7200$) und 358 m μ ($\epsilon = 10200$). IR.-Spektrum: Banden bei 2,85 μ und 2,96 μ (OH + NH); bei 6,0 μ mit Inflexion bei 5,85 μ (Dihydro-pyran + unges. Keton + Amid); 6,18 μ und 6,26 μ (Enol- und 14, 15-Doppelbindung); ferner Banden bei 6,4 μ und 6,55 μ und die Ketalbande bei 9,11 μ . Mit FeCl₃ in Methanol entstand eine dunkelbraune Färbung.

$C_{25}H_{29}O_8N$	Ber. C 68,32	H 6,65	N 3,19%
(439,49)	Gef. ,, 68,14	,, 6,53	,, 3,26%

Morpholin-Salz des d,l-\Delta^5; 14; 18-3-Äthylendioxy-11\beta,18a-oxido-16,20-dioxo-18a-methyl-18-homo-pregnatrien-21-säure-morpholids (Xa): 1,0 g des Oxaloesters IIa wurden in einer Mischung von 50 ml abs. Benzol und 5 ml wasserfreiem Morpholin 90 Min. unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus wenig Aceton unter Zusatz von Äther bei 0° um. Man erhielt 1,307 g weisses Pulver vom Smp. 176–179° (Zers.). Das reine Morpholin-Salz kristallisiert als Hemihydrat, welches sich bei 174–177° (vermutlich unter Abspaltung von Morpholin) umwandelt und dann bei 190–193° (unter Zers.) schmilzt. UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 247 m μ ($\epsilon = 12800$) und 337 m μ ($\epsilon = 8320$).

$C_{33}H_{44}O_8N_2, \frac{1}{2}H_2O$	Ber. C 65,43	H 7,43	N 4,63%
(605,74)	Gef. ,, 65,58	,, 7,21	,, 4,39%

d,l-\Delta^5; 14; 18-3-Äthylendioxy-11\beta,18a-oxido-16,20-dioxo-18a-methyl-18-homo-pregnatrien-21-säure-morpholid (Xa): 15,40 g Oxaloester IIa wurden in 150 ml abs. Benzol mit 7,7 ml Morpholin 2 Std. unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Zur abgekühlten, dunkelgrünen Lösung fügte man dann 200 ml einer 10-proz. wässrigen Lösung von Kaliumdihydrogenphosphat und schüttelte bei Raumtemperatur eine Std. gut durch. Zur Trennung der gebildeten Emulsion gaben wir 100 ml Methylenchlorid zu, trennten ab und extrahierten die wässrige Lösung mit Methylenchlorid nach. Aus den mit Wasser gewaschenen, vereinigten und getrockneten organischen Lösungen erhielt man durch Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 17,43 g Rückstand. Nach dem Verreiben mit Äther, Absaugen und Nachspülen mit Äther-Hexan-(1:1)-Gemisch blieben 16,05 g Morpholid Xa als hellgelbes Pulver vom Smp. 178–188° (Zers.) zurück. Eine aus Benzol-Hexan und Benzol-Äther umkristallisierte Probe kristallisierte in feinen Nadelchen vom Smp. 193–195°. UV.-Spektrum: Maxima bei 253 m μ ($\epsilon = 11850$), Schulter bei 285 m μ ($\epsilon = 8180$) und bei 325 m μ ($\epsilon = 4580$). IR.-Spektrum: Banden bei 6,03 μ (verbreitert gegen 5,95 μ) (Dihydro-pyran + unges. Keton + Amid); 6,25 μ mit Inflexion bei 6,15 μ (Δ^{14} + Enol-doppelbindung); Ketalbande bei 9,10 μ .

$C_{29}H_{36}O_7N$	Ber. C 68,35	H 6,92	N 2,75%
(509,58)	Gef. ,, 68,39	,, 6,74	,, 2,91%

Acetylierung von Xc (zu XIa): 4,050 g des Morpholids Xc wurden in 27 ml Pyridin gelöst, mit 27 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 22 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Schon nach 10 Min. begann sich das schwerlösliche Enolacetat als kristalliner Niederschlag abzuscheiden. Nach Ablauf der Reaktionszeit versetzte man mit 100 ml Hexan, saugte ab und wusch den Niederschlag mit Hexan nach. Das Filtrat wurde im

Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Durch Kristallisation des mit dem Filtrerrückstand vereinigten Eindampfrückstandes aus Methylenchlorid-Hexan erhielten wir in 2 Fraktionen insgesamt 3,923 g des *d, l*- Δ^5 ; 14 ; 17 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-16-oxo-18 α -methyl-20-acetoxy-18-homo-pregnatetraen-21-säure-morpholids (XIa) vom Smp. 225–228° (Zers.). Eine aus Methylenchlorid-Hexan und Aceton-Äther kristallisierte Probe schmolz bei 229–233° (i. V. unter Zers.). UV.-Spektrum: Maximum bei 266 $m\mu$ ($\epsilon = 19400$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,64 μ (Enolacetat); 5,86 μ (16-Keton); 5,96 μ (Schulter) (Dihydro-pyran); 6,08 μ (breit) (Enol+ Amid); 6,22 μ (Δ^{14}) und 9,00 bis 9,10 μ (Ketal).

$C_{31}H_{37}O_8N$	Ber. C 67,50	H 6,76	N 2,54%
(551,61)	Gef. „ 67,57	„ 6,55	„ 2,60%

d, l- Δ^5 ; 14 ; 17 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-16-oxo-18 α -methyl-20-isopropoxy-18-homo-pregnatetraen-21-säure-morpholid (XIb): 2,50 g des Morpholids Xa wurden in 150 ml Aceton gelöst und mit 2,5 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat und 10,0 ml Isopropyljodid 3 Tage unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde anschliessend auf ca. 30 ml eingengt, mit Benzol versetzt und dreimal mit Eiswasser gewaschen. Die wässrigen Extrakte wurden mit Benzol nachextrahiert. Aus den Benzollösungen erhielten wir 2,494 g Neutralprodukt (UV.-Absorption: $\epsilon = 12050$ bei 261 $m\mu$). Aus Aceton-Äther kristallisierten in zwei Fraktionen 1,72 g roher 20-Enoläther XIb. Der reine Äther schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol bei 261–263° (i. V.). UV.-Spektrum: Maximum bei 261 $m\mu$ ($\epsilon = 14050$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,94 μ (Dihydro-pyran+16-Keton); 6,08 μ (Morpholid); 6,15 μ (Enoldoppelbindung); 6,25 μ (Δ^{14}) und 9,12 μ (Ketal).

$C_{32}H_{41}O_7N$ (551,66)	Ber. C 69,67	H 7,49%	Gef. C 69,90	H 7,62%
-----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

d, l- Δ^5 ; 17 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-16 ξ -hydroxy-18 α -methyl-20-acetoxy-18-homo-14-iso-pregnatrien-21-säure-morpholid (XIIa): a) *Hydrierung in Dimethylformamid*: 23,03 g Morpholid-enolacetat XIa wurden in 750 ml Dimethylformamid nach Zugabe von 7,5 g 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator bei Raumtemperatur hydriert. Nach ca. 6½ Std. war die in den ersten Std. sehr rasche Gasaufnahme fast völlig zum Stillstand gekommen und die für 2 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Man trennte durch Filtration vom Katalysator ab, wusch mit Dimethylformamid nach und dampfte das Filtrat bei 1,5 Torr und 50–60° Badtemperatur zur Trockne ein. Aus dem Rückstand isolierten wir durch Kristallisation aus ca. 50 ml Methanol 20,44 g der reinen 16-Hydroxy-Verbindung XIIa. Eine nochmals aus Methanol umkristallisierte Probe schmolz bei 236–238° (i. V., Zers.). Im UV. kein Absorptionsmaximum über 210 $m\mu$, starke Endabsorption. IR.-Spektrum Banden bei: 2,93 μ (Hydroxyl); 5,67 μ (Enolacetat); 5,96 μ (Dihydro-pyran); 6,15 μ (Amid+ Enol) und 9,08 μ (Ketal).

$C_{31}H_{41}O_8N$ (555,65)	Ber. C 67,00	H 7,44%	Gef. C 66,83	H 7,61%
-----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Acetylierung von XIIa (zu XIIb): 80 mg der 16-Hydroxy-Verbindung XIIa wurden 24 Std. in einer Mischung von 1,0 ml Pyridin und 1,0 ml Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 96 mg Rohprodukt, aus welchem durch Kristallisation aus Aceton und Methanol 47 mg *d, l*- Δ^5 ; 17 ; 18 -3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-16 ξ , 20-diacetoxy-18 α -methyl-18-homo-14-iso-pregnatrien-21-säure-morpholid (XIIb) vom Smp. 249–251° (i. V., Zers.) gewonnen wurden. Kein Maximum im UV. über 210 $m\mu$. IR.-Spektrum: keine Hydroxylbande; zwischen 5,5 μ und 6,25 μ Banden bei 5,74 μ (Acetat) mit Inflexion bei 5,69 μ (Enolacetat); 5,95 μ (Dihydro-pyran); 6,08 μ (Amid+ Enol) und 9,00–9,10 μ (Ketal).

$C_{33}H_{43}O_9N$ (597,68)	Ber. C 66,31	H 7,25%	Gef. C 66,25	H 7,12%
-----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

b) *Hydrierung in Essigester*: 1,75 g Morpholid-enolacetat XIa wurden in 450 ml Essigester mit 1,8 g 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator hydriert. Die von Anfang an langsame Wasserstoffaufnahme blieb während der ganzen Hydrierung nahezu konstant. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff (15½ Std.) wurde unterbrochen und wie oben aufgearbeitet. Durch Kristallisation des Rohprodukts aus Methanol erhielten

wir 1,49 g Kristalle vom Smp. 208–215° (i. V. Zers.). Die reine 16-Hydroxy-Verbindung XIIa liess sich aus dem Gemisch nur schwer abtrennen, doch konnten nach alkalischer Behandlung zwei Nebenprodukte in reiner Form isoliert werden.

100 mg rohes Hydrierungsprodukt, gelöst in 2,0 ml Tetrahydro-furan wurden mit 6 ml Wasser und 2,0 ml n.-Natronlauge unter Stickstoff 12 Std. auf 80° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung und Trennung in saure und neutrale Anteile lieferte 54 mg Säuren. Aus diesen schieden sich beim Kristallisieren aus Methanol 14 mg des *d,l*- Δ^5 ; 18-3-Äthylen-dioxy-11 β ,18a-oxido-16,20-dioxo-18a-methyl-18-homo-14-iso-pregnadien-21-säure-morpholids (XIVb) ab, welches nach nochmaliger Kristallisation aus Methanol-Äther bei 181–183° (Zers.) schmolz. UV.-Spektrum: neutral: Maximum bei 280 m μ ($\epsilon = 6700$), alkalisch: Maximum bei 312 m μ ($\epsilon = 9900$). IR.-Spektrum: Banden bei 6,05 μ mit Inflexion bei 5,96 μ (Dihydro-pyran + Keton + Morpholid); 6,17 μ (Enol) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{29}H_{37}O_7N$ (511,59) Ber. C 68,08 H 7,29% Gef. C 67,84 H 7,34%

1,20 g rohes krist. Hydrierungsprodukt wurden wie unten angegeben in 120 ml abs. Benzol mit 12,0 g basischem Aluminiumoxyd (Akt. I) behandelt. Aus dem Rohprodukt (816 mg) schieden sich aus Äther-Hexan 545 mg Kristalle ab, welche nach UV.-Spektrum ($\epsilon_{248\text{ m}\mu} = 6230$) ca. 85% Δ^{16} -20-Oxo-morpholid XIIIa enthielten. 400 mg dieses Kristallisats wurden an 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Mit 300 ml Benzol-Hexan (1:1), 300 ml Benzol und 200 ml Benzol-Äther (1:1) wurden etwa 300 mg XIIIa vom Smp. 208–210° (i. V.) abgelöst. Die übrige Substanz wurde erst mit Essigester eluiert. Aus der ersten Essigesterfraktion kristallisierten 58 mg des *d,l*- Δ^5 ; 18-3-Äthylen-dioxy-11 β ,18a-oxido-16-oxo-18a-methyl-18-homo-14,17-diiso-pregnadien-21-säure-morpholids (XIVa) in feinen Nadelchen vom Smp. 225–227° (i. V.). UV.-Spektrum: kein Maximum über 210 m μ . IR.-Spektrum: Banden bei 5,74 μ (16-Keton); 5,96 μ (Dihydro-pyran); 6,05 μ (Amid) und 9,15 μ (Ketal).

$C_{29}H_{39}O_6N$ (497,61) Ber. C 69,99 H 7,90% Gef. C 69,90 H 7,83%

d,l- Δ^5 ; 18-3-Äthylen-dioxy-11 β ,18a-oxido-18a-methyl-20-oxo-18-homo-14-iso-pregnatrien-21-säure-morpholid (XIIIa): Eine Lösung von 25,41 g 16 ξ -Hydroxy-morpholid-enolacetat XIIa in 2,5 l Benzol wurde mit 125 g alkalischem Aluminiumoxyd (Akt. I) 6 Std. unter Rückfluss gerührt. Dann kühlte man ab, saugte vom Aluminiumoxyd ab und wusch mit Chloroform, Chloroform-Methanol-(1:1)-Gemisch und Methanol nach und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein. Beim Versetzen mit wenig Äther kristallisierte der Rückstand fast vollständig. Durch Umkristallisieren aus Methylenechlorid-Methanol gewannen wir 20,62 g reines Δ^{16} -20-Oxo-morpholid XIIIa vom Smp. 203–207°. Eine nochmals aus Methanol kristallisierte Probe schmolz bei 208–210° (i. V.). UV.-Spektrum: Maximum bei 249 m μ ($\epsilon = 7400$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,99 μ (Dihydro-pyran + 20-CO); 6,07 μ (Amid); 6,26 μ (Δ^{16}) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{29}H_{37}O_6N$ (495,59) Ber. C 70,28 H 7,53% Gef. C 69,85 H 7,61%

d,l- Δ^4 ; 18-3,20-Dioxo-11 β ,18a-oxido-18a-methyl-18-homo-14-iso-pregnatrien-21-säure-morpholid (XV): 5,00 g rohes Morpholid-Ketal XIIIa wurden in 100 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 50 ml Wasser 30 Min. bei 100° unter Stickstoff gehalten. Dann liess man abkühlen, goss auf 200 ml Eiswasser und extrahierte mehrmals mit Methylenechlorid. Die Extrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstands aus Methanol-Äther erhielten wir 3,72 g des 3-Keto-morpholids XV. Eine aus Benzol-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 193–197° (Zers.). Die Kristalle enthielten 1 Mol Kristallwasser. UV.-Spektrum: Maximum bei 241 m μ ($\epsilon = 20100$). IR.-Spektrum: bei 2,70 μ (H₂O); 5,99 μ (Dihydro-pyran + 3-CO + 20-CO); 6,07 μ (Amid) mit Inflexion bei 6,16 μ (Δ^4) und Bande bei 6,27 μ (Δ^{16}).

$C_{27}H_{33}O_5N, H_2O$ (469,56) Ber. C 69,06 H 7,51% Gef. C 68,69 H 7,35%

d,l- Δ^5 ; 18-3-Äthylen-dioxy-11 β ,18a-oxido-18a-methyl-20-oxo-18-homo-14,17-diiso-pregnadien-21-säure-morpholid (XVI): Eine Lösung von 1,623 g Δ^{16} -20-Oxo-morpholid XIIIa

in 200 ml Essigester wurde nach Zugabe von 400 mg 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator bei Raumtemperatur hydriert. Nach 1 Std. war die für 1 Mol berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen und die Hydrierung kam zum Stillstand. Man saugte vom Katalysator ab, wusch mit Essigester nach und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein. Aus dem Rückstand isolierten wir durch Kristallisation aus Methanol eine erste Fraktion von 1,104 g Hydrierungsprodukt XVI vom Smp. 142–145°. Die Mutterlauge der obigen Kristallisation wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand an 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Aus den mit Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch und mit Benzol eluierten Fraktionen konnten durch Kristallisation aus Methanol weitere 227 mg XVI isoliert werden. Eine Trennung in die beiden in 17-Stellung isomeren Verbindungen gelang nicht, obwohl einzelne Fraktionen Smp. bis 183–186° zeigten. UV.-Spektrum: starke Endabsorption mit schwachem Maximum bei 244 μ ($\epsilon = 2500\text{--}3100$)³⁶⁾. IR.-Spektrum: Banden bei 5,85 μ (20-Keton); 5,96 μ (Dihydropyran); 6,08 μ (Amid) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{28}H_{39}O_6N$ (497,61) Ber. C 69,99 H 7,90% Gef. C 69,90 H 7,90%

d, l- Δ^4 ; 18-3, 20-Dioxo-11 β , 18 α -oxido-18 α -methyl-18-homo-14, 17-diiso-pregnadien-21-säure-morpholid (XVII): Eine Lösung von 1,50 g Morpholid XVI in 30 ml Eisessig wurde mit 15 ml Wasser versetzt und 30 Min. unter Stickstoff auf 100° erhitzt. Dann goss man auf Eiswasser, extrahierte mit Methylenchlorid und wusch die Extrakte mehrmals mit Wasser. Der Rückstand der getrockneten Methylenchloridlösungen (1,46 g) lieferte beim Verreiben mit Äther 1,07 g des 3-Keto-morpholids XVII. Eine aus Aceton-Äther kristallisierte Probe schmolz bei 139–141°. UV.-Spektrum: Maximum bei 240 μ ($\epsilon = 19800$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,86 μ (20-Keton); 5,98 μ (3-Keton + Dihydro-pyran) und 6,09 μ (Amid + Δ^4).

$C_{27}H_{35}O_5N$ (453,56) Ber. C 71,49 H 7,78% Gef. C 71,36 H 7,80%

d, l- Δ^5 ; 16; 18-3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-18 α -methyl-20-oxo-18-homo-14-iso-pregnatrien-21-säure-methylester (XIIIc): 1,5 g Tetrahydro-morpholid XIIa wurden in 50 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 20 ml Wasser und 30 ml n.-Natronlauge über Nacht unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch mit 120 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 150 ml Benzol-Äther-(1:2)-Gemisch extrahiert. Die Extrakte wurden mit 75 ml Wasser gewaschen. Aus den organischen Lösungen erhielt man insgesamt 85 mg kristallisiertes Neutralprodukt. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 200 ml Methylenchlorid unterschichtet und unter Rühren mit n.-Salzsäure auf ein pH von ca. 4 gebracht. Dann trennten wir ab, extrahierten noch mehrmals mit Methylenchlorid und wuschen die Extrakte mit halbgesättigter Kochsalzlösung. Die vereinigten, getrockneten Methylenchloridlösungen hinterliessen beim Eindampfen 1,390 g rohe Säure XIIIb, welche in der oben angegebenen Weise auch aus XIIIa hergestellt werden konnte (Absorptionsmaximum bei 247 μ ($\epsilon = 4500$)). Diese wurde in 15 ml Methyljodid gelöst und nach Zusatz von 2,6 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat 12 Std. bei 60° unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Dann verdünnten wir mit 50 ml Methylenchlorid, dekantierten vom Salzlückstand ab und wuschen diesen mit Methylenchlorid nach. Die durch Kaliumcarbonat und Kaliumjodid getriebene organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Es blieben 861 mg Neutralprodukt zurück. Durch Kristallisation aus Äther und Methanol gewannen wir den reinen Methylester XIIIc in Spiessen vom Smp. 176–178°. UV.-Spektrum: Maximum bei 253 μ ($\epsilon = 6800$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,74 μ (Ester); 5,96 μ (unges. Keton + Dihydro-pyran); 6,28 μ (Δ^{18}) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{28}H_{32}O_6$ (440,52) Ber. C 70,89 H 7,32% Gef. C 70,85 H 7,41%

d, l- Δ^5 ; 18-3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-18 α -methyl-20-oxo-18-homo-14, 17-diiso-pregnadien-21-säure (XIX): Zu einer Lösung von 8,41 g Morpholid XVI in 100 ml Dioxan gaben wir 40 ml Wasser und 80 ml n.-Natronlauge und erwärmten 12 Std. unter Stick-

³⁶⁾ Vgl. *M. Errera & J. P. Greenstein*, Arch. Biochemistry **14**, 477 (1947).

stoff auf 60°. Dann liess man abkühlen, verdünnte mit Wasser und extrahierte mehrmals mit einem Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch. Aus den mit Wasser gewaschenen Extrakten erhielten wir beim Eindampfen 215 mg kristallisierten Neutralteil. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 50 g krist. Natriumsulfat und 20 g Kaliumdihydrogenphosphat versetzt und einmal mit Chloroform-Alkohol-(3:1)-Gemisch, anschliessend noch dreimal mit Chloroform extrahiert, wobei die entstehenden Emulsionen durch Absaugen durch Glassinternutschen getrennt wurden. Man erhielt aus den organischen Extrakten insgesamt 7,51 g sauren Teil, aus dem durch Kristallisation aus wässrigem Methanol 4,83 g kristallisierte Säure XIX isoliert wurden. Das aus wässrigem Methanol in feinen Nadeln abgeschiedene kristallwasserhaltige Produkt schmolz bei 128–133° (Zers.). IR.-Spektrum: Banden bei 2,69 μ + 6,21 μ (Wasser); 2,92 μ (Hydroxyl); 5,61 μ + 5,82 μ (α -Ketosaure); 5,95 μ (Dihydro-pyran) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{25}H_{32}O_6 \cdot H_2O$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,49 H 7,74%

d, l- Δ^5 ; 18-3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-18 α -methyl-20-oxo-18-homo-14, 17-diiso-preg-nadien-21-säure-methylester (XXIII): a) Mit Diazomethan: Eine auf 0° abgekühlte Lösung von 1,55 g roher Säure XIX (erhalten aus 1,63 g kristallisiertem Morpholid XVI wie oben angegeben) in einer Mischung von 15 ml Methanol und 60 ml Äther wurde mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Das überschüssige Methylierungsmittel wurde nach 10 Min. durch Zugabe von wenig Eisessig zerstört. Dann verdünnte man mit Äther, wusch mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser und dampfte schliesslich die getrocknete Ätherlösung ein. Aus dem Rückstand (1,58 g) erhielten wir durch Kristallisation aus Methanol 990 mg des Methylesters XXIII vom Smp. 157–160°. UV.-Spektrum: kein Maximum über 210 $m\mu$. IR.-Spektrum: Banden bei 5,74 μ (Ester); 5,79 μ (20-Keton); 5,96 μ (Dihydro-pyran) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{26}H_{34}O_6$ (442,53) Ber. C 70,56 H 7,74% Gef. C 70,81 H 7,78%

Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand (520 mg), in Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch gelöst, an 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Aus der ersten Fraktion (100 ml) Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch isolierten wir noch 80 mg des obigen Esters XXIII. Aus den folgenden, mit dem gleichen Gemisch und mit reinem Benzol eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus Äther 45 mg des bei 197–200° schmelzenden *d, l*- Δ^5 ; 18-3-Äthylendioxy-11 β , 18 α ; 20, 21-bis-oxido-18 α -methyl-18-homo-14, 17-diiso-bisnorcholadiensäure-methylesters (XXII). UV.-Spektrum: kein Maximum über 210 $m\mu$. IR.-Spektrum: Banden bei 5,72 μ (Ester); 5,96 μ (Dihydro-pyran) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{27}H_{36}O_6$ (456,56) Ber. C 71,02 H 7,95% Gef. C 71,20 H 8,02%

b) Mit Dimethylsulfat: 223 mg krist. Säure XIX wurden in 5,0 ml 0,1-n. methanolischer Kalilauge gelöst. Die Lösung wurde im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft und durch Abdampfen mit Benzol entwässert. Das erhaltene amorphe Kaliumsalz wurde in 7,0 ml. abs. Benzol gelöst. Dann rührten wir nach Zugabe von 0,2 ml Dimethylsulfat über Nacht bei Raumtemperatur, verdünnten mit Benzol und wuschen mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser und extrahierten mit Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch nach. Aus dem Rückstand der vereinigten, getrockneten organischen Lösungen isolierten wir durch Kristallisation aus Äther-Hexan 127 mg Methylester XXIII, welcher nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äther bei 157,5–160° schmolz und nach IR.-Spektrum mit dem nach a) bereiteten Ester XXIII identisch war.

$C_{26}H_{34}O_6$ (442,53) Ber. C 70,56 H 7,74% Gef. C 70,41 H 7,78%

d, l- Δ^5 ; 18-3-Äthylendioxy-11 β , 18 α -oxido-18 α -methyl-20 ξ -hydroxy-23-oxo-18-homo-14, 17-diiso-choladien-21-säure-methylester (XX): 188 mg kristallisierte 20-Oxo-21-säure XIX (durch Abdampfen mit Benzol getrocknet) wurden in einer Mischung von 2,0 ml abs. Methanol und 2,0 ml Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 500 mg frisch geglühtem Kaliumcarbonat und 1,0 ml Methyljodid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur

geführt. Die Auftrennung in eine saure und eine neutrale Fraktion lieferte nur 52 mg Neutralteil in Kristallen, welche nach Umkristallisieren aus Äther und Methanol bei 200–203° (i. V., Zers.) schmolzen. Auf Grund der Analyse handelt es sich um den durch Kondensation mit Aceton entstandenen Ester XX. UV.-Maximum bei 280 μ ($\epsilon = ca. 50$). IR.-Spektrum: Banden bei 2,85 μ (OH); 5,75 μ mit Schulter bei 5,80 μ (Ester+CO); 5,96 μ (Dihydro-pyran); 9,13 μ (Ketal).

$C_{29}H_{40}O_7$ (500,61) Ber. C 69,57 H 8,05% Gef. C 69,10 H 8,23%

d, l-\Delta^4; 18-3, 20-Dioxo-11\beta, 18\alpha-oxido-18\alpha-methyl-18-homo-14, 17-diiso-pregnadien-21-säure-methylester (XXIV): Eine Lösung von 400 mg Ketal-ester XXIII in 8 ml Eisessig und 4 ml Wasser wurde 30 Min. auf 100° erhitzt. Dann goss man in 50 ml Eiswasser und extrahierte mehrmals mit Äther. Aus den neutralgewaschenen Extrakten erhielten wir 322 mg eines kristallisierten Rückstands. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol schmolz der reine Ketoester XXIV bei 182–185°. Absorptionsmaximum bei 239 μ ($\epsilon = 17700$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,75 μ (Ester); 5,80 μ (20-Keton); 5,98 μ (3-Keton + Dihydro-pyran) und 6,17 μ (Δ^4).

$C_{24}H_{30}O_5$ (398,45) Ber. C 72,33 H 7,59% Gef. C 72,51 H 7,50%

d, l-\Delta^3; 5; 18-3-Methoxy-11\beta, 18\alpha-oxido-18\alpha-methyl-20-oxo-18-homo-14, 17-diiso-pregnatrien-21-säure-methylester (XXI): 195 mg Ketal-ester XXIII wurden in 3,0 ml o-Ameisensäure-methylester gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 2,0 ml einer aus 100 ml Methanol und 1,0 ml Acetylchlorid bereiteten Salzsäurelösung versetzt. Nach 2 Std. bei 0° wurde die braune Lösung in n.-Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Das Gemisch wurde dann mehrmals mit Äther extrahiert und die Ätherextrakte mit Wasser gewaschen. Das aus den organischen Lösungen gewonnene Rohprodukt (195 mg) zeigte bei 238 μ ein starkes Absorptionsmaximum ($\epsilon = 10200$). Durch Kristallisation aus Methanol konnten 30 mg des Enoläthers XXI vom Smp. 147–153° gewonnen werden. IR.-Spektrum: Banden bei 5,76 μ und 5,81 μ (Ester + Keton); 5,97 μ (Dihydro-pyran); 6,05 μ und 6,14 μ (Enoläther).

$C_{25}H_{32}O_5$ (412,51) Ber. C 72,79 H 7,82% Gef. C 72,40 H 7,99%

d, l-\Delta^5; 18-3-Äthylendioxy-11\beta, 18\alpha-oxido-17\alpha-formyl-18\alpha-methyl-18-homo-14-iso-androstadien (XXVI): Zu 200 mg Lithiumaluminiumhydrid und 20 ml Tetrahydro-furan gaben wir unter Rühren und Eiswasserkühlung im Stickstoffstrom 500 mg des Esters XXIII und liessen eine Std. unter Eiskühlung und 30 Min. bei Zimmertemperatur rühren. Dann wurde unter Eiskühlung mit 2 ml Essigester versetzt und anschliessend mit *Seignette*-Salzlösung. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Chloroform, Waschen der Chloroformlösungen mit verdünnter *Seignette*-Salzlösung, Trocknen und Eindampfen erhielten wir 500 mg des Glykols XXV als ätherunlösliches Öl. Dieses wurde in 12 ml Methanol und 1,85 ml Pyridin gelöst und unter Rühren mit 2 ml 0,812-m. Perjodsäurelösung versetzt. 1½ Std. später gossen wir auf halbgesättigte Kochsalzlösung und schüttelten einmal mit Benzol und einmal mit Äther aus. Der Rückstand der mit halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen gab nach Umlösen aus Äther 190 mg des Aldehydes XXVI, der nach weiterem zweimaligem Umkristallisieren aus einem Aceton-Äther-Petroläther-Gemisch unscharf bei etwa 156–166° schmolz. Mit dem früher erhaltenen Aldehyd²⁾ wurde keine Erniedrigung des Smp. beobachtet und auch die IR.-Spektren waren identisch.

$C_{24}H_{32}O_4$ (384,50) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,68 H 8,31%

d, l-\Delta^5; 18-3-Äthylendioxy-11\beta, 18\alpha-oxido-18\alpha-methyl-18-homo-14, 17-diiso-ätiadiensäure-methylester (XXVII): Die Oxydation von 150 mg Aldehyd XXVI mit Kaliumpermanganat und die nachfolgende Veresterung erfolgte entsprechend den früheren Angaben²⁾ und führte zu einem nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identischen Ester XXVII.

Die Elementaranalysen und Spektralaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. *H. Gysel*, *E. Ganz* und *R. Rometsch* ausgeführt.

SUMMARY.

The 20,21-dioxygenated pregnane side chain has been introduced into the 18-substituted *d,l*- Δ^{14} -16-oxo-androstane derivative I by condensation with dimethyl oxalate. The 16-oxo group was selectively eliminated by conversion of the 21-ester IIa into the morpholide Xa, catalytic hydrogenation of the 16-oxo group as well as the 14,15-double bond in the enolacetate XIa, followed by base catalysed elimination of the elements of acetic acid and introduction of a 16,17-double bond with or without concomitant hydrolysis of the amide function (to give XIIIb and XIIIa respectively). Preliminary experiments towards the transformation of the 20-oxo-21-ester grouping obtained from the corresponding acid to the 20,21-ketol side chain are also reported. All reactions were carried out under neutral or alkaline conditions, so that the ketalised oxo-group in ring A could be preserved throughout the synthesis.

In consequence of the association of the 18-carbon atom and the 11 β -oxygen function in a six-membered enol ether ring, the compounds obtained were of the 'unnatural' 14 β -configuration.

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

115. Gewinnung und oxydativer Abbau radioaktiver Ö1-, Linol- und γ -Linolensäure¹⁾.

von **Karl Bernhard, M. Rothlin, J.-P. Vuilleumier** und **R. Wyss**.

(29. IV. 58)

Stoffwechsel und Wirkungsweise der essentiellen Fettsäuren²⁾ haben in den letzten Jahren an Interesse zugenommen und zahlreiche experimentelle Bearbeitungen und spekulative Deutungen erfahren.

In vorangehenden Arbeiten³⁾ berichteten wir über Lipidsynthesen des Schimmelpilzes *Phycomyces Blakesleeanus* und haben nun durch Zugabe von [$1\text{-}^{14}\text{C}$]-Acetat zur glucosehaltigen Nährlösung signierte Fettsäuren gewonnen. Damit wurden Untersuchungen über das Verhalten von ungesättigten Fettsäuren, insbesondere der essentiellen Linolsäure und γ -Linolensäure im Tierkörper, ermöglicht.

Die gewünschten Verbindungen erhielten wir aus den flüssigen Säuren des Pilzfettes durch Verteilung nach *Craig*⁴⁾. Ihre Reinheit wurde papierchroma-

¹⁾ Studien zur Biochemie der essentiellen Fettsäuren, 2. Mitt. Vorgetragen in Paris (Faculté des Sciences, Physiologie de la nutrition, am 6. Juni 1957 und anlässlich des 2me Congrès de la Société internationale pour l'Etude des Corps Gras, Paris 21. 10. 57; vgl. *Oléagineux* **13**, 19 (1958).

²⁾ *K. Bernhard*, *Arch. Sci. physiol.* **2**, 257 (1948); *R. T. Holman*, *The Vitamins* **2**, 267 (1954), New York.

³⁾ *K. Bernhard, L. Abisch & H. Wagner*, *Helv.* **40**, 1292 (1957); **41**, 850 (1958).

⁴⁾ *E. H. Ahrens & L. C. Craig*, *J. biol. Chemistry* **195**, 299 (1952).