

The molar extinction coefficient of the complex for the mercury triplet at 366 $m\mu$ is $5 \cdot 10^3$. The solutions follow the BEER law up to a concentration of $4 \cdot 10^{-4}$ mole/l. Cobalt interferes, for it gives a colored complex which absorbs at the same wavelength.

4. The chelate is insoluble in most organic solvents; it is soluble in dimethylformamide.

5. The precipitation of nickel should be made at a low temperature and in the presence of a slight excess of ammonia (final pH ~ 8). Cobalt interferes but can be masked by ammonium oxalate. Nickel can therefore be determined in the presence of a tenfold amount of cobalt.

Laboratoires de Chimie Minérale,
de Chimie Analytique et de Microchimie
de l'Université, Genève

171. Über 11,18-dioxygenierte 17 α -Hydroxy-progesterone¹⁾

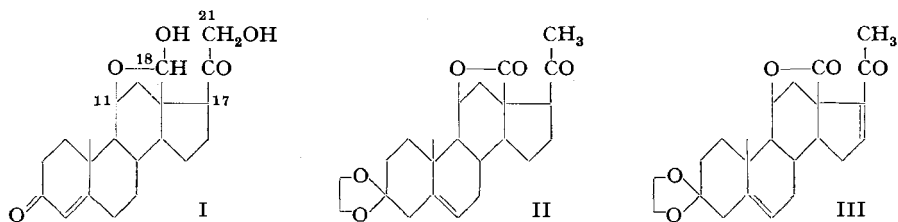
Über Steroide, 153. Mitteilung²⁾

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

(16. VII. 58)

Das Aldosteron (I) unterscheidet sich bekanntlich von den hochwirksamen Glucocorticoiden unter anderem durch das Fehlen der 17 α -Hydroxyl-Gruppe. Es schien uns nun interessant, in Verbindungen vom Aldosteron-Typus diese Gruppe einzuführen, um ihren Einfluss auf die biologische Wirkung kennenzulernen.

Die im folgenden beschriebenen ersten Versuche führten wir in der 21-Desoxy-Reihe durch, wo uns in den Verbindungen II und III³⁾ aus unserer ersten Aldosteron-Totalsynthese⁴⁾ geeignet erscheinende Ausgangsmaterialien zur Verfügung standen.



¹⁾ XI. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; Mitt. X dieser Reihe siehe ²⁾.

²⁾ 152. Mitt.: K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 997 (1958).

³⁾ Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verbindungen stellen alle Racemate dar. In den Formeln sind nur die der natürlichen Konfiguration entsprechenden Enantiomeren wiedergegeben.

⁴⁾ 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**, 1438 (1957).

Für die Einführung der 17α -Hydroxyl-Gruppe in 18-unsubstituierte und in 16,17-Stellung gesättigte oder ungesättigte Pregnan-20-ketone sind eine Anzahl gut ausgearbeiteter Verfahren beschrieben. Von diesen kam die klassische Methode von T. F. GALLAGHER und Mitarb.⁵⁾ für unsere Zwecke nicht in Frage, weil die Herstellung des Δ^{17} -20-Enolacetates von II unter Erhaltung des 3-Ketals nicht möglich ist. Überraschenderweise liess sich auch das Verfahren von L. H. SARETT⁶⁾ (Bildung eines 20-Cyanhydrins, Wasserabspaltung und anschliessende Hydroxylierung) nicht auf Verbindung II anwenden. Sie reagierte unter den verschiedensten Bedingungen weder mit Blausäure noch mit Acetoncyanhydrin⁷⁾, da offenbar das Sauerstoffatom des Lactoncarbonyls die positive Ladung der protonierten 20-Keto-Gruppe abschirmt. Wir wendeten uns daher ausschliesslich dem ungesättigten Keton III als Ausgangsmaterial zu.

P. L. JULIAN und Mitarb. haben zwei elegante Verfahren zur Herstellung von 17α -Hydroxy-20-oxo-pregnanen aus den entsprechenden Δ^{16} -20-Ketonen angegeben. Nach der einen Methode⁸⁾ wird das aus dem ungesättigten Keton erhaltene 16,17-Epoxyd mit Bromwasserstoffsäure aufgespalten und das 16,17-Bromhydrin anschliessend reduktiv enthalogeniert. Mit alkalischer Wasserstoffsuperoxyd-Lösung entstand auch aus unserem Keton III in ausgezeichneter Ausbeute das Epoxyd IV. In diesem liess sich die Ketal-Gruppierung im Ring A leicht unter Bildung des Δ^4 -3-Ketons VII spalten, doch erwies sich der Epoxyd-Ring von VII ausserordentlich resistent gegenüber Halogenwasserstoffsäuren⁹⁾. Wurde die Epoxyd-Öffnung durch Anwendung energischer Bedingungen erzwungen, so entstand zwar ein kristallisiertes Rohprodukt mit dem erwarteten Bromgehalt, aus dem jedoch nach Behandlung mit RANEY-Nickel das 17α -Hydroxy-20-keton X nur in mässiger Ausbeute isoliert werden konnte.

In der andern Methode von P. L. JULIAN und Mitarb.¹¹⁾ wird die Epoxy-Gruppe nach Ketalisierung der 20-Oxo-Gruppe mit Lithiumaluminiumhydrid zur 17α -Hydroxyl-Gruppe reduziert. Dieses Reagens verursacht bei dem aus IV leicht zugänglichen Diketal VI insofern Komplikationen, als mit ihm auch die Lacton-Gruppe reduzierbar ist¹²⁾. Wir untersuchten nun, ob sich das diketalisierte Epoxy-lacton VI mit einer dosierten Menge Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Epoxy-cyclohemiacetal oder gar direkt zum 17α -Hydroxycyclohemiacetal reduzieren lasse. Aus dem komplexen Reaktionsgemisch er-

⁵⁾ T. H. KRITCHEVSKY & T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry **179**, 507 (1949).

⁶⁾ L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1454 (1948).

⁷⁾ A. ERCOLI & P. DE RUGGIERI, Gazz. chim. ital. **84**, 312 (1954).

⁸⁾ P. L. JULIAN, E. W. MEYER, W. J. KARPEL & I. RYDEN WALLER, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5145 (1950).

⁹⁾ Auch dies dürfte mit der abschirmenden Wirkung des Sauerstoffatoms der Lacton-carbonyl-Gruppe zusammenhängen, welche die Annäherung eines Bromid-Ions an das positivierete Kohlenstoffatom 16 erschwert. Dieser Effekt scheint hier deswegen besonders stark zu sein, weil die Kohlenstoffatome 15 und 16 infolge der durch das Fünfringlacton bedingten Deformation der Ringe C und D dem angulären Substituenten besonders nahe stehen. Vgl. den Einfluss der (18 \rightarrow 11)-Lacton-Gruppe auf den sterischen Verlauf der Hydrierung von Δ^{14} -16-Oxo-androstene und die im UV.-Spektrum sichtbare, auf eine «Homokonjugation» zurückzuführende Wechselwirkung ihres Chromophors im Ring D mit der Lactoncarbonyl-Gruppe (siehe ¹⁰⁾).

¹⁰⁾ P. WIELAND, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER & A. WETTSTEIN, Helv. **41**, 74 (1958).

¹¹⁾ P. L. JULIAN, E. W. MEYER & I. RYDEN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 367 (1950).

¹²⁾ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. **40**, 2291 (1957).

hielten wir jedoch nach Acetylierung und Ketalspaltung nur das Epoxy-lacton VII, ein Triolmonoacetat der vermutlichen Formel XIIb und eine Verbindung, der wahrscheinlich die Konstitution des *d,l*- Δ^4 -3,20-Dioxo-16,17 α -oxido-11 β -hydroxy-18-acetoxy-pregnens zukommt. Es konnten also nur Verbindungen mit 11,18-Dihydroxy- oder (18 \rightarrow 11)-Lacton-Struktur und keine solchen mit einer (18 \rightarrow 11)-Cyclohemiacetal-Gruppe isoliert werden. Diese Tatsache steht in auffallendem Gegensatz zur Reduktion der Lacton-Gruppe im (18 \rightarrow 11)-Lacton der *d,l*- Δ^5 -3,20-(Bis-äthylendioxy)-11 β ,21-dihydroxy-pregnen-18-säure, wo als Hauptprodukt das Cyclohemiacetal entstand¹²⁾ 13). Bei der Reduktion des Diketals VI mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid entstand in glatter Reaktion das 11 β ,17 α ,18-Triol IXa.

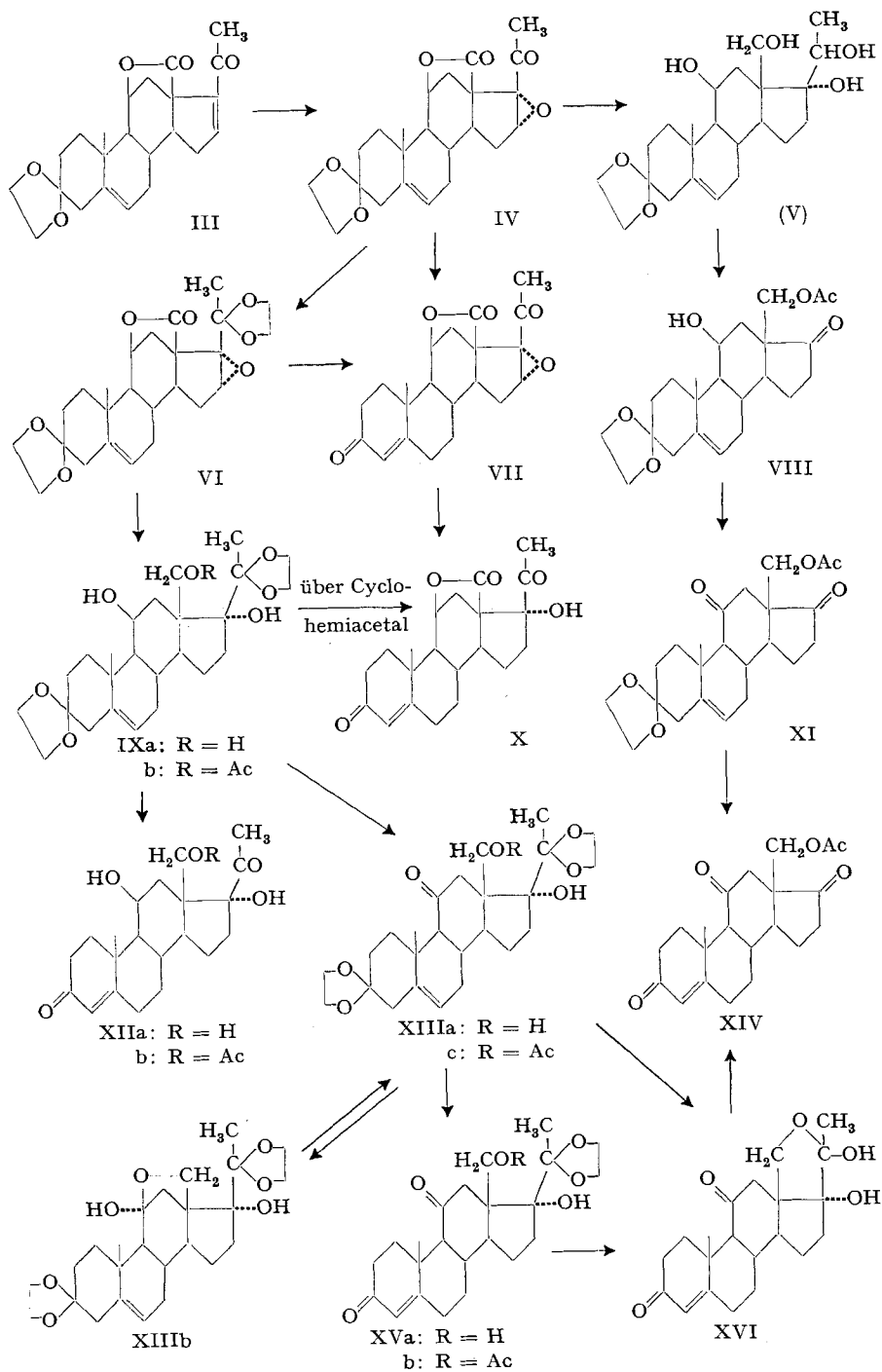
Da uns die Halbreduktion des (18 \rightarrow 11)-Lactons in VI nicht gelungen war, versuchten wir nun, durch partielle Oxydation des Triols IXa zum entsprechenden (18 \rightarrow 11)-Cyclohemiacetal zu gelangen. Bei der energischen OPPENAUER-Dehydrierung¹⁴⁾ mit Cyclohexanon und Aluminium-*t*-butylat in siedendem Toluol wurde tatsächlich nur eine Hydroxyl-Gruppe oxydiert. Das Oxydationsprodukt zeigte im IR.-Spektrum eine schwache CO-Bande bei 5,87 μ und lieferte bei der Acetylierung ein Monoacetat, das in der Carbonylregion des IR.-Spektrums zwei Banden bei 5,75 μ und 5,87 μ aufwies. Dieses spektrale Verhalten steht im Gegensatz zu unseren früheren Beobachtungen, wonach (18 \rightarrow 11)-Cyclohemiacetale keine und ihre Acetate nur eine einfache CO-Bande zeigen¹⁵⁾. Der Beweis, dass die Oxydation von IXa überraschenderweise zur 18-Hydroxy-11-oxo-Verbindung XIIIa geführt hatte, konnte auf folgende Weise erbracht werden: Bei der Oxydation des aus IXa erhaltenen 18-Monoacetates IXb mit Chromtrioxyd in Pyridin entstand das 11-Oxo-18-acetat XIIIc, das mit dem Acetat des OPPENAUER-Oxydationsproduktes identisch war. Die schwache Ketonbande in XIIIa dürfte darauf zurückzuführen sein, dass die offene Form XIIIa in Lösung mit der Hemiacetalform XIIIb im Gleichgewicht steht.

Bei der Ketalspaltung von rohem XIIIa zeigte sich nun, dass die OPPENAUER-Oxydation von IXa nicht völlig einheitlich verlaufen war. Durch kurze Einwirkung von verdünnter Essigsäure entstand ein Gemisch, das papierchromatographisch in 3 Zonen aufgeteilt werden konnte. Bei der am stärksten polaren und nur in sehr geringer Menge erhaltenen Verbindung dürfte es sich um ein durch Umlagerung gebildetes D-Homo-steroid handeln. Die mittlere Zone enthielt das vollständig entketalisierte Produkt XVI, aus dem bei weiterem Erhitzen mit verdünnter Essigsäure wieder zum Teil das obige D-Homo-steroid gebildet wurde. Das aus der am schwächsten polaren Zone eluierte Kristallinat ging bei erneutem Erhitzen mit verdünnter Essigsäure zur Hauptsache in die Verbindung XVI über. Die genannte Zone enthielt also als Haupt-

¹²⁾ Über weitere Versuche zur Reduktion der (18 \rightarrow 11)-Lacton-Gruppe in 21-Desoxy-pregnanen vgl. eine spätere Mitteilung.

¹⁴⁾ Die 11 β -Hydroxy-Gruppe bleibt in 18-unsubstituierten Steroiden bei der OPPENAUER-Oxydation unverändert. Vgl. S. G. BROOKS, J. S. HUNT, A. G. LONG & B. MOONEY, J. chem. Soc. 1957, 1175.

¹⁵⁾ Vgl. insbesondere die in ¹⁰⁾ beschriebenen Verbindungen XXIXa und XXIXb.



produkt ein Monoketal von XVI. Aus dem spektralen Verhalten der gereinigten Verbindung geht hervor, dass es sich um das 20-Monoketal XVa handelt. Es wurde weiter durch sein 18-Monoacetat XVb charakterisiert. Das nach zweimaliger Ketalspaltung verbliebene schwach polare Produkt lieferte nun bei der Oxydation mit Mangandioxyd in mässiger Ausbeute eine Verbindung, die mit dem früher erhaltenen 17 α -Hydroxy-lacton X eindeutig identisch war. Dieser Befund zeigt, dass bei der OPPENAUER-Oxydation von IXa in geringer Menge auch die 11 β -Hydroxy-18-oxo-Verbindung bzw. das entsprechende (18 \rightarrow 11)-Cyclohemiacetal entstanden war.

Es schien uns wichtig zu beweisen, dass das Ketalspaltungsprodukt XVI immer noch das unveränderte Steroidgerüst enthält, weil sich nach unseren Erfahrungen 11 β ,18-Dihydroxy-pregnane hiebei abnorm verhalten können. So entstanden bei der Ketalspaltung von IXa an Stelle des Diketons XIIa zwei kristalline Verbindungen, deren Konstitution noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnte. Erst aus dem Monoacetat IXb entstand in mässiger Ausbeute ein Produkt, das mit der oben beschriebenen Verbindung XIIb identisch war.

Die Konstitution von XVI ergab sich insbesondere aus seiner Oxydation mit Mangandioxyd, die durch Glykolspaltung direkt zum bisher unbekanntem *d,l*-18-Acetoxy-adrenosteron (XIV) führte, das wir auf folgendem unabhängigen Wege synthetisierten: Reduktion des Epoxy-lactons IV mit Lithiumaluminiumhydrid¹⁶⁾ lieferte das nicht in reiner Form isolierte Tetrol V, welches durch Oxydation mit Bleitetraacetat und nachfolgende Acetylierung in das 17-Keton VIII übergeführt wurde. Letzteres dehydrierten wir mit Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex zum Diketon XI und spalteten dessen Ketal-Gruppe, wobei Verbindung XIV gewonnen wurde, die sich mit dem aus XVI erhaltenen Oxydationsprodukt als identisch erwies. Auf Grund ihres Verhaltens bei der Oxydation und ihres IR.-Spektrums dürfte Verbindung XVI, ein 11-Oxo-18-hydroxy-pregnen-Derivat¹⁷⁾, überwiegend als Hemiacetal vorliegen¹⁸⁾, wie im Formelschema angegeben.

Die Ketalspaltung der 11-Oxo-18-hydroxy-Verbindung XIIIa ist also normal verlaufen, so dass ein abnormes Verhalten bei der Ketalspaltung offenbar auf die 11 β ,18-Dihydroxy-Verbindungen beschränkt ist.

Wie obige Versuche zeigen, kann eine 18-Sauerstofffunktion den Verlauf der Reaktionen in den Ringen C und D und in der Seitenkette entscheidend beeinflussen. Die bei 18-unsubstituierten Pregnanen anwendbaren Methoden sind deshalb nicht ohne weiteres auf 18-oxygenierte Steroide übertragbar.

¹⁶⁾ Zur Methode vgl. PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER & M. FEURER, *Helv.* **31**, 2210 (1948).

¹⁷⁾ Dem aus menschlichem Harn isolierten Aldosteron-Metaboliten «Tetrahydro-Aldosteron» schreiben ST. ULICK & S. LIEBERMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6567 (1957), ebenfalls die Struktur eines 11-Oxo-18-hydroxy-Derivates zu.

¹⁸⁾ Über die Wechselwirkung einer 18-Sauerstofffunktion und der 20-Keto-Gruppe bei 21-Hydroxy-Verbindungen vgl. z. B. E. A. HAM, R. E. HARMAN, N. G. BRINK & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1637 (1955); F. W. KAHNT, R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **38**, 1237 (1955); R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **39**, 2062 (1956).

Experimenteller Teil¹⁹⁾

(18 → 11)-Lacton der *d,l*- Δ^5 -3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-16,17 α -oxido-20-oxo-pregnen-18-säure (IV): 5,00 g des (18 → 11)-Lactons der *d,l*- Δ^5 :¹⁶3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo-pregnadien-18-säure (III)⁴⁾ wurden in einer Mischung von 200 ml Benzol und 600 ml Methanol gelöst. Zu der auf 0° abgekühlten Lösung gaben wir 10 ml 4-n. Natronlauge und 20 ml 30-proz. wässriges Wasserstoffsperoxyd und liessen 25 Std. bei 0° stehen. Dann goss man in 2 l Wasser und extrahierte dreimal mit je 1,5 l Chloroform. Die Chloroform-Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, vereinigt, getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Durch Umlösen des kristallisierten Rückstandes (5,36 g) aus Methylenchlorid-Methanol erhielten wir 5,03 g des reinen Epoxyds IV vom Smp. 272,5–275°. IR.-Spektrum: Banden bei 5,64 μ (γ -Lacton); 5,85 μ (20-Keton); 9,10 μ (Ketal).

$C_{23}H_{28}O_6$ (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,96 H 7,14%

(18 → 11)-Lacton der *d,l*- Δ^4 -3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-16,17 α -oxido-pregnen-18-säure (VII): Die Lösung von 200 mg des Ketal-epoxyds IV in 10 ml Eisessig wurde nach Zugabe von 10 ml Wasser 25 Min. auf 100° erwärmt. Dann dampfte man die Lösung im Wasserstrahlvakuum auf ca. 5 ml ein, verdünnte sie mit Methylenchlorid und wusch sie mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral, wobei die wässrigen Lösungen jeweils einmal mit Methylenchlorid nachextrahiert wurden. Aus dem Eindampfrückstand der getrockneten Methylenchlorid-Lösungen (179 mg) erhielten wir aus Methylenchlorid-Äther 170 mg des Epoxy-diketons VII in derben Kristallen, welche ab 220° sublimierten und bei 263–265° schmolzen. UV.-Spektrum: Maximum bei 238 $m\mu$ ($\epsilon = 16750$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,64 μ (γ -Lacton); 5,85 μ (20-Keton); 5,98 μ und 6,18 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{24}O_5$ (356,40) Ber. C 70,76 H 6,79% Gef. C 70,41 H 6,85%

(18 → 11)-Lacton der *d,l*- Δ^4 -3,20-Dioxo-11 β ,17 α -dihydroxy-pregnen-18-säure (X): a) Aus VII: 150 mg des Epoxy-diketons VII wurden in einer Mischung von 2,0 ml Methylenchlorid und 1,0 ml Eisessig gelöst, mit 1,0 ml einer 36-proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Mit der Zeit schieden sich rote Kristalle ab. Nach 7 Std. wurde mit Methylenchlorid verdünnt und die Lösung dreimal mit Wasser gewaschen. Darauf extrahierten wir die wässrigen Lösungen noch zweimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten feuchten Methylenchlorid-Extrakte wurden im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur eingedampft. Man erhielt 241 mg Rückstand, welche bei Zugabe von wenig Äther kristallisierten. Eine aus Methylenchlorid-Methanol bei Raumtemperatur umkristallisierte Probe des Bromhydrins schmolz bei schnellem Erhitzen bei 253–255° (Zers.).

$C_{21}H_{26}O_5Br$ (437,35) Ber. Br 18,27% Gef. Br 18,50%

Das rohe Bromhydrin (236 mg) wurde in einer Mischung von 36 ml Dioxan, 20 ml Methylenchlorid und 10 ml Methanol gelöst und zu einer mit 0,5 ml Eisessig und 2,4 ml Wasser versetzten Aufschlammung von ca. 3 g deaktiviertem RANEY-Nickel²⁰⁾ in 24 ml Aceton gegeben. Die Mischung wurde 4 Std. unter Rückfluss bei 100° Badtemperatur gekocht, heiss filtriert und der Filtrerrückstand mit Methylenchlorid nachgewaschen. Dann dampften wir im Wasserstrahlvakuum auf ca. 2 ml ein, nahmen in Methylenchlorid auf und wuschen mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral. Die papierchromatographische Untersuchung des Eindampfrückstandes der getrockneten Methylenchlorid-Extrakte zeigte, dass das Rohprodukt kein Epoxyd VII enthielt und aus

¹⁹⁾ Die Smp. sind im Kupferblock oder im Flüssigkeitsbad mit verkürzten Thermometern bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 21, aufgenommen. Wenn nichts anderes vermerkt, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen.

²⁰⁾ Bei Verwendung desselben Nickel-Katalysators gelang die Herstellung von 17 α -Hydroxyprogesteron aus dem entsprechenden Bromhydrin in hoher Ausbeute.

einem Gemisch von mindestens fünf Verbindungen bestand. Die drei im UV. absorbierenden Hauptprodukte zeigten im System Formamid/Benzol die Rf-Werte 0,17, 0,50 und 0,67. Das Rohprodukt wurde nun an 98 Blatt Filterpapier präparativ chromatographiert; in den lufttrockenen Blättern wurde die Zone vom Rf-Wert 0,17 ausgeschnitten. Man zerkleinerte diese Papierausschnitte und zog sie zunächst viermal mit je 250 ml 20-proz., dann jeweils einmal mit je 250 ml 50-proz. und 80-proz. wässrigem Tetrahydro-furan und schliesslich noch mit 250 ml reinem Tetrahydro-furan aus. Die gesammelten Filtrate wurden im Wasserstrahlvakuum unter Stickstoff vom Tetrahydro-furan befreit. Der Rückstand wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand erhielten wir durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 42 mg des 17 α -Hydroxy-lactons X, das nach Sublimation bei 200° im Hochvakuum und erneutem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 255,5–258,5° (unter Zers.) schmolz. Mit dem gemäss b) erhaltenen Präparat gab es keine Erniedrigung des Smp. und auch die IR.-Spektren waren identisch.

C₂₁H₂₆O₅ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,36 H 7,50%

b) Zu einer Lösung von 22 mg eines weitgehend aus dem (18 \rightarrow 11)-Cyclohemiacetal des *d,l*-11 β ,17 α -Dihydroxy-18-oxo-progesterons bestehenden Kristallisats (s. weiter unten) in 2,5 ml Chloroform gaben wir unter Eiskühlung 300 mg Mangandioxyd und liessen 25 Std. bei Zimmertemperatur rühren. Darauf wurde durch Celit filtriert, mit 150 ml heissem Chloroform nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Zweimaliges Umlösen des Rückstandes aus Aceton-Äther gab 5,15 mg des Lactons X vom Smp. 262–263° (unter Zers.). IR.-Spektrum: Banden bei 2,85 μ (breit, Hydroxyl); 5,64 μ (γ -Lacton); 5,88 μ mit Inflexion bei 5,82 μ (schwach, 20-Keton) und 5,97 μ + 6,17 μ (A⁴-3-Keton).

C₂₁H₂₆O₅ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,33 H 7,12%

(18 \rightarrow 11)-Lacton der *d,l*-A⁵-3,20-(Bis-äthylendioxy)-11 β -hydroxy-16,17 α -oxido-pregnen-18-säure (VI): Zu einer Lösung von 90 mg *p*-Toluolsulfosäure in 150 ml Äthylenglykol gaben wir 1,5 g des 20-Ketons IV und destillierten innert 1 Std. 50 ml Äthylenglykol bei Wasserstrahlvakuum im Stickstoffstrom ab. Nach Abkühlen des Kolbeninhaltes unter Vakuum wurde auf eine Mischung von 125 ml Wasser, 25 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 150 ml gesättigte Kochsalzlösung gegossen und dreimal mit 150 ml Benzol extrahiert. Der Rückstand der zweimal mit 30 ml Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen wurde in 20 ml Benzol gelöst und durch 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 230 ml Benzol filtriert. Aus dem im Wasserstrahlvakuum eingedampften Filtrat erhielten wir durch Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 1,16 g des Diketals VI vom Smp. 219,5–221,5°. Weitere Mengen des Diketals VI konnten durch Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxyd erhalten werden. Die analysenreine Verbindung schmolz bei 222,5–225,5° und zeigte im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 5,65 μ (γ -Lacton) und 9,09 μ (Ketal).

C₂₅H₃₂O₇ (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef. C 67,41 H 7,24%

d,l-A⁵-3,20-(Bis-äthylendioxy)-11 β ,17 α ,18-trihydroxy-pregnen (IXa) und 18-Monoacetat IXb: a) Eine Lösung von 360 mg des Diketals VI in 10 ml abs. Tetrahydro-furan wurde im Stickstoffstrom unter Rühren und Eiskühlung mit 400 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Darauf liessen wir 2 Std. bei Zimmertemperatur rühren und versetzten dann wieder unter Eiskühlung tropfenweise mit 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Benzol. Nach einstündigem Erwärmen auf 60° wurde auf SEIGNETTE-Salz-Lösung gegossen und dreimal mit Chloroform extrahiert, wobei zur Abtrennung von ungelösten Anteilen durch Celit filtriert werden musste. Den Rückstand der mit verd. SEIGNETTE-Salz-Lösung und verd. Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen chromatographierten wir an 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität II). In den mit Benzol-Petroläther-(1:2)-Gemisch und mit Benzol eluierten Fraktionen befand sich das Monoacetat IXb, das nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 183–192° schmolz. An charakteristischen Banden zeigte das IR.-Spektrum bei 2,79 μ die Hydroxylbande, bei 5,75 μ + 8,12 μ die Acetatbande und bei 9,10 μ die Ketalbande.

C₂₇H₄₀O₈, 1/2 H₂O (501,63) Ber. C 64,65 H 8,24% Gef. C 64,71 H 8,33%

Mit Äther-Methanol-(9:1)-Gemisch wurde das *Triol IXa* isoliert, das nach Umlösen aus Methylchlorid-Äther bei 184,5–190° schmolz und in der Carbonylregion des IR.-Spektrums keine Banden aufwies.

$C_{25}H_{30}O_7$ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50% Gef. C 66,42 H 8,56%

Das *Triol IXa* konnte wie folgt in sein *Monoacetat IXb* umgewandelt werden: 500 mg feinst pulverisiertes, kristallwasserhaltiges Natriumacetat und 5 ml Acetanhydrid wurden während 1½ Std. gerührt²¹⁾, worauf wir 50 mg des *Triols IXa* und 2 ml Acetanhydrid zugeben. Nach Röhrenlassen über Nacht wurde auf Eiswasser gegossen, 30 Min. gerührt und dann zweimal mit Benzol extrahiert. Der Rückstand der mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften Benzollösungen wurde zur Entfernung der letzten Spuren Acetanhydrid in wenig Toluol gelöst, worauf wir das Toluol im Vakuum wieder eindampften. Nach Umlösen des Rückstandes aus Methylchlorid-Äther erhielten wir 28 mg des *Monoacetates IXb*, das mit der oben erhaltenen Verbindung *IXb* keine Erniedrigung des Smp. gab.

b) Zu 1,2 g Lithiumaluminiumhydrid und 60 ml Tetrahydro-furan gaben wir unter Eiskühlung im Stickstoffstrom 1,9 g des *Diketals VI* unter Nachspülen mit 20 ml Tetrahydro-furan. Nach 16stündigem Röhren bei Zimmertemperatur wurde unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung zunächst mit einer Mischung von 20 ml Essigester und 60 ml Benzol und 40 Min. später mit verd. SEIGNETTE-Salz-Lösung versetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie unter a) angegeben und führte zu 1,75 g von nach Smp. und IR.-Spektrum identifiziertem *Triol IXa*.

d,l-Δ⁴-3,20-Dioxo-11β,17α-dihydroxy-18-acetoxy-pregnen (XIIb): a) Zu einer Lösung von 315 mg des *Diketals VI* in 5 ml abs. Tetrahydro-furan gaben wir unter Röhren im Stickstoffstrom 1 ml einer 0,59-m. Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Tetrahydro-furan. Darauf wurde zunächst 3½ Std. bei Zimmertemperatur weiter gerührt, dann tropfenweise mit 1,5 ml Acetanhydrid versetzt und abschliessend weitere 16 Std. bei Zimmertemperatur röhren gelassen. Nach Zugabe von verd. SEIGNETTE-Salz-Lösung und dreimaligem Ausschütteln mit Methylchlorid wurden die organischen Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in 27 ml Eisessig und 4 ml Wasser tauchten wir während 15 Min. in ein Bad von 130° unter Überleiten von Stickstoff. Darauf wurde im Hochvakuum eingedampft und in Methylchlorid gelöst, worauf wir die Methylchloridlösung mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahierten. Nach zweimaligem Ausschütteln der wässrigen Lösungen mit frischem Methylchlorid wurden die organischen Extrakte vereint, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus einem Aceton-Äther-Gemisch erhielten wir 116,3 mg Kristalle vom Smp. 162–218°, welche im System Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:2) an 57 Blatt Papier chromatographiert wurden. Aus der Zone mit einem Rf-Wert von ca. 0,38 erhielten wir nach üblicher Extraktion und Umlösen des Rückstandes aus Methylchlorid-Äther 35 mg des *Lacton-epoxyds VII*, das mit dem früher erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Smp. gab. Die Zone mit einem Rf-Wert von ca. 0,48 gab 45 mg einer Verbindung vom Smp. 194,5–195,5°, der wahrscheinlich die Konstitution des *d,l-Δ⁴-3,20-Dioxo-11β-hydroxy-16,17α-oxido-18-acetoxy-pregnens* zukommt. Nochmaliges Umlösen aus Methylchlorid-Äther erhöhte den Smp. auf 196–197°. Das IR.-Spektrum zeigte u. a. folgende charakteristische Banden: 2,90 μ (Hydroxyl); 5,77 μ + 8,14 μ (Acetat); 5,89 μ (20-Keton) und 5,98 μ + 6,16 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{25}H_{30}O_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,26 H 7,69%

Die Mutterlauge der oben erhaltenen 116,3 mg Kristalle chromatographierten wir im System Formamid/Benzol-Chloroform (1:1) an 47 Blatt Papier und erhielten aus der Zone mit einem Rf-Wert von ca. 0,3 nach üblicher Extraktion und Umlösen des Eluates aus Methylchlorid-Äther 7,7 mg des *Triol-monoacetates XIIb*. Die nochmals aus Methylchlorid-Äther umgelöste Verbindung schmolz bei 175,5–176,5° und zeigte im IR.-

²¹⁾ Mit Pyridin-Acetanhydrid wurden Gemische erhalten, die sich jedoch wieder zum Ausgangstriol *IXa* verseifen liessen.

Spektrum u. a. folgende Banden: 2,78 μ + 2,88 μ (Hydroxyl); 5,75 μ + 8,15 μ (Acetat); 5,85 μ (20-Keton) und 5,99 μ + 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton). Eine stimmende Analyse konnte infolge des hartnäckigen Zurückhaltens von Lösungsmittel nicht erhalten werden.

b) 27 mg des Acetoxy-diketals IXb wurden mit 5,14 ml Eisessig und 0,8 ml Wasser während 15 Min. unter Überleiten von Stickstoff in ein Bad von 130° getaucht. Nach Eindampfen im Vakuum, Zugabe von Benzol, erneutem Eindampfen im Vakuum und nochmaliger Wiederholung dieser Operation lösten wir den Rückstand aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch um. Das so erhaltene Acetoxy-diketon XIIb gab mit dem unter a) erhaltenen Präparat XIIb keine Erniedrigung des Smp., auch die IR.-Spektren der beiden Proben waren identisch.

d,l- Δ^5 -3,20-(Bis-äthylendioxy)-11-oxo-17 α ,18-dihydroxy-pregnen (XIIIa): Zu 1,5 g Aluminium-*t*-butylat in 150 ml Toluol gaben wir 1,08 g des Triols IXa und 36 ml Cyclohexanon und liessen die Mischung 16 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss kochen. Nach Abkühlen, Versetzen mit m. SEIGNETTE-Salz-Lösung und dreimaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid wurden die organischen Lösungen mit verd. SEIGNETTE-Salz-Lösung gewaschen, getrocknet, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und im Hochvakuum bei 120° von hochsiedenden Anteilen befreit. Durch Umlösen des Rückstandes aus Methylenchlorid-Äther erhielten wir 720 mg eines hauptsächlich aus dem Ausgangs-Triol IXa und dem 11-Keton XIIIa bestehenden Gemisches vom Smp. 180–218°. Dieses wurde im System Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:2) an 320 Blatt Papier aufgetrennt. Der Nachweis der einzelnen Zonen erfolgte durch Bespritzen herausgeschnittener Streifen mit Glykolsäure, Erwärmen und UV.-Photokopie (vgl. 4)). Aus den Zonen mit einem Rf-Wert von ca. 0,45 konnte durch Extraktion und Umlösen des Eluates aus Methylenchlorid-Aceton das 11-Keton XIIIa vom Smp. 236–240° erhalten werden. IR.-Spektrum: Banden bei 2,82 μ (Hydroxyl); 5,87 μ (11-Keton) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{25}H_{36}O_7$ (448,57) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,85 H 7,83%

Die Zone mit einem Rf-Wert von ca. 0,62 lieferte Ausgangs-Triol IXa zurück.

Monoacetat XIIIc: a) 50 mg des 11-Ketons XIIIa wurden mit 3 ml Pyridin und 2,5 ml Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann dampften wir im Vakuum ein, gaben Benzol zu, dampften erneut im Vakuum ein und lösten den Rückstand aus Methylenchlorid-Äther um. Das so erhaltene Monoacetat XIIIc schmolz bei 260–263,5° und wies u. a. folgende Banden im IR.-Spektrum (Nujol) auf: 2,84 μ (Hydroxyl); 5,75 μ + 8,07 μ (Acetat); 5,87 μ (11-Keton) und 9,05 μ (Ketal).

$C_{27}H_{38}O_8$ (490,57) Ber. C 66,10 H 7,81% Gef. C 66,26 H 7,72%

b) 20 mg des 18-Monoacetates IXb wurden unter Rühren zu einer Mischung von 40 mg Chromtrioxyd und 2 ml Pyridin gegeben. Nach vierstündigem Rühren bei Zimmertemperatur versetzten wir mit verd. Kochsalzlösung und Benzol, schüttelten gut durch, trennten die wässrige Phase ab und extrahierten sie noch zweimal mit Benzol. Der Rückstand der mehrmals mit verd. Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften organischen Lösungen gab durch zweimaliges Umlösen aus Methylenchlorid-Äther unter Verwendung von 10 mg Carboraffin reines Acetat XIIIc, das mit dem gemäss a) erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Smp. zeigte. Auch die IR.-Spektren der beiden Proben waren identisch.

d,l- Δ^4 -3,11,20-Trioxo-17 α ,18-dihydroxy-pregnen (XVI), sein 20-Monoketal XVa und dessen Acetat XVb: a) 550 mg Diketal XIIIa²²⁾ wurden in 31,6 ml Eisessig und 4,7 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und 10 Min. in ein Bad von 130° unter Überleiten von Stickstoff getaucht. Darauf kühlten wir in Eiswasser ab, dampften im Vakuum ein, gaben Benzol zu, dampften wieder im Vakuum ein und wiederholten diese Operation noch zweimal. Die Auftrennung des Reaktionsproduktes erfolgte an 240 Blatt Papier im System Formamid/Benzol-Chloroform (1:1), wobei Zonen mit den Rf-Werten 0,15, 0,38 und 0,50

²²⁾ Für die hier beschriebene Ketalspaltung ist es nicht notwendig, ein vom Ausgangstriol IXa befreites Oxydationsprodukt zu verwenden, da aus IXa bei der Ketalspaltung Produkte entstehen, die bei der nachfolgenden papierchromatographischen Trennung bis fast an die Front wandern.

erhalten wurden. Aus mehreren Ansätzen gesammeltes Material der Zone mit dem Rf-Wert 0,15 gab durch mehrmaliges Umlösen aus Methylenchlorid-Äther und Aceton-Äther eine Verbindung vom Smp. 221,5–222,5°, welche vermutlich ein *D-Homo-steroid* darstellt. UV.-Spektrum: $\epsilon_{240\text{ m}\mu} = 17000$. Das IR.-Spektrum zeigte u. a. Banden bei 2,79 μ ; 5,88 μ (schwach); 5,98 μ und 6,18 μ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (360,44) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,68 H 7,95%

Die Zone mit dem Rf-Wert 0,38 gab nach Extraktion und Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 216 mg des *11-Ketons XVI*, das nach weiterem Umlösen bei 210,5–215° schmolz. Aus der Mutterlauge konnten noch 8 mg weniger reines XVI gewonnen werden. UV.-Spektrum: Maximum bei 238 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 15000$). IR.-Spektrum: 2,82 μ (Hydroxyl); 5,85 μ (Keton) und 5,97 μ + 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (360,44) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,66 H 7,95%

Aus der Zone vom Rf-Wert 0,50 erhielten wir nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 184 mg des *20-Monoketals XVa*. Eine aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch unter Zugabe von Carboraffin weiter umkristallisierte Probe schmolz bei 222–222,5°. Das IR.-Spektrum zeigte u. a. folgende charakteristische Banden: 2,83 μ (breit, Hydroxyl); 5,86 μ (11-Keton) und 5,98 μ + 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton). Zur Analyse wurde bei 205–210° im Hochvakuum sublimiert.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,30 H 7,76%

Acetat XVb: 21 mg des Monoketals XVa wurden mit 0,2 ml Pyridin und 0,2 ml Acetanhydrid gerührt, wobei vorübergehend Lösung eintrat. Bald darauf erfolgte wieder Kristallisation. 14 Std. später wurde mit Äther versetzt, auf -10° abgekühlt, abfiltriert und mit Äther nachgewaschen. Das so gewonnene Monoacetat XVb schmolz bei 212,5–214,5°. Umlösen aus Methylenchlorid-Äther erhöhte den Smp. nicht mehr. IR.-Spektrum: 2,82 μ (Hydroxyl); 5,75 μ + 8,17 μ (Acetat); 5,86 μ (11-Keton) und 5,98 μ + 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,29 H 7,45%

b) Nach Erhitzen von 220 mg rohem kristallisiertem *20-Monoketal XVa* mit 16,2 ml Eisessig und 2,4 ml Wasser während 20 Min. in einem Bad von 130° erhielten wir durch papierchromatographische Trennung 86,5 mg des *11-Ketons XVI* und 46 mg eines Kristallisates vom Smp. 209–219°, das weitgehend aus dem (18 \rightarrow 11)-Cyclohemiacetal des *d,l*-11 β ,17 α -dihydroxy-18-oxo-progesterons bestand und für die oben beschriebene Mangandioxyd-Oxydation zu X verwendet wurde.

d,l- Δ^5 -3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-17-oxo-18-acetoxy-androsten (VIII): Zu 1,6 g Lithiumaluminiumhydrid und 40 ml Tetrahydro-furan gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom eine Lösung von 1 g des Epoxy-ketons IV in 60 ml Tetrahydro-furan und spülten mit 20 ml Tetrahydro-furan nach. Nach zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde auf 50° erwärmt und weitere 16 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung liessen wir darauf eine Mischung von 20 ml Essigester und 40 ml Benzol und 30 Min. später 50 ml halbges. SEIGNETTE-Salz-Lösung eintropfen. Nach Zugabe von mehr verd. SEIGNETTE-Salz-Lösung, Ausschütteln mit 350 ml Chloroform, Waschen der Chloroformlösung mit 60 ml 30-proz. SEIGNETTE-Salz-Lösung und 70 ml 20-proz. Kochsalzlösung wurden die wässrigen Lösungen noch zweimal mit 200 ml einer Chloroform-Alkohol-(4:1)-Mischung extrahiert. Die vereinigten und getrockneten Lösungen dampften wir im Vakuum bei einer Badtemperatur von 25° im Stickstoffstrom ein.

Der Rückstand wurde in 40 ml Eisessig gelöst und unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser mit einer Lösung von 4 g Bleitetraacetat in 60 ml Eisessig versetzt. Nach 18stündigem Stehen bei Zimmertemperatur im Dunkeln, Verdünnen mit 500 ml 0,5-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und dreimaligem Ausschütteln mit Chloroform wurden die vereinigten Chloroform-Extrakte zweimal mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die Waschwasser extrahierten wir noch zweimal mit Chloroform und dampften die vereinigten und getrockneten organischen Lösungen im Wasserstrahlvakuum unter Stickstoff bei einer Badtemperatur von 20° ein.

Zum Rückstand wurde eine während 1 ½ Std. gerührte Mischung von 2 g pulverisiertem, kristallwasserhaltigem Natriumacetat und 20 ml Acetanhydrid gegeben, unter Nachspülen mit 3 ml Acetanhydrid. Nach 16stündigem Rühren bei Zimmertemperatur gossen wir unter Rühren auf Wasser und Eis, spülten mit 2 ml Methanol nach und gaben allmählich bei 0° 35 g Natriumhydrogencarbonat zu. Darauf wurde dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und zweimal mit halbges. Kochsalzlösung gewaschen. Den Rückstand der getrockneten und im Vakuum bei einer Badtemperatur von 30° eingedampften organischen Lösungen chromatographierten wir an 45 g Silicagel. Mit 30% Essigester enthaltendem Benzol wurde das Keton VIII eluiert. Es schmolz nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 177–178° und zeigte im IR.-Spektrum folgende charakteristische Banden: 2,77 μ (Hydroxyl); 5,74 μ (Acetat + 17-Keton); 8,11 μ (Acetat) und 9,17 μ (Ketal).

$C_{23}H_{32}O_6$ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,17 H 7,92%

d,l- Δ^5 -3-Äthylendioxy-11,17-dioxo-18-acetoxy-androsten (XI): Zu 100 mg Chromtrioxyd und 5 ml Pyridin gaben wir unter Rühren und Kühlen 80 mg des Hydroxyketons VIII. Nach Rühren über Nacht, Versetzen mit Benzol und verd. Kochsalzlösung und gutem Durchschütteln wurde die wässrige Phase noch zweimal mit Benzol extrahiert. Der Rückstand der mehrmals mit verd. Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen gab nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 71 mg Diketon XI vom Smp. 216,5–218,5°. Eine noch mehrmals aus demselben Lösungsmittelgemisch umgelöste Probe schmolz bei 220–221°. IR.-Spektrum: keine Hydroxylbande; 5,72 μ (intensiv, Acetat + 17-Keton); 5,84 μ (11-Keton); 8,13 μ (Acetat) und 9,10 μ (Ketal). Die Verbindung hielt hartnäckig Lösungsmittel zurück, so dass keine stimmende Analyse erhalten werden konnte.

d,l-18-Acetoxy-adrenosteron (XIV): a) Aus XI: Eine Lösung von 40 mg des Ketals XI in 4,5 ml Eisessig und 0,5 ml Wasser wurde unter Überleiten von Stickstoff 10 Min. in ein Bad von 96° getaucht. Darauf dampften wir im Wasserstrahlvakuum ein, gaben Benzol zu und dampften erneut im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wurde der Rückstand an 12 Blatt Papier unter Verwendung des Systems Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:2) chromatographiert. Aus der Zone mit einem Rf-Wert von ca. 0,45 erhielten wir nach üblicher Extraktion und Umlösen aus einem Aceton-Äther-Gemisch unter Verwendung von 20 mg Carboraffin 17 mg des Triketons XIV vom Smp. 168,5–169,5°. IR.-Spektrum: 5,72 μ (Acetat + 17-Keton); 5,82 μ (11-Keton) und 5,97 μ + 6,16 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{26}O_5$ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,17 H 7,30%

b) Aus XVI: Eine Lösung von 10 mg des 11-Ketons XVI in 0,8 ml Chloroform wurde 6 Std. mit 120 mg Mangandioxyd gerührt. Darauf filtrierten wir durch Celit, wuschen mit Chloroform nach und dampften das Filtrat im Vakuum ein. Durch Umlösen des Rückstandes aus Methylenchlorid-Äther erhielten wir 5 mg des Triketons XIV, das mit dem gemäss a) erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Smp. zeigte und auch ein identisches IR.-Spektrum aufwies.

$C_{21}H_{26}O_5$ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,20 H 7,29%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Papierchromatogramme wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL, E. GANZ, R. ROMETSCH und R. NEHER ausgeführt.

SUMMARY

A 17 α -hydroxyl group has been introduced into 11,18-dioxygenated pregnene compounds *via* the 16,17 α -epoxide, both by reaction with hydrogen bromide and reductive debromination and by lithium aluminum hydride reduction. Thus, the (18 \rightarrow 11)-lactone of *d,l*-11 β ,17 α -dihydroxy-progesterone-18-acid (X), and presumably *d,l*-11 β ,17 α -dihydroxy-18-acetoxy-progesterone (XIIb) have been prepared. The OPPENAUER oxidation of an 11 β ,18-dihydroxy

compound gave mainly the 11-oxo-18-hydroxy-derivative, from which *d,l*-11-oxo-17 α ,18-dihydroxy-progesterone (XVI) was obtained, and only small amounts of the 11 β -hydroxy-18-oxo-derivative. The structure of the main product was established by conversion into *d,l*-18-acetoxy-adrenosterone (XIV) which was also synthesised by an independent route.

Several examples of the interaction between oxygen functions at carbon atom 18 and those at carbon atoms 16 and 20 have been observed, *e.g.* the prevention of cyanohydrin formation with the 20-carbonyl group and the reduced reactivity of a 16,17 α -epoxide.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

172. Über fokussierenden Ionenaustausch VI Apparatur zur präparativen Trennung von Metallionen (und anderen Elektrolyten)

von Ernst Schumacher und René Flühler

(16. VII. 58)

7. Die Fokussierung von Metallionen durch ein elektrisches Feld und einen parallel-laufenden Komplexbildungsgradienten kann diskontinuierlich auf Filterpapierstreifen durchgeführt werden, wie unsere früheren Arbeiten zeigten¹⁾. Kontinuierliche präparative Trennung nach dem gleichen Verfahren ist im Prinzip möglich, da die Methode eine Flüssigkeitskonvektion quer zum elektrischen Feld zulässt²⁾. Die apparativen Bedingungen, die dabei erfüllt werden müssen, seien am folgenden Schema erläutert: Fig. 1 stellt den Ausgangszustand des diskontinuierlichen Versuches in einer konvektionsbehinderten Kolonne dar. *a, c, e* sind bzw. die Komplexzerstörer-, die Trenngut- und die Komplexbildner-Lösungen und ihre Aufenthaltszonen; *b* und *d* die Kolonnenstücke, die sich nach Auftragen des Trenngutes mit den Elektrodenraumlösungen vollsaugen. Nach Einschalten des elektrischen Feldes und einer Einstellzeit von wenigen Minuten ist die Trennung beendet, d. h. zwei Komponenten des ursprünglichen Gemisches haben sich nach Fig. 2 auf zwei schmale Zonen bei *c*₁, *c*₂ zusammengezogen. Fig. 3 zeigt den zeitlichen Verlauf dieser Anreicherung, wobei die Zeitachse von oben nach unten verläuft. Teilt man nun den Raum *c* nach Fig. 4 durch ionendurchlässige Trennwände in längliche Kanäle

¹⁾ E. SCHUMACHER & H. J. STREIFF, *Helv.* **40**, 228, 234 (1957); **41**, 824 (1958). Bei der letzten Arbeit ist auf Seite 842, Fussnote 17 folgende Korrektur anzubringen: Statt Co 17,8 muss es heissen Cd 17,8.

²⁾ E. SCHUMACHER, *Helv.* **40**, 2337 (1957).