

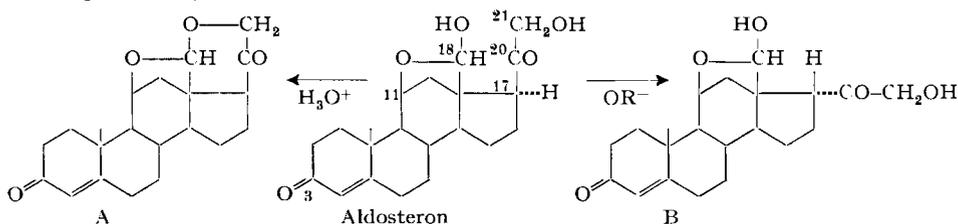
## 171. Eine neue Totalsynthese von *d,l*-Aldosteron<sup>1)2)</sup>

Über Steroide, 158. Mitteilung<sup>3)</sup>

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

(13. VI. 59)

Aldosteron besitzt bekanntlich neben den auch im Corticosteron vorkommenden Sauerstofffunktionen in 3-, 11-, 20- und 21-Stellung eine weitere Oxo-funktion am angulären Kohlenstoffatom 18. Die sterische Lage dieser angulären Aldehydgruppe bietet alle Voraussetzungen für gegenseitige Wechselwirkungen mit den Sauerstoff-funktionen in 11-Stellung und in der Seitenkette. Es ist deshalb nicht überraschend, dass Aldosteron keine allzu stabile Verbindung darstellt: Unter dem Einfluss von Mineralsäuren geht es in das innere Acetal A<sup>4)</sup>, mit Alkalien leicht in die 17-iso-Verbindung B über<sup>5)</sup>.



Diese aussergewöhnliche Empfindlichkeit des Aldosterons musste bei der Aufstellung eines neuen Synthesepfades neben den stereochemischen Problemen besonders berücksichtigt werden. Es ist nun gelungen, Aldosteron in stereospezifischer Weise auf einem von den bisherigen Synthesen<sup>6-10)</sup> unabhängigen Weg aufzubauen; dabei

<sup>1)</sup> Die wesentlichen Teile der neuen Synthese wurden erstmals am 6. 12. 57 in einem Vortrag in Stockholm erwähnt (vgl. A. WETTSTEIN, *Teknisk-Vetenskaplig Forskning (TVF)* **29**, 49 (1958)) und bildeten den Gegenstand einer Mitteilung vor der Schweiz. Chem. Gesellschaft am 15. 2. 58 in Zürich (vgl. *Chimia* **12**, 121 (1958)). Diese Arbeit stellt einen weiteren Beitrag aus unseren Laboratorien zum Problem der Synthese von Aldosteron dar; vgl. *Experientia* **11**, 365 (1955), Fussnote 2.

<sup>2)</sup> XIII. Mitteilung über «Synthesen in der Aldosteron-Reihe»; Mitt. XII dieser Reihe vgl. P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 1657 (1958).

<sup>3)</sup> 157. Mitt.: A. WETTSTEIN, R. NEHER & H. J. URECH, *Helv.* **42**, 956 (1959).

<sup>4)</sup> S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 1163 (1954).

<sup>5)</sup> J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 2291 (1957).

<sup>6)</sup> Die bisherigen Aldosteron-Totalsynthesen<sup>7-10)</sup> verwendeten als Zwischenprodukte stets (18 → 11)-Lactone, welche auf geeigneter Reaktionsstufe mit Lithiumaluminiumhydrid zum Hemiacetal reduziert wurden.

<sup>7)</sup> J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **11**, 365 (1955); J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 1034, 1438, 2291 (1957).

<sup>8)</sup> A. LARDON, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **40**, 666 (1957).

<sup>9)</sup> S. A. SZPILFOGEL, W. J. VAN DER BURG, C. M. SIEGMANN & D. A. VAN DORP, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **75**, 1043 (1956); **77**, 157 (1958); W. J. VAN DER BURG, D. A. VAN DORP, O. SCHINDLER, C. M. SIEGMANN & S. A. SZPILFOGEL, *ibid.* **77**, 171 (1958).

<sup>10)</sup> W. S. JOHNSON, J. C. COLLINS, R. PAPPAS & M. B. RUBIN, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2385 (1958).

wurde die anguläre Aldehydgruppe direkt als solche ausgebildet und nicht über ein (18→11)-Lacton erhalten.

Über die Umwandlung des von SARETT und Mitarb.<sup>11)</sup> erstmals hergestellten tricyclischen Ketons I in das  $\Delta^{14-16}$ -Keton II haben wir früher berichtet<sup>12)</sup>. Auch die Reaktionen, welche die Einführung der 18,11-Cyclohemiacetal-Struktur gestatteten (II→VIa), sind bereits ausführlich beschrieben worden<sup>12)</sup>. Besonders vorteilhaft war dabei der Schutz der 14,15-Doppelbindung als Epoxyd, aus dem sich diese Doppelbindung durch hydrogenolytische Aufspaltung und Wasserabspaltung leicht regenerieren liess. Weiter konnten wir damals zeigen, dass nur solche  $\Delta^{14-16}$ -Ketone bei der anschliessenden katalytischen Hydrierung *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D liefern, in welchen eine direkte Bindung zwischen dem 11 $\beta$ -Sauerstoffatom und dem 18-Kohlenstoffatom besteht<sup>12)</sup>. In einer weiteren Mitteilung<sup>13)</sup> haben wir schliesslich über eine neue Reaktionsfolge berichtet, welche die Einführung einer 20,21-dioxygenierten Pregnan-Seitenkette in das  $\Delta^{14-16}$ -Keton II gestattete.

Diese Vorversuche wurden nun auf ein  $\Delta^{14-16}$ -Keton mit einer für die nachfolgenden Reaktionen geeignet geschützten 18,11-Cyclohemiacetal-Gruppe übertragen. Die Schutzgruppe musste alkalibeständig, aber unter schwach sauren Bedingungen leicht spaltbar sein. Diesen Bedingungen entsprach die Tetrahydro-pyranyläther-Gruppe: Mit Pyridin-Hydrochlorid<sup>14)</sup> als saurem Katalysator gelang die Verätherung des Hemiacetals VIa zum Tetrahydro-pyranyläther VIb<sup>15)</sup><sup>16)</sup> in guter Ausbeute. Katalytische Hydrierung und Wasserabspaltung mit Aluminiumoxyd in Benzol, analog wie beim entsprechenden 18-O-Acetat<sup>12)</sup>, führte über das Hydroxy-keton V zum  $\Delta^{14-16}$ -Keton VIII<sup>17)</sup>. Erwartungsgemäss entstand bei der katalytischen Hydrierung von VIII fast ausschliesslich das im Ring D gesättigte C/D-*trans*-Keton IV. Es lieferte nach Ketalspaltung das 3,16-Diketon VII, das mit dem früher<sup>12)</sup> hergestellten C/D-*trans*-Hemiacetal identisch ist.

In Anbetracht der auffallenden Unterschiede im sterischen Verlauf der katalytischen Hydrierung von II<sup>12)</sup> und VIII schien es interessant, auch den sterischen Verlauf der Epoxydierung der beiden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone mit Wasserstoffsperoxyd in alkalischer Lösung näher zu untersuchen. Wie bei II verlief auch bei VIII die Oxydation weitgehend einheitlich; das aus VIII hergestellte Epoxyd war identisch mit dem aus dem Epoxyd von II bereiteten Epoxyd

<sup>11)</sup> G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

<sup>12)</sup> P. WIELAND, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER & A. WETTSTEIN, Helv. **41**, 74 (1958).

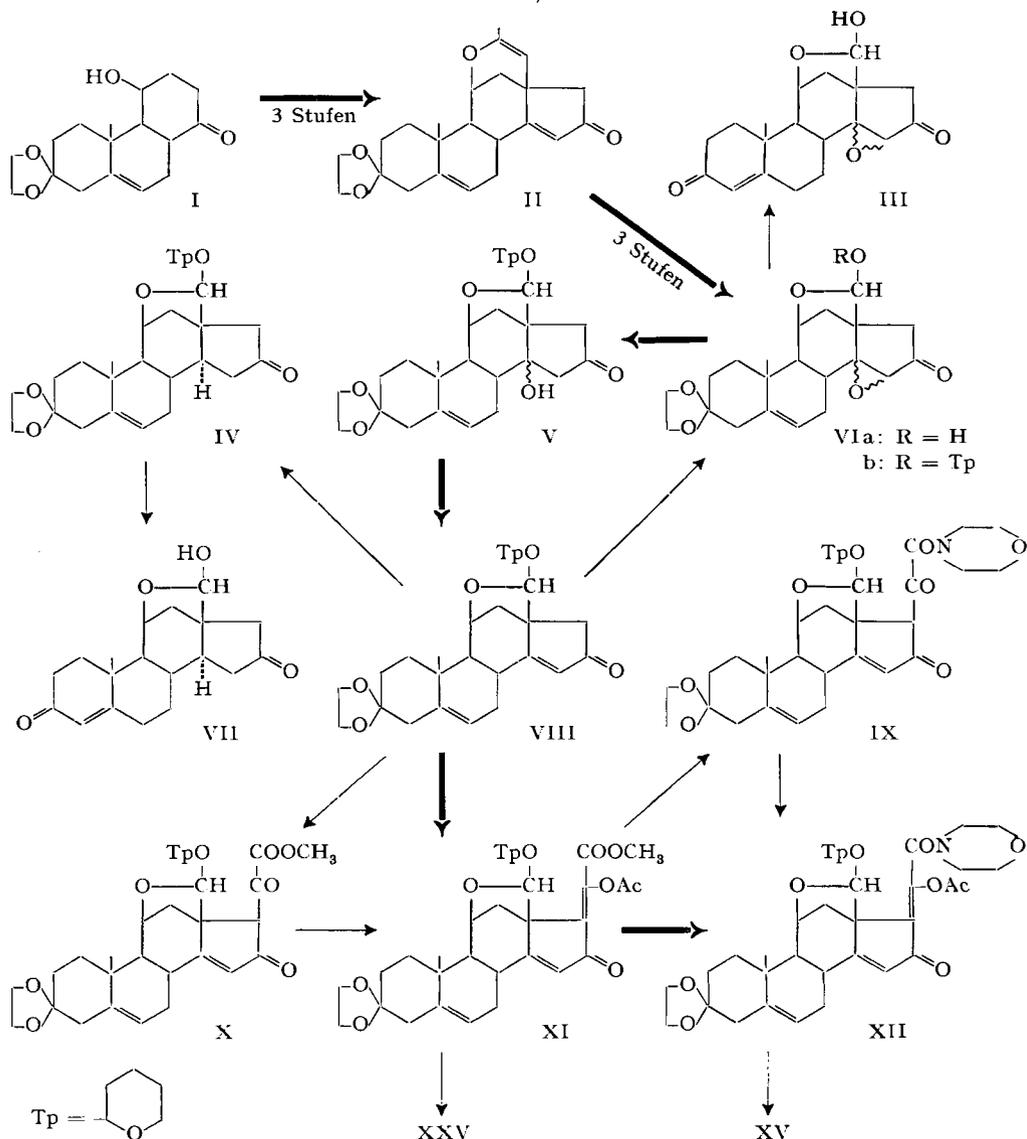
<sup>13)</sup> K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. **41**, 997 (1958).

<sup>14)</sup> Zur Methode vgl. auch <sup>2)</sup>.

<sup>15)</sup> Bei den in dieser Arbeit beschriebenen neuen Verbindungen handelt es sich durchwegs um Racemate. In den Formelbildern sind nur die der natürlichen Konfiguration entsprechenden Enantiomeren dargestellt.

<sup>16)</sup> Bei der Bildung des Tetrahydro-pyranyläthers wird ein neues Asymmetriezentrum eingeführt. Die im folgenden beschriebenen Derivate sind deshalb stets Gemische der am Tetrahydro-pyranring isomeren Verbindungen; dies drückt sich oft in unscharfen Smp. aus und erschwert die Reinheitsbestimmung der Zwischenprodukte.

<sup>17)</sup> Dieses  $\Delta^{14-16}$ -Keton zeigt wie die früher<sup>12)</sup> hergestellten ungesättigten 16-Ketone im IR.-Spektrum eine Doppelbande. Wir glauben, dass diese Erscheinung durch eine FERMI-Resonanz bedingt ist, wie sie P. YATES & L. L. WILLIAMS (J. Amer. chem. Soc. **80**, 5896 (1958)) bei einfachen Cyclopentenonen beobachtet haben. In der Tat weist das  $\Delta^{14-16}$ -Keton II, bei dem die Aufspaltung der Ketobande (bei 5,81  $\mu$  + 5,89  $\mu$ ) am typischsten ist, bei der doppelten Wellenlänge (11,76  $\mu$ ) eine ziemlich starke Bande auf.

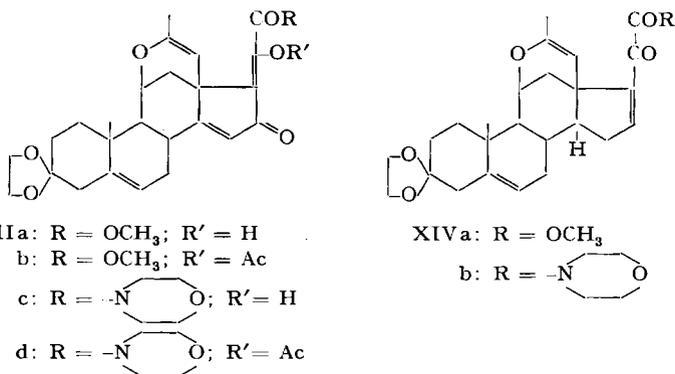
Schema I<sup>15)</sup>

VIb, was auch durch Ketalspaltung der beiden Reaktionsprodukte zum selben Epoxyd-diketon III bewiesen werden konnte<sup>18)</sup>. Es besteht in unserem Falle also keine Übereinstimmung im sterischen Verlauf der Hydrierung und Epoxydierung. Über die sterische Anordnung der Epoxydgruppe kann auf Grund dieser Versuche nichts ausgesagt werden, doch betrachten wir die  $\alpha$ -Orientierung als wahrscheinlicher<sup>19)</sup>.

<sup>18)</sup> Der Vergleich auf der Tetrahydro-pyranyläther-Stufe ist wegen der Isomerie in der Schutzgruppe nicht völlig zuverlässig; vgl. <sup>16)</sup>.

<sup>19)</sup> L. F. FIESER & M. FIESER, *Experientia* **4**, 285 (1948).

Die Kondensation des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons VIII mit Oxalsäure-dimethylester gelang überraschenderweise nur unter energischeren Bedingungen als beim Keton II und führte zum Oxaloester X, welcher schlecht kristallisierte. Sein UV.-Spektrum in alkalischer Lösung sowie dasjenige des aus rohem X bereiteten, gut kristallisierenden Enolacetats XI<sup>20)</sup> stimmten sehr gut mit denjenigen der früher<sup>13)</sup> beschriebenen Modell-Verbindungen XIIIa und XIIIb überein (vgl. Tab. 1).



Das Spektrum des Oxaloesters X in neutraler (oder mit Essigsäure schwach angesäuerter) Lösung wich jedoch stark von demjenigen des Modell-Esters XIIIa ab. Ersteres zeigt als Hauptbande bei 236  $m\mu$  die Absorptionsbande des  $\Delta^{14,16}$ -Ketons (vgl. Tab. 1) und bei 294  $m\mu$  eine vom enolisierten  $\beta$ -Diketon herrührende Bande, wobei beide Banden etwa die Hälfte der Extinktion der entsprechenden Banden von II und XIIIa aufweisen. Wir glauben daraus schliessen zu dürfen, dass der Oxaloester X nur etwa zur Hälfte in der Enolform vorliegt, und dass seine Enolisierung im Vergleich zu derjenigen von XIIIa also erschwert ist. Obwohl die durch die Einführung der 18,11-Sauerstoffbrücke verursachten konformativen Veränderungen<sup>21)</sup> im Ring D nur klein sind, wirken sie sich doch auf die Reaktionsfähigkeit stark aus. So beobachteten wir z. B. ausser der bereits erwähnten erschwerter Oxaloesterkondensation von VIII zu X eine wesentlich höhere Empfindlichkeit der letzteren Verbindung und ihres Enolacetats XI gegenüber Aminen im Vergleich zu derjenigen des «Modell»-Enolacetats XIIIb<sup>13)</sup>. Mit wasserfreiem Amin trat sogar bei Raumtemperatur weitgehende Zersetzung zu nicht definierten Produkten ein. Der Austausch der Ester- in die Morpholid-Gruppe gelang aber schliesslich mit wässrigem Morpholin<sup>22)</sup> in guter Ausbeute. Auch hier war es präparativ vorteilhafter, das entstandene Diketo-morpholid IX nicht zu isolieren, sondern direkt zum Morpholid-enolacetat XII zu acetylieren (UV.-Spektrum vgl. Tab. 1).

<sup>20)</sup> Das Enolacetat ist in Bezug auf seine Struktur einheitlich (vgl. UV.-Spektrum); das Vorhandensein von geometrischen Isomeren an der Enoldoppelbindung ist aber nicht ausgeschlossen.

<sup>21)</sup> Diese Effekte gehören zur Kategorie der von D. H. R. BARTON untersuchten «Fernwirkungen». Vgl. D. H. R. BARTON & A. J. HEAD, J. chem. Soc. **1956**, 932; D. H. R. BARTON, A. J. HEAD & P. J. MAY, *ibid.* **1957**, 935.

<sup>22)</sup> Morpholin wurde wegen seiner guten Lösungsmittleigenschaften vor anderen sekundären Aminen bevorzugt.

Tabelle 1. UV.-Spektren in Feinsprit

	Diese Arbeit			Modellverbindungen		
	Formel	$\lambda_{\max}$ m $\mu$	$\epsilon$	Formel	$\lambda_{\max}$ m $\mu$	$\epsilon$
$\Delta^{14}$ -16-Keton . . . . .	VIII	234	16300	II	232	17500 <sup>12)</sup>
Oxaloester . . . . .	X	s { 236 294	9800 4600	XIIIa	s 280	9900 <sup>13)</sup>
		a { 237 339	14300 11000		a { 236 340	14400 <sup>13)</sup> 12200
Morpholid . . . . .	IX	{ 249 290 325	12500 6100 3400	XIIIc	{ 253 285 325	11850 <sup>13)</sup> 8180 4580
Ester-enolacetat . . . . .	XI	265	15900	XIIIb	259	15200 <sup>13)</sup>
Morpholid-enolacetat . . . . .	XII	270	13600	XIII d	266	19400 <sup>13)</sup>
Tetrahydro-morpholid-enolacetat	XV	221	11900	—	Endabsorption <sup>13)</sup>	
$\Delta^{16}$ -Ester . . . . .	XVI	252	6200	XIVa	253	6800 <sup>13)</sup>
$\Delta^{18}$ -Morpholid . . . . .	XVIII	248	7250	XIVb	249	7400 <sup>13)</sup>

s = mit 0,2<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Eisessig; a = mit 2<sup>0</sup>/<sub>00</sub> 0,1-n. Natronlauge.

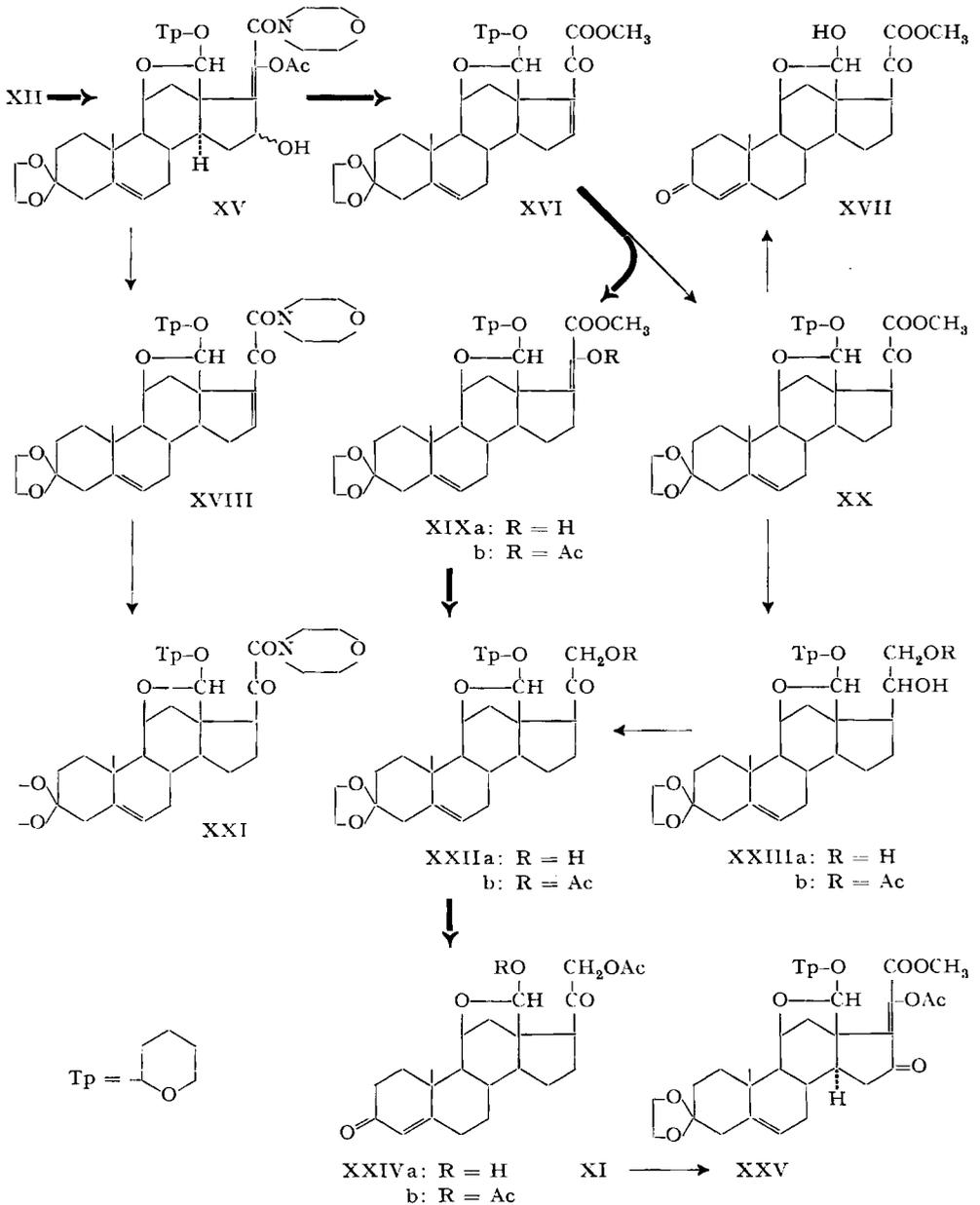
Die Verbindungen IX–XII enthalten bereits das gesamte Kohlenstoffskelett des Aldosterons und besitzen ausserdem wie dieses Sauerstofffunktionen in den Stellungen 3, 11, 18, 20 und 21. Für den Abschluss der Synthese waren deshalb formal nur noch eine Reihe von Reduktionsstufen zur Absättigung der 14,15-Doppelbindung, zur Entfernung der 16-Oxogruppe und zur Umwandlung des funktionellen Derivates der 21-Carboxygruppe in eine primäre Carbinolgruppe notwendig. Für die ersten Stufen war der Weg durch unsere früheren Versuche<sup>13)</sup> bereits vorgezeichnet.

Die Hydrierung des Morpholid-enolacetats XII<sup>23)</sup> (s. Schema 2) mit Palladium-Katalysatoren verlief etwas langsamer als die Reduktion des Modell-Enolacetats XIII d<sup>13)</sup>. Um die bei Verwendung aktiverer Katalysatoren nicht völlig unterdrückbare Absättigung der 5,6-Doppelbindung möglichst zu vermeiden, erwies es sich oft als vorteilhaft, die Hydrierung nach Aufnahme von ca. 1,5 Moläquivalenten Wasserstoff zu unterbrechen und das Rohprodukt anschliessend mit Natriumborhydrid zu reduzieren. Das reine 16-Hydroxy-enolacetat XV zeigte im UV. bei 221 m $\mu$  ein starkes Maximum (vgl. Tab. 1). Wurde nun diese Verbindung mit Aluminiumoxyd in Benzol behandelt, so entstand das  $\Delta^{16}$ -20-Keto-morpholid XVIII, im Gegensatz zur analogen Herstellung der Modellverbindung XIVb, nur in sehr mässiger Ausbeute<sup>24)</sup>, so dass XVIII besser durch milde alkalische Verseifung von XV zugänglich war.

<sup>23)</sup> Die Hydrierung des Ester-enolacetats XI verlief auch in dieser Reihe sehr uneinheitlich, und es konnte in ca. 30% Ausbeute das 14,15-Dihydroprodukt XXV isoliert werden. Die Mutterlauge enthielt beträchtliche Mengen einer Verbindung, welche sowohl die Acetoxygruppe als auch die Enoldoppelbindung verloren hatte.

<sup>24)</sup> Die Schwierigkeit der wasserfreien Essigsäureabspaltung dürfte aus der ungünstigeren räumlichen Anordnung der abzuspaltenden Gruppen resultieren (vgl. dazu den in<sup>13)</sup> diskutierten Reaktionsverlauf). Dafür kommt nicht nur die mögliche geometrische Isomerie an der Enoldoppelbindung, sondern auch die durch die direkte 11 $\beta$ -Sauerstoff-18-Kohlenstoff-Bindung verursachte Deformation und Konformationsänderung im Ring D in Betracht (vgl. oben, sowie die Diskussion des sterischen Verlaufs der katalytischen Hydrierung von  $\Delta^{14}$ -16-Ketonen in<sup>12)</sup>).

Schema 2



Durch energische Verseifung und anschließende Veresterung mit Methyljodid gelang es, XV in ca. 75-proz. Ausbeute in den ungesättigten Ketoester XVI überzuführen (UV.-Spektrum vgl. Tab. 1). Die Hydrierung des  $\Delta^{16-20}$ -Keto-21-esters XVI wurde mit einem Palladium-Katalysator in einem neutralen Lösungsmittel (Tetra-

hydro-furan oder Essigester) durchgeführt und kam nach Aufnahme von einer Mol. Wasserstoff vollständig zum Stillstand. Überraschenderweise war aber das Hydrierungsprodukt nicht einheitlich. Nun wird bei Absättigung der 16,17-Doppelbindung zwar ein neues Asymmetriezentrum an C-17 eingeführt, so dass prinzipiell zwei Isomere entstehen können. Da aber die Hydrierung von  $\Delta^{16}$ -20-Ketonen bisher in allen Fällen, auch bei 18-oxygenierten Pregnenen<sup>8)25)</sup>, praktisch ausschliesslich das natürliche Epimere mit  $\beta$ -ständiger Seitenkette geliefert hatte, schien ein sterisch uneinheitlicher Verlauf unserer Reaktion wenig wahrscheinlich. Eine teilweise nachträgliche Epimerisierung der Seitenkette in die stabilere  $\alpha$ -Lage<sup>5)</sup> konnte allerdings vorerst nicht völlig ausgeschlossen werden, obschon die Hydrierung unter streng neutralen Bedingungen durchgeführt worden war. Dass unter den Hydrierungsbedingungen die 20-Ketogruppe statt der 16,17-Doppelbindung angegriffen worden wäre, war kaum anzunehmen. Das UV.-Spektrum des rohen Hydrierungsprodukts schloss denn auch die genannten Isomeriemöglichkeiten wenigstens als Hauptgrund für seine Uneinheitlichkeit aus. Das Spektrum zeigte nämlich ein sehr deutliches Maximum bei 252  $m\mu$ <sup>26)</sup>. Dass das hierfür verantwortliche Chromophor nicht demjenigen des ebenfalls bei 252  $m\mu$  absorbierenden  $\Delta^{16}$ -20-Keto-esters XVI entspricht, ging eindeutig aus dem IR.-Spektrum des rohen Hydrierungsprodukts hervor, in dem die Banden des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons bei 5,93  $\mu$  und 6,30  $\mu$  vollständig fehlten.

Durch Kristallisation gelang es, einen im UV. über 210  $m\mu$  nicht absorbierenden Anteil zu isolieren. Dieser bestand aus dem Ketoester XX<sup>27)</sup>. Dass ihm tatsächlich eine  $\beta$ -ständige Seitenkette zukommt, ging aus seiner Umwandlung in das 21-O-Acetat von *d,l*-Aldosteron (XXIVa) hervor. Der Ester XX konnte nämlich mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>28)</sup> zum 20,21-Glykol XXIIIa reduziert und dieses mit etwas mehr als der berechneten Menge Essigsäureanhydrid zu einem Gemisch acetyliert werden, welches das 21-Mono-O-acetat XXIIIb enthielt. Oxydation des Rohprodukts mit Chromtrioxyd-Pyridin<sup>29)</sup> zum rohen Ketol-acetat XXIIb und anschliessende Spaltung der Ketalgruppe sowie des Tetrahydro-pyranyläthers durch kurzes Erwärmen in wässriger Essigsäure lieferte ein Reaktionsprodukt, aus dem *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat (XXIVa) isoliert werden konnte. Es erwies sich nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit der früher auf anderem Wege<sup>5)</sup> bereiteten Verbindung als identisch. In der Figur sind die IR.-Spektren von *d*-Aldosteron-21-mono-O-acetat und unserem racemischen Produkt wiedergegeben. Im Reaktionsgemisch konnte ausser

<sup>25)</sup> J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 1438 (1957).

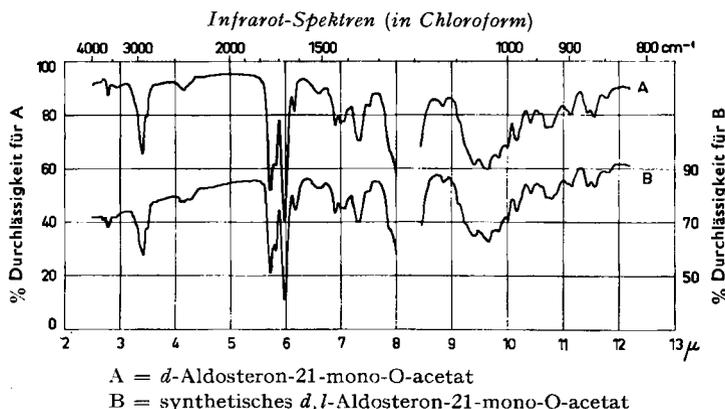
<sup>26)</sup> Die Hydrierung des  $\Delta^{16}$ -20-Keto-morpholids XVIII lieferte ein tiefschmelzendes kristallisiertes Rohprodukt, aus welchem durch Umkristallisation reines XXI gewonnen werden konnte. Die genauere Analyse des rohen Hydrierungsproduktes ist hier dadurch erschwert, dass gesättigte  $\alpha$ -Keto-amide im UV. bei ca. 245  $m\mu$  eine schwache Absorptionsbande zeigen; vgl. <sup>18)</sup> sowie M. ERRERA & J. P. GREENSTEIN, *Arch. Biochemistry* **14**, 477 (1947).

<sup>27)</sup> Durch saure Spaltung der Schutzgruppen zum Aldosteron-21-säure-methylester (XVII) konnte hier nachgewiesen werden, dass tatsächlich bei der Hydrierung von XII die 5,6-Doppelbindung nicht angegriffen worden war.

<sup>28)</sup> Mit Lithiumaluminiumhydrid tritt vor der Reduktion keine Isomerisierung an C-17 ein. Vgl. D. S. NOYCE & D. B. DENNEY, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 5743 (1950).

<sup>29)</sup> Die Schutzgruppen in 3- und 18-Stellung sind, wie Vorversuche zeigten, gegen dieses Oxydationsmittel beständig. Die Oxydation verläuft jedoch sehr langsam, so dass in unseren Versuchen vermutlich keine vollständige Dehydrierung erreicht wurde.

XXIVa keine weitere Blautetrazolium reduzierende Verbindung, insbesondere auch kein 17-Iso-aldosteron-21-mono-O-acetat<sup>5)</sup>, nachgewiesen werden.



Da bei der Abtrennung des Ketoesters XX aus dem rohen Hydrierungsprodukt von XVI eine beträchtliche Mutterlaugen-Fraktion anfiel, erwies sich eine genauere Untersuchung des zweiten, im UV. absorbierenden Produkts als notwendig. Wie die Analyse zeigte, ist es mit dem Ketoester XX isomer; das Absorptionsmaximum bei 252  $m\mu$  schloss aber den oben erwähnten stereoisomeren  $\alpha$ -Ketoester<sup>30)</sup> sowie den  $\Delta^{18-20}$ -Hydroxy-21-ester aus. Da das Rohprodukt im IR. neben einer Carbonylbande bei 5,82  $\mu$  und einer schwachen Bande bei 6,10  $\mu$  auch eine doppelte Hydroxylbande bei 2,82  $\mu$  und 2,95  $\mu$  zeigte, wurde es in Pyridin acetyliert. Dabei entstand ein gut kristallisierendes Monoacetat, das ein starkes Absorptionsmaximum bei 228  $m\mu$  aufwies. Eine hypsochrome Verschiebung ähnlicher Grösse beim Übergang von einer Hydroxyl- zu einer Acetoxy-Verbindung wird normalerweise bei der Veresterung eines enolischen Hydroxyls beobachtet. Wir schreiben deshalb dem im UV. absorbierenden Hydrierungsprodukt von XVI die Enolstruktur XIXa und seinem Acetat die Formel XIXb zu.

Bisher sind u.W. freie Enole von  $\alpha$ -Ketoestern nicht beschrieben worden<sup>31)</sup>. Die 5-gliedrigen  $\alpha$ -Ketolactone vom Typus C liegen allerdings fast vollständig in der Enolform vor.



<sup>30)</sup> Brenztraubensäureester zeigen im UV. bei ca. 330  $m\mu$  ein schwaches Maximum und gegen 220  $m\mu$  nur eine ebenfalls schwache Endabsorption (vgl. PL. A. PLATTNER, G. W. KUSSEROW & H. KLÄUI, Helv. 25, 1345 (1942)).

<sup>31)</sup> F. ARNDT, M. OZANSOY & H. ÜSTÜNYAR, Istanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Mecmuari, Yen Seri 4, 83 (1939) (Revue de la Faculté des Sci. de l'Université d'Istanbul, Nouv. Série), haben auf Grund der Reaktion von Brenztraubensäure-methylester mit Diazomethan geschlossen, dass dieser Ester praktisch keine Enolform enthält. Da sich auch unser Enol mit Diazomethan nicht veräthern liess (vgl. unten), verliert das Argument von ARNDT an Beweiskraft, doch schliesst bereits das UV.-Spektrum von Brenztraubensäureester (vgl. <sup>30)</sup>) einen merklichen Gehalt an Enolform aus.

Diese zeigen je nach Substitutionsgrad Absorptionsmaxima bei 232–238  $m\mu$  ( $\epsilon$  zwischen 7600 und 15800)<sup>32)</sup>, welche beim Acetylieren zu D um ca. 16  $m\mu$  nach dem kurzwelligen Gebiet verschoben werden. Eine wesentlich stärkere Verschiebung findet man bei Sechsring- $\alpha$ -diketonen (ca. 32  $m\mu$ )<sup>33)</sup><sup>34)</sup>. Strukturell unseren  $\alpha$ -Ketoestern am nächsten stehen die bekannten 20-Keto-21-aldehyde, die sowohl in der Keto- wie in der Enolform vorliegen können. Die UV.-Maxima und die bei der Acetylierung beobachteten Verschiebungen sind in der Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. UV.-Spektren

	CHO			COOCH <sub>3</sub>		
	$\lambda_{\max}$ , $m\mu$	$\epsilon$	$\Delta\lambda$	$\lambda_{\max}$ , $m\mu$	$\epsilon$	$\Delta\lambda$
R = H	244 <sup>33)</sup>	26300 (A)	+ 38	222 <sup>33)</sup>	16600 (A)	+ 30
R = OH	282 <sup>33)</sup>	12500 (M)	- 36	252 <sup>35)</sup> (XIX a)	ca. 5000 (A)	- 24
R = OAc	246 <sup>33)</sup>	14300 (E)		228 <sup>35)</sup> (XIX b)	ca. 6000 (A)	

A = Feinsprit; M = Methanol; E = Äther.

Die bekannten Enolderivate von aliphatischen  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren, wie Enoläther<sup>36)</sup> und das Enolacetat der  $\alpha$ -Ketobuttersäure<sup>37)</sup>, zeigen Maxima bei 220–230  $m\mu$  bzw. unter 210  $m\mu$ .

Die Entstehung des Enols XIXa hat ganz besonderes Interesse, handelt es sich doch um eine thermodynamisch instabile Verbindung, welche unter «Gleichgewichtsbedingungen» praktisch vollständig in die Ketoform XX übergeht. Setzt man nämlich der alkoholischen Lösung von XIXa eine Spur Natronlauge zu, so verschwindet das Absorptionsmaximum von 252  $m\mu$  in kurzer Zeit vollständig. Andererseits lässt sich die Ketoform XX mit Essigsäureanhydrid und Pyridin auch bei etwas erhöhter Temperatur nicht zum Enolacetat XIXb acetylieren. Das energiereiche Enol muss also bei der Hydrierung selbst entstehen und zwar durch eine 1,4-Addition von Wasserstoff an

<sup>32)</sup> H. SCHINZ & M. HINDER, *Helv.* **30**, 1349 (1947); PL. A. PLATTNER & L. M. JAMPOLSKY, *Helv.* **26**, 687 (1943); T. A. GEISSMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4008 (1953).

<sup>33)</sup> L. DORFMAN, *Chem. Reviews* **53**, 47 (1953).

<sup>34)</sup> L. F. FIESER & M. FIESER, *Natural Prod. Related to Phenanthrene*, 3rd ed., New York 1949, p. 195.

<sup>35)</sup> Diese Arbeit. Anmerkung bei der Korrektur: Die Verbindungen XIXa und, wie eine Acetylbestimmung zeigte, besonders auch XIXb enthielten noch ca. 50% der 20-Ketoform XX. Inzwischen ist es uns gelungen, die Bedingungen bei der Hydrierung und Acetylierung so abzuändern, dass aus XVI praktisch kein Ketoester XX entstand und das Enolacetat XIXb direkt in reiner Form kristallisiert werden konnte. Es zeigte bei 228  $m\mu$  eine Extinktion von 12500. Vgl. eine spätere Mitteilung.

<sup>36)</sup> L. N. OWEN, *J. chem. Soc.* **1945**, 385; **1949**, 237; L. N. OWEN & M. U. S. SULTANBAWA, *ibid.* **1949**, 3089.

<sup>37)</sup> Das Enolacetat der  $\alpha$ -Ketobuttersäure, hergestellt nach P. SEIFERT, E. VOGEL, A. ROSSI & H. SCHINZ, *Helv.* **33**, 725 (1950), zeigt in Feinsprit eine gegen 210  $m\mu$  bis  $\epsilon = 10500$  ansteigende Endabsorption.

den Ausgangsstoff am Katalysator und anschliessende Ablösung des primär gebildeten Produkts<sup>38)</sup>. Damit ist auf eindeutige Art bewiesen, dass die Hydrierung  $\alpha,\beta$ -unge-sättigter Ketone nicht nur in alkalischem, sondern auch in neutralem Milieu über eine 1,4-Wasserstoffaddition verlaufen kann. Das entstandene Enol XIXa ist hinreichend stabil, dass es umkristallisiert und acetyliert werden kann. Bei Zugabe einer Base geht es sofort in die stabile Ketoform über. Die Stabilität des Enols dürfte in der besonderen Struktur unserer Verbindung begründet sein, die wegen der benachbarten Estergruppe Gelegenheit zur Bildung von Wasserstoffbrücken bietet<sup>39)</sup>. Das Enol zeigt denn auch eine doppelte Hydroxylbande im IR., aber keine typische, momentan eintretende Ferrichlorid-Reaktion (erst nach 10–20 Min. eine tiefgrüne Färbung)<sup>40)</sup> und lässt sich nicht mit Diazomethan veräthern.

Mit der beschriebenen Umwandlung des Ketoesters XX über das 20,21-Glykol XXIIIa und über XXIIb in *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat war zwar die gestellte Aufgabe gelöst; die auf diesem Syntheseweg notwendige Reduktion und Reoxydation der 20-Ketogruppe war jedoch umständlich und die in den letzten Stufen erzielte Ausbeute unbefriedigend. Auch im Enol XIXa liegt nun aber das 20-Keton in abgewandelter Form vor; damit ist ein neuer, eleganter Weg zum Abschluss der Synthese eröffnet. Verbindung XIXa wurde also durch Acetylierung zu XIXb stabilisiert. Obwohl bei der nachfolgenden Reduktion der 21-Estergruppe mit Lithiumaluminiumhydrid die Enolacetatgruppe keinen idealen Schutz bietet, erwarteten wir doch, dass bei vorsichtiger Durchführung dieser Reaktion im protonenfreien Medium das 20-Keton zur Hauptsache als Metall-Enolat-Komplex erhalten bleibe und bei der Zersetzung des Komplexes als freies Keton gewonnen werde<sup>41)</sup>. In der Tat zeigte das rohe Reduktionsprodukt des Enolacetats XIXb, im Gegensatz zum Reduktionsprodukt des Ketoesters XX, ein starkes Reduktionsvermögen gegenüber Blautetrazolium und enthielt also das freie Ketol XXIIa. Es wurde nun zu XXIIb acetyliert und schliesslich der Ketalspaltung mit verdünnter Essigsäure unterworfen, wonach sich leicht *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat (XXIVa) isolieren liess. Bei der Acetylierung lieferte es in ausgezeichneter Ausbeute das bereits früher beschriebene<sup>6)</sup> Diacetat XXIVb. Dieser Weg über das Enolacetat XIXb ist einfacher als derjenige über das 20,21-Diol XXIIIa und liefert zudem bessere Ausbeuten.

In dieser zweiten Reaktionsfolge wird das Asymmetriezentrum an C-17 nicht wie beim ersten Weg und bei den früher publizierten Aldosteron-Totalsynthesen<sup>7-9)</sup> durch stereospezifische Hydrierung der 16,17-Doppelbindung, sondern durch eine kinetisch kontrollierte stereospezifische Ketonisierung eines Enols eingeführt. Wie in

<sup>38)</sup> Die bis jetzt durchgeführten Versuche scheinen auch darauf hinzuweisen, dass das Verhältnis Ketoform zu Enolform im Hydrierungsgemisch um so kleiner wird, je grösser das Verhältnis Katalysator zu Substanz gewählt wird. Ob die Zunahme der Enolform einfach parallel mit der Verkürzung der Hydrierzeit geht, konnte nicht abgeklärt werden.

<sup>39)</sup> Die Bildung des Enols ist nicht von der Anwesenheit des Tetrahydro-pyranyläthers in 18-Stellung abhängig, da auch nach Hydrierung des «Modell-Ketoesters» XIVa im Rohprodukt ein Absorptionsmaximum bei 255  $m\mu$  beobachtet wurde.

<sup>40)</sup> Der Ketoester XX gibt diese Färbung nicht.

<sup>41)</sup> Vgl. dazu die Reduktion von Cholestenon-enolacetat mit Lithiumaluminiumhydrid (W. G. DAUBEN & J. F. EASTHAM, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3260 (1951); **75**, 1718 (1953)), wo auch bei langer Reaktionsdauer und grossem Überschuss an Reduktionsmittel stets etwa 30% Cholestenon isoliert wurden.

vielen anderen Ketonisierungen<sup>42)</sup> von Enolen führt die Anlagerung des Protons von der weniger gehinderten Seite auch hier zum thermodynamisch instabilen Produkt.

Unsere neue Aldosteronsynthese ausgehend vom tricyclischen Keton I verläuft völlig stereospezifisch, d. h. bei der Einführung der neuen Asymmetriezentren wird stets ausschliesslich das gewünschte Stereoisomere in praktisch quantitativer Ausbeute gebildet. Für die Einführung des Asymmetriezentrums C-13 wurde, wie früher beschrieben<sup>12)</sup>, die in I bereits vorhandene Asymmetrie an C-11 ausgenützt, um ein in Bezug auf C-13 symmetrisches Zwischenprodukt asymmetrisch zu gestalten. Von den restlichen zwei Asymmetriezentren wurde nun dasjenige an C-14 durch stereospezifische katalytische Hydrierung und das Zentrum C-17 schliesslich durch Ketonisierung eines Enols gebildet.

Die im Verlaufe der oben beschriebenen Synthese gewonnenen Zwischenprodukte scheinen besonders geeignet, zusätzliche Substituenten im Ring D einzuführen; damit eröffnen sich Möglichkeiten zur weiteren Abklärung der Beziehung zwischen Struktur und biologischer Wirkung von Aldosteron-Derivaten.

### Experimenteller Teil<sup>43)</sup>

*d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18;14,15 $\xi$ -dioxido-16-oxo-18-tetrahydropyranlyoxy-androsten (VIb).

a) Aus VIa: Zu einer Mischung von 200 ml trockenem Benzol, 2,3 ml abs. Pyridin und 2 ml abs. Methanol gaben wir unter Rühren 2 ml Acetylchlorid. 20 Min. später wurden 16 g *d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-14,15 $\xi$ -oxido-16,18-dioxo-androsten-cyclohemiacetal<sup>12)</sup> (VIa) und 250 ml Dihydro-pyran zugegeben. Man liess nun während 96 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur rühren, verdünnte anschliessend mit Benzol und extrahierte mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit Wasser. Die wässrigen Lösungen wurden noch zweimal mit Benzol ausgeschüttelt, worauf man die vereinigten und getrockneten organischen Lösungen im Vakuum bei 50° eindampfte. Nach Entfernung leicht flüchtiger Anteile bei 50° im Hochvakuum wurde die Lösung des Rückstandes in Benzol durch 80 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert. In den ersten 2 l Filtrat befand sich der Tetrahydro-pyranyläther VIb. Als Erstkristallisat aus Methylenchlorid-Äther erhielten wir 15,24 g vom Smp. 197–206° (Zers.). Das IR.-Spektrum zeigte keine Hydroxylbande mehr. In der Carbonylregion befand sich nur die Fünfringketonbande bei 5,70  $\mu$ .

$C_{26}H_{34}O_7$  (458,53) Ber. C 68,10 H 7,47% Gef. C 67,82 H 7,46%

b) Aus dem  $\Delta^{14}$ -16-Keton VIII: 50 mg VIII wurden in einer Mischung von 0,5 ml Benzol und 3,0 ml Methanol gelöst und bei 0° nach Zugabe von 0,1 ml 4-n. Natronlauge und 0,2 ml 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd-Lösung 24 Std. bei 0° stengelassen. Dann setzte man 20 mg 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator zu, liess 1 Std. bei Raumtemperatur rühren, filtrierte ab, neutralisierte mit 0,2 ml 2-n. Essigsäure und extrahierte mehrmals mit Methylenchlorid. Aus dem Rückstand der mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakte kristallisierten beim Unlösen aus Äther 20 mg eines bei 200–214° schmelzenden Epoxyds, welches mit dem unter a) beschriebenen Epoxyd VIb keine Smp.-Erniedrigung gab, im UV.-Spektrum kein starkes Maximum zeigte und dessen IR.-Spektrum mit demjenigen des durch Tetrahydro-pyranlylierung gewonnenen Epoxyds VIb identisch war.

$C_{26}H_{34}O_7$  (458,53) Ber. C 68,10 H 7,47% Gef. C 67,95 H 7,52%

*d,l*- $\Delta^4$ -3,16,18-Trioxo-11 $\beta$ -hydroxy-14,15 $\xi$ -oxido-androsten-cyclohemiacetal (III): Ein Kochgläschen mit einer Suspension von 100 mg des aus VIa hergestellten Tetrahydro-pyranyläthers VIb in 2 ml Eisessig wurde in ein auf 100° geheiztes Ölbad getaucht. Nach 2 Min. wurde die

<sup>42)</sup> Vgl. z. B. H. E. ZIMMERMAN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1168 (1956).

<sup>43)</sup> 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.

klare Lösung mit 1 ml Wasser verdünnt und nach weiteren 5 Min. bei 100° in 30 ml Wasser gegossen. Dann wurde mit Methylchlorid extrahiert, die Extrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte das freie Hemiacetal III, aus Äther in Spiessen, aus Methanol in Würfelchen vom Smp. 242–246° (unter Zers.; Sintern ab 234°). UV.-Spektrum:  $\epsilon_{238\text{ m}\mu} = 15200$ . IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,98  $\mu$  (OH), 5,73  $\mu$  mit Schulter bei 5,82  $\mu$  (16-Keton); 5,95  $\mu$  + 6,18  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton); 11,55  $\mu$ . Die Verbindung III hält hartnäckig Lösungsmittel zurück. Vor der Analyse wurde kurz bei 200° und 0,05 Torr getrocknet.

$C_{19}H_{22}O_5$  (330,37) Ber. C 69,07 H 6,71% Gef. C 68,83 H 6,93%

In analoger Weise wurde die Mutterlauge des durch Oxydation von VIII gewonnenen Epoxyds VI b mit wässrigem Eisessig behandelt. Man erhielt dabei Würfelchen vom Smp. 235–246°, welche mit dem oben beschriebenen Hemiacetal III keine Smp.-Depression zeigten.

*d,1-\Delta^5*-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-14 $\xi$ -hydroxy-16-oxo-18-tetrahydropyranyloxy-androsten (V) und *d,1-\Delta^5*:14-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-16-oxo-18-tetrahydropyranyloxy-androstadien (VIII): 17,71 g Epoxyd VI b wurden in 1600 ml Feinsprit gelöst und nach Zugabe von 9,0 g 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator bis zur Aufnahme der ca. 1,1 Moläquivalenten entsprechenden Gasmenge bei Raumtemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Dann wurde vom Katalysator abgetrennt und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand bestand aus dem rohen 14-Hydroxy-keton V.

In einem Vorversuch war das rohe V durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther gereinigt worden. Das reine 14-Hydroxy-keton V schmolz bei 184–186°. IR.-Spektrum: Banden bei 2,78  $\mu$  und 2,90  $\mu$  (OH frei und assoz.) und 5,73  $\mu$  (16-CO).

$C_{26}H_{36}O_7$  (460,55) Ber. C 67,80 H 7,88% Gef. C 67,64 H 8,11%

Das im obigen Hauptversuch erhaltene rohe 14-Hydroxyketon V (ca. 18 g) wurde in 1800 ml abs. Benzol gelöst und nach Zugabe von 54 g «neutralem» Aluminiumoxyd (WOELM, Akt. I) 3 Std. unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss gekocht. Dann saugte man vom nunmehr rot gefärbten Aluminiumoxyd ab, wusch mit Benzol nach und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein. Durch Kristallisation des Rückstands aus Methylchlorid-Äther erhielt man in 2 Fraktionen insgesamt 14,1 g weitgehend reines  $\Delta^{14}$ -16-Keton VIII vom Smp. 151–163°.

Eine mehrmals aus Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 167–168°. UV.-Spektrum:  $\epsilon_{234\text{ m}\mu} = 16300$ . IR.-Spektrum: Banden bei 5,85  $\mu$  mit Schulter bei 5,90  $\mu$  (Doppelbande des 16-CO)<sup>17)</sup>; 6,20  $\mu$  (stark,  $\Delta^{14}$ ); breite Bande bei 11,55–11,70  $\mu$ .

$C_{26}H_{34}O_6$  (442,53) Ber. C 70,56 H 7,74% Gef. C 70,34 H 7,84%

*d,1-\Delta^5*-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-16-oxo-18-tetrahydropyranyloxy-androsten (IV): 100 mg des ungesättigten Ketons VIII wurden unter Verwendung von 100 mg eines 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysators in 25 ml Feinsprit hydriert. Die Hydrierung verlief langsam und war erst nach 14 Std. beendet. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Nachwaschen mit Benzol dampften wir das Filtrat im Vakuum ein und lösten den Rückstand zweimal aus einem Methylchlorid-Äther-Gemisch um. Der erhaltene Tetrahydro-pyranyläther IV schmolz bei 213–219° und zeigte im IR.-Spektrum die für gesättigte Fünfringketone charakteristische Bande bei 5,74  $\mu$ .

$C_{26}H_{36}O_6$  (444,55) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,13 H 8,44%

*d,1-\Delta^4*-3,16,18-Trioxo-11 $\beta$ -hydroxy-androsten-cyclohemiacetal (VII): Eine Lösung von 75 mg des Tetrahydro-pyranyläthers IV in 10 ml 50-proz. Essigsäure wurde im Stickstoffstrom 30 Min. auf 100° erwärmt. Dann dampften wir bei Wasserstrahlvakuum ein, lösten in Benzol, dampften wieder bei Wasserstrahlvakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal. Nach Umlösen des Rückstandes aus Methanol-Äther und Methylchlorid-Methanol-Äther wurde reines Diketon VII vom Smp. 247–248° erhalten, das mit dem früher<sup>12)</sup> erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Smp. gab und auch ein identisches IR.-Spektrum aufwies.

*d,1-\Delta^5*:14-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-16,20-dioxo-18-tetrahydropyranyloxy-pregnadien-21-säure-methylester (X): Zu 290 mg *d,1-\Delta^5*:14-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-16-oxo-18-tetrahydro-pyranyloxy-androstadien (VIII), 5 ml Benzol und 600 mg Oxalsäure-dimethylester gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom zunächst 100 mg und 1 Std. später 40 mg 50-proz. Natrium-

hydrid-Öl-Paste<sup>44</sup>). Nach 24stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde zunächst eine Mischung von 0,2 ml Eisessig in 4,8 ml Benzol und dann Wasser unter Eiskühlung zutropfen gelassen. Die wässrige Phase extrahierten wir noch einmal mit Benzol und wuschen die Benzollösungen zweimal mit Wasser. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften Benzollösungen wurde im Hochvakuum bei 50 bis 60° von überschüssigem Oxalester befreit, in 2 ml Benzol gelöst und an 5 g eisenfreiem Norit chromatographiert. In den ersten Benzolfractionen befand sich der Oxalocster X. Er schmolz nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 178–179° (Zers.) und gab mit Ferrichlorid eine rot-violette Färbung. In der Carbonylregion zeigte das IR.-Spektrum folgende Banden: 5,71  $\mu$  (Ester + Keton); 5,86  $\mu$  (Fünfring-Keton); 6,05  $\mu$  (Enol) und 6,19  $\mu$  ( $\Delta^{14}$ ). UV.-Spektrum in Feinsprit + 0,2<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Eisessig: Maxima bei 236  $m\mu$  ( $\epsilon = 9800$ ) und 294  $m\mu$  ( $\epsilon = 4600$ ); in  $2 \times 10^{-4}$ -n. Natronlauge in Feinsprit: Maxima bei 237  $m\mu$  ( $\epsilon = 14300$ ) und 339  $m\mu$  ( $\epsilon = 11000$ ).

$C_{29}H_{38}O_9$  (528,58) Ber. C 65,89 H 6,87% Gef. C 65,67 H 7,13%

d, l- $\Delta^{5;14;17,20}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ , 18-oxido-16-oxo-18-tetrahydropyranlyoxy-20-acetoxy-pregnatrien-21-säure-methylester (XI). – a) Aus reinem Oxaloester X: 170 mg Oxaloester X wurden in einem Gemisch von 1,5 ml Pyridin und 1,5 ml Essigsäureanhydrid 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Enolacetat nach einiger Zeit bereits auskristallisierte. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen; nach 45 Min. wurde das rohe Enolacetat abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst und die getrocknete Lösung eingedampft. Aus Methylenchlorid-Äther kristallisierten 173 mg des reinen Enolacetats XI vom Smp. 221–224,5°; UV.-Spektrum:  $\epsilon_{265 m\mu} = 15900$ ; IR.-Spektrum: Banden bei 5,63  $\mu$  (Enolacetat); 5,76  $\mu$  (Ester); 5,85  $\mu$  (16-CO); 6,05  $\mu$  (Enoldoppelbindung) und 6,20  $\mu$  ( $\Delta^{14}$ ).

$C_{31}H_{38}O_{10}$  (570,61) Ber. C 65,25 H 6,71% Gef. C 65,22 H 6,99%

b) Durch direkte Acetylierung des rohen Kondensationsprodukts: Zu einer Mischung von 30 ml Benzol und 7,2 g 50-proz. Natriumhydrid in Öl<sup>44</sup>) liessen wir unter Rühren im Stickstoffstrom eine Lösung von 6 g d, l- $\Delta^{5;14;17,20}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ , 18-oxido-16-oxo-18-tetrahydropyranlyoxy-androstadien (VIII) und 30 g Oxalsäure-dimethylester in 48 ml Benzol tropfen und spülten zweimal mit 10 ml und einmal mit 4 ml Benzol nach. Nach 48stündigem Rühren bei 30° im schwachen Stickstoffstrom liessen wir unter Eiskühlung 9,6 ml Eisessig in 54 ml Äther und 40 Min. später 60 ml Wasser langsam zutropfen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Benzol ausgeschüttelt, worauf wir die organischen Lösungen dreimal mit Wasser extrahierten, trockneten und im Vakuum bei einer Badtemperatur von 50° eindampften. Darauf wurde der kristallisierte Rückstand 30 Min. bei 30° und 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Std. bei 60° im Hochvakuum von Oxalsäure-dimethylester befreit und dann in 30 ml Benzol gelöst und mit 12 ml Pyridin und 12 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei Kristallisation erfolgte. Am folgenden Tag dampften wir im Hochvakuum zur Trockne ein, lösten in Xylol, dampften wieder im Hochvakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal mit Benzol. Der so von Pyridin und Acetanhydrid befreite Rückstand wurde in 80 ml Benzol gelöst und an 200 g Silicagel chromatographiert. In den mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemischen eluierten Fractionen befand sich das Enolacetat XI, von dem wir nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 6,61 g vom Smp. 209,5–217,5° erhielten.  $\epsilon_{266 m\mu} = 15800$ . Mit dem früher erhaltenen Präparat von XI wurde keine Erniedrigung des Smp. beobachtet.

Hydrierung des Ester-enolacetats XI zu XXV: 100 mg Enolacetat XI wurden in 25 ml Essigester nach Zusatz von 100 mg 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator unter Wasserstoff gerührt, bis die zwei Moläquivalenten entsprechende Gasmenge aufgenommen war (8 Std.); dann wurde vom Katalysator abgetrennt und der Rückstand des Filtrats aus Äther kristallisiert. Man erhielt 30 mg Kristalle des d, l- $\Delta^{5;14;17,20}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ , 18-oxido-16-oxo-18-tetrahydropyranlyoxy-20-acetoxy-pregnadien-21-säure-methylesters (XXV), welche nach nochmaligem Umlösen aus Äther bei 234–237° schmolzen. UV.-Spektrum:  $\epsilon_{260 m\mu} = 7200$ ; IR.-Spektrum: Banden bei 5,65  $\mu$  (Enolacetat); 5,78  $\mu$  (Ester + Keton) und 6,07  $\mu$  (Enoldoppelbindung).

$C_{31}H_{40}O_{10}$  (572,63) Ber. C 65,02 H 7,04% Gef. C 64,91 H 7,19%

Die Mutterlauge zeigte nach Aluminiumoxyd-Behandlung (vgl. unten) eine starke Absorption bei 232  $m\mu$ , welche einem in 17-Stellung gesättigten  $\Delta^{14}$ -16-Keton zuzuschreiben ist.

<sup>44</sup>) METAL HYDRIDES INC., Beverly, Mass., USA.

d,1- $\Delta^{5,14}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-16,20-dioxo-18-tetrahydropyranlyoxy-pregnadien-21-säure-morpholid (IX): 500 mg Enolacetat XI wurden in 5 ml feuchtes Morpholin eingetragen und bis zur Entstehung einer klaren Lösung gerührt. Die Lösung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur verschlossen stehengelassen. Dann verdünnte man mit Methylenchlorid, goss auf 60 ml n.-Salzsäure und wusch anschliessend die Methylenchloridlösung noch zweimal mit Wasser. Aus dem Rückstand der getrockneten Methylenchloridlösung konnten durch Kristallisation aus Äther 152 mg des Morpholid IX gewonnen werden. Nach weiterem Umlösen aus Äther schmolz das Morpholid bei 186–189° (Zers.). UV.-Spektrum:  $\epsilon_{249\text{ m}\mu} = 12500$  mit Schulter bei 290 m $\mu$  ( $\epsilon = 6100$ ) und 325 m $\mu$  ( $\epsilon = 3400$ ). IR.-Spektrum: stark assoziierte OH-Bande (2,8–3,2  $\mu$ ) und Banden bei 5,79  $\mu$  (20-CO); 5,89  $\mu$  (16-CO); 6,05  $\mu$  (Enoldoppelbindung und Amid) und 6,20  $\mu$  ( $\Delta^{14}$ ).

$C_{32}H_{41}O_9N$  (583,66) Ber. C 65,85 H 7,08 N 2,40% Gef. C 65,55 H 6,92 N 2,67%

d,1- $\Delta^{5,14;17,20}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-16-oxo-18-tetrahydropyranlyoxy-20-acetoxy-pregnatrien-21-säure-morpholid (XII): Eine Suspension von 6,00 g Ester-enolacetat XI in 40 ml einer eiskalten Morpholin-Wasser-10:1-Mischung wurden unter Eis-Kochsalz-Kühlung bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt (3–4 Std.) und anschliessend bei ca. +10° 24 Std. stehengelassen. Dann dampfte man bei 0,05 Torr und einer Badtemperatur von 35–40° bis fast zur Trockne ein, gab eine Mischung von 160 ml Benzol und 100 ml Äther, gefolgt von 40 ml abs. Pyridin zu und liess dann unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluss 40 ml Essigsäureanhydrid zufließen. Nach 24stündigem Stehen bei Raumtemperatur dampfte man die Reaktionslösung zuerst bei 15 Torr, dann bei 0,1 Torr zur Trockne ein, nahm den Rückstand in Benzol auf, wusch mit Wasser, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum nochmals zur Trockne ein. Durch Kristallisation des Rückstands aus Äther isolierten wir in 2 Fraktionen insgesamt 5,55 g Morpholid-enolacetat XII, welches bei 220–223° (Zers.) schmolz. UV.-Spektrum:  $\epsilon_{270\text{ m}\mu} = 13600$ . IR.-Spektren: Banden bei 5,64  $\mu$  (Enolacetat); 5,86  $\mu$  (16-CO); 6,08  $\mu$  (Amid + Enol) und 6,19  $\mu$  ( $\Delta^{14}$ ).

$C_{34}H_{43}O_{10}N$  (625,69) Ber. C 65,26 H 6,93 N 2,24% Gef. C 65,15 H 6,71 N 2,24%

d,1- $\Delta^{5,17,20}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-16 $\xi$ -hydroxy-18-tetrahydropyranlyoxy-20-acetoxy-pregnadien-21-säure-morpholid (XV). – a) Aus XII in zwei Stufen: 2,583 g Morpholid-enolacetat XII wurden in 400 ml frisch destilliertem Essigester in Gegenwart von 3,50 g 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde (ca. 1,7 Moläquivalente in 30 Std.). Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Man löste den Rückstand in 100 ml abs. Tetrahydrofuran und liess nach Zugabe von 56 mg Natriumborhydrid in 1,0 ml Wasser 3 Std. bei Raumtemperatur stehen. Dann setzte man 1,8 ml Wasser und 0,2 ml Eisessig zu, verdünnte mit 300 ml Methylenchlorid und wusch mehrmals mit Wasser. Die wässrigen Lösungen wurden mit Methylenchlorid nachextrahiert, die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstands aus Äther erhielt man 1,686 g Tetrahydro-morpholid-enolacetat XV vom Smp. 211–218° (Zers.). Nach nochmaligem Umlösen aus Äther stieg der Smp. auf 222–225° (Zers.). UV.-Spektrum:  $\epsilon_{221\text{ m}\mu} = 11900$ . IR.-Spektrum: Banden bei 2,93  $\mu$  (OH); 5,65  $\mu$  (Enolacetat) und 6,15  $\mu$  (Enoldoppelbindung und Amid).

$C_{34}H_{47}O_{10}N$  (629,72) Ber. C 64,84 H 7,52% Gef. C 64,77 H 7,69%

b) Aus XII durch direkte Hydrierung: 10,0 g Morpholid-enolacetat XII, gelöst in 300 ml frisch destilliertem und mit 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat vorhydriertem Dimethylformamid, wurden nach Zugabe von 1,5 g 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator bis zur Aufnahme von etwas mehr als zwei Moläquivalenten Wasserstoff hydriert. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat bei 0,1 Torr zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther-Hexan kristallisiert. Man erhielt 6,82 g rohes Enolacetat XV vom Smp. 212–222° (Zers.). Das IR.-Spektrum war mit demjenigen der unter a) beschriebenen Verbindung identisch.

d,1- $\Delta^{5,18}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranlyoxy-20-oxo-pregnadien-21-säure-morpholid (XVIII). – a) Mit Aluminiumoxyd: 100 mg durch katalytische Hydrierung des Morpholid-enolacetats XII hergestelltes Rohprodukt (welches neben dem Tetrahydroprodukt XV u. a. noch beträchtliche Mengen der 14,15-Dihydroverbindung enthielt) wurde in 20 ml abs. Benzol mit 2,0 g basischem Aluminiumoxyd (WOELM, Akt. II) 4 Std. bei 80° unter Stickstoff gerührt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und mit Benzol nachgespült. Aus dem Eindampfrückstand des Filtrats (34 mg) konnte durch Kristallisation aus Äther das ungesättigte Keto-

morpholid XVIII vom Smp. 182–185° isoliert werden. UV.-Spektrum:  $\epsilon_{248\text{m}\mu} = 7300$ . IR.-Spektrum siehe unten!

$\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_8\text{N}$  (569,67) Ber. C 67,46 H 7,61% Gef. C 67,10 H 7,68%

b) Durch alkalische Verseifung; 2,0 g durch direkte Hydrierung in Dimethylformamid erhaltenes 16-Hydroxy-enolacetat XV wurden in 30 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 5 ml Wasser und 10 ml n.-Kalilauge 24 Std. unter Stickstoff bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann gab man Trockeneis in kleinen Portionen zu, froh schliesslich die Reaktionsmischung durch Eintauchen in ein Aceton-Trockeneis-Bad ein und lyophilisierte bei 0,05 Torr. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die organische Lösung getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand liess sich durch Kristallisation aus Äther 1,14 g des rohen  $\Delta^{16}$ -20-Keto-morpholid XVIII gewinnen. Eine durch Chromatographie an Silicagel gereinigte Probe schmolz bei 199–201°. UV.-Spektrum:  $\epsilon_{248\text{m}\mu} = 7250$ . Das mit dem Spektrum der unter a) beschriebenen Verbindung identische IR.-Spektrum zeigte u. a. folgende Banden: 5,95  $\mu$  und 6,28  $\mu$  ( $\Delta^{16}$ -20-Keton); 6,07  $\mu$  (Amid).

$\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_8\text{N}$  (569,67) Ber. C 67,46 H 7,61 N 2,46% Gef. C 67,13 H 7,40 N 2,67%

d,1- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranloxy-20-oxo-pregnen-21-säure-morpholid (XXI): 200 mg  $\Delta^{16}$ -20-Keto-morpholid XVIII wurden in 15 ml Tetrahydro-furan nach Zugabe von 75 mg 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme hydriert. Durch Kristallisation aus Äther erhielt man 175 mg eines bei 164–169° schmelzenden Rohprodukts. Nach dem Umlösen aus Methanol schmolz das reine Keto-morpholid bei 212–220°. UV.-Spektrum: Maximum bei 245  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 2750$ ). IR.-Spektrum: Banden bei 5,82  $\mu$  (20-Keton); 6,08  $\mu$  (Amid).

$\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{N}$  (571,69) Ber. C 67,23 H 7,93 N 2,45% Gef. C 67,12 H 7,78 N 2,62%

Bei der Behandlung der Mutterlauge mit Pyridin und Acetanhydrid trat keine Verschiebung des UV.-Maximums ein.

d,1- $\Delta^5$ :<sup>16</sup>-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranloxy-20-oxo-pregnadien-21-säure-methylester (XVI): 3,410 g Tetrahydro-morpholid-enolacetat XV wurden in 22 ml Dioxan durch Erwärmen gelöst und nach Zugabe von 32,5 ml 0,5-n. Kalilauge unter Stickstoff 7 Std. auf 70° erwärmt. Das zuerst zweiphasige Reaktionsgemisch wurde im Laufe der Reaktionszeit homogen. Nach dem Abkühlen gaben wir einige Brocken feste Kohlensäure zu, verdünnten mit 60 ml Wasser und froren die Reaktionslösung durch Kühlen in Aceton-Trockeneis vollständig ein. Anschliessend wurde 10 Std. bei 0,5 Torr lyophilisiert. Das erhaltene hellgelbe Pulver, welches neben Kaliumacetat und Kaliumhydrogencarbonat das Kaliumsalz der  $\Delta^{16}$ -20-Oxo-21-säure enthielt, wurde in einem Gemisch von 35 ml tert. Butanol und 35 ml Methyljodid aufgenommen und nach Zugabe von 3,5 g geglühtem Kaliumcarbonat 48 Std. bei 60° Badtemperatur unter Rückfluss und unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Nach 24 Std. wurden weitere 1,5 g Kaliumcarbonat und 10 ml Methyljodid zugegeben. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die durch Kaliumjodid getrübbte Lösung abdekantiert und der Kaliumcarbonat-Rückstand gut mit Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (2,587 g) lieferte durch Kristallisation aus Methanol 2,105 g  $\Delta^{16}$ -20-Oxo-ester XVI vom Smp. 172–178°. Eine nochmals aus Methanol umkristallisierte Probe schmolz bei 176–179°. UV.-Spektrum:  $\epsilon_{333\text{m}\mu} = 6200$ . IR.-Spektrum: Banden bei 5,74  $\mu$  (Ester); 5,93  $\mu$  und 6,30  $\mu$  ( $\Delta^{16}$ -20-Keton).

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_8$  (514,59) Ber. C 67,68 H 7,44% Gef. C 67,54 H 7,62%

Aus den wässrigen Extrakten konnten durch Ansäuern und Extraktion mit Methylenchlorid noch 290 mg saure Anteile isoliert werden.

d,1- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranloxy-20-oxo-pregnen-21-säure-methylester (XX) und d,1- $\Delta^5$ :<sup>17,20</sup>-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranloxy-20-hydroxy-pregnadien-21-säure-methylester (XIXa): 300 mg  $\Delta^{16}$ -Ester XVI wurden in 45 ml frisch über Kupfer(I)-chlorid destilliertem abs. Tetrahydro-furan gelöst und nach Zugabe von 300 mg 10-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator unter Wasserstoff bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 Min. war die für 1 Mol. berechnete Menge Wasserstoff absorbiert und die Hydrierung kam zum Stillstand. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand zeigte bei 256  $\text{m}\mu$  ein Maximum ( $\epsilon = 4500$ ).

Durch Kristallisation aus Äther konnten 74 mg roher Ketoester XX gewonnen werden. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol erhielten wir 49 mg reinen Ester XX in Prismen vom Smp. 224–228°. UV.-Spektrum: kein Maximum über 210 m $\mu$ . IR.-Spektrum: Banden bei 5,79  $\mu$  mit Schulter bei 5,70  $\mu$  (Keton + Ester).

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub> (516,61) Ber. C 67,42 H 7,80% Gef. C 67,48 H 7,89%

Bei einem wie oben durchgeführten Versuch wurde die Mutterlauge längere Zeit bei 0° stehengelassen. Dabei schieden sich langsam Nadelchen des Enols XIXa ab, welche bei 175–189° schmolzen. UV.-Spektrum: Maximum bei 252 m $\mu$  ( $\epsilon = 4700^{86}$ ). IR.-Spektrum: Banden bei 2,82  $\mu$  (OH frei, schwach); 2,95  $\mu$  (OH assoz. stärker); 5,82  $\mu$  (Ester) und 6,10  $\mu$  (schwach, Enoldoppelbindung) Das Spektrum unterschied sich auch im Gebiet zwischen 6,5  $\mu$  und 12,5  $\mu$  deutlich von demjenigen des Ketoesters XX.

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub> (516,61) Ber. C 67,42 H 7,80% Gef. C 67,20 H 7,80%

d,1- $\Delta^4$ -3,18,20-Trioxo-11 $\beta$ -hydroxypregnen-21-säure-methylester-18,11-cyclohemiacetal (d,1-Aldosteron-21-säure-methylester) (XVII): 30 mg Ketoester XX wurden in 1,5 ml Eisessig auf 100° erwärmt und nach Zugabe von 0,15 ml Wasser noch 5 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Dann goss man in Wasser, extrahierte mehrmals mit Methylenchlorid und wusch die Extrakte mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Durch Kristallisation des Rückstands der getrockneten Extrakte aus Aceton-Äther erhielten wir den Ketoester XVII in Prismen vom Smp. 174–180°. Die Substanz hält hartnäckig Lösungsmittel zurück. UV.-Spektrum: Maximum bei 240 m $\mu$  ( $\epsilon = 10750$ ). IR.-Spektrum: Banden bei 2,81  $\mu$  (OH); 5,73  $\mu$  und 5,80  $\mu$  (CO und Ester); 5,97  $\mu$  und 6,17  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (388,44) Ber. C 68,02 H 7,27% Gef. C 67,60 H 7,27%

d,1- $\Delta^{5,17,20}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranolyoxy-20-acetoxy-pregnadien-21-säure-methylester (XIXb): Die vereinigten, nach Abtrennung der 49 mg reinem Ketoester XX verbliebenen Mutterlauge aus der oben beschriebenen Hydrierung von XVI wurden im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wurde in 3 ml Pyridin und 3 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Das Reaktionsgemisch wurde durch Austragen auf Eis-Wasser und Extraktion mit Methylenchlorid gewonnen. Aus Äther-Hexan kristallisierten 150 mg rohes Enolacetat XIXb. Eine nochmals aus Methylenchlorid-Äther-Hexan umkristallisierte Probe schmolz bei 180–192°. UV.-Spektrum: Maximum bei 228 m $\mu$  ( $\epsilon = 5800^{86}$ ). IR.-Spektrum: Banden bei 5,68  $\mu$  (Enolacetat); 5,79  $\mu$  (Ester); 6,00  $\mu$  (schwach, Enoldoppelbindung); 8,15  $\mu$  (Acetat).

C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub> (558,65) Ber. C 66,65 H 7,58% Gef. C 66,67 H 7,99%

d,1-Aldosteron-21-mono-O-acetat (XXIVa). a) Aus dem Ketoester XX: Zu 100 mg Lithium-aluminiumhydrid und 5 ml Tetrahydro-furan gaben wir unter Rühren und Eiskühlung im schwachen Stickstoffstrom eine Lösung von 83 mg des Ketoesters XX in 5 ml Tetrahydro-furan und spülten zweimal mit 2 ml Tetrahydro-furan nach. Nach einstündigem Rühren bei 10–20° wurde mit Eiswasser abgekühlt und langsam zunächst mit 2 ml Essigester und 3 ml Benzol und dann mit 20 ml halbgesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung extrahierten wir dreimal mit Chloroform und wuschen anschliessend die Chloroformlösungen einmal mit verdünnter SEIGNETTE-Salz-Lösung und einmal mit halbgesättigter Kochsalzlösung. Darauf wurde getrocknet, im Wasserstrahlvakuum bei 50° eingedampft und 20 Min. bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

Den so erhaltenen kristallinen Rückstand von rohem XXIIIa lösten wir in 0,5 ml abs. Chloroform und versetzten unter Rühren mit einer Lösung von 0,019 ml Essigsäureanhydrid und 0,019 ml Pyridin in 0,15 ml Chloroform. Nach Stehenlassen über Nacht im Dunkeln wurde bei 0° im Vakuum eingedampft, mit Benzol versetzt, wieder im Vakuum eingedampft und das rohe XXIIIb dann 20 Min. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Darauf wurde in 1 ml abs. Pyridin gelöst und die Lösung zu einer Mischung von 100 mg Chromtrioxyd und 3 ml abs. Pyridin unter Rühren gegeben und zweimal mit 1 ml Pyridin nachgespült. 23 Std. später verdünnten wir mit Benzol, wuschen viermal mit Wasser und extrahierten die wässrigen Auszüge noch zweimal mit Benzol. Der Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum bei 50° eingedampften Benzollösungen wurde in 1 ml Benzol gelöst und durch 5 g Silicagel filtriert, wobei wir Essigester

zum Nachwaschen verwendeten. Nach Eindampfen des Filtrates im Vakuum erhielten wir 78 mg eines schwach gelbgefärbten Öles, enthaltend die rohe Verbindung XXII b.

Das Öl wurde in 3,0 ml Eisessig in einem Kölbchen gelöst. Dieses tauchten wir 5 Min. in ein auf 100° geheiztes Ölbad, setzten dann 0,3 ml Wasser zu und hielten das Gemisch weitere 5 Min. bei 100°. Dann gossen wir in 30 ml Eiswasser und extrahierten mehrmals mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridextrakte wurden mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und lieferten beim Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 51 mg eines fast farblosen Öls.

Zur Gewinnung des *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetates (XXIVa) wurde der Rückstand an 17 Blatt Papier unter Verwendung des Lösungsmittelsystems Formamid/Benzol chromatographiert. Die Blautetrazolium-positiven, im UV.-absorbierenden und den gleichen Rf-Wert wie *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat aufweisenden Zonen wurden ausgeschnitten und mit 100 ml 20-proz. und 60 ml reinem Tetrahydro-furan eluiert. Dann dampften wir bei 40° im Vakuum auf ca. 50 ml ein, extrahierten dreimal mit Methylenchlorid und schüttelten die organischen Lösungen zweimal mit Wasser aus. Den Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum bei 40° eingedampften Methylenchloridlösungen lösten wir in wenig Aceton. Nach Zugabe von 8 mg eisenfreiem Norit wurde filtriert und mit Aceton nachgewaschen. Aus dem stark eingeeengten Filtrat kristallisierte auf Zugabe einiger Tropfen Äther das *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat (XXIVa) in farblosen, feinen Prismen. Nach erneuter papierchromatographischer Reinigung und Umlösen aus Aceton-Äther schmolz es bei 177,5–179° und gab mit dem früher hergestellten *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat<sup>45)</sup> keine Erniedrigung des Smp. Das IR.-Spektrum war mit demjenigen des natürlichen Aldosteron-21-mono-O-acetats identisch.

b) Aus dem Enolacetat XIXb: Zu einer Lösung von 146 mg des Enolacetates XIXb ( $\epsilon_{228\text{ m}\mu} = \text{ca. } 5700$ )<sup>35)</sup> in 5 ml abs. Tetrahydro-furan gaben wir unter Eiskühlung und Rühren im Stickstoffstrom 1 ml einer 0,95-m. Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydro-furan. Dann wurde 2 Std. unter Schmelzenlassen des Eises gerührt und anschliessend unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung mit 20 ml halbgesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung versetzt. Nach Zugabe von mehr halbgesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung und dreimaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid extrahierten wir die organischen Lösungen mit halbgesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung und Wasser, trockneten sie und dampften im Wasserstrahlvakuum ein.

Der Rückstand, enthaltend rohes XXII a, wurde über Nacht bei Zimmertemperatur mit einer Mischung von 2 ml Acetanhydrid und 2 ml Pyridin acetyliert, worauf mit Xylol versetzt, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch einmal mit Xylol und zweimal mit Benzol wiederholt wurde. Darauf lösten wir das erhaltene rohe XXII b, das ein fast farbloses Öl darstellte, in 10 ml Eisessig, tauchten unter Überleiten von Stickstoff während 5 Min. in ein Bad von 100°, gaben 1 ml Wasser zu und erhitzen weitere 8 Min. auf 100°. Nach Verdünnen mit 100 ml Eiswasser und dreimaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid wurden die organischen Lösungen mit 60 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir im System Benzol/Formamid an 43 Blatt Filterpapier, wobei die stark UV. absorbierende, Blautetrazolium-positive und die gleiche Laufstrecke wie *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat aufweisende Zone vom Rf-Wert ca. 0,3 ausgeschnitten wurde. Nach Zerkleinern wurde mit 200 ml 20-proz. Tetrahydro-furan angeteigt und dann abgenutscht. Diese Operation wiederholten wir noch zweimal mit je 150 ml 20-proz. Tetrahydro-furan und dreimal mit je 150 ml reinem Tetrahydro-furan, worauf wir die vereinigten Filtrate bei einer Badtemperatur von 40° im Wasserstrahlvakuum auf ca. 200 ml einengten. Darauf wurde dreimal mit 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, zweimal mit 40 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus Aceton-Äther unter Verwendung von 20 mg Carboraffin erhielten wir 27 mg *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat (XXIVa) vom Smp. 180–181°, das mit authentischem *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat<sup>45)</sup> keine Erniedrigung des Smp. gab und auch ein identisches IR.-Spektrum aufwies. Durch papierchromatographische Reinigung der Mutterlauge konnten weitere 2,3 mg 21-Monoacetat<sup>45)</sup> XXIVa vom Smp. 179,5–180,5° gewonnen werden.

<sup>45)</sup> Die eingesetzte Substanzmenge reichte zur Ermittlung der optimalen Versuchsbedingungen nicht aus.

Diacetat XXIV b: 9 mg *d,l*-Aldosteron-21-mono-O-acetat (XXIVa) wurden über Nacht mit 0,41 ml Pyridin und 0,24 ml Acetanhydrid acetyliert. Dann dampften wir im Hochvakuum bei 40° Badtemperatur ein und lösten den Rückstand einmal aus Schwefelkohlenstoff und einmal aus Methylchlorid-Schwefelkohlenstoff um. Dabei wurden 7 mg des Diacetates XXIV b vom Smp. 131–133° erhalten, die nach IR.-Spektrum und Mischprobe mit authentischem Diacetat<sup>5)</sup> identisch waren.

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

#### SUMMARY

A new total synthesis of *d,l*-aldosterone-21-mono-O-acetate is described. It starts from the dodecahydro-phenanthrene derivative I and the main synthetic pathway is indicated in the formula schemes by bold arrows. The ketalised oxo group in position 3 and the tetrahydro-pyranyl ether of the 18,11 $\beta$ -cyclohemiacetal could be preserved throughout the synthesis, and these protecting groups were simultaneously hydrolysed in the last step.

The main part of the present paper describes in detail the last section of the synthesis, namely the introduction of an oxalic acid side chain into position 17 of the tetracyclic compound VIII. After exchange of the 21-ester by a morpholide group and enol acetylation, it is possible to hydrogenate the  $\alpha,\beta$ -unsaturated keto group in ring D selectively and to rearrange the product obtained to the  $\Delta^{16}$ -20-keto-21-ester XVI. Strictly neutral catalytic hydrogenation produces the enol XIXa besides the corresponding keto ester XX, the former originating by 1,4-addition of hydrogen to the  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone. The enol XIXa is sufficiently stable to be recrystallized and can be acetylated to the enol acetate XIXb, but reverts to the keto form with traces of alkali.

The formation of the enol acetate permits selective reduction of the 21-ester group with lithium aluminium hydride to the primary carbinol XXIIa.

The asymmetric centres at carbon atoms 13, 14 and 17 are all introduced in a fully stereospecific manner. Extension of asymmetry from the asymmetric centre at carbon atom 11 to carbon atom 13 has been described previously and the additional asymmetric centers have now been formed by stereospecific hydrogenation of the 14,15-double bond and kinetically controlled ketonisation of the  $\Delta^{17}$ -20-enol respectively.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung

---