

Zusammenfassung

Curvularia falcata (TEHON) BOEDIJN reduziert das (\pm)-*trans*-Dekalon-(2) (I, II) zu zwei diastereomeren Paaren von enantiomeren *trans*-Dekalolen-(2) (III bis VI), von welchen diejenigen mit (2S)-Konfiguration überwiegen.

Das (\pm)-*cis*-Dekalon-(2) (XI, XII) gibt mit dem gleichen Mikroorganismus nur das eine diastereomere Paar von *cis*-Dekalolen-(2): das (2R, 9R)- und (2S, 9S)-*cis*-Dekalol-(2)-Gemisch (XIII, XIV).

Neben den Reduktionsprodukten treten in den Umsetzungsprodukten beider stereoisomeren Dekalone-(2) in grösserem Ausmass als bei anderen bisher untersuchten bicyclischen Verbindungen die *Hydroxylierungsprodukte* auf. Aus dem Umsetzungsprodukt von (\pm)-*trans*-Dekalon-(2) wurde das (2S, 9R)-*trans*-Dekalindiol-(2, 10) (VII) und aus demjenigen des (\pm)-*cis*-Dekalons-(2) das (2S, 9S)-*cis*-Dekalindiol-(2, 10) (XV) und das racemische (2R, 9S) (2S, 9R)-*cis*-Dekalindiol-(2, 9) (XVIII, XIX) isoliert und ihre Konstitution und Konfiguration bestimmt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

283. Über 11,18-dioxygenierte Progesterone¹⁾

Über Steroide, 161. Mitteilung²⁾

von J. Schmidlin und A. Wettstein

(13. X. 59)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über den Einfluss zusätzlicher Sauerstofffunktionen auf die physiologische Wirkung von Steroidhormonen haben wir schon vor einiger Zeit eine Reihe von 11,18-dioxygenierten Progesteronen hergestellt. Diesen aus Zwischenprodukten unserer ersten Totalsynthese des Aldosterons³⁾ gewonnenen Verbindungen kommt neuerdings im Zusammenhang mit der Partialsynthese von 18-oxygenierten Steroiden⁴⁾ vermehrtes Interesse zu; es sei daher im folgenden kurz über ihre Herstellung und ihre Eigenschaften berichtet⁵⁾.

¹⁾ XIV. Mitt. über «Synthesen in der Aldosteron-Reihe»; XIII. Mitt. s. K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. **42**, 1586 (1959).

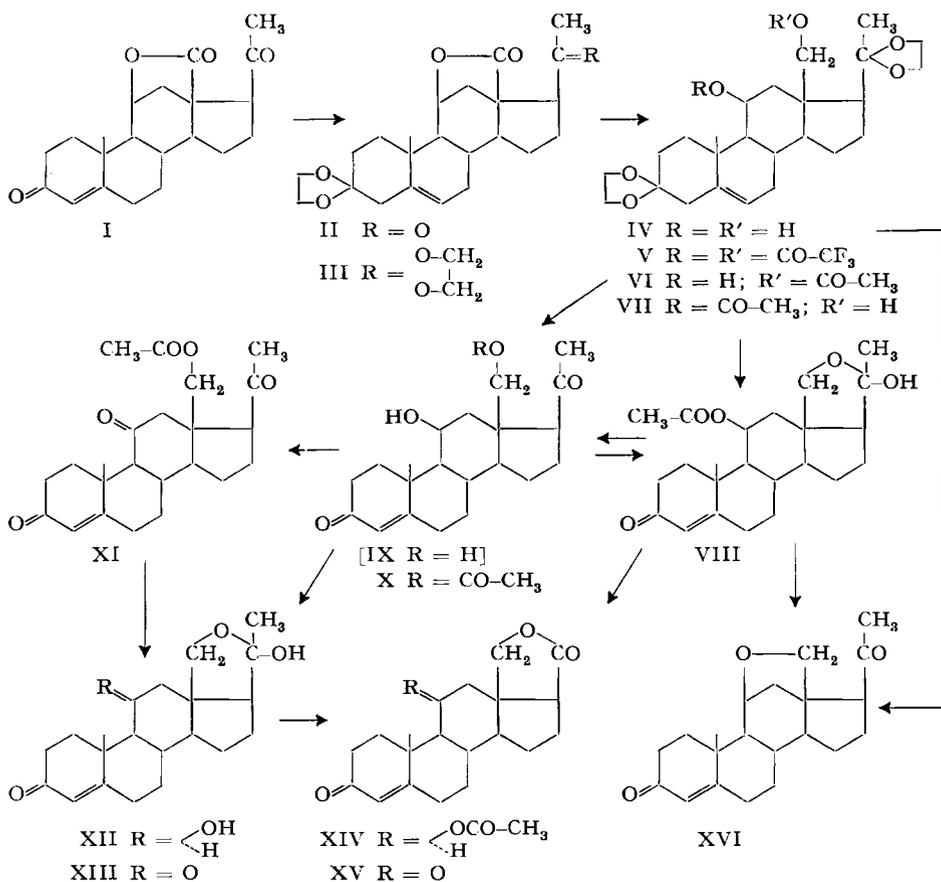
²⁾ 160. Mitt.: L. EHMANN, K. HEUSLER, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, Helv. **42**, 2548 (1959).

³⁾ 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).

⁴⁾ L. LÁBLER & F. ŠORM, *Chemistry & Ind.* **1958**, 1661, **1959**, 598; F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA & O. JEGER, Helv. **42**, 388 (1959); R. PAPP, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1010 (1959), US Pat. 2 891 948; G. CAINELLI, M. L. J. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. **42**, 1124 (1959).

⁵⁾ Vgl. auch P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Helv. **41**, 1561 (1958).

Als Ausgangsstoff wählten wir das 3-Monoäthylenketal II³⁾ des Diktons I³⁾⁶⁾, das uns als Racemat⁷⁾ in grösserer Menge zur Verfügung stand. Unsere Versuche betrafen zunächst die Reduktion der (18→11β)-Lactongruppe. Um dabei die leicht reduzierbare Oxogruppe in 20-Stellung zu erhalten, wurde aus II mit Äthylen-glykol in Gegenwart katalytischer Mengen von p-Toluolsulfosäure⁸⁾ das auch aus I



unter denselben Reaktionsbedingungen entstehende 3,20-Diketal III bereitet. In Analogie zu einem früheren Befund³⁾⁶⁾ blieb die Lactongruppe völlig unangegriffen. Anders als erwartet verhielt sich indessen die Lactongruppe in III bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. Die Reduktion des 21-Hydroxy-Derivates von III mit stöchiometrischen Mengen des Hydrids hatte im wesentlichen zum Cyclohemiacetal

⁶⁾ J. von EUW, R. NEHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1423 (1955).

⁷⁾ Die im folgenden beschriebenen Verbindungen stellen durchwegs Racemate dar. In den Formelbildern sind der Übersichtlichkeit wegen nur die «natürlichen» Enantiomeren wiedergegeben.

⁸⁾ Zur Methode vgl. W. S. ALLEN, S. BERNSTEIN & R. LITTELL, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 6116 (1954).

des entsprechenden 11 β -Hydroxy-18-aldehyds geführt⁹⁾. Im Falle von III liess sich aber die Dihydrostufe bei Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid¹⁰⁾ bisher präparativ nicht fassen; offenbar schloss sich an die Primärreaktion sofort der unter Aufspaltung der Ätherbrücke ablaufende zweite Reduktionsschritt an, der zum Aluminiumalkoholat-Komplex des Diols IV führt. In der Folge arbeiteten wir deshalb vorteilhafterweise mit einem beträchtlichen Überschuss an Hydrid. Dass das auf diese Weise erhaltene Reduktionsprodukt tatsächlich das Diol IV darstellt, ergab sich aus den unten beschriebenen Reaktionen und aus seiner glatten Umsetzung mit Trifluoracethanhydrid zum schön kristallisierten Bis-trifluoracetat V. Dessen Infrarotspektrum¹¹⁾ weist keine OH-Absorption mehr auf, dafür aber eine sehr intensive Ester-C=O-Bande bei 5,60 μ , deren Integrationswert¹²⁾ eindeutig für die Anwesenheit von zwei Trifluoracetylgruppen spricht¹³⁾. Durch Verseifen des Bis-trifluoracetats V mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol wurde das Diol IV zurück-erhalten.

Zur Überführung in das *d,l*-11 β ,18-Dihydroxyprogesteron (IX) war IV formal nur noch von den Schutzgruppen zu befreien. Die saure Hydrolyse der Ketalreste ergab jedoch ein zunächst unerwartetes Resultat: Selbst Reaktionsbedingungen, die eben für die Ketalsspaltung ausreichten, wie kurzes Erwärmen mit wässriger Essigsäure, lieferten anstelle von IX mit nahezu quantitativer Ausbeute einen hydroxylfreien Stoff. Auf Grund seiner analytischen Zusammensetzung und seiner schwachen Polarität im Papierchromatogramm muss er den durch Wasserabspaltung entstandenen cyclischen Äther XVI darstellen¹⁴⁾. Die unerwünschte Bildung von XVI liess sich weitgehend vermeiden, wenn man das Dihydroxy-diketal IV vor der Entketalisierung acetylierte. Aus dem mit Acetanhydrid in Pyridin erhaltenen kristallisierten Acetylierungsprodukt, offenbar einem Gemisch der strukturisomeren Acetate VI und

⁹⁾ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 2291 (1957). Vgl. auch ⁶⁾.

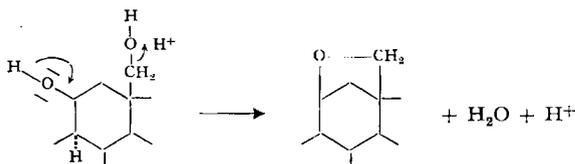
¹⁰⁾ Über Versuche mit Alkoxyaluminiumhydriden soll später berichtet werden.

¹¹⁾ Zur Aufnahme der im theoret. Teil diskutierten IR.-Absorptionsspektren wurde als Lösungsmittel durchwegs Methylenechlorid verwendet.

¹²⁾ $A = 2,45 \cdot 10^4$ Liter-Gramm-Mol⁻¹·cm⁻². Zur Integrationsmethode vgl. R. N. JONES & K. DOBRINER, *Vitamins and Hormones* **7**, 293 (1949); R. N. JONES, D. A. RAMSAY, D. S. KEIR & K. DOBRINER, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 80 (1952).

¹³⁾ Wir danken Herrn Dr. J.-R. BILLETER für die Überlassung von Modellsubstanzen.

¹⁴⁾ Die überaus glatte Bildung von XVI lässt sich durch einen bevorzugten Angriff des Protons an der 18-Hydroxylgruppe erklären. Synchron mit der Elimination von Wasser und Ausbildung des 18-Carbonium-Ions erfolgt nucleophiler Angriff durch die 11 β -Hydroxylgruppe: Der alternative Zerfall des protonierten Systems unter Ausbildung eines 11-Carbonium-Ions liesse aus sterischen Gründen keine synchrone innermolekulare Substitution durch die 18-Hydroxygruppe zu. Durch *trans*-Eliminierung sollte in diesem Falle die $\Delta^9,11$ -Verbindung entstehen, die formal durch interne Anlagerung ebenfalls in den Äther XVI übergehen könnte. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen ist jedoch eine primäre Wasserabspaltung in 9,11-Stellung nicht anzunehmen.



VII¹⁵), entstanden bei der Hydrolyse neben einer untergeordneten Menge von XVI zwei stärker polare Stoffe; sie liessen sich durch präparative Papierchromatographie leicht in reiner Form isolieren.

Das Hauptprodukt gab Analysenwerte, die auf ein monoacetyliertes Diol $C_{23}H_{32}O_5$ stimmten; im Infrarotspektrum waren eindeutig vier verschiedene Sauerstofffunktionen zu erkennen, und zwar Hydroxyl (bei 2,76 μ), Ester-carbonyl (bei 5,74 μ), isoliertes Keton (bei 5,85 μ) und α,β -ungesättigtes Keton (bei 5,97 μ). Ein chemischer Hinweis, dass diese Verbindung tatsächlich das *d,l*-11 β -Hydroxy-18-acetoxyprogesteron (X) darstellt, lieferte ihr Verhalten bei der Dehydrierung mit Chromtrioxyd: Wie für eine 11 β -Hydroxygruppe zu erwarten, führte die Reaktion rasch¹⁶) und nahezu quantitativ zu einem gegenüber Silberdiammin-Ionen indifferenten Stoff XI, dessen IR.-Absorptionsspektrum eine gegenüber X beträchtlich verstärkte Ketonbande bei 5,84 μ aufwies.

Das IR.-Absorptionsspektrum des nach Hydrolyse isolierten, etwas weniger polaren Begleitstoffs zeigte, im Unterschied zu dem des Hauptproduktes, neben einer Hydroxylbande (bei 2,75 μ) nur zwei Carbonylfunktionen an, nämlich eine Estergruppe (Bande bei 5,75 μ) und das α,β -ungesättigte Keton (Bande bei 5,96 μ). Obwohl diese Verbindung noch nicht frei von Kristall-Lösungsmittel analysiert werden konnte, darf man annehmen, dass ihr die zu X strukturisomere Formel VIII zukommt. Bei der Oxydation von VIII mit Chromtrioxyd in Eisessig entstand nämlich als einziges fassbares Reaktionsprodukt ein Acetoxy- γ -lacton, dem wir – in Analogie zu dem unten beschriebenen, aus dem strukturell gesicherten 20(18)-Cyclohemiketal XIII unter ähnlichen Bedingungen erhaltenen Oxydationsprodukt XV – die Konstitution XIV zuschreiben. Im weiteren lieferte die Verbindung VIII mit siedender Essigsäure ein Gemisch, welches auf Grund der papierchromatographischen Analyse je etwa 10 Prozent des Monoacetats X und des cyclischen Äthers XVI enthielt. Da anderseits VIII unter denselben Bedingungen auch aus reinem 18-Monoacetat X entsteht, erscheint insgesamt die Anwesenheit einer 11 β -Acetoxygruppe und eines 20(18)-Cyclohemiketals in VIII gut belegt.

Im Hinblick auf weitere Umsetzungen interessierte uns vor allem die Verseifung der beiden strukturisomeren Acetate VIII und X. Bei der Einwirkung von Basen auf das 18-Monoacetat X, war – wenigstens als Nebenreaktion – mit der Bildung des cyclischen Äthers XVI zu rechnen¹⁷). Wir untersuchten daher die alkalische Verseifung zunächst am Dehydrierungsprodukt XI, bei welchem eine Eliminationsreaktion unter Beteiligung der 11-Sauerstofffunktion nicht eintreten kann. Aus einer Reihe alkalischer Mittel, die unter systematischer Variation der Bedingungen miteinander

¹⁵) Die Bildung von VII liesse sich zwanglos durch eine basenkatalysierte, stereochemisch begünstigte Umesterung von VI erklären.

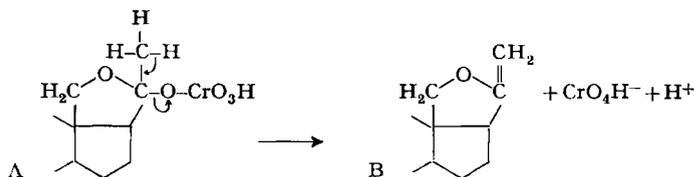
¹⁶) Interessant wäre ein quantitativer Vergleich der Oxydationsgeschwindigkeiten dieses 18-substituierten Steroids X und des 11 β -Hydroxyprogesterons. Vgl. D. H. R. BARTON & R. C. COOKSON, Quart. Review 10, 61 (1956); J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, Helv. 38, 1529 (1955); Angew. Chem. 67, 278 (1955); H. KWART & P. S. FRANCIS, J. Amer. chem. Soc. 81, 2116 (1959).

¹⁷) Wie der spätere Versuch zeigte, bildet sich bei der Verseifung nur eine geringe Menge des Äthers XVI, weil offenbar die normale Esterhydrolyse viel rascher abläuft als die an sich mögliche innermolekulare S_N2 -Reaktion, welche primär die Ausbildung einer partiellen negativen Ladung am 11 β -Sauerstoffatom voraussetzt. Anderseits zeigen Ester primärer Alkohole vom hier vorliegenden Neopentyl-Typus wenig Tendenz zu O-Alkyl-Spaltung.

verglichen wurden, gab Kaliumcarbonat die besten Resultate. Das so in einer Ausbeute von über 80% erhaltene freie Hydroxy-triketon wies im IR.-Absorptionsspektrum eine gegenüber XI stark abgeschwächte Ketonbande auf. Offenbar liegt die Verbindung also als 20(18)-Cyclohemiketal XIII vor; die alternative Formulierung als 11(18)-Cyclohemiketal lässt sich durch das Ergebnis des weiter unten beschriebenen oxydativen Abbaus ausschliessen¹⁸⁾.

Die an der 11-Ketoverbindung XI erprobten Verseifungsbedingungen liessen sich mit Erfolg auf das Diol-monoacetat X übertragen. Wie der quantitative Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten zeigte, wird diese 11 β -Hydroxyverbindung auffallenderweise etwa fünfmal schneller hydrolysiert als das entsprechende 11-Keton¹⁹⁾. Das IR.-Spektrum des Verseifungsprodukts zeigt im Hydroxylbereich zwei Maxima (bei 2,76 μ und 2,89 μ) und in der Carbonylregion lediglich die starke Bande der konjugierten Ketogruppe (bei 5,98 μ). Das Verschwinden zweier Carbonyl-Funktionen bei der Verseifung lässt sich zwanglos nur mit dem Entstehen eines 20(18)-Cyclohemiketals der Formel XII²⁰⁾ vereinbaren, womit auch die Stellung der Acetoxygruppe in X und XI bewiesen ist.

Ein theoretisch bemerkenswertes Ergebnis lieferten orientierende Versuche zur oxydativen Abwandlung der 20(18)-Cyclohemiketal-Gruppierung. Im Unterschied zum Verlauf der Chromtrioxyd-Oxydation bei 18,20 α -Dihydroxypregnan-Verbindungen, welche hauptsächlich zu (18 \rightarrow 20)-Lactonen von 20 α -Hydroxy-pregnan-18-säuren führt²¹⁾, entstand aus dem 20(18)-Cyclohemiketal XIII als einzig fassbares Reaktionsprodukt das *d,l*-Ätiensäurelacton XV, das wir auf konstitutionell eindeutige Weise bereits auf anderem Wege erhalten hatten²²⁾. Der Oxydationsverlauf bei XIII²³⁾ lässt sich damit erklären, dass der zunächst entstehende Chromsäurehalbester A spontan unter Ausbildung des Enoläthers B zerfällt, dessen relativ elektronenreiche Doppelbindung dann leicht oxydativ aufgespalten wird.



¹⁸⁾ Vgl. dazu Verbindung XIIb in P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 1561 (1958).

¹⁹⁾ Eine Erklärung des beobachteten Geschwindigkeitsunterschiedes kann die Annahme eines anchimeren Effektes der 11 β -Hydroxygruppe in X liefern. Wie das Modell zeigt, sind die stereochemischen Voraussetzungen für eine Verstärkung des C=O-Dipols der Estergruppe durch Wasserstoffbindung seitens der 11 β -Hydroxygruppe günstig. Bei der 11-Ketoverbindung XI ist eine solche Wechselwirkung ausgeschlossen.

²⁰⁾ Das Asymmetriezentrum C-20 kann bei derartigen Hemiketalen Anlass zu Stereoisomerie geben, vgl. R. PAPPO⁴⁾. Die diesbezüglichen konfigurativen Verhältnisse bei den hier beschriebenen, 11-oxygenierten Verbindungen VIII, XII und XIII sind vorderhand noch ungeklärt.

²¹⁾ Privatmitteilung von Herrn Prof. O. JEGER, ETH, Zürich.

²²⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

²³⁾ Anm. bei der Korrektur: In einer soeben erschienenen Arbeit beschreiben I. JÁBLER & F. ŠORM in *Coll. Czech. Chem. Communications* **24**, 2975 (1959) die Oxydation eines analogen, jedoch in 11-Stellung unsubstituierten Hemiketals, bei welchem die Reaktion offenbar einen anderen Verlauf nimmt.

Experimenteller Teil²⁴⁾

(18 → 11β)-Lacton der *d,l*-A⁵-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11β-hydroxy-pregnen-18-säure (III).

a) Aus II: 966 mg (18 → 11β)-Lacton der *d,l*-A⁵-3,3-Äthylendioxy-11β-hydroxy-20-oxo-pregnen-18-säure (II)²⁵⁾ und 152,5 ml einer 0,002-m. Lösung von *p*-Toluolsulfosäure-monohydrat in Äthylenglykol wurden in einer Fraktionierapparatur auf 85–95° erwärmt. Bei einem Druck von ca. 1 Torr destillierten wir zunächst innerhalb von 1¼ Std. 20 ml Äthylenglykol ab, im Verlauf der folgenden 3 Std. weitere 40 ml und schliesslich während weiteren 3 Std. den Rest bis auf ein Rückstandsvolumen von ca. 5 ml. Nach dem Abkühlen versetzten wir den erhaltenen Kristallbrei mit 15,25 ml 0,1-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nahmen in Methylenchlorid auf. Die Methylenchlorid-Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingengt. Aus dem mit Äther verdünnten und von Methylenchlorid durch Abdestillieren befreiten Konzentrat kristallisierten beim Stehen 907 mg III vom Smp. 251–252,5° aus. Zur Analyse wurden 100 mg dieses Präparates durch einmaliges Umkristallisieren in Methylenchlorid-Äther weiter gereinigt, wobei 94,6 mg glänzende Plättchen vom Smp. 252–253° anfielen. IR.-Absorption in CH₂Cl₂: OH-Bereich leer; im Doppelbindungsgebiet lediglich starke Bande bei 5,64 μ (γ-Lacton-C=O); 9,11 μ (Ketal).

C₂₅H₃₄O₈ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 70,03 H 8,21%

b) Aus I: 34,3 mg (18 → 11β)-Lacton der *d,l*-A⁴-3,20-Dioxo-11β-hydroxy-pregnen-18-säure (I)²⁵⁾ wurden in 10 ml einer 0,002-m. Lösung von *p*-Toluolsulfosäure-monohydrat durch Erwärmen auf 85–90° gelöst und an der Hochvakuumpumpe im Verlaufe von 5 Std. etwa 5 ml Äthylenglykol abdestilliert. Innerhalb einer weiteren Std. wurde die Reaktionslösung schliesslich auf ein Restvolumen von etwa 0,5 ml konzentriert und der Rückstand sinngemäss wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt konnten durch Kristallisation aus Äther 32,7 mg reines III vom Smp. 250–252,5° gewonnen werden. Misch-Smp. mit dem nach a) erhaltenen Präparat ohne Erniedrigung; auch die IR.-Spektren waren identisch.

d,l-A⁵-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11β,18-dihydroxy-pregnen (IV). Zu einer Lösung von 808 mg des (18 → 11β)-Lactons der *d,l*-A⁵-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11β-hydroxy-pregnen-18-säure (III) in 33 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gaben wir unter Rühren im Verlaufe von 15 Min. 4,1 ml einer 0,46-m. Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Der Ansatz wurde anschliessend ¾ Std. bei Raumtemperatur gerührt, die opaleszierende Lösung alsdann unter Nachspülen mit 8,1 ml Tetrahydrofuran auf ein Gemisch von 18,8 ml 1-m. Kaliumnatriumtartrat-Lösung, 7,5 ml 0,5-m. Weinsäure und 26,5 g Eis gegossen und das Ganze im Vakuum auf ein Restvolumen von 15 ml eingengt. Die wässrige Suspension zogen wir hierauf mit Methylenchlorid aus, wuschen den Extrakt mit 1-m. Kaliumnatriumtartrat-Lösung und mit Wasser, trockneten mit Natriumsulfat und dampften ein. Der Rückstand kristallisierte vollständig aus Äther. Das so erhaltene rohe IV schmolz bei 145–155° und war für die weiteren Umsetzungen direkt verwendbar. IR.-Absorption in CH₂Cl₂: intensive OH-Bande bei 2,83 μ; Carbonylbereich völlig leer; 9,07 μ und 9,23 μ (Ketal).

d,l-A⁵-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11β,18-bis-trifluoracetoxy-pregnen (V). Eine in trockener Stickstoffatmosphäre bereitete Lösung von 88 mg rohem *d,l*-A⁵-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11β,18-dihydroxy-pregnen (IV) in 2,0 ml Benzol und 0,085 ml wasserfreiem Pyridin versetzten wir unter Kühlen mit Eis innerhalb von 15 Min. mit 0,70 ml Trifluoracethanhydrid. Nach beendetem Zutropfen wurde das Kühlbad entfernt und bei Raumtemperatur noch 5 Std. gerührt. Wir gossen das Reaktionsgemisch alsdann auf eine Mischung von 5 ml 2-n. Natriumcarbonat-Lösung und 7,5 g Eis und extrahierten mit Benzol. Die Benzolauszüge wurden mit 0,5-n. Phosphorsäure, mit 2-n. Natriumcarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, die vereinigten Portionen mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der benzolfreie Rückstand kristallisierte aus Äther-Petroläther-(1:1)-Gemisch. Es wurden insgesamt 84,0 mg V in farblosen Prismen vom Smp. 195–

²⁴⁾ Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR.-Absorptionsspektren erfolgte mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma; Auflösungsgrad 4, Ansprechgeschwindigkeit 1/1, Registriergeschwindigkeit 5 oder 2 Min./μ, Dämpfung 1.

²⁵⁾ Vgl. auch W. S. JOHNSON, J. C. COLLINS, R. PAPP0 & M. B. RUBIN, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2585 (1958).

198,5° (leichte Zers.) erhalten. Nach erneutem Umkristallisieren in denselben Lösungsmitteln schmolz die Verbindung bei 196,5–199° (leichte Zers.). IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : OH-Bereich leer; im Doppelbindungsbereich lediglich die intensive Bande bei 5,60 μ (Ester-C=O); 9,20 μ (Ketal).

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{F}_6$ (626,61) Ber. C 55,59 H 5,79% Gef. C 55,39 H 5,62%

Verseifung von V. Eine Mischung von 6,27 mg *d,l*-A⁵-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-bis-trifluoroacetoxy-pregnen (V), 0,90 ml Methanol und 0,10 ml 0,1-m. wässriger Kaliumcarbonat-Lösung wurde 30 Min. zum schwachen Sieden erwärmt. Wir destillierten hierauf das Methanol unter Zusetzen von 0,5 ml Wasser im Vakuum ab und zogen den wässrigen Rückstand mit Methylchlorid-Äther-(1:3)-Gemisch aus. Waschen des Extrakts mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen gab 5,12 mg festes Rohprodukt. Durch Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther erhielten wir 2,19 mg IV in farblosen, zu Büscheln vereinigten Nadelchen vom Smp. 150,5–154°. Das Präparat verhielt sich papierchromatographisch in den Lösungsmittelsystemen Phenylcellosolve/Heptan, Carbitol/Cyclohexan und Formamid/Cyclohexan völlig gleich wie das direkt erhaltene Diol IV (siehe oben); auch die IR.-Spektren stimmten miteinander überein.

d,l-A⁴-3,20-Dioxy-11 β -hydroxy-18-acetoxy-pregnen (X) und *d,l*-A⁴-3-Oxo-11 β -acetoxy-18,20 ξ -oxido-20 ξ -hydroxy-pregnen (VIII) via VI und VII. Eine Lösung von 1,745 g rohem *d,l*-A⁵-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-dihydroxy-pregnen (IV) in 16,35 ml wasserfreiem Pyridin vermischten wir mit 9,55 ml Acetanhydrid und erwärmten den Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Std. auf 60°. Wir dampften hierauf die Reaktionslösung unter Verwendung von Toluol als Schleppmittel an der Hochvakuumpumpe ein, lösten den Rückstand in wenig Äther und erhielten nach dem Abdunsten 1,988 g eines Kristallisats, das im wesentlichen aus den beiden Monoacetaten VI und VII bestand.

Die erhaltenen 1,988 g des rohen Gemisches von VI und VII übergossen wir mit 40 ml 67-proz. Essigsäure und erwärmten in Stickstoffatmosphäre 30 Min. unter Umschwenken auf dem kochenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch an der Hochvakuumpumpe unter Zusetzen von 32 ml Wasser auf ca. 8 ml eingengt, der wässrige Rückstand mit Methylchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt mit 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Wir erhielten so 1,565 g eines Rohprodukts, welches auf 350 Blättern WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 \times 45 cm) im Lösungsmittelsystem Formamid/Cyclohexan-Benzol(1:2) chromatographisch aufgetrennt wurde. Das «bis unten» gelaufene Chromatogramm zeigte drei stark UV.-absorbierende Zonen. Die oberste Zone vom Rf-Wert 0,14–0,23 wurde nach dem Ausschneiden 16 Std. im Hochvakuum getrocknet und hierauf mit 20-proz. und 50-proz. wässrigem Tetrahydro-furan cluiert. Den gesammelten Extrakt engten wir im Vakuum stark ein und schüttelten das Konzentrat mit Benzol aus. Die Auszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen, vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Wir gewannen so 684,5 mg eines kristallinen Fluats und daraus nach Entfärben in Tetrahydro-furan-Lösung an Aktivkohle und Umkristallisieren aus Aceton-Äther 581 mg reines X in farblosen, derben Oktacdern vom Smp. 190,5–192,5°. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Aceton-Äther umgelöst; der Smp. war unverändert. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : 2,76 μ und 2,86 μ (Hydroxyl); 5,74 μ (Ester-C=O); 5,85 μ (isol. Keton); 5,97 μ (konj. Keton); 6,16 μ (konj. C=C).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,95 H 8,55%

Die analog durchgeführte Eluierung der Zone vom Rf-Wert 0,28–0,40 gab nach extraktiver Aufarbeitung mit Benzol und Kristallisation aus Äther 182 mg VIII in farblosen, kleinen, rhombischen Blöcken, welche nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther, vermutlich unter Umwandlung in eine andere Kristallform, zwischen 163,5–172,5° schmolzen. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : 2,75 μ und 2,96 μ (Hydroxyl); 5,75 μ (Ester-C=O); 5,96 μ (konj. Keton); 6,15 μ (konj. C=C). Das Präparat enthielt Kristall-Lösungsmittel und konnte bisher nicht ohne schädigende Temperatureinwirkung von demselben befreit werden.

Einwirkung von wässriger Essigsäure auf X. Eine Lösung von 3,9 mg *d,l*-A⁴-3,20-Dioxy-11 β -hydroxy-18-acetoxy-pregnen (X) in 0,25 ml 67-proz. Essigsäure wurde unter Stickstoff 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Wir destillierten hierauf die Essigsäure an der Ölpumpe unter Verwendung von Toluol als Schleppmittel ab und untersuchten den aus Äther kristallin erhaltenen Rückstand papierchromatographisch unter Verwendung der Lösungsmittelsysteme

Formamid/Cyclohexan-Benzol(1:1) und (1:2). Die halbquantitative Auswertung (UV., Dinitrophenylhydrazin) ergab die Anwesenheit von ungefähr 70% unverändertem Ausgangsmaterial und einen Gehalt von etwa 20% an dem im vorigen Abschnitt beschriebenen *d,l*- Δ^4 -3-Oxo-11 β -acetoxy-18, 20 ξ -oxido-20 ξ -hydroxy-pregnen (VIII).

Acetylierungsversuch mit VIII. 3,9 mg *d,l*- Δ^4 -3-Oxo-11 β -acetoxy-18, 20 ξ -oxido-20 ξ -hydroxy-pregnen (VIII) lösten wir in 0,205 ml Pyridin, setzten 0,12 ml Acetanhydrid zu und liessen 16 Std. bei Raumtemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf an der Hochvakuumpumpe unter Verwendung von Toluol als Schleppmittel eingedampft. Der Rückstand kristallisierte nahezu vollständig aus Äther und erwies sich bei der papierchromatographischen Analyse in den Lösungsmittelsystemen Formamid/Cyclohexan, Formamid/Cyclohexan-Benzol(1:1) und B_3 nach BUSH als unverändertes Ausgangsmaterial.

Einwirkung von wässriger Essigsäure auf VIII. Eine Lösung von 3,9 mg *d,l*- Δ^4 -3-Oxo-11 β -acetoxy-18, 20 ξ -oxido-20 ξ -hydroxy-pregnen (VIII) in 1,0 ml 67-proz. Essigsäure erhitzten wir in Stickstoffatmosphäre unter Röhren 16 Std. in einem Bad von 125°. Das Reaktionsgemisch wurde alsdann unter Verwendung von Toluol als Schleppmittel an der Hochvakuumpumpe eingedampft und das zurückgehaltene Toluol schliesslich durch Abdestillieren mit Äther entfernt. Der teilweise kristalline Rückstand wurde parallel mit reinen Proben von VIII, X und XVI in den Lösungsmittelsystemen Formamid/Cyclohexan bei 38°, Formamid/Cyclohexan-Benzol(4:1) und (1:1) papierchromatographisch untersucht. Auf Grund vergleichender Schätzung bestand das erhaltene Rohprodukt zu etwa 40% aus unverändertem Ausgangsmaterial (VIII) und zu je etwa 10% aus X und XVI, neben nicht identifizierten, vorwiegend schwach polaren Begleitstoffen.

d,l - Δ^4 -3, 11, 20-Trioxo-18-acetoxy-pregnen (XI). Eine Lösung von 97,1 mg *d,l*- Δ^4 -3, 20-Dioxo-11 β -hydroxy-18-acetoxy-pregnen (X) in 5,0 ml Eisessig wurde unter Röhren mit 3,17 ml einer in Bezug auf Sauerstoff 0,079-n. Lösung von Chromtrioxyd in Eisessig versetzt. Zur Vervollständigung der Oxydation gaben wir nach $\frac{1}{2}$, 1, 2 und 4 Std. jeweils weitere 0,32 ml derselben Chromsäurelösung zu und zerstörten schliesslich das überschüssige Oxydationsmittel nach einer Reaktionsdauer von 6 Std. mit 0,1 ml Methanol. Die bis zum folgenden Tag gestandene Lösung wurde im Vakuum bis zur Sirupkonsistenz eingedampft, das Rohprodukt in Methylenchlorid aufgenommen, der Auszug eiskalt mit 0,5-n. Schwefelsäure, 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation aus Äther erhielten wir insgesamt 88,9 mg XI in zentrisch verwachsenen Stäbchen vom Doppel-Smp. 152–153°/158–159,0°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : (OH)-Bereich leer; 5,72 μ (Ester-C=O); 5,84 μ (11- und 20-Keton); 5,97 μ (konj. Keton); 6,16 μ (konj. C=C). Eine Probe wurde zur Analyse unter Feuchtigkeitsausschluss aus Tetrahydrofuran-Äther umkristallisiert und gab schön ausgebildete Nadeln vom Doppel-Smp. 152,5–154°/158,5–160°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,25 H 7,93%

d,l - Δ^4 -3-Oxo-11 β , 20 ξ -dihydroxy-18, 20 ξ -oxido-pregnen (XII). 39,0 mg *d,l*- Δ^4 -3, 20-Dioxo-11 β -hydroxy-18-acetoxy-pregnen (X) wurden in Stickstoffatmosphäre mit 5,0 ml einer 0,4-n. Lösung von Kaliumcarbonat in 75-proz. Methanol geschüttelt, wobei das Ausgangsmaterial in wenigen Min. in Lösung ging. Nach einer Reaktionsdauer von insgesamt 15 Min. dampften wir den Ansatz an der Hochvakuumpumpe vollständig ein, gaben 250 mg Natriumsulfat zu dem Rückstand und zogen ihn mit Tetrahydrofuran und Tetrahydrofuran-Äther-(1:2)-Gemisch aus. Die Extrakte wurden durch eine kurze Wattesäule filtriert und die gesammelten Filtrate im Vakuum auf ein kleines Volumen eingecngt. Auf Zusetzen von Äther kristallisierten beim Stehen 30,0 mg XII in farblosen, derben Oktaedern vom Smp. 184–187,5° aus. Zur Analyse lösten wir unter Feuchtigkeitsausschluss bei 30–35° erneut aus Tetrahydrofuran-Äther um und trockneten die bei 185–187,5° schmelzenden Kristalle 4 Std. bei 60°/0,03 Torr über Silicagel. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : 2,76 μ und 2,89 μ (Hydroxyl); im Doppelbindungsbereich lediglich 5,98 μ (konj. Keton) und 6,18 μ (konj. C=C).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,83 H 8,85%

d,l - Δ^4 -3, 11-Dioxo-18, 20 ξ -oxido-20 ξ -hydroxy-pregnen (XIII). 38,7 mg *d,l*- Δ^4 -3, 11, 20-Trioxo-18-acetoxy-pregnen (XI) schüttelten wir mit 5,0 ml einer 0,4-n. Lösung von Kaliumcarbonat in 75-proz. Methanol, wobei nach wenigen Min. eine blanke Lösung entstand. Nach insgesamt 2 $\frac{1}{2}$ Std. wurde das überschüssige Carbonat durch Zugabe von festem Kohlendioxyd in Hydrogencarbonat übergeführt und das Gemisch an der Hochvakuumpumpe zur Trockne eingedampft.

Wir zogen hierauf den Rückstand unter Zusatz von 250 mg Natriumsulfat mehrfach mit Tetrahydrofuran aus, filtrierten die Auszüge durch eine kurze Wattensäule, engten das gesammelte Filtrat im Vakuum bis zur Sirupkonsistenz ein und verdünnten das Konzentrat mit Äther. Beim Stehen kristallisierten 28,6 mg XIII aus. Das farblose Kristallinat bestand etwa zu gleichen Teilen aus runden, opaken Drusen vom Smp. 165–166,5° und zentrisch verwachsenen Nadeln oder Spissen, welche bei 167–169,5° schmolzen. Die beiden Komponenten zeigten im Gemisch keine Smp.-Erniedrigung, besaßen identische IR.-Absorptionsspektren und verhielten sich auch papierchromatographisch völlig gleich. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : 2,77 μ und 2,89 μ (Hydroxyl); 5,84 μ (11-Keton); 5,96 μ (konj. Keton); 6,16 μ (konj. C=C). Beim erneuten Umlösen aus Tetrahydrofuran-Äther bei 30–35° unter Feuchtigkeitsausschluss fielen morphologisch einheitliche, zentrisch verwachsene Spicse an, die bei 169–171° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat 4 Std. bei 60/0,03 Torr über Silicagel getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (344,45) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 72,85 H 8,18%

(20 \rightarrow 18)-Lacton der d,l- Δ^4 -3-Oxo-11 β -acetoxy-18-hydroxy-ätiensäure (XIV). Eine Lösung von 38,85 mg d,l- Δ^4 -3-Oxo-11 β -acetoxy-18,20 ξ -oxido-20 ξ -hydroxy-pregnen (VIII) in 1,0 ml Eisessig versetzten wir mit 2,32 ml einer in Bezug auf Sauerstoff 0,090-n. Lösung von Chromtrioxyd in Eisessig und gaben zur Vervollständigung der Oxydation nach Ablauf von 1 $\frac{1}{2}$, 3 und 4 $\frac{1}{2}$ Std. je weitere 0,23 ml der gleichen Chromsäurelösung zu. Nach einer Reaktionsdauer von insgesamt 6 Std. wurde 0,75 ml 0,1-m. Natriumhydrogensulfid-Lösung zugesetzt, das Reaktionsgemisch an der Hochvakuumpumpe bis zur Sirupkonsistenz eingengt und nach Zugabe von Wasser mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Wir wuschen den Extrakt mit eiskalter 0,5-n. Schwefelsäure, eiskalter 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser, trockneten ihn mit Natriumsulfat und engten die Lösung im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Das Konzentrat wurde durch Abdampfen unter wiederholtem Zusetzen von Äther und wenig Aceton von Methylchlorid befreit und lieferte beim Stehen 10,9 mg rohes XIV, die wir zur Reinigung auf 6 Blättern WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 \times 45 cm; gewaschen mit Chloroform und Methanol) unter Verwendung des Lösungsmittelsystems Formamid/Cyclohexan-Benzol(1:4) bei 38° papierchromatographisch auftrennten. Aus dem «bis unten» gelaufenen und anschliessend 18 Std. an der Luft getrockneten Chromatogramm wurde die UV.-absorbierende Zone vom Rf-Wert 0,42–0,64 ausgeschnitten und mit 20-proz. und 50-proz. wässrigem Tetrahydrofuran eluiert. Wir engten den Extrakt im Vakuum auf ein Volumen von etwa 5 ml ein, sättigten den Rückstand mit Natriumchlorid und zogen ihn mit Benzol aus. Die mit wenig 4-m. Natriumchlorid-Lösung gewaschenen Auszüge wurden vereinigt, nach Einengen im Vakuum durch eine Säule von 25 mg Aktivkohle filtriert und dann vollständig eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther erhielten wir 7,25 mg XIV in farblosen Kristallen vom Smp. 265–266,5°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : OH-Bereich leer; 5,65 μ (γ -Lacton-C=O); 5,74 μ (Ester-C=O); 5,97 μ (konj. Keton); 6,16 μ (konj. C=C).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (372,44) Ber. C 70,94 H 7,58% Gef. C 70,83 H 7,61%

(20 \rightarrow 18)-Lacton der d,l- Δ^4 -3,11-Dioxo-18-hydroxy-ätiensäure (XV). Eine Lösung von 8,65 mg d,l- Δ^4 -3,11-Dioxo-18,20 ξ -oxido-20 ξ -hydroxy-pregnen (XIII) in 0,25 ml Eisessig versetzten wir mit 0,58 ml einer in Bezug auf Sauerstoff 0,090-n. Lösung von Chromtrioxyd in Eisessig und gaben zur Vervollständigung der Oxydation nach 1 $\frac{1}{2}$, 3 und 4 $\frac{1}{2}$ Std. je weitere 0,058 ml der gleichen Chromsäurelösung zu. Nach einer Reaktionsdauer von insgesamt 6 Std. wurde unverbrauchtes Oxydationsmittel mit 0,2 ml 0,1-m. Natriumhydrogensulfid-Lösung zerstört, die Essigsäure an der Hochvakuumpumpe fast vollständig abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von Wasser mit Methylchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit eiskalter 0,2-n. Schwefelsäure, mit eiskalter 0,2-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Durch Kristallisation aus Äther erhielten wir 3,15 mg an rohem Oxydationsprodukt, das wir zur Reinigung auf 4 Blätter WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 \times 45 cm; vorgewaschen mit Chloroform und Methanol) unter Verwendung des Lösungsmittelsystems Formamid/Cyclohexan-Benzol(1:4) papierchromatographisch auftrennten. Die stark UV.-absorbierende Zone vom Rf-Wert 0,42–0,52 wurde nach 16stdg. Trocknen an der Luft ausgeschnitten und mit 20-proz. und 50-proz. wässrigem Tetrahydrofuran eluiert. Die gesammelten Extrakte engten wir im Vakuum bis auf ein Restvolumen von etwa 2,5 ml ein, sättigten den Rückstand mit Natriumchlorid und schüttelten mit Benzol aus. Nach Trocknen

der vereinigten Benzolauszüge mit Natriumsulfat und Konzentrieren im Vakuum wurde die Benzollösung durch Aktivkohle filtriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand erhielten wir nach Umkristallisieren aus Essigester 1,7 mg XV in farblosen Platten oder Prismen, welche bei 241–243° schmolzen. IR.-Absorption in CHCl_3 : OH-Bereich leer; 5,62 μ (γ -Lacton-C=O); 5,82 μ (isol. Keton); 5,97 μ (konj. Keton); 6,15 μ (konj. C=C). Das Präparat schmolz gleich wie eine auf anderem Wege²²) erhaltene Probe des Lactons XV, und das Gemisch der beiden zeigte keine Smp.-Erniedrigung; auch die IR.-Spektren stimmten völlig miteinander überein.

d,l- Δ^4 -3,20-Dioxo-11 β ,18-oxido-pregnen (XVI). Eine Lösung von 204 mg *d,l*- Δ^4 -3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-dihydroxy-pregnen (IV) in 4,0 ml 50-proz. Essigsäure wurde in Stickstoffatmosphäre 15 Min. auf dem kochenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen destillierten wir die Hauptmenge der Essigsäure unter Zusetzen von insgesamt 4,5 ml Wasser ab und zogen den wässrigen Rückstand mit Methylenchlorid aus. Die Auszüge wurden mit 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt auf 80 Blätter WHATMAN-Papier Nr. 1 (18,5 \times 45 cm) aufgetragen und im Lösungsmittelsystem Formamid/Cyclohexan-Benzol(1:1) «bis unten» chromatographiert. Aus der stark UV.-absorbierenden Zone vom Rf-Wert 0,65–0,80 erhielten wir durch Eluieren mit 20-proz. und 40-proz. wässrigem Tetrahydro-furan, Abdestillieren des Tetrahydro-furans im Vakuum und übliche extractive Aufarbeitung des Konzentrats mit Methylenchlorid 140,4 mg Eluat, die, aus Äther unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler umkristallisiert, 114 mg reines XVI lieferten. Die erhaltenen Nadelchen wandelten sich ab ca. 160° unter Sintern in derbe Blöcke um, die bei 178–181,5° schmolzen. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : OH-Bereich leer; 5,85 μ (isol. Keton); 5,97 μ (konj. Keton); 6,17 μ (konj. C=C).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,50 H 8,38%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Papierchromatogramme wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL, W. PADOWETZ, E. GANZ, R. ZÜRCHER und R. NEHER ausgeführt. Herrn E. BLÄTTLER danken wir für die sorgfältige Durchführung der Versuche.

SUMMARY

The synthesis of several 11,18-dioxygenated relatives (VIII and X to XIII) of *d,l*-progesterone is described. The chemical transformations of the substituents on rings C and D are largely governed by neighbouring group interference. This is shown by the formation of the cyclic ether XVI, by the unusual acetylation of an 11 β -hydroxy group (IV \rightarrow VII, VIII), and by the easy ester hydrolysis (X \rightarrow XII), possibly through anchimeric intervention.

The new compounds are of interest for biological evaluation and for comparison purposes with 18-oxygenated steroids, now accessible by partial synthesis.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung