

ZUSAMMENFASSUNG

Aus den frischen Zwiebeln von *Buphane disticha* (L. F.) HERB. (Amaryllidacee), die 0,3% Alkaloide enthalten, konnten 11 einheitliche Alkaloide (95% der Gesamtalkaloide) isoliert werden. Die Alkaloide Buphanidrin, Buphanamin, Nerbowdin und Lycorin sind schon früher, die an sich schon bekannten Alkaloide Undulatin, Buphanisin, Crinin (Crinidin) und Crinamidin erstmals bei diesen Untersuchungen aus *Buphane disticha* gewonnen worden.

Ausserdem wurden noch drei neue Alkaloide gefunden: Distichamin, Acetylnerbowdin und Buphacetin. Die zwei letztgenannten Substanzen sind Esteralkaloide.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

61. Partialsynthese von Aldosteron¹⁾

Über Steroide, 177. Mitteilung²⁾

von K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner,
A. Wettstein, G. Cainelli, D. Arigoni und O. Jeger

(18. I. 61)

Unter den hochwirksamen Nebennierenrinden-Hormonen ist das Aldosteron das einzige, welches sich bis vor kurzem nicht aus natürlich vorkommenden Steroiden teilsynthetisch aufbauen liess. Zwar sind z. B. die als Ausgangsstoffe in Frage kommenden beiden Alkaloide Holarrhimin und Conessin kürzlich zu 18-oxygenierten Pregnanen abgebaut worden³⁾⁴⁾, doch fehlt diesen Produkten die im Aldosteron enthaltene 11-Sauerstoff-Funktion. Da der Zugang zum Kohlenstoffatom 18 mit den Methoden der «klassischen Chemie» (z. B. über eine aktivierende Nachbargruppe) durch das quaternäre Kohlenstoffatom 13 verschlossen ist, und da auch auf mikrobiologischem Wege eine 18-Oxygenierung bisher nicht erzielt werden konnte, blieb die Gewinnung von Aldosteron vorerst der Totalsynthese⁵⁾ vorbehalten.

¹⁾ XIX. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe. Ein Teil dieser Arbeit wurde in einer vorläufigen Mitteilung (vgl. *Experientia* 16, 21 (1960)) veröffentlicht. XVIII. Mitt. s. P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 43, 2066 (1960).

²⁾ 176. Mitt.: R. F. ZÜRCHER & J. KALVODA, *Helv.* 44, 198 (1961). Diese Arbeit stellt zugleich die 220. Mitt. in der Reihe «Über Steroide und Sexualhormone» dar; 219. Mitt. vgl. J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. L. J. MIHAJLOVIĆ, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 44, 186 (1961).

³⁾ Vgl. die Übersicht von K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 169 (1960).

⁴⁾ a) N. L. MCNIVEN, *Chemistry and Ind.* 1957, 1296. b) L. LÁBLER und F. ŠORM, *ibid.* 1958, 1661; *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 24, 2975 (1959). c) F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA & O. JEGER, *Helv.* 42, 388 (1959). d) R. PAPP, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 1010 (1959).

⁵⁾ a) 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). b) A. LARDON, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 40, 666 (1957). c) 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). d) W. S. JOHNSON, J. C. COLLINS, R. PAPP & M. B. RUBIN, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 2585 (1958). e) K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* 42, 1586 (1959).

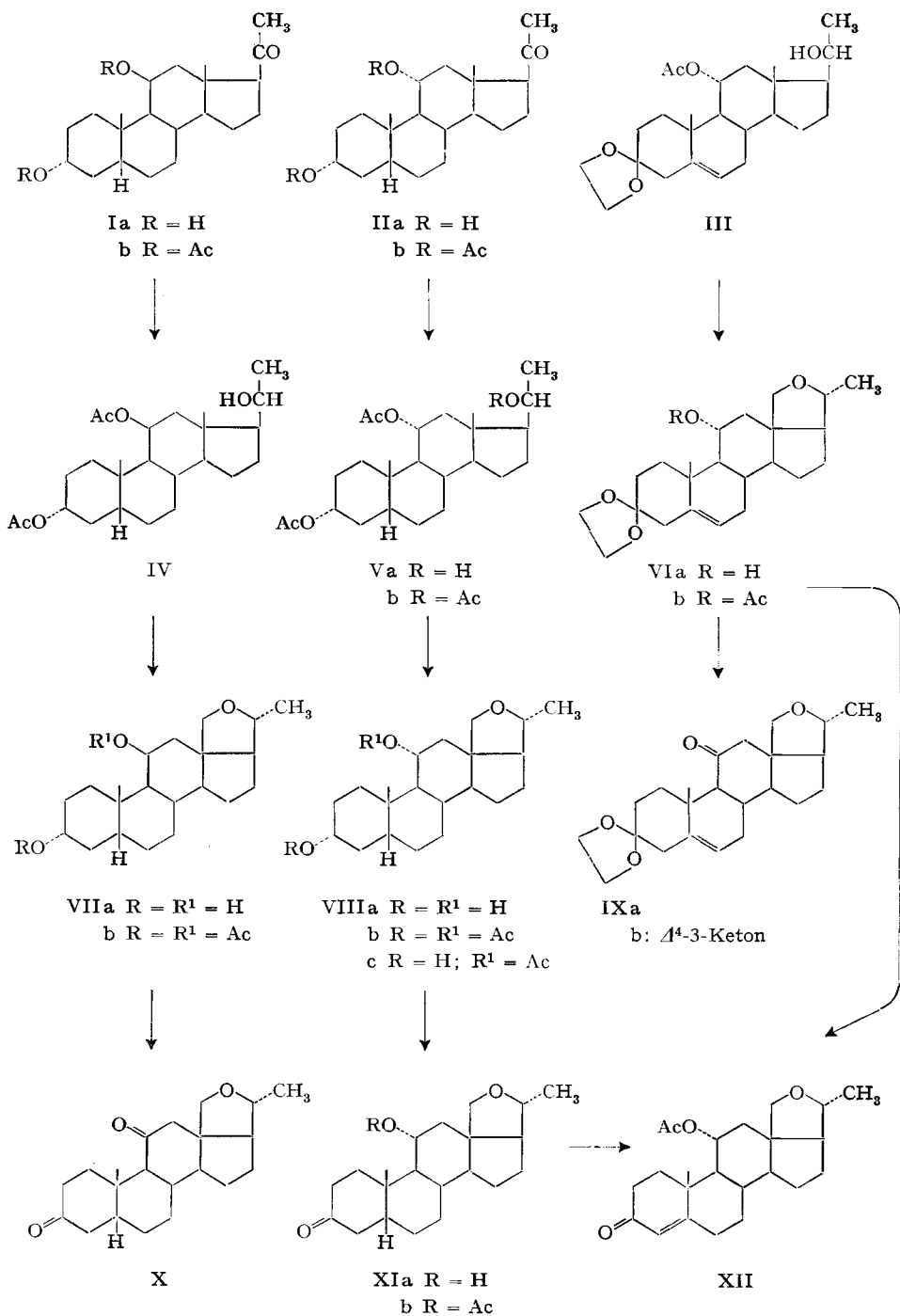
In letzter Zeit sind nun verschiedene Methoden beschrieben worden zur selektiven Substitution des nicht aktivierten Kohlenstoffatoms 18 durch reaktionsfähige Partikel (Radikale und Ionen), die in derselben Molekel und in Nachbarschaft des genannten Kohlenstoffatoms erzeugt werden⁶⁾. Wir berichten hier ausführlich¹⁾ über die erste Anwendung einer dieser Methoden bei 11-substituierten Steroiden. Aus den erhaltenen Produkten konnte erstmals⁶⁾ partialsynthetisch Aldosteron hergestellt werden.

Für die Einführung der 18-Sauerstoff-Funktion wählten wir das kürzlich beschriebene Verfahren⁷⁾, bei dem das angreifende aktive Sauerstoffatom durch Zerfall⁸⁾ eines Bleialkoholat-Derivates gebildet wird, das bei der Umsetzung einer 20-Hydroxy-Verbindung mit Bleitetraacetat entsteht. Es zeigte sich, dass die Reaktion vorteilhaft in möglichst apolaren Lösungsmitteln durchgeführt wird, wobei Methylcyclohexan⁹⁾ dem Cyclohexan wegen des höheren Siedepunktes vorzuziehen ist. Um die später notwendige Einführung einer 4,5-Doppelbindung zu erleichtern, verwendeten wir als Ausgangsstoffe zunächst gesättigte 20-Hydroxypregnane der 5 β -Reihe, nämlich das 3 α , 11 β -Diacetoxy- und das 3 α , 11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 β -pregnan (IV und Va¹⁰⁾); sie wurden aus den entsprechenden 3,11-Dihydroxy-20-ketonen Ia¹¹⁾ und IIa¹²⁾ durch Acetylierung (zu Ib und IIb¹³⁾) und anschließende katalytische Reduktion gewonnen. Die 20 β -Hydroxy-Verbindungen IV und Va liefern mit Bleitetraacetat Gemische, aus denen neben öligen Produkten die 18,20 β -Oxyde VIIb bzw. VIIb isoliert werden konnten. Aus Va entstand neben VIIb in beträchtlicher Menge auch die hochschmelzende 20 β -Acetoxy-Verbindung Vb¹²⁾14), die die Isolierung des Oxyds VIIb erschwerte.

Überraschenderweise gelang die Oxydbildung mit Bleitetraacetat in mindestens gleicher Ausbeute auch bei der 20 β -Hydroxy-Verbindung III¹⁵⁾, obschon diese neben

- 6) Nach Abschluss dieser Arbeit wurden Aldosteron-Partialsynthesen auch a) von L. VELLUZ, G. MULLER, R. BARDONESCHI & A. POITTEVIN, C. r. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 250, 725 (1960); b) von D. H. R. BARTON & J. M. BEATON, J. Amer. chem. Soc. 82, 2641 (1960); und c) von M. E. WOLFF, J. F. KERWIN, F. F. OWINGS, B. B. LEWIS, B. BLANK, A. MAGNANI & V. GEORGIAN, *ibid.* 82, 4117 (1960), veröffentlicht.
- 7) G. CAINELLI, M. Lj. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 42, 1124 (1959).
- 8) Die Reaktionsbedingungen machen einen radikalartigen Zerfall äusserst wahrscheinlich; der Reaktionsmechanismus soll an anderer Stelle ausführlicher diskutiert werden; vgl. auch G. CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. Lj. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 44, 518 (1961).
- 9) Methylcyclohexan wird zwar unter den angegebenen Reaktionsbedingungen von Bleitetraacetat ebenfalls langsam angegriffen, wobei höher siedende Öle entstehen, die nicht näher untersucht wurden.
- 10) Wir verwenden in dieser Arbeit für die Konfigurationsangabe am C-20 die bisherigen Symbole α und β (vgl. L. F. FIESER & M. FIESER, Steroids, Reinhold Publ. Corp. New York 1959, p. 337 ff.), da eine Einigung über die notwendige Neuregelung im Sinne einer Entscheidung zwischen der von uns (vgl. Fussnote 16)) bevorzugten R-S-Nomenklatur und dem vorläufigen IUPAC-Vorschlag (vgl. Information Bulletin No. 11 der IUPAC, 1960) noch nicht erzielt werden konnte.
- 11) E. P. OLIVETO, T. CLAYTON & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. 75, 486 (1953).
- 12) E. P. OLIVETO, H. L. HERZOG & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. 75, 1505 (1953).
- 13) O. MANCERA, H. J. RINGOLD, C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ & F. SONDEHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 75, 1286 (1953).
- 14) Acetylierung von Hydroxylgruppen mit Bleitetraacetat ist schon früher gelegentlich beobachtet worden (vgl. R. CRIEGEE, Ann. 481, 263 (1930); die höhere Reaktionstemperatur dürfte in unserem Fall die Acetylierung weiter begünstigen).
- 15) K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 44, 179 (1961).

Formelschema 1



einer Ketalgruppe auch eine Doppelbindung enthält, welche unter «normalen» Bedingungen leicht Anlass zu Nebenreaktionen gibt. Im erhaltenen 18,20 β -Oxyd VIb liess sich die 11 α -Acetoxygruppe verseifen, worauf die 11-Hydroxy-Verbindung VIa zum 11-Keton IXa dehydriert und dieses zum 3,11-Diketon IXb hydrolysiert werden konnte. Am eindeutigsten liess sich die Struktur von VIb durch Verknüpfung mit dem gesättigten Oxyd VIIIb beweisen. Das durch Ketalspaltung aus VIb erhaltene Δ^4 -3-Keton XII war nämlich identisch mit dem durch Bromierung und Bromwasserstoffabspaltung aus XIb erhaltenen Keton. XIb konnte aus dem 3 α ,11 α -Diacetat VIIIb entweder durch vollständige Verseifung (zu VIIIa), selektive Oxydation mit N-Bromacetamid (zu XIa) und Reacetylierung, oder durch partielle Verseifung zu VIIIc und Oxydation gewonnen werden.

Die nächste Aufgabe war die Spaltung der 18,20-Oxyde um die Sauerstofffunktion in 18-Stellung umzuwandeln und schliesslich die 20,21-Ketol-Seitenkette aufzubauen zu können. Die erprobte und mit ausgezeichneter Ausbeute verlaufende Ringöffnung mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Bortrifluorid¹⁶⁾ hat den Nachteil, dass eine Differenzierung der beiden Sauerstofffunktionen in 18- und 20-Stellung nicht erfolgt: Nach der Spaltung liegen beide als relativ leicht verseifbare Estergruppen vor. Da für die weiteren Umwandlungen aber eine Unterscheidung dieser beiden Gruppen notwendig ist, suchten wir nach Möglichkeiten, die 18,20-Oxyde in «unsymmetrischer» Weise zu öffnen.

Mit Acetanhydrid und p-Toluolsulfonsäure war es schon früher¹⁶⁾ gelungen, 18,20-Äther zu Δ^{20} -18-Hydroxy-Derivaten zu spalten. Auch der Diketoäther X, der aus VIIb durch Entfernung der Estergruppen mit Lithiumaluminiumhydrid (zum 3 α ,11 β -Diol VIIa) und anschliessende Dehydrierung mit Chromtrioxyd gewonnen wurde, liess sich unter diesen Bedingungen öffnen. Die Reaktion verlief aber nicht einheitlich¹⁷⁾, so dass nach Verseifung neben dem 18-Hydroxy-20-en XIII (Formelschema 2) auch eine gewisse Menge des 18,20 α -Diols XIX (Formelschema 3) isoliert wurde. Obwohl die Verbindung XIII für die Herstellung von Aldosteron später nicht verwendet wurde, konnte in ihr doch durch Oxydation zum Aldehyd XIV, Ketalisierung (zu XV), Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Ketalspaltung auf einfache Weise die für Aldosteron charakteristische (18 \rightarrow 11)-Hemiacetal-Struktur (XVI) eingeführt werden. Die Oxydation des Hemiacetals XVI zum Lacton XVII bewies den angegebenen Verlauf dieser Reaktionen.

Wir entschlossen uns nun, die wegen der hohen Ausbeute interessante, oben erwähnte «symmetrische» Öffnung der 18,20-Äther mit Essigsäureanhydrid und Bortrifluorid¹⁶⁾ näher zu untersuchen. Diese Spaltung verlief im allgemeinen nur bei Verbindungen ohne freie oder geschützte Δ^4 -3-Keto-Gruppierung sauber¹⁸⁾, z. B. beim 3 α ,11 α -Diacetoxy-äther VIIIb und beim 3,11-Diketo-äther X (s. Formelschema 3). Aus VIIIb¹⁹⁾ entstand das 3 α ,11 α ,18,20 α -Tetraacetat XXb, das sich zum freien

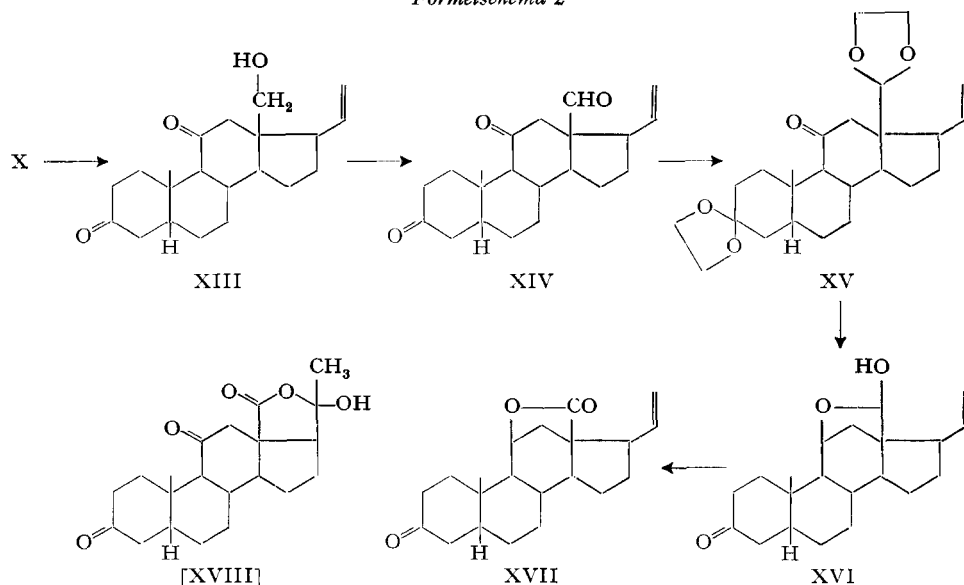
¹⁶⁾ B. KAMBER, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **43**, 347 (1960).

¹⁷⁾ Über eine völlig einheitlich verlaufende «asymmetrische» Ätherspaltung soll später berichtet werden.

¹⁸⁾ Immerhin gelang es, aus dem Δ^4 -3-Keton XII durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Bortrifluorid und anschliessende Verseifung das ungesättigte Triol XIX b herzustellen.

¹⁹⁾ Präparativ war es vorteilhafter, das rohe Gemisch der Bleitetraacetat-Cyclisierung mit Bortrifluorid-Essigsäureanhydrid zu behandeln und das Tetraacetat von den übrigen Produkten abzutrennen.

Formelschema 2



Tetrol XXa verseifen liess, und aus X nach anschliessender Verseifung das 3,11-Diketo-18,20 α -diol XIXa.

Da die Oxydation der primären 18- und der sekundären 20-Carbinolgruppe einerseits eine Carbonsäure, andererseits aber eine Ketogruppe liefern sollte, schien eine Unterscheidung der beiden Hydroxylgruppen auch durch oxydative Abwandlung möglich. Zwar lässt sich die Oxydation der 18-Hydroxylgruppe z. B. mit Pyridin-Chromsäure auch partiell, d. h. nur bis zur Aldehydstufe durchführen²⁰⁾, wie dies z. B. bei der Dehydrierung des 18-Ols XIII zum Aldehyd XIV beobachtet worden war. Für die weiteren Umwandlungen wäre aber wiederum die selektive Einführung oder Spaltung von Schutzgruppen notwendig, die bei ähnlich gebauten 18,20-Dioxopregnanen zu unerwarteten Resultaten geführt haben²⁰⁾.

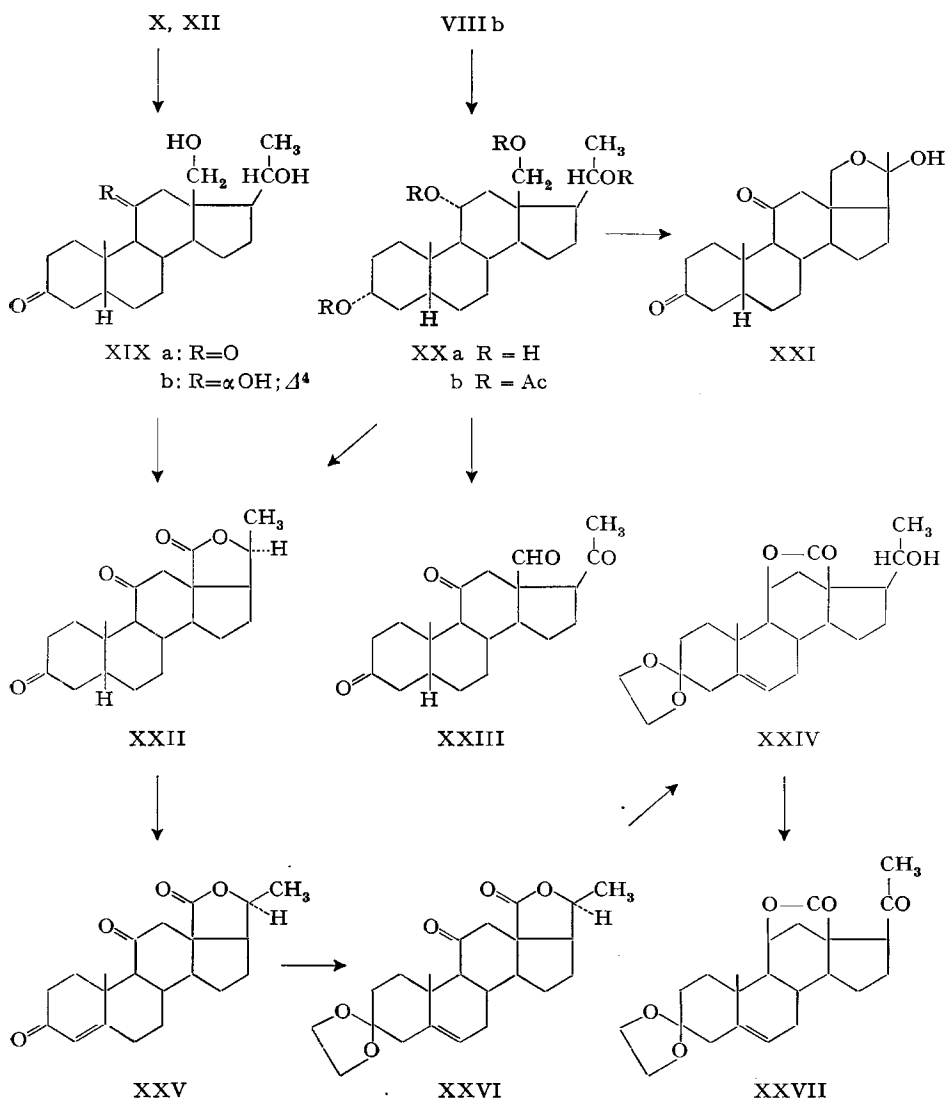
Interessanter schien die vollständige Oxydation von Verbindung XIXa und XXa, da in der erwarteten 3,11,20-Trioxo-18-säure die drei Ketogruppen leicht unterscheidbar sein sollten: das reaktive 3-Keton, das sterisch gehinderte 11-Keton und das mit der 18-Säure als Hemiketal-lacton (Pseudosäure)²¹⁾ verbundene 20-Keton (XVIII, Formelschema 2). Es zeigte sich nun aber, dass auch unter verschiedenen Bedingungen eine einheitliche Oxydation von 18,20 α -Dihydroxypregnanen nicht möglich ist, und dass insbesondere die erwartete Pseudosäure XVIII im Oxydationsprodukt nicht oder nur in sehr untergeordneter Menge enthalten ist²²⁾. Als Hauptprodukt

²⁰⁾ J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, unveröffentlichte Versuche.

²¹⁾ Die ebenfalls mögliche Pseudosäuren-Bildung mit dem 11-Keton scheint weit weniger wahrscheinlich. 18-Hydroxy-11-ketone liegen nur zu einem kleinen Teil, 18-Hydroxy-20-ketone hingegen praktisch vollständig als Hemiketale vor (vgl. P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 41, 1561 (1958); J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* 42, 2636 (1959); 43, 973 (1960)). Über entsprechende 11-unsubstituierte Pseudosäuren vgl. z. B. *Ann.* 6.

²²⁾ Die französischen Autoren^{6a)} erhielten durch direkte Oxydation der 18,20-Oxyde als Hauptprodukt die Pseudosäure.

Formelschema 3

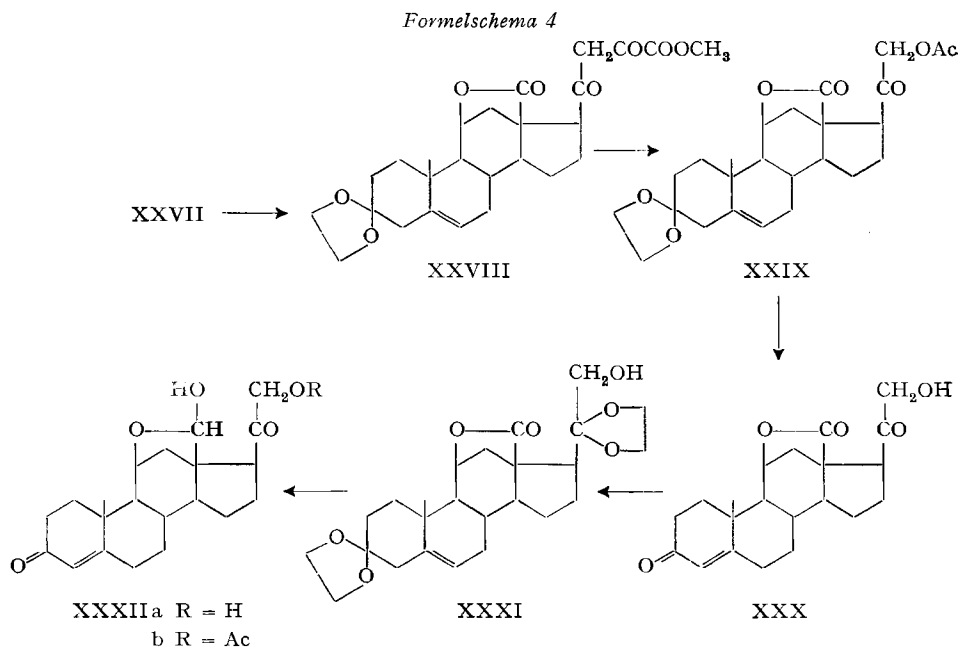


fiel bei der energischen Oxydation von XXa oder XIXa mit Chromsäure stets das Lacton XXII an. Nur in den unter milden Bedingungen entstehenden Oxydationsprodukten von XXa, dem 3,11,18,20-Tetraoxo-5β-pregnan (XXIII) und dem als (20→18)-Hemiketal vorliegenden 3,11,20-Trioxo-18-hydroxy-5β-pregnan (XXI), war auch die 20-Hydroxygruppe angegriffen worden.

Da das Lacton XXII keine 20-Oxofunktion enthält, bereitete nun die Einführung der 4,5-Doppelbindung durch Bromierung und Dehydrobromierung zu XXV keine Schwierigkeiten. Aus sterischen Gründen war anzunehmen, dass nach Reduktion der 11-Ketogruppe zur 11β-Hydroxygruppe die Umlactonisierung des (18→20)-Lactons

zum (18→11)-Lacton ausserordentlich leicht erfolgen würde²³⁾. Zum Schutze der Δ^4 -3-Ketogruppe wurde diese zum Δ^5 -3-Ketal XXVI ketalisiert, worauf man mit Natriumborhydrid²⁴⁾ reduzierte. Dabei zeigte es sich, dass die Umlactonisierung bereits während der Reduktion bzw. während der Aufarbeitung erfolgt. Das Reduktionsprodukt XXIV lieferte nämlich bei der Dehydrierung mit Pyridin-Chromtrioxyd²⁵⁾ das Methylketon XXVII, dessen IR.-Spektrum völlig mit demjenigen der früher^{5a)} beschriebenen racemischen Verbindung übereinstimmte.

Die nachfolgenden Umwandlungen (Formelschema 4) von XXVII, nämlich die Kondensation mit Oxalester zu XXVIII, Jodierung, Spaltung und Austausch mit Kaliumacetat zum Ketolacetat XXIX und saure Verseifung zum freien Ketol XXX, wurden wie bei den entsprechenden racemischen Verbindungen^{5a)} durchgeführt. Nach Ketalisierung (zu XXXI), Reduktion, Acetylierung und Ketalenspaltung mit verdünnt-



²³⁾ Die Stabilität der 11 β ,18-Bindung geht einmal aus der bemerkenswerten Alkalibeständigkeit der (18→11 β)-Lactone (vgl. z. B. ^{5a)}) hervor. Weiter liegen 18-Oxo-11 β -Hydroxy-Verbindungen vollständig als Hemiacetale vor [vgl. die Struktur von Aldosteron (insbesondere sein Protonen-Resonanzspektrum in P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 43, 2066 (1960)) und anderen Verbindungen dieses Typs, P. WIELAND, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 41, 74 (1958)]. Schliesslich gehen sogar 11 β ,18-Dihydroxysteroido sehr leicht in 11 β ,18-Äther über (J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* 42, 2636 (1959)).

²⁴⁾ Die Hydrid-Reduktion verläuft sterisch nicht völlig einheitlich (vgl. R. ANTONUCCI, S. BERNSTEIN, M. HELLER, R. LENHARD, R. LITTELL & J. H. WILLIAMS, *J. org. Chemistry* 18, 70 (1953); B. J. MAGERLEIN & R. H. LEVIN, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 3654 (1953); R. H. LEVIN, B. J. MAGERLEIN, A. V. MCINTOSH JR., A. R. HANZE, G. S. FONKEN, J. L. THOMPSON, A. M. SEARCY, M. A. SCHERI & E. S. GUTSELL, *ibid.* 76, 546 (1954)). Aus der 11 α -Hydroxy-Verbindung entsteht bei der nachfolgenden Oxydation wieder das 11-Keton XXVI.

²⁵⁾ Die Dehydrierung verläuft sehr langsam und manchmal unvollständig. Die Gründe für dieses Verhalten sollen in anderem Zusammenhang in einer späteren Mitteilung diskutiert werden.

ter Essigsäure erhielten wir 21-O-Acetyl-*d*-Aldosteron (XXXIIb), welches mit dem aus natürlichem Aldosteron gewonnenen Acetat identisch war²⁶). Durch vorsichtige alkalische Verseifung entstand schliesslich das freie Aldosteron (XXXIIa).

Damit ist auch dieses wichtige natürliche Nebennierenrinden-Hormon durch Partialsynthese in grösseren Mengen herstellbar²⁷).

Experimenteller Teil²⁸)

3 α ,11 β -Diacetoxy-20-oxo-5 β -pregnan (Ib): 5 g *3 α ,11 β -Dihydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (Ia)*, gelöst in 50 ml Eisessig, wurden mit 10 ml Acetanhydrid und 0,5 g *p*-Toluolsulfonsäure über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wurde das Gemisch auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die mit Wasser neutral gewaschenen Ätherauszüge lieferten beim Eindampfen 5,1 g Kristalle, welche in Benzollösung durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd der Akt. II filtriert wurden. Es fielen dabei 4,7 g Kristalle vom Smp. 123–124° an. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus verd. Methanol umkristallisiert und 3 Tage im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. 125–126°; $[\alpha]_D^{25} = +133^\circ$ ($c = 1,3$). IR.-Banden bei 5,80 und 5,88 μ (Schulter) in Chloroform.

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,38 H 9,51%

3 α ,11 β -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 β -pregnan (IV): 10 g der 20-Keto-Verbindung Ib wurden in 200 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 1 g vorhydriertem Platinoxid-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von einem Moläquivalent Wasserstoff kam die Reduktion zum Stillstand. Die vom Katalysator befreite Lösung lieferte nach dem Absaugen des Lösungsmittels an der Wasserstrahl-Vakuumpumpe 10 g eines Rohproduktes, welches aus Methylenchlorid-Heptan in Nadeln vom Smp. 132–133° kristallisierte. Zur Analyse gelangte ein dreimal umgelöstes und 3 Tage bei 90° im Hochvakuum getrocknetes Präparat. $[\alpha]_D^{25} = +56^\circ$ ($c = 1,04$). IR.-Banden bei 2,76 und 5,80 μ in Chloroform.

$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,43 H 9,53%

3 α ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 β -pregnan (Va): 25 g *3 α ,11 α -Diacetoxy-20-oxo-5 β -pregnan (IIb)* wurden in 1000 ml Eisessig nach Zugabe von 2,5 g Platinoxid bei Raumtemperatur und Normaldruck unter Wasserstoff geschüttelt. Nach ca. 2,5 Std. kam die Hydrierung nach Aufnahme von ca. 1 Moläquivalent Wasserstoff zum Stillstand. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand²⁹) in 300 ml Benzol-Hexan-(1:2)-Gemisch gelöst und durch 1 kg Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. Mit 900 ml Benzol-Hexan-(1:2)-Gemisch und 6000 ml Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch wurden die Spuren von Verunreinigungen mit etwas Triacetat Vb eluiert, während mit 3000 ml Essigester die Gesamtmenge des 20-Ols Va abgelöst wurde. Durch Kristallisation des Eindampfrückstands dieser Fraktion aus Äther-Pentan erhielten wir 22,73 g der 20-Ols Va, Smp. 145–151°. Es dürfte neben dem 20 β -Ol auch kleinere Mengen 20 α -Ol enthalten.

Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Äther-Pentan umkristallisiert. Smp. 155–156°; $[\alpha]_D^{27} = -5,2^\circ$ ($c = 0,968$). IR.-Banden u. a. bei 2,76 μ (Hydroxyl); 5,78 μ (Acetate); 8,10 und 9,77 μ .

$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,26 H 9,47%

²⁶) Die letzten Stufen (XXX \rightarrow XXXII) sind in kleinem Maßstab schon früher durchgeführt worden: J. VON EUW, R. NEHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 38, 1423 (1955).

²⁷) Im Laufe unserer weiteren Untersuchungen konnte die Synthese modifiziert und wesentlich verbessert und vereinfacht werden; darüber wird später berichtet werden.

²⁸) Die Smp. sind unter dem Mikroskop oder im Flüssigkeitsbad bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER double-beam-Instrument, Mod. 21, aufgenommen; wenn nicht anders angegeben, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Für die UV.-Spektren wurden Feinsprit-Lösungen verwendet. Die Drehungen sind, wenn nicht anders vermerkt, in Chloroform aufgenommen.

²⁹) Das Hydrierungsprodukt enthält manchmal bis 5% des schwerlöslichen Triacetats Vb. Das 20-Ol kann nach Abtrennen des Triacetats und nach Animpfen auch durch direkte Kristallisation gewonnen werden.

3 α ,11 β -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIb) und *3 α ,11 β -Dihydroxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIa)*: Eine Suspension von 5 g Calciumcarbonat (MERCK) und 25 g Bleitetraacetat in 300 ml abs. Methylcyclohexan wurde ca. 20 Min. bei ständigem Rühren unter Rückfluss gekocht, bis die anfänglich auftretende gelblich-braune Farbe völlig verschwunden war. Anschliessend wurde in der Siedehitze eine Suspension von 5 g *3 α ,11 β -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 β -pregnan (IV)* in 20 ml Methylcyclohexan in einem Guss zugegeben und das Gemisch 7 Std. unter Rühren am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Erkalten wurden die unlöslichen Anteile abgenutscht, der feste Rückstand hintereinander mit Äther und Wasser gewaschen und die vereinigten Waschflüssigkeiten mit dem Filtrat vereinigt. Die mit Äther verdünnte organische Phase wusch man hintereinander mit Wasser, Kaliumjodid- und Thiosulfat-Lösung. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 5,4 g eines Rohproduktes, welches in Petroläther-Benzol-(4:1)-Gemisch gelöst und über die 20fache Menge Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert wurde. Das erhaltene Eluat – 2,55 g des amorphen *3 α ,11 β -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnans (VIIb)* – wurde zwecks Hydrolyse der Acetatreste in 50 ml abs. Dioxan gelöst und mit 2,5 g Lithiumaluminiumhydrid 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 2,1 g eines kristallinen Produktes, dessen Smp. nach einmaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol konstant bei 223–224° lag (830 mg). Zur Analyse wurde eine Probe bei 200° im Hochvakuum sublimiert: $[\alpha]_D^{25} = +41^\circ$ ($c = 1,0$, in 10 Tropfen Methanol gelöst und mit Chloroform auf 1 ml verdünnt). Im IR.-Spektrum u. a. eine breite Bande bei 2,94–3,03 μ (in Nujol).

$C_{21}H_{34}O_3$ (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 75,46 H 10,28%

3 α ,11 α -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIb): 1,25 g *3 α ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 β -pregnan (Va)*, 1 g trockenes Calciumcarbonat und 4 g Bleitetraacetat wurden mit 100 ml trockenem Methylcyclohexan übergossen. Die Suspension kochte man unter Rühren 3 Std. am Rückflusskühler, dann wurde abgekühlt, von den unlöslichen Salzen abgenutscht und der Filtrückstand mit Essigester nachgewaschen. Dann schüttelte man das klare Filtrat mit einer wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser aus, trocknete die organische Lösung und dampfte im Vakuum ein. Das so erhaltene Reaktionsgemisch (1,44 g) wurde an 50 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Aus den Pentan-Benzol-(7:3)- und aus den Benzol-Fractionen liessen sich durch Umkristallisieren aus Äther-Pentan-Gemisch 610 mg reines *3 α ,11 α -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIb)* als Nadeln vom Smp. 160–164° gewinnen. Im IR.-Spektrum sind Banden u. a. bei 5,76 (stark); 7,26; 7,33; 8,10 und 9,75 μ vorhanden. $[\alpha]_D^{26} = +19,3^\circ$ ($c = 0,931$ in Feinsprit).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,65 H 9,10%

3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (VIb): 2 g Calciumcarbonat und 6 g Bleitetraacetat wurden in 200 ml Methylcyclohexan suspendiert und unter Rühren 14 Std. auf 100° erwärmt. Nach erfolgter Zugabe von 1,85 g 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (III) wurde das Reaktionsgemisch 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit fügte man weitere 4,0 g Bleitetraacetat zu und kochte unter Rühren nochmals 24 Std. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, mit Essigester nachgewaschen, das Filtrat mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Man isolierte 2,9 g eines aromatisch riechenden und nach längerer Zeit kristallisierenden Öls. Dieses wurde an 150 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Neben 105 mg einer bei 159–161° schmelzenden, mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierten Verbindung wurden mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch 950 mg 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (VIb) erhalten. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther isolierte man 735 mg des reinen Präparates: Smp. 171–174°; $[\alpha]_D^{25} = -35,6^\circ$ ($c = 1,015$).

$C_{25}H_{36}O_5$ (416,5) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,14 H 8,71%

Aus der Mutterlauge konnten noch weitere 115 mg eines etwas unreineren Produktes gewonnen werden.

3-Äthylendioxy-11 α -hydroxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (VIa): Eine Lösung von 730 mg 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (VIb) in 20 ml Methanol versetzte man mit 500 mg Kaliumhydroxyd, gelöst in 6 ml Wasser, und kochte die erhaltene homogene, klare Mischung 1,5 Std. am Rückflusskühler. Die leicht gelbe Lösung wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und langsam abgekühlt. Das Verseifungsprodukt kristallisierte in feinen Nadeln aus; es wurde

abfiltriert, gewaschen, getrocknet und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Es resultierten 515 mg 3-Äthylendioxy-11 α -hydroxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (VIa) vom Smp. 197–199°. Aus den Mutterlaugen wurden weitere 45 mg der gleichen Verbindung erhalten. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Absorptionsbanden bei 2,76; 2,87; 6,90; 7,28; 7,33; 8,35; 9,00; 9,15; 9,93; 10,52 und 11,10 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = -41,6^\circ$ ($c = 0,992$).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,44 H 8,91%

3-Äthylendioxy-11-oxo-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (IXa): Zu einer Lösung von 450 mg 3-Äthylendioxy-11 α -hydroxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (VIa) in 15 ml Pyridin wurden 450 mg Chromtrioxyd, gelöst in 0,5 ml Wasser und 15 ml Pyridin, zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die dunkelbraune Lösung versetzte man mit 10 ml Methylalkohol und 350 ml Wasser, filtrierte nach kurzem Stehen vom ausgefallenen Niederschlag ab, wusch den Filtrerrückstand gründlich mit Wasser, trocknete diesen und extrahierte anschliessend dreimal mit warmem Methylenchlorid. So wurden 217 mg eines leicht gefärbten Produktes erhalten. Nach einmaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man 177 mg 3-Äthylendioxy-11-oxo-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (IXa) vom Smp. 205–208°. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten neben der der Carbonylgruppe entsprechenden Bande bei 5,90 μ u. a. Absorptionsbanden bei 7,26; 7,35; 8,31; 9,02; 9,10; 9,38; 10,53; 11,55 und 12,26 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = -7,7^\circ$ ($c = 0,943$).

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,22 H 8,65%

3,11-Dioxo-18,20 β -oxido- Δ^4 -pregnen (IXb): 247 mg 3-Äthylendioxy-11-oxo-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (IXa) wurden in 10 ml Aceton gelöst, mit 30 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 17 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann verdünnte man das Reaktionsgemisch mit Wasser, filtrierte den kristallinen Niederschlag ab, sättigte das Filtrat mit Natriumchlorid und arbeitete mit Äther wie üblich auf. Das erhaltene Produkt (75 mg) wurde mit dem Filtrerrückstand (131 mg) vereinigt und aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisiert. Gewonnen wurden 146 mg 3,11-Dioxo-18,20 β -oxido- Δ^4 -pregnen (IXb) vom Smp. 171–173° neben weiteren 35 mg der gleichen Verbindung vom Smp. 165–168°. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten die erwarteten Absorptionsbanden der gesättigten und ungesättigten Gruppierung bei 5,88, 6,0 und 6,19 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +193,9^\circ$ ($c = 0,909$). Auch nach längerem Trocknen bei 100° fielen die Analysenwerte zu tief aus.

3 α ,11 α -Dihydroxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIa): 150 mg 3 α ,11 α -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIb), gelöst in 6 ml Methanol, versetzte man mit einer Lösung von 150 mg Kaliumhydroxyd in 1 ml Wasser und kochte das erhaltene Gemisch $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad. Nach weiteren $1\frac{1}{2}$ Std. bei 20° wurde die Reaktionslösung mit 20 ml Wasser verdünnt, mit Natriumchlorid gesättigt und mit einem Gemisch von 4 Teilen Äther und 1 Teil Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die mit ges. Natriumchloridlösung gewaschene organische Schicht lieferte nach Trocknen und Eindampfen 128 mg eines schwerlöslichen kristallinen Produktes. Nach einmaliger Umkristallisation aus Aceton-Hexan wurden 72 mg 3 α ,11 α -Dihydroxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIa) vom Smp. 212–215° erhalten. Dieses kann ohne weitere Reinigung für die nachfolgenden Umsetzungen verwendet werden. – Zur Analyse gelangte ein 3mal aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umgelöstes Präparat vom Smp. 214–216°. $[\alpha]_D^{25} = +3,9^\circ$ ($c = 0,956$ in Chloroform-Alkohol-(4:1)).

$C_{21}H_{34}O_3$ (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 75,11 H 10,03%

3 α -Hydroxy-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIc): 281 mg rohes 3 α ,11 α -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIb), gelöst in 27 ml Methanol, wurden nach Zugabe von 48 mg Kaliumcarbonat in 3 ml Wasser 16 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Durch vorsichtiges Eindampfen des Reaktionsgemisches bei 40° im Vakuum auf ca. 10 ml, Verdünnen mit ca. 50 ml Wasser, Aufnehmen in Äther, Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum konnten 258 mg einer kristallinen Verbindung erhalten werden. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Äther-Hexan isolierte man 183 mg reines 3 α -Hydroxy-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIc) vom Smp. 152–154°. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 2,74; 5,85; 8,10 und 9,75 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = -14,4^\circ$ ($c = 0,918$).

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,26 H 9,39%

3-Oxo-11 α -hydroxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (XIa): 60 mg 3 α ,11 α -Dihydroxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIa) wurden unter Erwärmen in einem Gemisch von 8 ml Aceton, 2 ml Methanol und 2 ml Wasser gelöst. Die auf 5° abgekühlte Lösung versetzte man mit 75 mg N-Bromacetamid und liess im Dunkeln bei 5° während 3,5 Std. stehen. Zwecks Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch auf 10 ml 5-proz. Natriumsulfidlösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die neutralgewaschene trockene Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum einen kristallinen Rückstand (51 mg), der nach einmaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Hexan 45 mg 3-Oxo-11 α -hydroxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (XIa) vom Smp. 183–185° lieferte. Der Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial weist eine Depression von ca. 8° auf. $[\alpha]_D^{25} = +1,9^\circ$ ($c = 0,971$).

$C_{21}H_{32}O_3$ (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,96 H 9,55%

3-Oxo-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (XIb). – a) Aus VIIIc: 100 mg 3 α -Hydroxy-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIc) wurden in 6 ml Eisessig gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 1,8 ml einer 1-proz. Lösung von Chromtrioxyd in 90-proz. Essigsäure versetzt. Nach 14 Std. bei 20° erfolgte die Zugabe von 2 ml Methanol und nach einer weiteren Stunde wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur weitgehend im Vakuum eingedampft. Den Rückstand nahm man in Äther auf, wusch die Lösung mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein. Das erhaltene kristalline Produkt (98 mg) wurde in 10 ml Hexan-Benzol-(9:1)-Gemisch gelöst und durch 2 g neutrales Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. Die mit Hexan-Benzol-Gemischen eluierten Fraktionen (91 mg) wiesen einen Smp. von 151–153° auf und wurden durch Umkristallisation aus Äther-Hexan gereinigt. Das so erhaltene 3-Oxo-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (XIb) (85 mg) vom Smp. 155–156° weist im IR.-Spektrum u. a. Absorptionsbanden bei 5,82; 5,87; 8,07; 9,75 und 10,35 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = -4,6^\circ$ ($c = 0,690$).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,62 H 9,32%

b) Aus XIa: 41 mg 3-Oxo-11 α -hydroxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (XIa), gelöst in 0,5 ml Acetanhydrid und 0,5 ml Pyridin, wurden 15 Std. bei 20° stengelassen; die Lösung wurde mit 5 ml Methanol unter Kühlung versetzt, nach $\frac{1}{2}$ Stunde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen. Das durch Eindampfen der neutralgewaschenen, trockenen ätherischen Lösung und nachfolgende Umkristallisation aus Methylenchlorid-Hexan gewonnene 3-Oxo-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (XIb) schmolz bei 155–156° und war mit dem unter a) beschriebenen Präparat in jeder Beziehung identisch.

3-Oxo-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido- Δ^4 -pregnen (XII). – a) Aus VIb: 200 mg des Ketals VIb wurden in 5,0 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 20 mg p-Toluolsulfonsäure über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen. Dann dampfte man die Lösung im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch mit verdünnter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser und dampfte die getrockneten Ätherextrakte ein. Man erhielt 170 mg rohes 3-Oxo-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido- Δ^4 -pregnen (XII), welches in Äther gelöst durch 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert wurde. Aus Petroläther umkristallisiert, schmolz die reine Verbindung bei 126–129°. $[\alpha]_D^{25} = +93^\circ$ ($c = 1,019$).

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,25 H 8,65%

b) Aus XIb: 100 mg 3-Oxo-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (XIb) wurden in 4 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1 Tropfen (ca. 0,01 ml) HBr in Eisessig unter Rühren mit 1,195 ml einer 0,4525 N Lösung von Brom in Eisessig tropfenweise versetzt. Die anschließende Aufarbeitung mit Äther lieferte 122 mg eines nichtkristallisierenden Bromids. Dieses löste man direkt in 5 ml einer 10-proz. Lithiumchlorid-Lösung in Dimethylformamid und erwärmte 3 Std. auf 100°. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Das so erhaltene Rohprodukt (103 mg) (leicht halogenhaltig) wurde in 10 ml eines Gemisches von Hexan-Benzol-(4:1) gelöst und an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Neben einer nicht näher charakterisierten, halogenhaltigen Verbindung mit unscharfem Smp. von 133–135° wurden 31 mg des bei 117,5–119° schmelzenden 3-Oxo-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido- Δ^4 -pregnens (XII) erhalten. Zur Analyse gelangte ein Präparat vom Smp. 124,5–125,5°. Im IR.-Spektrum weist die Verbindung u. a. Banden bei 5,82; 6,04; 6,25; 8,1; 9,15; 9,75; 10,25 und 10,62 μ auf, und ist mit dem oben beschriebenen Produkt in jeder Beziehung identisch.

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,75 H 8,70%

3,11-Dioxo-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (X): Eine Lösung von 300 mg 3 α ,11 β -Dihydroxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIa) in 30 ml Aceton wurde bei 0° unter Rühren mit 3 ml einer KILIANI-Mischung während 30 Min. oxydiert. Nach Zugabe von Methanol wurde das Reaktionsgemisch in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene, neutrale Rohprodukt (300 mg) kristallisierte aus verd. Methanol und zeigte nach dreimaligem Umlösen den konstanten Smp. 164–165°. Das Analysenpräparat wurde 3 Tage bei 70° im Hochvakuum getrocknet; $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ ($c = 0,7$). IR.-Bande bei 5,85 μ in Chloroform.

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,17 H 9,03%

3,11-Dioxo-18-hydroxy- Δ^{20} -5 β -pregnen (XIII): Eine Lösung von 294 mg 3,11-Dioxo-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (X) in 10 ml Acetanhydrid wurde mit 160 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde das erkaltete Gemisch auf Wasser gegossen, in Äther aufgenommen und die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt (378 mg) verseifte man durch einständiges Kochen mit 20 ml 5-proz. methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung. Die übliche Aufarbeitung lieferte 262 mg Kristalle, welche zur weiteren Reinigung an Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden. Mit Benzol liessen sich 25 mg Ausgangsmaterial eluieren. Die mit Benzol-Äther (9:1) erhaltenen Eluate (150 mg) kristallisierten aus Aceton-Heptan, und die reine Verbindung XIII zeigte nach dreimaligem Umkristallisieren den konstanten Smp. 157–158°; $[\alpha]_D^{21} = +43^\circ$ ($c = 0,75$). IR.-Spektrum: Banden bei 2,89; 5,86; 6,10 und 10,91 μ in Nujol.

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,26 H 9,07%

Die Äther-Methanol-(1:1)-Eluate (79 mg) schmolzen bei 202–203° und waren nach Smp., Misch-Smp. und dem IR.-Spektrum mit dem unten beschriebenen 3,11-Dioxo-18,20 α -dihydroxy-5 β -pregnan (XIXa) identisch.

3,11,18-Trioxo- Δ^{20} -5 β -pregnen (XIV): Eine Lösung von 29 mg des 3,11-Dioxo-18-hydroxy- Δ^{20} -5 β -pregnens (XIII) in 2 ml Pyridin wurde zu einer Suspension von 60 mg Chromtrioxyd in 1 ml Pyridin gegeben und 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von wenig Methanol wurde auf Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und die organische Phase mit 2N Natriumhydroxyd-Lösung und mit Wasser gewaschen. Abdampfen des Lösungsmittels gab 33 mg Kristalle, Smp. 198–199° nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Heptan. $[\alpha]_D^{22} = +56^\circ$ ($c = 0,68$). IR.-Spektrum: Banden bei 3,66; 5,83; 6,10 und 10,86 μ in Nujol.

$C_{21}H_{28}O_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,23 H 8,62%

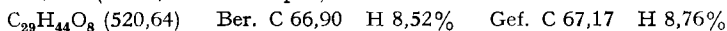
3-Oxo-11 β ,18-oxido-18-hydroxy- Δ^{20} -5 β -pregnen (XVI): 35 mg 3,11,18-Trioxo- Δ^{20} -5 β -pregnen (XIV) wurden in 20 ml abs. Benzol gelöst, die Lösung mit 0,3 ml Äthylenglykol und 10 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 3 Std. unter Rühren am Rückflusskühler gekocht. Nach Zugabe von 3 ml Pyridin lieferte die übliche Aufarbeitung 35 mg eines nicht kristallinen Produktes (wohl das 3,18-Diketal XV), welches ohne weitere Reinigung mit 300 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml abs. Dioxan 1 Std. unter Rückfluss reduziert wurde. Der Überschuss an Reduktionsmittel wurde mit wenig Wasser zerstört, das Gemisch mit soviel 2N Schwefelsäure versetzt, dass eine klare Lösung resultierte, und das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert. Auf diese Weise erhielt man 37 mg eines amorphen Produktes, welches zur vollständigen Hydrolyse der Ketalgruppierungen 30 Min. auf dem Wasserbade mit 10 ml 50-proz. Essigsäure behandelt wurde. Zur Entfernung des Lösungsmittels dampfte man wiederholt unter Zugabe von Benzol im Wasserstrahlvakuum ein und chromatographierte dann den Rückstand an Aluminiumoxyd (Akt. II). Benzol und Benzol-Äther-(9:1) eluierten 14 mg Kristalle (XVI), Smp. 154–155° nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Heptan. $[\alpha]_D^{22} = +53^\circ$ ($c = 1,12$). IR.-Spektrum: Banden bei 2,96; 5,92; 6,10 und 11,10 μ in Nujol.

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,35 H 9,48%

(18 \rightarrow 11)-Lacton der 3-Oxo-11 β -hydroxy- Δ^{20} -5 β -pregnen-18-säure (XVII): 50 mg des Cyclohemiacetals XVI, gelöst in 3 ml Pyridin, wurden zu einer Suspension von 100 mg Chromtrioxyd in 2 ml Pyridin gegeben und 3 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von wenig Methanol und üblicher Aufarbeitung erhielt man 47 mg Kristalle. Diese wurden in Benzollösung über eine kleine Säule Aluminiumoxyd filtriert. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Heptan Smp. 180–184° konstant; $[\alpha]_D^{22} = +68^\circ$ ($c = 0,86$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,68; 5,85; 6,04 (Schulter) und 10,81 μ in Nujol.

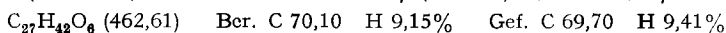
$C_{21}H_{28}O_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,68 H 8,64%

3 α ,11 α ,18,20 α -Tetraacetoxy-5 β -pregnan (XXb). – a) Aus reinem 18,20-Äther VIIIb: 250 mg des reinen 3 α ,11 α -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnans (VIIIb) wurden mit 3 ml Acetanhydrid übergossen, mit 0,1 ml frisch destilliertem Bortrifluorid-Ätherat versetzt, wobei rasch vollständige Lösung eintrat. Nach kurzer Zeit wurde die Lösung mit etwas Eis versetzt und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand löste man in Benzol, filtrierte die Lösung über 3 g Aluminiumoxyd (Akt. II) und dampfte die Benzollösungen wieder im Vakuum ein. Der Rückstand kristallisierte aus Äther-Pentan zu derben, schweren Kristallen vom Smp. 160–162°. Das so erhaltene 3 α ,11 α ,18,20 α -Tetraacetoxy-5 β -pregnan (XXb) zeigte im IR.-Spektrum Banden u. a. bei 5,77; 7,32; 8,12 und 9,75 μ . $[\alpha]_D^{25} = +59^\circ$ ($c = 0,966$ in Feinsprit).



Im Gemisch mit dem fast gleich schmelzenden 3 α ,11 α -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (VIIIb) wurde eine starke Smp.-Depression beobachtet.

b) *Direkt aus der 20-Hydroxy-Verbindung Va:* 5,0 g trockenes Calciumcarbonat und 30 g Bleitetraacetat wurden zunächst unter Wasserausschluss 30 Min. in 300 ml Methylcyclohexan unter Rückfluss gekocht. Dann setzte man eine Suspension von 10,0 g 3 α ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 β -pregnan (Va) in 150 ml Methylcyclohexan zu und spülte mit weiteren 50 ml Lösungsmittel nach. Nach 24-stdg. Kochen unter Rückfluss wurde das Gemisch abgekühlt, abgesaugt, und das Filtrat, nach dem Nachwaschen des Filtrerrückstands mit Essigester, mit Kaliumjodid-Lösung, Thio-sulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die Waschlösungen wurden einmal mit Essigester nachextrahiert und die getrockneten organischen Lösungen im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Äther aufgenommen und filtriert. Dabei blieb oft ein kleiner Teil ungelöst zurück. Es handelte sich um eine kleine Menge des weiter unten beschriebenen hochschmelzenden 3 α ,11 α ,20 β -Triacetoxy-5 β -pregnans (Vb). – Die Ätherlösung wurde wieder eingedampft und der Rückstand in 300 ml Essigsäureanhydrid gelöst, gekühlt, mit 15 ml einer Mischung von 45 ml Essigsäureanhydrid und 15 ml Bortrifluorid-Ätherat versetzt und 20 Min. bei 0° gerührt. Dann setzte man 6,0 g krist. Natriumacetat zu, saugte nach weiteren 30 Min. ab und wusch den Rückstand mit kaltem Äther. Man erhielt ca. 3,9 g eines etwas Natriumacetat enthaltenden kristallisierten Rückstands, der bei 252–256° schmolz. Er stellte das rohe 3 α ,11 α ,20 β -Triacetoxy-5 β -pregnan (Vb) dar. Eine aus Methylchlorid-Äther und Methylchlorid-Hexan umkristallisierte Probe dieser Verbindung sublimierte ab ca. 195° in Nadelchen, Smp. 257–258°; $[\alpha]_D^{25} = +9,5^\circ$ ($c = 1,050$). IR.-Banden u. a. bei 5,78 μ (Acetate); 8,10 und 9,78 μ .



Das Filtrat wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft und der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen, die Lösung wurde mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. – Die Rohprodukte aus zwei derartigen Ansätzen (Total ca. 13 g) wurden an 900 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert, wobei zuerst mit Benzol-Hexan-(1:2)-Gemisch eluiert wurde (15 l). Aus den mit Benzol (12 l) eluierten Fraktionen liessen sich durch Kristallisation aus Äther-Pentan insgesamt 5,099 g rohes Tetraacetat XXb isolieren, welches nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan bei 155–157° schmolz.

3 α ,11 α ,18,20 α -Tetrahydroxy-5 β -pregnan (XXa): 8,0 g Kaliumhydroxyd wurden in 400 ml Methanol gelöst; nach Zugabe von 8,29 g Tetraacetat XXb wurde die Lösung 4 Std. unter Stickstoff bei 60° gerührt, wobei sie bald klar wurde. Dann setzte man 10,0 ml Eisessig zu, dampfte im Wasserstrahlvakuum bis fast zur Trockne ein und nahm den Rückstand in 400 ml eines Chloroform-Alkohol-(3:1)-Gemisches auf. Die Lösung wurde mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen und die Waschlösung mit Chloroform-Alkohol nachextrahiert. Aus der getrockneten organischen Lösung erhielt man beim Eindampfen einen kristallisierten Rückstand, aus dem nach Kohlebehandlung und Kristallisation aus Methanol-Äther 4,876 g reines Tetrol XXa vom Smp. 210–215° gewonnen wurden. $[\alpha]_D^{25} = +40,9^\circ$ ($c = 0,997$ in Feinsprit).



3,11-Dioxo-18,20 α -dihydroxy-5 β -pregnan (XIXa): Eine Lösung von 150 mg 3,11-Dioxo-18,20 β -oxido-5 β -pregnan (X) in 10 ml Acetanhydrid wurde mit 10 Tropfen Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt und 30 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wurde das Gemisch auf Wasser gegossen, in Äther aufgenommen und die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Beim Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 195 mg eines braungefärbten Roh-

produktes, welches man zwecks Verseifung mit 15 ml 5-proz. methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung 1 Std. unter Rückfluss erhitze. Die normale Aufarbeitung lieferte 130 mg eines Produktes, welches an Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Äther-(3:1)-Gemisch eluierten Fraktionen (59 mg) wurden aus Aceton-Heptan umkristallisiert und zeigten dann den Smp. 205–206°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 180° im Hochvakuum sublimiert; $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$ ($c = 0,80$). IR.-Banden bei 2,76; 2,86; 3,04–3,13 und 5,85 μ in Nujol.

$C_{21}H_{32}O_4$ (348,47) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 71,83 H 9,68%

3-Oxo-11 α ,18,20 α -trihydroxy- Δ^4 -pregnen (XIXb): 120 mg XII wurden in 2 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Die Lösung versetzte man mit 0,08 ml Bortrifluorid-Äther-Komplex und liess sie 10 Min. bei 20° stehen. Hierauf gab man Eis und etwas Äthanol zu, liess wiederum 10 Min. stehen und dampfte im Vakuum ein. Den Rückstand nahm man in Äther auf, wusch die Äther-Lösung mit verd. Sodalösung und Wasser und dampfte die getrocknete organische Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von 100 mg Kaliumhydroxyd in 20 ml Methanol versetzt. Die Lösung kochte man 45 Min. am Rückfluss und engte sie nach Wasserzusatz im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Lösung wusch man mit verd. Sodalösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein. Beim Umlösen aus Methanol-Aceton-Gemisch erhielt man 41 mg des Triols XIXb vom Smp. 272–280°. Im IR.-Spektrum (in Nujol) zeigte es Banden u. a. bei 2,97 μ und 3,10 μ (Hydroxyl); 6,0 μ und 6,21 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{32}O_4$ (348,46) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 71,90 H 9,22%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3,11-Dioxo-20 α -hydroxy-5 β -pregnan-18-säure (XXI). – a) Aus XXa mit Pyridin-Chromtrioxyd: In eine Mischung von 500 mg Chromtrioxyd und 10 ml Pyridin gaben wir unter Rühren und Eiskühlung 250 mg des Tetrals XXa und liessen 15½ Std. bei Zimmertemperatur rühren. Dann wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Benzol extrahiert, wobei zur Abtrennung ungelöster Anteile durch Celit filtriert werden musste. Anschließend extrahierten wir die organischen Lösungen zweimal mit Wasser, zweimal mit 2N Sodalösung und zweimal mit Wasser. Den Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen lösten wir in Xylol, dampften wieder im Wasserstrahlvakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal mit Benzol. Bei der Chromatographie an 12,5 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, wurde mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch 8,5 mg des Lactons XXII eluiert, das nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 213,5–215° schmolz; $[\alpha]_D^{25} = +1^\circ$ ($c = 1,168$). Im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 5,65 μ (γ -Lacton) und 5,81 μ (3-Keton + 11-Keton).

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,09 H 8,40%

In den spätern Benzol-Essigester-(4:1)-Fraktionen befanden sich 55 mg einer Verbindung, der vermutlich die *Formel XXI* zukommt. Nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther, Smp. 192,5–195,5°. Im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 2,75 + 2,91 μ (Hydroxyl) und 5,82 μ (3-Keton + 11-Keton). Den mit Benzol-Essigester-(7:3)-Gemisch eluierten Kristallen (9,5 mg vom Smp. 246–252°) dürfte vermutlich die *Formel XXIII* zukommen. Im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 3,61 μ (Aldehyd) und 5,82 μ mit Inflexion bei 5,78 μ (3,11- und 20-Keton + Aldehyd).

b) Aus XXa mit Chromtrioxyd in Eisessig: Zu einer Lösung von 4,59 g des Tetrals XXa in 300 ml Eisessig gaben wir unter Kühlung mit Eiswasser und Rühren eine Lösung von 4,9 g Chromtrioxyd in 10 ml Wasser und 140 ml Eisessig mit einer solchen Geschwindigkeit, dass die Innentemperatur von 16° nicht überschritten wurde. Nach 17½-stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wurde mit einer Lösung von 3 g Natriumsulfit in 50 ml Wasser versetzt und bei einer Badtemperatur von 40° im Wasserstrahlvakuum auf 100 ml eingedampft. Dann verdünnten wir mit 400 ml 6-proz. Kochsalzlösung, extrahierten viermal mit 300 ml Methylenchlorid und wuschen die organischen Lösungen noch zweimal mit 400 ml 6-proz. Kochsalzlösung. Der Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften Methylenchloridlösungen wurde in 50 ml Benzol gelöst und an 250 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, chromatographiert. Aus den mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir nach Umlösen aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch 1,45 g des unter a) beschriebenen Lactons XXII.

c) Aus XIXa: Eine Lösung von 70 mg 3,11-Dioxo-18,20 α -dihydroxy-5 β -pregnan (XIXa) in 10 ml Aceton wurde während 30 Min. bei 0° mit 1 ml KILIANI-Lösung behandelt. Nach Zugabe von wenig Methanol wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet, wobei man 57 mg eines Neutralteiles erhielt, welcher beim Bespritzen mit Methanol kristallisierte. Die Kristalle wurden in Benzol-

lösung durch eine kleine Säule Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert und schmolzen nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Heptan konstant bei 211–212°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 180° im Hochvakuum sublimiert; $[\alpha]_D^{25} = -0,5^\circ$ ($c = 0,9$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,65 und 5,81 μ in Nujol.

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 72,88 H 8,01%

(18→20)-Lacton der 3,11-Dioxo-20 α -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXV): Eine Lösung von 1,45 g des Lactons XXII in 45 ml Eisessig wurde mit 1,7 ml einer 0,1N Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig und dann unter Rühren innert 10 Min. mit 12 ml einer 0,735N Lösung von Brom in Eisessig, welche 386 mg Natriumacetat enthielt, versetzt. Anschliessend verdünnten wir mit 250 ml Wasser, extrahierten dreimal mit Methylchlorid und wuschen die organischen Lösungen einmal mit 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 100 ml Wasser. Der Rückstand der getrockneten und bei einer Badtemperatur von 35° im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen wurde mit 10 ml Dimethylformamid zu einer während 45 Min. unter Rühren im Stickstoffstrom auf 100° erwärmten und dann abgekühlten Mischung von 1,5 g trockenem Lithiumchlorid, 1,5 g Lithiumcarbonat und 30 ml Dimethylformamid gegeben. Nach 2-stdg. Erwärmen unter Rühren im Stickstoffstrom auf 100° und Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur gossen wir auf 150 ml Wasser und 3 ml Eisessig und extrahierten dreimal mit 130 ml Methylchlorid. Die Methylchloridextrakte wurden zweimal mit 150 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Zur Entfernung von Dimethylformamid wurde in Xylol gelöst, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch einmal mit Xylol und einmal mit Benzol wiederholt. Den Rückstand chromatographierten wir an 75 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser. Durch Umlösen der mit Benzol-Essigester-(9:1)- und -(4:1)-Gemischen erhaltenen kristallinen Fraktionen aus einem Methylchlorid-Äther-Gemisch erhielten wir 630 mg des ungesättigten Lactons XXV. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylchlorid-Äther umkristallisiert, bei 200° im Hochvakuum sublimiert und erneut umkristallisiert. Smp. 257°. $\epsilon_{239\text{ m}\mu} = 15800$; $[\alpha]_D^{25} = +140^\circ$ ($c = 1,115$). Im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 5,65 μ (γ -Lacton); 5,80 μ (11-Keton) und 5,96 + 6,16 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{26}O_4$ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,56 H 7,74%

(18→20)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11-oxo-20 α -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXVI): 605 mg des Lactons XXV wurden mit einer Lösung von 36 mg p-Toluolsulfonsäure in 60 ml Äthylenglykol versetzt, worauf wir innert 30 Min. im Wasserstrahlvakuum unter Rühren 15 ml Lösungsmittel abdestillierten. Darauf wurde die violett gefärbte Reaktionslösung mit 145 ml Wasser und 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Der Rückstand der zweimal mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen wurde an 25 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, chromatographiert. Die mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen gaben nach Umlösen aus einem Methylchlorid-Äther-Gemisch 390 mg des Ketals XXVI, das nach weiterem Umlösen bei 274–275,5° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = -23,5^\circ$ ($c = 0,935$). Im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 5,66 μ (γ -Lacton); 5,82 μ (11-Keton) und 9,08 μ (Ketal).

$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,59 H 7,80%

(18→11)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXVII): Eine Lösung von 356 mg des Ketals XXVI in 30 ml Tetrahydrofuran, 27 ml Alkohol und 3 ml 1N Natronlauge wurde mit 600 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 49-stdg. Rühren bei 40° versetzten wir mit Eis und Wasser und darauf mit 3 ml Eisessig und extrahierten viermal mit Methylchlorid. Die organischen Lösungen wurden einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den kristallinen Rückstand, welcher aus rohem (18→11)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 β ,20 α -dihydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXIV) bestand, gaben wir, gelöst in 5 ml Pyridin, unter Eiskühlung und Rühren zu 300 mg Chromtrioxyd in 15 ml Pyridin unter zweimaligem Nachspülen mit je 5 ml Pyridin. Nach 3tägigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde mit verdünnter Kochsalzlösung versetzt und dreimal mit Benzol extrahiert, wobei zur Abtrennung ungelöster Anteile durch Celit filtriert werden musste. Die organischen Lösungen schüttelten wir noch zweimal mit verdünnter Kochsalzlösung aus, trockneten sie und dampften im Wasserstrahlvakuum ein. Dann wurde in Benzol gelöst, wieder im Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch einmal wiederholt. Den so erhaltenen kristallinen Rückstand chromatographierten wir an 18 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser. Aus den mit Benzol-Essig-

ester-(9:1)-Gemisch eluierten kristallinen Fraktionen wurden durch Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 215 mg des Lactons XXVII vom Smp. 234–236° erhalten. Sein IR.-Spektrum war identisch mit dem des früher^{5a)} beschriebenen (18→11)-Lactons der *d,l*-3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXVII). Zur Analyse wurde aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Smp. 239,5–240,5°; $[\alpha]_D^{25} = +1^\circ$ ($c = 1,14$).

$C_{23}H_{30}O_6$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,29 H 7,79%

Die folgenden Verbindungen wurden gemäß den Vorschriften für die entsprechenden Racemate^{5a)} hergestellt:

(18→11)-Lacton des 3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure-21-oxalosäuremethylesters (XXVIII): Smp. 207–208° nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther. $\epsilon_{286\text{ m}\mu} = 9900$; $[\alpha]_D^{27} = +57^\circ$ ($c = 1,038$). IR.-Spektrum identisch mit dem des racemischen Oxaloesters^{5a)}.

(18→11)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXIX): Aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Smp. 237,5–239,5°; $[\alpha]_D^{26} = -33^\circ$ ($c = 1,026$). IR.-Spektrum identisch mit dem der racemischen Verbindung^{5a)}.

$C_{25}H_{32}O_7$ (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef. C 67,44 H 7,11%

(18→11)-Lacton der 3,20-Dioxo-11 β ,21-dihydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXX)³⁰⁾: Smp. 216,5–225° nach Umlösen aus Methylenchlorid-Aceton. $\epsilon_{238\text{ m}\mu} = 17450$; $[\alpha]_D^{27} = +177^\circ$ ($c = 0,937$). IR.-Spektrum wie in ^{5a)} angegeben.

(18→11) Lacton der 3,20-(Bis-äthylendioxy)-11 β ,21-dihydroxy- Δ^6 -pregnen-18-säure (XXXI)²⁶⁾: Smp. 253–256° nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther. $[\alpha]_D^{24} = -10^\circ$ ($c = 1,021$). Im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 2,78 μ (Hydroxyl); 5,64 μ (γ -Lacton) und 9,10 μ (Ketal).

$C_{25}H_{34}O_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,18 H 7,63%

21-O-Acetyl-aldosteron (XXXIIb): Aus Methylenchlorid-Benzol umkristallisiert, Smp. 192–195°. $\epsilon_{240\text{ m}\mu} = 17500$; $[\alpha]_D^{26} = +133^\circ$ ($c = 0,976$).

$C_{23}H_{30}O_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,38 H 7,20%

Aldosteron (XXXIIa): Der Smp. war, wie früher³¹⁾ angegeben, unscharf und je nach Kristallisation verschieden. $\epsilon_{240\text{ m}\mu} = 17200$; $[\alpha]_D^{25} = +142^\circ$ ($c = 1,066$ in Aceton).

$C_{21}H_{28}O_5, H_2O$ (378,45) Ber. C 66,64 H 7,99% Gef. C 66,38 H 7,97%

Die Analysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (Leitung Dr. W. PADOWETZ) und der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden im physikalischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (Leitung Dr. E. GANZ) und von Fr. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER, Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, aufgenommen.

SUMMARY

The partial synthesis of aldosterone from readily available steroidal starting materials is described.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT
Basel, Pharmazeutische Abteilung,
und Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

³⁰⁾ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER, & T. REICHSTEIN, *Helv.* 37, 1200 (1954).

³¹⁾ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 37, 1163 (1954).