

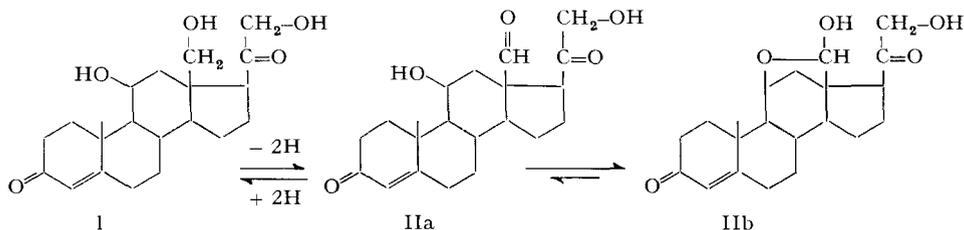
196. Synthese Aldosteron-ähnlicher Corticosteroide¹⁾ *d,l*-18-Hydroxycorticosteron und *d,l*-18-Desoxyaldosteron²⁾

Über Steroide, 181. Mitteilung³⁾

von J. Schmidlin und A. Wettstein

(19. VIII. 61)

Unter den nächsten Verwandten des Aldosterons (II a, b) dürfte das 18-Hydroxycorticosteron (I) von besonderer biogenetischer Bedeutung sein⁴⁾. Eine erste experimentelle Stütze für diese Hypothese bildete das aus Nebennieren-Extrakten isolierte⁵⁾ und als Seitenketten-Abbauprodukt von I aufzufassende Lacton XV⁶⁾. Inzwischen ist die Bildung von 18-Hydroxycorticosteron (I), einerseits aus radioaktiv signiertem Progesteron, andererseits aus endogenen Vorläufern, bei der Inkubation tierischer Nebennieren nachgewiesen worden⁷⁾. Kristallines I konnte aber bei diesen biochemischen Versuchen, der geringen Ausbeute wegen, bisher nicht erhalten werden. Es ist uns dagegen vor einiger Zeit gelungen, diesen interessanten Stoff synthetisch zugänglich zu machen^{2) 4)}, worüber hier ausführlicher berichtet wird.



Ein direkter Weg zum 18-Hydroxycorticosteron schien formal durch Hydrolyse des aus dem Lacton III⁸⁾ mit überschüssigem LiAlH_4 erhaltenen racemischen Triols

- 1) XXI. Mitteilung über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XX. Mitteilung: K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **44**, 1374 (1961).
- 2) Teilweise vorgetragen auf dem Deutsch-Französisch-Schweizerischen Biochemie-Kongress vom 10.–12. Oktober 1960 in Zürich.
- 3) 180. Mitteilung: s. CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **17** (1961), im Druck.
- 4) A. WETTSTEIN, *Proc. IVth Int. Congr. of Biochemistry*, Vol. 4, p. 233 (Pergamon Press, London 1959); A. WETTSTEIN, *Monatsschrift für Kinderheilkunde* **108**, 164 (1960); R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 624, 1171 (1960); R. NEHER, *Folia Endocrinologica* **13**, Fasc. 4bis, p. 55 (1960); A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 329 (1961).
- 5) R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 623 (1960).
- 6) Siehe Formelübersicht.
- 7) S. ULICK & K. KUSH, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 6421 (1960); F. G. PÉRON, *Endocrinology* **69**, 39 (1961), Addendum.
- 8) Die im folgenden beschriebenen Verbindungen stellen durchwegs Racemate dar. Der Übersichtlichkeit wegen sind in den Formelbildern nur die «natürlichen» Enantiomeren wiedergegeben. Über die nämlichen Umsetzungen, ausgehend von optisch aktivem, «natürlichem» III, vgl. eine spätere Mitteilung.

IV⁹⁾ bzw. des daraus leicht zu bereitenden 21-Mono-O-acetylderivates V gegeben. Für die vollständige Hydrolyse der beiden Ketalreste in IV bzw. V genügte in der Tat bereits kurzes Erwärmen mit wässrigen organischen Carbonsäuren, z. B. mit 90-proz. Essigsäure. Ausgehend von einem Gemisch von IV und V¹⁰⁾ bestand das Reaktionsprodukt vorwiegend aus zwei chromatographisch leicht trennbaren Stoffen, welche beide im Gebiet von 240 $m\mu$ absorbierten und die für α -Ketole typischen Reduktionsreaktionen zeigten. In Fig. 1 sind die Infrarot-Absorptionsspektren der beiden Komponenten wiedergegeben. Die Kurve des stärker polaren Stoffes VII von der analytischen Zusammensetzung $C_{21}H_{28}O_4$ zeigt bei 2,86 μ eine konzentrationsunabhängige Hydroxylbande und im Doppelbindungsbereich neben den Banden des α,β -ungesättigten Ketons lediglich eine Ketoncarbonyl-Bande bei 5,84 μ . Charakteristisch für die schwächer polare Komponente VIII von der Bruttoformel $C_{23}H_{30}O_5$ ist das Fehlen einer Hydroxylabsorption, während im Doppelbindungsbereich neben den Banden des konjugierten Ketons die in typischer Weise nach kürzeren Wellenlängen verschobenen Banden einer α -Acetoxyketon-Gruppierung mit Maxima bei 5,71 und 5,77 μ auftreten. Auffallend ist andererseits die grosse Ähnlichkeit der beiden Spektren im längerwelligen Teil des Fingerprintgebietes. Die strukturelle Zuordnung ergab sich schliesslich auf Grund des Befunds, dass sich die hydroxylhaltige, stärker polare Verbindung durch Acetylierung unter Standardbedingungen quantitativ in den hydroxylfreien, schwächer polaren Stoff überführen lässt. Wenn man von unwahrscheinlichen Annahmen absieht, handelt es sich bei der ersten Verbindung somit um

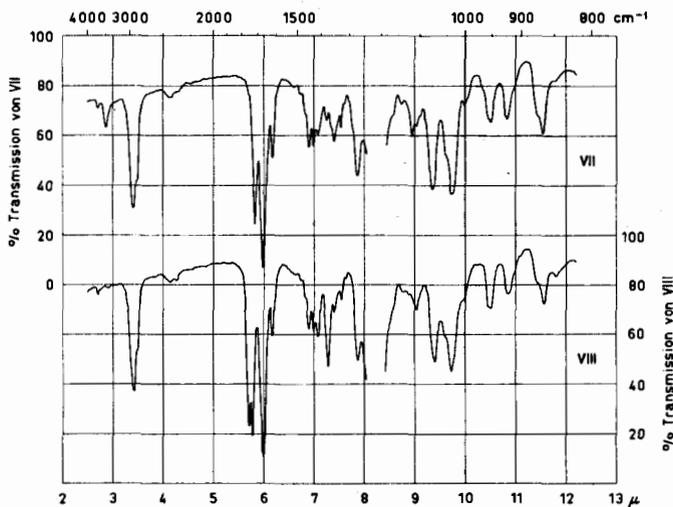


Fig. 1. IR.-Spektren

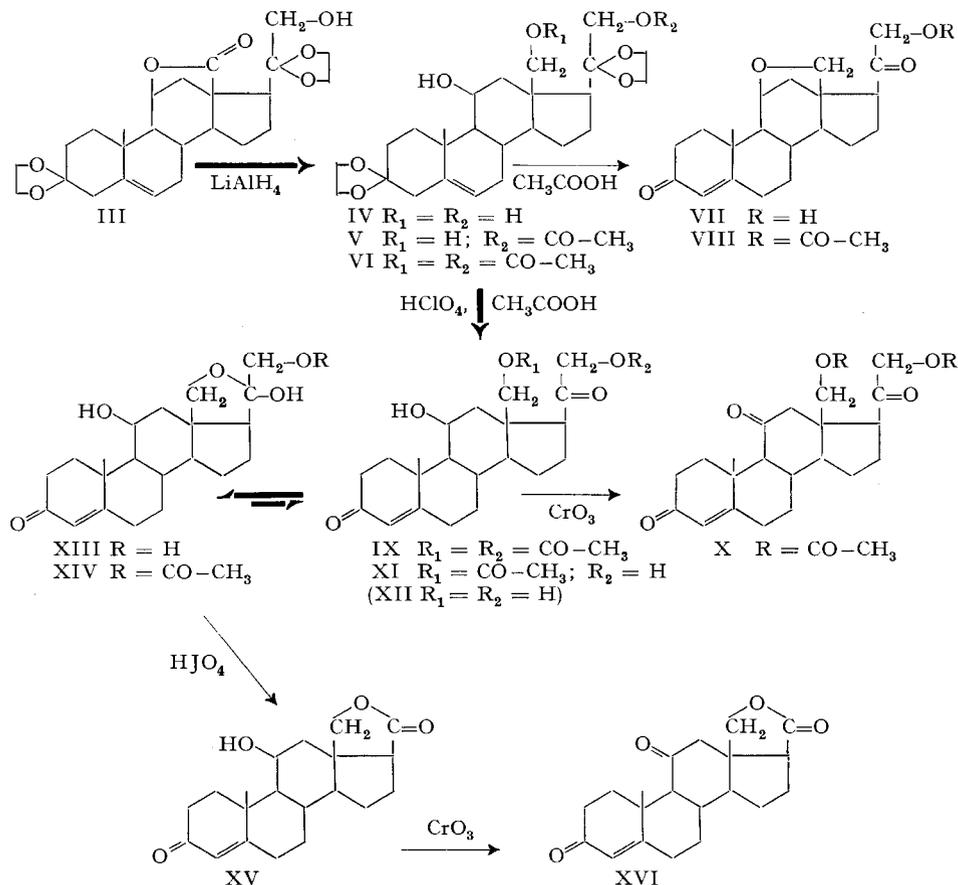
VII = *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18-oxido-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen (*d,l*-18-Desoxyaldosteron), ca. 0,060 M in $CHCl_3$, Schichtdicke 0,2 mm (Mikrozelle).

VIII = *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18-oxido-21-acetoxy- Δ^4 -pregnen (*d,l*-21-O-Acetyl-18-desoxyaldosteron), ca. 0,060 M in $CHCl_3$, Schichtdicke 0,2 mm (Mikrozelle).

⁹⁾ J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* 43, 973 (1960); entsprechende *d*-Verbindung siehe J. VON EUW, R. NEHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 38, 1423 (1955).

¹⁰⁾ Betreffend Reindarstellung des 21-Mono-O-acetylderivats V vgl. eine spätere Mitteilung.

das *d,l*-18-Desoxyaldosteron (*d,l*-11 β ,18-Oxidocortexon) (VII) und bei der zweiten um dessen 21-O-Acetylderivat VIII. Bei der Entketalisierung war also gleichzeitig Wasserabspaltung¹¹⁾ eingetreten.



Am 21-Desoxy-Analogen von IV hatten wir inzwischen die interessante Feststellung gemacht, dass die unerwünschte Anhydrierung zum cyclischen 11 β ,18-Äther unterblieb, wenn man die 18-Hydroxylgruppe vor der Entketalisierung acetylierte¹²⁾. Die Übertragung auf das 11 β ,18,21-Triol-3,20-diketale IV führte zwar zum gewünschten 18,21-Diacetat VI; bei letzterem versagte aber das im Falle der in 18-Stellung unveresterten Verbindungen IV und V erfolgreich verwendete Erhitzen mit wässriger Essigsäure, indem jetzt lediglich die 3-Ketalgruppe gespalten wurde. Auch die Einwirkung der üblichen Mineralsäuren in verschiedenen Medien führte

¹¹⁾ Die glatte intramolekulare Abspaltung von Wasser und Ausbildung eines im Modell verhältnismässig gespannten Tetrahydrofuranringes unter dem Einfluss von wässriger Essigsäure war nicht ohne weiteres vorauszusehen. Die treibende Kraft für den Ringschluss sehen wir in der damit verbundenen Herabsetzung der nichtklassischen Spannung. Zur Diskussion des Reaktionsmechanismus vgl. ¹²⁾.

¹²⁾ J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, Helv. 42, 2636 (1959).

vorerst zu keinem brauchbaren Ergebnis. Eine glatt verlaufende Spaltung des Diketals VI zum Diketon IX gelang dagegen schon bei gewöhnlicher Temperatur mit Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig, einem Reagens von besonders hoher Protonenaktivität. Dass im Hydrolyseprodukt die sekundäre Hydroxylgruppe in 11 β -Stellung noch vorhanden war, liess sich durch Dehydrierung mit Chromtrioxid in Eisessig beweisen, wobei fast quantitativ das bereits früher hergestellte Triketon X¹³⁾ entstand.

Besondere Aufmerksamkeit erforderte die alkalische Verseifung der beiden Acetatreste im Diketon IX. Die Verseifung der 21-Acetoxygruppe bot zwar keinerlei

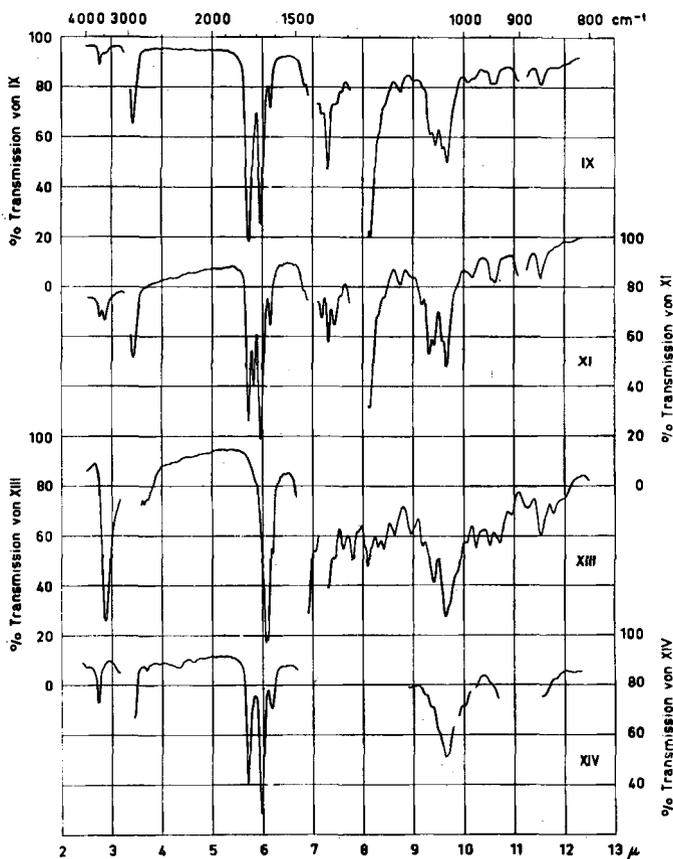


Fig. 2. IR.-Spektren

IX = *d,l*-3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnen, 0,045M in CH₂Cl₂, Schichtdicke 0,2 mm.

XI = *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,21-dihydroxy-18-acetoxy- Δ^4 -pregnen, ca. 0,050M in CH₂Cl₂, Schichtdicke 0,2 mm (Mikrozelle).

XIII = (20 \rightarrow 18)-Cyclohemiketal des *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII), fest in Nujol, Schichtdicke 0,02 mm.

XIV = (20 \rightarrow 18)-Cyclohemiketal des *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18-dihydroxy-21-acetoxy- Δ^4 -pregnens, ca. 0,010M in CH₂Cl₂, Schichtdicke 1,0 mm (Mikrozelle).

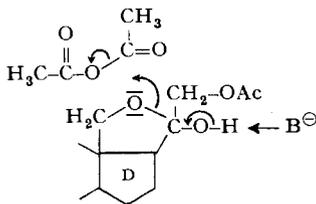
¹³⁾ J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, Helv. 43, 973 (1960).

Schwierigkeiten: Durch Einwirkung von Alkalihydrogencarbonat auf IX entstand praktisch quantitativ das 18-Monoacetat XI, das sich durch Reacetylierung glatt ins Diacetat IX zurückverwandeln liess. Bei der Hydrolyse der relativ schwer verseifbaren, nicht aktivierten 18-ständigen Estergruppe musste aber mit der Möglichkeit einer gleichzeitigen Konfigurationsänderung am Asymmetriezentrum C-17 gerechnet werden. Wir hatten nämlich früher an verwandten 18-oxygenierten 20-Oxo-pregnan-Verbindungen festgestellt, dass in dieser Reihe, im Unterschied zu den entsprechenden 18-unsubstituierten Analogen, die pseudo-axiale 17α -Konfiguration der Seitenkette die thermodynamisch stabilere ist. Nach eingehenden Versuchen gelang die Verseifung schliesslich ohne konfigurative Änderung mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol. Das unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen aus dem 18-Monoacetat XI oder auch direkt aus dem 18,21-Diacetat IX erhaltene Verseifungsprodukt erwies sich in Lösung als aussergewöhnlich instabil, konnte aber trotzdem in kristallisierter, analysenreiner Form gewonnen werden. Beim oxydativen Abbau mit Perjodsäure lieferte es nahezu quantitativ ein Hydroxy- γ -lacton, dem auf Grund der Verbrennungsdaten, des UV.- und des IR.-Absorptionsspektrums eindeutig Formel XV zugeordnet werden muss. Die Dehydrierung von XV mit Chromtrioxid in Eisessig führte denn auch glatt zu dem bereits auf anderem Wege erhaltenen 11-Oxo-Derivat XVI¹²⁾ 13).

Wie das Modell zeigt, kann eine Carboxylgruppe in 17-Stellung nur in der pseudo-äquatorialen β -Konfiguration mit 18-ständigem Hydroxyl den Lactonring schliessen; daher folgt aus der Struktur des Lactons XV – von der sehr unwahrscheinlichen Annahme einer doppelten Inversion abgesehen – die unveränderte 17β -Konfiguration der Seitenkette im Verseifungsprodukt von IX oder XI, entsprechend Formel XII. Wie im Formelschema wiedergegeben, liegt aber das freie *d,l*-18-Hydroxycorticosteron (XII), analog dem früher beschriebenen *d,l*-18-Hydroxy-11-dehydro-corticosteron¹³⁾, ganz überwiegend in der tautomeren Cyclohemiketal-Form XIII vor¹⁴⁾. Zu diesem Schluss führen insbesondere die spektralen Eigenschaften dieses Stoffs und seines 21-Mono-O-acetylderivats XIV im Infrarot (s. Fig. 2): Im Spektrum beider Verbindungen fehlt nämlich die dem isolierten Keton zuzuordnende Bande, wie sie für die «offene» Struktur zu erwarten wäre und beim isomeren 18-Monoacetat XI tatsächlich beobachtet wird. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Leichtigkeit, mit welcher der Hemiketalring durch Acetylierung unter Bildung des «offenen» 18,21-Diacetats IX wieder geöffnet wird¹⁵⁾.

¹⁴⁾ Das Asymmetriezentrum C-20 kann bei derartigen Hemiketalen Anlass zu Stereoisomerie geben. Im Falle der vorliegenden Verbindungen sind die konfigurativen Verhältnisse noch ungeklärt.

¹⁵⁾ Eine plausible Erklärung für den Reaktionsablauf bildet die Annahme, dass der Angriff des Acylierungsmittels am 18-Sauerstoffatom durch Beteiligung der Base im Sinne des folgenden Schemas erleichtert wird:



Im Einklang mit der nachgewiesenen Hemiketalstruktur des 18-Hydroxycorticosterons steht auch seine gegenüber normalen 20,21-Ketolen der Pregnanreihe auffallend langsame Reaktion mit Tetrazoliumsalzen. Wir haben die Formazanbildung im Vergleich zu ausgewählten Typen kolorimetrisch verfolgt und dabei folgendes festgestellt (s. Fig. 3): Cortexon, Corticosteron und Aldosteron (Kurven A, B und C) reduzieren Blau-Tetrazolium mit verschiedenen, aber vergleichbaren Geschwindigkeiten. Um ein Vielfaches langsamer ist dagegen die Formazanbildung (Kurve D) beim (20 → 18)-Cyclohemiketal XIII des *d,l*-18-Hydroxycorticosterons (XII); dies muss wohl so gedeutet werden, dass die cyclische Form mit der offenen im Gleichgewicht steht und der Oxydation der Seitenkette die sehr langsam verlaufende Öffnung des Hemiketalringes vorangeht. Instrukтив ist auch der Reaktionsverlauf beim 18-Monoacetat XI (Kurve E). Das beobachtete Verhalten ist völlig konsistent mit der in parallelen Hydrolyse-Versuchen unter Einwirkung des für die Reduktion notwendigen Alkalis festgestellten, raschen Verseifung des 18-Monoacetats XI zu dem langsam reduzierenden (20 → 18)-Cyclohemiketal XIII: Der zu Beginn verhältnismässig steile Anstieg der Kurve rührt offenbar von dem als freies 20,21-Ketol Blau-Tetrazolium schnell reduzierenden 18-Monoacetat XI her, dessen Konzentration aber durch die nebenher ablaufende Verseifung zu XIII rasch abnimmt.

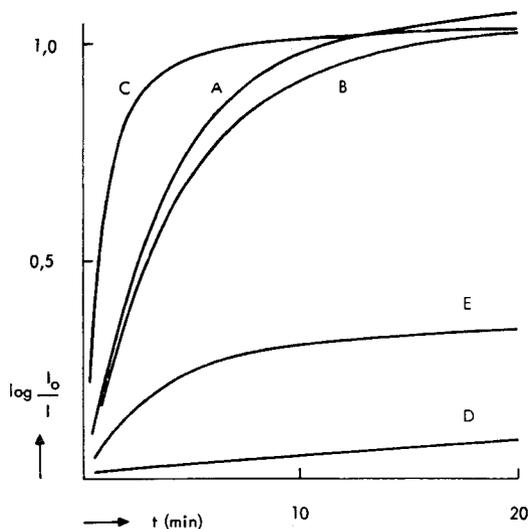


Fig. 3. Formazanbildung (Extinktion als Funktion der Zeit) von:

A = Cortexon, B = Corticosteron, C = Aldosteron,
 D = (20 → 18)-Cyclohemiketal XIII *d,l*-3,20-Dioxo-11 β , des 18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII),
 E = *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,21-dihydroxy-18-acetoxy- Δ^4 -pregnen (XI) bzw. Verseifungsprodukt XIII.
 (Ausführung der Messungen s. experimenteller Teil.)

Experimenteller Teil¹⁶⁾

d,l-3,3',20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^5 -pregnen (VI): 1,116 g (18 → 11 β)-Lacton der *d,l*-3,3',20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,21-dihydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (III) wurden in 37,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 25,3 ml einer 1M Lösung von Lithium-

¹⁶⁾ Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt. Alle IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahlinstrument, Mod. 21, mit NaCl-Prisma aufgenommen.

aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran in der früher beschriebenen Weise¹³⁾ reduziert. Die erhaltenen 1,088 g an rohem *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^5 -pregnen (IV) löste man in 50 ml einer sowohl an Pyridin als auch an Acetanhydrid 1M Mischung in Tetrahydrofuran. Nach 5tägigem Stehen bei Raumtemp. wurde die Lösung zunächst im Wasserstrahlvakuum von der Hauptmenge des Tetrahydrofurans befreit, alsdann unter Verwendung von insgesamt 120 ml Toluol als Schlepptomittel im Ölpumpenvakuum vollständig eingedampft und das in 36 ml Methylenchlorid aufgenommene rohe Acetylierungsprodukt auf 240 Blättern WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 \times 45 cm) im System Formamid/Cyclohexan-Benzol (4:1) chromatographiert. Die Eluierung der mit Hilfe von 50-proz. wässriger Glykolsäure¹⁷⁾ im UV. lokalisierbaren Hauptzone vom Rf-Wert 0,48–0,65 mit insgesamt 1780 ml 20-proz., 520 ml 50-proz. und 260 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und anschließende Extraktion der im Vakuum auf ein Restvolumen von ca. 40 ml eingeeengten wässrigen Tetrahydrofuran-Lösung mit Benzol ergab 465 mg eines gelbstichigen, aus wenig Äther nahezu vollständig kristallisierenden Rückstandes. Durch Kristallisation aus Äther, unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler, wurden erhalten: 308 mg Kristalle vom Smp. 159–162° und 26 mg Kristalle vom Smp. 152,5–159°. Zur weiteren Reinigung löste man die Spitzenfraktion in 3 ml Benzol, filtrierte die Lösung durch eine Säule von 300 mg Aktivkohle und dampfte das vollkommen farblose Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand lieferte nach Umkristallisieren in Methylenchlorid-Äther 216 mg analysenreines *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^5 -pregnen (VI) in farblosen, verwachsenen Prismen vom Smp. 165–166,5°. IR.-Absorption in CH₂Cl₂, Banden u. a. bei 2,77 μ : Hydroxyl; 5,74 μ : Ester (C=O); 8,16 μ : Ester (C–O–C); 9,18 und 9,64 μ : Ketale. Integrationswert für Ester-(C=O) $A = 2,3 \cdot 10^4 \text{ l} \cdot \text{Gramm-Mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$.

C₂₉H₄₂O₉ (534,63) Ber. C 65,15 H 7,92% Gef. C 64,90 H 7,92%

d,l-3,20-Dioxo-11 β ,18-oxido-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen (*d,l*-18-Desoxyaldosteron) (VII) und 21-O-Acetylderivat VIII: 446,5 mg (18 \rightarrow 11 β)-Lacton der *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,21-dihydroxy- Δ^6 -pregnen-18-säure (III) reduzierte man, wie oben angegeben, mit Lithiumaluminiumhydrid und löste das erhaltene rohe *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^5 -pregnen (IV) in 20 ml einer sowohl an Acetanhydrid wie an Pyridin 1M Mischung in Tetrahydrofuran. Nach 16stdg. Stehen bei 20° wurde das Reaktionsgut zunächst an der Wasserstrahlpumpe, dann unter Zusatz von insges. 75 ml Toluol im Ölpumpenvakuum eingedampft und das Rohprodukt durch Aufnehmen in Äther zur Kristallisation gebracht. Der lösungsmittelfreie Rückstand wog 488 mg und bestand, wie die anschließende Hydrolyse zeigte, zur Hauptsache aus einem Gemisch von *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^5 -pregnen (IV) und *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-dihydroxy-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (V)¹⁰⁾.

Zur Entketalisierung wurden 366 mg des erhaltenen Gemisches von IV und V in 7,5 ml 90-proz. Essigsäure gelöst und die Lösung 1 Std. in Stickstoffatmosphäre gekocht. Man kühlte hierauf ab, destillierte die Essigsäure unter Zusetzen von insgesamt 7,5 ml Wasser bis auf einen kleinen Rest ab und zog die Suspension mit Methylenchlorid aus. Die Extrakte wurden mit 0,5N Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und zusammen eingedampft. Man erhielt so ein kristallines Rohprodukt, welches in 10 ml Methylenchlorid gelöst und auf 100 Blättern WHATMAN-Papier Nr. 1 (18,5 \times 45 cm) unter Benützung des Systems Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:2) absteigend chromatographiert wurde. Aus dem «bis unten» gelaufenen Chromatogramm eluierte man nach 16stdg. Trocknen des Papiers bei 40° und ca. 0,1 Torr die beiden Blau-Tetrazolium stark reduzierenden und UV.-absorbierenden Hauptzonen vom Rf-Wert 0,10–0,16 bzw. 0,58–0,66 je mit insgesamt 2 l 20-proz. wässrigem Tetrahydrofuran, engte die Extrakte im Vakuum auf ein Restvolumen von je etwa 50 ml ein und schüttelte die beiden Konzentrate mit Methylenchlorid aus. Die mit wenig Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 80 mg eines kristallinen Rückstandes aus der oberen und 93 mg eines solchen aus der unteren Zone.

Das rohe Eluat aus der oberen Zone löste man in 3 ml Benzol, filtrierte die Lösung unter Nachwaschen mit Benzol durch eine Säule von 80 mg Aktivkohle, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und kristallisierte den Rückstand aus Aceton-Äther um. Es wurden 58 mg reines *d,l*-3,20-Dioxo-

¹⁷⁾ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 40, 1438 (1957), Anm. 27.

11 β ,18-oxido-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen (*d,l*-18-Desoxyaldosteron) (VII) vom Smp. 168–170° erhalten. IR.-Absorption in CHCl_3 s. Fig. 1.

$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,20 H 8,29%

Durch 14stündige Einwirkung von überschüssigem Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin liess sich das Ketol VII bei Raumtemperatur praktisch quantitativ in das aus der unteren Zone (s. folgender Abschnitt) isolierte 21-O-Acetylderivat VIII vom Smp. 142–144°/152–154° überführen.

Das rohe Eluat aus der unteren Zone wurde in 3 ml Benzol gelöst, die Lösung unter Nachwaschen mit Benzol durch eine Säule von 250 mg Aktivkohle filtriert und das farblose Filtrat im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther insgesamt 66 mg Kristalle von VIII, die noch nicht ganz rein waren. Sie wurden daher in 10 ml Benzol gelöst und an einer in Benzol bereiteten Säule von 3 g Silicagel (DAVISON, THRU 200) adsorptiv weiter gereinigt. Als Eluiermittel dienten Benzol-Essigsäureäthylester-Gemische (99:1), (95:5), (75:25) und (50:50), dann reiner Essigester. Die mit (75:25)- und (50:50)-Gemisch abgelösten Fraktionen gaben, aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert, 44,7 mg reines *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18-oxido-21-acetoxy- Δ^4 -pregnen (*d,l*-21-O-Acetyl-18-desoxyaldosteron) (VIII) vom Smp. 142–144°/152–154°. IR.-Absorption in CHCl_3 s. Fig. 1.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,40 H 8,00%

d,l-3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnen (IX) und *d,l*-3,11,20-Trioxo-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnen (X): 107 mg *d,l*-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^5 -pregnen (VI) wurden mit 4 ml einer in bezug auf Perchlorsäure 1M Mischung von Perchlorsäuredihydrat und Eisessig übergossen. Nach 10 Min. Rühren bei Raumtemperatur versetzte man die Lösung, unter Kühlen, mit 5 ml 1M Kaliumacetat in Eisessig und destillierte hierauf die Essigsäure im Ölpumpenvakuum fast vollständig ab. Der Rückstand wurde nach Zugabe von Wasser mit Methylenchlorid ausgezogen, der Extrakt mit eiskaltem 0,5N Natriumhydrogencarbonat und mit 2,5M Natriumchlorid gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Äther kristallisierte das Hydrolyseprodukt zunächst teilweise in kugelligen Aggregaten feiner Nadelchen, die sich aber beim Stehen restlos in die sich gleichzeitig abscheidenden, derben Blöcke umwandelten. Von einer geringen Menge (ca. 3 mg) eines feinkristallinen, hochschmelzenden Nebenproduktes, das nebenbei auskristallisierte, liessen sich die derben Kristalle des Hauptproduktes mechanisch leicht abtrennen und so 74,4 mg *d,l*-3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnen (IX) vom Smp. 182,5–185° isolieren. Durch Lösen dieses Kristallisates in Aceton, Versetzen mit essigsäurefreiem Essigsäureäthylester und Entfernen des Acetons durch Einengen bei 30–35° wurden als Spitzenfraktion 56,3 mg IX in farblosen Rhomben vom Smp. 185,5–188° erhalten. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 s. Fig. 2. Integrationswert für die (C=O)-Bande bei 5,72 μ (Ester + isol. Keton) $A = 3,1 \cdot 10^4 \text{ l} \cdot \text{Gramm-Mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,23 H 7,77%

Zu 4,5 mg *d,l*-3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnen (IX) in 0,2 ml Eisessig gab man im Verlaufe von 1½ Std. 0,3 ml einer bezogen auf Sauerstoff 0,042N Lösung von Chrom(VI)-oxid in Eisessig. Nach 2½ Std. wurde der Ansatz mit 5 μ l Methanol versetzt und nach einer weiteren Stunde an der Ölpumpe bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Man verteilte hierauf den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser, schüttelte die organische Phase nacheinander mit eiskalter 0,5N Schwefelsäure, 0,5N Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser aus, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte ein. Das Rohprodukt kristallisierte aus einem (1:19)-Gemisch von Tetrahydrofuran und Äther. Man erhielt 3,65 mg bei 169–172° schmelzende Kristalle des bereits früher beschriebenen¹³⁾, auf anderem Wege hergestellten *d,l*-3,11,20-Trioxo-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnens (X).

d,l-3,20-Dioxo-11 β ,21-dihydroxy-18-acetoxy- Δ^4 -pregnen (XI): 95,2 mg *d,l*-3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnen (IX) wurden mit 10,6 ml 0,1N Lösung von Kaliumhydrogencarbonat in 80-proz. wässrigem Methanol 1 Std. im Dunkeln geschüttelt, wobei das Ausgangsmaterial vollständig in Lösung ging. Nach insgesamt 8stdg. Einwirkungszeit bei Raumtemperatur neutralisierte man das Alkali durch Zugabe von 8,5 ml 0,1N Essigsäure und engte die Lösung im Vakuum auf ein Restvolumen von ca. 1 ml ein. Der wässrige Rückstand wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Benzol erschöpfend ausgezogen. Die mit wenig 4M Natriumchlorid ge-

waschen und mit Natriumsulfat getrockneten Benzolauzüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum ein kristallines Rohprodukt, das in 4 ml Methylenchlorid gelöst und zur Reinigung auf 40 Blätter WHATMAN-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm; gewaschen mit Chloroform und Methanol) aufgetragen wurde. Nach Auftrennung im Lösungsmittelsystem BL₁ nach BUSH bei 38° eluierte man die UV.-absorbierende Hauptzone vom Rf-Wert 0,25–0,40 mit insgesamt 500 ml Methanol, dampfte den Extrakt in einem 1-l-Kolben bei Raumtemperatur zur Trockne ein und schüttelte den in dünner Schicht anfallenden Rückstand je 6 Min. mit 20 und 10 ml und hierauf noch je 3 Min. mit 4 × 5 ml Benzol aus. Die Benzolauzüge wurden gesammelt, im Vakuum auf ungefähr 10 ml eingengt und alsdann zur Klärung durch eine kleine Wattesäule filtriert. Das blanke Filtrat hinterliess beim Eindampfen im Vakuum einen amorphen Rückstand, der aus wenig Essigsäureäthylester in derben Drusen kristallisierte. Von einer sich gleichzeitig abscheidenden, gewichtsmässig unbedeutenden Menge eines mikrokristallinen, an der Gefässwandung haftenden Nebenprodukts konnte das Hauptprodukt mechanisch gut abgetrennt werden. Man erhielt so insgesamt 42 mg *d*,*l*-3,20-Dioxo-11 β ,21-dihydroxy-18-acetoxy- Δ^4 -pregnen (XI). Das Präparat schmolz nach erneutem Umkristallisieren in Aceton-Essigsäureäthylester bei 99–100,5°; es enthielt Kristall-Lösungsmittel und wurde vor der Verbrennungsanalyse im Hochvakuum bei 135° geschmolzen. IR.-Absorption in CH₂Cl₂ s. Fig. 2.

C₂₂H₃₂O₆ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,22 H 7,94%

Reacetylierung des 18-Monoacetats XI zum 18,21-Diacetat IX: 3,0 mg des im vorigen Absatz beschriebenen *d*,*l*-3,20-Dioxo-11 β ,21-dihydroxy-18-acetoxy- Δ^4 -pregnens (XI) wurden mit 0,075 ml Essigsäureanhydrid und 0,035 ml Pyridin 14 Std. bei 25° acetyliert. Man dampfte hierauf das Reaktionsgemisch unter Zusetzen von insgesamt 0,3 ml Toluol im Hochvakuum ein und entfernte zurückgehaltes Schleppmittel durch wiederholtes Aufnehmen des Rückstandes in Methylenchlorid-Äther und jeweiliges Eindampfen im Vakuum. Das amorphe Rohprodukt kristallisierte aus Tetrahydrofuran-Äther. Man erhielt als erste Fraktion 2,2 mg *d*,*l*-3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnen (IX) vom Smp. 186,5–189° (Misch-Smp. mit dem weiter oben beschriebenen IX ohne Depression; IR.-Absorptionsspektren deckungsgleich) und aus der eingengten Mutterlauge noch 0,75 mg etwas weniger reine Kristalle derselben Verbindung vom Smp. 184,5–188°.

(20→18)-Cyclohemiketal XIII des *d*,*l*-3,20-Dioxo-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII):
 a) *Aus dem 18-Monoacetat XI*: Man übergoss 10,1 mg *d*,*l*-3,20-Dioxo-11 β ,21-dihydroxy-18-acetoxy- Δ^4 -pregnen (XI) in Stickstoffatmosphäre mit 1 ml einer 0,1N Lösung von Kaliumcarbonat in 80-proz. wässrigem Methanol und schüttelte den Ansatz 15 Min. Die entstandene Lösung wurde hierauf in Eis-Wasser-Mischung abgekühlt und nach Zugabe von ca. 5 mg festem Kohlendioxid im Vakuum eingedampft. Nach Zusetzen von 250 mg wasserfreiem Natriumsulfat schüttelte man den Rückstand zunächst mit 2,5 ml und alsdann noch mit 7 × 0,5 ml Tetrahydrofuran aus, filtrierte die Extrakte durch eine kurze Wattesäule und dampfte das blanke Filtrat im Vakuum auf ein Restvolumen von ungefähr 0,1 ml ein. Aus der mit Äther vorsichtig verdünnten Lösung erhielt man 5,35 mg (20→18)-Cyclohemiketal XIII des *d*,*l*-3,20-Dioxo-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII) in farblosen, derben Drusen vom Smp. 163–164°. Die Verbindung veränderte sich in alkoholfreiem Chloroform und in Methylenchlorid zusehends, oft schon im Verlaufe weniger Min., so dass von einer Aufnahme des IR.-Absorptionsspektrums in Lösung abgesehen werden musste (vgl. nächster Abschnitt).

b) *Aus dem 18,21-Diacetat IX*: 22,3 mg *d*,*l*-3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnen (IX) übergoss man mit 2 ml einer 0,1N Lösung von Kaliumcarbonat in 80-proz. wässrigem Methanol und schüttelte das Ganze 20 Min. unter Sauerstoffausschluss bei 20°. Die resultierende blanke Lösung wurde hierauf bei 0–3° mit 2 ml 0,05N Essigsäure versetzt, das Gemisch im Ölpumpenvakuum auf ein Restvolumen von ca. 0,1 ml eingengt und der Rückstand nach Zugabe von 500 mg wasserfreiem Natriumsulfat mit insgesamt 15 ml Chloroform (alkoholhaltig) ausgezogen. Der durch eine kurze Wattesäule filtrierte Extrakt hinterliess beim Eindampfen im Vakuum einen klaren Sirup, der durch Aufnehmen in Aceton und erneutes Eindampfen unter vermindertem Druck von Chloroform befreit wurde. Der noch wenig Aceton enthaltende Rückstand kristallisierte nach vorsichtigem Zugeben von Äther. Man erhielt insgesamt 16,8 mg reines (20→18)-Cyclohemiketal XIII des *d*,*l*-3,20-Dioxo-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII) in

farblosen, derben Drusen, welche sich ab 170°, unter teilweisem Schmelzen, fortschreitend in ein bis 260° nicht schmelzendes Material umwandelten. IR.-Absorption in Nujol s. Fig. 2.

$C_{21}H_{30}O_5$ (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,41 H 8,33%

21-Monoacetat XIV: Eine Lösung von 18,1 mg des Cyclohemiketals XIII des *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII) in 0,41 ml wasserfreiem Pyridin und 0,48 ml Essigsäureanhydrid wurde 1 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man dampfte das Reaktionsgemisch hierauf unter Verwendung von insgesamt 0,9 ml Toluol als Schleppmittel bei 0,2 Torr ein. Das Rohprodukt wurde in 1,75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, durch eine kurze Wattesäule filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand nach Verflüssigen mit wasserfreiem Aceton durch Zusetzen von trockenem Äther zur Kristallisation gebracht. Beim Stehen schieden sich 11,3 mg (20 \rightarrow 18)-Cyclohemiketal des *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18-dihydroxy-21-acetoxy- Δ^4 -pregnens (XIV) in farblosen, verwachsenen Drusen vom Smp. 182–192° ab. Aus der Mutterlauge wurden durch Einengen noch weitere 1,5 mg XIV von derselben Reinheit gewonnen. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 s. Fig. 2.

$C_{23}H_{32}O_6$ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,00 H 7,75%

Rückverwandlung von XIII ins 18,21-Diacetat IX: Eine Lösung von 36,3 mg des Cyclohemiketals XIII des *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII) in 0,82 ml wasserfreiem Pyridin und 0,96 ml Essigsäureanhydrid wurde 2 Std. auf 100° erwärmt. Man dampfte alsdann das Reaktionsgemisch unter Verwendung von Toluol als Schleppmittel bei 0,2 Torr ein, trug das in 3 ml Chloroform gelöste Rohprodukt auf 30 Blätter Formamid-getränktes WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 \times 45 cm; gewaschen mit Chloroform und Methanol) auf und liess mit Benzol als mobiler Phase «bis unten» laufen. Nach 20stdg. Trocknen der Blätter im belüfteten Abzug wurde die UV.-absorbierende Hauptzone vom Rf-Wert 0,45–0,55 ausgeschnitten und mit insgesamt 500 ml 20-proz., 200 ml 50-proz. und 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran eluiert. Ausschütteln der im Vakuum auf ein Restvolumen von 20 ml konzentrierten wässrigen Tetrahydrofuran-auszüge mit Benzol, Waschen des Benzolextraktes mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat, Einengen auf ein Volumen von 10 ml, Filtration durch eine Säule von 100 mg Aktivkohle und Eindampfen im Vakuum ergab einen nahezu farblosen, amorphen Rückstand, der nach Verflüssigen mit Aceton und vorsichtigem Zusetzen von Äther spontan kristallisierte. Man erhielt so 13,1 mg *d,l*-3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^4 -pregnen (IX) in farblosen, verfilzten Nadelchen, die sich beim Einbringen in den auf 160° vorgeheizten KOFLER-Block unter Sintern in flache Oktaeder vom Smp. 182–186° umwandelten. Letztere entsprachen morphologisch der weiter oben beschriebenen, stabileren Modifikation von IX. Der genaue Identitätsnachweis erfolgte auf Grund deckungsgleicher IR.-Absorptionsspektren und gleicher Laufstrecken im Papierchromatogramm.

(20 \rightarrow 18)-Lacton der d,l-3-Oxo-11 β ,18-dihydroxy- Δ^4 -ätiensäure (XV): Eine Lösung von 29,8 mg (20 \rightarrow 18)-Cyclohemiketal XIII des *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII) in 12,5 ml Methanol wurde mit 4,1 ml einer an Pyridin 0,12M wässrigen 0,1M Perjodsäurelösung versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen. Man destillierte hierauf das Methanol unter Zugabe von 8 ml Wasser im Vakuum ab, zog den wässrigen Rückstand mit Benzol erschöpfend aus, wusch die gesammelten Extrakte mit Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der farblose, feste Rückstand wurde unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler aus wenig acetonhaltigem Äther umgelöst, wobei im Teilvakuum bei max. 35° eingengt wurde. Man erhielt 17,8 mg Kristalle vom Smp. 232–237° und aus der eingengten Mutterlauge noch 2,4 mg Kristalle von nahezu gleicher Qualität. Weiteres Umkristallisieren der ersten Fraktion in Aceton-Äther und in Benzol, beide Male mit Methylenchlorid als Lösungsvermittler, gab 13,9 mg (20 \rightarrow 18)-Lacton der *d,l*-3-Oxo-11 β ,18-dihydroxy- Δ^4 -ätiensäure (XV) in derben Rhomben vom Smp. 238–244°. Beim Erwärmen auf dem KOFLER-Block kriepierten die Kristalle reproduzierbar zwischen 175–180°. IR.-Absorption in $CHCl_3$, Banden u. a. bei 2,77 μ und 2,87 μ : Hydroxyl; 5,68 μ : γ -Lacton-(C=O); 5,99 μ : konj. Keton-(C=O); 6,17 μ : konj. (C=C).

$C_{20}H_{26}O_4$ (330,41) Ber. C 72,70 H 7,93% Gef. C 72,69 H 7,79%

Oxydation von XV zu XVI: Eine Lösung von 3,3 mg (20 \rightarrow 18)-Lacton der *d,l*-3-Oxo-11 β ,18-dihydroxy- Δ^4 -ätiensäure (XV) in 0,20 ml Eisessig versetzten wir mit 0,2 ml einer in Bezug auf

Sauerstoff 0,054 N Lösung von Chrom(VI)-oxid in Eisessig und gaben zur Vervollständigung der Oxydation nach $\frac{1}{2}$ und nach 1 Std. je weitere 0,04 ml derselben Chromtrioxidlösung zu. Nach einer Reaktionsdauer von 2 Std. wurde unverbrauchtes Oxydationsmittel mit 0,05 ml 0,1M Natriumhydrogensulfid zerstört, die Essigsäure an der Ölpumpe fast vollständig abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von Wasser mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit 0,2N Schwefelsäure, mit 0,2N Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rohprodukt erhielt man durch Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester 2,8 mg (20 \rightarrow 18)-Lacton der *d,l*-3,11-Dioxo-18-hydroxy- Δ^4 -ätiensäure (XVI) in farblosen Plättchen vom Smp. 238–241°. Das Präparat zeigte hinsichtlich Misch-Smp., papierchromatographischem Verhalten und IR.-Absorptionsspektrum völlige Übereinstimmung mit dem früher beschriebenen¹²⁾ 13), auf anderem Wege hergestellten XVI.

Messung der Reaktionsgeschwindigkeiten von XIII und XI mit Blau-Tetrazolium, im Vergleich zu Cortexon, Corticosteron und Aldosteron: Die eine Küvette (Schichtdicke: 1 cm) eines Zweistrahl-Spektrographen¹⁸⁾ wurde mit 0,65 ml 95-proz. Äthanol, 1,20 ml einer 10⁻⁴M äthanolischen Lösung des zu untersuchenden Steroids und 0,60 ml einer 0,01M äthanolischen Lösung von 3,3'-Dianisobis-4,4'-(3,5-diphenyl)-tetrazolium-chlorid, und die zweite Küvette mit einer entsprechenden, steroidfreien Vergleichslösung beschickt. Hierauf wurden in beide Küvetten gleichzeitig je 0,30 ml einer 0,1M Lösung von Tetramethylammoniumhydroxid in 85-proz. Äthanol gegeben und nach dem Durchmischen (Zeit $t = 0$) die Gefäße sofort in den Spektrographen gebracht. Die Extinktion verfolgte man bei fest eingestellter Wellenlänge von 505 μ mit Hilfe des mit der Stoppuhr geeichten, automatischen Papiervorschubs. Resultat s. Fig. 3.

Stabilität von XIII gegenüber Tetramethylammoniumhydroxid: 0,18 mg (20 \rightarrow 18)-Cyclohemiketal XIII des *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII) wurde in 1,75 ml 95-proz. Äthanol gelöst, die Lösung mit 0,5 ml einer 0,1M Lösung von Tetramethylammoniumhydroxid in 85-proz. Äthanol versetzt und unter den Messbedingungen (s. vorheriger Absatz) 30 Min. im Spektrographen belichtet. Man führte die Lösung alsdann unter Nachspülen mit 95-proz. Äthanol in ein Rundkölbchen über, neutralisierte mit 10 mg festem Kohlendioxid und dampfte den Alkohol nach Zugabe von 0,50 ml Wasser an der Ölpumpe ab. Der wässrige Rückstand wurde unverzüglich mit Chloroform-Äther-(1:2)-Gemisch extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Wie die papierchromatographische Untersuchung in den Systemen Formamid/Butylacetat-Wasser (20:1) und Formamid/Benzol-Chloroform (1:2) zeigte, war der Ausgangsstoff praktisch noch unverändert. Die Bildung geringer Mengen von mit der Front laufendem, zersetztem Material ist, wie ein entsprechender Modellversuch lehrte, zur Hauptsache einer sekundären Beeinträchtigung während der Aufarbeitung zuzuschreiben.

Verseifung von XI mit Tetramethylammoniumhydroxid: 0,20 mg *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,21-dihydroxy-18-acetoxy- Δ^4 -pregnen (XI) wurde in 2,0 ml 95-proz. Äthanol gelöst und die Lösung mit 0,25 ml einer 0,1M Lösung von Tetramethylammoniumhydroxid in 85-proz. Äthanol versetzt. Nach 2 Min. neutralisierte man mit 5 mg festem Kohlendioxid und arbeitete nach den Angaben des vorigen Abschnitts auf. Der Rückstand des Chloroform-Äther-Extrakts wurde wiederum unverzüglich papierchromatographisch untersucht. Die Auswertung ergab, dass das Reaktionsprodukt zu etwa 30% aus dem (20 \rightarrow 18)-Cyclohemiketal XIII des *d,l*-3,20-Dioxo-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnens (XII), zu etwa 60% aus unverändertem 18-Monoacetat XI und zu etwa 10% aus schwach polaren Zersetzungsprodukten bestand.

In einem sonst gleich durchgeführten Versuch, der nach einer Reaktionsdauer von 10 Min. aufgearbeitet wurde, enthielt das Rohprodukt neben einem Anteil von etwa 85% an dem Verseifungsprodukt XIII nur noch Spuren von unverseiftem 18-Monoacetat XI.

Die Spektraluntersuchungen, Papierchromatogramme und Elementaranalysen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. E. GANZ, R. NEHER und W. PA-
DOWETZ ausgeführt. Herr Dr. H. HÜRZELER lieh uns seine Hilfe bei den reaktionskinetischen Messungen. Besonders danken möchten wir an dieser Stelle Herrn E. BLÄTLER für die überaus sorgfältige Durchführung der chemischen Versuche.

¹⁸⁾ CARY-Spektrophotometer Typ 14 M.

SUMMARY

d,l-18-Hydroxy-corticosterone (XII, XIII), the *d*-enantiomer (I) of which is probably a direct biogenetic precursor of aldosterone (IIa, b), has been prepared. The synthesis leads from the trihydroxy-diketal IV to the diacetate VI, in which the ketal groups could be split with a mixture of perchloric and acetic acid. The diacetoxy-diketone IX thus obtained was hydrolysed under carefully controlled alkaline conditions to yield the 18-monoacetate XI or the free *d,l*-18-hydroxy-corticosterone (XII). The latter compound exists, however, predominantly in the form of the (20→18)-cyclohemiketal XIII, a conclusion reached from its infrared absorption spectrum and the comparatively slow reduction of tetrazolium salt.

By degradation of XIII with periodic acid the *d,l*-lactone XV was obtained, which is the racemate corresponding to the optically active compound «A 59», isolated from hog adrenal extracts.

By treating the 11 β ,18-dihydroxy-diketals IV and V with aqueous acetic acid, in addition to ketal cleavage intramolecular etherification between the 11 β - and 18-hydroxy groups took place and *d,l*-18-desoxy-aldosterone (*d,l*-11 β ,18-oxido-cortexone) (VII) and its 21-O-acetyl derivative VIII were formed, respectively.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

197. Die Glykoside der Blätter von *Digitalis canariensis* L., *var. isabelliana* (WEBB) LINDINGER

1. Mitteilung¹⁾

von R. Rees, C. R. Gavilanes, W. Meier, A. Fürst und Kuno Meyer

(26. VII. 61)

Eine vor kurzem erschienene Mitteilung von BRETÓN & GONZÁLEZ²⁾ über eine summarische Untersuchung der im Titel genannten *Digitalis*-Art³⁾ (Kurzbezeichnung *D. isabelliana*) veranlasst uns, unsere bisherigen Befunde über denselben Gegenstand bekanntzugeben.

¹⁾ Über die Ergebnisse der hier mitgeteilten Untersuchungen hat der eine von uns (K. M.) am 14. Mai 1960 bei Anlass der 114. Vereinsversammlung des Schweizerischen Apothekervereins in Genf kurz berichtet.

²⁾ J. L. BRETÓN & A. G. GONZÁLEZ, *Chemistry & Ind.* 1960, 205.

³⁾ Andere botanische Bezeichnungen sind: *Isoplexis isabelliana* LIND. & BENTH. und *Callianassa isabelliana* W. & B.; vgl. auch ⁴⁾.

⁴⁾ Diese Bezeichnung stammt von LINDLEY⁵⁾. Nach STOLL & RENZ⁶⁾ besteht die Untergattung *Isoplexis* aus nur 2 *Digitalis*-Arten, nämlich *D. canariensis* L. und *D. canariensis* L., *var. isabelliana* LINDING., Dr. V. H. HEYWOOD, The Hartley Bot. Lab., University of Liverpool, teilte dem einen von uns (K. M.) mit, dass die Neueinteilung der Arten der Gattung *Digitalis* sich z. T. noch in Vorbereitung befindet. Möglicherweise wird deshalb die im Titel dieser Arbeit verwendete botanische Bezeichnung noch eine geringfügige Änderung erfahren. Herrn Dr. J. RENZ, SANDOZ AG., Basel, möchten wir auch an dieser Stelle für die Diskussion der botanischen Nomenklatur bestens danken.

⁵⁾ J. LINDLEY, *Digitalium Monographia*, London 1821.

⁶⁾ A. STOLL & J. RENZ, *Verh. Naturf. Ges. Basel* 67, 392 (1956).