

12,95 g de styrylcétone dans 50 ml d'alcool sont hydrogénés en présence de 20 g de catalyseur au Ni. Après une consommation d'hydrogène de 103% de la théorie, la réduction est interrompue. Traitement habituel et distillation: Eb. 134–137°/8 Torr, 11,54 g; $n_D^{20} = 1,5049$; $d_4^{20,2} = 0,9530$.

$C_{13}H_{18}O$ Calc. C 82,02 H 9,53% Tr. C 82,06 H 9,54%

e) *p-t-Butylphényl-1-butanone-3* (XXI). La *p-t-butylstyryl-méthyl-cétone* est obtenue à partir du *p-t-butylbenzaldéhyde* (préparé selon TCHITCHIBABINE et coll.³⁰), par condensation avec l'acétone. 5,07 g de cétone non saturée dans 40 ml d'alcool sont hydrogénés en présence du catalyseur au Ni. Arrêt de la réduction à 110% de la théorie. Après traitement habituel le produit est fractionné: fr. 1: 76–78°/0,01 Torr, 0,11 g; fr. 2: 77–80°/0,01 Torr, 4,87 g, liquide visqueux; $d_4^{19,2} = 0,9464$; $n_D^{20} = 1,5047$; $t_R = 1,16$.

$C_{14}H_{20}O$ Calc. C 82,30 H 9,87% Tr. C 82,19 H 9,75%

Semicarbazone de XXI: F. 170–171,5° (recristallisée dans alcool + eau).

$C_{16}H_{23}ON_3$ Calc. C 68,93 H 8,87% Tr. C 69,08 H 8,79%

L'auteur remercie MM. R. FIRMENICH et M. STOLL de l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

SUMMARY

Structural analogues and homologues of the raspberry ketone, 4-(*p*-hydroxyphenyl)-2-butanone, have been prepared. A systematic study of their organoleptic properties reveals that the structure of 4-(*p*-hydroxyphenyl)-2-butanone is highly specific with respect to the raspberry flavour; even small structural changes diminish to varying degrees the raspberry flavour.

There is some evidence that amongst monosubstituted phenols the *p*-isomers display the strongest smell and taste. Exceptions to this hypothetical rule are discussed.

Laboratoires de Recherches (Direction: Dr M. STOLL)
FIRMENICH & CIE, Genève

³⁰) TCHITCHIBABINE, S. ELGASINE & V. LENGOLD, Bull. Soc. chim. France [IV] 43, 238 (1928).

263. 18-Oxygenierte Derivate des Hydrocortisons¹⁾

Über Steroide, 182. Mitteilung²⁾

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

(6. X. 61)

In den letzten Jahren ist es mehrfach gelungen, die Wirkung der natürlich vorkommenden Glucocorticoide durch Einführung geeigneter Substituenten oder durch Dehydrierung zu verstärken, beziehungsweise zu modifizieren. Auch das natürlich vorkommende Aldosteron stellt in gewissem Sinne eine 18-oxygenierte Modifikation des Corticosterons dar.

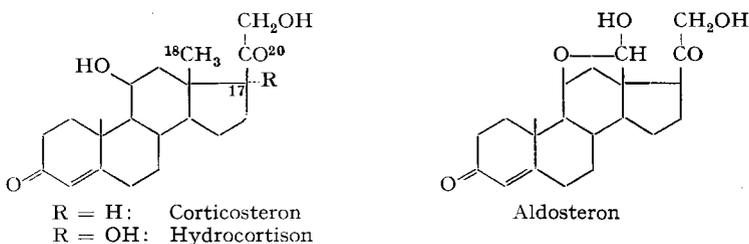
Mit Ausnahme des von uns beschriebenen *d,l*-17 α -Hydroxy-aldosterons³⁾ (18-Oxohydrocortison) ist jedoch noch kein 18-oxygeniertes Derivat des Hydrocortisons

¹⁾ XXII. Mitteilung über Synthesen in der Aldosteron-Reihe. XXI. Mitteilung siehe J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, Helv. 44, 1596 (1961).

²⁾ 181. Mitteilung siehe ¹⁾.

³⁾ P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Helv. 43, 617. (1960).

bekannt. In der vorliegenden Mitteilung werden nun die Synthesen von weiteren Vertretern dieser Reihe, nämlich des 18,11-Lactons der Hydrocortison-18-säure, sowie des «natürlichen» Enantiomeren von 17 α -Hydroxy-aldosteron beschrieben.



Als Ausgangsmaterial diente uns das leicht zugängliche 18,20-Lacton Ia der 3 α ,11 α ,20 β -Trihydroxyprogneran-18-säure, dessen Herstellung in einer folgenden Mitteilung beschrieben werden soll. Durch partielle Acetylierung wurde sein 3-Mono-O-acetat Ib erhalten und daraus durch Tosylierung das Acetat-Tosylat Ic.

Zur Umwandlung des 18,20 β -Lactons Ic in ein 18,11 β -Lacton benützten wir die kürzlich beschriebene intramolekulare Substitutionsreaktion unter WALDEN'scher Umkehrung am Kohlenstoffatom 11⁴⁾. Behandlung von Ic mit wässrigem Triäthylamin gab neben dem Olefin III zur Hauptsache das Lacton II, das zum Methylketon-Lacton IVa oxydiert wurde. Zur Einführung der 17 α -Hydroxygruppe wurde die von BARTON⁵⁾ modifizierte Enolacetat-Methode von T. F. GALLAGHER verwendet. Dabei zeigte sich erneut der starke Einfluss einer 18-Sauerstofffunktion auf die Reaktionsfähigkeit der 20-Oxogruppe³⁾⁶⁾. Unter Bedingungen, die bei 18-unsubstituierten Steroiden zu einer vollständigen Enolacetylierung der 20-Oxogruppe führen, erfolgte beim Methylketon IVa nur teilweise Umsetzung, so dass nach Behandlung mit Persäure, anschliessender alkalischer Verseifung und Acetylierung ein Gemisch der 17 α -Hydroxyverbindung Va, des Ausgangsstoffes IVa und der zu ihm an C-17 isomeren Verbindung IVb erhalten wurde; unter der Einwirkung von Basen findet nämlich in der 17-Desoxy-Reihe teilweise Isomerisierung der Seitenkette statt⁷⁾. Nach Verseifung der 3-Acetoxygruppe in Va zu Vb wurde letzteres in 21-Stellung bromiert, mit Natriumacetat behandelt und das Rohprodukt mit Chromtrioxid in Pyridin zum 3-Oxo-ketolacetat VIII a oxydiert⁸⁾. Die Einführung der 4,5-Doppelbindung in VIII a erfolgte durch Bromierung und Abspaltung von Bromwasserstoff mit Lithiumchlorid und Lithiumcarbonat in Dimethylformamid, wobei in geringer Menge auch eine chlorhaltige Verbindung der vermutlichen Konstitution VI erhalten wurde⁹⁾. Das als Hauptprodukt anfallende ungesättigte Ketol-

⁴⁾ K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **44**, 1374 (1961).

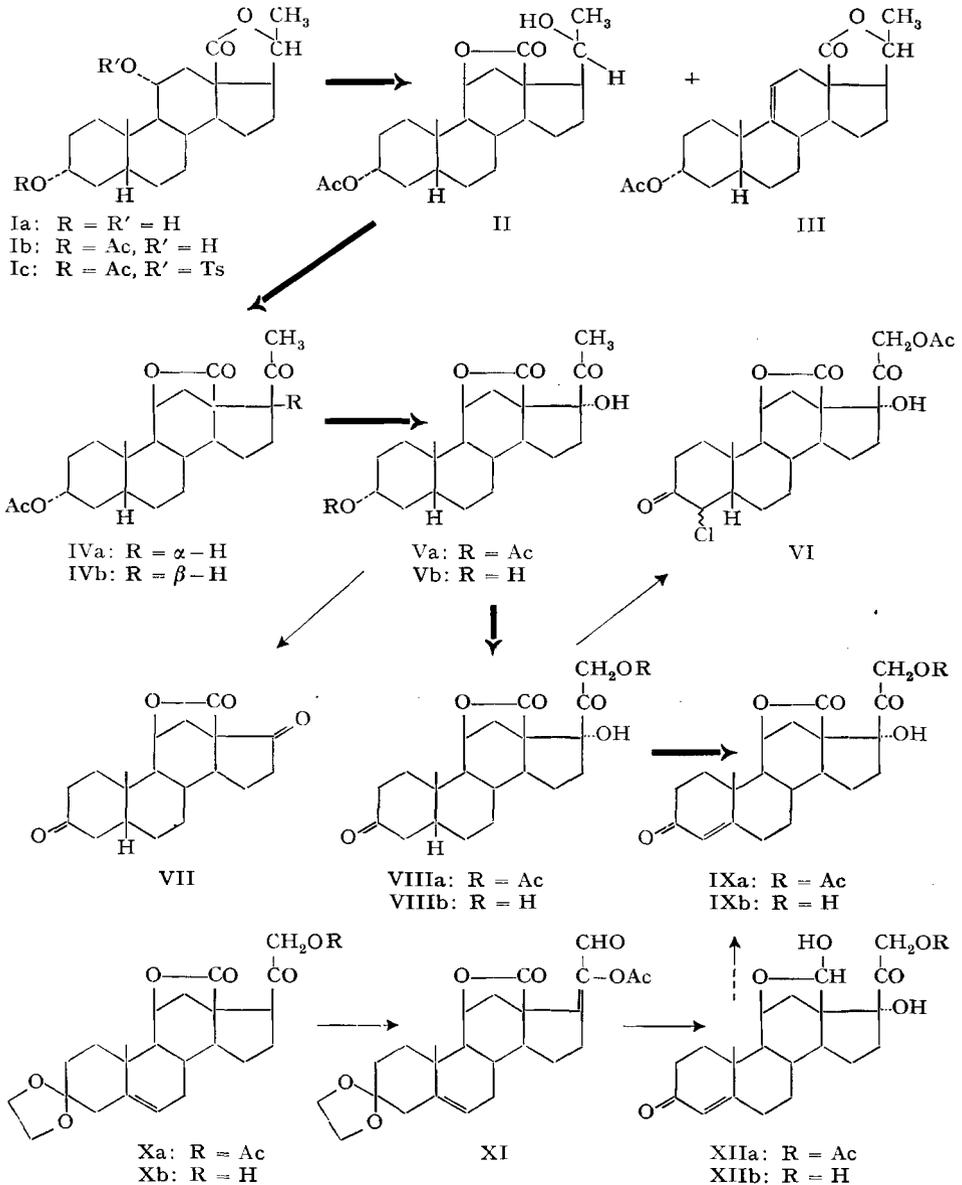
⁵⁾ D. H. R. BARTON, R. M. EVANS, J. C. HAMLET, P. G. JONES & T. WALKER, *J. chem. Soc.* **1954**, 747.

⁶⁾ P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 1561 (1958).

⁷⁾ Vgl. J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 2291 (1957). Bei 18-oxygenierten Steroiden ist die α -Stellung der Seitenkette stabiler.

⁸⁾ Interessanterweise erhielten wir als Nebenprodukt die 5 β -Androstanverbindung VII. Vgl. D. TAUB, R. D. HOFFSOMMER & N. L. WENDLER, *J. org. Chemistry* **26**, 2849 (1961).

⁹⁾ Vgl. P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 523 (1960).



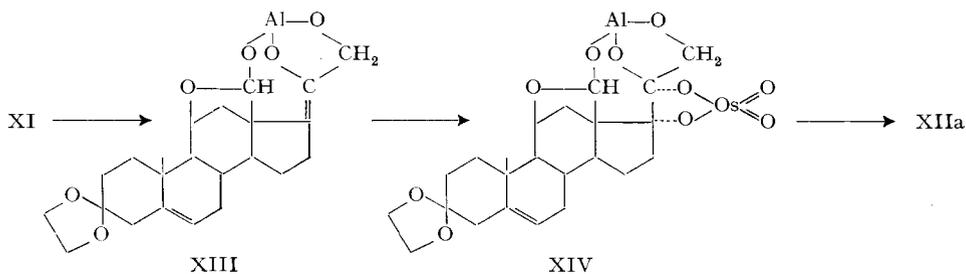
acetat IXa liess sich, wie auch die entsprechende gesättigte Verbindung VIIIa, durch Kochen mit Kaliumacetat in Methanol zum freien Ketol, dem *18,11-Lacton der Hydrocortison-18-säure* (IXb), beziehungsweise seinem 4,5 β -Dihydroderivat VIIIb verseifen.

Es war nun von Interesse, das Lacton IXa mit 17 α -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat (XIIa) zu verknüpfen. Letzteres haben wir früher³⁾ in racemischer Form hergestellt; sein natürliches Enantiomer ist aber bisher nicht beschrieben worden.

Zur Herstellung dieser Verbindung verwendeten wir die Reaktionsfolge, die schon zur Umwandlung von Cortexon-3-monoketal in das 21-O-Acetat von REICHSTEIN'S Substanz S gedient hatte. Dazu wurde das bekannte Ketolacetat Xa¹⁰⁾ zum freien Ketol Xb verseift¹¹⁾ und dieses durch Oxydation mit Kupfer(II)-acetat und Acetylierung in das Enolacetat XI übergeführt. Während Oxydation und Enolacetylierung beim in 18-Stellung unsubstituierten Cortexon-3-monoketal ohne Schwierigkeiten verliefen, gelang es auch nach Chromatographie an Silicagel nicht, den Aldehyd XI in reiner Form zu gewinnen¹²⁾.

Bereits früher hatten wir gezeigt, dass bei der Reduktion eines 21-Oxo-20-enolacetates mit Lithiumaluminiumhydrid das 20-Enol in einem Komplex erhalten bleibt³⁾¹³⁾. Andererseits lässt sich eine 18,11 β -Lactongruppierung in Anwesenheit einer 21-Hydroxygruppe leicht zum Hemiacetal reduzieren⁷⁾. In der Tat war so eine Umwandlung des Aldehydlactons XI in 17 α -Hydroxy-aldosteron (XIIb) möglich. Aus XI bildete sich mit Lithiumaluminiumhydrid zunächst der Komplex XIII und nach Zusatz von 0,8 Moläquivalenten Osmiumtetroxid der Komplex XIV¹⁴⁾. Durch Hydrolyse von XIV, Acetylierung und Ketalsspaltung erhielten wir ein Rohprodukt, das neben einer geringen Menge Aldosteron-21-O-acetat das 17 α -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat (XIIa) enthielt. Letzteres wurde durch präparative Papierchromatographie isoliert und zeigte im IR. und im Papierchromatogramm gleiche Eigenschaften wie das Racemat von XIIa. Die Verbindung XIIa lieferte selbst bei milder Verseifung mit Kaliumacetat in Methanol ein Gemisch, aus dem das reine 17 α -Hydroxy-aldosteron (XIIb) durch präparative Papierchromatographie von beträchtlichen Mengen stärker polarer Verbindungen abgetrennt werden konnte.

Während die Oxydation von Hemiacetalen vom Typus XIIa zu Lactonen vom Typus IXa in der 17-Desoxy-Reihe mit ausgezeichneten Ausbeuten verläuft¹⁵⁾,



¹⁰⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* **16**, 21 (1960); *Helv.* **44**, 502 (1961).

¹¹⁾ Das erhaltene Ketol Xb enthält sehr wahrscheinlich erhebliche Mengen an 17 α -Verbindung. Für die weitere Reaktionsfolge ist dies jedoch nicht von Bedeutung, da das Asymmetriezentrum am Kohlenstoffatom 17 bei der Enolacetylierung wieder aufgehoben wird.

¹²⁾ Obwohl das Reaktionsprodukt im UV. bei der erwarteten Wellenlänge absorbierte, war die Extinktion zu niedrig ($\epsilon_{250\text{ m}\mu} = 7050$). Das zur weiteren Umsetzung verwendete Produkt bestand zur Hauptsache aus zwei Komponenten. Vgl. experimenteller Teil.

¹³⁾ K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **42**, 1586 (1959).

¹⁴⁾ Der Einfachheit halber haben wir die Komplexe XIII und XIV so formuliert, dass drei Sauerstofffunktionen von C-18, C-20 und C-21 an das gleiche Aluminiumatom gebunden sind, obwohl dies den tatsächlichen Verhältnissen nicht entsprechen dürfte.

¹⁵⁾ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. V. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 1200 (1954).

machte sie bei XIIa grosse Schwierigkeiten. Schon früher¹⁶⁾ hatten wir beobachtet, dass ein 17 α -Hydroxy-20-oxo-Steroid mit einer Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 18 oxydativ ausserordentlich leicht zum entsprechenden 17-Keton abgebaut wird. Dies lässt sich damit erklären, dass die 20-Oxogruppe teilweise als Hemiketal mit der 18-ständigen Hydroxylgruppe vorliegt. Wie aus dem IR.-Spektrum hervorgeht, ist auch im 17 α -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat die 20-Oxo-Gruppe weitgehend hemiketalisiert; deshalb erfolgte auch in diesem Falle der oxydative Angriff praktisch ausschliesslich zwischen den Kohlenstoffatomen 17 und 20. Einzig bei der Oxydation mit N-Bromacetamid gelang es, papierchromatographisch die Bildung einer kleinen Menge an Lacton IXa aus XIIa nachzuweisen. Das Reaktionsgemisch bestand jedoch zur Hauptsache aus Ausgangsmaterial und einer schwach polaren Verbindung, vermutlich einem 17-Keton.

Experimenteller Teil¹⁷⁾

18,20-Lacton der 3 α -Acetoxy-11 α ,20 β -dihydroxy-pregnan-18-säure (Ib): Zu einer Lösung von 33,4 g des Lactons Ia in 500 ml absolutem Tetrahydrofuran liessen wir unter gutem Rühren innert 15 Min. eine Mischung von 11 ml Acetanhydrid und 89 ml Tetrahydrofuran eintropfen. Nach dreitägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, mit Xylol versetzt, wieder im Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch zweimal mit Benzol wiederholt. Durch Chromatographie des kristallinen Rückstandes an 1,2 kg Aluminiumoxid (Aktivität II) und Umlösen der kristallinen Fraktionen aus Methylenechlorid-Äther-Gemisch erhielten wir neben 21,43 g Ausgangsmaterial 4,2 g des 3-Monoacetates Ib, das nach erneutem Umlösen bei 227–227,5° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +13^\circ$ ($c = 1,013$). Banden im IR.-Spektrum u. a. bei 2,74 μ (Hydroxyl); 5,69 μ (γ -Lacton); 5,78 μ und 8,08 μ (Acetat).

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,75 H 9,03%

18,20-Lacton der 3 α -Acetoxy-11 α -p-toluolsulfonyloxy-20 β -hydroxy-pregnan-18-säure (Ic): Zu einer Lösung von 9,5 g des Acetates Ib in 76 ml Pyridin gaben wir bei 0° 6,46 g p-Toluolsulfochlorid, liessen bis zum Auflösen des letzteren bei 0° rühren und dann 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde das Reaktionsgemisch langsam unter Rühren und Eiskühlung in eine Lösung von 9,5 g Natriumhydrogencarbonat in 190 ml Wasser eingetropft. Nach einstündigem Rühren extrahierten wir dreimal mit Methylenechlorid und schüttelten die organischen Lösungen zweimal mit eiskalter 2N Salzsäure, einmal mit gesättigter eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser aus. Dann wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 30° eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und die Lösung wieder im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Zur Entfernung der letzten Reste Pyridin lösten wir in Xylol und dampften im Hochvakuum wieder ein. Nach Lösen des Rückstandes in 100 ml Äther erfolgte Kristallisation. Wir erhielten so 10,22 g des Tosylates Ic vom Smp. 134–136° (Zers.) $[\alpha]_D^{27} = +1^\circ$ ($c = 1,021$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,69 μ (γ -Lacton); 5,77 μ und 8,08 μ (Acetat) und 6,23 μ , 8,41 μ und 8,50 μ (Tosylat).

$C_{30}H_{40}O_7S$ (544,68) Ber. C 66,15 H 7,40% Gef. C 66,41 H 7,50%

18,11-Lacton der 3 α -Acetoxy-11 β , 20 β -dihydroxy-pregnan-18-säure (II) und 18,20-Lacton der 3 α -Acetoxy-20 β -hydroxy-A^{9,11}-pregnen-18-säure (III): 10,22 g des Tosylates Ic wurden mit 105 ml Dioxan, 21 ml Wasser und 6 ml Triäthylamin 6 Std. in einem Bad von 95° erhitzt. Dann gaben wir 21 ml Wasser zu, dampften im Wasserstrahlvakuum bis fast zur Trockne ein, versetzten mit einer wässrigen Lösung von 3,6 g Kaliumdihydrogenphosphat und extrahierten mit Methylenechlorid. Nach Zugabe von 0,075 ml 85-proz. Phosphorsäure wurde noch zweimal mit Methylene-

¹⁶⁾ P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 41, 1561 (1958).

¹⁷⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER double-beam-Instrument, Mod. 21, aufgenommen; wenn nichts anderes vermerkt, diente Methylenechlorid als Lösungsmittel. Für die UV.-Spektren wurden Feinsprit-Lösungen verwendet. Die Drehungen sind, wenn nicht anders angegeben, in Chloroform aufgenommen.

chlorid extrahiert, worauf wir die organischen Lösungen mit Wasser ausschüttelten, trockneten und im Wasserstrahlvakuum eindampften. Der Rückstand wurde an 300 g Aluminiumoxid (Aktivität I) chromatographiert, wobei mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch das in geringer Menge als Nebenprodukt entstandene *Olefin III* eluiert wurde. Es schmolz nach Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Gemisch bei 221–225°; $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ ($c = 1,121$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,68 μ (γ -Lacton) sowie 5,78 μ und 8,12 μ (Acetat).

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,27 H 8,57%

Die mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch und reinem Essigester eluierten, kristallisierenden Fraktionen schmolzen bei 194,5–195,5° und lieferten nach Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Gemisch 4,85 g des reinen *Lactons II*; $[\alpha]_D^{25} = +41,5^\circ$ ($c = 0,984$). Banden im IR.-Spektrum u. a. bei 2,75 μ (Hydroxyl); 5,66 μ (γ -Lacton) und 5,77 μ und 8,09 μ (Acetat).

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,85 H 8,81%

18,11-Lacton der 3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-20-oxo-pregnan-18-säure (IVa): Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 4,63 g des Carbinols II in 400 ml Aceton gaben wir unter Rühren tropfenweise 5,8 ml einer mit Wasser zu 50 ml ergänzten Mischung von 13,3 g Chromtrioxid, 20 ml Wasser und 11,5 ml Schwefelsäure. Nach 30 Min. wurde mit einer Lösung von 10 g Kaliumacetat in 100 ml Wasser versetzt, vom Bodensatz abgossen, mit Aceton nachgewaschen und im Wasserstrahlvakuum auf ca. 120 ml eingedampft. Darauf extrahierten wir dreimal mit Benzol und schüttelten die organischen Lösungen mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus. Nach Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand aus einem Methylchlorid-Äther-Gemisch umgelöst, wobei 4,31 g des Ketons IVa resultierten, das nach weiterem Umlösen bei 201,5–203° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +73^\circ$ ($c = 1,038$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,65 μ (γ -Lacton); 5,77 μ (Acetat); 5,84 μ (Keton) und 8,10 μ (Acetat).

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,83 H 8,05%

18,11-Lacton der 3 α -Acetoxy-11 β ,17 α -dihydroxy-20-oxo-pregnan-18-säure (Va) und 18,11-Lacton der 3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-20-oxo-17 α -pregnan-18-säure (IVb): Eine Suspension von 4,1 g des Methylketons IVa in 190 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde unter Wasserkühlung und Rühren mit einer Mischung von 10 ml Acetanhydrid und 0,4 ml 50-proz. Perchlorsäure versetzt und 3½ Std. bei Zimmertemperatur rühren gelassen. Darauf wurde die dunkelbraune Lösung zweimal mit je 50 ml eiskalter 1N Natronlauge gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Zum Rückstand gaben wir 300 ml einer 0,175N-Lösung von Benzopersäure in Chloroform und liessen 4 Tage bei –10° stehen. Darauf wurde im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 20° auf ca. 40 ml eingengt, mit 300 ml Äther versetzt und mit 2N Sodalösung, 1N Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt. Die wässrigen Lösungen extrahierten wir noch einmal mit 75 ml Äther, worauf die organischen Lösungen getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft wurden. Den Rückstand kochte man 30 Min. im Stickstoffstrom mit einer Lösung von 2 g Kaliumcarbonat in 40 ml Wasser und 160 ml Methanol. Nach Zugabe von 4 ml Eisessig, Einengen im Wasserstrahlvakuum und Zugabe von verdünnter Kochsalzlösung wurde dreimal mit Methylchlorid extrahiert.

Den Rückstand der mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen liessen wir mit einer Mischung von 50 ml Pyridin und 50 ml Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, in Xylol gelöst, wieder im Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch einmal mit Benzol wiederholt. Den so erhaltenen Rückstand chromatographierten wir an 200 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser. Mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch wurde zunächst das *Lacton IVb* eluiert, das nach Umlösen aus einem Methylchlorid-Äther-Gemisch bei 175–176° schmolz. $[\alpha]_D^{27} = -4,5^\circ$ ($c = 0,981$). Banden im IR.-Spektrum u. a. bei 5,64 μ (γ -Lacton); 5,76 μ (Acetat); 5,81 μ (Keton) und 8,08 μ (Acetat).

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,21 H 8,26%

Darauf folgten Mischfraktionen, die das oben beschriebene IVb und Ausgangsmaterial IVa enthielten, und schliesslich Fraktionen, die aus reinem Ausgangsmaterial IVa bestanden. Aus den mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir durch Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Gemisch 1,705 g der *17 α -Hydroxyverbindung Va* vom Smp. 195,5–196,5°.

$[\alpha]_D^{25} = +16^{\circ 18}$ ($c = 1,0$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,76 + 2,85 μ (Hydroxyl); 5,64 μ (γ -Lacton); 5,77 μ (Acetat + Keton); 5,87 μ (Keton) und 8,08 μ (Acetat).

$C_{23}H_{32}O_6$ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,18 H 8,07%

Wurden die mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch erhaltenen Eluate erneut mit Acetanhydrid in Gegenwart von Perchlorsäure behandelt und weiter wie oben beschrieben oxydiert, verseift und acetyliert, so gewannen wir, nach Wiederholung dieser Operationen mit dem dabei erhaltenen Ausgangsmaterial IVa und dessen 17 α -Verbindung IVb, weitere 1,1 g der 17 α -Hydroxyverbindung Va.

18,11-Lacton der 3 α ,11 β ,17 α -Trihydroxy-20-oxo-pregnan-18-säure (Vb): 550 mg der 17 α -Hydroxyverbindung Va wurden mit einer Lösung von 300 mg Kaliumcarbonat in 6 ml Wasser und 24 ml Methanol 30 Min. im Stickstoffstrom gekocht. Darauf gaben wir 0,4 ml Eisessig zu, engten im Wasserstrahlvakuum stark ein, versetzten mit verdünnter Kochsalzlösung und extrahierten dreimal mit Methylenchlorid. Der Rückstand der mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen gab nach Umlösen aus Methylenchlorid und Methylenchlorid-Äther-Gemisch 342 mg des Lactons Vb vom Smp. 227,5–231,5°. $[\alpha]_D^{25} = +50^{\circ 18}$ ($c = 0,970$ in Chloroform-Methanol-(4:1)-Gemisch). Banden im IR.-Spektrum u. a. bei 2,75 + 2,83 μ (Hydroxyl); 5,65 μ (γ -Lacton) und 5,83 + 5,89 μ (Keton).

$C_{21}H_{30}O_5$ (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,60 H 8,25%

18,11-Lacton der 3,20-Dioxo-11 β ,17 α -dihydroxy-21-acetoxy-pregnan-18-säure (VIIIa) und 18,11-Lacton der 3,17-Dioxo-11 β -hydroxy-5 β -androstan-18-säure (VII): Zu einer Suspension von 1,812 g des Lactons Vb in 20 ml einer 0,18 N-Lösung von Chlorwasserstoff in Chloroform gaben wir unter Rühren innert einer Std. 11,2 ml einer 0,93 N-Lösung von Brom in Chloroform. Nach beendetem Eintropfen wurde noch 3 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, zu einer Lösung von 20 g Natriumacetat in 500 ml Wasser gegeben und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand der zweimal mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 20° eingedampften organischen Lösungen wurde mit 10 g wasserfreiem Natriumacetat und 60 ml Dimethylformamid 2 Std. im Stickstoffstrom unter Rühren auf 80° erwärmt. Nach Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur und Verdünnen mit Wasser extrahierten wir dreimal mit Methylenchlorid. Die organischen Lösungen wurden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Verbliebenes Dimethylformamid entfernten wir bei 60° im Hochvakuum.

Der so erhaltene Rückstand wurde mit 40 ml Pyridin unter Rühren zu einer Mischung von 1,8 g Chromtrioxid und 36 ml Pyridin gegeben. Nach achtstündigem Rühren bei Zimmertemperatur versetzten wir mit Benzol und verdünnter Kochsalzlösung, schüttelten gut durch und filtrierten durch Celit. Die organische Lösung wurde viermal mit Wasser gewaschen, worauf wir die wässrigen Lösungen noch zweimal mit Benzol nachextrahierten. Den Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen chromatographierten wir an 90 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser. Mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch wurde zunächst die 5 β -Androstanverbindung VII eluiert, von der wir nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Gemisch 41 mg erhielten. Sie schmolz nach erneutem Umlösen bei 225,5–226,5°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,62 μ (γ -Lacton); 5,72 μ (5-Ringketon) und 5,82 μ (6-Ring-Keton).

$C_{19}H_{24}O_4$ (316,38) Ber. C 72,12 H 7,65% Gef. C 71,95 H 7,57%

Aus den mit Benzol-Essigester-(7:3)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir nach Umlösen aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch 1,004 g des *Ketolacetates VIIIa* vom Smp. 194–195°. $[\alpha]_D^{25} = -2^{\circ}$ ($c = 1,001$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,83 μ (Hydroxyl); 5,65 μ (γ -Lacton); 5,69 μ (Acetat); 5,83 μ (Keton) und 8,13 μ (Acetat).

$C_{23}H_{30}O_7$ (418,47) Ber. C 66,01 H 7,23% Gef. C 65,80 H 7,12%

18,11-Lacton der 3,20-Dioxo-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregnan-18-säure (VIIIb): Eine Mischung von 90 mg des Lactons VIIIa, 60 mg Kaliumacetat und 12,5 ml Methanol wurde im Stickstoff-

¹⁸ Der Drehungswert von Va ist sehr stark lösungsmittelabhängig. Va zeigt in Chloroform-Methanol-(4:1)-Gemisch $[\alpha]_D^{25} = +61^{\circ}$ ($c = 0,890$). Für die Bestimmung der Drehungsverschiebung müssen daher im gleichen Lösungsmittel bestimmte Werte von Va und Vb verglichen werden.

strom 6 Std. gekocht, worauf wir abkühlten, mit verdünnter Kochsalzlösung versetzten und einmal mit Methylenchlorid und zweimal mit einer Chloroform-Alkohol-(7:3)-Mischung extrahierten. Nach Waschen der organischen Lösungen mit verdünnter Kochsalzlösung wurde getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus einem Methylenchlorid-Methanol-Äther-Gemisch erhielten wir 78 mg des Diols VIIIb, das nach erneutem Umlösen bei 236–242° schmolz. IR.-Spektrum (in Nujol): Banden u. a. bei 2,81 μ (Hydroxyl); 5,66 μ (γ -Lacton); 5,77 μ (20-Keton) und 5,86 μ (3-Keton). – Auch nach längerem Trocknen im Hochvakuum fielen die Analysenwerte zu tief aus.

18,11-Lacton der 3,20-Dioxo-11 β ,17 α -dihydroxy-21-acetoxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (IXa) und 18,11-Lacton der 3,20-Dioxo-4-chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-21-acetoxy-pregnan-18-säure (VI): Zu einer Lösung von 837 mg des Lactons VIIIa in 28 ml Eisessig und 1 ml einer 0,1N-Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig gaben wir unter Rühren innert 20 Min. 6,5 ml einer 0,635N-Lösung von Brom in Eisessig, enthaltend 178 mg Natriumacetat. Darauf wurde die farblose Reaktionslösung auf 150 ml Wasser gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Lösungen schüttelten wir mit 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus. Das nach Trocknen und Eindampfen erhaltene Rohprodukt wurde mit 12 ml Dimethylformamid zu einer vorher während 45 Min. unter Rühren im Stickstoffstrom auf 100° erwärmten Mischung von 1,8 g Lithiumchlorid, 1,8 g Lithiumcarbonat und 36 ml Dimethylformamid gegeben. Nach dreistündigem Rühren bei 102° im Stickstoffstrom versetzten wir die abgekühlte Reaktionsmischung mit 180 ml Wasser und 3,6 ml Eisessig und extrahierten dreimal mit Methylenchlorid. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen wurde im Hochvakuum bei 60° von restlichem Dimethylformamid befreit und dann an 42 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, chromatographiert. Mit Benzol-Essigester-(7:3)-Gemisch wurden zunächst 128 mg der *Chlorverbindung VI* eluiert, die nach weiterem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Gemisch bei 209,5–210,5° (Zers.) schmolz. IR.-Spektrum: 2,82 μ (Hydroxyl); breite kaum aufgespaltene Bande mit 2 Zacken bei 5,64 μ und 5,74 μ (Lacton, Acetat und Ketone) und 8,12 μ (Acetat).

$C_{23}H_{29}O_7Cl$ (452,94) Ber. C 60,99 H 6,45% Gef. C 60,44 H 6,28%

Nach einer Mischfraktion enthielten die folgenden Eluate das α , β -ungesättigte Keton IXa, von dem wir nach Umlösen aus Methylenchlorid-Aceton-Äther-Gemisch 410 mg mit dem Doppelsmp. 193,5–194,5° und 215,5–216,5° erhielten. $\epsilon_{238} m\mu = 16750$. $[\alpha]_D^{25} = +91^\circ$ ($c = 0,995$). IR.-Spektrum: Banden bei 2,84 μ (Hydroxyl); 5,65 μ (γ -Lacton); 5,70 μ + 5,82 μ (Acetat + 20-Keton); 5,98 μ + 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton) und 8,12 μ (Acetat).

$C_{23}H_{28}O_7$ (416,45) Ber. C 66,33 H 6,78% Gef. C 66,07 H 6,64%

Die Mutterlauge des oben erhaltenen 4-Chlorketons VI wurde mit der Mischfraktion und der Mutterlauge des Δ^4 -3-Ketons IXa vereinigt, worauf wir erneut an 20 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, chromatographierten. Neben 65 mg Halogenverbindung VI wurden dabei weitere 88 mg des Δ^4 -3-Ketons IXa erhalten.

18,11-Lacton der 3,20-Dioxo-11 β ,17 α ,21-trihydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (IXb): 88 mg des Acetates IXa und 57 mg Kaliumacetat wurden mit 12,5 ml Methanol versetzt und 4 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert, mit Kochsalz versetzt und noch zweimal mit einer Chloroform-Alkohol-(7:3)-Mischung ausgeschüttelt. Die organischen Lösungen wurden mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus einem Methylenchlorid-Methanol-Äther-Gemisch erhielten wir 55 mg des Diols IXb vom Smp. 231–238°. $\epsilon_{238} m\mu = 16200$. IR.-Spektrum (in Nujol): Banden u. a. bei 3,0 μ (Hydroxyl); 5,65 μ (γ -Lacton), 5,82 μ (Keton) und 6,0 μ + 6,19 μ (Δ^4 -3-Keton). Wie bei dem gesättigten Diol VIIIb fielen auch hier die Analysenwerte zu tief aus.

18,11-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 β ,21-dihydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure (Xb): Zu einer Lösung von 1,4 g Kaliumhydrogencarbonat in 28 ml Wasser gaben wir zunächst 75 ml eiskaltes Methanol und darauf 930 mg Ketolacetat Xa¹⁹ unter Nachspülen mit 37 ml Methanol. Nach 12-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur und Zugabe von 1 ml Eisessig wurde im Wasserstrahlvakuum bis fast zur Trockne eingedampft, mit Wasser versetzt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Umlösen des Rückstandes der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen aus einem Methylenchlorid-Äther-

Gemisch unter Verwendung von 150 mg Carboraffin erhielten wir 745 mg des Ketols X b¹¹⁾ vom Smp. 216,5–223,5°. $[\alpha]_D^{25} = +7,5^\circ$ ($c = 0,961$). IR.-Spektrum zeigte Banden bei 2,87 μ (Hydroxyl); 5,67 μ (γ -Lacton); 5,86 μ (20-Keton) und 9,07 μ (Ketal).

$C_{23}H_{30}O_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,11 H 7,44%

18,11-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-acetoxy-21-oxo- Δ^5 ;17,20-pregnadien-18-säure (XI): Zu einer auf 60° erwärmten Suspension von 690 mg des Ketols X b in 14 ml Methanol gaben wir eine heisse Lösung von 1,05 g Kupfer(II)-acetat in 14 ml 80-proz. Methanol und 0,0276 ml Eisessig und liessen das Gemisch 20 Min. bei 60° rühren. Dann wurde abgekühlt, abgenutscht und mit Methylchlorid nachgewaschen. Das klare blaugefärbte Filtrat wurde mit 138 mg Dinatriumsalz der Äthylendiamin-tetraessigsäure versetzt, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft.

Das erhaltene rohe 18,11-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20,21-dioxo- Δ^5 -pregnen-18-säure erwärmten wir mit einer Mischung von 6,5 ml Pyridin, 6,5 ml Acetanhydrid und 6,5 ml Eisessig 2 $\frac{1}{2}$ Std. auf 60°. Dann wurde abgekühlt, auf 120 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Lösungen schüttelten wir mit 60 ml kalter 2N Salzsäure, Wasser, 60 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus. Der Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen wurde in Xylol gelöst, worauf wir wieder im Wasserstrahlvakuum eindampften und diese Operation noch einmal mit Benzol wiederholten. Darauf chromatographierten wir an 35 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser. Aus den mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten, kristallinen Fraktionen wurden durch Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Gemisch 290 mg des Aldehyds XI als Stereoisomerenmischung vom Smp. 177–186° erhalten. $\epsilon_{250}^{m\mu} = 7050$. IR.-Spektrum: Banden bei 5,65 μ , 5,95 μ und 6,05 μ . Eine an einem Kristallinat mit $\epsilon_{250}^{m\mu} = 4100$ durchgeführte Acetylbestimmung zeigte die Anwesenheit einer Acetylgruppe. Bei der CH-Bestimmung fiel der gefundene C-Wert allerdings ca. 1% zu tief aus. Im Papierchromatogramm (System: Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:1)) traten zwei Flecke mit den Rf-Werten 0,57 und 0,72 auf.

17 α -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat (XII a): Zu einer Lösung von 290 mg des oben erhaltenen Enolacetates XI in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran gaben wir unter Eiskühlung und unter Rühren im Stickstoffstrom 1,4 ml einer 0,945M-Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Nach 1 $\frac{1}{2}$ -stündigem Rühren unter Eiskühlung wurde mit 0,4 ml Cyclohexanon und 4 Std. später mit 130 mg Osmiumtetroxid versetzt; dann wurde nach weiteren 45 Min. das Eisbad entfernt. Das Reaktionsgemisch liessen wir 15 Std. bei Zimmertemperatur rühren und darauf 48 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Anschliessend wurde mit 46 ml Methanol unter Rühren in eine Lösung von 1,85 g Ammoniumsulfid in 46 ml Wasser und 0,1 ml Eisessig gespült. Nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur und Zugabe von Celit filterierten wir durch Celit und spülten mit 250 ml Methanol nach. Das Filtrat wurde bei einer Badtemperatur von 50° im Wasserstrahlvakuum auf ca. 30 ml eingengt und dreimal mit Methylchlorid extrahiert.

Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften Methylchloridextrakte erwärmten wir mit einer Mischung von 2 ml Acetanhydrid und 2 ml Pyridin in einer Stickstoffatmosphäre 2 Std. auf 50°. Darauf wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, in Xylol gelöst, wieder im Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch einmal mit Benzol wiederholt. Den Rückstand lösten wir in 2 ml Benzol und filterierten durch 2,1 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, unter Nachwaschen mit 20 ml Benzol, 50 ml Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch und 50 ml Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch. Die vereinigten Filtrate wurden im Wasserstrahlvakuum eingedampft, in 9 ml Eisessig gelöst, 3 Min. in ein Bad von 100° gestellt und nach Zugabe von 1 ml Wasser weitere 8 Min. dort belassen. Anschliessend dampften wir im Wasserstrahlvakuum ein, lösten den Rückstand in Benzol, dampften wieder im Wasserstrahlvakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal. Das erhaltene hellbraune Öl wurde im System Formamid/Benzol-Chloroform (1:1) an 90 Blatt Papier chromatographiert. Dabei wurden 2 im UV. absorbierende und Blautetrazolium reduzierende Zonen erhalten, wovon die obere die gleiche Laufstrecke wie *d*, *l*-17 α -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat aufwies, während die untere den Rf-Wert von Aldosteron-21-O-acetat besass.

Die obere Zone wurde ausgeschnitten, zerkleinert und mit 300 ml 20-proz. Tetrahydrofuran angeteigt. Darauf nutschten wir ab, teigten den Filtrerrückstand erneut mit 250 ml 20-proz. Tetrahydrofuran an, nutschten wieder ab und wiederholten diese Operation noch zweimal mit 250 ml

20-proz. und dreimal mit 100 ml reinem Tetrahydrofuran. Die vereinigten Filtrate wurden im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 40° auf 1 l eingeengt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Dann schüttelten wir zweimal mit Wasser aus und dampften die getrockneten Methylenchloridextrakte bei 40° im Wasserstrahlvakuum ein. Nach Trocknen des Rückstandes bei 40° im Hochvakuum wurden 54 mg eines gelben, von Kristallen durchsetzten Öles erhalten. Durch Umlösen aus einem Aceton-Methylenchlorid-Äther-Gemisch unter Verwendung von 10 mg Carboraffin erhielten wir daraus 16 mg 17 α -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat (XII a) vom Smp. 205,5–208°. Sein in Chloroform aufgenommenes IR.-Spektrum war identisch mit demjenigen von authentischem *d,l*-17 α -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat³⁾.

17 α -Hydroxy-aldosteron (XII b): 85 mg 17 α -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat wurden mit einer Lösung von 60 mg Kaliumacetat in 12,5 ml Methanol 6 Std. im Stickstoffstrom gekocht. Dann kühlten wir ab, versetzten mit verdünnter Kochsalzlösung und extrahierten einmal mit Methylenchlorid und zweimal mit einer Chloroform-Alkohol-(7:3)-Mischung. Die organischen Lösungen wurden einmal mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierten wir im System Formamid-Chloroform an 30 Blatt Papier, wobei drei Blautetrazolium reduzierende und im UV. absorbierende Zonen vom Rf-Wert 0,05, 0,12 und 0,17 erhalten wurden. Die Zone vom Rf-Wert 0,17 wurde ausgeschnitten, zerkleinert und mit 70 ml 20-proz. Tetrahydrofuran angeteigt. Darauf filtrierten wir ab, teigten den Nutschenrückstand erneut mit 70 ml 20-proz. Tetrahydrofuran an, filtrierten wieder ab und wiederholten diese Operation noch einmal mit 70 ml 20-proz. Tetrahydrofuran, einmal mit 70 ml 50-proz. Tetrahydrofuran und dreimal mit je 70 ml reinem Tetrahydrofuran. Die vereinigten Filtrate wurden bei einer Badtemperatur von 40° im Wasserstrahlvakuum auf 170 ml eingeengt, mit 34 g Kochsalz versetzt und dreimal mit einer Chloroform-Alkohol-(7:3)-Mischung extrahiert. Die organischen Lösungen wurden einmal mit halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand versetzten wir mit Methanol und 30 mg Carboraffin, erwärmten kurz auf 50–55° und filtrierten durch eine Glassinternutsche. Der Nutschenrückstand wurde mehrmals mit 50-gradigem Methanol behandelt, worauf wieder abgenutscht wurde. Durch Eindampfen der vereinigten Filtrate erhielten wir 68 mg eines praktisch farblosen, von Kristallen durchsetzten Öls. Beim Umlösen aus einem Methylenchlorid-Methanol-Äther-Gemisch lieferte es 15 mg 17 α -Hydroxy-aldosteron (XII b) vom Smp. 208,5–209,5°. IR.-Spektrum (in KBr): u. a. Banden bei 2,95 μ (Hydroxyl); 6,02 μ mit Inflexion bei 5,87 μ (3- und 20-Keton) und 6,19 μ (*A*⁴⁾.

Durch Behandlung von XII b mit Pyridin-Acetanhydrid und 8minütigem Erwärmen des Rohproduktes mit 90-proz. Essigsäure auf 100° wurde wieder 17 α -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat erhalten.

Die Elementaranalysen, Spektalaufnahmen, Drehungen und Papierchromatogramme wurden in unsern Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, E. GANZ, H. HÜRZELER und R. NEHER ausgeführt.

SUMMARY

The synthesis of the 18,11-lactone of hydrocortisone-18-acid and of 18-oxo-hydrocortisone (17 α -hydroxy-aldosterone) is described.

The 21-O-acetate of the latter could not be transformed into the acetate of the former since under oxydative conditions cleavage of the 17,20-bond occurred before the 18,11-hemiacetal group was converted into the corresponding lactone.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung
