

2. Der Korrekturfaktor $\delta\alpha_h$, mit welchem der Unterschied zwischen den COULOMB-Integralen von Sauerstoff und Kohlenstoff kompensiert wurde, konnte nur ungefähr zu $1,6\beta$ bestimmt werden, wobei kein Unterschied zwischen $\delta\alpha_h$ für elektrophile und nucleophile Reaktionen gemacht wurde. Eine genauere Bestimmung durch geeignete Untersuchungen steht noch aus.

3. Die berechneten Werte zeigen eine vorzügliche Übereinstimmung mit dem experimentell festgestellten Verhalten der untersuchten Chinone, soweit Unterlagen darüber vorliegen.

4. Die Methode dürfte ein wertvolles Hilfsmittel bei der Abklärung des Verhaltens polycyclischer Chinone bilden.

Technisch-Chemisches Laboratorium,
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

38. Synthese von *d,l*-21-Desoxyaldosteron und *d,l*-21-Desoxy-17-*iso*-aldosteron. Säure-katalysierte Epimerisierung in Stellung 17 einiger 11, 18, 20-trioxygenerter Pregnane¹⁾

Über Steroide, 185. Mitteilung²⁾

von J. Schmidlin und A. Wettstein

(7. XII. 61)

21-Desoxyaldosteron (*d*-XII) ist in der wissenschaftlichen Literatur bisher nicht beschrieben worden. In Weiterführung einer früheren Arbeit³⁾ berichten wir heute über die Herstellung des entsprechenden Racemats sowie über beiläufig beobachtete Isomerisierungsvorgänge. Im Anschluss an diese Synthese gelang uns, wie bereits mitgeteilt⁴⁾, der Nachweis und die Isolierung von *d*-21-Desoxyaldosteron als biosynthetisches Produkt bei der Inkubation von Progesteron mit Nebennieren-Homogenaten. Damit wurde seine Bedeutung als mögliche Zwischenstufe der Biogenese von Aldosteron aufgezeigt⁴⁾.

d,l-21-Desoxyaldosteron (XII) hofften wir anfänglich aus dem unlängst beschriebenen Bis-trifluoracetat II des Diols I³⁾ 5) zu erhalten. Die partielle Verseifung des Diesters II sollte zum 11 β -Mono-trifluoracetat führen, die freigewordene 18-Hydroxygruppe alsdann in nicht-saurem Medium zur Aldehydgruppe dehydriert und das *d,l*-3, 3; 20, 20-Bis-äthylendioxy-11 β -trifluoracetoxy-18-oxo- Δ^5 -pregnen durch saure Hydrolyse in XII übergeführt werden. Trotz eingehender Versuche gelang aber die geplante selektive Verseifung von II bisher nicht, so dass dieses Konzept

1) XXIII. Mitteilung über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XXII. Mitteilung s. P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Helv. 44, 2121 (1961).

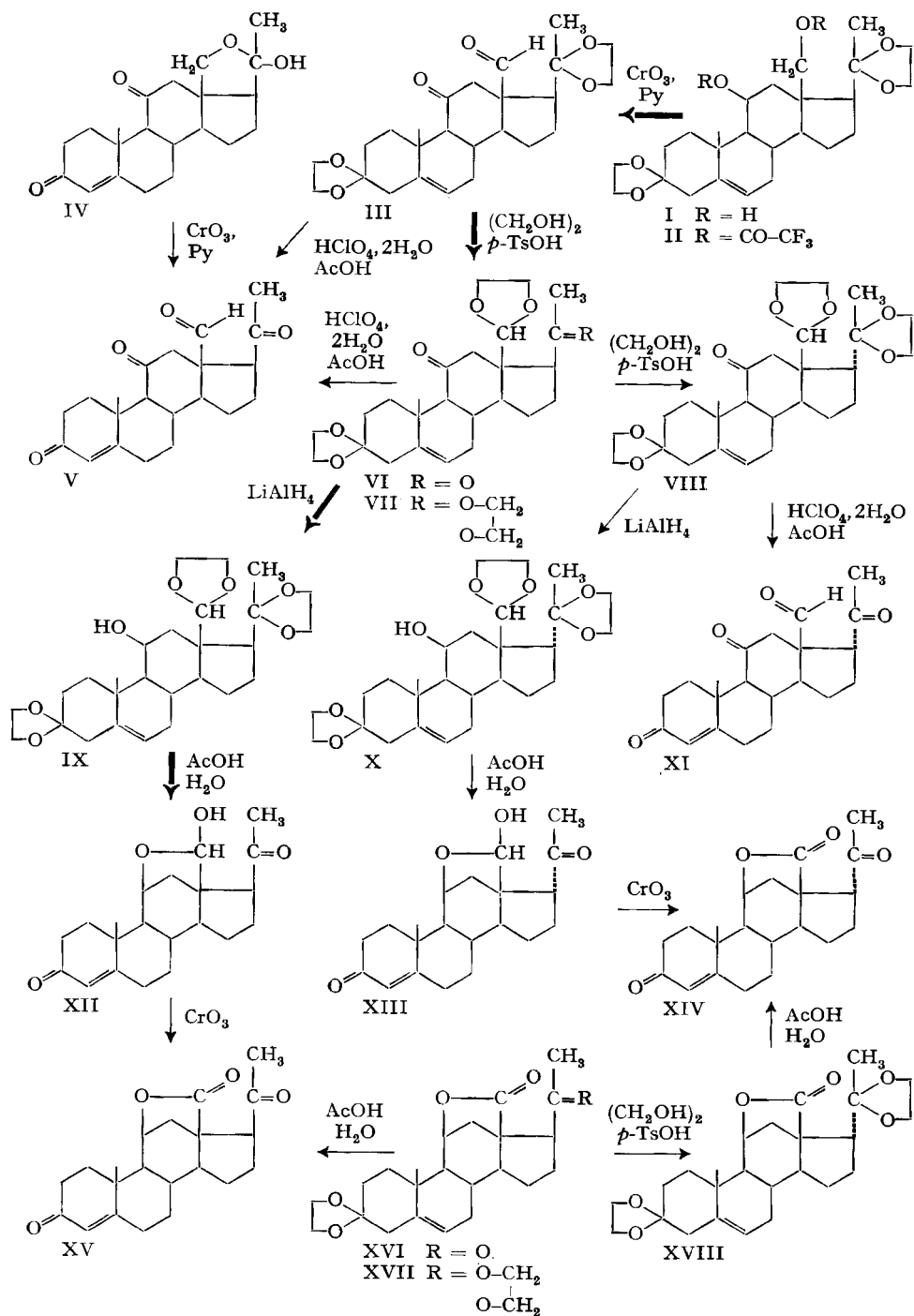
2) 184. Mitteilung; R. NEHER & G. STARK, Experientia 17, 510 (1961).

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

4) A. WETTSTEIN, Experientia 17, 329 (1961).

5) Die hier beschriebenen Verbindungen stellen durchwegs Racemate dar. In den Formelbildern ist der Übersichtlichkeit wegen jeweils nur das «natürliche» *d*-Enantiomere wiedergegeben.

Formelschema A



aufgegeben werden musste⁶). Zu einer Differenzierung der Reaktivität der beiden Sauerstofffunktionen in 11- und 18-Stellung führte dagegen die glatt verlaufende Dehydrierung des Diols I mit Chromtrioxid in Pyridin zur 11,18-Dioxoverbindung III. Im weiteren liess sich nämlich die Aldehydgruppe in III intermediär blockieren und dann die 11-Oxogruppe durch Reduktion selektiv in die 11 β -Hydroxygruppe zurückverwandeln. Zum Schutze der angulären Aldehydgruppe kam in erster Linie⁷)

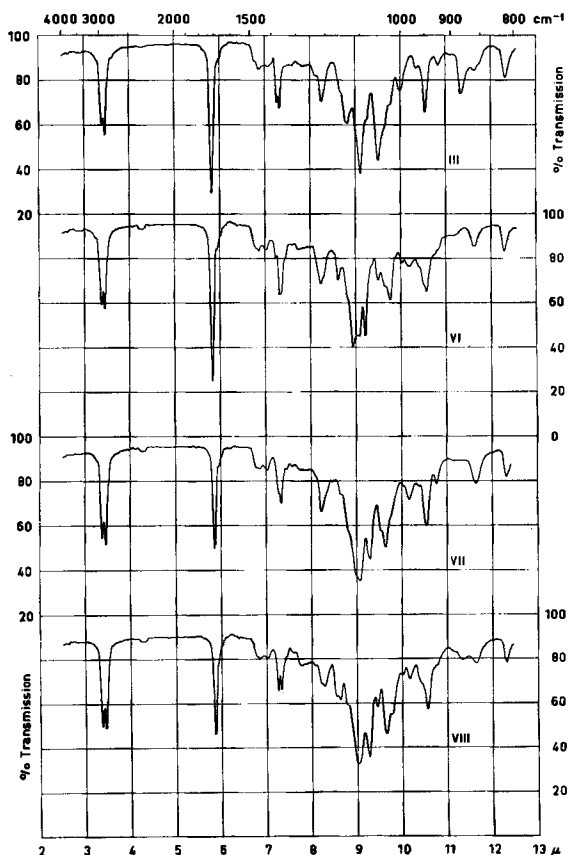


Fig. 1. Infrarot-Spektren

- III = *d,l*-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo- Δ^5 -pregnen, 0,049M in CH_2Cl_2 , Schichtdicke 0,2 mm.
 VI = *d,l*-3,3; 18,18-Bis-äthylendioxy-11,20-dioxo- Δ^5 -pregnen, 0,046M in CH_2Cl_2 , Schichtdicke 0,2 mm.
 VII = *d,l*-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen, 0,046M in CH_2Cl_2 , Schichtdicke 0,2 mm.
 VIII = *d,l*-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -17-*iso*-pregnen, 0,048M in CH_2Cl_2 , Schichtdicke 0,2 mm.

⁶) Über die in anderem Zusammenhang nachgewiesene Bildung eines analogen 11 β -Monoacetats vgl. indessen ³).

⁷) Über Umsetzungen mit anderen nucleophilen Reagenzien soll später berichtet werden.

die Acetalisierung mit Äthylenglykol in Gegenwart von Säure in Betracht. Die Umsetzung, bei der mit Vorteil auf ein Verdünnungsmittel verzichtet wurde³⁾, führte zu einem Stoff der erwarteten Bruttozusammensetzung $C_{27}H_{38}O_7$, der aber, wie sich herausstellte, nicht das gewünschte Diketal-acetal VII, sondern die dazu stereoisomere Verbindung VIII darstellte. Entsprechend der Intensität der Carbonylabsorption im IR.-Spektrum (s. Fig. 1), welche nur noch von einer einzigen Oxogruppe herühren kann, gab die erhaltene Verbindung mit Lithiumaluminiumhydrid eine Monohydroxyverbindung, in der schliesslich durch Hydrolyse mit wässriger Essigsäure alle drei Äthylendioxygruppen in einem Schritt entfernt werden konnten. Das Hydrolyseprodukt bestand überwiegend aus einem einzigen Stoff; es lag aber, wie die Dehydrierung mit Chromtrioxid in Eisessig zum Lacton XIV⁸⁾ bewies, nicht das *d, l*-2-Desoxyaldosteron (XII), sondern die dazu in 17-Stellung epimere Verbindung XIII vor. (IR.-Absorptionsspektren s. Fig. 3.)

Im Bestreben, die unerwünschte 17-Epimerisierung zu vermeiden, galt es zunächst abzuklären, bei welchem Syntheseschritt diese eingetreten war. Gewissheit bezüglich der Lage der Seitenkette bestand, auf Grund seiner Herstellung aus dem konfigurativer gesicherten Diol I³⁾, für das Dioxo-diketal III. Seine Hydrolyse mit Perchlorsäuredihydrat in Eisessig führte zum Tetraoxopregnen V, welches in guter Ausbeute auch bei der Dehydrierung des früher hergestellten Cyclohemiketals IV³⁾ mit Chromtrioxid-Pyridin-Komplex entstand. Diese Verknüpfung war allerdings noch kein strenger Beweis für die 17 β -Konfiguration der Seitenkette in V und damit für die Erhaltung der Konfiguration bei der Entketalisierung von III. Eine eindeutige Zuordnung konnte dagegen getroffen werden, als es gelang, das als Zwischenprodukt bei der Herstellung von XIII gewonnene Diketal-acetal VIII zu einem mit V stereoisomeren Tetraoxopregnen-Derivat XI zu hydrolysieren. Da beide Hydrolyseprodukte, V und XI, unter den Bedingungen ihrer Bildung nicht epimerisieren, darf man schliessen, dass die Entketalisierung in beiden Fällen ohne Inversion der Seitenkette erfolgt ist, V und XI also konfigurativer den ihnen zugrundeliegenden Ketalen III und VIII entsprechen, womit VIII die angegebene 17 α -Konfiguration zukommt.

Die nachgewiesene Epimerisierung in 17-Stellung bei der Acetalisierung von III zu VIII veranlasste uns, diesen Schritt näher zu untersuchen. Unter mildereren Bedingungen erhielten wir in der Folge neben dem früher ausschliesslich entstandenen Diketal-acetal VIII eine zweite Verbindung, welche sich papierchromatographisch von dem schneller laufenden VIII und dem langsamer wandernden Ausgangsstoff III leicht abtrennen liess. Dass aber auch diese neue Verbindung nicht das gesuchte Diketal-acetal VII mit unveränderter Konfiguration in 17-Stellung darstellt, konnte schon aus ihrem IR.-Spektrum (s. VI in Fig. 1) gefolgert werden, das eine im Vergleich zu VIII bedeutend höhere Carbonylabsorption aufweist. Auf Grund der Elementaranalyse war der neue Stoff isomer mit dem Ausgangsmaterial (III) und konnte somit lediglich zwei Äthylendioxygruppen enthalten. Gegen das Vorliegen einer blossen Stereoisomerie in 17-Stellung sprach das Fehlen einer Aldehyd-(C-H)-Bande im Infrarot, wie sie beim Keto-aldehyd-diketal III (s. Fig. 1) deutlich zu beobachten ist. Dass sich im neuen Acetalisierungsprodukt die zweite Äthylendioxygruppe tatsäch-

⁸⁾ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 40, 2291 (1957).

lich in 18-Stellung befindet und die 20-Oxogruppe deblockiert ist, ging eindeutig aus dem Vergleich seines Kernresonanzspektrums mit demjenigen von III hervor (s. VI in Fig. 2). Die Konfiguration in Stellung 17 war allerdings noch ungewiss. Aufschluss darüber gab die Hydrolyse mit Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig, welche glatt zu V führte, womit für das Acetal Formel VI mit β -ständiger Seitenkette bestätigt war.

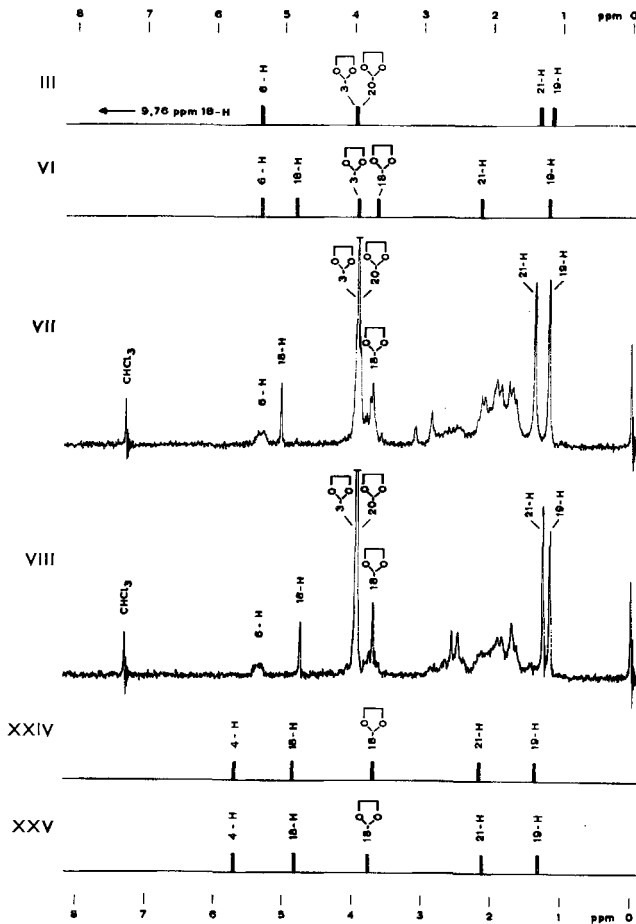


Fig. 2. Protonenresonanz-Spektren^{a)}

- III = *d,l*-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo- Δ^5 -pregnen, 0,125 M in CHCl_3 ^{b)}.
 VI = *d,l*-3,3; 18,18-Bis-äthylendioxy-11,20-dioxo- Δ^5 -pregnen, 0,125 M in CHCl_3 ^{b)}.
 VII = *d,l*-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen, 0,125 M in CDCl_3 ^{c)}.
 VIII = *d,l*-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -17-*iso*-pregnen, 0,125 M in CDCl_3 ^{c)}.
 XXIV = *d,l*-3,11,20-Trioxo-18,18-äthylendioxy- Δ^4 -pregnen, 0,125 M in CDCl_3 ^{b)}.
 XXV = *d,l*-3,11,20-Trioxo-18,18-äthylendioxy- Δ^4 -17-*iso*-pregnen, 0,125 M in CDCl_3 ^{b)}.

^{a)} Herr Dr. R. F. ZÜRCHER aus unseren physikalischen Laboratorien hatte die Freundlichkeit, die Spektren, von denen aus Platzgründen lediglich zwei im Original wiedergegeben sind, im Zusammenhang zu diskutieren. Als wesentliche Feststellungen ergaben sich dabei folgende Korrelationen: In den Spektren von III, VI, VII und VIII tritt bei 5,35 ppm das für 3-Äthy-

Die Struktur des Acetals VI konnte mittlerweile auch auf rein chemischem Wege bewiesen werden (s. Formelschema B). Schon vor längerer Zeit hatten wir am Lacton XVI die überraschende Feststellung gemacht, dass die gleichzeitige Reduktion der (18 \rightarrow 11 β)-Lactongruppe und der 20-Oxogruppe, selbst mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid, im wesentlichen zur Cyclohemiacetal-Stufe entsprechend Formel XXII führt. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches fassten wir allerdings damals nicht XXII, sondern einen hydroxylfreien Stoff, der, wie die weitere Untersuchung zeigte, ein durch sekundäre Anhydrierung entstandenes Gemisch der in 20-Stellung epimeren inneren Acetale XXIII a, b darstellte. Die saure Hydrolyse von XXIII ergab nämlich die beiden α, β -ungesättigten Ketone XX und XXI, welche papierchromatographisch voneinander getrennt und auf Grund der Verbrennungsdaten und der IR.-Absorption (s. Fig. 3) eindeutig als Epimerenpaar erkannt werden konnten⁹⁾.

Zu den beiden gleichen Stoffen gelangten wir nun auch ausgehend vom Acetal VI. Seine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte ein Gemisch zweier Dihydroxyverbindungen XIX a, b, welches direkt der Hydrolyse mit 67-proz. Essigsäure unterworfen wurde. Es entstanden dabei, wenn auch in anderem Mengenverhältnis als auf dem erstgenannten Weg, die beiden stereoisomeren inneren Acetale XX und XXI. Daraus folgte für Verbindung VI die Anwesenheit einer acetalisierten Oxogruppe in Stellung 18 und einer freien Oxogruppe in Stellung 20. Gleichzeitig war auch die Konfiguration am C-Atom 17 sichergestellt, da die Ausbildung der 18,20-Sauerstoffbrücke für beide 20-Epimeren nur mit der pseudoäquatorialen, β -ständigen Lage der Seitenkette vereinbar ist.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass bei der Einwirkung von Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfosäure auf III (s. Formelschema A) die β -Konfiguration der Seitenkette

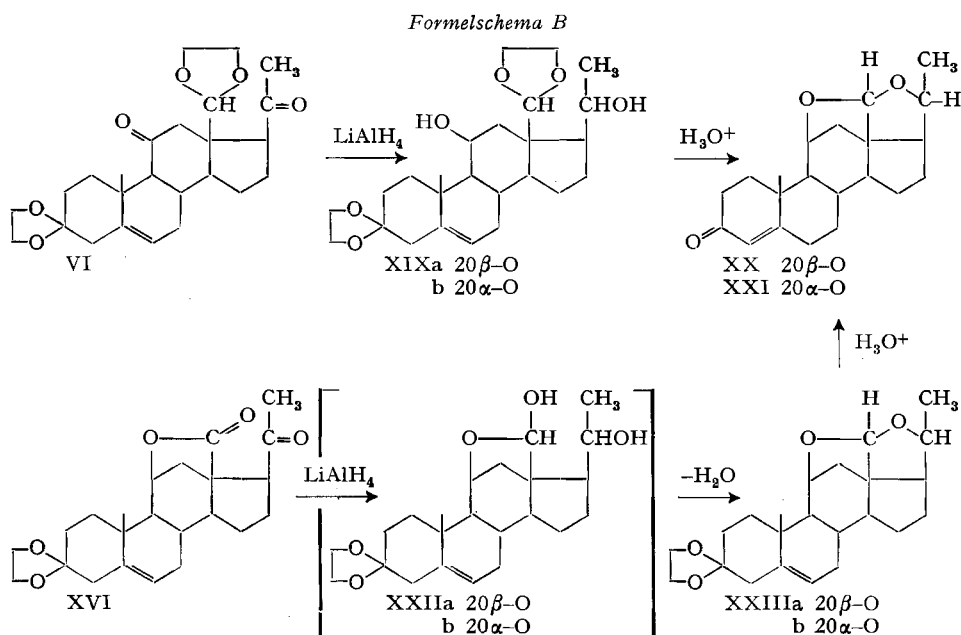
lendioxy- A^5 -Steroide charakteristische Signal des 6-H auf. Bei XXIV und XXV erscheint an seiner Stelle das 4-H bei 5,72 ppm. Das 18-H-Signal des Aldehyds III tritt bei 9,76 ppm auf, bei den Acetalen VI, VII, VIII, XXIV und XXV je nach Art und Lage des Substituenten in 17-Stellung zwischen 4,83 und 5,04 ppm. Die Äthylendioxy-Protonen geben Anlass zu nicht aufgelösten Signalkomplexen: Die 3- und 20-Ketale zeigen dabei ein Maximum bei 3,95 ppm; die 18-Acetale ein solches bei 3,71 ppm. Dass letzteres bei höherer magnetischer Feldstärke auftritt, ist eine Folge der diamagnetischen Anisotropie der C-C-Einfachbindungen des Steroid-Grundgerüsts und der Lage der Äthylendioxy-Protonen über demselben [R. F. ZÜRCHER, Helv. 44, 1755 (1961)]. Die Protonen in Stellung 21 erscheinen, wie erwartet, in den 20-Ketonen VI, XXIV und XXV bei ca. 2,16 ppm, in den 20-Ketalen III, VII und VIII bei ca. 1,32 ppm. Das Signal der 19-Wasserstoffatome von XXIV lässt sich auf Grund der bekannten zusätzlichen chemischen Verschiebungen der A^4 -3-Ketogruppe, des 17 β -Methylketons und des entsprechenden 20-Ketals aus VII berechnen [R. F. ZÜRCHER, Helv. 44, 1380 (1961)]. Statt bei 1,19 ppm (VII) tritt es in XXIV erwartungsgemäss bei 1,37 ppm auf. Die durch Integration ermittelte Zahl der Äthylendioxy-Protonen entspricht durchwegs den angegebenen Strukturen.

b) Zur Erzeugung des Referenzsignals diente eine Benzol-Kapillare. Die Frequenzangaben beziehen sich jedoch auf internes $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$, dessen Signal als Nullpunkt der ppm-Skala angenommen wurde. Die ppm-Werte werden positiv gezählt mit abnehmender Feldstärke.

c) $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ als interne Referenz.

9) Die konfigurative Zuordnung ergab sich auf Grund des Vergleichs mit dem inzwischen auf anderem Wege erhaltenen *d*-Enantiomeren der 20 β -O-Verbindung XX, s. K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Helv. 45, 347 (1962); vgl. auch P. F. BEAL & J. E. PIKE, Chemistry & Ind. 1960, 1505, wo eine weitere Synthese des letztgenannten Stoffes beschrieben ist.

beim Übergang in VI zunächst erhalten bleibt, Epimerisierung aber leicht eintritt, wenn die neuerliche Ketalisierung der intermediär freigewordenen 20-Oxogruppe erzwungen wird. Dass jedoch dabei nicht ausschliesslich Verbindung VIII, sondern auch das für die Überführung in *d,l*-21-Desoxyaldosteron (XII) benötigte, in 17-Stellung nicht umgelagerte Diketal-acetal VII entsteht, konnte durch die nähere Untersuchung der bisher amorphen Anteile des aus III erhaltenen Acetalisierungsprodukts gezeigt werden. Auf papierchromatographischem Wege gelang es uns nämlich, neben den bereits beschriebenen Verbindungen VI und VIII eine dritte Substanz zu isolieren, deren IR.-Absorptionsspektrum (s. Fig. 1) demjenigen von VIII auffallend ähnlich ist. Eine erste Bestätigung, dass tatsächlich das gesuchte, zu VIII stereomere Diketal-acetal VII vorlag, ergab sich aus dem quantitativen Vergleich der Kernresonanzspektren



(s. Fig. 2). Die Reduktion von VII mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte denn auch wie erwartet die Hydroxyverbindung IX, deren Hydrolyse mit wässriger Essigsäure zum kristallinen *d,l*-21-Desoxyaldosteron (XII) führte. Bei der Dehydrierung von XII mit Chromtrioxid in Eisessig entstand quantitativ das bekannte Lacton XV¹⁰⁾¹¹⁾, womit Formel XII auch konfigurativ gesichert ist. Im Unterschied zu den Verhältnissen beim *d,l*-Aldosteron und *d,l*-17-iso-Aldosteron⁸⁾ lässt sich im IR.-Spektrum des *d,l*-21-Desoxyaldosterons (XII) im Vergleich zu demjenigen des *d,l*-21-Desoxy-17-iso-aldosterons (XIII) keine Abschwächung der Absorption der 20-Carbonylgruppe¹²⁾ feststellen (s. Fig. 3).

¹⁰⁾ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* 40, 1438 (1957).

¹¹⁾ W. S. JOHNSON, J. C. COLLINS, R. PAPP0 & M. B. RUBIN, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 2585 (1958).

¹²⁾ Vgl. S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. V. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 37, 1163 (1954).

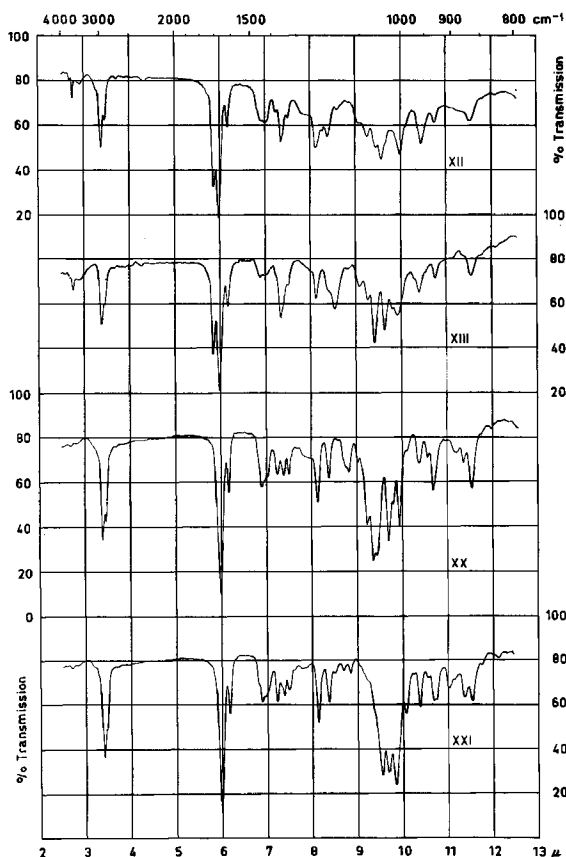


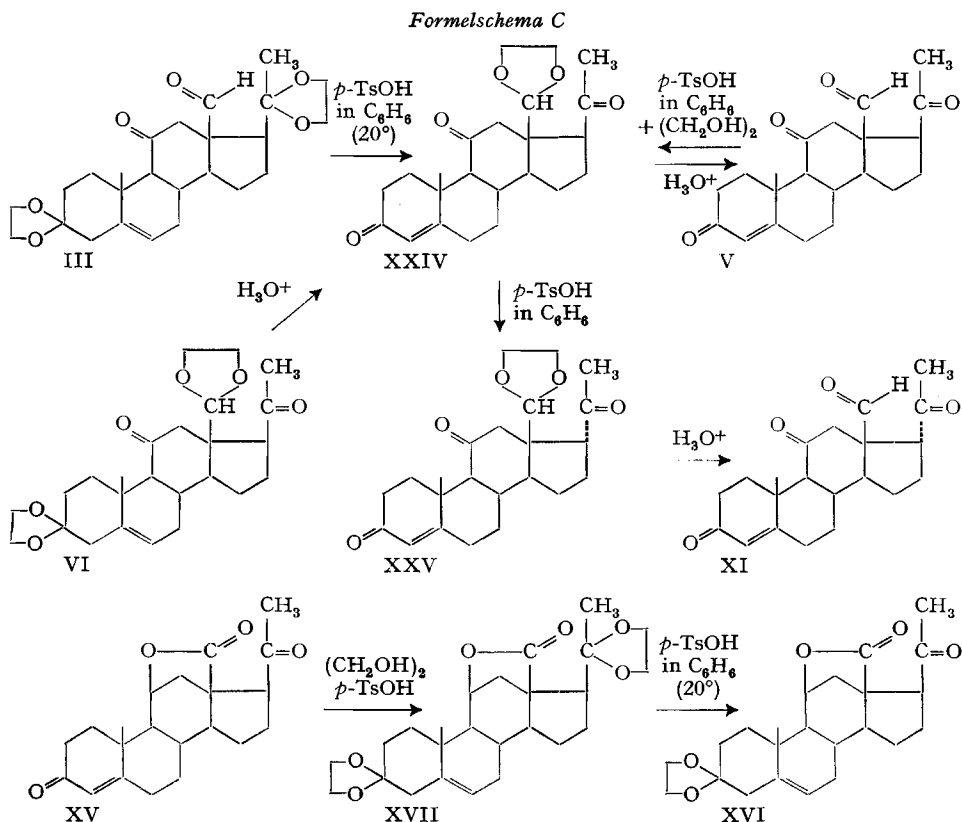
Fig. 3. Infrarot-Spektren

- XII = (18 → 11 β)-Cyclohemiacetal des *d,l*-3,18,20-Trioxo-11 β -hydroxy- Δ^4 -pregnens, ca. 0,050 M in CH₂Cl₂, Schichtdicke 0,2 mm (Mikrozelle).
- XIII = (18 → 11 β)-Cyclohemiacetal des *d,l*-3,18,20-Trioxo-11 β -hydroxy- Δ^4 -17-*iso*-pregnens, ca. 0,050 M in CH₂Cl₂, Schichtdicke 0,2 mm (Mikrozelle).
- XX = *d,l*-3-Oxo-11 β ,18; 18,20 β -bis-oxido- Δ^4 -pregnen, ca. 0,060 M in CH₂Cl₂, Schichtdicke 0,2 mm (Mikrozelle).
- XXI = *d,l*-3-Oxo-11 β ,18; 18,20 α -bis-oxido- Δ^4 -pregnen, ca. 0,060 M in CH₂Cl₂, Schichtdicke 0,2 mm (Mikrozelle).

Schon bei früheren Untersuchungen hatte sich gezeigt, dass gewisse 20-Oxopregnan-Verbindungen mit einer 11 β ,18-Sauerstoffbrücke in alkalischem Milieu leicht in die entsprechenden Epimeren mit pseudo-axialer 17 α -Konfiguration der Seitenkette umgelagert werden⁸⁾. Obwohl letztere eindeutig die thermodynamisch stabileren Isomeren darstellen, hatten wir in saurem Medium eine derartige Epimerisierung bisher nicht beobachtet und wir fragten uns daher, welche Voraussetzungen für die beim säurekatalysierten Übergang von III bzw. VI in VIII festgestellte Konfigurationsumkehr massgebend sind. Als gemeinsames Strukturmerkmal weisen die hier zu vergleichenden Verbindungen in 18-Stellung Sauerstofffunktionen auf, welche einerseits durch ihre Raumbanspruchung und andererseits durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit der 17 β -ständigen Methylketon-Seitenkette interferieren können. Am Kalottenmodell erkennt man deutlich, dass beispielsweise die Anwesenheit der 18-Äthylendioxygruppe in VI zu einer Labilisierung der 17 β -Lage der Seitenkette führt: Der Übergang in die 17 α -Lage über das sowohl in alkalischem

wie in saurem Medium als Zwischenprodukt anzunehmende 17,20-Enol ist nämlich mit einem erheblichen Abbau an nicht-klassischer Spannung verbunden. Weniger ausgeprägt ist dieser sterische Einfluss für den Fall einer räumlich fixierten 18-Carbonylgruppe, wie sie im Lacton XV bzw. dessen Δ^6 -3-Monoketal XVI vorliegt. Die genauere Nachprüfung der bereits früher durchgeführten Ketalisierung von XVI mit Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfosäure³⁾ hat jedoch mittlerweile ergeben, dass in untergeordneter Masse auch hier Epimerisierung eintritt und als Nebenprodukt von XVII das stereoisomere Diketal XVIII gebildet wird. Bemerkenswerterweise trifft dasselbe für die unter gleichen Bedingungen durchgeführte Ketalisierung des 21-Hydroxy-Analogen von XV⁸⁾ nicht zu, indem offenbar hier die Ausbildung des 17,20-Enols durch den 21-Hydroxylsauerstoff verhindert wird.

Wie oben dargelegt wurde, entsteht bei der Einwirkung von Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfosäure auf das 11,18-Dioxo-3,20-diketal III als Primärprodukt überraschenderweise Verbindung VI. Die Leichtigkeit mit der diese Reaktion abläuft, scheint auf eine intramolekulare Umacetalisierung hinzudeuten. Es ist uns indessen bisher



nicht gelungen, einen hinreichenden Beweis für einen solchen Mechanismus beizubringen. So erhält man beispielsweise (s. Formelschema C) aus dem Diketal III durch alleinige Einwirkung von *p*-Toluolsulfosäure-monohydrat in Benzol bei Raumtemperatur dasselbe Stoffgemisch wie ausgehend von der freien Tetraoxoverbindung V bei Zusatz von zwei Mol-Äquivalenten Äthylenglykol unter sonst gleichen Bedingungen. Als Hauptprodukt entsteht in beiden Fällen das 3,11,20-Trioxo-18-acetal XXIV,

welches auch bei der sauren Hydrolyse des 3-Ketal-18-acetals VI als Zwischenprodukt auftritt. Unter energischen Bedingungen, d.h. in der Wärme, geht das zunächst entstandene XXIV in das in 17-Stellung epimere, thermodynamisch stabilere 3,11,20-Trioxo-18-acetal XXV über. Die Konstitution von XXIV und XXV folgte eindeutig aus den Kernresonanzspektren (s. Fig. 2) und aus der Überführung in die beiden konfigurativ gesicherten, stereoisomeren Tetraoxoverbindungen V und XI durch Hydrolyse mit Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang das Verhalten des zu III analogen Diketals XVII gegenüber *p*-Toluolsulfosäure-monohydrat in Benzol (vgl. Formelschema C). Auch hier wird die 20-Ketalgruppe schon bei Raumtemperatur rasch gespalten; bedeutend langsamer reagiert dagegen der Ketalrest in Stellung 3, welcher bei kurzer Einwirkungsdauer kaum angegriffen wird. Als praktische Anwendung ergibt sich daraus eine präparativ ergiebige Überführung des Diketo-lactons XV in das aus diesem auf direktem Wege nur schlecht herstellbare 3-Monoketal XVI.

Experimenteller Teil¹³⁾

(mitbearbeitet von E. Blättler)

d,l-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo- Δ^5 -pregnen (III): Zu 1,074 g rohem *d,l-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-dihydroxy- Δ^5 -pregnen (I)*³⁾ in 12,5 ml Pyridin gab man eine separat bereitete Lösung von 1,50 g Chromtrioxid in 0,75 ml Wasser und 74,3 ml Pyridin und rührte das Ganze 24 Std. bei gewöhnlicher Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf im Vakuum eingedampft und der anfänglich harzige Rückstand unter Anreiben mit insgesamt 200 ml Tetrahydrofuran ausgezogen. Die Auszüge filtrierte man der Reihe nach durch eine in Tetrahydrofuran bereitete, kombinierte Säule, welche unten aus 1,25 g Aktivkohle und oben aus 0,625 g gereinigter Kieselgur bestand. Das gesammelte, gelbe Filtrat hinterliess beim Eindampfen einen schwarzbraunen Rückstand, der aus Äther fast vollständig kristallisierte und in dieser Form an der Hochvakuumpumpe von mitgegangenem Pyridin befreit wurde. Einmaliges Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran-Äther-Gemisch (1:2) gab 732 mg beigestichige Schüppchen von papierchromatographisch fast einheitlichem III. Lösen des Kristallisats in 50 ml Benzol, Filtration durch eine Säule von 730 mg Aktivkohle, Eindampfen des farblosen Filtrats im Vakuum und Umlösen des Rückstandes aus Methylenchlorid-Aceton lieferte 655 mg reines *d,l-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo- Δ^5 -pregnen (III)* in farblosen Plättchen vom Smp. 190–205°/232,5–234,5° und 33 mg etwas weniger reine Kristalle von III als zweite Fraktion. IR.-Absorptionsspektrum s. Fig. 1. PMR-Spektrum s. Fig. 2.

$C_{25}H_{34}O_6$ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,98 H 7,76%

d,l-3,11,18,20-Tetraoxo- Δ^4 -pregnen (V). – a) Aus III: 10,8 mg *d,l-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo- Δ^5 -pregnen (III)* löste man in 0,5 ml einer 1M-Mischung von Perchlorsäuredihydrat mit Eisessig und neutralisierte die Mineralsäure nach einer Einwirkungsdauer von 10 Min. mit 0,75 ml 1M Kaliumacetat in Eisessig unter Aussenkühlung. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf an der Hochvakuumpumpe eingedampft und der Rückstand nach Zusetzen von Wasser mit Methylenchlorid ausgezogen. Man wusch den Methylenchlorid-Extrakt mit 0,5N Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und engte ihn bis auf ca. 0,1 ml ein. Das restliche Methylenchlorid wurde nach Verdünnen mit wenig Tetrahydrofuran durch wiederholtes Abdestillieren von Äther entfernt, wobei 8,1 mg *d,l-3,11,18,20-Tetraoxo- Δ^4 -pregnen (V)* in farblosen Schüppchen vom Smp. 212–217,5° ausfielen. Zur weiteren Reinigung löste man die Substanz in 3,5 ml Benzol, filtrierte die Lösung durch eine Auflage von 10 mg Norit, dampfte das Filtrat ein und kristallisierte den in wenig Methylenchlorid aufgenommenen Rückstand aus

¹³⁾ Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit PERKIN-ELMER-Zweistrahlinstrumenten, Mod. 21 und 121, mit NaCl-Prisma, die Protonenresonanz(PMR)-Spektren mit einem VARIAN-Spektrographen, Mod. V-4302, bei einer Frequenz von 60 Megahertz aufgenommen.

Tetrahydrofuran-Äther um. Das so erhaltene Präparat schmolz bei 234–238°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : Banden u. a. bei 3,62 μ : Aldehyd-(C-H); 5,79 und 5,82 μ : isolierte Carbonyle; 5,96 μ : konj. Keton-(C=O); 6,16 μ : konj. (C=C).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,36 H 7,60%

b) *Aus IV*: 3,44 mg (20→18)-Cyclohemiketal des *d*,1-3,11,20-Trioxo-18-hydroxy- Δ^4 -pregnens (IV)⁸ wurden mit 1,0 ml einer 0,2M-Lösung von Chromtrioxid in Pyridin übergossen. Man erwärmte das Gemisch unter Rühren 1¼ Std. auf 60° und destillierte hierauf das Lösungsmittel an der Hochvakuumpumpe ab. Der ölige Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung eiskalt mit 1N Schwefelsäure, dann mit 2M Natriumsulfat und 0,1N Natriumacetat gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt löste man in 2 ml Tetrahydrofuran, engte die Lösung auf ca. 0,75 ml ein und filtrierte sie durch eine Auflage von 20 mg Aktivkohle. Aus dem gelbstichigen Filtrat schied sich nach Verdrängen des Tetrahydrofurans durch mehrfaches Verdünnen mit Äther und Einengen 2,15 mg kleine, farblose Schüppchen vom Smp. 208–214,5° aus. Wie die Mischprobe, der papierchromatographische Vergleich und das IR.-Absorptionsspektrum zeigten, verhielt sich das Präparat genau wie das im vorigen Abschnitt beschriebene *d*,1-3,11,18,20-Tetraoxo- Δ^4 -pregnen (V).

c) *Aus VI*: 0,43 mg *d*,1-3,3; 18,18-Bis-äthylendioxy-11,20-dioxo- Δ^5 -pregnen (VI) (Herstellung s. weiter unten) wurde in 0,05 ml 1M Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig 10 Min. bei gewöhnlicher Temperatur hydrolysiert. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a) beschrieben und lieferte ein kristallines Rohprodukt, das, wie die papierchromatographische Untersuchung in den Lösungsmittelsystemen Propylenglykol/Toluol, Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:4) und Benzin = Ligroin-Benzol-Methanol-Wasser (7:3:5:5) zeigte, vorwiegend aus V bestand.

d) *Aus VII*: 0,47 mg *d*,1-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen (VII) (Herstellung s. weiter unten) wurde wie im vorhergehenden Abschnitt angegeben hydrolysiert. Im Rohprodukt liess sich auch hier vorwiegend das *d*,1-3,11,18,20-Tetraoxo- Δ^4 -pregnen (V) nachweisen.

d,1-3,3; 18,18-Bis-äthylendioxy-11,20-dioxo- Δ^5 -pregnen (VI), *d*,1-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen (VII) und *d*,1-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -17-iso-pregnens (VIII): Eine Suspension von 263 mg *d*,1-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo- Δ^6 -pregnen (III) in 92 ml einer 0,002M Lösung von *p*-Toluolsulfosäure-monohydrat in wasserfreiem Äthylenglykol wurde im Vakuum der Ölpumpe auf 85–90° erwärmt und, als das Ausgangsmaterial nach etwa 1 Std. in Lösung gegangen war, das Glykol bei ca. 0,5 Torr innerhalb von weiteren zwei Std. bis auf ein Restvolumen von ca. 2,5 ml abdestilliert. Nach dem Erkalten alkalinierte man den Rückstand mit 0,2N Natriumhydrogencarbonat und schüttelte mit Methylenchlorid aus. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt gab aus Äther 195 mg eines Kristallisats, welches aus zwei morphologisch deutlich unterscheidbaren Komponenten bestand. Die eingedampfte Mutterlauge wog 105 mg (Aufarbeitung s. unten).

193 mg des erhaltenen Kristallisats löste man in 10 ml Tetrahydrofuran, trug die Lösung auf 100 Blätter Formamid-getränktes WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 × 45 cm; gewaschen mit Chloroform und Methanol) auf und chromatographierte mit Cyclohexan als mobiler Phase. Aus dem «bis unten» gelaufenen und im verdunkelten Abzug an der Luft getrockneten Chromatogramm wurden die beiden Zonen vom Rf-Wert 0,20–0,33 und 0,44–0,83 (Lokalisierung durch Entnahme von schmalen Streifen, die mit Glykolsäure¹⁴ behandelt wurden) ausgeschnitten und nach 16stdg. Trocknen im Hochvakuum mit 20-proz. und 50-proz. wässrigem sowie 100-proz. Tetrahydrofuran eluiert. Die beiden Eluate engte man im Vakuum je auf ein Restvolumen von wenigen ml ein, sättigte die Konzentrate mit Natriumchlorid und schüttelte sie mit Benzol aus. Die mit wenig Wasser gewaschenen Auszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert.

Das durch eine unter Benzol bereitete Säule von 100 mg Aktivkohle filtrierte Konzentrat aus der oberen Zone gab nach Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Tetrahydrofuran-haltigem Äther 23,6 mg *d*,1-3,3; 18,18-Bis-äthylendioxy-11,20-dioxo- Δ^5 -pregnen (VI) vom Smp. 213,5–218° und aus der Mutterlauge noch 2,35 mg bei 207–218° schmelzende, weniger reine

¹⁴) l. c.¹⁰), Anm. 27.

Kristalle derselben Verbindung. Nach Umkristallisieren der Spitzenfraktion zusammen mit 8,3 mg einer bei der Auftrennung der Hauptmutterlauge (s. übernächster Absatz) gewonnenen gleichwertigen Fraktion durch Lösen in Methylenchlorid und Verdrängen des letzteren mit Äther wurden 27,9 mg analysenreines VI in farblosen, sternförmig verwachsenen Nadelchen vom Smp. 224–226° (ab ca. 214° teilweise Umwandlung in derbe Rhomboeder) erhalten. IR.-Absorptionsspektrum s. Fig. 1. PMR-Spektrum s. Fig. 2.

$C_{25}H_{34}O_6$ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,69 H 7,77%

Das durch eine Säule von 250 mg Aktivkohle entfärbte Konzentrat aus der unteren Zone des Papierchromatogramms lieferte nach Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren des Rückstandes aus Tetrahydrofuran-Äther 91,3 mg *d,l-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -17-iso-pregnen* (VIII) vom Smp. 195,5–198° und 12,0 mg eines weniger reinen zweiten Kristallisats vom Smp. 182,5–192°. Die Spitzenfraktion wurde mittels Methylenchlorid aus Äther umkristallisiert, wobei 83,2 mg farblose, hexagonale Platten von analysenreinem VIII vom Smp. 195,5–200° anfielen. IR.-Absorptionsspektrum s. Fig. 1. PMR-Spektrum s. Fig. 2.

$C_{27}H_{38}O_7$ (474,57) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,21 H 8,01%

Der Eindampfrückstand der nach Abtrennung des kristallinen Anteils der Umsetzung verbliebenen Mutterlauge (105 mg) wurde in 6,0 ml Tetrahydrofuran gelöst und analog wie das Kristallinat papierchromatographisch im System Formamid/Cyclohexan aufgetrennt. Die mit Glykolsäure¹⁴) behandelten, zur Lokalisierung entnommenen Streifen wiesen drei UV.-absorbierende Zonen auf, wovon die oberste mit Verbindung VI und die unterste mit VIII identifiziert wurde. Die am stärksten absorbierende dritte Zone befand sich unmittelbar oberhalb derjenigen von VIII und besass einen Rf-Wert von 0,58–0,75. Sie wurde genau wie oben für die Verbindungen VI und VIII beschrieben eluiert und das Eluat extraktiv aufgearbeitet. Den Benzolextrakt entfärbte man nach dem Einengen auf ein Volumen von 10 ml mit 150 mg Aktivkohle, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und löste den Rückstand in einigen Tropfen Tetrahydrofuran. Auf Zusatz von Äther schied sich 17,3 mg *d,l-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen* (VII) vom Smp. 178,5–181,5° aus. Einengen der Mutterlauge gab noch 3,3 mg bei 178–180,5° schmelzende Kristalle desselben Stoffs. Eine weitere Umkristallisation der ersten Fraktion zusammen mit 6,8 mg eines gleichwertigen Präparates aus einem anderen Ansatz in Tetrahydrofuran-Äther lieferte 18,5 mg farblose, derbe Kristalle vom Smp. 182–185,5°. IR.-Absorptionsspektrum s. Fig. 1. PMR-Spektrum s. Fig. 2.

$C_{27}H_{38}O_7$ (474,57) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,57 H 8,07%

d,l-3,11,18,20-Tetraoxo- Δ^4 -17-iso-pregnen (XI): 47,5 mg *d,l-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -17-iso-pregnen* (VIII) wurden in 2,0 ml einer 1M Mischung von Perchlorsäuredihydrat und Eisessig gelöst. Nach 1 Std. neutralisierte man die Mineralsäure durch Zugeben von 3,0 ml 1M Kaliumacetat in Eisessig und arbeitete wie bei der Herstellung von V unter a) beschrieben auf. Das Rohprodukt gab aus Tetrahydrofuran-Äther 30,4 mg farblose Nadelchen vom Smp. 200–203°. Zur Reinigung wurde das Kristallinat in 2,2 ml Methylenchlorid gelöst und auf 20 Blättern WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 × 45 cm; gewaschen mit Chloroform und Methanol) im System Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:4) chromatographiert. Aus dem «bis unten» gelaufenen Chromatogramm eluierte man die Zone vom Rf-Wert 0,60–0,75 mit 20-proz. und 50-proz. wässrigem sowie 100-proz. Tetrahydrofuran, engte den Auszug im Vakuum auf ein Restvolumen von einigen ml ein und schüttelte das wässrige Konzentrat mit Benzol aus. Der mit wenig Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Extrakt wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 1,0 ml Tetrahydrofuran gelöst und durch eine Auflage von 50 mg Aktivkohle filtriert. Aus dem im Vakuum konzentrierten Filtrat schied sich auf Zusatz von Äther 22,7 mg reines *d,l-3,11,18,20-Tetraoxo- Δ^4 -17-iso-pregnen* (XI) in farblosen Nadelchen vom Smp. 213–216° aus. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : Banden u. a. bei 3,65 μ : Aldehyd-(C–H); 5,78 μ und 5,82 μ : isolierte Carbonyle; 5,96 μ : konj. Keton-(C=O); 6,16 μ : konj. (C=C).

$C_{21}H_{26}O_4$ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,60 H 7,58%

d,l-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (IX): Zu einer in trockener Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung von 47,5 mg *d,l-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen* (VII) in 2,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man 1,5 ml einer ca. 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und rührte den Ansatz 14 Std. bei gewöhn-

licher Temperatur. Man tropfte alsdann unter Aussenkühlung mit Eis innert 5 Min. 3,0 ml eines in bezug auf Ester 1M Gemisches von Essigsäure-äthylester und Tetrahydrofuran und nach weiteren 15 Min. 3,0 ml in bezug auf Wasser 2,5M Tetrahydrofuran zu, verrührte hierauf mit 250 mg Kieselgur und filtrierte von den festen Anteilen ab. Das Filtrat wurde im Vakuum unter Zusetzen von Äther eingedampft. Das so erhaltene rohe *d,l*-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (IX) liess sich nicht zur Kristallisation bringen, erwies sich aber für die anschliessende Hydrolyse als brauchbar. IR.-Absorption des Rohprodukts in CH₂Cl₂: intensive Hydroxylbanden bei 2,76 und 2,90 μ ; im Carbonylbereich fast leer.

d,l-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -17-iso-pregnen (X): 60,0 mg *d,l*-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -17-iso-pregnen (VIII) wurden in 3,0 ml Tetrahydrofuran mit 2,0 ml 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran 14 Std. bei Raumtemperatur reduziert. Die Aufarbeitung erfolgte nach den im vorangehenden Abschnitt gemachten Angaben. Das Rohprodukt kristallisierte aus Äther und lieferte 25,0 mg *d,l*-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -17-iso-pregnen (X) in der Form farbloser Nadelchen vom Smp. 132–135,5°, nebst 31,0 mg amorphen Anteilen, welche auf Grund des in CH₂Cl₂ aufgenommenen IR.-Absorptionsspektrums (intensive Hydroxylbande bei 2,90 μ mit Schulter bei 2,76 μ ; Carbonylbereich leer) zur Hauptsache ebenfalls aus X bestanden.

(18 \rightarrow 11 β)-Cyclohemiacetal des *d,l*-3,18,20-Trioxo-11 β -hydroxy- Δ^4 -pregnens (*d,l*-21-Desoxyaldosteron) (XII): Eine Lösung des aus 47,5 mg VII erhaltenen rohen *d,l*-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnens (IX) in 2,5 ml 67-proz. Essigsäure wurde in Stickstoffatmosphäre 15 Min. auf 95–100° erhitzt. Nach dem Abkühlen dampfte man die Lösung an der Ölpumpe ein und entfernte zurückgehaltene Essigsäure durch Abdestillieren von insgesamt 10 ml Toluol. Der blässgelbe amorphe Rückstand wurde in 2,4 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 20 Blätter WHATMAN-Papier Nr. 1 (18,5 \times 45 cm; gewaschen mit Methanol und Chloroform) aufgetragen und im System Formamid/Benzol aufgetrennt. Aus dem «bis unten» gelaufenen Chromatogramm eluierte man nach dem Antrocknen an der Luft die UV. stark absorbierende Zone vom Rf-Wert 0,15–0,25 mit 450 ml 20-proz. wässrigem, 150 ml 50-proz. wässrigem und 75 ml 100-proz. Tetrahydrofuran, engte den Extrakt auf 12,5 ml ein und zog das mit Natriumchlorid gesättigte Konzentrat mit Benzol aus. Der mit wenig 2,5M Natriumchlorid gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Benzolextrakt wurde auf ca. 5 ml eingengt und alsdann zur Entfärbung durch eine Auflage von 50 mg Aktivkohle filtriert. Beim Eindampfen des Filtrats hinterblieb ein nahezu farbloser Rückstand, der aus wenig Äther 10,5 mg (18 \rightarrow 11 β)-Cyclohemiacetal des *d,l*-3,18,20-Trioxo-11 β -hydroxy- Δ^4 -pregnens (*d,l*-21-Desoxyaldosteron) (XII) vom Smp. 205–207,5° lieferte. Nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Äther schmolzen die derben Rhomben bei 186,5–195°. IR.-Absorptionsspektrum s. Fig. 3.

C₂₁H₂₈O₄ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,17 H 8,22%

Eine Lösung von 1,0 mg XII in 0,075 ml Eisessig versetzte man mit 0,055 ml einer in bezug auf Sauerstoff 0,060N Lösung von Chrom(VI)-oxid in Eisessig und gab zur Vervollständigung der Oxydation nach 1½ Std. weitere 0,011 ml derselben Chrom(VI)-oxid-Lösung zu. Nach einer Reaktionsdauer von 6 Std. wurde unverbrauchtes Oxydationsmittel mit 0,050 ml 0,1M Natriumhydrogensulfid zerstört, die Essigsäure an der Ölpumpe fast vollständig abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von Wasser mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde mit 0,2N Schwefelsäure, mit 0,2N Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf ein kleines Restvolumen konzentriert. Nach Zugabe von Äther und Entfernen des restlichen Methylenchlorids durch Einengen, schieden sich aus der blanken Lösung 0,50 mg farblose Prismen vom Smp. 208,5–212,5° ab. Wie der Misch-Smp. und der IR.-spektroskopische Vergleich mit authentischem Material¹⁰⁾ 11) zeigten, handelt es sich um das (18 \rightarrow 11 β)-Lacton der *d,l*-3,20-Dioxo-11 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XV).

(18 \rightarrow 11 β)-Cyclohemiacetal des *d,l*-3,18,20-Trioxo-11 β -hydroxy- Δ^4 -17-iso-pregnens (*d,l*-21-Desoxy-17-iso-aldosteron) (XIII): 47,5 mg *d,l*-3,3; 18,18; 20,20-Tris-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -17-iso-pregnen (X) wurden mit 2,5 ml 67-proz. Essigsäure in Stickstoffatmosphäre 30 Min. auf 95–100° erhitzt. Man arbeitete den Ansatz hierauf wie im vorherigen Abschnitt für das Epimere XII beschrieben auf und reinigte das in Tetrahydrofuran aufgenommene rohe Hydrolyseprodukt durch Verteilungschromatographie auf 20 Blättern WHATMAN-Papier Nr. 1 (18,5 \times 45 cm; gewaschen mit Methanol und Chloroform) unter Verwendung des Lösungsmittelsystems Formamid/

Cyclohexan-Benzol (1:4). Aus dem «bis unten» gelaufenen Chromatogramm wurde die UV.-absorbierende Zone vom Rf-Wert 0,13–0,22 in derselben Weise wie oben XII eluiert und extraktiv aufgearbeitet. Zur Entfärbung filtrierte man den auf ca. 10 ml eingengten Benzolextrakt durch eine Auflage von 100 mg Aktivkohle und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand kristallisierte aus Äther und gab 21,7 mg (18 → 11β)-Cyclohemiacetal des *d*, *l*-3, 18, 20-Trioxo-11β-hydroxy-Δ⁴-17-*iso*-pregnens (*d*, *l*-21-Desoxy-17-*iso*-aldosteron) (XIII) in farblosen, verwachsenen Prismen vom Smp. 172–176°. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Äther schmolz das Präparat bei 176–205°. IR.-Absorptionsspektrum s. Fig. 3.

C₂₁H₂₈O₄ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 72,77 H 8,24%

0,40 mg XIII in 0,030 ml Eisessig oxydierte man in der oben für XII angegebenen Weise mit insgesamt 0,026 ml einer in bezug auf Sauerstoff 0,072N Lösung von Chrom(VI)-oxid in Eisessig. Die Aufarbeitung ergab ein Rohprodukt, aus dem durch Aufnehmen in Äther 0,25 mg farblose Nadelchen erhalten wurden, welche bei 204,5–207,5° schmolzen. Nach Misch-Smp., papierchromatographischem Verhalten und IR.-Absorptionsspektrum handelte es sich dabei um das auf anderem Wege bereits früher erhaltene (18 → 11β)-Lacton der *d*, *l*-3, 20-Dioxo-11β-hydroxy-Δ⁴-17-*iso*-pregnen-18-säure (XIV)⁸⁾ [s. auch nächster Abschnitt].

(18 → 11β)-Lacton der *d*, *l*-3, 20-Dioxo-11β-hydroxy-Δ⁴-17-*iso*-pregnen-18-säure (XIV) aus XVI: Bei einer wie früher⁸⁾ durchgeführten Ketalisierung von 1,933 g (18 → 11β)-Lacton der *d*, *l*-3, 3-Äthylendioxy-11β-hydroxy-20-oxo-Δ⁵-pregnen-18-säure (XVI) erhielt man nach Isolierung von 1,582 g kristallisiertem Diketal XVII 770 mg Mutterlaugen-Anteil, der in 10 ml 67-proz. Essigsäure durch 30 Min. langes Erwärmen auf 95–100° in Stickstoffatmosphäre hydrolysiert wurde. Nach Zusatz von 10 ml Wasser dampfte man das Reaktionsgut im Vakuum bis fast zur Trockne ein, nahm den Rückstand in Methylenchlorid auf, wusch den Extrakt mit 0,5N Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Zur Reinigung wurde das in 50 ml Benzol gelöste Rohprodukt durch eine Säule von 600 mg Aktivkohle filtrierte und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Aceton 478 mg farblose, glänzende Prismen vom Smp. 218–233°. Das Kristallisat bestand nach papierchromatographischer Analyse zu etwa 85% aus dem (18 → 11β)-Lacton der *d*, *l*-3, 20-Dioxo-11β-hydroxy-Δ⁴-17-*iso*-pregnen-18-säure (XIV)⁸⁾ neben 15% des 17-Epimeren XV^{10) 11)}.

d, *l*-3-Oxo-11β, 18; 18, 20β-bis-oxido-Δ⁴-pregnen (XX) und *d*, *l*-3-Oxo-11β, 18; 18, 20α-bis-oxido-Δ⁴-pregnen (XXI). – a) Aus XVI: Zu 773 mg (18 → 11β)-Lacton der *d*, *l*-3, 3-Äthylendioxy-11β-hydroxy-20-oxo-Δ⁵-pregnen-18-säure (XVI)¹⁰⁾ in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man im Verlaufe von 15 Min. 7,0 ml 0,72M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Nach insgesamt 6stg. Rühren bei gewöhnlicher Temperatur wurde das Reaktionsgut auf 3–5° abgekühlt, in eine eiskalte Mischung von 35 ml 1,5M Kaliumnatriumtartrat, 5 ml 1N Weinsäure und 25 g Eis gegossen und das Tetrahydrofuran im Vakuum durch Einengen auf 40 ml abdestilliert. Den Rückstand schüttelte man mit Methylenchlorid aus, wusch den Extrakt mit 1,5M Kaliumnatriumtartrat und mit Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und dampfte ein. Das zurückbleibende Reduktionsprodukt kristallisierte beim Anspritzen mit Äther fast vollständig und wog in trockenem Zustand 780 mg. 615 mg davon löste man in 150 ml Benzol, filtrierte die Lösung durch eine Säule von 1,5 g Aktivkohle, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und kristallisierte das entfärbte Rohprodukt unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler aus Aceton um. Es wurden erhalten: 230 mg einer bei 206–209° schmelzenden Spitzenfraktion, bestehend aus einem papierchromatographisch nicht auflösbaren Gemisch von *d*, *l*-3, 3-Äthylendioxy-11β, 18; 18, 20β-bis-oxido-Δ⁵-pregnen (XXIIIa) und *d*, *l*-3, 3-Äthylendioxy-11β, 18; 18, 20α-bis-oxido-Δ⁵-pregnen (XXIIIb), 45 mg Mutterlaugenrückstand aus der zweiten und 188 mg aus der ersten Umkristallisation. IR.-Absorption der Spitzenfraktion in CH₂Cl₂: im Hydroxyl- und im Carbonyl-Bereich leer; zahlreiche charakteristische Banden zwischen 9,0 und 10,0 μ.

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,13 H 8,62%

Die bei der Reinigung von XXIIIa und b angefallenen Mutterlaugen (s. vorangehender Absatz) von 45 bzw. 188 mg wurden in 3,0 bzw. 5,0 ml 67-proz. Essigsäure bei 95–100° 15 Min. hydrolysiert. Die abgekühlten Lösungen dampfte man im Vakuum ein, nahm die Rückstände getrennt in Methylenchlorid-Äther-Gemisch (1:3) auf, entsäuerte die Extrakte mit 0,2N Natriumhydrogencarbonat und dampfte die mit Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Lösungen im Vakuum ein. Die erhaltenen beiden Anteile wogen 36 bzw. 136,5 mg

und wurden auf 25 bzw. 45 mit Formamid-Aceton (2:3) imprägnierten Blättern WHATMAN-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm, gewaschen mit Methanol und Chloroform) im Lösungsmittelsystem Formamid/Cyclohexan-Benzol (4:1) aufgetrennt. Aus dem «bis unten» gelaufenen, lufttrockenen Chromatogramm eluierte man die beiden UV.-absorbierenden Zonen mit den Rf-Werten 0,28–0,36 und 0,37–0,46 je mit 20-proz. und 50-proz. wässrigem sowie mit 100-proz. Tetrahydrofuran, engte die Extrakte im Vakuum auf Endvolumina von wenigen ml ein und zog die wässrigen Rückstände mit Benzol aus. Die mit wenig 4 M Natriumchlorid gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge wurden je auf 1,5 ml konzentriert, beide Konzentrate durch je eine Auflage von 25 mg Aktivkohle filtriert und die Filtrate im Vakuum eingedampft. Das Eluat aus der unteren Zone gab aus Tetrahydrofuran-Äther 20,3 mg d,1-3-Oxo-11 β ,18;18,20 β -bis-oxido- Δ^4 -pregnen (XX) vom Smp. 196–200°, neben 22,4 mg Mutterlaugenanteil. Umkristallisieren der Spitzenfraktion zuerst aus Methylchlorid-Äther, dann, zusammen mit 3,0 mg aus den Mutterlaugenanteilen durch erneute Papierchromatographie gewonnenem reinem XX, aus Tetrahydrofuran-Hexan, gab 15,9 mg farblose Plättchen der analysenreinen Substanz vom Smp. 199–201°. IR.-Absorptionsspektrum s. Fig. 3.

$C_{21}H_{28}O_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,85 H 8,37%

Das Eluat aus der oberen Zone lieferte aus Tetrahydrofuran-Äther 19,6 mg d,1-3-Oxo-11 β ,18;18,20 α -bis-oxido- Δ^4 -pregnen (XXI) vom Smp. 195–200,5°, neben 24,6 mg Mutterlaugenanteil. Das Kristallinat wurde mittels Methylchlorid aus Äther umgelöst und gab 12,7 mg farblose, zentrisch verwachsene Prismen, welche unter Blasenbildung bei 182–201° schmolzen. Dieses offenbar Lösungsmittel enthaltende Kristallinat gab beim Umkristallisieren aus Hexan, mit Tetrahydrofuran als Lösungsvermittler, 12,6 mg farblose Nadelchen vom Smp. 201–204°, welche, zusammen mit einem aus den Mutterlaugen durch präparative Papierchromatographie gewonnenen gleichwertigen Präparat von 3,4 mg, erneut aus Tetrahydrofuran-Hexan umgelöst wurden. Man erhielt so 11,6 mg XXI in farblosen Lanzetten vom Smp. 202–206°. IR.-Absorptionsspektrum s. Fig. 3.

$C_{21}H_{28}O_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,86 H 8,67%

b) Aus VI: Eine Lösung von 2,15 mg d,1-3,3;18,18-Bis-äthylendioxy-11,20-dioxo- Δ^5 -pregnen (VI) in 0,125 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde mit 0,075 ml 1 M Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt und in trockener Stickstoffatmosphäre 14 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgut goss man hierauf unter Nachspülen mit 0,5 ml Tetrahydrofuran in eine Mischung von 0,075 ml 1 N Kaliumacetat, 0,24 ml 0,5 N Weinsäure und 0,75 g Eis und entfernte das Tetrahydrofuran durch Einengen an der Ölpumpe. Der wässrige Rückstand wurde mit Methylchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt mit 1 M Kaliumnatriumtartrat und 4 M Natriumchlorid gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (1,95 mg), bestehend aus einem Gemisch der in 20-Stellung epimeren Diole XIXa und XIXb, wurde ohne weitere Reinigung der Hydrolyse unterworfen.

Das erhaltene Gemisch von XIXa und XIXb wurde in 0,10 ml 1 M Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig 1 Std. bei gewöhnlicher Temperatur hydrolysiert. Man neutralisierte die Mineralsäure hierauf durch Zugabe von 0,15 ml 1 M Kaliumacetat in Eisessig und destillierte die Hauptmenge der Essigsäure an der Hochvakuumpumpe ab. Der Rückstand wurde in Methylchlorid-Äther-Gemisch (1:3) aufgenommen, die Lösung mit 0,2 N Natriumhydrogencarbonat und mit 2,5 M Natriumchlorid gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt erwies sich papierchromatographisch als ein Gemisch, bestehend aus den beiden bereits aus XVI erhaltenen inneren Acetalen XX und XXI im Mengenverhältnis von ca. 3:1.

d,1-3,11,20-Trioxo-18,18-äthylendioxy- Δ^4 -pregnen (XXIV) und d,1-3,11,20-Trioxo-18,18-äthylendioxy- Δ^4 -17-iso-pregnen (XXV). – a) Aus III: 108 mg d,1-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo- Δ^5 -pregnen (III) wurden mit 25 ml einer warmen 0,01 M Lösung von *p*-Toluolsulfosäure-monohydrat in Benzol übergossen. Nachdem die Lösung 1½ Std. unter Rühren auf 80–85° erwärmt worden war, schüttelte man die erkaltete Lösung mit 0,1 N Natriumhydrogencarbonat und 4 M Natriumchlorid aus, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Das Rohprodukt wurde in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 60 Blättern WHATMAN-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm; gewaschen mit Methanol und Chloroform) im System Formamid/Cyclohexan-Benzol(1:1) präparativ aufgetrennt. Aus dem «bis unten» gelaufenen, lufttrockenen Chromatogramm eluierte man die beiden UV.-absorbierenden Zonen mit den Rf-Werten 0,55–0,70 und

0,77–0,90 nach 16stdg. Trocknen im Hochvakuum je mit 850 ml 20-proz. und 750 ml 50-proz. wässrigem sowie 250 ml 100-proz. Tetrahydrofuran, engte die sinngemäss vereinigten Eluate im Vakuum auf je etwa 5 ml ein und zog die wässrigen Rückstände mit Benzol aus. Die mit wenig 4M Natriumchlorid gewaschenen Benzol-Extrakte wurden im Vakuum je auf ca. 6 ml konzentriert, beide Konzentrate durch je eine Säule von 60 mg Aktivkohle filtriert und die entfärbten Filtrate im Vakuum eingedampft. Umkristallisieren des Rückstandes aus der oberen Zone aus Tetrahydrofuran-Äther gab 27,7 mg *d*,1-3,11,20-Trioxo-18,18-äthylendioxy- Δ^4 -pregnen (XXIV) in farblosen, glänzenden Drusen vom Smp. 214–221,5°. Nach erneutem Umlösen aus Tetrahydrofuran-Äther schmolzen die Kristalle bei 218,5–222°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : Banden u. a. bei 5,86 μ : isol. Keton-(C=O); 5,98 μ : konj. Keton-(C=O); 6,18 μ : konj. (C=C); 8,96 μ : Acetal-(C–O–C). PMR-Spektrum s. Fig. 2.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,13 H 7,80%

Der in wenig Tetrahydrofuran gelöste Rückstand aus der unteren Zone lieferte nach mehrfachem Zusetzen von Äther und Einengen 28,4 mg farblose Prismen von *d*,1-3,11,20-Trioxo-18,18-äthylendioxy- Δ^4 -17-iso-pregnen (XXV) vom Smp. 170–171,5°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran-Äther lag der Smp. des Präparats bei 170,5–172,5°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : Banden u. a. bei 5,85 μ : isol. Keton-(C=O); 5,97 μ : konj. Keton-(C=O); 6,18 μ : konj. (C=C); 9,00 μ : Acetal-(C–O–C). PMR-Spektrum s. Fig. 2.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,51 H 7,61%

Hydrolyse von XXIV zu V: 0,39 mg *d*,1-3,11,20-Trioxo-18,18-äthylendioxy- Δ^4 -pregnen (XXIV) wurde in 0,050 ml 1M Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig gelöst und nach 1stdg. Einwirkung die Mineralsäure durch Zugabe von 0,075 1M Kaliumacetat in Eisessig neutralisiert. Das im Hochvakuum von Essigsäure weitgehend befreite Reaktionsgut nahm man in Methylchlorid-Äther-Gemisch (1:3) und in Wasser auf, wusch die organische Phase mit eiskaltem 0,2N Natriumhydrogencarbonat und mit 2,5M Natriumchlorid, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand war grösstenteils kristallin und wurde unverzüglich in den Systemen Formamid/Cyclohexan-Benzol(1:4) und Benzin=Ligroin-Benzol-Methanol-Wasser (7:3:5:5) papierchromatographisch untersucht. Er bestand, wie der direkte Vergleich mit dem Epimerenpaar V und XI (s. oben) zeigte, fast ausschliesslich aus dem *d*,1-3,11,18,20-Tetraoxo- Δ^4 -pregnen (V).

Hydrolyse von XXV zu XI: 0,39 mg *d*,1-3,11,20-Trioxo-18,18-äthylendioxy- Δ^4 -17-iso-pregnen (XXV) wurde mit 0,050 ml 1M Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig, wie im vorigen Absatz für XXIV beschrieben, hydrolysiert. Das Rohprodukt war auch in diesem Falle zur Hauptsache kristallin und stellte, wie der papierchromatographische Vergleich in den Systemen Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:4) und Benzin=Ligroin-Benzol-Methanol-Wasser (7:3:5:5) mit auf anderem Wege erhaltenem Material (s. oben) zeigte, fast reines *d*,1-3,11,18,20-Tetraoxo- Δ^4 -17-iso-pregnen (XI) dar.

b) *Aus V*: 0,81 mg *d*,1-3,11,18,20-Tetraoxo- Δ^4 -pregnen (V) wurde unter Feuchtigkeitsabschluss mit 0,10 ml Benzol und 0,10 ml einer an Äthylenglykol 0,05M und an *p*-Toluolsulfosäure 0,01M Lösung in Benzol übergossen und das Ganze 20 Std. verschlossen gerührt. Man verdünnte hierauf den Ansatz mit 4,3 ml Benzol, schüttelte mit 0,02N Natriumhydrogencarbonat und 4M Natriumchlorid aus, trocknete die Benzollösung mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Es blieben 0,93 mg eines kristallinen Rohprodukts zurück, welches in den Systemen Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:1), Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:4) und Benzin=Ligroin-Benzol-Methanol-Wasser (7:3:5:5) papierchromatographisch analysiert wurde. Es bestand vorwiegend aus dem *d*,1-3,11,20-Trioxo-18,18-äthylendioxy- Δ^4 -pregnen (XXIV). Die Zusammensetzung, auch in bezug auf das nur in Spuren vorhandene Epimere XXV, entsprach vollkommen derjenigen eines ohne Zusatz von Äthylenglykol aus einer äquivalenten Menge III, unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen, erhaltenen Rohproduktes.

(18 \rightarrow 11 β)-Lacton der *d*,1-3,3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure (XVI) aus XVII: 10,8 mg (18 \rightarrow 11 β)-Lacton der *d*,1-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XVII)³) übergoss man mit 2,25 ml 0,2%₀₀ Wasser enthaltendem Benzol und 0,25 ml einer 0,01M Lösung von *p*-Toluolsulfosäure in Benzol und rührte das Ganze 2 Std. bei Raumtemperatur. Die blanke Lösung wurde alsdann mit Benzol verdünnt, mit 0,025N Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum auf

0,5 ml eingengt und das Konzentrat durch eine Auflage von 10 mg Aktivkohle filtriert. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen einen farblosen Rückstand, der unter Verwendung von Methylchlorid als Lösungsvermittler aus Äther umkristallisiert wurde. Man erhielt so 7,9 mg (18→11 β)-Lacton der *d,l*-3,3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure (XVI) in farblosen Plättchen vom Smp. 193,5°/207–210°. Das Präparat verhielt sich in jeder Beziehung gleich wie authentisches Material¹⁰).

Die Spektrolaufnahmen, Papierchromatogramme und Elementaranalysen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Dres. E. GANZ, R. NEHER und W. PADOWETZ durchgeführt. Wir möchten den genannten Herren auch an dieser Stelle für ihre Hilfe bestens danken.

SUMMARY

d,l-21-Desoxyaldosterone (XII) and *d,l*-21-desoxy-17-*iso*-aldosterone (XIII) have been prepared.

The crucial step of this first synthesis of XII consisted in the conversion of the 11,18-dioxopregnane derivative III, smoothly produced from I by dehydrogenation with chromic anhydride in pyridine, into the 3,18,20-tris-ethylenedioxy compound VII. The reaction is shown to proceed through the intermediate VI, which under the conditions employed is susceptible to epimerisation at C-17, yielding a mixture of the epimers VII and VIII, the latter with a pseudo-axial orientation of the side chain being the thermodynamically more stable product. Reduction of VII and VIII by means of lithium aluminum hydride gave the corresponding 11 β -ols IX and X, which on acid hydrolysis yielded *d,l*-21-desoxyaldosterone (XII) and its 17-epimer XIII, respectively.

Structural proof of both the end products and the intermediates involved has been attained by a series of additional transformations leading *inter alia* to the known epimeric lactones XV and XIV, to the epimeric tetraoxopregnene compounds V and XI, and to the bicyclic acetals XX and XXI.

Forschungslaboratorien
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

39. Über die Reduktion von Pregnan-(18→20)-lactonen¹⁾

Über Steroide, 186. Mitteilung²⁾

von K. Heusler und A. Wettstein

(7. 12. 61)

Die Reduktion von (18→11 β)-Lactonen von Pregnan-18-säuren zu Hemiacetalen mit Lithiumaluminiumhydrid ist eingehend untersucht worden und stellt einen wichtigen Schritt in den meisten Total-³⁾ und Partialsynthesen⁴⁾ des Aldosterons dar. Voraussetzung für die erfolgreiche Halb-Reduktion mit dem genannten Reduktions-

¹⁾ XXIV. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe. XXIII. Mitt. s. ²⁾.

²⁾ 185. Mitt.: J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, Helv. 45, 331 (1962).

³⁾ Vgl. die Lit.-Zusammenstellung in K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 42, 1586 (1959).

⁴⁾ Vgl. K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 44, 502 (1961), und frühere Lit. daselbst.