

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 $\beta$ )-Lacton der *d,l*-3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo- $\Delta^5$ -pregnen-18-säure (XVI) in farblosen Plättchen vom Smp. 193,5°/207–210°. Das Präparat verhielt sich in jeder Beziehung gleich wie authentisches Material<sup>10</sup>).

Die Spekttralaufnahmen, 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 $\beta$ -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)-lactonen<sup>1)</sup>

Über Steroide, 186. Mitteilung<sup>2)</sup>

von K. Heusler und A. Wettstein

(7. 12. 61)

Die Reduktion von (18→11 $\beta$ )-Lactonen von Pregnan-18-säuren zu Hemiacetalen mit Lithiumaluminiumhydrid ist eingehend untersucht worden und stellt einen wichtigen Schritt in den meisten Total-<sup>3)</sup> und Partialsynthesen<sup>4)</sup> des Aldosterons dar. Voraussetzung für die erfolgreiche Halb-Reduktion mit dem genannten Reduktions-

<sup>1)</sup> XXIV. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe. XXIII. Mitt. s. <sup>2)</sup>.

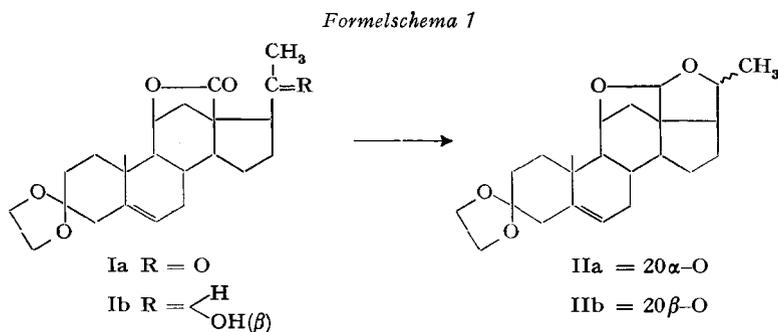
<sup>2)</sup> 185. Mitt.: J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, Helv. 45, 331 (1962).

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

<sup>4)</sup> 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.

mittel ist die Anwesenheit einer zusätzlichen Hydroxylgruppe oder eines Substituenten, der unter den Reduktionsbedingungen eine Hydroxylgruppe liefert (z.B. eine Ester- oder Ketogruppe), in der Nachbarschaft des (18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-Lactons, insbesondere also in 21-<sup>5)</sup> oder 20-Stellung<sup>2)6)</sup>. Offenbar ist die Bildung eines bivalenten Salzes mit dem Aluminium-Kation zur Verhinderung einer weitergehenden Reduktion notwendig. Allerdings vermag nur eine 20-Hydroxylgruppe die Reduktion zum 11 $\beta$ ,18-Diol zu verhindern, während bei Anwesenheit einer 21-Hydroxylgruppe auch die vollständige Reduktion möglich ist<sup>7)</sup>. Die für eine Alkoholat-Bildung mit dem 18-Hemiacetal sterisch ungünstig orientierte 17 $\alpha$ -Hydroxylgruppe hat auf die Reduktion des (18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-Lactons keinen Einfluss<sup>8)</sup> (es bildet sich nur das 11 $\beta$ ,18-Diol); sie kann sogar den stabilisierenden Einfluss der 20-Hydroxygruppe aufheben<sup>9)</sup>. (Die Reduktion eines 16,17 $\alpha$ -Epoxy-20-oxo-(18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-lactons führte zum 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,18,20-Tetrol<sup>8)</sup>).

Die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von (18  $\rightarrow$  20)-Lactonen ist bisher nicht untersucht worden. Insbesondere interessierte uns das Verhalten des 11-Keto-(18  $\rightarrow$  20 $\beta$ )-lactons III (s. Formelschema 2), eines Isomeren des 20-Keto-(18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-lactons Ia (s. Formelschema 1), dessen Racemat bei der Reduktion in ausgezeichneter Ausbeute ein Gemisch der in 20-Stellung epimeren inneren Acetale II geliefert hatte<sup>2)</sup>. Wurde das Lacton III mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran reduziert und die Lösung durch Zugabe von konzentrierter wässriger Ammoniumsulfat-Lösung aufgearbeitet, so erhielten wir ein von II eindeutig verschiedenes, hydroxylhaltiges Produkt. Es liess sich durch Erwärmen mit verdünnter



Essigsäure in das innere Acetal VII<sup>10)</sup> überführen, was zeigte, dass in der Tat die Lactongruppe in III nur bis zur Hemiacetalstufe reduziert worden war. Ob es sich beim Reduktionsprodukt aber um ein (18 $\rightarrow$ 11 $\beta$ )- oder (18 $\rightarrow$ 20 $\beta$ )-Hemiacetal handelte,

<sup>5)</sup> J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETTER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 2291 (1957).

<sup>6)</sup> W. S. JOHNSON, J. C. COLLINS, R. PAPP0 & M. B. RUBIN, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2585 (1958).

<sup>7)</sup> J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 973 (1960).

<sup>8)</sup> P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 1561 (1958).

<sup>9)</sup> Vermutlich ist der Aluminiumkomplex des 17,20-Diols stabiler als derjenige aus 18,20-Diol, so dass das sich mit der 18- und 20-Hydroxygruppe komplexierende Kation durch die 17 $\alpha$ -Hydroxygruppe vom 18-ol gelöst wird.

<sup>10)</sup> Diese Verbindung ist inzwischen auf anderem Weg auch von P. F. BEAL & J. E. PIKE, *Chemistry & Ind.* **1960**, 1505, erhalten worden.

blieb vorerst offen. Immerhin war die 18,11 $\beta$ -Struktur IVa wegen des mit der Bildung einer 18,11 $\beta$ -O-Bindung verbundenen Energiegewinns<sup>11)</sup> (Aufhebung einer 1,3-diaxialen Abstoßung) sehr wahrscheinlich. Der Strukturbeweis konnte mit folgenden Reaktionen erbracht werden<sup>12)</sup>: Die Acetylierung von rohem IVa mit Pyridin-Essigsäureanhydrid lieferte ein Diacetat IVb, in welchem bei der Behandlung mit verdünnter Essigsäure gleichzeitig mit der Ketalgruppe auch das Hemiacetal-acetat hydrolysiert wurde. Das erhaltene Produkt Vb<sup>13)</sup> ergab durch Oxydation mit Chromtrioxid das 20 $\beta$ -Acetoxy-(18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-Lacton VIII, das auf einem andern, eindeutigen Wege bereits früher hergestellt worden war<sup>14)</sup>. Aus der Mutterlauge der Ketalspaltungsreaktion konnte (neben wenig innerem Acetal VII) durch Chromatographie in geringer Menge ein Diacetat gewonnen werden, dem die Struktur VIb zukommen dürfte und das aus dem im rohen Reduktionsprodukt IVa enthaltenen Triol VIa entstanden war.

Unter den Bedingungen, die zur Reduktion des 11-Keto-(18  $\rightarrow$  20 $\beta$ )-lactons III verwendet worden waren (grosser Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid, Aufarbeitung mit Ammoniumsulfat), ging auch das 20-Keto-(18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-lacton Ia in guter Ausbeute in ein Hydroxy-hemiacetal XIIa über, welches aber von Hemiacetal IVa verschieden ist<sup>16)</sup> und als Vorstufe eines der inneren Acetale II aufzufassen ist. Auch das aus XIIa hergestellte Diacetat XIIb und das durch Ketalsplattung und gleichzeitige Anhydrierung gewonnene innere Acetal XIII sind von den entsprechenden Verbindungen IVb bzw. VII verschieden. Diese Befunde schliessen eine Isomerie an C-18 aus und erlauben, die Verbindungen XII und XIII der 20 $\alpha$ -Hydroxy-Reihe<sup>17)</sup> zuzuordnen. Sie unterscheiden sich nicht nur in den physikalischen Eigenschaften, sondern auch im chemischen Verhalten von den 20 $\beta$ -Epimeren, wie dies schon die früher<sup>2)</sup> beobachtete äusserst leichte Bildung des Acetals IIa aus XIIa gezeigt hatte. Während das 20-Acetat in den 20 $\beta$ -Verbindungen IVb und IVc gegen verdünnte heisse Essigsäure beständig war, enthielt das Ketalspaltungsprodukt von XIIb eine beträchtliche Menge des Acetals XIII.

In den Ringen C und D unsubstituierte 20-Ketone liefern bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid vorwiegend 20 $\beta$ -Hydroxyverbindungen<sup>18)</sup>. Wir nehmen an, dass dies auf die

11) Vgl. auch die leichte Umlactonisierung von (18  $\rightarrow$  20)-Lactonen in (18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-Lactone<sup>4)</sup>.

12) Wie nachträglich festgestellt wurde, lässt sich IVa unter den unten angegebenen Aufarbeitungsbedingungen auch aus dem Lithiumaluminiumhydrid-Reduktionsprodukt des 20 $\beta$ -ols Ib isolieren.

13) Alle hier beschriebenen Hydroxyverbindungen (insbesondere diejenigen von Typus IV und V mit mindestens einer freien Hydroxylgruppe) zeigen im IR.-Spektrum stark assoziierte Hydroxylbanden. Bei Vb ist dies besonders ausgeprägt.

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

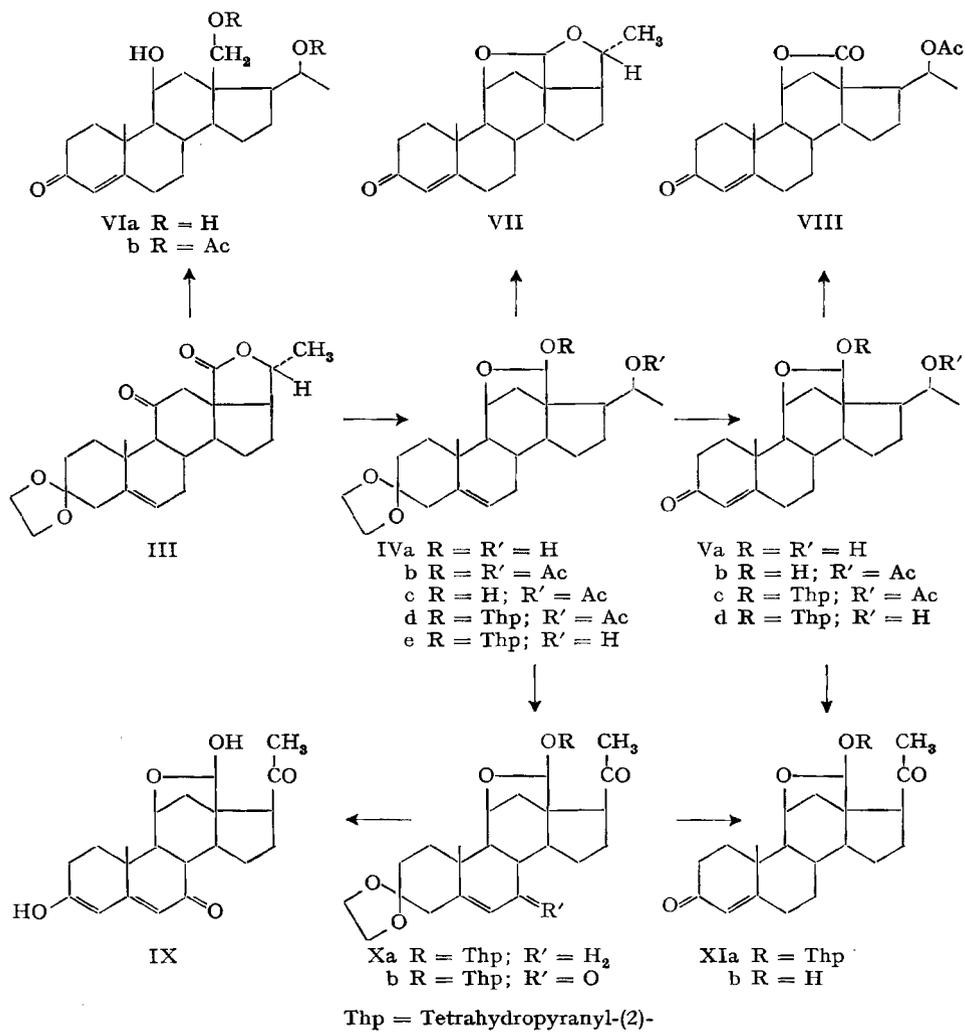
15) Wir verwenden in den Formeln mit frei drehbarer Seitenkette aus drucktechnischen Gründen eine etwas ungewohnte, gewinkelte Schreibweise.

16) Das Rohprodukt enthielt neben XIIa auch IVa; letzteres liess sich durch Umkristallisieren weitgehend abtrennen. Die Produkte XIIa, XIIb und XIII enthielten immer noch Anteile der 20 $\beta$ -Isomeren, welche papierchromatographisch nachgewiesen werden konnten.

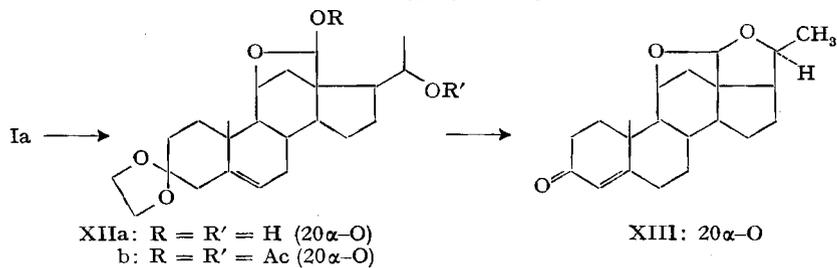
17) Die Unterschiede in der optischen Drehung von Epimerenpaaren sind zwar alle gleichsinnig, indem die 20 $\alpha$ -Verbindungen durchwegs positivere Werte zeigen. Wegen der starken Vicinaleffekte sind aber Vergleiche mit 18-unsubstituierten 20-Hydroxyverbindungen nicht möglich.

18) Vgl. W. KLYNE & E. MILLER, *J. chem. Soc.* **1950**, 1972.

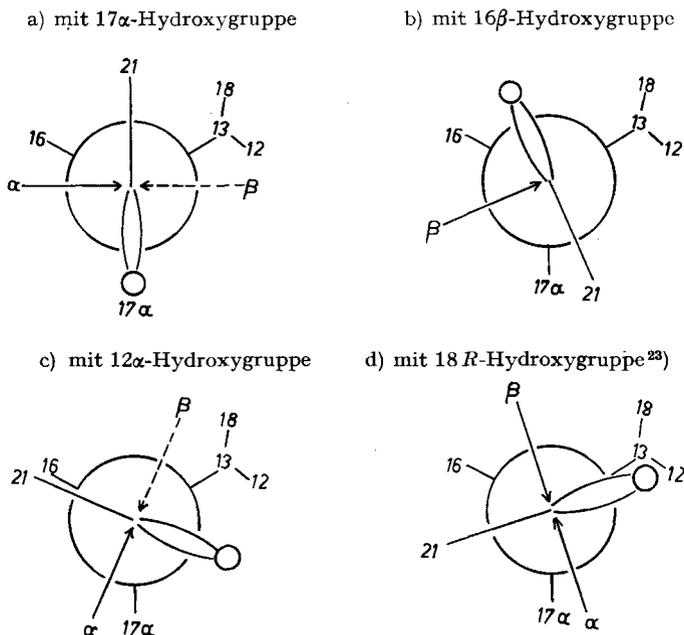
Formelschema 2  
(Verbindungen III bis VIII: 20 $\beta$ -O<sup>15</sup>)



## Formelschema 3



Orientierung des Komplexes des Reduktionsmittels mit der Carbonylgruppe<sup>19)</sup> in einer sterisch günstigen Lage und auf die anschließende Hydridanlagerung von der weniger gehinderten Seite her zurückzuführen ist (sterisch kontrollierte, asymmetrische Induktion<sup>20)</sup>). Sauerstofffunktionen in der Nähe des 20-Ketons, die ebenfalls mit dem Reduktionsmittel reagieren, können nun die Orientierung der Carbonylgruppe und damit das Isomerenverhältnis im Reduktionsprodukt verändern. Auf diesen Zusammenhang haben kürzlich auch JUST & NAGARAJAN<sup>21)</sup> hingewiesen. Aus den untenstehenden Figuren a–d, welche die Projektion der Substituenten am Kohlenstoffatom



17 auf eine Ebene senkrecht zur 17,20-Bindung und die Orientierung der Methylketon-Seitenkette zeigen, lassen sich die zu erwartenden Isomerenverhältnisse unter dem Einfluss von Sauerstofffunktionen in 12-, 16-, 17 $\alpha$ - und 18-Stellung abschätzen<sup>22)</sup>. Durch die Pfeile wird die Richtung der Hydridanlagerung und die Konfiguration der bei dieser Reaktion entstehenden 20-Hydroxyverbindung angegeben. Am stärksten ist offenbar die Hinderung für die Hydridanlagerung in demjenigen Bereich, wo sowohl die anguläre C-18-Methyl- als auch die C-12-Methylen-

<sup>19)</sup> Borhydride bilden keine derartigen Komplexe [vgl. D. M. S. WHEELER & J. W. HUFFMAN, *Experientia* 16, 516 (1960)]; die folgenden Überlegungen gelten darum nur für Aluminiumhydride.

<sup>20)</sup> Vgl. dazu D. J. CRAM & F. A. ABD. ELHAFEZ, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 5828 (1952); D. J. CRAM & F. D. GREENE, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 6005 (1953).

<sup>21)</sup> G. JUST & R. NAGARAJAN, *Canad. J. Chemistry* 39, 548 (1961); diese Autoren weisen auch auf den Einfluss des verwendeten Lösungsmittels hin.

<sup>22)</sup> Falls die beiden Sauerstofffunktionen nur durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind (17 $\alpha$ -Hydroxy-20-ketone) ergeben sich zwei Möglichkeiten der Komplexorientierung, da eine Anordnung, in der die beiden C–O-Bindungen in derselben Ebene liegen, nicht möglich ist; ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem sterisch sehr nahe am C-20 gelegenen 18R-Sauerstoff<sup>23)</sup>. In den Figuren ist in diesen Fällen die mittlere Lage zwischen den beiden wahrscheinlichsten angegeben.

<sup>23)</sup> Nomenklatur nach R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* 12, 81 (1956).

Gruppe wirksam sind (vgl. b). In Fällen, wo diese Hinderung eine Rolle spielt, erhält man am ehesten einheitliche Reduktionsprodukte.

Die experimentell gefundenen Werte für  $12\alpha$ -<sup>21</sup>),  $16\beta$ -<sup>24</sup>),  $17\alpha$ -<sup>25</sup>) und 18-Hydroxyverbindungen<sup>26</sup>) entsprechen den so abgeschätzten. Die bevorzugte Orientierung der Methylketon-Seitenkette im Lithiumaluminiumhydrid-Komplex bei unsubstituierten Verbindungen würde also etwa der Figur b entsprechen<sup>27</sup>), wodurch der raumerfüllende Ketonaluminiumkomplex möglichst weit weg von C-18 und C-12 zu liegen käme.

Die Isolierung des  $20\beta$ -Acetoxy-( $18 \rightarrow 11\beta$ )-hemiacetals Vb ermöglichte nun eine einfache Synthese des bisher nur schwer zugänglichen 21-Desoxyaldosterons<sup>28</sup>). Die Hemiacetalgruppe in Vb konnte (unter Verwendung von Phosphoroxychlorid als Katalysator<sup>29</sup>)) leicht in den Tetrahydropyranyl-(2)-Äther Vc übergeführt werden. Die in Vc enthaltene  $20\beta$ -Acetoxygruppe ist offenbar aus sterischen Gründen sehr schwer verseifbar, ganz im Gegensatz zur leichten Hydrolyse derselben Gruppe im nicht verätherten Hemiacetal Vb (zum Diol Va), wo die Beteiligung der 18-Hydroxygruppe die Reaktion erleichtern und beschleunigen dürfte. Der voluminöse 18-Substituent verlangsamt aber nicht nur die Verseifung der 20-Acetoxygruppe in Vc, sondern erschwerte auch die Dehydrierung der 20-Hydroxygruppe in Vd. Erst bei erhöhter Temperatur liess sich aus Vd durch Chromtrioxid-Pyridin-Oxydation das 20-Keton XIa gewinnen. Es lieferte bei der Behandlung mit heisser, wässriger Essigsäure leicht reines 21-Desoxyaldosteron XIb, dessen IR.-Spektrum mit demjenigen der racemischen Verbindung<sup>3</sup>) identisch war. Da die Spaltung des Tetrahydropyranyläthers schon unter sehr milden sauren Bedingungen erfolgt<sup>30</sup>), war eine Isomerisierung in 17-Stellung nicht zu befürchten. In der Tat entstanden weder bei der Oxydation noch bei der Ätherspaltung nachweisbare Mengen der thermodynamisch stabileren 17-*iso*-Verbindung<sup>3</sup>).

Durch eine analoge Reaktionsfolge gelang es, aus IVb das 21-Desoxyaldosteron-Derivat Xb herzustellen, in dem sowohl die 3-Keto- als auch die ( $18 \rightarrow 11\beta$ )-Hemiacetal-Gruppe geschützt sind. Die selektive Hydrolyse des 18-Acetats in IVb (zu IVc) liess sich mit Natriumacetat in wässrigem Eisessig bei Raumtemperatur, die Verätherung des Hemiacetals mit Phosphoroxychlorid als Katalysator<sup>31</sup>) durchführen. Dabei entstanden zwei isomere Tetrahydropyranyl-(2)-Äther der Formel IVd; wie aus dem relativ grossen Unterschied ihrer Drehung zu schliessen ist, dürften sie sich durch

<sup>24</sup>) B. LÖKEN, S. KAUFMANN, G. ROSENKRANZ & F. SONDEIMER, J. Amer. chem. Soc. 78, 1738 (1956).

<sup>25</sup>) H. HIRSCHMANN & F. B. HIRSCHMANN, J. biol. Chemistry 187, 137 (1951); R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. 75, 3489 (1953); D. K. FUKUSHIMA & E. D. MEYER, J. org. Chemistry 23, 174 (1958).

<sup>26</sup>) Siehe vorangehende Mitteilung<sup>2</sup>) und diese Arbeit.

<sup>27</sup>) In einer nach Abschluss dieser Arbeit erschienenen Publikation haben N. L. ALLINGER & M. A. DAROOG, J. Amer. chem. Soc. 83, 4256 (1961), auf Grund von Dipolmessungen die Orientierung der Acetyl-Seitenkette bestimmt. Die so gefundene bevorzugte Lage stimmt mit der von uns aus der Reaktionsweise abgeleiteten überein.

<sup>28</sup>) Über die Herstellung der entsprechenden racemischen Verbindung wurde in der vorangehenden Mitteilung<sup>2</sup>) berichtet.

<sup>29</sup>) S. P. BARTON, D. BURN, G. COOLEY, B. ELLIS & V. PETROV, J. chem. Soc. 1959, 1957.

<sup>30</sup>) Vgl. K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 42, 1586 (1958).

<sup>31</sup>) Eine Verätherung eines Hemiacetals unter Erhaltung des  $\Delta^5$ -3-Ketals ist schon früher beschrieben worden: P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Helv. 41, 1657 (1957); damals verwendeten wir Pyridin-hydrochlorid als Katalysator. Vgl. auch <sup>21</sup>).

Stereoisomerie an C-18 unterscheiden<sup>32)</sup>. In dem als Hauptprodukt anfallenden, höher schmelzenden Isomeren wurde die 20-Hydroxygruppe durch Lithiumaluminiumhydrid-Behandlung in Freiheit gesetzt. Die erhaltene Verbindung IVe lieferte bei Chromtrioxid-Pyridin-Dehydrierung neben Xa durch Oxydation in Allylstellung<sup>33)</sup> das  $\Delta^5$ -7-Keton Xb, dessen Struktur aus seinem UV.-Spektrum (Maximum bei 242  $m\mu$ ) und insbesondere aus demjenigen des Ketalsspaltungsprodukts IX (Maxima bei 320 und 392  $m\mu$ ;  $\epsilon = 22000$  und 1600; in alkalischer Lösung bei 392  $m\mu$ ;  $\epsilon = 73200$ <sup>34)</sup>) eindeutig hervorging. Auch der Ketal-tetrahydropyranyläther Xa liess sich glatt zum 21-Desoxyaldosteron XIb spalten.

Über die pharmakologische Wirkung sowie über die Bedeutung dieser Verbindung für die Biosynthese des Aldosterons<sup>35)</sup> soll an anderer Stelle berichtet werden.

### Experimenteller Teil<sup>36)</sup>

*3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18,20 $\beta$ -dihydroxy- $\Delta^5$ -pregnen (IVa).* – a) *Aus III:* 500 mg Lithiumaluminiumhydrid wurden in 100 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Nach 15minütigem Rühren bei Zimmertemperatur setzte man 2,0 g (18  $\rightarrow$  20)-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11-oxo-20 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -pregnen-18-säure (III) zu und rührte anschliessend 2 Std. unter Stickstoff bei Raumtemperatur. Nach Zerstörung des überschüssigen Reduktionsmittels durch Zugabe einer Lösung von 7,0 g Ammoniumsulfat in 10 ml Wasser wurden die ausgeschiedenen Salze durch Filtration abgetrennt. Der Filtrückstand wurde mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der kristallisierte Rückstand vom Smp. 202–210° bestand aus fast reinem Hemiacetal IVa. Eine aus einem Gemisch von Methanol und Methylenchlorid umkristallisierte Probe schmolz bei 205–208° (Umwandlung und Sublimation ab 160°);  $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$  ( $c = 1,027$ ); IR.-Banden (in Nujol) u. a. bei 3,04; 9,15; 9,25; 9,67; 9,83; 10,10; 10,26 und 10,41  $\mu$ .

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

b) *Aus Ib:* 2,0 g der 20 $\beta$ -Hydroxyverbindung Ib wurden wie oben angegeben reduziert; durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man 1,43 g Hemiacetal IVa, das bei 205–210° schmolz und mit der unter a) beschriebenen Verbindung keine Smp.-Depression gab.

*3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18,20 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^5$ -pregnen (IVb):* 436 mg des Hemiacetals IVa wurden in 3 ml Pyridin und 3 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum ein und entfernte die letzten Reste Essigsäureanhydrid durch mehrmaliges Abdampfen mit Toluol. Der Rückstand lieferte durch Kristalli-

<sup>32)</sup> Dass es sich beim niederschmelzenden Produkt tatsächlich um eine Verbindung der Formel IVd (und nicht etwa um ein umgelagertes Produkt, z. B. einen 18-Acetoxy-20 $\beta$ -tetrahydropyranyläther) handelte, ging aus der unter sauren Bedingungen durchgeführten Umwandlung in Vb hervor. Die Kernresonanz-Spektren bestätigen die Isomerie der beiden Verbindungen am Kohlenstoffatom 18, indem das Signal des 18-Protons im hochschmelzenden Isomeren bei 306 Hz, im niederschmelzenden aber bei 293 Hz auftritt. (Aufnahme mit einem modifizierten VARIAN-Kernresonanzspektrographen V-4302 in deuteriertem Chloroform, bei 60 MHz und 20° mit Tetramethylsilan als internem Standard, und Interpretation dieser Spektren verdanken wir Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER aus unsern physikalischen Laboratorien).

<sup>33)</sup> Schon R. E. BEYLER, A. E. OBERSTER, F. HOFFMAN & L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. 82, 170 (1960), haben mit Pyridin-Chromtrioxid  $\Delta^5$ -3-Ketale in 7-Stellung oxydiert.

<sup>34)</sup> Vgl. R. H. LENHARD & S. BERNSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 78, 989 (1956).

<sup>35)</sup> A. WETTSTEIN, Experientia 17, 329 (1961).

<sup>36)</sup> Die Smp. sind unter dem Mikroskop bestimmt und korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, aufgenommen. Wenn nicht anders vermerkt, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Für die Bestimmung der UV.-Absorption wurden Feinsprit-Lösungen verwendet. Die optischen Drehungen wurden, wenn nicht anders vermerkt, in Chloroform unter Verwendung eines 1 dm-Rohrs bestimmt.

sation aus Äther 456 mg Diacetat IVb vom Smp. 177–180°;  $[\alpha]_D^{20} = +35,5^\circ$  ( $c = 0,905$ ); IR.-Banden bei 5,77  $\mu$  (20-Acetat) mit Inflexion bei 5,73  $\mu$  (18-Acetat); 9,10  $\mu$  (Ketal).

$C_{27}H_{38}O_7$  (474,57) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,18 H 7,99%

Dasselbe Diacetat wurde auch aus dem nach b) hergestellten Hemiacetal IVa erhalten und diente zur Bestätigung der Identität der Produkte.

*3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-hydroxy-20 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnen (IVc)*: Die Lösung von 9,86 g rohem Diacetat IVb (aus 7,0 g 11-Keton III durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion und Acetylierung wie oben angegeben, aber ohne Reinigung der Rohprodukte hergestellt) in 90 ml Eisessig, 900 mg krist. Natriumacetat enthaltend, wurde unter Rühren mit 135 ml Wasser versetzt. Nach 4 Std. bei Raumtemperatur verdünnte man mit 900 ml Wasser und extrahierte mit Methylchlorid. Aus dem mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschenen Extrakt erhielt man 9,325 g Rohprodukt, aus welchem durch Kristallisation aus Äther 4,15 g des Hemiacetals IVc isoliert wurden. Eine aus Methanol und Aceton-Hexan umgelöste Probe schmolz bei 210–212°;  $[\alpha]_D^{25} = +6^\circ$  ( $c = 1,100$ ); IR.-Banden bei 2,77 und 2,92  $\mu$  (OH frei und assoz.); 5,77  $\mu$  (Acetat); 9,08  $\mu$  (Ketal).

$C_{25}H_{38}O_6$  (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,34 H 8,14%

*3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranyl-(2)-oxy-20 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -pregnen (IVd)*: 2,0 g Hemiacetal-ketal IVc wurden in 6,0 ml Tetrahydrofuran und 6,0 ml Dihydro- $\gamma$ -pyran gelöst und nach Zugabe von 0,02 ml Phosphoroxchlorid 1 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann goss man in eine Mischung von 80 ml Wasser und 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierte mit Methylchlorid. Das aus dem mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakt gewonnene Rohprodukt (3,01 g) lieferte aus Äther 1,299 g des hochschmelzenden Isomeren von IVd. Nach nochmaligem Umlösen aus Äther, Smp. 225–228°;  $[\alpha]_D^{25} = +64^\circ$  ( $c = 1,093$ ); IR.-Banden bei 5,78  $\mu$  (Acetat), und zwischen 8,92 und 10,35  $\mu$  starke Banden (Ketal und Tetrahydropyranyläther).

$C_{30}H_{44}O_7$  (516,65) Ber. C 69,74 H 8,58% Gef. C 69,71 H 8,51%

Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand, in Hexan gelöst, durch 14 g Aluminiumoxid filtriert. Mit je 100 ml Hexan und Hexan-Benzol-(1:1)-Gemisch wurde insgesamt 1,18 g Substanz eluiert, welche nach Kristallisation aus Pentan 937 mg des niederschmelzenden Isomeren IVd lieferte: aus Äther-Pentan umgelöst, Smp. 148–150°;  $[\alpha]_D^{27} = -7^\circ$  ( $c = 0,957$ ), IR.-Banden u. a. bei 5,76  $\mu$  (Acetat), und 9 starke Banden zwischen 8,92 und 10,27  $\mu$  (Ketal und Tetrahydropyranyläther).

$C_{30}H_{44}O_7$  (516,65) Ber. C 69,74 H 8,58% Gef. C 69,85 H 8,41%

*3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranyl-(2)-oxy-20 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -pregnen (IVe)*: Zu einer Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Tetrahydrofuran gab man 1,299 g kristallisiertes Acetat IVd und rührte während 30 Min. unter trockenem Stickstoff. Dann wurde wie bei der Herstellung von IVa beschrieben mit Ammoniumsulfat-Lösung aufgearbeitet. Man erhielt 1,283 g Rohprodukt, aus dem durch Kristallisation aus Äther 965 mg reines 20-ol IVe isoliert wurden. Aus Methylchlorid-Äther Smp. 212–214°;  $[\alpha]_D^{27} = +81^\circ$  ( $c = 1,036$ ); IR.-Banden u. a. bei 2,79  $\mu$  (OH); zwischen 8,84 und 10,56  $\mu$  ca. 9 starke Banden (Ketal und Tetrahydropyranyläther).

$C_{28}H_{42}O_6$  (474,62) Ber. C 70,85 H 8,92% Gef. C 70,71 H 8,95%

*3-Oxo-11 $\beta$ ,18-oxido-18-hydroxy-20 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen (Vb) und 3-Oxo-11 $\beta$ -hydroxy-18,20 $\beta$ -diacetoxy- $\Delta^4$ -pregnen (VIb)*. – a) *Aus IVb*: 8,36 g rohes Diacetat IVb (aus 7,8 g 11-Keto-lacton III durch Reduktion und Acetylierung wie oben beschrieben bereitet) wurden in 80 ml heissem Eisessig gelöst und nach Zugabe von 80 ml Wasser 15 Min. auf 100° erwärmt. Dann wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen, die Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem kristallisierten Rohprodukt erhielt man durch Umlösen aus Methylchlorid-Äther 4,884 g reines Vb. Aus Methanol umkristallisiert, Smp. 252–255° (Umwandlung und Sublimation ab 180°).  $[\alpha]_D = +163^\circ$  ( $c = 1,037$ ); UV.-Maximum bei 242 m $\mu$  ( $\epsilon = 16200$ ); IR.-Banden u. a. bei 2,74 und 2,88  $\mu$  (OH frei und assoz.); 5,78  $\mu$  mit Schulter bei ca. 5,82  $\mu$  (Acetat); 5,99 und 6,17  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

$C_{23}H_{32}O_5$  (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,06 H 8,04%

Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand an 90 g Aluminiumoxid chromatographiert. Aus den mit 700 ml Benzol eluierten Fraktionen isolierte man durch Kristallisation aus Äther 85 mg des unten beschriebenen reinen Acetals VII vom Smp. 203–206°. Mit 700 ml Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch wurden nur ölige Produkte eluiert, während mit 550 ml Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch Fraktionen abgelöst wurden, welche nach Kristallisation aus Äther 276 mg des Diacetats VIb lieferten. Die nochmals aus Methylenechlorid-Äther umgelöste Verbindung schmolz bei 195–197°;  $[\alpha]_D^{25} = +164^\circ$  ( $c = 1,029$ ); UV.-Maximum bei 242 m $\mu$  ( $\epsilon = 16650$ ); IR.-Banden u. a. bei 2,74 und 2,82  $\mu$  (OH frei und assoz.); 5,77  $\mu$  (Acetate); 5,99 und 6,17  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

$C_{25}H_{36}O_6$  (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,14 H 8,21%

Mit 550 ml Essigester wurden schliesslich noch ca. 230 mg des oben beschriebenen Acetoxymiacetals Vb eluiert.

b) Aus dem niedrigschmelzenden Isomeren von IVd: 5,47 mg des bei 148–150° schmelzenden IVd (vgl. oben) wurden in 1 ml 70-proz. Essigsäure 15 Min. auf 100° erwärmt. Dann verdünnte man mit Wasser, extrahierte mit Methylenechlorid und dampfte die neutral gewaschene und getrocknete Lösung ein. Das IR.-Spektrum des Rückstands (3 mg) war mit demjenigen der oben beschriebenen Verbindung Vb identisch.

3-Oxo-11 $\beta$ ,18-oxido-18,20 $\beta$ -dihydroxy- $\Delta^4$ -pregnen (Va): 1,533 g 20-Acetat Vb wurden in 150 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 1,5 g Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser 45 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann verdünnte man mit Methylenechlorid, wusch mit Wasser und extrahierte nochmals mit Methylenechlorid. Aus dem Eindampfrückstand der getrockneten Extrakte konnten durch Kristallisation aus Methylenechlorid-Äther 1,162 g des Diols Va gewonnen werden. Eine nochmals umgelöste Probe schmolz bei 195–197°;  $[\alpha]_D^{25} = +136^\circ$  ( $c = 0,982$ ); UV.-Maximum bei 241 m $\mu$  ( $\epsilon = 17100$ ); IR.-Banden u. a. bei 2,75 und 2,88  $\mu$  (OH frei und assoz.); 5,98 und 6,18  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

$C_{21}H_{30}O_4$  (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,98 H 8,61%

3-Oxo-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranyl-(2)-oxy-20 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen (Vc): 4,90 g des Hemiacetals Vb wurden in einer Mischung von 15 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Dihydro- $\gamma$ -pyran suspendiert und nach Zugabe von 0,06 ml Phosphoroxylchlorid 90 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann goss man das Reaktionsgemisch in 100 ml verdünnte Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahierte mit Methylenechlorid, wusch die Extrakte mit Wasser und dampfte die getrockneten Methylenechlorid-Lösungen ein. Der Rückstand (7,03 g) wurde in Hexan gelöst und durch 100 g Aluminiumoxid filtriert. Mit Hexan wurden zunächst ölige Kondensationsprodukte des Dihydropyrans eluiert. Die folgenden Hexan- und Benzol-Fractionen enthielten die Hauptmenge der eingesetzten Substanz. Durch Kristallisation der Rückstände dieser Fraktionen aus Äther-Pentan isolierte man 3,66 g des reinen Tetrahydropyranyläthers Vc vom Smp. 182–184°;  $[\alpha]_D^{25} = +232^\circ$  ( $c = 0,709$ ); UV.-Maximum bei 241 m $\mu$  ( $\epsilon = 17000$ ); im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 5,78  $\mu$  (Acetat); 5,99 und 6,18  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

$C_{28}H_{40}O_6$  (472,60) Ber. C 71,16 H 8,53% Gef. C 71,01 H 8,29%

3-Oxo-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranyl-(2)-oxy-20 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen (Vd): 3,66 g des 20-Acetats Vc wurden in 200 ml Methanol nach Zugabe einer Lösung von 1,84 g Kaliumhydroxid in 8 ml Wasser 40 Std. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Dann kühlte man ab, sättigte die Lösung mit Kohlendioxid, verdünnte mit Methylenechlorid, wusch mehrmals mit Wasser und extrahierte die wässrigen Lösungen nochmals mit Methylenechlorid. Durch Kristallisation des Eindampfrückstandes der getrockneten Extrakte aus Äther isolierte man 3,09 g der 20-Hydroxyverbindung Vd, Smp. nach nochmaligem Umlösen aus Äther 176–179°;  $[\alpha]_D^{25} = +208^\circ$  ( $c = 1,007$ ); UV.-Maximum bei 241 m $\mu$  ( $\epsilon = 17300$ ); IR.-Banden u. a. bei 2,81  $\mu$  (Hydroxyl); 5,99 und 6,19  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

$C_{28}H_{38}O_5$  (430,56) Ber. C 72,52 H 8,90 O 18,58% Gef. C 73,00 H 8,63 O 18,24%

3-Oxo-11 $\beta$ ,18; 18,20 $\beta$ -bis-oxido- $\Delta^4$ -pregnen (VII): 9,13 g rohes Hemiacetal IVc wurden in 180 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 90 ml Wasser 15 Min. auf 100° erhitzt; dann wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man nahm den Rückstand in Methylenechlorid auf, wusch die Lösung neutral und dampfte zur Trockne ein. Durch Kristalli-

sation aus Methylenchlorid-Äther-Gemisch erhielt man 6,2 g des Acetals VII; nach nochmaligem Umlösen Smp. 203–206°;  $[\alpha]_D^{25} = +138^\circ$  ( $c = 1,059$ ); UV.-Maximum bei 240  $m\mu$  ( $\epsilon = 16100$ ); im IR.-Spektrum keine Hydroxylbande, Banden bei 5,98 und 6,17  $\mu$  ( $A^4$ -3-Keton).

$C_{21}H_{28}O_3$  (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,57 H 8,49%

(18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-Lacton der 3-Oxo-11 $\beta$ -hydroxy-20 $\beta$ -acetoxyl- $A^4$ -pregnen-18-säure (VIII): 140 mg rohes Hemiacetal Vb wurden in 3 ml Aceton gelöst und bei 0° mit 0,2 ml einer mit Wasser auf 5,0 ml aufgefüllten Lösung von 1,33 g Chromtrioxid und 1,15 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 10 Min. goss man in Natriumacetat-Lösung und extrahierte das Oxydationsprodukt mit Methylenchlorid. Nach Kristallisation des Rohprodukts aus Methylenchlorid-Äther erhielt man das Lacton VIII in Kristallen vom Smp. 272–275°;  $[\alpha]_D^{25} = +157^\circ$  ( $c = 1,001$ ); UV.-Maximum bei 238  $m\mu$  ( $\epsilon = 17700$ ); IR.-Banden bei 5,64  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton); 5,76  $\mu$  (Acetat); 5,97 und 6,16  $\mu$  ( $A^4$ -3-Keton). – Die Verbindung war nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit einer auf anderem Wege<sup>14</sup>) gewonnenen identisch.

$C_{23}H_{30}O_5$  (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,08 H 7,31%

3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranyl-(2)-oxy-20-oxo- $\Delta^5$ -pregnen (Xa) und 3,3-Äthylendioxy-7,20-dioxo-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranyl-(2)-oxy- $\Delta^5$ -pregnen (Xb): Zu 1,00 g Chromtrioxid in 25 ml Pyridin gab man 1,00 g der 20-Hydroxyverbindung IVe und rührte das Reaktionsgemisch 16 Std. bei 55°. Dann goss man in 250 ml 5-proz. Natriumsulfit-Lösung und extrahierte mit Benzol. Aus den filtrierten, mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakten erhielt man beim Eindampfen in Wasserstrahlvakuum 983 mg Rohprodukt. Dieses wurde an 20 g Silicagel (15% Wasser enthaltend) chromatographiert. Nach dem Ablösen von Spuren von Verunreinigungen mit 400 ml Benzol wurde das 20-Keton Xa mit 200 ml Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluiert. Durch Kristallisation der Eindampfrückstände aus Methylenchlorid-Äther erhielt man 426 mg reines Xa; nach nochmaligem Umlösen Smp. 190–193°.  $[\alpha]_D^{27} = +139,5^\circ$  ( $c = 1,070$ ); IR.-Banden u. a. bei 5,86  $\mu$  (20-Keton); weitere Banden bei 8,94; 9,02; 9,84; 10,40 und 10,54  $\mu$ .

$C_{28}H_{40}O_6$  (472,60) Ber. C 71,16 H 8,53% Gef. C 71,00 H 8,60%

Aus den folgenden, mit Benzol-Essigester-(9:1)-, -(4:1)- und -(1:1)-Gemischen eluierten Fraktionen konnten durch Kristallisation der Eindampfrückstände aus Methylenchlorid-Äther 69 mg des  $\Delta^5$ -7-Ketons Xb isoliert werden, Smp. nach nochmaligem Umlösen 238–240°.  $[\alpha]_D^{27} = +85^\circ$  ( $c = 0,641$ ); UV.-Maximum bei 242  $m\mu$  ( $\epsilon = 11450$ ); IR.-Banden bei 5,86  $\mu$  (20-Keton); 5,97 und 6,14  $\mu$  ( $\Delta^5$ -7-Keton); 9,09  $\mu$  (Ketal).

$C_{28}H_{38}O_7$  (486,58) Ber. C 69,11 H 7,87% Gef. C 69,01 H 7,72%

3,18-Dihydroxy-7,20-dioxo-11 $\beta$ ,18-oxido- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien (IX): 40 mg  $\Delta^5$ -7-Keton Xb wurden in 3,7 ml 70-proz. Essigsäure 15 Min. auf 100° erwärmt. Dann goss man in Eiswasser und extrahierte mit Methylenchlorid. Die neutral gewaschenen Extrakte wurden getrocknet und eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus Methylenchlorid erhielt man schliesslich das reine Triketon IX vom Smp. 203–207°, welches praktisch vollständig als Enol vorliegt. Ferrichlorid-Reaktion positiv. UV.-Maxima bei 320  $m\mu$  ( $\epsilon = 22000$ ) und 392  $m\mu$  ( $\epsilon = 1600$ ); in 10<sup>-2</sup>N alkoholischer NaOH: Maximum bei 392  $m\mu$  ( $\epsilon = 73200$ ); IR.-Banden (in Nujol) bei 2,99 und 3,12  $\mu$  (OH assoz.); 5,92  $\mu$  (20-Keton); 6,12; 6,21; 6,32 und 6,45  $\mu$  ( $\Delta^{3,5}$ -7-Keton-Enoldoppelbindung). Die Substanz hält hartnäckig Lösungsmittel zurück; eine stimmende Analyse konnte nicht erhalten werden.

3,20-Dioxo-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranyl-(2)-oxy- $\Delta^4$ -pregnen (XIa): Zu einer Mischung von 2,0 g Chromtrioxid in 50 ml Pyridin gab man 1,703 g 20-Hydroxyverbindung Vd und rührte das Gemisch während 12 Std. bei 55°. Dann wurde, wie oben bei der Herstellung von Xa beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1,515 g) wurde in Benzol gelöst und durch 20 g Silicagel (15% Wasser enthaltend) filtriert. Das Oxydationsprodukt wurde mit insgesamt 200 ml Benzol, 600 ml Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch und 200 ml Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch eluiert. Durch Kristallisation der Eindampfrückstände aus Äther konnten 944 mg XIa isoliert werden. Eine nochmals aus Äther umgelöste Probe schmolz bei 191–193°;  $[\alpha]_D^{25} = +305,5^\circ$  ( $c = 0,994$ ). UV.-Maximum bei 241  $m\mu$  ( $\epsilon = 17150$ ); IR.-Banden u. a. bei 5,87  $\mu$  (20-Keton), 5,99 und 6,19  $\mu$  ( $A^4$ -3-Keton).

$C_{26}H_{36}O_5$  (428,55) Ber. C 72,86 H 8,47% Gef. C 73,09 H 8,46%

3,20-Dioxo-11 $\beta$ ,18-oxido-18-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen (21-Desoxyaldosteron) (XIb). – a) Aus Xa: Zu 30 ml heisser 70-proz. Essigsäure gab man 323 mg Ketal-äther Xa und erhitzte die Lösung 10 Min. auf 100°. Dann goss man auf Eiswasser und extrahierte mit Methylenchlorid. Aus den neutral gewaschenen und getrockneten Extrakten erhielt man 243 mg Rückstand, der nach Kristallisation aus Äther 139 mg reines 21-Desoxyaldosteron vom Smp. 166–168° lieferte. Die Verbindung war nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit der nach b) hergestellten Verbindung identisch. Das IR.-Spektrum war ausserdem mit demjenigen der entsprechenden racemischen Verbindung<sup>2)</sup> identisch.

b) Aus XIa: Zu 10 ml heisser 70-proz. wässriger Essigsäure gab man unter Rühren 100 mg Äther XIa und rührte anschliessend 5 Min. bei 100°. Dann wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt ein Rohprodukt, aus dem durch Kristallisation aus Äther 58 mg 21-Desoxyaldosteron isoliert wurden. Eine nochmals umkristallisierte Probe schmolz bei 166–168°.  $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$  ( $c = 0,785$ ); UV.-Maximum bei 240 m $\mu$  ( $\epsilon = 16900$ ); IR.-Banden u. a. bei 2,75 und 2,86  $\mu$  (OH frei und assoz.); 5,86  $\mu$  (20-Keton); 5,98 und 6,17  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton).

$C_{21}H_{28}O_4$  (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,06 H 8,10%

3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18,20 $\alpha$ -dihydroxy- $\Delta^5$ -pregnen (XIIa)<sup>16)</sup>: 2,0 g des 20-Keto-(18  $\rightarrow$  11 $\beta$ )-lactons Ia wurden wie oben für III angegeben mit 500 mg Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Durch Umlösen des kristallisierten Rohprodukts aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man 1,47 g Hemiacetal XIIa, Smp. nach nochmaliger Kristallisation 184–190°.  $[\alpha]_D^{25} = +13^\circ$  ( $c = 1,050$ ); im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 2,75 und 2,84  $\mu$  (OH frei und assoz.), 9,05  $\mu$  (Ketal); keine Absorption zwischen 5,5 und 6,5  $\mu$ .

$C_{23}H_{34}O_5$  (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,53 H 8,69%

3,3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18,20 $\alpha$ -diacetoxy- $\Delta^5$ -pregnen (XIIb)<sup>16)</sup>: 1,0 g rohes Hemiacetal XIIa wurde wie bei der Herstellung von IVb beschrieben acetyliert. Durch Kristallisation aus Äther erhielt man eine erste Fraktion von 358 mg reinem Diacetat XIIb, nach nochmaligem Umlösen Smp. 154–157°.  $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$  ( $c = 1,079$ ); das IR.-Spektrum war deutlich verschieden von demjenigen der Verbindung IVb und zeigte u. a. Banden bei 5,76  $\mu$  mit Schulter bei 5,73  $\mu$  (Acetate); 7,27; 8,12; 9,02; 9,20; 9,41; 9,96; 10,34 und 10,43  $\mu$ .

$C_{27}H_{38}O_7$  (474,57) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 67,96 H 7,92%

3-Oxo-11 $\beta$ ,18; 18,20 $\alpha$ -bis-oxido- $\Delta^4$ -pregnen (XIII)<sup>16)</sup>: 400 mg Hemiacetal XIIa wurden, wie bei der Herstellung von VI beschrieben, mit verdünnter Essigsäure erwärmt. Das kristallisierte Rohprodukt (347 mg) lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther reines Acetal XIII vom Smp. 203–205°; Misch-Smp. mit dem Acetal VI deutlich erniedrigt.  $[\alpha]_D^{27} = +158^\circ$  ( $c = 1,010$ ); UV.-Maximum bei 240 m $\mu$  ( $\epsilon = 16600$ ); das IR.-Spektrum ist deutlich von demjenigen des Isomeren VI verschieden und zeigt u. a. Banden bei 5,97 und 6,17  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-Keton), sowie 3 starke Banden bei 9,55; 9,70 und 9,85  $\mu$ .

$C_{21}H_{28}O_3$  (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,30 H 8,64%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ und E. GANZ aufgenommen.

#### SUMMARY

The lithium aluminium hydride reduction of (18  $\rightarrow$  20)-lactones of pregnene-18-oic acids to the corresponding hemiacetals (lactols) is described. From the reduction products 21-desoxyaldosterone has been synthesized.

The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of 20-ketopregnanes is discussed.

Forschungslaboratorien  
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung