

3,74). IR.-Absorptionsspektrum in Nujol: Banden bei 1725 und 1500 cm^{-1} , sowie u. a. bei 1230, 1030 und 935 cm^{-1} (vgl. Fig. 3).

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt, die Spektren in unserer spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. LEEMANN) aufgenommen.

SUMMARY

A 1,23% alkaloid content was found in fresh *Ammocharis coranica* (KER.-GAWL.) **HERB. emend. M.-REDH.** (*Amaryllidaceae*) bulbs. Of this, 14,2% consisted of phenolic bases. Eleven alkaloids have been isolated from the non-phenolic bases. Four of these (lycorine, crinamine, coranine and acetylcaranine) had already been obtained from this drug, whilst five other known alkaloids (6-hydroxycrinamine, (+)-epi-crinine, buphanisine, buphanidrine and ambelline) have been isolated for the first time from *A. coranica*. In addition, small amounts of two new alkaloids ((+)-epi-buphanisine and coranicine) have been found.

The structure of (+)-epibuphanisine is established by its partial synthesis from (+)-epicrinine. For reference, (–)-epibuphanisine has been prepared from (–)-epicrinine.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,
SANDOZ AG, Basel

156. Reaktionen von Steroid-Hypojo-diten II¹⁾

Über die Herstellung 18-oxygenierter Pregnanverbindungen²⁾

Über Steroide, 187. Mitteilung³⁾

von **Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland,
G. Anner und A. Wettstein**

(18. IV. 62)

Im Laufe der Untersuchungen zur Herstellung 18-substituierter Steroide⁴⁾ mit Hilfe der Bleitetracetat-Reaktion⁵⁾ stellten wir vor einiger Zeit fest, dass auch andere Oxydationsmittel als Bleitetracetat eine Substitution der nicht aktivierten Methylgruppe C-18 in 20-Hydroxypregnanen bewirken können. Lässt man z. B. auf 3 β , 11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan⁶⁾ (II), das aus dem Δ^{16} -20-Keton

¹⁾ Ein Teil der hier beschriebenen Reaktionen wurde zusammen mit andern ähnlichen Versuchen in einer vorläufigen Mitteilung (CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* 17, 475 (1961)) veröffentlicht. Diese stellt die 1. Arbeit dieser Reihe dar. Vgl. auch obige Autoren, *Chimia* 15, 575 (1961).

²⁾ XXV. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XXIV. Mitt. siehe K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 45, 347 (1962).

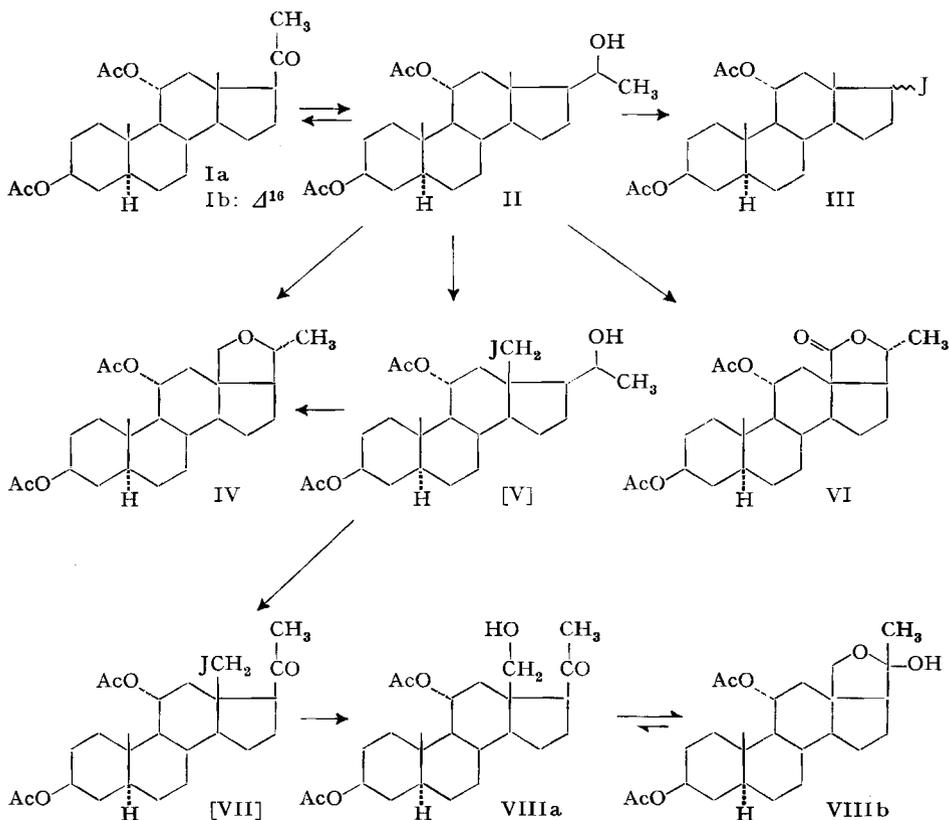
³⁾ 186. Mitt.: vgl. ²⁾.

⁴⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 21 (1960); *Helv.* 44, 502 (1961).

⁵⁾ G. CAINELLI, M. L. J. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* 42, 1124 (1959).

⁶⁾ In Übereinstimmung mit der Konfigurationszuordnung am Kohlenstoffatom 20 weist das aus II hergestellte Triacetat eine positivere Drehung als II auf. Vgl. L. F. FIESER & M. FIESER, *Experientia* 4, 285 (1948).

Ib⁷⁾ durch katalytische Hydrierung zugänglich ist, in einem apolaren Lösungsmittel wie Cyclohexan unter Belichtung Silberacetat und Jod einwirken und oxydiert das Reaktionsprodukt mit Chromtrioxid-Schwefelsäure und Silberchromat bei 0–5° in Aceton, so entsteht ein Gemisch, aus dem sich vier Verbindungen isolieren lassen: Durch direkte Kristallisation gewinnt man ein bei 126–130° schmelzendes Kristallinat (19%), welches ein Gemisch von etwa gleichen Teilen zweier Ketone, dem jodfreien Keton Ia und dem Jodketon VII darstellt. Die Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxid liefert in einer Ausbeute von ca. 1,5% eine weitere jodhaltige Verbindung, der auf Grund der Elementaranalyse die Struktur III zukommen dürfte, und schliesslich das γ -Lacton VI (2,5%). Das Jodketon VII liess sich vom Keton Ia nicht direkt abtrennen; nach Behandlung des Rohkristallisates mit Silberacetat in wässrigem Eisessig konnte aber neben Ia das Hydroxyketon VIIIa, das



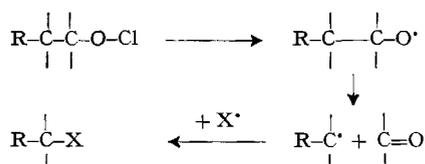
in der Hemiketal-Form VIIIb vorliegt, in reiner Form isoliert werden. Die Struktur des Lactons VI ergab sich schliesslich aus weiter unten beschriebenen Umwandlungen.

Da das Rohprodukt der Oxydation mit Silberacetat-Jod vor der Chromsäure-Behandlung ausser der Acetatabsorption keine deutlichen Carbonylbanden zeigte,

⁷⁾ C. DJERASSI, E. BATRES, J. ROMO & G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. 74, 3634 (1952).

müssen die Ketone Ia und VII und das Lacton VI aus leicht oxydierbaren Verbindungen durch nachträgliche Dehydrierung entstanden sein: das Keton Ia also aus Ausgangsmaterial II, das Jodketon VII aus dem Jodhydrin V, und das Lacton VI aus einer entsprechenden hemiacetalartigen Verbindung⁸⁾.

Die selektive Jodierung eines Alkohols an einem nicht aktivierten gesättigten Kohlenstoffatom in δ -Stellung unter der Einwirkung von Jod und Silberacetat⁹⁾, wie sie bei der Bildung des Jodhydrins V erfolgt, stellt eine neue Reaktion dar. Einen Hinweis auf den Reaktionstypus lieferte die Isolierung des 17-Jodids III, das unter Spaltung der 17,20-Bindung aus II entstand¹⁰⁾. Eine ähnliche Reaktion beobachtet man häufig auch bei der Zersetzung von Hypochloriten. Die Fragmentierung verläuft hier nach folgendem Schema¹¹⁾, wobei X z. B. ein Chloratom bedeuten kann. Offenbar war also unter unsern Reaktionsbedingungen ein 20-Sauerstoffradikal entstanden, das unter Abspaltung von Acetaldehyd über ein 17-Kohlenstoffradikal mit Jod das Jodid III lieferte.



Das primäre Produkt bei der Reaktion des Silberosalzes einer Carbonsäure mit Jod ist ein Acylhypoiodit¹²⁾. Dieses kann, wie im Falle der Acylhypochlorite bekannt ist¹³⁾, bei Anwesenheit eines Alkohols mit Alkylhypoiodit und Carbonsäure im Gleichgewicht stehen. Das Alkylhypoiodit wiederum kommt als Vorstufe für die Entstehung von Alkoxyradikalen unter homolytischer Spaltung der Sauerstoff-Jod-Bindung in Frage¹⁴⁾. In unseren Versuchen erfolgt gleichzeitig mit der Spaltung des aus der 20-Hydroxyverbindung gebildeten Steroid-hypoiodits die Zersetzung des mit ihm im Gleichgewicht stehenden Acetylhypoiodits (also HUNSDIECKER-Reaktion), so dass Jod und Silberacetat in grossem Überschuss angewendet werden müssen.

Schon HUNSDIECKER¹⁵⁾ hatte festgestellt, dass für seinen Abbau von Carbonsäuren zu Halogeniden an Stelle von Silber- auch Quecksilber-Salze (und Halogene)

⁸⁾ Zur Oxydation eines Äthers zum Lacton sind wesentlich energiereichere Bedingungen notwendig; vgl. 5).

⁹⁾ Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen der HUNSDIECKER-Reaktion: J. KLEINBERG, *Chem. Reviews* 40, 381 (1947); R. G. JOHNSON & R. INGHAM, *ibid.* 56, 219 (1956); C. V. WILSON, *Organic Reactions* 9, 332 (1957).

¹⁰⁾ Eine durch analoge Spaltung entstandene Verbindung haben G. CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. L. J. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER (*Helv.* 44, 518 (1961)) bei der Behandlung von 20-Hydroxypregnanen mit Bleitetracetat beobachtet.

¹¹⁾ Vgl. z. B. A. P. YOFFE, *Chemistry & Ind.* 1954, 963.

¹²⁾ Vgl. L. BIRCKENBACH, J. GOUBEAU & E. BERNINGER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 65, 1339 (1932). Acylhypoiodite konnten sogar in bestimmten Fällen isoliert werden, vgl. J. W. H. OLDHAM & A. R. UBBELOHDE, *J. chem. Soc.* 1941, 368.

¹³⁾ M. ANBAR & I. DOSTROVSKY, *J. chem. Soc.* 1954, 1094.

¹⁴⁾ Tertiäre Hypochlorite stellen in der Tat geeignete Ausgangsstoffe für die Herstellung von Alkoxyradikalen dar (vgl. P. GRAY & A. WILLIAMS, *Chem. Reviews* 59, 239 (1959)).

¹⁵⁾ H. HUNSDIECKER & A. HUNSDIECKER, *Ber. deutsch. Chem. Ges.* 75, 291 (1942); vgl. auch ^{16a)}.

verwendet werden können. Dabei bilden sich ebenfalls Acylhypohalogenite¹⁶⁾, so dass neben Silber- auch Quecksilber-acetat (und Jod) zur Gewinnung von Acetylhypojodit in Frage kam. Durch Behandlung der 20-Hydroxypregnan-Verbindung II mit *Quecksilber(II)-acetat und Jod* unter gleichen Bedingungen wie bei der Silber-acetat-Jod-Reaktion konnten tatsächlich, nach Oxydation des Rohproduktes mit Chromtrioxid-Schwefelsäure, folgende Substitutionsprodukte gewonnen werden: ca. 3,5% des 17-Jodids III und ca. 35% des Lactons VI. Daneben entstand wieder das Keton Ia, ferner der schwer von diesem trennbare 18,20-Äther IV, welcher aus dem Jodhydrin V durch Abspaltung von Jodwasserstoff unter dem Einfluss des überschüssigen Quecksilberacetats entstanden sein dürfte. Dieser 18,20-Äther konnte aus dem 18-unsubstituierten 20-Alkohol II auch durch Behandlung mit Bleitetracetat in Methylcyclohexan hergestellt werden¹⁷⁾. Die Ausbeuteunterschiede bei den Versuchen mit Silber- und Quecksilber-Salzen sind, wie Versuche mit andern Steroidalkoholen zeigten¹⁸⁾, für die Erklärung des allgemeinen Reaktionsablaufs nicht von Bedeutung und können auf Verschiedenheiten in den äussern Reaktionsbedingungen, wie Konzentration an Acetylhypojodit in Lösung und Reaktionszeit, zurückgeführt werden.

Deutlich höhere Ausbeuten erhielten wir hingegen bei Versuchen mit Bleisalzen und Jod, die in anderem Zusammenhang¹⁾ aufgenommen worden waren. Unter denselben Bedingungen wie bei der Silber- bzw. Quecksilber-acetat-Reaktion, d. h. mit überschüssigem *Bleitetracetat und Jod* (Molverhältnis 1:1) in siedendem Cyclohexan, und durch anschliessende Oxydation des Rohproduktes mit Chromsäure-Schwefelsäure in Aceton unter Zusatz von Silberchromat entstand aus dem Alkohol II in 70–75-proz. Ausbeute das (18 → 20)-Lacton VI. Auch aus Bleitetracetat entsteht mit Jod zwar Acetylhypojodit (und Bleidiacetat), doch verläuft diese Reaktion wesentlich langsamer als die Substitutionsreaktion am C-18¹⁹⁾. Somit beteiligt sich in diesem Falle Acetylhypojodit nicht massgebend am Reaktionsablauf. Hingegen ist die Bildung eines Bleialkoholats ROPb(OAc)_3 ²⁰⁾ durch Umsetzung eines Alkohols

¹⁶⁾ a) L. BRUNEL, Bull. Soc. chim. France [3], 33, 382 (1905); b) S. J. CRISTOL & W. C. FIRTH, J. org. Chemistry 26, 280 (1961); J. S. MEEK & P. W. JENNINGS, zitiert bei CRISTOL *et al.*

¹⁷⁾ Die Behandlung von II mit Quecksilber(II)-acetat unter gleichen Bedingungen liefert keine Spur des Äthers IV.

¹⁸⁾ Wir werden auf diese Versuche, insbesondere diejenigen mit 4 β - und 6 β -Hydroxysteroiden in einer späteren Mitteilung noch zurückkommen (Helv. 45 (1962), in Vorbereitung).

¹⁹⁾ Bei Raumtemperatur konnte zwischen Bleitetracetat und Jod in Cyclohexan keine merkliche Reaktion festgestellt werden. Auch in der Siedehitze im Dunkeln verschwand das Jod nur sehr langsam. Wurde die Reaktion aber in der Hitze unter intensiver Bestrahlung mit sichtbarem Licht (am wirksamsten mit Licht einer Wellenlänge zwischen 500–550 m μ , also im Gebiet der Hauptabsorptionsbande von Jod in sichtbarem Licht) durchgeführt, so verschwand das Jod innert 40–90 Min. vollständig, und aus einem Mol Jod und einem Mol Bleitetracetat entstanden 1,0 Mol Bleidiacetat, 1,7 bis 1,9 Mol CO₂ und 1,4–1,5 Mol Methyljodid. Der eigentliche HUNSDIECKER-Abbau mit Blei(II)-Salzen verläuft langsamer und erst bei höheren Temperaturen (vgl. R. N. HASZELDINE, J. chem. Soc. 1951, 584).

²⁰⁾ Ein solches Alkoholysprodukt des Bleitetracetats ist zwar noch nie isoliert worden. R. CRIEGEE, L. KRAFT & B. RANK (Liebigs Ann. Chem. 507, 159 (1933)) isolierten ein kristallisiertes Produkt der Formel $\text{Pb(OAc)}_2(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ aus Bleitetracetat und nicht völlig wasserfreiem Methanol.

mit Bleitetracetat eine sehr schnelle Reaktion²¹⁾. Unsere Versuche zeigen, dass die Spaltung des Bleialkoholats unter dem Einfluss von Jod²²⁾ besonders schnell verläuft.

Man kann annehmen, dass dabei primär ein Alkylhypoiodit gebildet wird, das dann homolytisch zum Alkoxyradikal gespalten wird. Unsere experimentellen Befunde schliessen allerdings eine direkte, jodkatalysierte homolytische Spaltung der O–Pb-Bindung zum Alkoxyradikal nicht aus. Da die Reaktionsprodukte mit Bleitetracetat und Jod in den oben beschriebenen und zahlreichen andern¹⁾, seither durchgeführten Reaktionen dieselben sind wie in Fällen, wo zweifellos Alkylhypoiodite Zwischenprodukte darstellen, möchten wir diese Reaktionen allgemein als «Hypoiodit-Reaktionen» bezeichnen.

Die ausgezeichnete Ausbeute bei der Umwandlung des 20-Alkohols II zum Lacton VI mit Bleitetracetat und Jod ermöglichte nun eine genauere Untersuchung des *Reaktionsablaufs*, wobei uns zuerst das unmittelbare Schicksal des in der Primärreaktion gebildeten 20-Sauerstoffradikals interessierte. Einen Hinweis gab die bei der Silberacetat-Jod-Reaktion indirekt nachgewiesene Bildung der 18-Jod-20-hydroxy-Verbindung V als mögliches Zwischenprodukt für eine hemiacetalartige Verbindung, welche die Vorstufe des (18 → 20)-Lactons VI darstellen musste. Die Entstehung des Jodhydrins V bei der Einwirkung von Bleitetracetat und Jod auf die 20-Hydroxyverbindung II liess sich in der Tat auch nachweisen, allerdings nur dann, wenn die Reaktion nach kurzer Zeit unterbrochen wurde²³⁾, nämlich so frühzeitig, dass noch Ausgangsmaterial vorhanden war. Auf diese Weise konnte nach Oxydation mit Chromtrioxid das oben beschriebene kristallisierte Gemisch des Jodketons VII und des Ketons Ia isoliert und, nach Umwandlung von VII in das Hemiketal VIIIb, aufgetrennt werden. In analoger Weise liess sich die 20-Hydroxyverbindung X²⁴⁾ über die nicht isolierten Zwischenprodukte XI und XII in 18-Hydroxyprogesteron XIIIa–b²⁵⁾ umwandeln, das damit aus dem Progesteron-3-

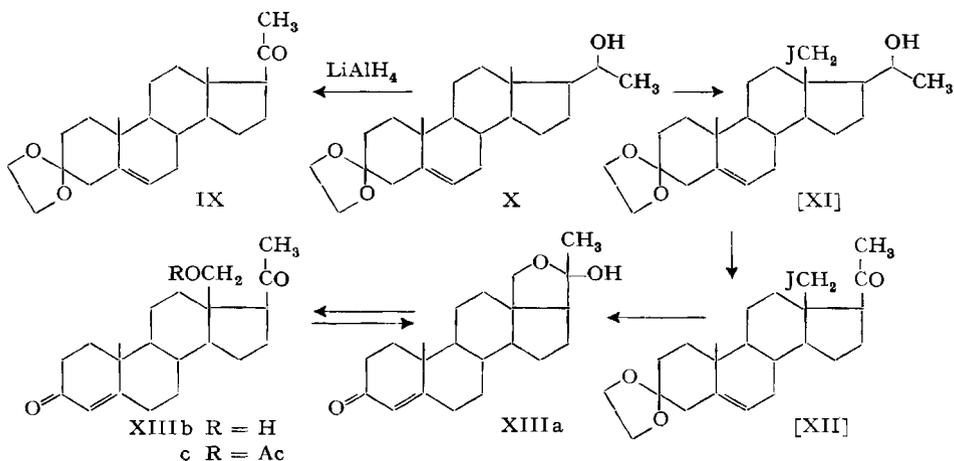
²¹⁾ Vgl. z. B. R. CRIEGEE, *Angew. Chem.* 70, 173 (1958); E. I. MORICONI, F. T. WALLENBERGER & W. F. O'CONNOR, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 657 (1958); 82, 3122 (1960). Die Alkoholatbildung aus Bleitetracetat und einem Alkohol ist eine Gleichgewichtsreaktion. Durch Zusatz von Eisessig sinkt die Alkoholatkonzentration, durch seine Entfernung steigt sie (vgl. die höhere Reaktionsgeschwindigkeit der Glykolspaltung mit Bleitetracetat in benzolischer Lösung, verglichen mit der Reaktion in Eisessig: R. CRIEGEE, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Berlin 1943, S. 21). – In ihrer Reaktionsweise gegenüber Jod unterscheiden sich die Bleialkoholate grundsätzlich von Alkalimetallalkoholaten. Bei der Einwirkung von Jod auf ein mit Natriumhydrid hergestelltes Natriumalkoholat von II wurde nämlich neben Ausgangsmaterial praktisch ausschliesslich das Keton Ia isoliert. Wir nehmen an, dass die Oxydation in einem durch die starke Base begünstigten heterolytischen Zerfall des gebildeten Hypoiodits besteht.

²²⁾ Diese Spaltung verläuft auf jeden Fall sehr viel schneller als die thermische Spaltung der O–Pb-Bindung ohne Jodzusatz, da im letzteren Falle noch nach Stunden durch Zersetzung mit Wasser Ausgangsmaterial regeneriert wird⁴⁾. Bei der jodkatalysierten Reaktion ist dagegen schon nach 5–20 Min. kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar.

²³⁾ Dies kann bequem durch Reduktion der Jodmenge auf ca. 0,5 Moläquivalent pro Mol 20-Hydroxyverbindung erreicht werden, da dann nach Verschwinden des freien Jods die Bildungsgeschwindigkeit der Sauerstoffradikale sehr stark zurückgeht.

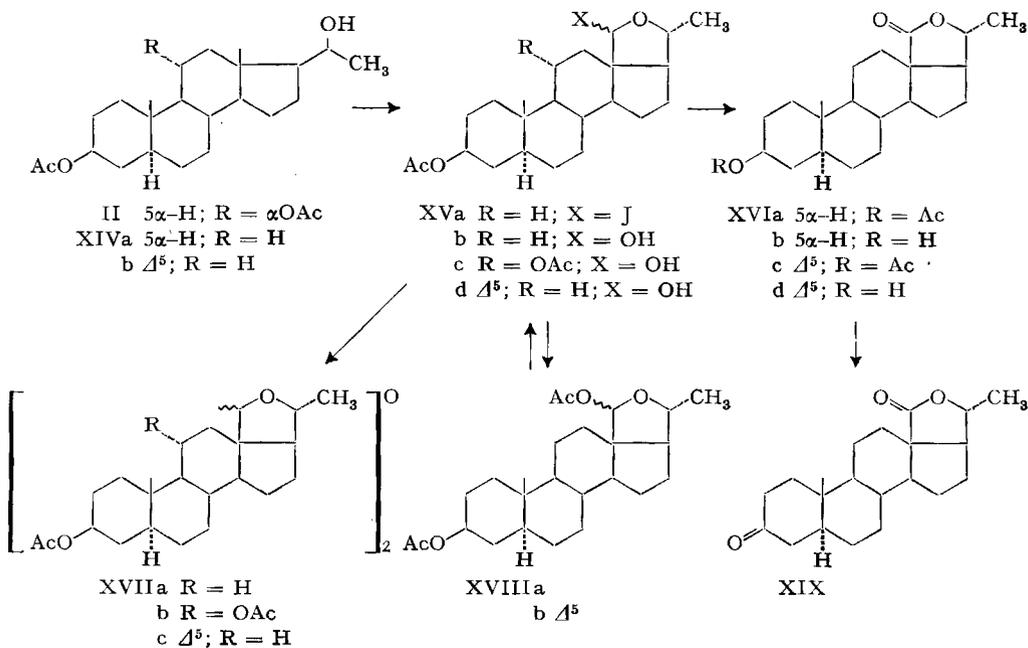
²⁴⁾ Siehe Literaturstelle in Fussnote¹⁰⁾.

²⁵⁾ F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA & O. JEGER, *Helv.* 42, 388 (1959).



monoketal IX in vier Stufen zugänglich ist. Durch Acetylierung lieferte XIIIb das 18-O-Acetat XIIIc.

Liess man aber die Reaktion der 20-Hydroxyverbindung mit überschüssigem Jod und Bleitetracetat weiter fortschreiten, so verschwand das Jodhydrin von Typus V bzw. XI wieder aus dem Reaktionsgemisch, und an dessen Stelle trat ein anderes, ebenfalls jodhaltiges Produkt. Seine Eigenschaften wurden zuerst am Beispiel des Umsetzungsproduktes der 11-unsubstituierten Verbindung XIVa²⁶⁾ untersucht.



²⁶⁾ W. KLYNE & D. H. R. BARTON, J. Amer. chem. Soc. 71, 1500 (1949).

Das im Rohprodukt enthaltene Jodatom²⁷⁾ erwies sich als sehr labil und wurde mit Natriumacetat in Dimethylformamid in einen Acetoxy-Rest umgewandelt, der durch Erwärmen mit verdünnter Essigsäure verseift werden konnte. Die dabei erhaltene Hydroxyverbindung liess sich leicht zum Lacton XVIa²⁸⁾ oxydieren und muss deshalb die Hemiacetal-Struktur XVb besitzen. Ihrem Acetat kommt dann die Struktur XVIIIa zu. Das instabile Jodid dürfte die Formel XVa besitzen. Das Hemiacetal XVb wandelt sich beim Umkristallisieren, insbesondere in Anwesenheit von Spuren Säure, leicht in die dimere Anhydroverbindung XVIIa um²⁹⁾. Da die Verbindungen vom Typus XV und XVIII eine potentielle Aldehydgruppe aufweisen, stellt die oben beschriebene Reaktionsfolge eine *direkte Oxydation der tertiären C-18-Methylgruppe zum Aldehyd* dar. Diese kommt durch einen zweimaligen Angriff eines 20-Sauerstoffradikals am Kohlenstoffatom 18 zustande, nämlich durch eine erste Radikalbildung aus dem 18-unsubstituierten 20-Alkohol II, dann eine zweite auf der 18-Jod-20-hydroxy-Stufe.

Dass die in den Hypojoditreaktionen erreichbaren Ausbeuten, die bis 90%¹⁸⁾ betragen, deutlich höher liegen als die bei der intramolekularen Nitrit-³⁰⁾ oder Chlor-Verschiebung³¹⁾, kann entweder von der Beteiligung von freiem Jod an der Reaktion oder aber einfach daher rühren, dass O-Radikale, die nicht intramolekular sondern aus dem Lösungsmittel³²⁾ ein Wasserstoffatom aufnehmen, bei unserer Arbeitsweise wieder in Hypojodit zurückverwandelt und damit erneut in den Reaktionsprozess zurückgeführt werden.

27) Jodbestimmungen solcher Rohprodukte zeigten ca. 50% der für ein Jodatom/Mol Steroid berechneten Menge.

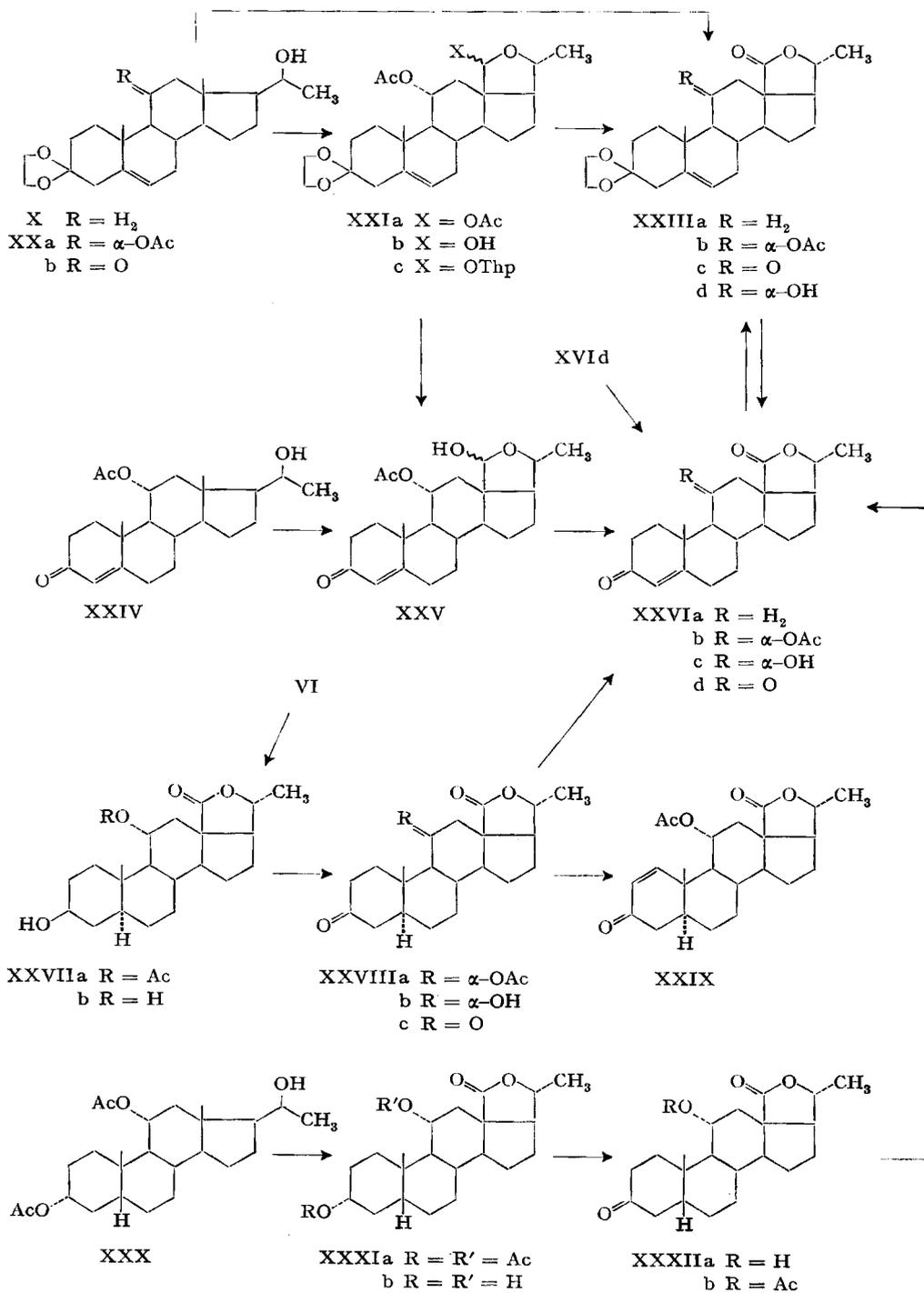
28) Das Lacton XVIa ist identisch mit der inzwischen auch von a) L. LÁBLER & F. ŠORM (Chemistry & Ind. 1960, 935; Coll. czechoslov. chem. Commun. 25, 2855 (1960)); b) L. LÁBLER, *ibid.* 26, 724 (1961); c) D. H. R. BARTON, J. M. BEATON, L. E. GELLER & M. M. PECHET, J. Amer. chem. Soc. 82, 2640 (1960); d) *idem ibid.* 83, 4076 (1961), bereiteten Verbindung. Bei dem von CAINELLI *et al.*⁸⁾ beschriebenen Lacton, welchem damals ebenfalls diese Struktur zugeschrieben wurde, handelt es sich um ein Ätiosäurelacton; vgl. B. KAMBER, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* 43, 347 (1960), Fussnote 8).

29) Auch einfachere Hemiacetale liefern analoge Anhydroverbindungen; vgl. B. HELFERICH & R. WEIDENHAGEN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 55, 3348 (1922); M. STOLL & M. HINDER, *Helv.* 36, 1984 (1953); 37, 1866 (1954). Ebenso gehen die aus II und XIVb entstandenen Hemiacetale XVc und d in die Verbindungen XVIIb und c über.

30) a) D. H. R. BARTON, J. M. BEATON, L. E. GELLER & M. M. PECHET, J. Amer. chem. Soc. 82, 2640 (1960); b) D. H. R. BARTON & J. M. BEATON, *ibid.* 82, 2641 (1960); c) A. L. NUSSBAUM, F. E. CARLON, E. P. OLIVETO, E. TOWNLEY, P. KABASAKALIAN & D. H. R. BARTON, *ibid.* 82, 2973 (1960).

31) a) M. AKHTAR & D. H. R. BARTON, J. Amer. chem. Soc. 83, 2213 (1961); b) J. S. MILLS & V. PETROW, *Chemistry & Ind.* 1961, 946; E. L. JENNER, J. org. Chemistry 27, 1031 (1962); c) C. WALLING & A. PADWA, J. Amer. chem. Soc. 83, 2207 (1961).

32) Das abdestillierte Lösungsmittel von in Cyclohexan durchgeführten Reaktionen mit Bleitetraacetat und Jod enthält jodhaltige Produkte, aus denen sich beim Stehen Jod abscheidet. Ausserdem lassen sich im höher siedenden Rückstand Cyclohexylacetat und Spuren Dicyclohexyl nachweisen, allerdings in weit geringerer Menge als bei den Bleitetraacetat-Reaktionen ohne Jodzusatz. Diese Produkte zeigen deutlich, dass das Lösungsmittel durch Radikale angegriffen wurde. Das Cyclohexylacetat dürfte durch Kombination von Cyclohexylradikalen mit den bei der Zersetzung von Bleitetraacetat oder Acetylhypojodit gebildeten Acetoxyradikalen entstanden sein.



Die *Hypoioditreaktion* (mit Bleitetracetat und Jod) wurde nun mit den verschiedensten 20-Hydroxypregnan-Verbindungen durchgeführt. Zur Beschleunigung der Reaktion erwies es sich dabei als vorteilhaft, mit starkem, sichtbarem Licht zu bestrahlen. Unter diesen Bedingungen treten Substitutionsreaktionen an aktivierten Stellen der Substrate nur selten und höchstens als Nebenreaktionen auf. Sowohl die Δ^5 -3-Acetoxy-Verbindung XIVb³³⁾ und die Ketale X und XXa³⁴⁾, als auch die Verbindungen XXb³⁴⁾ und XXIV³⁴⁾, welche freie Ketogruppen aufweisen, konnten oxydiert werden, ohne dass die Methylengruppen neben den Doppelbindungen oder Ketogruppen erheblich angegriffen wurden³⁵⁾.

Die *Weiterverarbeitung* der rohen, instabilen *Jodäther* vom Typus XVa erfolgte auf drei verschiedene Arten:

1. Umsetzung mit Natriumacetat in wässrigem Eisessig zum freien Hemiacetal, wobei gleichzeitig eine vorhandene Ketalgruppe in 3-Stellung hydrolysiert wurde. Auf diese Weise wurde die Verbindung XXV hergestellt.

2. Behandlung mit Natriumacetat in Dimethylformamid, wobei die Hemiacetalacetate XVIIIa, XVIIIb und XXIa gebildet wurden. Diese liessen sich dann alkalisch zu den Hemiacetalen XVb, XVd und XXIb verseifen. Die alkalische Verseifung liefert im allgemeinen Hemiacetale, welche weitgehend frei von Anhydroprodukten (Typus XVII) sind. Die freien Hemiacetale konnten leicht mit Chromtrioxid in Eisessig oder Pyridin zu den entsprechenden Lactonen XVIa²⁸⁾ und c^{28a)}, XXIIIb und XXVIb³⁶⁾ und d³⁶⁾ oxydiert werden.

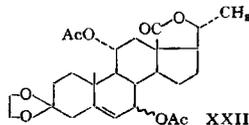
3. Am einfachsten liessen sich aber die *Jodäther*³⁷⁾ direkt oxydieren, nämlich durch Behandlung mit Silberchromat und Chromtrioxid in Pyridin, oder in Aceton unter Zusatz von Schwefelsäure. Die Lactone VI, XVIc, XXIIIa, b und XXXIa wurden auf diese Weise in Ausbeuten von 45–75%, bezogen auf die entsprechenden 20-Hydroxyverbindungen, erhalten. Die höchsten Ausbeuten wurden ausgehend von den gesättigten 20-Hydroxypregnanen II und XXX erreicht.

Zum Schluss blieb uns noch übrig, für die erstmals erhaltenen *Lactone* einen eindeutigen *Strukturbeweis* zu führen. Das aus dem 11-Ketolacton XXVI d gewonnene

³³⁾ P. WIELAND & K. MIESCHER, *Helv.* 32, 1922 (1949).

³⁴⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* 44, 179 (1961).

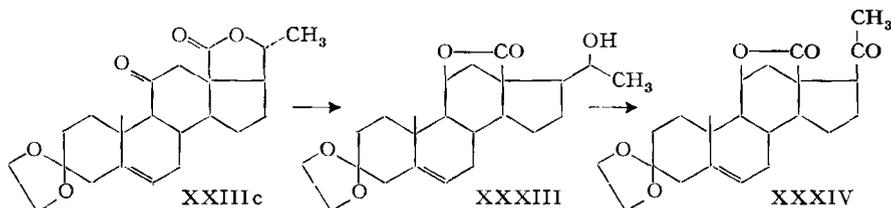
³⁵⁾ Allylstellungen sind nicht völlig inert. Bei der Bleitetracetat-Jod-Behandlung des Ketals XXa konnte nach Silberchromat-Chromsäure-Oxydation in kleiner Menge ein Nebenprodukt mit zusätzlicher Acetoxygruppe und der vermutlichen Konstitution XXII isoliert werden.



³⁶⁾ Diese Verbindungen sind inzwischen auch von L. LÁBLER & F. ŠORM (*Chemistry & Ind.* 1961, 1114, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 27, 276 (1962)) hergestellt worden. XXIIIc liess sich durch Ketspaltung wieder in XXVI d überführen.

³⁷⁾ Die rohen *Jodäther* enthalten grössere oder kleinere Mengen Hemiacetal und Hemiacetalacetat. So liess sich in einem Falle, nach Oxydation eines Rohprodukts mit Pyridin-Chromsäure und Chromatographie des Rohprodukts an wasserhaltigem Silicagel, das freie Hemiacetal XXIb isolieren, welches durch Hydrolyse des Hemiacetalacetats XXIa an der Säule entstanden sein könnte. Mit Dihydro- γ -pyran lieferte das Hemiacetal XXIb den 18-Tetrahydropyranyläther XXIc.

Ketal XXIIIc³⁶⁾ wurde, wie früher für das in 20-Stellung isomere Lacton⁴⁾³⁸⁾ beschrieben, mit Natriumborhydrid reduziert und lieferte unter gleichzeitiger Umlactonisierung das (18 → 11)-Lacton XXXIII³⁹⁾. Dieses wurde zum Methylketon XXXIV oxydiert, das mit dem früher⁴⁾ beschriebenen Zwischenprodukt der Aldosteronsynthese identisch ist. Alle übrigen (18 → 20)-Lactone konnten mit dem Lacton



XXIIIc³⁶⁾ verknüpft werden, womit auch ihre Struktur feststeht. Das ungesättigte 11 α -Acetoxy-keton XXVIb konnte einerseits durch Ketalisierung in das Lacton XXIIIb⁴⁰⁾ umgewandelt und andererseits nach Verseifung zu XXVIc³⁶⁾ durch Oxydation in das 11-Keto-lacton XXVIId³⁶⁾ übergeführt werden.

Auch die gesättigten 11 α -Acetoxy-(18 → 20)-lactone der 5 α -Reihe (VI) und der 5 β -Reihe (XXXIa), welche leicht aus Hecogenin- bzw. Gallensäure-Abbauprodukten zugänglich sind, liessen sich in das ungesättigte Lacton XXVIb überführen. In VI und XXXIa wurden die Acetylgruppen in 3- und 11 α -Stellung verseift und die 3-Hydroxygruppen in den erhaltenen Dihydroxylactonen XXVIIb⁴¹⁾ und XXXIb mit N-Bromacetamid selektiv dehydriert. Die 11 α -Hydroxygruppe der gebildeten Ketolactone XXVIIIb⁴²⁾ und XXXIIa liess sich wieder acetylieren (wobei XXVIIIa und XXXIIb entstanden). Das 11 α -Acetoxy-keton XXVIIIa konnte noch einfacher durch selektive saure Hydrolyse des 3 β , 11 α -Diacetats VI zum 11 α -Monoacetat XXVIIa und anschliessende Chromtrioxid-Dehydrierung gewonnen werden. In beide in 5-Stellung isomere 3-Oxo-11 α -acetoxy-(18 → 20)-lactone wurde schliesslich die 4,5-Doppelbindung eingeführt. Erwartungsgemäss verlief in der 5 β -Reihe, d. h. beim Lacton XXXIIb, die Bromierung und Dehydrobromierung mit Lithiumchlorid in Dimethylformamid⁴³⁾ in guter Ausbeute zu XXVIb. Die analoge Be-

³⁸⁾ Bei allen unsern Hypojoditzersetzungen bleibt die Konfiguration am Kohlenstoff, der die Alkoholgruppe trägt, erhalten. Wir glauben, dass die Epimerisierung, wie sie bei einer Nitritspaltung durch A. NICKON, J. R. MAHAJAN & F. J. MCGUIRE [J. org. Chemistry 26, 3617 (1961)] beobachtet wurde, durch primäre Fragmentierung zu einem Aldehyd-C-Radikal und Rekombination zu dem sich vom stabilen Alkohol ableitenden O-Radikal zustande kommt. Eine solche Rekombination der Fragmentierungsprodukte erfolgt nur intramolekular. Bei unsern 20-Alkoholen führt die Spaltung zu Acetaldehyd und einem 17-C-Radikal, welches als 17-Jodid (z. B. III) nachgewiesen wurde.

³⁹⁾ Diese Verbindung ist inzwischen auf anderem Wege auch aus dem 11 α -Hydroxy-(18 → 20)-lacton XXIIIId hergestellt worden: K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 44, 1374 (1961).

⁴⁰⁾ Bei der alkalischen Verseifung entstand daraus die 11 α -Hydroxyverbindung XXIIIId.

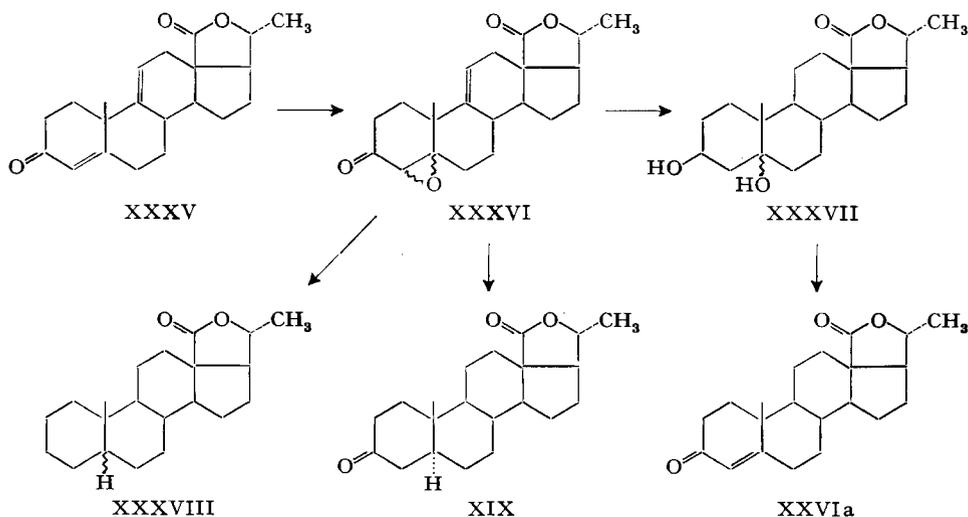
⁴¹⁾ Durch Dehydrierung mit Chromtrioxid entsteht daraus das 3,11-Dioxo-(18 → 20)-lacton XXVIIIc.

⁴²⁾ Wie andere gesättigte 3-Oxopregnane addiert auch diese Verbindung beim Erwärmen leicht Methanol (vgl. E. P. OLIVETO, C. GEROLD & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. 76, 6113 (1954)).

⁴³⁾ R. JOLY, J. WARNANT, G. NOMINÉ & D. BERTIN, Bull. Soc. chim. France 1958, 366.

handlung des in der 5 α -Reihe aus XXVIIIa erhaltenen Monobromids führte zu einem Rohprodukt, aus dem durch chromatographische Reinigung etwa 50% an Δ^4 -3-Keton XXVIb neben ca. 15% an Δ^1 -3-Keton XXIX isoliert werden konnten⁴⁴⁾.

Auch die in 11-Stellung unsubstituierten (18 \rightarrow 20)-Lactone konnten mit den 11-oxygenierten in Beziehung gebracht werden⁴⁵⁾. Aus dem 11 α -Hydroxy-lacton XXVIc war über das 11 α -Tosylat das zweifach ungesättigte Lacton XXXV leicht zugänglich⁴⁶⁾; seine 4,5-Doppelbindung wurde durch Epoxydierung mit Wasserstoffsuperoxid in alkalischer Lösung geschützt, das Epoxidgemisch XXXVI an



einem Platinkatalysator in Eisessig hydriert und das erhaltene rohe Gemisch, welches u. a. die Verbindung XXXVII⁴⁷⁾ enthielt, mit Chromtrioxid oxydiert, mit Base behandelt und anschliessend an Aluminiumoxid chromatographiert. Neben einem Gemisch in 5-Stellung stereoisomerer vollständig hydrogenolyzierter Lactone XXXVIII⁴⁸⁾ wurde so das auch aus XVIa durch Verseifung zu XVIb und Oxy-

⁴⁴⁾ Ausserdem war noch etwas gesättigtes Keton XXVIIIa und 3-Oxo- $\Delta^{4,6}$ -dien nachweisbar.

⁴⁵⁾ Das Lacton XXVIa ist mittlerweile auch durch mikrobiologische 11 α -Hydroxylierung in XXVIc umgewandelt worden³⁶⁾.

⁴⁶⁾ Siehe Literaturstelle in Fussnote³⁶⁾.

⁴⁷⁾ Die Hydrierung von 3-Oxo- und 3-Hydroxy-4,5-oxido-steroiden wurden schon von Pl. A. PLATTNER, H. HEUSSER & A. B. KULKARNI, *Helv.* **37**, 1822 (1948), untersucht. Diese Autoren isolierten u. a. auch eine 3 α ,5 β -Dihydroxy-Verbindung.

⁴⁸⁾ Das Gemisch wurde mit Hilfe der Kernresonanzspektren untersucht und enthielt ca. 75% des 5 α - und 25% des 5 β -Isomeren. Durch Vergleich mit den unter «Standard-Bedingungen» aufgenommenen Kernresonanzspektren der Lactone VI und XXI, die das Signal der C-19-Methylgruppe bei 62,2 Hz bzw. 67,8 Hz zeigen, konnte der Beitrag der 20 β -Hydroxy-(18 \rightarrow 20)-lacton-Gruppierung zur Verschiebung der Lage dieses Signals bestimmt werden (vgl. R. F. ZÜRCHER, *Helv.* **44**, 1380 (1961)); er beträgt +5,5 Hz. Da der Wert des C-19-Methyl-Signals bei 5 α -Androstan 46,5 Hz, für 5 β -Androstan 55,5 Hz beträgt, ergeben sich für die beiden isomeren Lactone XXXVIII Werte von 52,0 bzw. 61,0 Hz. Im Kernresonanzspektrum von XXXVIII fanden sich bei 52,5 und bei 60,7 Hz Banden, deren Intensitätsverhältnis ungefähr 3:1 war. – Aufnahme und Interpretation dieser Kernresonanzspektren verdanken wir Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER.

dation hergestellte Lacton XIX^{28b}) und das ungesättigte Lacton XXVIa^{28a, b}) erhalten. Letzteres liess sich ebenfalls durch Verseifung des ungesättigten Lactons XVIc^{28a}) zu XVIId^{28a}) und anschliessende Oxydation nach OPPENAUER gewinnen. Durch Ketalisierung von XXVIa wurde schliesslich das früher aus X hergestellte Lacton XXIIIa erhalten. Damit waren alle hergestellten (18 → 20)-Lactone mit bekannten Zwischenprodukten der Aldosteronsynthese verknüpft und ihre Struktur sichergestellt.

In den folgenden Arbeiten dieser Reihe werden wir über weitere Anwendungen der hier beschriebenen Hypojodit-Reaktion auf andere sekundäre Steroidalkohole berichten.

Experimenteller Teil⁴⁹⁾

a) Reaktionen mit Silberacetat und Jod. – *3 β , 11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (II)*: 4,86 g *3 β , 11 α -Diacetoxy-20-oxo- Δ^{16} -5 α -pregnen (Ib)⁷⁾* wurden in 100 ml Eisessig nach Zugabe von 500 mg Platinoxid unter Wasserstoff bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Aufhören der Gasaufnahme trennte man den Katalysator durch Filtration ab, dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus Äther-Hexan. Man erhielt 4,284 g der reinen 20 β -Hydroxy-Verbindung II vom Smp. 158–161°. Eine nochmals aus Äther-Hexan umgelöste Probe schmolz bei 165–166°; $[\alpha]_D^{25} = -31^\circ$ ($c = 1,168$); IR.-Banden u. a. bei 2,78 μ (Hydroxyl); 5,78 μ (Acetate); 7,28; 8,12; 9,77 und 10,49 μ .

$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,38 H 9,57%

Durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid-Pyridin bei Raumtemperatur über Nacht erhielt man das *3 β , 11 α , 20 β -Triacetoxy-5 α -pregnan*, welches, aus Äther-Pentan kristallisiert, bei 165–166° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ ($c = 1,015$); IR.-Banden u. a. bei 5,79; 7,30; 8,13; 9,79 und 10,51 μ .

$C_{27}H_{42}O_6$ (462,61) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 69,76 H 9,08%

Umsetzung von 3 β , 11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (II) mit Silberacetat und Jod: 2,5 g *3 β , 11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (II)* wurden in 200 ml Cyclohexan nach Zugabe von 5,0 g Silberacetat und 3,5 g Jod unter Belichten mit einer 500-Watt-Lampe und Rühren während 3 Std. zum Sieden erhitzt. Dabei verschwand die Jodfarbe fast vollständig und es wurde reichlich Silberjodid abgeschieden. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit 5-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Aus der Cyclohexanlösung erhielt man nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum ein Öl, welches in 50 ml Aceton gelöst wurde. Die Lösung wurde nach Zugabe von 1,25 g Silberchromat 30 Min. gerührt, dann auf 0–5° gekühlt, mit 2,95 ml KILJANI-Lösung versetzt und noch eine Std. bei 0–5° weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde nach Zugabe einer Lösung von 28 g Natriumacetat in 50 ml Wasser durch Extraktion mit Benzol aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt (3,173 g) erhielt man durch Kristallisation aus Äther-Pentan 478 mg eines Kristallisates, das bei 126–130° unter Zersetzung schmolz und ein Gemisch von ca. 55% des *20-Ketons Ia* und ca. 45% des *Jodketons VII* darstellt. IR.-Banden u. a. bei 5,78 μ (Acetate); 5,85 μ (20-Keton); 8,11; 9,74; 10,43 und 10,87 μ .

Gef. J 10,42%, entsprechend ca. 45% des für $C_{25}H_{37}O_5J$ (544,48) berechneten Wertes von 23,88% J.

Die Mutterlauge dieses Kristallisats wurde an 80 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Aus der Hexan-Benzol-(1:1)-Fraktion konnten 37 mg des *17-Jodids III* isoliert werden, welches nach Umlösen aus Äther bei 212–214° (ohne Zers.) schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$ ($c = 0,678$); IR.-Banden u. a. bei 5,76 und 8,07 μ (Acetate); 9,77; 10,42; 11,24 und 11,42 μ .

$C_{23}H_{35}O_4J$ (502,45) Ber. C 54,98 H 7,02 J 25,26% Gef. C 55,12 H 6,87 J 25,04%

⁴⁹⁾ Die Smp. sind unter dem Mikroskop oder im Flüssigkeitsbad mit verkürzten Thermometern bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 21, aufgenommen; wenn nichts anderes angegeben, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Als Lösungsmittel für die UV.-Spektren diente Feinsprit. Die Drehungen sind, wenn nicht anders vermerkt, in Chloroform aufgenommen.

63 mg (18 → 20)-Lacton der 3 β ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (VI) vom Smp. 201–205° isoliert. Aus Äther umkristallisiert, schmolz diese Verbindung bei 216–218°. $[\alpha]_D^{28} = -23^\circ$ ($c = 1,272$); IR.-Banden u. a. bei 5,69 μ (γ -Lacton); 5,77 und 8,09 μ (Acetate).

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,22 H 8,31%

3 β ,11 α -Diacetoxy-18,20 ξ -oxido-20-hydroxy-5 α -pregnan (VIII): 4,00 g des rohen Gemisches von 3 β ,11 α -Diacetoxy-18-jod-20-oxo-5 α -pregnan (VII) und 3 β ,11 α -Diacetoxy-20-oxo-5 α -pregnan (Ia) wurden in 400 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 4,00 g Silberacetat 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Durch Filtrieren konnten anschliessend neben überschüssigem Silberacetat 1,20 g Silberjodid abgetrennt werden. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther-Methylenchlorid-(9:1)-Gemisch aufgenommen, von unlöslichen Anteilen abfiltriert und die Lösung im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das so erhaltene amorphe Produkt löste man in 80 ml Eisessig und 16 ml Wasser und erwärmte die Lösung 2 Std. auf 80–90°. Nach Zugabe von weiteren 20 ml Wasser wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum auf ca. 30 ml eingeeengt, in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (3,30 g) wurde anschliessend an 50facher Menge Silicagel chromatographiert. – Neben einem Gemisch von 3 β ,11 α -Diacetoxy-20-oxo-5 α -pregnan (Ia), 3 β ,11 α -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan (IV) und dem (18 → 20)-Lacton der 3 β ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (VI) wurden mit

Aus den mit Benzol eluierten Fraktionen wurden durch Kristallisation aus Äther noch 150 mg des 20-Ketons Ia und aus der ersten mit Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktion Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch 1,01 g 3 β ,11 α -Diacetoxy-18,20 ξ -oxido-20-hydroxy-5 α -pregnan (VIII) eluiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther schmolz die Verbindung bei 160–161°. $[\alpha]_D^{28} = +18^\circ$ ($c = 1,098$). Im IR.-Spektrum treten u. a. Banden bei 2,80 μ (Hydroxyl); 5,81 μ (Acetate); 8,07; 9,65; 10,40 und 11,20 μ auf.

$C_{25}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,16 H 8,60%

b) Reaktionen mit Quecksilberacetat und Jod. – Eine Suspension von 10 g Quecksilber(II)-acetat, 3,0 g Calciumcarbonat und 2,5 g 3 β ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (II) in 200 ml Cyclohexan wurde 30 Min. unter Rühren zum Sieden erhitzt; dann gab man 11,0 g Jod zu und kochte unter Belichtung mit einer 500-Watt-Lampe eine Std. weiter. Nach dem Abkühlen wurde vom Niederschlag, welcher reichlich gelbes Quecksilberjodid enthielt, abgesaugt und das Filtrat wie bei der Oxydation mit Silberacetat und Jod angegeben aufgearbeitet und mit Silberchromat und KILIANI-Lösung in Aceton oxydiert. Aus dem Rohprodukt (3,637 g) konnten durch zweimalige Kristallisation aus Äther 595 mg reines (18 → 20)-Lacton der 3 β ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (VI) vom Smp. 216–218° isoliert werden. Die Verbindung war nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit der oben beschriebenen identisch.

Die erhaltene Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand an 80 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Mit 600 ml Hexan-Benzol-(4:1)-Gemisch wurden zuerst etwa 780 mg hochsiedendes Öl eluiert, während aus den mit 600 ml Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch eluierten Fraktionen (178 mg) durch Kristallisation aus Äther 89 mg des oben beschriebenen 17-Jodids III vom Smp. 212–214° erhalten wurden. Die nachfolgenden, mit 600 ml Benzol eluierten Fraktionen enthielten neben etwas 20-Keton Ia auch den 18,20 β -Äther IV, welcher nach Umlösen aus Äther-Pentan bei 133–135° schmolz. Da die Verbindung etwas 20-Keton Ia enthielt, zeigte sie einen zu niederen Smp. und eine zu hohe Drehung.

$C_{25}H_{33}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,59 H 8,99%

Mit den folgenden 600 ml Benzol und 400 ml Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch wurden schliesslich noch Gemische isoliert, aus denen durch Kristallisation aus Äther weitere 276 mg des Lactons VI gewonnen werden konnten.

c) Reaktionen mit Bleitetracetat. – 3 β ,11 α -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan (IV): 100 g vorgetrocknetes Bleitetracetat und 30,0 g Calciumcarbonat wurden in 2,5 l Cyclohexan suspendiert und 15 Min. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach anschliessender Zugabe von 21,0 g 3 β ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (II) kochte man das Reaktionsgemisch weitere 19 Std. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert, der Filtrückstand mit Methylenchlorid und Essigester gewaschen und die vereinigten Filtrate nacheinander mit 500 ml einer 5-proz. Kalium-

jodid- und mit 500 ml einer 10-proz. Natriumsulfit-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung lieferte nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 23,8 g eines farblosen amorphen Produktes. Dieses wurde zwecks Auftrennung in 100 ml Petroläther gelöst und an 600 g neutralem Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Mit Benzol wurden neben komplexen Gemischen, bestehend aus oxydiertem bzw. acetyliertem Ausgangsmaterial, 4,73 g des rohen $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnans (IV) eluiert. Nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther schmolz das reine Präparat bei 143–143,5° und gab mit dem weiter oben beschriebenen etwas weniger reinen Äther keine Smp.-Erniedrigung. $[\alpha]_D^{25} = -22^\circ$ ($c = 1,031$). Im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 5,82 μ (Acetate); 8,05; 9,70; 10,38 und 11,68 μ .

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,72 H 8,97%

d) Reaktionen mit Natriumhydrid und Jod. – 2,100 g $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (II) und 480 mg einer 50-proz. Suspension von Natriumhydrid in Öl wurden in 200 ml Cyclohexan 1 Std. unter Rühren rückfließend gekocht. Nach Zugabe von 630 mg Jod wurde das Reaktionsgemisch unter Bestrahlen mit einer 350-Watt-Lampe 45 Min. weitergekocht und anschliessend 18 Std. bei 20° stehengelassen. In einem Aliquotenteil wurde der Verbrauch an Jod durch Titration bestimmt und entsprach 413 mg (32% d. Th.). Die Reaktionslösung wurde anschliessend filtriert, mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und bei 30° im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Aus dem erhaltenen Rohprodukt (2,60 g) konnten durch direkte Kristallisation 172 mg reines Ausgangsmaterial II abgetrennt werden. Die anschliessende chromatographische Reinigung des Gemisches lieferte neben öligen Anteilen und weiteren Mengen Ausgangsmaterial II 360 mg rohes $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy-20-oxo-5 α -pregnan (Ia), das nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 166–167° schmolz und mit einer authentischen Probe keine Smp.-Erniedrigung gab.

e) Reaktionen mit Bleitetraacetat-Jod in der 11-unsubstituierten Reihe. – $3\beta,18$ -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan (XVIIIa): 6 g im Vakuum getrocknetes Bleitetraacetat und 2 g Calciumcarbonat wurden mit 250 ml Cyclohexan übergossen. Die Suspension erhitzte man 10 Min. unter Rühren und Rückfluss und versetzte sie dann mit 1 g 3β -Acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (XIVa)²⁸ und 700 mg Jod. Nun wurde unter Belichtung mit einer 250-Watt-Lampe weiter gerührt und gekocht, wobei die Jodfarbe nach 30 Min. verschwunden war. Die Suspension kühlte man ab, nutschte die unlöslichen Salze ab und wusch mit Äther. Die Lösung wurde mit einer Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und auf Zusatz von 3 g wasserfreiem Natriumacetat und 30 ml Dimethylformamid im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Die verbliebene Suspension versetzte man nochmals mit 30 ml Dimethylformamid und erhitzte sie 1 Std. auf dem kochenden Wasserbad. Nun wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft und mit Wasser und Äther verdünnt. Die ätherische Lösung wusch man mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein, wobei 1,15 g Rückstand erhalten wurden. Für weitere Umsetzungen wurde das so erhaltene rohe $3\beta,18$ -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan (XVIIIa) ohne weitere Reinigung angewandt. Zur Reinigung wurde der Rückstand an 30 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Zuerst eluierte man mit Pentan-Benzol-(1:1)-Gemisch, wobei Gemische erhalten wurden. Aus den folgenden Benzol-Eluaten liess sich dann das reine $3\beta,18$ -Diacetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan (XVIIIa) gewinnen. Es wurde aus Petroläther umkristallisiert. Die so erhaltenen 150 mg schmolzen bei 143–146°. $[\alpha]_D^{25} = +42^\circ$ ($c = 0,958$); IR.-Spektrum: 5,78 und 8,12 μ (Acetate).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,98 H 9,15%

Die folgenden Äther-Eluate gaben als Rückstand das 3β -Acetoxy-18-hydroxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan (XVb)^{28d}, das aus Äther umkristallisiert bei ca. 160–170° schmolz, aber noch etwas bimolekularen Äther XVIIa enthält, der erst bei ca. 300° fertig geschmolzen war.

Bis-(3 β -acetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan-18-yl)-oxid (XVIIa): Eine Lösung von 240 mg des oben erhaltenen rohen Hemiacetals XVb in 5 ml Benzol versetzte man mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure und erhitzte sie 1 Std. unter Rückfluss. Die abgekühlte Lösung wusch man dann mit verdünnter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Aus dem Rückstand liess sich durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid-

Methanol der reine Äther XVIIa vom Smp. 334–346° (Zers.) gewinnen. $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$ ($c = 1,056$). IR.-Spektrum in Nujol: 5,78 und 8,07 μ (Acetat); weitere Banden bei 9,08; 9,75 und 10,38 μ .

$C_{46}H_{70}O_7$ (735,02) Ber. C 75,16 H 9,60% Gef. C 75,20 H 9,57%

(18→20)-Lacton der β -Acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XVIa)²⁸: Das aus 1 g des Carbinols XIVa erhaltene rohe 3,18-Diacetat XVIIIa wurde in 30 ml 80-proz. Essigsäure auf dem Wasserbad gelöst und 1 Std. erwärmt. Hierauf versetzte man die Lösung mit Wasser, schüttelte sie mit Äther aus und wusch die ätherische Lösung nacheinander mit Wasser, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Den Rückstand löste man in 40 ml Aceton und versetzte bei 0° mit 1,3 ml einer mit Wasser zu 50 ml ergänzten Mischung von 13,3 g Chromtrioxid, 20 ml Wasser und 11,5 ml Schwefelsäure. Nach 30minütg. Schütteln bei 0° wurde der Chromsäure-Überschuss mit Methanol zersetzt, worauf man mit Essigester verdünnte und das Aceton im Vakuum abdampfte. Die zurückbleibende Essigesterlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (960 mg) löste man in Benzol und filtrierte durch 10 g Aluminiumoxid (Aktivität II). Nach Umlösen des Rückstands der eingedampften Benzollösung aus einem Methanol-Wasser-Gemisch erhielt man 550 mg des Lactons XVIa vom Smp. 197–207°. $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$ ($c = 1,005$); IR.-Spektrum: 5,69 μ (γ -Lacton) und 5,77 + 8,09 μ (Acetat).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,46 H 9,14%

(18→20)-Lacton der β ,20 β -Dihydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XVIb)^{28a,c,d}: Eine Lösung von 350 mg des Acetoxylactons XVIa und 350 mg Kaliumcarbonat in 20 ml Methanol und 4 ml Wasser kochte man 2 Std. unter Rückfluss. Der Rückstand der im Wasserstrahlvakuum eingengten Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, worauf man die ätherische Lösung mit Wasser extrahierte, trocknete und im Wasserstrahlvakuum eindampfte. Durch Umlösen des Rückstandes (320 mg) aus einem Aceton-Isopropyläther-Gemisch erhielt man 200 mg reines Hydroxylacton XVIb vom Smp. 213–215°. $[\alpha]_D^{25} = +3,5^\circ$ ($c = 0,976$); IR.-Spektrum: 2,74 μ (Hydroxyl) und 5,70 μ (γ -Lacton).

$C_{21}H_{32}O_3$ (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,70 H 9,73%

(18→20)-Lacton der 3-Oxo-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XIX)^{28b}: 150 mg der β -Hydroxy-Verbindung XVIb löste man in 20 ml Aceton, kühlte die Lösung auf 0° ab und versetzte sie mit 0,3 ml einer KILIANI-Lösung. Die 30 Min. bei dieser Temperatur gehaltene und geschüttelte Lösung wurde mit 2 ml Methanol und 50 ml Essigester versetzt. Nun dampfte man das Aceton im Vakuum ab, schüttelte die zurückbleibende Essigester-Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser aus, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Aus dem Rückstand liessen sich beim Umkristallisieren aus Aceton-Pentan-Gemisch 90 mg des reinen Ketolactons XIX vom Smp. 252–257° gewinnen. $[\alpha]_D^{25} = +25,5^\circ$ ($c = 1,067$); IR.-Spektrum: 5,70 μ (γ -Lacton) und 5,83 μ (Keton).

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,38 H 9,22%

β -Acetoxy-18-hydroxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (XVd) und Bis-(β -acetoxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen-18-yl)-oxid (XVIIc): Zu einer kurz erhitzten Mischung von 120 g Bleitetraacetat, 40 g Calciumcarbonat und 3,6 l Cyclohexan gaben wir zunächst 32 g Jod und nach halbständigem Kochen unter Rühren am Rückflusskühler 20 g des Monoacetates XIVb²⁸). Die Reaktionsmischung wurde 3 Std. unter Rühren und Belichtung mit einer 1000-Watt-Lampe gekocht, worauf die Jodfarbe praktisch vollständig verschwunden war. Nach Abkühlen, Filtrieren und Nachwaschen mit 1 l Cyclohexan wurde das Filtrat zweimal mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und unter Zugabe von 60 g Natriumacetat und 200 ml Dimethylformamid im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Zum Rückstand gab man weitere 100 ml Dimethylformamid und erhitzte 2 Std. in einem Bad von 95°. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen ätherischen Lösungen wurden getrocknet, durch Kohle filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den teilweise kristallinen Rückstand, bestehend aus rohem β ,18-Diacetoxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen, erhitzte man mit einer Mischung von 100 ml Eisessig und 40 ml Wasser 30 Min. in einem Bad von 95°, wobei Kristallisation erfolgte. Nach Abnutschen und Waschen mit einer Mischung von 100 ml Eisessig und 40 ml Wasser wurde der

Nutschenrückstand in Methylenchlorid gelöst und durch Kohle und Aluminiumoxid filtriert. Aus dem eingeeengten Filtrat erhielt man auf Zugabe von Äther 3,8 g der *Verbindung XVIIc* vom Smp. 288–294°. $[\alpha]_D^{25} = +20,5^\circ$ ($c = 1,032$); IR.-Spektrum: keine Hydroxylbande; 5,78 + 8,10 μ (Acetat).

$C_{46}H_{66}O_7$ (731) Ber. C 75,58 H 9,10% Gef. C 75,22 H 8,88%

Das oben erhaltene aus wässrigem Eisessig bestehende Filtrat wurde im Wasserstrahlvakuum eingeeengt, worauf nach Rühren über Nacht Kristallisation erfolgte. Die erhaltenen Kristalle filtrierte man gelöst in Methylenchlorid durch eine Schicht von Kohle und Aluminiumoxid. Nach Einengen des Filtrates und Zugabe von Äther wurden 1,6 g des *Hemiacetals XVd* vom Smp. 204,5–207,5° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = -35^\circ$ ($c = 1,002$); IR.-Spektrum: 2,76 μ (Hydroxyl) und 5,77 + 8,10 μ (Acetat).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,68 H 9,06%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3 β -Acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XVIc)^{28a}. – a) Aus 3 β -Acetoxy-18-hydroxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (XVd): Zu einer Mischung von 200 mg Chromtrioxid und 5 ml Pyridin gab man unter Rühren und Eiskühlung 200 mg des Hemiacetals XVd und liess über Nacht bei Zimmertemperatur rühren. Darauf wurde durch eine Glassinternutsche unter Nachwaschen mit Methylenchlorid filtriert. Das mit Wasser gewaschene Filtrat wurde getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand filtrierte man gelöst in Benzol durch 1 g Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 100 ml Benzol. Nach Umlösen des Eindampfrückstandes aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther wurden 130 mg des Lactons XVIc vom Smp. 199–202° erhalten. Mit dem unter b) erhaltenen Präparat trat keine Erniedrigung des Smp. ein und auch die IR.-Spektren waren identisch. $[\alpha]_D^{25} = -47,5^\circ$ ($c = 0,747$).

b) Aus 3 β -Acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XIVb)³³: Eine Suspension von 45 g trockenem Calciumcarbonat und 150 g ca. 1% Eisessig enthaltendem Bleitetraacetat in 3,5 l Cyclohexan wurde 30 Min. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Dann gab man 25,0 g 3 β -Acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XIVb) und 20 g Jod zu, spülte mit 100 ml Cyclohexan nach und kochte unter Rühren und Belichtung mit einer 1000-Watt-Lampe bis zur Entfärbung weiter, was ca. 1 Std. dauerte. Nach dem Abkühlen filtrierte man durch eine Glassinternutsche, wusch den Niederschlag mit Cyclohexan nach und schüttelte das Filtrat mit 25-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser aus. Die getrocknete organische Lösung wurde mit 5 ml Pyridin versetzt und bei ca. 40° Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene Öl nahm man in 600 ml Aceton auf, gab 3,0 g Silberchromat zu, rührte 30 Min. bei Raumtemperatur, kühlte dann auf 0–5° ab und liess unter Rühren 32 ml KILIANI-Lösung zufließen. Nach beendeter Zugabe wurde noch 45 Min. bei 0–5° weitergerührt. Schliesslich setzte man eine Lösung von 225 g Natriumacetat in 650 ml Wasser zu und extrahierte einmal mit 2 l, dann mit 250 ml Benzol. Die Extrakte wurden mehrmals mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit ca. 25 ml Äther-Hexan-(2:1)-Gemisch verrieben und das kristalline Rohprodukt abgesaugt und mit Hexan gewaschen. Man erhielt 14,2 g rohes Lacton XVIc vom Smp. 194–202°. Zur Reinigung wurde aus wässrigem Aceton umkristallisiert. – Eine aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 201,5–206,5°; $[\alpha]_D^{25} = -49^\circ$ ($c = 1,166$); IR.-Banden u. a. bei 5,69 μ (γ -Lacton); 5,76 μ (Acetat); 8,09 und 9,69 μ .

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,36 H 8,54%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3 β ,20 β -Dihydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XVI d)^{28a}: 20,0 g des Acetoxy-lactons XVIc wurden in 800 ml Methanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 100 g Kaliumcarbonat in 200 ml Wasser 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 2N Salzsäure (ca. 800 ml) angesäuert und das Gemisch im Wasserstrahlvakuum vom Methanol befreit. Man setzte 1000 ml Wasser zu, liess über Nacht bei 0° stehen, saugte den Niederschlag ab und wusch gut mit Wasser nach. Der Filtrerrückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung getrocknet, filtriert und wieder eingedampft. Man erhielt 17,63 g rohes, kristallisiertes Hydroxylacton XVI d. – Eine aus Methylenchlorid-Äther umgelöste Probe schmolz bei 207–210°; $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$ ($c = 0,917$); IR.-Banden u. a. bei 2,76 μ (OH); 5,69 μ (γ -Lacton) und 9,65 μ .

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,06 H 9,15%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Oxo-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVI a)^{28a, b}: 13,62 g rohes Hydroxylacton XVI d wurden in 680 ml Toluol gelöst, und die Lösung wurde nach Zugabe von

6,8 g Aluminiumisopropylat und 70 ml Cyclohexanon 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann versetzte man mit einer Mischung von 6,8 ml Eisessig und 70 ml Toluol und entfernte die flüchtigen Anteile durch Wasserdampfdestillation. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde in Methylchlorid aufgenommen, die Lösung mit SEIGNETTE-Salz-Lösung geschüttelt und filtriert. Der organische Teil des Filtrats wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 13,85 g festes Rohprodukt und daraus durch Kristallisation aus Methylchlorid-Äther 12,25 g reines Lacton XXVIa vom Smp. 206–207°. – Eine nochmals aus Aceton umgelöste Probe schmolz bei 208–210°; $[\alpha]_D^{25} = +99^\circ$ ($c = 0,957$); IR.-Banden u. a. bei 5,69 μ (γ -Lacton); 5,97 und 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton) und 8,76 μ .

$C_{21}H_{28}O_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,30 H 8,87%

3-Oxo-18,20-oxido-20-hydroxy- Δ^4 -pregnen (XIII) (= 18-Hydroxyprogesteron): 500 mg Calciumcarbonat und 1,50 g vorgetrocknetes Bleitetracetat wurden in 75 ml Cyclohexan 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Suspension versetzte man mit 180 mg Jod und 500 mg 3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (X)²⁴ und kochte sie anschließend bis zur Entfärbung unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf ca. 25° abgekühlt, über Cellit filtriert, der Filtrerrückstand mit Cyclohexan nachgewaschen, die vereinten Filtrate mit Wasser gewaschen und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde in 10 ml Aceton gelöst und nach Abkühlen auf ca. 0° mit 0,6 ml einer 4N Chrom(VI)-oxid-Lösung in Schwefelsäure unter Rühren versetzt. Nach 45 Min. bei gleicher Temperatur wurden 6,0 g Natriumacetat in 10 ml Wasser und 20 ml Benzol zugegeben, die organische Schicht dreimal mit halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Dabei erhielt man 610 mg eines öligen Gemisches, das neben Umsetzungsprodukten des als Lösungsmittel dienenden Cyclohexans, dem 3-Monoketal des Progesterons und dem (18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXIIIa), das 3-Äthylendioxy-18-jod-20-oxo- Δ^5 -pregnen (XII) enthielt.

550 mg des so erhaltenen Rohprodukts wurden in 60 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 600 mg Silberacetat 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abfiltrieren des überschüssigen Silberacetats und des gebildeten Silberjodids (195 mg) und Eindampfen der Lösung im Wasserstrahlvakuum, Auflösen des erhaltenen Rückstandes in Äther, Abtrennen der ätherunlöslichen Anteile und erneutem Eindampfen resultierten 455 mg eines Schaumes. Dieser wurde in 10 ml Eisessig in der Wärme gelöst und nach Zugabe von 2 ml Wasser 1 Std. auf 85° erwärmt. Die gelbe Lösung engte man nach Zugabe von 3 ml Wasser im Wasserstrahlvakuum auf ca. 3 ml ein, verdünnte erneut mit Wasser, extrahierte dreimal mit je 50 ml Äther und wusch die organischen Schichten mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung lieferte nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 365 mg eines gelblichen Schaumes, der anschließend in Benzollösung an der 50fachen Menge Silicagel chromatographiert wurde. Mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch konnten 82 mg kristallines 18-Hydroxyprogesteron (XIII) eluiert werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther schmolz die Verbindung bei 154,5–157,5° und konnte anhand des Misch-Smp., des IR.-Spektrums und der papierchromatographischen Rf-Werte in verschiedenen Systemen mit authentischem Präparat XIII²⁶) identifiziert werden.

18-Acetoxyprogesteron (XIIIc): 300 mg 3-Oxo-18,20-oxido-20-hydroxy- Δ^4 -pregnen (XIII) wurden in 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid gelöst und 10 Std. auf 95° erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf Eis-Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die nacheinander mit 2N Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschene ätherische Lösung lieferte nach Trocknen und Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 305 mg eines farblosen Öls, das zwecks Reinigung in 5 ml Benzol gelöst und an 15 g Silicagel, 15% Wasser enthaltend, chromatographiert wurde. Mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierte man 188 mg einer kristallinen Verbindung, die nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 136,5–137,5° schmolz. $[\alpha]_D^{27} = +183^\circ$ ($c = 0,962$). Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 5,74 μ (Acetat); 5,86 μ (20-Keton); 5,98 und 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton) auf. Es liegt das 18-Acetoxyprogesteron (XIIIc) vor.

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,85 H 8,63%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXIIIa). – a) Aus 3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (X): Zu einer siedenden Mischung von 90 g Bleitetracetat,

30 g Calciumcarbonat und 2,7 l Cyclohexan gab man 24 g Jod, liess 1 Std. kochen und versetzte mit 15 g des Carbinols X. Nach $1\frac{1}{4}$ stdg. Rühren und Kochen unter Rückfluss und Belichtung mit einer 1000-Watt-Lampe wurde abgekühlt, filtriert und mit Cyclohexan nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, mit 15 ml Pyridin versetzt und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene Öl gab man mit 50 ml Pyridin zu einer 3 Std. gerührten und dann unter Eiskühlung mit 150 ml Pyridin versetzten und erneut 30 Min. gerührten Mischung von 12 g Silberchromat, 15 g Chromtrioxid und 150 ml Wasser. Nach 16stdg. Rühren bei 60°, Abkühlen und Zugabe von 40 g Kochsalz wurde noch 30 Min. gerührt und durch eine Schicht von Hyflo filtriert unter Nachwaschen mit Toluol. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft, worauf man den Rückstand, gelöst in einem Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch, durch 80 g Silicagel, 15% Wasser enthaltend, filtrierte. Durch Umlösen des eingedampften Filtrates aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch wurden 3,95 g Kristalle und aus der Mutterlauge weitere 3,08 g erhalten. Beide Fraktionen enthielten nach IR.-Spektrum das Δ^4 -3-Keton XXVIa. Zur Reinigung wurde die erste Kristallfraktion an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei das reine Lacton XXIIIa vom Smp. 222–225° erhalten wurde. $[\alpha]_D^{27} = -21,5^\circ$ ($c = 1,079$); IR.-Spektrum: 5,70 μ (ν -Lacton) und 9,05 μ (Ketal).

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,92 H 8,82%

b) Aus dem (18→20)-Lacton der 3-Oxo-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVIa): Eine Mischung von 7,6 g des Δ^4 -3-Ketons XXVIa, 186 ml Benzol, 25,5 ml Äthylenglykol und 177 mg *p*-Toluolsulfonsäure wurde 18 Std. unter Rühren und Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Darauf schüttelte man die abgekühlte Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus, trocknete sie und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Durch Umlösen des Rückstandes aus Aceton-Hexan wurde das Ketal XXIIIa erhalten, das mit dem unter a) erhaltenen Präparat keine Smp.-Erniedrigung gab.

f) Reaktionen mit Bleitetraacetat und Jod in der 11-substituierten Reihe. – (18→20)-Lacton der 3 β ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (VI): 30 g im Wasserstrahlvakuum getrocknetes Bleitetraacetat wurden in 1000 ml Cyclohexan mit 10 g trockenem Calciumcarbonat eine Std. unter Rühren gekocht. Dann gab man 8,0 g Jod und 10,0 g 3 β ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (II) zu und kochte unter Rühren und Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe 120 Min. weiter. Nach dem Abkühlen filtrierte man von ungelösten Salzen ab, wusch den Rückstand mit Cyclohexan nach, schüttelte das Filtrat mit Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser aus und dampfte nach Zugabe von 2,5 ml Pyridin im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein. Der Rückstand (12 g) enthielt ein Gemisch des Jodäthers XVa (R = OAc an Stelle von H) und des Hemiacetals XVc. Es wurde in 200 ml Aceton gelöst und mit 5,0 g Silberchromat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und nach Abkühlen auf 0–5° innert 5 Min. mit 11,8 ml einer mit Wasser auf 50,0 ml verdünnten Lösung von 13,26 g Chromtrioxid und 11,5 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 60 Min. Rühren bei 0–5° gab man eine Lösung von 112 g Natriumacetat in 200 ml Wasser zu, verdünnte mit Benzol, filtrierte die ungelösten Salze ab und trennte die wässrige Schicht ab. Diese wurde nochmals mit Benzol nachextrahiert, und die organischen Lösungen wurden mit halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Aus der getrockneten organischen Lösung erhielt man 11,23 g eines kristallisierten Rohprodukts. Daraus liessen sich durch Kristallisation aus Äther 7,22 g reines (18→20)-Lacton VI isolieren. Eine nochmals aus Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 216–218°; $[\alpha]_D^{26} = -24^\circ$ ($c = 1,090$); sie war nach IR.-Spektrum mit dem früher erhaltenen Präparat identisch.

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,10 H 8,35%

Bis-(3 β ,11 α -diacetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan-18-yl)-oxid (XVIIb): In einem weiteren Ansatz wurde das Rohprodukt einer Bleitetraacetat-Jod-Oxydation von 20 g 20-Hydroxy-Verbindung II in 400 ml Aceton bei 10–15° über Nacht stehengelassen. Nach Oxydation mit Chromsäure-Schwefelsäure erhielt man ein Gemisch, aus dem sich durch Kristallisation aus Äther neben 7,55 g Lacton VI leicht 6,73 g des aus dem Hemiacetal XVc gebildeten «dimeren» Äthers XVIIb abtrennen liessen. Er kristallisierte aus Methanol in derben Prismen vom Smp. 305–308°. $[\alpha]_D^{27} =$

+ 35° ($c = 1,085$ in Chloroform-Alkohol 1:1); IR.-Spektrum: keine Hydroxylbande, Banden u. a. bei 5,77 μ (Acetate); 7,25; 8,09; 9,17; 9,76 und 10,83 μ .

$C_{30}H_{74}O_{11}$ (851,14) Ber. C 70,56 H 8,76 O 20,67% Gef. C 60,84 H 8,56 O 21,24%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3 β ,11 α ,20 β -Trihydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XXVIIb): 23,3 g des Diacetats VI wurden in 1150 ml Methanol mit einer Lösung von 23,32 g Kaliumcarbonat in 115 ml Wasser 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen setzte man 38 ml Eisessig zu und dampfte das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein. Den festen Rückstand verrührte man mit Wasser, saugte ab und wusch das erhaltene rohe Dihydroxylacton XXVIIb (ca. 20 g) gut mit Wasser. Durch Umkristallisieren einer Probe des Rohproduktes aus Methylenchlorid-Äther und Aceton-Äther erhielt man das reine Lacton XXVIIb vom Smp. 218–222°; $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$ ($c = 1,018$); IR.-Banden u. a. bei 2,78 μ (Hydroxyl) und 5,70 μ (γ -Lacton).

$C_{21}H_{32}O_4$ (348,47) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,66 H 9,23%

3 β ,11 α -Diacetoxy-18-jod-20-oxo-5 α -pregnan (VII): Zu einer 1 Std. unter Rückfluss vorgekochten Suspension von 5,0 g Calciumcarbonat und 15,0 g vorgetrocknetem Bleitetracetat in 500 ml abs. Cyclohexan wurden 1,50 g Jod und 5,00 g 3 β ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (II) gegeben und das Gemisch unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe weitergekocht, worauf Entfärbung eingetreten war. Die abgekühlte Reaktionsmischung filtrierte man durch Cellit unter Nachwaschen mit Cyclohexan und wusch das Filtrat nacheinander mit einer Lösung von 25 g Natriumthiosulfat in 100 ml Wasser und mit Wasser. Nach Zugabe von 1,25 ml Pyridin wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den obigen Rückstand löste man in 100 ml Aceton, kühlte auf 6° ab und versetzte die Lösung unter Rühren und Kühlen mit 5,9 ml einer 8 n Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure-Lösung. Nach 1 Std. bei 0–5° wurden 56 g Natriumacetat in 100 ml Wasser und 200 ml Benzol zugegeben, die wässrige Schicht abgetrennt und die Benzollösung dreimal mit je 100 ml halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch Kristallisation des öligen Rückstandes aus Äther-Petroläther erhielten wir 4,12 g eines bei 115,5–117° unter Zersetzung schmelzenden Produktes, das nach Analyse aus ca. 60% 3 β ,11 α -Diacetoxy-18-jod-20-oxo-5 α -pregnan (VII) und 40% 3 β ,11 α -Diacetoxy-20-oxo-5 α -pregnan (Ia) bestand.

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3 α ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 β -pregnan-18-säure (XXXIa): Die Oxydation von 10,0 g 3 α ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 β -pregnan (XXX)⁴⁾ mit 30 g Bleitetracetat und 8,0 g Jod in 1000 ml Cyclohexan unter Zusatz von 10 g Calciumcarbonat wie bei der entsprechenden 3 β -Acetoxy-5 α -pregnan-Verbindung angegeben, lieferte nach Kristallisation des Rohproduktes aus Äther 7,42 g reines (18 \rightarrow 20)-Lacton der 3 α ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 β -pregnan-18-säure (XXXIa). Eine nochmals umkristallisierte Probe schmolz bei 226–229°; $[\alpha]_D^{26} = 0^\circ$ ($c = 1,151$); IR.-Banden bei 5,71 μ (γ -Lacton); 5,79 μ (Acetate).

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 68,85 H 8,25%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3 α ,11 α ,20 β -Trihydroxy-5 β -pregnan-18-säure (XXXIb): 6,397 g des 3 α ,11 α -Diacetoxy-lactons XXXIa wurden in 320 ml Methanol nach Zugabe von 6,4 g Kaliumcarbonat in 32 ml Wasser 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen fügte man 10 ml Eisessig zu, engte das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum bis zur starken Abscheidung von Kristallen ein, verdünnte mit 300 ml Wasser, saugte das Rohprodukt ab und wusch mit Wasser nach. Der Filtrückstand wurde in Methylenchlorid gelöst, die Lösung getrocknet und eingedampft. Man erhielt 5,20 g rohes, kristallisiertes Dihydroxylacton XXXIb. Eine aus Methylenchlorid-Aceton umkristallisierte Probe schmolz bei 209–210°; $[\alpha]_D^{28} = -8^\circ$ ($c = 0,850$); IR.-Banden u. a. bei 2,77 und 2,88 μ (OH); 5,69 μ (γ -Lacton); 7,25; 7,37; 8,80; 9,71; 10,18; 10,37; 10,68 und 10,88 μ .

$C_{21}H_{32}O_4$ (348,47) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 71,76 H 9,25%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Oxo-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVIb)³⁶⁾. – a) Aus 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XXa)³⁴⁾: 6 g im Vakuum bei 60° getrocknetes Bleitetracetat und 2 g Calciumcarbonat wurden mit 200 ml Cyclohexan übergossen. Unter Rühren kochte man die Suspension 10 Min. rückfließend. Nun wurden 1,4 g Jod und 1 g des Carbinols XXa zugegeben. Die Suspension kochte man dann weitere 4 Std. unter Rückfluss, nutschte von den Salzen ab und wusch sie mit Äther. Die Lösung wurde mit einer Natriumthio-

sulfat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und mit 3 g Natriumacetat sowie 100 ml 80-proz. Essigsäure versetzt. Das Cyclohexan und der Äther wurden im Vakuum entfernt, worauf die verbliebene Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung auf dem Wasserbade versetzt und zwei weitere Std. erhitzt wurde. Dann wurde sie auf weiteren Wasserzusatz im Vakuum eingeeengt, mit Sodalösung neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wusch man mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das verbliebene rohe 3-Oxo-11 α -acetoxy-18-hydroxy-18,20 β -oxido- Δ^4 -pregnen (XXV) (920 mg), das im IR.-Spektrum eine Hydroxylbande zeigte, wurde ohne weitere Reinigung oxydiert. Zu diesem Zweck wurde es in 6 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 1,5 g Chromtrioxid in 3 ml Wasser und 3 ml Pyridin versetzt. Die Lösung liess man 20 Std. bei 20° stehen, versetzte sie dann mit einer Natriumhydrogensulfid-Lösung und dann mit Essigester. Die Essigesterlösung wusch man nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Die erhaltenen 790 mg Rückstand löste man in Äther und filtrierte durch eine Säule von 7 g Aluminiumoxid (Aktivität II). Durch Umlösen des Rückstandes des eingedampften Filtrates (720 mg) aus Äther-Isopropyläther-Gemisch wurden 404 mg des Lactons XXVIb vom Smp. 190–192° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +71,5^\circ$ ($c = 1,003$); IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,70 μ (γ -Lacton); 5,77 + 8,12 μ (Acetat) und 5,98 + 6,19 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,24 H 7,67%

b) Aus 3-Oxo-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen (XXIV)³⁾ 1,2 l Cyclohexan, 26,0 g vortrocknetes Bleitetracetat und 8,8 g Calciumcarbonat wurden kurz auf 80° erwärmt. Dann wurden 7,2 g Jod zugegeben und das Gemisch 50 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 3,80 g 3-Oxo-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen (XXIV) kochte man unter Rühren weitere 4 Std. unter Rückfluss, worauf die Lösung entfärbt war. Das Reaktionsgemisch wurde dann abgekühlt, von unlöslichen Anteilen abfiltriert und nach Verdünnen mit Äther mit einer Lösung von 20,0 g Natriumthiosulfat in 80 ml Wasser und dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Unter Zugabe von 12,0 g wasserfreiem Natriumacetat und 12 ml Eisessig dampfte man im Wasserstrahlvakuum ein, versetzte den Rückstand mit 120 ml 80-proz. Essigsäure, erwärmte die Lösung 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad, dampfte unter Wasserzugabe erneut im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch die organische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein.

Das so erhaltene rohe 3-Oxo-11 α -acetoxy-18-hydroxy-18,20 β -oxido- Δ^4 -pregnen (XXV) wurde ohne vorangehende Reinigung in 24 ml Pyridin gelöst, bei 0° mit einer auf 0° abgekühlten Lösung von 6,0 g Chrom(VI)-oxid in 12 ml Wasser und 12 ml Pyridin versetzt und 18 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurden unter Kühlung 60 g Eis und 40 ml einer 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung zugeben und die klare grüne Lösung nach Ansäuern mit 2N Salzsäure mit Methylenchlorid-Äther-(1:4)-Gemisch extrahiert. Die mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschene Lösung lieferte nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 3,65 g rohes (18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Oxo-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVIb). Durch direkte Kristallisation aus Äther-Petroläther konnte 1,0 g des Lactons XXVIb erhalten werden, das nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem unter a) hergestellten Präparat identisch war. Durch Chromatographie der Mutterlaugen an Aluminiumoxid konnten weitere 850 mg der gleichen Verbindung isoliert werden.

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXIIIb).—

a) Aus dem (18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Oxo-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVIb): 1,59 g des 3-Keto-lactons XXVIb wurden in 100 ml Benzol nach Zugabe von 16 ml Äthylenglykol und 80 mg *p*-Toluolsulfonsäure 8 Std. bei 130° Badtemperatur unter Rückfluss und Verwendung eines Wasserabscheiders gekocht. Dann wurde abgekühlt, mit Benzol verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen und die Benzollösung getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid-Äther erhielt man 1,585 g des Ketallactons XXIIIb vom Smp. 235–238°; $[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$ ($c = 1,0055$); IR.-Banden bei 5,68 μ (γ -Lacton); 5,76 μ (Acetat); 9,01 und 9,15 μ (Ketal).

$C_{25}H_{34}O_6$ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,64 H 7,92%

b) Aus 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XXa)³⁴⁾ unter gleichzeitiger Bildung von 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-18-hydroxy-18,20 β -oxido- Δ^5 -pregnen (XXIb): Zu einer siedenden Mischung von 200 ml Cyclohexan, 6 g Bleitetracetat und 2 g Calciumcarbonat gab man

unter Rühren 1,6 g Jod und 1 Std. später 1 g des Carbinols XXa unter Nachwaschen mit 12 ml Cyclohexan. Nach 4stdg. Kochen unter Belichtung wurde abfiltriert, mit absolutem Äther nachgewaschen und das Filtrat mit einer Lösung von 5 g Natriumthiosulfat in 20 ml Wasser und dreimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die wässrigen Lösungen wurden noch zweimal mit Äther extrahiert, die organischen Lösungen vereint und bei einer Badtemperatur von 25° im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene gelbe Öl gab man mit 10 ml Pyridin zu einer 3 Std. bei Zimmertemperatur gerührten und dann unter Eiskühlung mit 10 ml Pyridin versetzten und erneut 30 Min. gerührten Mischung von 1 g Chromtrioxid, 2 g Silberchromat und 10 ml Wasser. Nach 24stdg. Rühren bei 50° wurde mit verdünnter Kochsalzlösung und Äther versetzt, gut durchgeschüttelt, filtriert und mit Äther nachgewaschen. Die wässrige Phase extrahierte man noch zweimal mit Äther, worauf die organischen Lösungen dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft wurden. Zur Entfernung der letzten Reste Pyridin löste man den Rückstand in Benzol, dampfte wieder im Wasserstrahlvakuum ein und wiederholte diese Operation noch einmal. Bei der Chromatographie an 40 g Silicagel, 15% Wasser enthaltend, erhielt man nach Umlösen der kristallinen, mit Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktionen 338 mg des Lactons XXIIIb vom Smp. 240,5–242,5°. Der Eindampfrückstand der Mutterlauge wurde mit der vorangehenden und nachfolgenden Fraktion vereint und erneut an 20 g Silicagel, 15% Wasser enthaltend, chromatographiert. Mit Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch erhielt man zunächst weitere 92 mg des Lactons XXIIIb und aus den späteren Fraktionen 100 mg des Hemiacetals XXIb vom Smp. 212,5–217°. Nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther schmolz es bei 216,5–218,5°. IR.-Spektrum: 2,77 + 2,92 μ (Hydroxyl); 5,78 + 8,11 μ (Acetat), und Banden bei 9,01; 9,15 und 9,23 μ .

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,58 H 8,46%

Wurde nicht wie oben beschrieben bei 50°, sondern 16 Std. bei 60° oxydiert, so erhielt man aus 10 g des Carbinols XXa 6,35 g des Lactons XXIIIb. Das Hemiacetal XXIb konnte in solchen Ansätzen nicht nachgewiesen werden.

12,15 g gesammelter Mutterlaugeprodukte aus mehreren wie oben beschriebenen, bei 60° oxydierten Ansätzen wurden an 600 g Silicagel, 15% Wasser enthaltend, chromatographiert. Neben verschiedenen öligen Produkten konnte aus den ersten mit Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktionen 660 mg einer jodhaltigen, hydroxylfreien Verbindung kristallisiert werden, welche nach nochmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 203–205° schmolz; $[\alpha]_D^{25} = -5^\circ$ ($c = 1,054$); IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,77 und 8,12 μ (Acetat); 9,17 μ (Ketal). Gef. C 53,23 H 6,29 J 28,16%.

Aus der folgenden mit dem gleichen Gemisch eluierten Fraktion gewann man noch 783 mg des 11 α -Acetoxy-lactons XXIIIb, während schliesslich mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch Fraktionen eluiert wurden, die nach dem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 598 mg eines Lactons lieferten, welches nach nochmaligem Umlösen bei 237–242° schmolz und eine zusätzliche Acetoxygruppe aufwies. Es dürfte ihm die Struktur XXII³⁶) zukommen. $[\alpha]_D^{25} = +57^\circ$ ($c = 0,981$); IR.-Banden u. a. bei 5,68 μ (γ -Lacton); 5,76 und 8,13 μ (Acetate); 9,02 und 9,10 μ (Ketal).

$C_{27}H_{36}O_8$ (488,56) Ber. C 66,37 H 7,43% Gef. C 66,27 H 7,33%

c) Aus 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XXa) über die Zwischenprodukte XXIa und XXIb: Eine Suspension von 60 g im Hochvakuum getrocknetem Bleitetracetat und 20 g trockenem Calciumcarbonat in 1,7 l Cyclohexan wurde unter Rühren kurz zum Sieden erhitzt; dann gab man 16 g Jod zu, liess 1 Std. unter Rückfluss kochen, gab dann 10 g 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XXa) zu, spülte mit 100 ml Cyclohexan nach und kochte unter Belichten mit einer 1000-Watt-Lampe 2 bis 2,5 Std. weiter. Dabei verschwand die Jodfarbe vollständig. Man kühlte ab, filtrierte vom Niederschlag ab und wusch mit 300 ml Cyclohexan nach. Das Filtrat wurde mit 25-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Lösung liess man bei einer Badtemperatur von 90° am Rotationsverdampfer zu einer Lösung von 30 g wasserfreiem Natriumacetat und 100 ml Dimethylformamid fließen, wobei gleichzeitig das Cyclohexan im Wasserstrahlvakuum abdestilliert wurde. Nach der Entfernung des Cyclohexans gab man weitere 100 ml Dimethylformamid zu und rührte 2 Std. bei 100°. Schliesslich dampfte man im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch die Lösung mit Wasser und trocknete sie. Nach Zugabe von 20 g Aluminiumoxid und etwas Tierkohle wurde abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Das erhaltene rohe Diacetal

XXIa wurde in 400 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 50 g Kaliumhydrogencarbonat und 100 ml Wasser 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in 1000 ml Äther auf, wusch die Lösung mit Wasser, trocknete und erhielt nach dem Eindampfen 10,7 g des unter b) beschriebenen rohen Monoacetats XXIb. Durch Umlösen aus einem Isopropyläther-Äther-Gemisch erhielt man 6,3 g des *Hemiacetals XXIb*, das mit dem unter b) gewonnenen Präparat keine Smp.-Erniedrigung gab.

14,1 g kristallisiertes Monoacetat XXIb in 112 ml Pyridin gab man zu einer Lösung von 28 g Chromtrioxid in 56 ml Wasser und 56 ml Pyridin. Das Gemisch wurde 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis gegossen und mit Essigester und Natriumthiosulfat-Lösung versetzt. Die organische Lösung wurde nach Zugabe von Äther mit Wasser, 0,5N Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus einem Methylenechlorid-Äther-Gemisch unter Zusatz von etwas Pyridin erhielt man 9,5 g des Lactons XXIIIb vom Smp. 232–236°.

3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-18,20 β -oxido-18-tetrahydropyranyl-(2)-oxy- Δ^5 -pregnen (XXIc): Ein Gemisch von 30 ml absolutem Benzol, 0,345 ml Pyridin, 0,3 ml Methanol und 0,3 ml Acetylchlorid wurde unter Feuchtigkeits-Ausschluss 20 Min. gerührt. Zu dieser Lösung gab man 1,8 g rohes Hemiactal XXIb und 30 ml frisch destilliertes Dihydro- γ -pyran und liess 4 Tage bei Zimmertemperatur rühren. Die Lösung versetzte man dann mit Äther, wusch die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand wurde anschliessend an 50 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Es wurde zuerst mit Pentan, dann Pentan-Benzol-(1:1)-Gemisch und schliesslich mit Benzol eluiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren der letzten mit Pentan-Benzol-(1:1)-Gemisch und der mit Benzol eluierten Fraktionen aus Petroläther oder Isopropyläther liessen sich 150 mg reiner Tetrahydropyranyläther XXIc vom Smp. 149–151° gewinnen. $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ ($c = 1,018$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,79 und 8,11 μ (Acetat), sowie unter anderem bei 8,84; 9,02 und 9,24 μ .

$C_{30}H_{44}O_7$ (516,65) Ber. C 69,74 H 8,58% Gef. C 69,70 H 8,37%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 α ,20 β -dihydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXIII d): 939 mg des 11 α -Acetoxy-3-ketals XXIIIb wurden in 100 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 1,0 g Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser 4 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Dann kühlte man das Reaktionsgemisch ab, dampfte im Wasserstrahlvakuum auf ca. 20 ml ein und extrahierte mehrmals mit Methylenechlorid. Die Extrakte wurden zuerst mit Wasser, dem 7 ml 2N Essigsäure zugesetzt worden waren, und dann mit reinem Wasser gewaschen. Aus den getrockneten Methylenechloridextrakten erhielt man 900 mg kristallisiertes rohes 11 α -Hydroxylacton XXIII d. Eine aus Methylenechlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 199–202°. $[\alpha]_D^{24} = -25,5^\circ$ ($c = 0,946$); IR.-Banden bei 2,75 und 2,85 μ (OH frei und assoziiert); 5,68 μ (γ -Lacton); 9,05 und 9,13 μ (Ketal).

$C_{23}H_{32}O_6$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,76 H 8,24%

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3,11-Dioxo-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVI d)³⁶⁾. – a) Aus 3-Äthylendioxy-11-oxo-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XXb)³⁴⁾: Zu einer kurz aufgekochten Suspension von 1,0 g Calciumcarbonat und 3,0 g vorgetrocknetem Bleitetraacetat in 100 ml Cyclohexan wurden 800 mg Jod gegeben und das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 500 mg 3-Äthylendioxy-11-oxo-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XXb) kochte man weitere 4 Std. unter Rühren, worauf die Jodfärbung verschwunden war. Die abgekühlte und von anorganischen Anteilen abfiltrierte Reaktionsmischung wurde mit Äther verdünnt, mit 10 ml 28-proz. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und unter Zugabe von 1,50 g wasserfreiem Natriumacetat und 1,50 ml Eisessig im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand nahm man in 15 ml 80-proz. Essigsäure auf und erwärmte die Lösung 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad. Der durch anschliessendes Abdampfen der Essigsäure im Wasserstrahlvakuum erhaltene Rückstand wurde in Äther aufgenommen, nacheinander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und lieferte nach Abdampfen des Lösungsmittels 460 mg eines öligen Rohproduktes. Dieses wurde in 3 ml Pyridin bei 0° mit einer Lösung von 750 mg Chrom(VI)-Oxid in 1,5 ml Wasser und 1,5 ml Pyridin versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Mittels 5 ml 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung wurde nun unter Zugabe von 10 g Eis und Kühlung

das überschüssige Oxydationsmittel zerstört. Die mit 2N Salzsäure angesäuerte Reaktionslösung wurde dann mit Äther extrahiert, die organische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 365 mg eines Rohproduktes anfielen. Durch Bespritzen mit Äther und Absaugen der Mutterlaugen wurden 91 mg des (18→20)-Lactons der 3,11-Dioxo-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVI d) erhalten, das nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Petroläther bei 248,5–253° schmolz und nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem unter c) angegebenen Präparat identisch war. Durch Chromatographie der Mutterlaugen an Aluminiumoxid konnten 30 mg der gleichen Verbindung in einer etwas weniger reinen Form erhalten werden.

b) Aus dem (18→20)-Lacton der 3-Oxo-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVI b): 4,61 g des Lactons XXVI b und 4,61 g Kaliumcarbonat wurden mit 100 ml Methanol und 20 ml Wasser übergossen. Das Gemisch kochte man 4 Std. unter Rückfluss, engte die Lösung im Wasserstrahlvakuum ein und schüttelte den Rückstand mit Essigester aus. Die Essigesterlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den erhaltenen kristallinen Rückstand (4,11 g) des (18→20)-Lactons der 3-Oxo-11 α ,20 β -dihydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVI c) löste man in 20 ml Pyridin, versetzte die auf 0° abgekühlte Lösung mit einer ebenfalls auf 0° abgekühlten Lösung von 5 g Chromtrioxid in 10 ml Wasser und 10 ml Pyridin und liess das Gemisch 36 Std. bei 20° stehen. Die Lösung wurde dann mit 1500 ml Essigester versetzt. Den Chromsäure-Überschuss zersetzte man mit einer Natriumhydrogensulfid-Lösung, wusch die Essigester-Lösung nacheinander mit Wasser, verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand wurde aus Aceton-Äther-Gemisch umkristallisiert und gab 2,06 g des (18→20)-Lactons der 3,11-Dioxo-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVI d) vom Smp. 259–261°. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 1,1 g des Lactons XXVI d vom Smp. 252–259° gewinnen.

c) Aus dem (18→20)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11-oxo-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXIII c)³⁶: 13 g des Ketals XXIII c wurden mit 100 ml 90-proz. Essigsäure 10 Min. gekocht, worauf man in die siedende Lösung 250 ml heisses Wasser gab. Nach Animpfen wurde abkühlen gelassen, abfiltriert, mit Äther gewaschen und der Nutschenrückstand aus Methanol unter Verwendung von Carboraffin umgelöst. Dabei erhielten wir 7 g des ungesättigten Ketons XXVI d vom Smp. 257–261°. $[\alpha]_D^{25} = +148^\circ$ ($c = 0,740$). $\epsilon_{239\text{ m}\mu} = 15150$. IR.-Banden bei 5,68 μ (γ -Lacton); 5,83 μ (11-Keton) und 5,97 + 5,18 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{26}O_4$ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,41 H 7,53%

(18→20)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11-oxo-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXIII c)³⁶: 3,0 g des Lactons XXVI d und 150 mg *p*-Toluolsulfonsäure wurden in einem Kolben mit 200 ml Benzol und 50 ml Äthylenglykol übergossen. Das Gemisch erhitzte man 9 Std. unter gutem Rühren und Rückfluss, wobei der Kolben mit einem Wasserabscheider verbunden war. Die abgekühlte Lösung verdünnte man mit Essigester, wusch sie mit verd. Sodalösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand wurde aus Methylenchlorid-Äther-Gemisch umkristallisiert, wobei 2,25 g Prismen erhalten wurden. Das so erhaltene Ketal XXIII c wurde ab ca. 80° undurchsichtig, sublimierte langsam ab 220° zu Nadeln und schmolz bei 255–260°. $[\alpha]_D^{28} = -23^\circ$ ($c = 1,05$); IR.-Spektrum: 5,66 μ (γ -Lacton); 5,82 μ (11-Keton) und 9,05 μ (Ketal).

$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,63 H 7,70%

g) Weitere Umwandlungen. – (18→11)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 β ,20 β -dihydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXXIII)³⁹ und (18→11)-Lacton der 3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure (XXXIV)⁴: Eine Lösung von 3,96 g 11-Keton XXIII c in 110 ml Tetrahydrofuran wurde unter Nachspülen mit 90 ml Tetrahydrofuran zu einer Lösung von 4 g Natriumborhydrid in 180 ml Äthanol und 20 ml 1N Natronlauge gegeben. Nach 67stdg. Rühren bei 40° goss man auf 1 kg Eis, versetzte mit 20 ml Eisessig und extrahierte dreimal mit Methylenchlorid. Die organischen Lösungen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zu einer Lösung des so erhaltenen rohen Carbinols XXXIII in 32 ml Pyridin gab man unter Rühren eine eiskalte Lösung von 8 g Chromtrioxid in 16 ml Wasser und 16 ml Pyridin. Nach 68stdg. Stehenlassen bei 30° wurde mit 0,5N Sodalösung verdünnt und dreimal mit Benzol extrahiert, wobei man ungelöste Anteile durch Filtration durch Cellit entfernte. Die organischen Lösungen wurden mit 0,5N Sodalösung un-

Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 180 g Silicagel, 15% Wasser enthaltend, wurde mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch das Lacton XXXIV eluiert, von dem man nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 1,55 g vom Smp. 234,5–239° erhielt. Mit einem authentischen Vergleichspräparat⁴⁾ gab es keine Smp.-Erniedrigung.

Aus den mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch eluierten Fraktionen gewannen wir 850 mg des Carbinols XXXIII, das mit einem authentischen Vergleichspräparat^{9b)} keine Smp.-Erniedrigung gab.

(18→20)-Lacton der 3,11-Dioxo-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XXVIIIc): 899 mg des 3 β ,11 α -Dihydroxy-lactons XXVIIb wurden in 30 ml Aceton mit 1,5 ml einer 10 ml betragenden Lösung von 2,65 g Chromtrioxid und 2,3 ml Schwefelsäure in Wasser 15 Min. bei 0° oxydiert. Nach der üblichen Aufarbeitung isolierte man 842 mg eines kristallisierten Rohprodukts, aus welchem durch Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 680 mg reines Diketolacton XXVIIIc vom Smp. 261–263° isoliert wurden. $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$ ($c = 1,128$); IR.-Banden u. a. bei 5,68 μ (γ -Lacton) und 5,83 μ (3- und 11-Keton).

C₂₁H₂₈O₄ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,01 H 8,19%

(18→20)-Lacton der 3-Oxo-11 α ,20 β -dihydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XXVIIIb) und sein 3-Methylhemiketal: 19 g rohes Dihydroxylacton XXVIIb wurden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 5 ml Pyridin, 10,0 g N-Bromacetamid und 0,05 ml 30-proz. Wasserstoff-superoxid 6 Std. bei 20–25° gerührt. Dann gab man eine Lösung von 5,0 g Natriumhydrogensulfid in 100 ml Wasser zu, verdünnte mit Methylenchlorid und wusch mehrmals mit Wasser. Aus der getrockneten Methylenchloridlösung erhielt man durch Eindampfen einen kristallisierten Rückstand, aus dem durch Umlösen aus Äther-Hexan 14,1 g des reinen (18→20)-Lactons der 3-Oxo-11 α ,20 β -dihydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XXVIIIb) isoliert wurden. Eine nochmals umkristallisierte Probe schmolz bei 213–214°. $[\alpha]_D^{25} = -2,5^\circ$ ($c = 0,907$). IR.-Banden u. a. bei 2,77 μ (Hydroxyl); 5,69 μ (γ -Lacton); 5,83 μ (3-Keton); 7,24; 7,41; 8,17; 8,80; 9,90 und 10,50 μ .

C₂₁H₃₀O₄ (348,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 73,08 H 8,62%

Die Verbindung nimmt bei der Kristallisation aus Methanol sehr leicht Lösungsmittel auf und bildet mit wasserfreiem Methanol mit Spuren Säure äusserst leicht ein 3-Methylhemiketal, das bei 192–195° schmilzt und in dessen IR.-Spektrum die Ketonbande bei 5,83 μ fehlt.

C₂₂H₃₄O₅ (378,49) Ber. C 69,81 H 9,05% Gef. C 69,91 H 8,98%

(18→20)-Lacton der 3 β ,20 β -Dihydroxy-11 α -acetoxy-5 α -pregnan-18-säure (XXVIIa): 10,37 g des Diacetylactons VI wurden in 750 ml Methanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 3,31 g Kaliumcarbonat in 75 ml Wasser 24 Std. bei 20–25° stehengelassen. Dann gab man 10 ml Eisessig zu, dampfte die Lösung im Wasserstrahlvakuum bis fast zur Trockne ein, versetzte mit 500 ml Wasser und trennte das rohe (18→20)-Lacton der 3 β ,20 β -Dihydroxy-11 α -acetoxy-5 α -pregnan-18-säure (XXVIIa) (ca. 9,8 g) durch Filtration ab. Eine aus Methanol kristallisierte Probe schmolz bei 197–199°; $[\alpha]_D^{25} = -29,5^\circ$ ($c = 0,942$); IR.-Banden u. a. bei 2,79 μ (OH); 5,70 μ (γ -Lacton); 5,78 μ (Acetat); 8,13; 8,79; 9,70; 10,10 und 10,45 μ .

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,51 H 8,95%

Dieselbe Verbindung erhält man auch, wenn man 2,70 g des (18→20)-Lactons VI, gelöst in 150 ml Methanol, mit 15 ml konz. Salzsäure 24 Std. bei 25° stehen lässt, das Reaktionsgemisch nach Zugabe von 5,0 g kristallisiertem Natriumacetat eindampft, den Rückstand mit Wasser verrührt und das unlösliche Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert.

(18→20)-Lacton der 3-Oxo-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XXVIIIa). – a) Aus dem (18→20)-Lacton der 3-Oxo-11 α ,20 β -Dihydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XXVIIIb): 14,08 g des 3-Oxo-11 α -hydroxy-lactons XXVIIIb wurden in 80 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 80 ml Essigsäureanhydrid 2 Tage bei 20–25° stehengelassen. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein, setzte Toluol zu und dampfte nochmals ein. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther-Hexan erhielt man 13,2 g des reinen 3-Oxo-11 α -acetoxy-lactons XXVIIIa. Eine nochmals umkristallisierte Probe schmolz bei 181–183°. $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$ ($c = 0,825$); IR.-Banden u. a. bei 5,70 μ (γ -Lacton); 5,77 μ (Acetat); 5,84 μ (3-Keton); 7,30; 8,12; 8,80; 9,80 und 10,50 μ .

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,78 H 8,35%

b) *Aus dem (18→20)-Lacton der 3β,20β-Dihydroxy-11α-acetoxy-5α-pregnan-18-säure (XXVIIa)*: 9,8 g rohes 3β-Hydroxy-11α-acetoxy-lacton XXVIIa wurden in 200 ml Aceton gelöst und nach Abkühlen der Lösung auf -10° innert 10 Min. mit einer 10 ml betragenden Lösung von 2,65 g Chromtrioxid und 2,3 ml Schwefelsäure in Wasser versetzt. Nach beendeter Zugabe rührte man noch 15 Min. bei -5° bis 0° weiter, gab dann eine Lösung von 110 g Natriumacetat in 160 ml Wasser zu, verdünnte mit Benzol und trennte die wässrige Schicht ab. Diese wurde mit Benzol nachextrahiert; die Benzollösungen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstands (9,62 g) aus Aceton-Hexan erhielt man 8,4 g des 3-Oxo-11α-acetoxy-lactons XXVIIIa, welches in jeder Beziehung mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch war.

(18→20)-Lacton der 3-Oxo-11α,20β-dihydroxy-5β-pregnan-18-säure (XXXIIa): 4,86 g rohes 3α,11α-Dihydroxy-lacton XXXIb wurden in 160 ml Aceton gelöst. Zu der auf $+5^{\circ}$ gekühlten Lösung gab man eine Lösung von 3,0 g N-Bromacetamid in 25 ml Wasser und 0,05 ml 30-proz. Wasserstoffsuperoxid und liess das Gemisch 3 Std. im Dunkeln bei $0-5^{\circ}$ stehen. Dann verdünnte man mit 160 ml Methylenchlorid, wusch mit einer Lösung von 6,0 g Natriumhydrogensulfid in 160 ml Wasser und mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknete die organische Lösung und dampfte im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein. Dann löste man den kristallisierten Rückstand in 100 ml Eisessig und rührte nach Zugabe von 10 g Zinkstaub 30 Min. bei Raumtemperatur, saugte ab und wusch den Filtrerrückstand mit Benzol nach. Das Filtrat wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen. Aus der getrockneten Methylenchloridlösung erhielt man 4,48 g rohes kristallisiertes 3-Oxo-11α-hydroxy-lacton XXXIIa. Eine aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei $238-240^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} = 0^{\circ}$ ($c = 1,053$); IR.-Banden u. a. bei $2,77 \mu$ (OH); $5,70 \mu$ (γ -Lacton); $5,85 \mu$ (3-Keton); $7,25$; $7,39$; $7,46$; $8,79$ und $9,78 \mu$.

$C_{21}H_{30}O_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,33 H 8,55%

(18→20)-Lacton der 3-Oxo-11α-acetoxy-20β-hydroxy-5β-pregnan-18-säure (XXXIIb): 3,207 g 11α-Hydroxy-lacton XXXIIa wurden mit 15 ml Pyridin und 15 ml Essigsäureanhydrid in üblicher Weise acetyliert. Durch Umlösen des Rohprodukts aus Äther erhielt man 3,22 g reines 11α-Acetoxy-lacton XXXIIb. Eine nochmals aus Äther umkristallisierte Probe schmolz bei $196-198^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} = -12^{\circ}$ ($c = 1,116$); IR.-Banden u. a. bei $5,70 \mu$ (γ -Lacton); $5,77 \mu$ (Acetat); $5,83 \mu$ (3-Keton). $C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,40 H 8,51%

(18→20)-Lacton der 3-Oxo-11α-acetoxy-20β-hydroxy-Δ⁴-pregnen-18-säure (XXVIb)³⁶⁾. – a) *Aus dem (18→20)-Lacton der 3-Oxo-11α-acetoxy-20β-hydroxy-5β-pregnan-18-säure (XXXIIb)*: 1,00 g 3-Oxo-11α-acetoxy-lacton XXXIIb wurde in 10 ml Eisessig gelöst und unter Rühren innert 5 Min. mit 2,80 ml einer 0,955 M Bromlösung in Eisessig versetzt. 10 Min. nach beendeter Zugabe goss man das Reaktionsgemisch in 150 ml Wasser, saugte den kristallisierten Niederschlag ab und wusch gut mit Wasser nach. Durch Kristallisation des Filtrerrückstands aus Methylenchlorid-Äther erhielt man 1,07 g des *(18→20)-Lactons der 3-Oxo-4-brom-11α-acetoxy-20β-hydroxy-5β-pregnan-18-säure* vom Smp. $196-197^{\circ}$ (Zers.).

866 mg dieses Bromketons wurden in 10 ml einer 10-proz. Lösung von Lithiumchlorid in Dimethylformamid 2 Std. unter Stickstoff bei 100° gerührt. Dann goss man die Reaktionsmischung in 150 ml Wasser, saugte den kristallinen Niederschlag ab und wusch mit Wasser nach. Aus dem Filtrerrückstand gewann man durch Kristallisation aus Methanol 424 mg des reinen Δ^4 -3-Keto-lactons XXVIb vom Smp. $186-187^{\circ}$; $\epsilon_{241 m\mu} = 14800$. Aus dem wässrigen Filtrat liessen sich durch Extraktion mit Methylenchlorid noch weitere 205 mg dieser Verbindung isolieren. Nach UV.-Spektrum enthielt die Verbindung noch etwas 4,6-Dien.

$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,02 H 7,83%

b) *Aus dem (18→20)-Lacton der 3-Oxo-11α-acetoxy-20β-hydroxy-5α-pregnan-18-säure (XXVIIIa) unter gleichzeitiger Bildung des (18→20)-Lactons der 3-Oxo-11α-acetoxy-20β-hydroxy-Δ¹-5α-pregnen-18-säure (XXIX)*: 2,0 g 3-Oxo-11α-acetoxy-lacton XXVIIIa wurden in 10 ml Eisessig gelöst und unter Rühren 5,4 ml einer 0,953 M Bromlösung in Eisessig innert 5 Min. zugeotropft. Nach weitem 5 Min. goss man das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser und trennte das rohe Monobromid durch Filtration ab. Der schwach rötliche Filtrerrückstand wurde in Methylen-

chlorid gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand erwärmte man nach Zugabe von 500 mg Lithiumcarbonat in 20 ml einer 10-proz. Lösung von Lithiumchlorid in Dimethylformamid unter Rühren 17 Std. unter Stickstoff auf 120°. Nach dem Abkühlen goss man in eine Mischung von 200 ml Wasser und 10 ml 2N Schwefelsäure und saugte den Niederschlag ab. Schliesslich nahm man den Filtrerrückstand in Methylenchlorid auf, wusch die Lösung mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Der kristallisierte Rückstand wurde in Benzol gelöst, durch 10 g Aluminiumoxid (Aktivität II) filtriert, die Säule gut mit Benzol nachgewaschen und die Benzollösung im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man durch Kristallisation aus Äther 1,51 g rohes Kristallinat vom Smp. 173–178°, welches neben dem Δ^4 -3-Oxo-lacton XXVI b auch eine kleine Menge des Δ^1 -3-Oxo-lactons XXIX enthielt. Durch sorgfältige Chromatographie an 50 g Aluminiumoxid (Aktivität II) gewann man aus den ersten mit Benzol eluierten Fraktionen die Δ^1 -Verbindung XXIX, welche nach Kristallisation aus Methanol bei 188–193° schmolz. $[\alpha]_D^{27} = +27,5^\circ$ ($c = 1,145$ in Chloroform-Alkohol-1:1). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,68 μ (γ -Lacton); 5,75 μ (Acetat) und 5,95 μ (Δ^1 -3-Keton). UV.-Maximum bei 231 $m\mu$ ($\epsilon = 11100$).

$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,24 H 7,76%

Aus den nachfolgenden mit Benzol eluierten Fraktionen erhielt man durch Umlösen das Δ^4 -3-Oxo-lacton XXVI b vom Smp. 186–187°. UV.-Maximum bei 239 $m\mu$ ($\epsilon = 13400$). Auf Grund des Spektrums enthielt die Verbindung noch etwas 4,6-Dien.

$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 70,91 H 7,86%

Die Verbindung war nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit der unter a) erhaltenen identisch.

(18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Oxo-4,5 ξ -oxido-20 β -hydroxy- $\Delta^9(11)$ -pregnen-18-säure (XXXVI): 5,00 g (18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Oxo-20 β -hydroxy- $\Delta^4,9(11)$ -pregnadien-18-säure (XXXV)⁴⁶ wurden in 40 ml Benzol und 160 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 9,0 ml 30-proz. Wasserstoff-superoxid und 4,5 ml 10-proz. Natronlauge 2 Tage bei 0° stehengelassen. Dann setzten wir 300 ml Methylenchlorid und 200 ml Wasser zu und trennten nach dem Durchschütteln die organische Phase ab. Diese wurde nochmals mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase erneut mit Methylenchlorid extrahiert und die getrockneten Extrakte wurden eingedampft. Man erhielt 4,11 g kristallisiertes Epoxidgemisch vom Smp. 160–167°. Eine aus Methylenchlorid-Äther und aus Methanol umkristallisierte Probe schmolz bei 183–187°. $[\alpha]_D^{25} = -33,0^\circ$ ($c = 1,001$); IR.-Banden u. a. bei: 5,68 μ (γ -Lacton); 5,84 μ (3-Keton); 7,17; 7,40; 8,17; 9,10; 9,80 und 10,79 μ .

$C_{21}H_{26}O_4$ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,50 H 7,87%

(18 \rightarrow 20)-Lactone der 20 β -Hydroxy-5 α - und -5 β -pregnan-18-säure (XXXVIII), der 3-Oxo-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XIX) und der 3-Oxo-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (XXVI a): 1,0 g rohes Epoxidgemisch XXXVI wurde in 100 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 500 mg Platinoxid bei 30° unter Wasserstoff gerührt. Nach 1 Std. kam die Gasaufnahme fast völlig zum Stillstand, und nach 2 Std. wurde die Hydrierung unterbrochen (Aufnahme: 347 ml Wasserstoff incl. Katalysatoraufnahme, entsprechend ca. 3,4 Moläquivalenten). Die vom Katalysator abgetrennte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in 10 ml Aceton gelöst und bei 0° mit 1,5 ml KILIANI-Lösung versetzt. Nach 10 Min. gaben wir eine Lösung von 15 g Natriumacetat in 25 ml Wasser zu, verdünnten mit Benzol, wuschen die Extrakte mit gesättigter Kochsalzlösung und dampften sie nach dem Trocknen im Wasserstrahlvakuum ein. Das Rohprodukt, welches neben der Lactonbande bei ca. 5,72 μ eine von gesättigten Ketonen herrührende Bande bei 5,85 μ zeigte, wurde in 50 ml Methanol gelöst. Die Lösung versetzten wir mit 5 ml 2N Natronlauge und erwärmten sie 4 Std. unter Stickstoff auf 50°. Dann gaben wir 1,0 ml Eisessig zu, engten im Wasserstrahlvakuum ein und extrahierten mehrmals mit Methylenchlorid. Die mit Wasser gewaschenen Extrakte lieferten nach dem Trocknen und Eindampfen 886 mg eines Rückstandes, dessen IR.-Spektrum nunmehr auch eine schwache Bande eines ungesättigten Ketons bei 5,98 μ zeigte. Das Rohprodukt wurde nun an 25 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Aus der ersten, mit 100 ml Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch eluierten Fraktion (97 mg) isolierten wir durch Kristallisation aus Äther-Pentan das bei 158–166° schmelzende Gemisch der (18 \rightarrow 20)-Lactone der 20 β -Hydroxy-5 α - und -5 β -pregnan-18-säure (XXXVIII) (welches auf Grund des Kernresonanzspek-

trums ca. 75% der erstern und 25% der letztern Verbindung enthielt). IR.-Banden u. a. bei 5,71 μ (γ -Lacton); 7,23; 7,41; 8,58; 8,80; 9,02 und 9,23 μ .

$C_{21}H_{32}O_2$ (316,47) Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,34 H 10,02%

In den folgenden, mit insgesamt 700 ml Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch eluierten Fraktionen befand sich das (18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Oxo-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure (XIX), von dem wir nach Kristallisation aus Äther 142 mg isolierten; es war nach Mischprobe und IR.-Spektrum identisch mit dem durch Oxydation des Hydroxylactons XVIb erhaltenen Produkt.

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 75,54 H 8,77%

Die folgenden mit 200 ml Benzol und 100 ml Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen (164 mg) enthielten das (18 \rightarrow 20)-Lacton der 3-Oxo-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnan-18-säure (XXVIIa), welches nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit dem durch OPPENAUER-Oxydation des Lactons XVI d hergestellten Präparat identisch war.

$C_{21}H_{28}O_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,34 H 8,66%

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

SUMMARY

The reactions of 20-hydroxypregnanes with iodine and lead tetraacetate, mercuric or silver acetate yield the corresponding oxy radicals. With the latter two reagents, 20-hypoiodites are definitely intermediates. The primary reaction products, *i. e.* 18-iodo-20-hydroxy compounds, can be oxidized and hydrolized to 18-hydroxy-20-oxo-pregnanes. Under suitable conditions, especially with lead tetraacetate and iodine, a second substitution reaction on carbon 18 of the 18-iodo-20-hydroxypregnanes takes place, leading to compounds of the (18 \rightarrow 20)-hemiacetal type. These can be oxidized to (18 \rightarrow 20)-lactones.

The reactions mentioned have been applied to a variety of saturated and unsaturated 20-hydroxypregnanes. These were converted into (18 \rightarrow 20)-lactones in overall yields of up to 75%.

The structures of the final products have been confirmed by correlating them with known intermediates of the aldosterone synthesis.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung