

313. Ein neues Verfahren zur Herstellung von 21-Desoxy-aldosteron und 21-Desoxy-17-*iso*-aldosteron¹⁾²⁾

Über Steroide, 203. Mitteilung³⁾

von J. Schmidlin und A. Wettstein

(2. X. 63)

Frühere Versuche⁴⁻⁷⁾ zur selektiven Reduktion von (18 \rightarrow 11 β)- und (18 \rightarrow 20)-Lactonen von Pregnan-18-säuren zu den entsprechenden Cyclohemiacetalen mittels Lithiumaluminiumhydrid haben gezeigt, dass die Durchführbarkeit dieser Reaktion an bestimmte strukturelle Voraussetzungen gebunden ist. Ausschlaggebend für die erfolgreiche Halbreduktion erwies sich die Anwesenheit einer zum Lactoncarbonyl räumlich benachbarten Hydroxy-, Oxo- oder Acyloxygruppe, mit welcher das sich anlagernde Aluminiumhydrid-Anion zusätzlich reagieren kann. Fehlt die Möglichkeit zur Ausbildung eines bifunktionellen Aluminiumkomplexes, wie im Falle des schon früher untersuchten⁸⁾ Lacton-diketals II, so wird selbst bei Anwendung von nur einem Viertel Moläquivalent Lithiumaluminiumhydrid ein Teil der Substanz bis zum Diol IX reduziert und der Rest im wesentlichen unverändert zurückerhalten.

Demgegenüber wurde nun gefunden, dass sich derartige Fünfringlactone auch unabhängig vom Vorhandensein zusätzlicher, sterisch günstig gelegener, reaktiver Substituenten mit *aluminiumorganischen Hydriden*⁹⁾, wie beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid oder dem diesem äquivalenten Triisobutylaluminium, ausserordentlich glatt zur Hydroxyaldehyd- bzw. Cyclohemiacetalstufe reduzieren lassen¹⁰⁾¹¹⁾. So erhält man beispielsweise aus dem bisher nicht selektiv reduzierbaren Lacton-diketal II selbst mit überschüssigem Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol

¹⁾ Herrn Prof. Dr. KARL BERNHARD zum 60. Geburtstag gewidmet.

²⁾ XXVI. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XXV. Mitt.: CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 1317 (1962).

³⁾ 202. Mitt.: J. URECH, E. VISCHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 2788 (1963).

⁴⁾ J. VON EUW, R. NEHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1423 (1955); J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETTER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **11**, 365 (1955); J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETTER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **40**, 2291 (1957).

⁵⁾ W. S. JOHNSON, J. C. COLLINS, R. PAPP0 & M. B. RUBIN, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2585 (1958).

⁶⁾ J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 331 (1962).

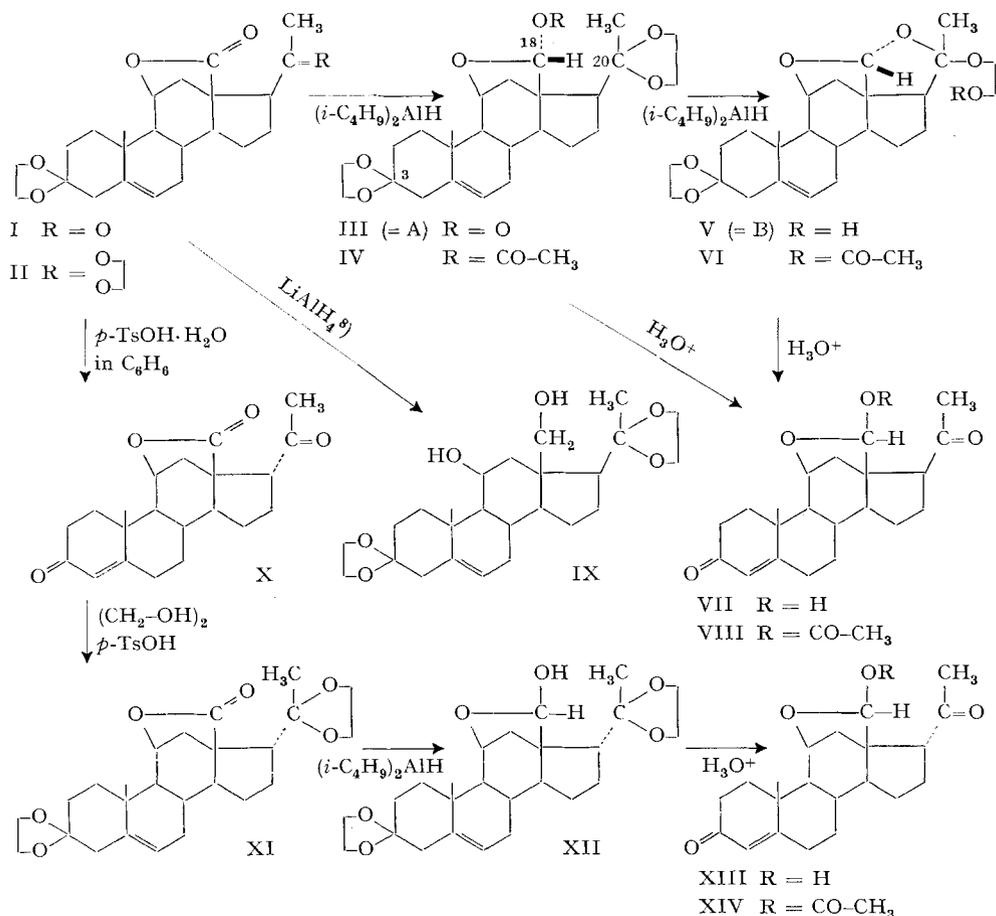
⁷⁾ K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 347 (1962).

⁸⁾ J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **42**, 2636 (1959).

⁹⁾ K. ZIEGLER, K. SCHNEIDER & J. SCHNEIDER, *Angew. Chem.* **67**, 425 (1955).

¹⁰⁾ Ein Teil der in dieser Mitteilung enthaltenen Ergebnisse wurde bereits am 13. Dez. 1961 in einem Vortrag (J. SCH.) vor der ZÜRCHER CHEMISCHEN GESELLSCHAFT in anderem Zusammenhang kurz diskutiert.

¹¹⁾ Als Ergebnis einer unabhängig von der unsrigen durchgeführten Untersuchung berichteten H. C. BROWN & D. B. BIGLEY, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 486 (1961), über Versuche mit Bis-[3-methyl-butyl-(2)]-boran, mit welchem γ -Lactone ebenfalls präferentiell zu Hemiacetalen reduziert werden können; das Reagens hat aber gegenüber den von uns benützten Dialkylaluminiumhydriden den Nachteil, dass es C=C-Doppelbindungen im allgemeinen angreift, und dass die Addukte oxydativ gespalten werden müssen (vgl. H. C. BROWN & G. ZWEIFEL, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3222, 3223 (1960)).



bei gewöhnlicher Temperatur ein Reduktionsprodukt, welches praktisch frei ist von 11 β ,18-Diol IX, und beim Erhitzen in 67-proz. Essigsäure leicht das bisher nur auf umständliche Weise zugängliche 21-Desoxyaldosteron (VII)^{6) 7)} liefert.

Da im Reduktionsschritt in Stellung 18 ein neues Asymmetriezentrum gebildet wird, war es im Hinblick auf die Konfiguration der Hemiacetalgruppe von Interesse¹²⁾ näheres über den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu erfahren. Die Voraussetzungen hierfür schienen insofern günstig, als die Aufarbeitung des Hydridadduktes unter nicht-sauren Bedingungen durchgeführt werden kann, wobei eine nachträgliche, thermodynamisch bedingte Epimerisierung der Hemiacetalgruppierung nicht ohne weiteres eintreten muss. Wie vermutet, erwies sich das bei der Reduktion entstandene Dihydroprodukt bei der genaueren Untersuchung als uneinheitlich. Auf papierchromatographischem Wege gelang die glatte Auftrennung des Gemischs in zwei reine Stoffe A und B mit der gleichen Bruttozusammensetzung C₂₅H₃₆O₆.

¹²⁾ Vgl. hiezu die Diskussion der in Lösung aufgenommenen IR.-Spektren von *d,l*-VII und *d,l*-XIII im Vergleich zu den entsprechenden 21-Hydroxyverbindungen (*d,l*-Aldosteron und *d,l*-17-*iso*-Aldosteron)⁶⁾.

welche sich durch Entketalisieren mit wässriger Essigsäure beide in 21-Desoxyaldosteron (VII) überführen liessen. Sowohl A als auch B gaben mit Acetanhydrid in Pyridin leicht die entsprechenden Monoacetylderivate, aus welchen durch Verseifen mit wässrig-methanolischer Kaliumhydrogencarbonatlösung die freien Hydroxyverbindungen A und B zurückgewonnen werden konnten. Bei der Hydrolyse mit 90-proz. Essigsäure lieferten die beiden Acetylderivate ein- und dasselbe Gemisch von unverestertem 21-Desoxyaldosteron (VII) und seinem 18-O-Acetyl-derivat (VIII). Da unter diesen Bedingungen, wie frühere Versuche gezeigt hatten⁶⁾, keine Isomerisierung am C-Atom 17 eintritt, war damit bewiesen, dass die aus dem konfigurativ einheitlichen Lacton-diketal II entstandenen, isomeren Dihydro-produkte A und B beide der 17 α -H-Reihe angehören. Damit sprachen gute Gründe für das Vorliegen einer Stereoisomerie am C-Atom 18. Auch das Auftreten einer intensiven, konzentrationsunabhängigen (O–H...O)-Bande bei 2,90 μ im Infrarotspektrum von A und der Nachweis einer unbeeinflussten Hydroxylschwingung bei 2,77 μ in demjenigen von B schienen vorerst mit der stark voneinander abweichenden Entfernung von 18-Hydroxylgruppe und 20-Ketalrest im postulierten 18-Epimerenpaar nicht unvereinbar.

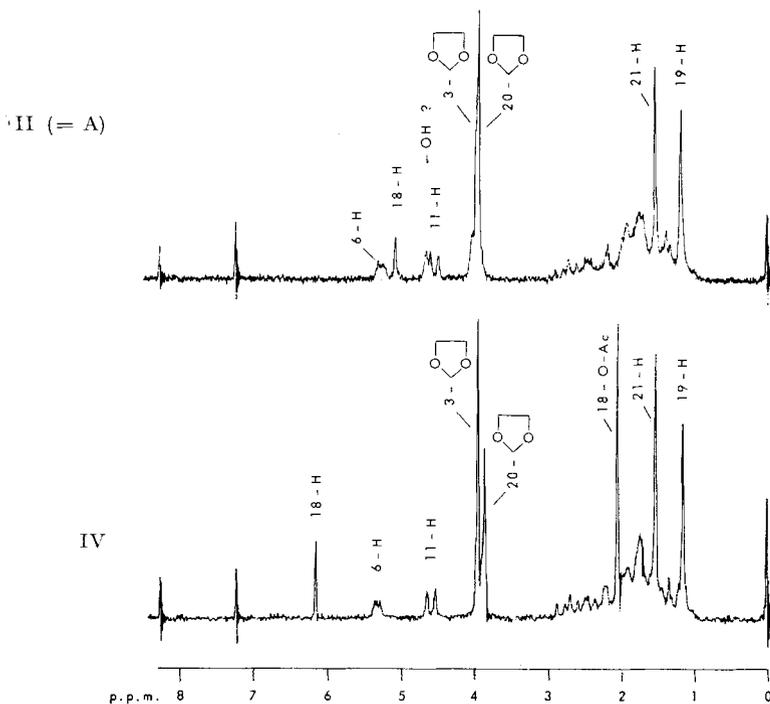


Fig. 1. Protonenresonanz-Spektren^{a)}

III (= A) = 3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-(18S)- Δ^5 -pregnen
 IV = 18-O-Acetylderivat von III

a) Sämtliche Verbindungen wurden in 0,1M Lösung in CDCl_3 aufgenommen. Die Frequenzangaben beziehen sich auf internes $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$, dessen Signal als Nullpunkt der ppm.-Skala angenommen ist. Die ppm.-Werte werden positiv gezählt mit abnehmender Feldstärke.

Zweifel am Vorliegen einer Stereoisomerie kamen auf, als sich zeigte, dass das Mengenverhältnis, in welchem die beiden Isomeren A und B entstehen, ausgesprochen temperaturabhängig ist. Aufgefallen waren ferner charakteristische Unterschiede in den Protonenresonanzspektren von A und B im Vergleich mit denjenigen ihrer Monoacetylderivate. Sie betrafen insbesondere die Region zwischen ca. 3,4–4,3 ppm., wo die Signale der Ketalwasserstoffatome auftreten. Der zusammengesetzte, hohe Gipfel bei 3,94 ppm. (vgl. Fig. 1) in A entspricht intensitätsmässig den 2×4 nahezu äquivalenten Protonen zweier Cycloäthylenketal-Reste, wie es Formel III verlangt, und der sich auch in dem hier nicht wiedergegebenen Spektrum des Ausgangsstoffs II vorfindet. In der Charakteristik des Acetylderivats IV von A finden sich die der 3- und der 20-Cycloäthylenketal-Gruppe zuzuschreibenden Resonanzen bei 3,92 und 3,84 ppm., was mit der angegebenen Struktur gut vereinbar ist. Abweichend von A (= III), erscheint im Protonenresonanzspektrum des Isomeren B (vgl. Fig. 2) neben einer scharfen Spitze bei 3,89 ppm., welche intensitätsmässig den 4 nahezu gleichartigen Protonen einer Cycloäthylenketal-Gruppe zugeordnet werden muss, bei etwas höherem Feld ein angedeutetes A_2B_2 -Aufspaltungsbild mit den beiden symmetrischen Hälften mit Zentrum bei 3,65 ppm. Im Spektrum des Acetylderivats VI von B manifestiert sich die Cycloäthylenketal-Gruppe wieder-

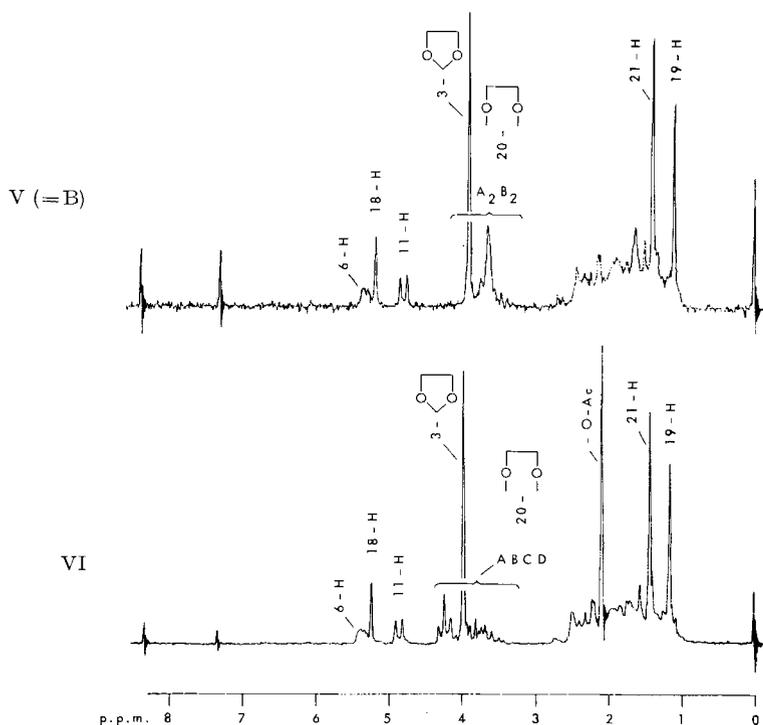


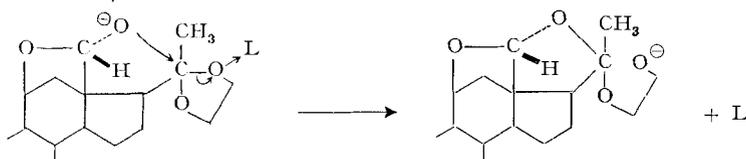
Fig. 2. Protonenresonanz-Spektren^{a)}

V (=B) = 3, 3-Äthylendioxy-11 β , 18; 18, 20-bisoxido-20-(2'-hydroxy-äthoxy)-(18R)- Δ^5 -pregnen
 VI = O-Acetylderivat von V

^{a)} s. Fussnote ^{a)} zu Fig. 1.

um in einem typischen Signal bei 3,94 ppm., anstelle der A_2B_2 -Aufspaltung tritt dagegen ein asymmetrisches, komplexes Multiplett¹³⁾ zwischen 3,40 und 4,30 ppm. auf, welches gesamthaft noch immer 4 Protonen repräsentiert. Diese Befunde zwingen zur Annahme, dass bei der Bildung von B eine zusätzliche strukturelle Veränderung der 20-Ketalgruppe eintritt. In Verbindung mit den oben erwähnten chemischen Tatsachen, ergibt sich daraus für das Isomere B *per exclusionem* die Glykolätherstruktur V, womit wie am Molekelmodell ersichtlich, auch die Konfiguration am Asymmetriezentrum C-18 von V und indirekt auch von III im angegebenen Sinne festgelegt ist. In Übereinstimmung mit der getroffenen Zuordnung beobachtet man für das Signal des 18-H in III nach Acetylierung der 18-Hemiacetalhydroxyl-Gruppe zu IV eine Verschiebung von 1,07 ppm. nach tieferem Feld¹⁴⁾, wogegen im Falle von V, bei welchem die nähere Umgebung des 18-H durch die Veresterung nicht verändert wird, dieses Proton auch im Acetylderivat VI praktisch an derselben Stelle erscheint.

Mit der Sicherstellung der Formel V für B war aber jetzt die Annahme nahelegend, dass dieses Isomere erst durch eine sekundäre Umwandlung aus A (= III) entsteht. In der Tat lässt sich die Bildung von V aus II bei Temperaturen von -20° und darunter vollkommen unterdrücken und direkt reines III in 85-proz. Ausbeute isolieren. Andererseits gelingt es ohne weiteres, das bei tiefer Temperatur erhaltene Dialkylaluminiumsalz von III durch blosses Stehenlassen der auf Raumtemperatur gebrachten Reaktionslösung in das Dialkylaluminiumsalz von V umzuwandeln. Wesentlich für diesen Vorgang ist offenbar die Komplexfähigkeit des Metallkations im Primärprodukt mit dem Ketalsauerstoff, dessen Bindung zum C-Atom 20 gelöst werden soll. Setzt man nämlich einer bei tiefer Temperatur aus II und Diisobutylaluminiumhydrid bereiteten Lösung des Dialkylaluminiumsalzes von III genügend Isopropanol zu, um das vorhandene Aluminium vollständig in Isopropylat überzuführen, so wird auch beim längeren Erwärmen des Reaktionsgemisches kein V gebildet¹⁵⁾. Mechanistisch kann man die durch eine LEWIS-Säure L (im vorliegenden Falle des Diisobutylaluminium-Ions) induzierte Umwandlung $III \rightarrow V$ unter Beteiligung des benachbarten 18-O-Anions wie folgt formulieren¹⁶⁾:



¹³⁾ Herr Dr. R. F. ZÜRCHER aus unseren physikalischen Laboratorien war so freundlich, diese Multiplettstruktur mit Hilfe von Mehrfachresonanz näher zu untersuchen. Die Experimente führten zum Schluss, dass es sich bei diesem Aufspaltungsbild um ein sog. ABCD-Spektrum handelt, für dessen Zustandekommen 4 ungleichwertige Äthylendioxy-Wasserstoffatome verantwortlich sind, und nicht, wie zuerst vermutet, um einen durch zusätzliche Kopplung mit benachbarten Protonen gestörten A_2B_2 -Typ.

¹⁴⁾ Vgl. L. M. JACKMAN, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, New York 1959, p. 55.

¹⁵⁾ Aluminiumtrioxide verhalten sich nur noch gegenüber stärksten Basen wie beispielsweise Hydrid-Anion als Säuren.

¹⁶⁾ Obwohl entsprechende kinetische Daten noch ausstehen, spricht viel dafür, dass es sich bei diesem Vorgang um einen *pseudo*-unimolekularen Prozess handelt.

Dass sich beim obigen Übergang auch ein anderer Elektronenpaar-Akzeptor beteiligen kann, beweist die Überführbarkeit des Cyclohemiacetals III in V nach dem Umsetzen mit einer äquivalenten Menge Methylmagnesiumjodid.

Die präparativ vorzügliche Herstellbarkeit des reinen Cyclohemiacetals III aus II mittels Diisobutylaluminiumhydrid bei tiefer Temperatur ermöglichte in der Folge eine Optimierung der Entketalisierungsbedingungen. Wie schon früher eingehend dargelegt⁶⁾, besteht die Hauptschwierigkeit bei diesem Schritt in der überaus leichten Epimerisierbarkeit der Seitenkette im Endprodukt VII. Verwendet man zur Hydrolyse wässrige Essigsäure, so tritt, wie sich gezeigt hat, als weitere Komplikation eine teilweise Veresterung zu VIII ein. Zur Vermeidung der letzteren versuchten wir daher anorganische Säuren, wobei zur Unterdrückung der Epimerisierung an C-17 die Basizität des Lösungsmittels so gewählt werden musste, dass eine Protonisierung von Ketalsauerstoff noch leicht möglich, eine solche der 20-Oxogruppe dagegen kompetitiv erschwert war. Diesen Anforderungen genügt in hohem Masse die Kombination 2N Perchlorsäure in 25-proz. wässrigem Tetrahydrofuran. Man erhält so reines 21-Desoxyaldosteron (VII)¹⁷⁾ aus III in einer Ausbeute von 85–90% d. Th.; die Totalausbeute bezogen auf I beträgt zwischen 60 und 65%.

Mit Hilfe von Diisobutylaluminiumhydrid gelang es ohne weiteres, auch das 17-Epimere von II, das Diketal XI, welches aus I bzw. II über das Diketon X zugänglich ist, in glatter Reaktion zum Cyclohemiacetal XII¹⁷⁾ zu reduzieren. Dieses gab bei der Hydrolyse mit 2N Perchlorsäure in 25-proz. wässrigem Tetrahydrofuran direkt reines 21-Desoxy-17-*iso*-aldosteron (XIII). Wie im Falle der 17-Normalverbindung VII, erhält man aus XIII mit Acetanhydrid in Pyridin quantitativ das entsprechende 18-O-Acetylderivat XIV.

Experimenteller Teil¹⁸⁾

(mitbearbeitet von E. BLÄTLER)

(18 \rightarrow 11 β)-Lacton der 3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (II): 1,933 g (18 \rightarrow 11 β)-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure (I)¹⁹⁾ wurden in 305 ml einer 0,002M-Lösung von *p*-Toluolsulfosäure-monohydrat in Äthylenglykol durch Erwärmen auf 85–90° gelöst und bei ca. 0,1 Torr im Verlaufe von 3 Std. 240 ml Äthylenglykol abdestilliert. Nach dem Erkalten unter Feuchtigkeitsausschluss goss man die erhaltene Kristallsuspension unter Nachspülen mit 40 ml 0,2N Natriumhydrogencarbonat und 100 ml Methylenchlorid in eine Mischung von 20 ml 0,5 N Natriumhydrogencarbonat, 100 g Eis und 80 ml Wasser und schüttelte unverzüglich gut um. Die untere Phase wurde alsdann abgetrennt und die wässrige Schicht noch weitere sechsmal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die Auszüge wurden der Reihe nach mit Wasser gewaschen und hierauf mit Natriumsulfat getrocknet. Die vom Trocknungsmittel abfiltrierte Lösung dampfte man zunächst auf ein Restvolumen von ca. 10 ml ein und verdrängte hierauf das restliche Methylenchlorid durch Abdestillieren von portionenweise zugesetztem Äther. Bei einem Endvolumen von ca. 20 ml kristallisierten 1,900 g (18 \rightarrow 11 β)-Lacton der 3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (II) in farblosen Plätt-

¹⁷⁾ Die Konfiguration in Stellung 18 ist bei diesem Halbacetal einstweilen noch ungeklärt.

¹⁸⁾ Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Instrumenten, Mod. 21 und 121, mit NaCl-Prisma, die Protonenresonanz (PMR.)-Spektren mit einem VARIAN-Spektrographen, Mod. V-4302, bei einer Frequenz von 60 Megahertz aufgenommen.

¹⁹⁾ 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).

chen vom Smp. 235,5–237° aus. Das in CH_2Cl_2 aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum des so gewonnenen II war mit demjenigen des früher beschriebenen racemischen Diketals II⁸⁾ identisch.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,59 H 7,93%

3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-(18S)- Δ^5 -pregnen (III) und 3,3-Äthylendioxy-11 β ,18; 18,20-bisoxido-20-(2'-hydroxy-äthoxy)-(18R)- Δ^5 -pregnen (V): 215,2 mg (18 \rightarrow 11 β)-Lacton der 3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (II) wurden in reiner Stickstoffatmosphäre in 15 ml trockenem Toluol suspendiert und unter Rühren bei strengem Feuchtigkeitsschluss innerhalb von 15 Min. 10 ml 0,1M-Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugegeben. Die entstandene klare Lösung rührte man nach beendeter Zugabe noch 15 Min. bei gewöhnlicher Temperatur, zerlegte hierauf den aluminiumorganischen Komplex unter Aussenkühlung (Eis-Wasser-Gemisch) durch 15 Min. langes Schütteln mit 0,2 ml Wasser und 0,5 g Kieselgur und filtrierte die Toluollösung nach dem Trocknen mit 2 g Natriumsulfat durch eine Glassinternutsche. Das blanke Filtrat wurde bei ca. 1 Torr eingedampft, der amorphe Rückstand in Tetrahydrofuran und Äther aufgenommen und die Lösung zur Entfernung des zurückgebliebenen Toluols erneut im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt kristallisierte aus Äther. Man erhielt als Spitzenfraktion 105,2 mg reines 3,3; 20,20-Bisäthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-(18S)- Δ^5 -pregnen (III) in farblosen Plättchen vom Smp. 180–182,5°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : 2,90 μ (O–H \cdots O); 9,05, 9,24, 9,52 und 9,80 μ (Ketal (C–O–C)). PMR.-Spektrum s. Fig. 1.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,52 H 8,40%

Der Mutterlaugenrückstand (100,9 mg) wurde in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 40 Blätter trockenes WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format 18,5 \times 45 cm; mit Chloroform und Methanol vorgewaschen) aufgetragen und mit Hilfe des Lösungsmittelsystems A nach BUSH²⁰⁾ bei 38° chromatographiert. Aus dem bis unten gelaufenen Chromatogramm eluierte man die auf Probestreifen mittels Glykolsäure²¹⁾ und UV.-Kopie lokalisierten Zonen vom Rf-Wert 0,16–0,28 und 0,30–0,44, jede für sich, mit 20-proz. und 50-proz. wässrigem sowie 100-proz. Tetrahydrofuran und dampfte die Auszüge im Vakuum ein. Der auf grosser Oberfläche verteilte, trockene Rückstand der unteren Zone wurde mit insgesamt 25 ml Benzol ausgezogen, der gesammelte Extrakt im Vakuum stark eingeeengt, durch 25 mg Aktivkohle filtriert und hierauf der Rest des Lösungsmittels entfernt. Der Rückstand lieferte aus Tetrahydrofuran-Äther noch 16,45 mg des als Hauptprodukt erhaltenen 3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-(18S)- Δ^5 -pregnens (III) vom Smp. 180–182,5°. Aus dem Rückstand der oberen Zone gewann man völlig analog durch Eluieren mit Benzol, Entfärben des Extrakts an Aktivkohle, Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren des Rückstandes aus Tetrahydrofuran-Äther 24,30 mg 3,3-Äthylendioxy-11 β ,18; 18,20-bisoxido-20-(2'-hydroxy-äthoxy)-(18R)- Δ^5 -pregnen (V), welches zunächst in einer metastabilen Form in der Gestalt feiner Nadelchen vom Smp. 124,5–129° erhalten wurde. Nachmaliges Umkristallisieren aus Äther, unter Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsvermittler, lieferte die stabilere Modifikation vom Smp. 172–175°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : 2,77 μ (OH); 9,14, 9,37, 9,62 und 9,75 μ (Ketal (C–O–C)). PMR.-Spektrum s. Fig. 2.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,38 H 8,47%

Reduktion von II zu III bei tiefer Temperatur: Zu einer in trockener Stickstoffatmosphäre vorgelegten, auf –20 bis –23° abgekühlten Suspension von 1,076 g II in 112,5 ml wasserfreiem Toluol tropfte man innerhalb von 15 Min. unter Rühren 12,5 ml 1M-Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid. Nach weiteren $1\frac{3}{4}$ Std. wurde der Ansatz bei –20° bis –23° mit 25 ml 2M Isopropanol in Toluol versetzt, dann bei 0–3° zuerst während 15 Min. mit 2,5 ml Wasser geschüttelt und die anschliessend mit 2,5 g Kieselgur und 5 g Natriumsulfat verrührte Lösung unter Nachspülen mit Tetrahydrofuran durch eine Glassinternutsche filtriert. Eindampfen des Filtrats und Umkristallisieren des farblosen Rückstands aus Äther gab 870 mg III in farblosen Nadelchen vom Smp. 183–187°. Aus der eingeeengten Mutterlauge schied sich noch weitere 41 mg etwas weniger reine Kristalle von III vom Smp. 179–186° ab.

²⁰⁾ I. E. BUSH, *Biochem. J.* 50, 370 (1952).

²¹⁾ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* 40, 1438 (1957), Anm. 27.

Umwandlung von in situ gebildetem III in V: Zu einer nach den Angaben des vorigen Abschnitts aus 431 mg II in 40 ml Toluol durch Einwirkung von 5 ml 1M-Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei -20 bis -23° erhaltenen Lösung des Aluminiumkomplexes von III gab man zur Zerstörung des überschüssigen Hydrids 5 ml 0,5 M Essigsäure-äthylester in Toluol, entfernte dann das Kältebad und rührte den Ansatz weitere 22 Std. bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit kühlte man das Reaktionsgut auf $0-3^\circ$ ab und tropfte innerhalb von 15 Min. 7,5 ml 2 M Isopropanol in Toluol zu. Die Lösung wurde hierauf mit 40 ml Toluol und 20 ml Äther verdünnt, eiskalt mit 2 M Kaliumnatriumtartrat und mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei Raumtemperatur eingedampft. Der Rückstand wurde aus Tetrahydrofuran-Äther fraktioniert kristallisiert. Als Spitzenfraktion wurden so 137 mg farblose, ver wachsene Nadelchen von reinem 3,3-Äthylendioxy-11 β ,18; 18,20-bisoxido-20-(2'-hydroxy-äthoxy)-(18R)- Δ^5 -pregnen (V) erhalten. Aus der Mutterlauge konnten papierchromatographisch, wie im 2. Abschnitt des Versuchsteils eingehend beschrieben, noch weitere 105 mg reines V isoliert werden.

Umwandlung von III in V mittels Methylmagnesiumjodid: Einer in trockener Stickstoffatmosphäre vorgelegten Lösung von 21,7 mg 3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-(18S)- Δ^5 -pregnen (III) in 2 ml wasserfreiem Benzol setzte man 0,5 ml einer ca. 1M jodfreien ätherischen Methylmagnesiumjodid-Lösung zu und liess den Ansatz gut verschlossen 48 Std. bei Raumtemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wurde alsdann mit Benzol und Äther verdünnt, eiskalt mit 2 M Kaliumnatriumtartrat und Wasser ausgeschüttelt, die obere Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Wie die vergleichende papierchromatographische Untersuchung unter Benützung der Lösungsmittelsysteme Bush A²⁰)²²) bei 38° und Formamid/Cyclohexan-Benzol-(4:1) zeigte, enthielt der Rückstand neben viel unverändertem Ausgangsmaterial ca. 20% 3,3-Äthylendioxy-11 β ,18; 18,20-bisoxido-20-(2'-hydroxy-äthoxy)-(18R)- Δ^5 -pregnen (V).

Blockierung der Umwandlung von in situ hergestelltem III in V durch Zusatz von Isopropanol zum Reduktionsgemisch: 43,1 mg II wurden in 4 ml wasserfreiem Toluol bei -20 bis -23° mit 1 ml 0,5 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol während 2 Std. reduziert. Der so erhaltenen Lösung des Aluminiumkomplexes von III setzte man, ebenfalls bei -20 bis -23° , 1 ml 2 M Isopropanol in Toluol zu und rührte noch $1\frac{1}{3}$ Std. bei dieser Temperatur. Hierauf wurde die Kühlung entfernt und das Gemisch 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte sinngemäss nach den im 2. Abschnitt des Versuchsteils (s. oben) gemachten Angaben. Das Rohprodukt bestand, wie die papierchromatographische Analyse unter Verwendung der Lösungsmittelsysteme Bush A²⁰)²²) bei 38° und Formamid/Cyclohexan-Benzol (4:1) zeigte, aus nahezu reinem III; 3,3-Äthylendioxy-11 β ,18; 18,20-bisoxido-20-(2'-hydroxy-äthoxy)-(18R)- Δ^5 -pregnen (V) war höchstens in Spuren vorhanden.

Acetylierung von III zu IV und Rückverseifung von IV zu III: Eine Lösung von 27,1 mg 3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-(18S)- Δ^5 -pregnen (III) in 0,5 ml wasserfreiem Pyridin wurde mit 0,7 ml Acetanhydrid versetzt und eingeschmolzen 88 Std. auf 40° erwärmt. Man dampfte die Lösung hierauf bei ca. 1 Torr ein, befreite den Rückstand von zurückgehaltenen flüchtigen Anteilen durch Abdampfen von Dioxan im Vakuum und reinigte das in 10 ml Hexan-Benzol (9:1) gelöste rohe Acetylierungsprodukt durch Chromatographie an 2,5 g neutralem Aluminiumoxid der Aktivität IV. Mit Hexan-Benzol (6:4) und Hexan-Benzol (5:5) wurden insgesamt 18,3 mg Substanz abgelöst, woraus durch Umkristallisieren aus Isopropyläther-Petroläther 11,8 mg farblose Quader des reinen 18-O-Acetylderivats IV von III vom Smp. $162,5-166^\circ$ gewonnen wurden. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 : Hydroxylbereich leer; $5,76 \mu$ (Acetat-(C=O)); $8,12 \mu$ (Acetat-(C-O-C)); $9,02, 9,14, 9,40$ und $9,63 \mu$ (Ketal-(C-O-C)). PMR.-Spektrum s. Fig. 1. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (474,57) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,03 H 8,32%

0,24 mg IV wurden 24 Std. mit 0,10 ml 0,1N Kaliumcarbonat in 80-proz. wässrigem Methanol bei 25° verseift. Man zerstörte dann das überschüssige Carbonat durch Zugabe von etwas Trocken eis, dampfte die Lösung bei ca. 1 Torr zur Trockene ein und zog den Rückstand mit insgesamt 1,25 ml Benzol aus. Der durch eine Wattesäule filtrierte Extrakt wurde im Vakuum vom Benzol

²²) Wegen der Hydrolyseempfindlichkeit des Materials wurde auf die übliche Voräquilibration in der Dampfphase verzichtet und dafür das Papier vor dem Auftragen der Substanz mit der unteren Phase getränkt.

befreit und der Rückstand papierchromatographisch in den Lösungsmittelsystemen BUSH A²⁰)²²) bei 38° und Formamid/Cyclohexan-Benzol-(4:1) untersucht. Er bestand, wie der Vergleich mit authentischem III zeigte, zu über 80% aus III.

Acetylierung von V zu VI und Rückverseifung von VI zu V: 11,0 mg 3,3-Äthylendioxy-11 β ,18; 18,20-bisoxido-20-(2'-hydroxy-äthoxy)-(18R)- Δ^5 -pregnen (V) wurden in 0,20 ml Pyridin mit 0,24 Acetanhydrid 2 Std. bei 25° acetyliert. Hierauf dampfte man das Reaktionsgemisch bei ca. 1 Torr ein, befreite den Rückstand von zurückgehaltenen flüchtigen Anteilen durch wiederholtes Aufnehmen in Dioxan (total 10 ml) und jeweiliges Eindampfen bei Raumtemperatur und entfernte schliesslich zurückgebliebenes Dioxan mit Äther. Der lösungsmittelfreie Rückstand kristallisierte aus wenig Isopropyläther-Petroläther in farblosen, zentrisch verwachsenen Prismen, welche bei 122–126° schmolzen. Nach einmaligem Umkristallisieren aus denselben Lösungsmitteln lag der Smp. bei 124–126°. Die Ausbeute an reinem O-Acetylderivat VI von V betrug 11,3 mg. IR.-Absorption in CH₂Cl₂: Hydroxybereich leer; 5,74 μ (Acetat-(C=O)); 8,14 μ (Acetat-(C-O-C)); 9,12 und 9,38 μ (Ketal-(C-O-C)). PMR.-Spektrum s. Fig. 2.

C₂₇H₃₈O₇ (474,57) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,04 H 8,27%

0,24 mg VI wurde 10 Min. mit 0,10 ml 0,1N Kaliumcarbonat in 80-proz. wässrigem Methanol bei 25° verseift. Die Aufarbeitung erfolgte genau wie im vorherigen Abschnitt für die Entacetylierung des O-Acetylderivats IV beschrieben. Aufgrund der papierchromatographischen Analyse in den Lösungsmittelsystemen BUSH A²⁰)²²) bei 38° und Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:4) enthielt das Rohprodukt mindestens 75% an freier Hydroxyverbindung V.

3,20-Dioxo-11 β ,18-oxido-18-hydroxy- Δ^4 -pregnen (VII) (21-Desoxyaldosteron) und 18-O-Acetyl-derivat VIII: – a) *Aus III mit 67-proz. Essigsäure*: Eine Lösung von 102 mg 3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-(18S)- Δ^5 -pregnen (III) in 6,25 ml 67-proz. wässriger Essigsäure wurde in Stickstoffatmosphäre 15 Min. auf 95–100° erwärmt. Das Reaktionsgut wurde hierauf abgekühlt, im Hochvakuum eingedampft und von der restlichen Essigsäure durch Abdestillieren von insgesamt 15 ml Toluol befreit. Das so erhaltene Rohprodukt löste man in 2,5 ml Benzol, filtrierte die Lösung durch eine Säule von 50 mg Aktivkohle und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Durch Kristallisation des Rohprodukts aus Äther wurden als Spitzenfraktion 43,3 mg reines 3,20-Dioxo-11 β ,18-oxido-18-hydroxy- Δ^4 -pregnen⁷) (VII) in farblosen Plättchen vom Smp. 162–165° gewonnen. Das in CH₂Cl₂ aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum stimmte in jeder Hinsicht mit demjenigen des früher beschriebenen Racemats von VII⁶) überein.

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

b) *Aus V mit 67-proz. Essigsäure*: 10,8 mg V wurden, wie im Absatz a) beschrieben, durch Erwärmen mit 1 ml 67-proz. Essigsäure hydrolysiert. Die Aufarbeitung lieferte 4,8 mg reines VII vom Smp. 163–165°, welches nach Mischprobe und IR.-Absorptionsspektrum mit dem nach Absatz a) erhaltenen Präparat identisch war.

c) *Aus IV mit 90-proz. Essigsäure*: 0,24 mg amorphes IV wurde mit 0,10 ml 90-proz. Essigsäure in Stickstoffatmosphäre 5 Min. auf 95–100° erwärmt, die Lösung sodann bei ca. 1 Torr eingedampft, zurückgehaltene Essigsäure durch Abdampfen von insgesamt 2 ml Toluol entfernt und der Rückstand in den Systemen Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:4) und BUSH B₃²⁰) bei 38° untersucht. Durch direkten Vergleich mit reinem VII und authentischem VIII (s. unten) liess sich im Hydrolyseprodukt als Hauptkomponente VII und unter den Nebenprodukten des 18-O-Acetylderivat VIII nachweisen.

d) *Aus VI mit 90-proz. Essigsäure*: 0,24 mg VI wurde, wie im Absatz c) beschrieben, mit 90-proz. Essigsäure entketalisiert und das Rohprodukt wiederum in den dort genannten Systemen papierchromatographisch untersucht. Zur Hauptsache war auch hier VII entstanden, neben wenig 18-O-Acetylderivat VIII und geringen Mengen nicht identifizierter Begleitstoffe.

e) *Aus III mit Perchlorsäure in wässrigem Tetrahydrofuran*: Eine Lösung von 108,2 mg 3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-(18S)- Δ^5 -pregnen (III) in 1,25 ml Tetrahydrofuran wurde bei 20° mit 3,75 ml 2,66M wässriger Perchlorsäure versetzt und 5 Min. stehen gelassen. Dann tropfte man innerhalb von 10 Min. 7,5 ml Wasser zu und schüttelte alsdann das mit weiteren 2,5 ml Wasser verdünnte Reaktionsgemisch mit Benzol-Äther-(2:1) aus. Der vereinigte Auszug wurde mit 0,5N Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Zur Entfärbung filtrierte man die auf etwa 1,5 ml konzentrierte Lösung durch eine unter Benzol bereitete Säule von 50 mg Aktivkohle, dampfte

das Filtrat bei Raumtemperatur ein und nahm den Rückstand in wenig Äther auf. Es schieden sich beim Stehen 71,6 mg reines VII in farblosen Drusen vom Smp. 162–164° ab. Aus der Mutterlauge konnten durch Konzentrieren noch weitere 6,2 mg fast ebenso reine Kristalle vom Smp. 161–164° gewonnen werden.

18-O-Acetylderivat VIII: 64,0 mg VII in 1,5 ml wasserfreiem Pyridin liess man mit 1,8 ml Acetanhydrid 63 Std. bei 25° reagieren. Die Lösung wurde alsdann bei ca. 1 Torr eingedampft und von zurückgebliebenen flüchtigen Anteilen durch Abdampfen von insgesamt 7,5 ml Toluol bei Raumtemperatur befreit. Das beige gefärbte Rohprodukt kristallisierte aus Tetrahydrofuran-haltigem Äther. Es wurden 64,6 mg gelbstichige Nadelchen vom Smp. 191–198° und beim Einengen der Mutterlauge weitere 3,0 mg vom Smp. 188–196° gewonnen. Durch Lösen der Spitzenfraktion in 2,5 ml Benzol, Filtrieren der Lösung durch eine unter Benzol bereitete Säule von 50 mg Aktivkohle, Eindampfen des Filtrats im Vakuum und Umkristallisieren des Rückstandes aus Tetrahydrofuran-Äther wurden 58,4 mg farblose, glänzende, viereckige Plättchen von reinem VIII vom Smp. 192–198° erhalten, nebst 4,4 mg einer fast ebenso reinen zweiten Fraktion. IR.-Absorption in CH₂Cl₂: (O–H)-Bereich leer; 5,73 μ (Acetat-(C=O)); 5,86 μ (isol. Keton-(C=O)); 5,99 μ (konj. Keton-(C=O)); 6,19 μ (konj. (C=C)); 8,18 μ (Acetat-(C–O–C)).

C₂₃H₃₀O₅ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82 O 20,70% Gef. C 71,41 H 7,83 O 21,07%

(18 → 11 β)-Lacton der 3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-A⁴-17-iso-pregnen-18-säure (X): 967,5 mg (18 → 11 β)-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo-A⁵-pregnen-18-säure (I)¹⁹ über-goss man mit 1250 ml einer ca. 60° warmen, separat bearbeiteten 0,01M Lösung von *p*-Toluol-sulfosäure-monohydrat in Benzol, setzte 1,25 ml Wasser zu und erwärmte das Ganze 48 Std. unter Rühren in einem Bad von 80–85°. Der auf Raumtemperatur abgekühlten Lösung wurde die Säure mit Natriumhydrogencarbonat entzogen. Die organische Phase wurde nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Es blieben 920 mg eines beigen Schaums zurück. Er wurde in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 2 × 150 Blättern WHATMAN-Papier Nr. 1 (Format 18,5 × 45 cm) nach der Blockmethode im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:2) aufgetrennt. Nach dem Antrocknen der Blätter im belüfteten Abzug lokalisierte man die dem Hauptbestandteil entsprechende UV.-absorbierende Zone vom Rf-Wert 0,60–0,75 auf dem Fluoreszenzschirm, schnitt sie aus und eluierte die in kleine Fetzen zerrissene Papiermasse mit insgesamt 1500 ml 20-proz. und 600 ml 40-proz. wässrigem Tetrahydrofuran. Der gesammelte Extrakt wurde im Vakuum bis auf ca. 20 ml eingeengt und das Konzentrat mit Benzol erschöpfend ausgezogen. Man vereinigte die mit wenig Wasser gewaschenen Benzolauszüge, trocknete sie mit Natriumsulfat, konzentrierte im Vakuum auf ein Volumen von 25 ml und filtrierte die Lösung durch eine unter Benzol bereitete Säule von 250 mg Aktivkohle. Durch Eindampfen des Filtrats im Vakuum und Umkristallisieren des festen Rückstandes aus Tetrahydrofuran-haltigem Äther wurden 400 mg reines (18 → 11 β)-Lacton der 3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-A⁴-17-iso-pregnen-18-säure (X) vom Smp. 173–174° erhalten. Das in CH₂Cl₂ aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum stimmte mit der früher an racemischem X²³) beobachteten Charakteristik vollkommen überein.

C₂₁H₂₆O₄ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,83 H 7,68%

(18 → 11 β)-Lacton der 3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy-A⁵-17-iso-pregnen-18-säure (XI): Eine unter Feuchtigkeitsausschluss bereitete Suspension von 342,5 mg (18 → 11 β)-Lacton der 3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-A⁴-17-iso-pregnen-18-säure (X) in 50 ml 0,002M Lösung von *p*-Toluol-sulfosäure-monohydrat in wasserfreiem Äthylenglykol erwärmte man in einem Bad von 80° zunächst 15 Min. unter Rühren und destillierte alsdann im Verlaufe von 1 $\frac{1}{2}$ Std. bei ca. 0,1 Torr 30 ml Äthylenglykol ab. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit 5 ml 0,5N Natriumhydrogencarbonat alkaliniert und die mit eiskaltem Wasser verdünnte Lösung mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Waschen des Auszugs mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen lieferte ein nahezu farbloses Rohprodukt, welches aus Äther kristallisierte. Es wurden als erste Fraktion 351 mg farblose Lamellen vom Smp. 190,5–196° erhalten und aus der eingengten Mutterlauge noch weitere 41,5 mg Kristalle vom gleichen Habitus, welche bei 189,5–196° schmolzen. Durch Behandeln einer in Benzol gelösten Probe des so gewonnenen (18 → 11 β)-

²³) J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv. 40*, 2291 (1957).

Lactons der 3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -17-*iso*-pregnen-18-säure (XI) mit Aktivkohle und anschließendes Umkristallisieren aus Äther, unter Verwendung von Methylenchlorid und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, erhielt man ein analysenreines Präparat vom Smp. 192,5–196°. IR.-Absorption in CH₂Cl₂: 5,66 μ (γ -Lacton-(C=O)); 9,08, 9,18, 9,50 und 9,61 μ (Ketal-(C–O–C)).

C₂₆H₃₄O₆ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,73 H 8,03%

3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy- Δ^5 -17-*iso*-pregnen (XII): Zu einer in trockener Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung von 21,25 mg (18 \rightarrow 11 β)-Lacton der 3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -17-*iso*-pregnen-18-säure (XI) in 2,5 ml wasserfreiem Toluol wurde unter Rühren bei –20° innerhalb von 10 Min. 0,5 ml 0,5M Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Nachdem man noch 20 Min. bei –20° gerührt hatte, setzte man dem Reaktionsgemisch 0,5 ml 2M Isopropanol in Toluol zu, zerlegte den Aluminiumkomplex alsdann bei 0–3° durch anhaltendes Schütteln mit 0,05 ml Wasser, gab schliesslich 1 ml Essigsäure-äthylester, 50 mg Kieselgur und 100 mg Natriumsulfat zu und filtrierte unter Nachspülen mit insgesamt 8 ml Toluol-Essigsäure-äthylester-(4:1) von den festen Anteilen ab. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Man erhielt so 21,5 mg XII in der Form eines farblosen Glases, welches sich papierchromatographisch in den Lösungsmittelsystemen Formamid/Cyclohexan bei 38° und Bush A²⁰)²²) bei 38° als vollkommen einheitlich erwies, jedoch nicht zur Kristallisation zu bringen war. Das in CH₂Cl₂ aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum des Präparats zeigte keine Lacton-(C=O)-Bande mehr.

3,20-Dioxo-11 β ,18-oxido-18-hydroxy- Δ^4 -17-*iso*-pregnen (XIII) und 18-O-Acetylderivat XIV: Eine Lösung von 21 mg amorphem 3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy- Δ^5 -17-*iso*-pregnen (XII) in 1,25 ml Tetrahydrofuran wurde bei 20° mit 3,75 ml 2,66M wässriger Perchlorsäure versetzt. Nach 10 Min. Stehen verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 7,5 ml Wasser, zog das Hydrolyseprodukt mit Benzol-Äther-(1:2) aus, wusch den Extrakt mit 0,5N Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Das in benzolischer Lösung an Aktivkohle entfärbte Rohprodukt wurde aus Tetrahydrofuran-Äther umkristallisiert; man gewann so 12,0 mg reines 3,20-Dioxo-11 β ,18-oxido-18-hydroxy- Δ^4 -17-*iso*-pregnen (XIII) in farblosen kleinen Blöcken vom Smp. 196–199,5°. Das in CH₂Cl₂ aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum der Substanz stimmte völlig mit demjenigen des bereits früher beschriebenen, racemischen XIII⁶⁾ überein.

C₂₁H₂₈O₄ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 72,97 H 8,41%

18-O-Acetylderivat XIV: Einer Lösung von 68,9 mg XIII in 0,825 ml wasserfreiem Pyridin wurde 0,975 ml Acetanhydrid zugesetzt und das Ganze 24 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss aufbewahrt. Eindampfen bei ca. 1 Torr, unter mehrfachem Zusetzen von abs. Toluol, und Umkristallisieren des Rohprodukts aus Tetrahydrofuran-Äther lieferte 70,8 mg farblose Drusen vom Smp. 156–158°. Zum Schluss wurde die Substanz in benzolischer Lösung durch eine Säule von 50 mg Aktivkohle filtrierte, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand erneut aus Tetrahydrofuran-Äther umkristallisiert. Beim Stehen schied sich 61,1 mg farblose, vierkantige Säulen von analysenreinem XIV ab. IR.-Absorption in CH₂Cl₂: (O–H)-Bereich leer; 5,74 μ (Acetat-(C=O)); 5,85 μ (isol. Keton-(C=O)); 5,99 μ (konj. Keton-(C=O)); 6,18 μ (konj. (C=C)); 8,14 μ (Acetat-(C–O–C)).

C₂₃H₃₀O₅ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,64 H 7,86%

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

SUMMARY

A new and efficient method for the conversion of γ -lactones into the corresponding cyclohemiacetal analogs is exemplified by the specific reduction of the stereoidal lactones II and XI by means of diisobutyl aluminium hydride. The cyclohemiacetal diketals III and XII thus obtained are readily hydrolyzed with perchloric acid in aqueous tetrahydrofuran to give the parent diketones VII (21-desoxy-

aldosterone) and XIII (21-desoxy-17-*iso*-aldosterone), both of which have been accessible as yet only with difficulty.

The primary reduction product III, although it is produced almost exclusively from II by the action of diisobutyl aluminium hydride in toluene solution at -20° , undergoes a rather unexpected intramolecular change when the reaction mixture is allowed to stand at room temperature, resulting in the formation of the glycol ether V. Some mechanistic features of this secondary transformation are briefly discussed.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

314. Aktivierung der Propionyl-CoA-Carboxylase^{1) 2)}

Kurze Mitteilung

von Halina Y. Neujahr³⁾ und S. P. Mistry⁴⁾

Herrn Prof. F. LEUTHARDT zum 60. Geburtstag gewidmet

(12. VII. 63)

Propionyl-CoA-Carboxylase wurde von OCHOA *et al.*^{5) 6)} aus Schweineleber-Homogenaten und von LANE *et al.*^{7) 8)} aus Kalbsleber-Mitochondrien isoliert. Das Enzym katalysiert die reversible Carboxylierung von Propionyl-CoA zu Methylmalonyl-CoA⁹⁾. Das kristallisierte Enzym enthält Biotin⁶⁾.

Bei unseren Untersuchungen über die Rolle des Biotins im Intermediärstoffwechsel fanden wir, dass die Aktivität des Enzyms aus Rattenleber-Mitochondrien um ein Vielfaches durch *in vitro* Zugabe einer überstehenden Fraktion (S3) aus Leber, der an sich keine enzymatische Aktivität zukommt, gesteigert werden konnte. Ausserdem fanden wir Propionyl-CoA-Carboxylase auch im Gesamtüberstehenden aus Leber. Dieses Enzym konnte jedoch nicht durch die S3-Fraktion aktiviert werden. Die mögliche Anwesenheit von Biotin in der S3-Fraktion wurde durch

¹⁾ Ein vorläufiger Bericht wurde an der 46. Jahresversammlung der Federation of American Societies for Experimental Biology mitgeteilt. H. Y. NEUJAHN & S. P. MISTRY, Federation Proc. 27, 239 (1962).

²⁾ Die Untersuchungen wurden durch Beiträge der U.S. NATIONAL SCIENCE FOUNDATION und des U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE unterstützt.

³⁾ Gegenwärtige Adresse: Division of Food Chemistry, Royal Institute of Technology, Stockholm 70, Sweden.

⁴⁾ Spezial-Stipendiat des U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE, NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND METABOLIC DISEASES.

⁵⁾ Y. KAZIRO, E. LEONE & S. OCHOA, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 46, 1319 (1960).

⁶⁾ Y. KAZIRO, S. OCHOA, R. C. WARNER & JO-YEN CHEN, J. biol. Chemistry 236, 1917 (1961).

⁷⁾ D. R. HALENZ & M. D. LANE, J. biol. Chemistry 235, 878 (1960).

⁸⁾ M. D. LANE, D. R. HALENZ, D. P. KOSOW & C. S. HEGRE, J. biol. Chemistry 235, 3082 (1960).

⁹⁾ A. TIETZ & S. OCHOA, J. biol. Chemistry 234, 1394 (1959).