

**264. Synthese Aldosteron-ähnlicher Corticosteroide.
Racemisches 11-Dehydroaldosteron
(*rac.*-18-Oxo-11-dehydrocorticosteron)¹⁾**

Über Steroide, 223. Mitteilung²⁾

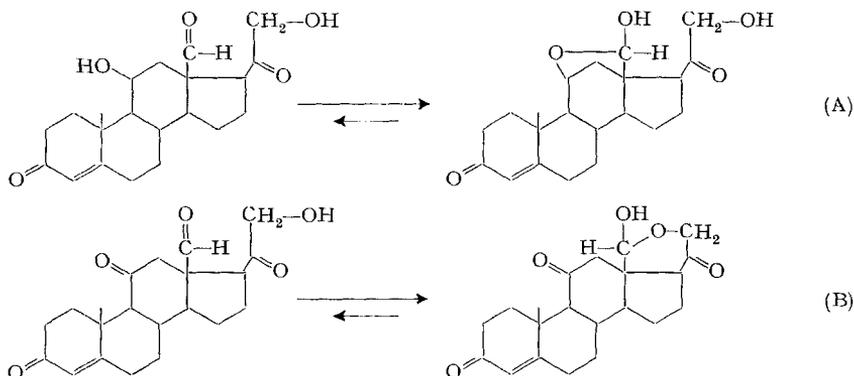
von **J. Schmidlin**

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazetika der *CIBA-GEIGY AG*, Basel, Schweiz

(18. IX. 71)

Summary. Racemic 11-dehydroaldosterone (*rac.*-18-oxo-11-dehydrocorticosterone) is prepared starting from the 3,3;20,20-bisethylene acetal of the racemic 3,20-dioxo-11 β ,21-dihydroxy- Δ^5 -pregnene-18-oic acid-(18 \rightarrow 11 β)-lactone, an intermediate obtained previously in the first total synthesis of aldosterone. A cyclic 18(21)-hemiacetal structure is deduced for the new corticosteroid from spectroscopic and chemical evidence.

Neueren Befunden zufolge dürfte die dem Aldosteron (A) entsprechende 11-Dehydroverbindung (B) im menschlichen und tierischen Corticosteroid-Metabolismus von Bedeutung sein³⁾. Wir haben uns schon vor längerer Zeit für die künstliche Herstellung dieser Substanz interessiert und berichten im folgenden über einen Zugangsweg, der im Anschluss an frühere Arbeiten auf dem Gebiet der Totalsynthese 18-oxygener Steroide [3] erstmals zu racemischem 11-Dehydroaldosteron (*rac.*-18-Oxo-11-dehydrocorticosteron) (B = VIII) geführt hat⁴⁾⁵⁾.



¹⁾ XXVII. Mitt. über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XXVI. Mitt. s. [1].

²⁾ 222. Mitteilung vgl. [2].

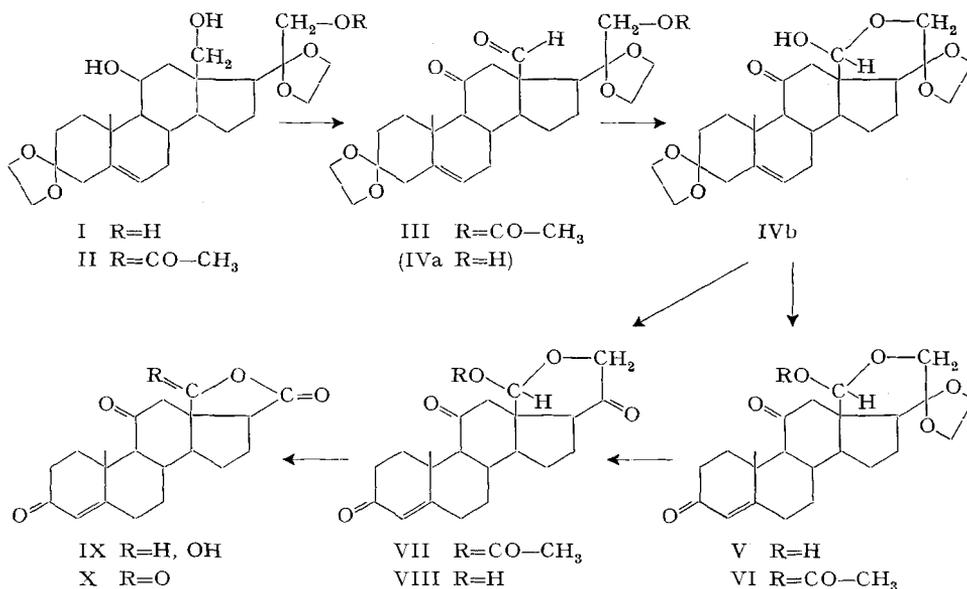
³⁾ Private Mitteilung von Dr. *St. Ulick*, Veterans Administration Hospital, New York.

⁴⁾ Über die in der Zwischenzeit durchgeführte teilsynthetische Herstellung des «natürlichen», rechtsdrehenden Enantiomeren nach einem vereinfachten Verfahren wird später berichtet werden.

⁵⁾ Entsprechend den zu Beginn dieser Untersuchungen verfügbaren Mitteln basiert die strukturelle Zuordnung der nachstehend beschriebenen tautomeren Verbindungen auf IR.-Absorptionsmessungen; eine ausführliche Diskussion der Tautomerie- und Stereoisomerie-Verhältnisse auf Grund von Protonenresonanz-Untersuchungen folgt, vgl. ⁴⁾.

Zur Bereitung von VIII⁶⁾ gingen wir vom früher beschriebenen racemischen Triol-diacetal I [5] aus, das für eine gezielte Dehydrierung der beiden Hydroxygruppen in 11 β - und 18-Stellung zunächst selektiv in der Seitenkette verestert werden musste. Durch kurzfristige Einwirkung von Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin bei 0° wurde die gewünschte 21-Monoacetylverbindung II als Hauptprodukt erhalten⁷⁾. Als brauchbares Oxydationsmittel für die geplante gleichzeitige Dehydrierung von II in Stellung 11 und 18 erwies sich Chrom(VI)-oxid in wasserhaltigem Pyridin. Damit liess sich das 11 β ,18-Diol II über die dünn-schichtchromatographisch nachweisbare, jedoch hier nicht isolierte 11-Oxo-18-hydroxy-Verbindung in weitgehend einheitlich verlaufender Reaktion in das 11,18-Dioxoderivat III⁸⁾ überführen.

Für den nächsten Schritt, die Freisetzung der geschützten Sauerstoff-Funktionen von III, schien es zweckmässig, zunächst die 21-Estergruppe zu verseifen⁹⁾. Bei der



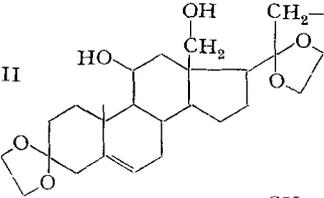
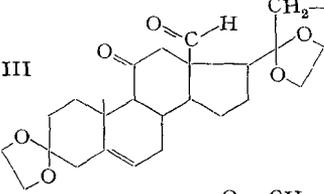
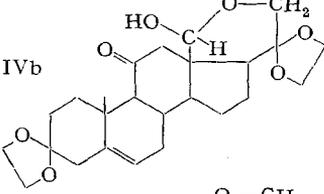
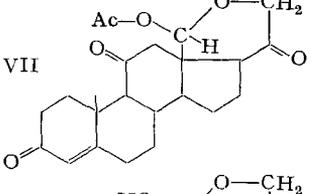
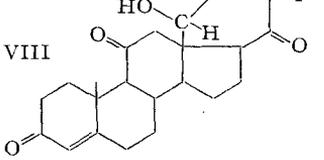
⁶⁾ Es sei darauf hingewiesen, dass die gewünschte 11-Dehydroverbindung B = VIII nicht «direkt» aus Aldosteron (A), unter vorübergehendem Schutz der 21-Hydroxygruppe, hergestellt werden kann. Wie schon früher gezeigt worden ist [4], entsteht bei der Dehydrierung von 21-O-Acetylaldosteron mit Chrom(VI)-oxid in Essigsäure das der Cyclohemiacetal-Form entsprechende (18 \rightarrow 11 β)-Lacton.

⁷⁾ Wird die Acetylierung bei gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur ausgeführt, so wird in zunehmendem Masse auch die 18-Hydroxygruppe verestert unter Bildung des 18, 21-Di-O-acetylderivats, vgl. [6].

⁸⁾ Eine Weiteroxydation zur 18-Säurestufe findet unter den angewendeten schonenden Bedingungen nur in geringem Ausmass statt.

⁹⁾ Die Anwesenheit einer acetylierten 21-Hydroxygruppe erschwert erfahrungsgemäss die hydrolytische Spaltung der 20-Acetalgruppe (vgl. Fussnote 7 in [7]), wofür in erster Linie sterische Gründe verantwortlich sein dürften [8]. Ausserdem wirkt der relativ grosse *-I*-Effekt der 21-Acetoxygruppe der Polarisierung der (C-20)-O-Bindungen in der Acetalgruppe entgegen und verlangsamt daher wohl zusätzlich die Öffnung des Dioxolanringes, die durch eine Protonierung am Äthersauerstoff eingeleitet wird.

Integrierte Intensitäten der (C=O)-Infrarotabsorption und Vergleich mit an Modellsubstanzen gemessenen Inkrementen^{a)}

Verbindung ^{b)}	Erfasste (C=O)-Gruppen	Integrationsbereich in μ	Integrationswerte $A^* \cdot 10^{-4}$ $\cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ c) Totalwert Inkremente	
 II	21-Estercarbonyl	5,50–6,10	1,09	
 III	11-Keton 18-Aldehydcarbonyl 21-Estercarbonyl	5,50–6,10	2,18	0,68 ^{d)} 0,53 ^{e)} 1,09 ^{f)} } 1,19 ^{g)}
 IVb	11-Keton	5,50–6,10	0,56	0,68 ^{d)}
 VII	3-Keton, conj. 11-Keton 18-Estercarbonyl 20-Keton	5,50–6,20 ^{l)}	4,47	1,65 ^{h)} 0,68 ^{d)} 1,18 ^{l)} 0,85 ^{j)}
 VIII	3-Keton, conj. 11-Keton 20-Keton	5,50–6,20 ^{l)}	3,19	1,65 ^{h)} 0,68 ^{d)} 0,85 ^{j)} } 3,20 ^{k)}

a) Sämtliche Spektren wurden in Methylchlorid aufgenommen.

b) Ac = CO-CH₃.

c) $A^* = \frac{10^4}{c_M \cdot d} \cdot \frac{1}{\lambda_0^2} \int \log_{10} \left(\frac{J_0}{J} \right) d\lambda$; näheres zur Integrationsmethode vgl. [11].

d) 11-Keton in 3,3; 20, 20-Bis-äthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen [12].

e) 18-Aldehydcarbonyl in 3,3; 20, 20-Bis-äthylendioxy-18-oxo- Δ^5 -pregnen [13].

f) 11-Keton und 18-Aldehydcarbonyl in 3,3; 20, 20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo- Δ^5 -pregnen [14].

g) 21-Estercarbonyl in II.

h) Konj. 3-Keton in 3,20-Dioxo- Δ^4 -pregnen.

i) 18-Estercarbonyl als Differenz der Totalwerte von VII und VIII.

j) 20-Keton in 3,20-Dioxo- Δ^4 -pregnen.

k) Konj. 3-Keton zusammen mit 11- und 20-Keton in 3,11,20-Trioxo- Δ^4 -pregnen [15].

l) Unter Weglassung der konjugierten (C=C)-Bande.

alkalischen Hydrolyse von III entstand jedoch bemerkenswerterweise nicht einfach das 21-Hydroxysteroid IV a, sondern wie auf Grund der integrierten Intensitäten der IR.-Absorption im Carbonylbereich (siehe Tabelle)¹⁰⁾ im Vergleich zu II und III angenommen werden muss, das zu IV a tautomere cyclische 18(21)-Hemiacetal IV b.

Trotz der erfolgten Desacylierung der 21-Hydroxygruppe bot die noch durchzuführende totale Entacetalisierung von IV b zunächst Schwierigkeiten: So lieferte beispielsweise die Hydrolyse von IV b mit 0,1 N Chlorwasserstoffsäure in wässrigem Dioxan, selbst nach tagelanger Einwirkung, in diesem Fall¹¹⁾ lediglich das in 3-Stellung entacetalisierte 18(21)-Hemiacetal V. Dieses ging bei der Acetylierung in ein Monoacetylderivat über, dem infolge Fehlens der Aldehyd-(C-H)-Streckschwingung in der Gegend von $3,60 \mu$ des IR.-Spektrums (im Unterschied zu III) die Formel VI zukommen muss. Die Freisetzung der 20-Oxogruppe gelang nach zahlreichen Versuchen zuerst bei der soeben erwähnten 18-O-Acetylverbindung VI durch schonende Einwirkung von Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig¹²⁾, welche in guter Ausbeute die auf Grund des IR.-Integrationswertes (siehe Tabelle) als 18-O-Acetylderivat anzusprechende Verbindung VII ergab. Wie sich nachträglich herausstellte, kann VII mittels Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig mit Vorteil direkt aus dem Hemiacetal-diacetal IV b gewonnen werden. Schonende alkalische oder saure Verseifung der 18-Acetoxygruppe in VII lieferte das gewünschte *rac*-11-Dehydroaldosteron (*rac*-18-Oxo-11-dehydrocorticosteron) (VIII) als gut kristallisierenden Stoff mit starkem Reduktionsvermögen gegenüber Blautetrazolium- und Silberdiammin-Ion. Trotz dieses für freie 20,21-Ketole typischen Verhaltens folgt aus dem Vergleich der (C=O)-Integrationswerte der IR.-Absorption (siehe Tabelle) auch hier, dass der Stoff vorwiegend¹³⁾ die angegebene cyclische Hemiacetal-Struktur besitzt. Dass die Hydrolyse der 18-O-Acetylgruppe im letzten Verfahrensschritt ohne Epimerisierung am C-Atom 17 [3] erfolgte, wurde durch die glatt verlaufende Rückacetylierung von VIII zu VII bewiesen.

Zur weiteren Sicherstellung der angenommenen Konstitution wurde VIII mittels Perjodsäure in der Seitenkette abgebaut. In Übereinstimmung mit der Erwartung, dass die Hemiacetal-Gruppierung in diesem 6-gliedrigen cyclischen Acetal unter Protonenkatalyse mit der offenen Aldehyd-Ketol-Form im Gleichgewicht steht, reagierte VIII hierbei wie ein normales 20,21-Ketol. Es entstand die entsprechende 18-Oxo-ätiensäure, deren IR.-Absorptionsspektrum eine intensive Bande bei $5,64 \mu$ aufwies, und die somit als Lacton der Formel IX aufzufassen ist. Beweisen liess sich die Anwesenheit einer maskierten 18-Oxogruppe in der Säure IX durch kontrollierte Dehydrierung mit Chrom(VI)-oxid in Eisessig zu einem sublimierbaren Neutralstoff $C_{20}H_{22}O_5$. Dass es sich dabei tatsächlich um das erwartete Dicarbonsäureanhydrid X handelte, ging eindeutig aus dem Vorhandensein des typischen Dubletts bei $5,39$ und $5,61 \mu$ im IR.-Absorptionsspektrum hervor¹⁴⁾.

¹⁰⁾ Wir danken Herrn PD Dr. R. F. Zürcher und Fr. R. Schenker bestens für ihre Hilfe bei der quantitativen Auswertung der IR.-Absorptionsspektren.

¹¹⁾ Vgl. hiezu [9].

¹²⁾ Bezüglich der hohen Protonen-Donator-Aktivität derartiger Systeme vgl. [10].

¹³⁾ Über weitere physikochemische Eigenschaften von VIII s. 4).

¹⁴⁾ Anmerkung siehe S. 2464.

Der Autor dankt Herrn Prof. Dr. A. Wettstein auch an dieser Stelle bestens für das dieser Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Experimenteller Teil¹⁵⁾

(mitbearbeitet von E. Blättler)

rac.-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-dihydroxy-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (II): In eine auf 0–3° abgekühlte Lösung von 4,510 g rohem rac.-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18,21-trihydroxy- Δ^5 -pregnen (I) [5] in 50 ml wasserfreiem Pyridin liess man unter Feuchtigkeitsausschluss, Aussenkühlung mit Eis und Rühren innerhalb von 3 Min. 48 ml Essigsäureanhydrid einfließen. Nach 17 Min. Rühren bei 0–3° wurde im Schnellverdampfer bei ca. 0,5 Torr im Bad von 17–20° eingedampft. Den eiskalten Rückstand nahm man noch 5mal in je 100 ml Toluol-Tetrahydrofuran (9:1)-Gemisch auf und dampfte jeweils erneut im Hochvakuum ein. Der blass gelbstichige, amorphe Rückstand (4,87 g) wurde, in 70 ml Chloroform gelöst, an 700 g Kieselgel («Merck» 0,05–0,20 mm, entaktiviert mit 3% Wasser) chromatographiert. Durch Eluieren mit Chloroform wurden zuerst 1,176 g eines Gemisches abgelöst, welches als Hauptkomponente das schon beschriebene [6] rac.-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy-18,21-diacetoxy- Δ^5 -pregnen enthält. Die folgenden Fraktionen enthielten das gesuchte rac.-Mono-21-O-acetyl-Derivat II; durch Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther ergaben sie insgesamt 2,705 g farblose, glänzende Drusen vom Smp. 147–151,5°. Nochmaliges Umkristallisieren einer Probe aus Äther mit Methylchlorid als Lösungsvermittler ergab ein Präparat vom Smp. 149,5–152,0°. Rf-Werte: ca. 0,18 im Papierchromatogramm, unter Verwendung des Systems A nach Bush [17] bei 38°; auf der Silicagel-Dünnschichtplatte: ca. 0,12 mit Chloroform-Aceton (90:10) und ca. 0,56 mit Chloroform-Methanol-Wasser (89:10:1). IR.-Absorption in CH₂Cl₂ (vgl. auch Tab.): 2,81 μ : (O–H); 5,72 μ : Ester-(C=O); 8,17 μ : Ester-(C–O–C); 9,54–9,65 μ : Acetal-(C–O–C).

C₂₇H₄₀O₈ (492,59) Ber. C 65,83 H 8,19% Gef. C 65,61 H 8,19%

rac.-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxy-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (III): Zu einer Lösung von 2,465 g rac.-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11 β ,18-dihydroxy-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (II) in 23,75 ml Pyridin und 1,25 ml Wasser tropfte man bei 2–5° unter Rühren innerhalb von 4 Std. möglichst gleichmässig 100 ml einer 0,25M Lösung von Chrom(VI)-oxid in 95-proz. wässrigem Pyridin. Nach 40 Std. Rühren bei 12–15° wurde das Gemisch im Bad von 20–23° im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand durch wiederholtes Anteigen mit je 50 ml Toluol und erneutes schonendes Eindampfen von Pyridin befreit. Anreiben mit Äther und Eindampfen im Wasserstrahlvakuum ergab ein trockenes Pulver, das mit 125 ml Tetrahydrofuran zu einer homogenen Paste angerieben wurde. Die Suspension wurde 15 Min. gerührt, hierauf mit 2,5 g eisenfreier Aktivkohle versetzt, 15 Min. verrührt und dann unter Druck durch eine festgestampfte Watteschicht filtriert. Man wusch das anorganische Material mit insgesamt 250 ml Tetrahydrofuran aus und dampfte das gesammelte Filtrat unter vermindertem Druck ein, wobei man gegen den Schluss mehrfach Äther zusetzte. Der kristalline Rückstand (2,350 g) wurde in 75 ml Benzol-Aceton (95:5) gelöst und an einer mit 625 g Kieselgel («Merck» 0,05–0,20 mm, entaktiviert mit 10% Wasser) und demselben Lösungsmittelgemisch bereiteten Säule chromatographiert. Die Eluierung erfolgte mit Chloroform-Aceton (95:5) unter Kontrolle der Auftrennung auf der Silicagel-Dünnschichtplatte mit Toluol-Aceton (90:10) als Fliessmittel. Die einheitlichen Fraktionen des Mittelbereichs, zusammen aus Methylchlorid-Aceton umgelöst, ergaben 1,206 g III in praktisch farblosen Plättchen, die

¹⁴⁾ Auf Grund geometrischer Überlegungen wird bei Carbonsäureanhydriden die kürzerwellige Bande bei ca. 5,40 μ der symmetrischen (in-phase) Streckschwingung, die längerwellige Bande bei ca. 5,60 μ der asymmetrischen (out-of-phase) Streckschwingung der beiden gekoppelten (C–O)-Dipole der (CO–O–CO)-Gruppierung zugeordnet. Die beobachtete schwache Intensität der kürzerwelligen Bande im IR.-Spektrum der Verbindung X steht im Einklang mit der angenähert kolinearen Lage der beiden (C=O)-Dipole in einem Fünfring-Dicarbonsäureanhydrid, für welche herrührend von der symmetrischen Streckschwingung eine schwache Infrarotaktivität zu erwarten ist; andererseits ist bei dieser Geometrie eine intensive längerwellige Bande für die asymmetrische Streckschwingung vorauszusehen; vgl. [16].

¹⁵⁾ Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit den Perkin-Elmer-Zweistrahlinstrumenten Mod. 221 und 21, mit NaCl-Prisma aufgenommen.

zwischen 206 und 221° unter teilweiser Umwandlung in Spiesse schmolzen. Nochmaliges Umkristallisieren einer Probe aus Aceton gab farblose, glänzende Prismen vom Smp. 224–227°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 (vgl. auch Tab.): kein (O—H); 3,58 μ : Aldehyd-(C—H); 5,71 μ : Ester-(C=O); 5,81 μ und Schulter bei 5,85 μ : isol. Keton-(C=O) und Aldehyd-(C=O); 8,09 μ : Ester-(C—O—C); 9,49 μ : Acetal-(C—O—C).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_8$ (488,56) Ber. C 66,37 H 7,43% Gef. C 66,47 H 7,35%

rac.-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo-21-hydroxy- Δ^5 -pregnen-18(21)-cyclohemiacetal (IVb): Zu einer Lösung von 0,978 g *rac.-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (III)* in 20 ml Methylenchlorid und 160 ml Methanol liess man bei schnell laufendem Rührer und einer durch Aussenkühlung zwischen 22 und 25° gehaltenen Innentemperatur 20 ml 0,125N Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Nach Abdestillieren des organischen Lösungsmittelgemisches im Vakuum schüttelte man die zurückbleibende wässrige Suspension mit Methylenchlorid-Äther-(1:2)-Gemisch aus, wusch den Extrakt mit Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und engte nach dem Filtrieren im Teilvakuum ein. Verdrängen des Methylenchlorids mit Aceton und schliessliches Verdünnen der konzentrierten acetonischen Lösung mit viel Äther lieferte 615 mg IVb in farblosen, glänzenden Drusen vom Smp. 240,5–243,5°. Für die Analysen wurde eine Probe aus Aceton-Äther umkristallisiert: Smp. 243,5–245,5°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 (vgl. auch Tab.): 2,76 μ : (O—H); 5,86 μ : isol. Keton-(C=O); 9,34 μ : Acetal-(C—O—C).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 66,92 H 7,67%

rac.-3,11,18-Trioxo-20,20-äthylendioxy-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen-18(21)-cyclohemiacetal (V): Eine Lösung von 111,3 mg *rac.-3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo-21-hydroxy- Δ^5 -pregnen-18(21)-cyclohemiacetal (IVb)* in 17,1 ml peroxidfreiem Dioxan versetzte man unter Umschwenken mit 1,9 ml 1N Salzsäure. Nach 64 Std. Stehen bei gewöhnlicher Temperatur neutralisierte man die Lösung mit 9,5 ml 0,2N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und destillierte das Dioxan unter Zugabe von weiteren 8,5 ml Wasser bei ca. 2 Torr ab. Der wässrige Rückstand wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Konzentrat verdünnte man mit Aceton und destillierte das Methylenchlorid im Vakuum vollständig ab. Dabei schieden sich 91,2 mg V in farblosen Nadelchen vom Smp. 260–263,5° (zunehmende Verfärbung und Sintern ab $\sim 252^\circ$) aus. Nach erneutem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Aceton wog die Spitzenfraktion 84,2 mg und schmolz bei 262–264°. IR.-Absorption in CHCl_3 = 2,78 μ : (O—H); 5,84 μ : isol. Keton-(C=O); 5,98 μ : konj. Keton-(C=O); 6,20 μ : konj. (C=C); $\sim 9,30$ μ : Acetal-(C—O—C).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,17 H 7,55%

18-O-Acetylderivat VI des rac.-3,11,18-Trioxo-20,20-äthylendioxy-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen-18(21)-cyclohemiacetals (V): Eine Lösung von 70,1 mg Cyclohemiacetal V in 2,8 ml wasserfreiem Pyridin wurde mit 1,65 ml Acetanhydrid versetzt, 64 Std. im Dunkeln stehengelassen, an der Hochvakuumpumpe eingedampft und der Reagensüberschuss durch Abdestillieren von 5mal 3 ml Toluol entfernt. Der Rückstand kristallisierte vollständig aus Äther und liess sich im Vakuum gut von zurückgehaltenem Toluol befreien. Umkristallisieren aus Aceton-Äther, unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler, ergab 69,1 mg *rac.-18-O-Acetylderivat VI* in nahezu farblosen, sternförmig verwachsenen Nadelchen. Eine nochmals aus Methylenchlorid-Äther umgelöste Probe zeigte ab $\sim 230^\circ$ eine teilweise Umwandlung in kleine Drusen und schmolz definitiv bei 265–272°. IR.-Absorption in CHCl_3 : kein (O—H); 5,68 μ : Ester-(C=O); 5,83 μ : isol. Keton-(C=O); 5,98 μ : konj. Keton-(C=O); 6,16 μ : konj. (C=C); $\sim 8,16$ μ : Ester-(C—O—C); 9,42 μ : Acetal-(C—O—C).

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef. C 67,68 H 7,38%

18-O-Acetylderivat VII des rac.-3,11,18,20-Tetraoxo-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen-18(21)-cyclohemiacetals (VIII). – a) Aus dem *rac.-18-O-Acetylderivat VI*: 22,3 mg VI wurden bei 25° in 2,5 ml 1M Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig gelöst. Nach 15 Min. kühlte man die Lösung auf 0–3° ab, setzte 1,5 ml 2N Natriumacetat-Lösung zu und dampfte im Hochvakuum schonend ein. Der Rückstand wurde unverzüglich zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die organische Phase mit 0,2N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Aus dem Konzentrat schieden sich nach mehrfachem Verdünnen mit Äther

gefolgt von Einengen 14,2 mg VII in gelbstichigen Kristallen aus. Nach Entfärben in Tetrahydrofuranlösung mit Aktivkohle und Umkristallisieren aus Essigsäure-äthylester schmolz das Produkt bei 188–203°; es verhielt sich in jeder Beziehung gleich wie das aus *rac.*-IVb (s. folgenden Abschnitt) direkt erhaltene Präparat.

b) *Aus dem rac.-Diacetal IVb*: 1,118 g *rac.*-3,3; 20,20-Bis-äthylendioxy-11,18-dioxo-21-hydroxy- Δ^6 -pregnen-18(21)-cyclohemiacetal (IVb) wurde unter Rühren bei 25° in 100 ml 1N Perchlorsäure-dihydrat in Eisessig gelöst; die Lösung wurde 15 Min., von der vollständigen Auflösung an gerechnet, stehengelassen, dann unter Kühlen in Eis und Wasser mit 60 ml 2N Natriumacetat-Lösung versetzt und im Hochvakuum fast bis zur Trockene eingedampft, wobei man die Temperatur des Kolbeninhalts unter 25° hielt. Der Rückstand wurde mit 25 ml Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wusch man mit 0,5N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und engte sie bei ca. 100 Torr auf ca. 5 ml ein. Nach Zugabe von säurefreiem Essigsäure-äthylester und Abdestillieren des Methylenchlorids unter vermindertem Druck schieden sich 710 mg gelbstichige Kristalle ab. Das Kristallisat wurde ohne Erwärmen in 20 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde von einer suspendierten feinkörnigen Verunreinigung durch eine kurze Wattesäule abfiltriert, mit säurefreiem Essigsäure-äthylester versetzt und vom Methylenchlorid im Teilvakuum befreit. Dabei kristallisierten 538 mg reines VII aus; Smp. 188–203,5°, Misch-Smp. mit dem aus dem *rac.*-18-O-Acetylderivat VI (s. oben) gewonnenen Material ohne Erniedrigung. Auch papierchromatographisch verhielten sich die beiden Präparate völlig gleich: Rf-Werte im System Formamid/Benzol ca. 0,37, im System Propylenglykol/Toluol bei 38° ca. 0,45. Für die Analysen wurde die Spitzenfraktion an Silicagel unter Verwendung von Chloroform-Aceton (90:10) als Fließmittel chromatographiert. Das Eluat aus der Hauptzone ergab aus Methylenchlorid/Essigsäure-äthylester gut ausgebildete Tafelchen vom Smp. 201–204,5°. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 (vgl. auch Tab.): kein (O—H); 5,70 μ : Ester-(C=O); 5,78 μ : isol. Keton-(C=O); 5,98 μ : konj. Keton-(C=O); 6,17 μ : konj. (C=C); \sim 8,15 μ : Ester-(C—O—C).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,81 H 7,03%

rac.-3,11,18,20-Tetraoxo-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen-18(21)-cyclohemiacetal (*rac.*-11-Dehydroaldosteron \equiv *rac.*-18-Oxo-11-dehydrocorticosteron) (VIII). – a) *Durch saure Hydrolyse von VII*: 0,501 g 18-O-Acetylderivat VII wurde mit 56,25 ml Tetrahydrofuran übergossen. Nach Zugabe von 6,25 ml 1N Salzsäure wurde so lange gerührt, bis das Ausgangsmaterial in Lösung gegangen war. Nach insgesamt 64 Std. neutralisierte man mit 62,5 ml 0,1N Natriumhydrogencarbonat-Lösung, engte im Vakuum auf ca. 50 ml ein und zog die Lösung mehrfach mit Methylenchlorid aus. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Äther. Man löste die Kristalle (0,447 g) in 15,0 ml Chloroform-Methanol-Wasser-(95:4,5:0,5) und chromatographierte die Lösung mit diesem Gemisch nach der Durchlaufmethode an 50 g Kieselgel «Merck», 0,05–0,20 mm, welches mit 10% Wasser entaktiviert worden war. Die auf Grund des Dünnschichtchromatogramms einander qualitativ entsprechenden Fraktionen der Hauptzone wurden zusammen in Methylenchlorid aufgenommen. Aus der filtrierten Lösung verdrängte man das Methylenchlorid durch mehrfaches Abdestillieren von Äther. Dabei schieden sich 318,0 mg gelbstichige Kristalle vom Smp. 190–196° ab, die unter Entfärben mit Aktivkohle weiter aus Tetrahydrofuran-Äther umkristallisiert wurden. Man erhielt so 253,5 mg reines *rac.*-3,11,18,20-Tetraoxo-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen-18(21)-cyclohemiacetal (*rac.*-11-Dehydroaldosteron \equiv *rac.*-18-Oxo-11-dehydrocorticosteron) (VIII) in farblosen, kleinen Drusen vom Smp. 194–198°. Rf-Werte: ca. 0,64 im Papierchromatogramm unter Verwendung des Systems E_2B [18] bei 38°; ca. 0,47 auf der Silicagel-Dünnschichtplatte mit Toluol-Aceton-Wasser (50:49:1). Auf Papier reduzierte die Verbindung Blautetrazolium- und Silberdiammin-Ion rasch und stark und gab mit Natronlauge beim Erhitzen die für Δ^4 -3-Ketone charakteristische gelbe UV.-Fluoreszenz. IR.-Absorption in CH_2Cl_2 (vgl. auch Tab.): 2,68 μ : (O—H); 5,80 μ und 5,84 μ : isol. Keton-(C=O); 5,98 μ : konj. Keton-(C=O); 6,19 μ : konj. (C=C). Die Analysenprobe wurde zur Befreiung von schwer entfernbarem Kristallwasser¹⁶⁾ vor der Verbrennung ca. 1 Min. lang im Hochvakuum auf 180° erhitzt.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,12 H 7,32%

¹⁶⁾ Auch aus weitgehend wasserfreien Medien kristallisierte die Verbindung mit wechselndem Gehalt an Kristallwasser.

b) *Durch alkalische Hydrolyse von VII*: 10,1 mg VII wurden in Stickstoffatmosphäre mit 4,0 ml 90-proz. Methanol und 1,0 ml 0,1N Kaliumcarbonatlösung bis zur Auflösung geschüttelt (etwa 1 Min.). Nach total 3 Min. stumpfte man das Alkali durch Zugabe von etwas festem Kohlendioxid ab und engte das Gemisch im Vakuum bei 0–3° ein. Der Rückstand wurde unter Zusetzen von 200 mg Natriumsulfat mit insgesamt 5 ml Methylenchlorid ausgezogen und der Auszug eingedampft. Der Rückstand (8,55 mg) kristallisierte nahezu vollständig aus Äther und enthielt gemäss papierchromatographischer Analyse als Hauptkomponente VIII. Das Rohprodukt wurde in 0,80 ml Methylenchlorid gelöst und auf 8 Blättern mit Formamid imprägniertem *Whatman*-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) mit Benzol-Chloroform (1:2) als Fließmittel bei 38° chromatographiert. Nach 16stdg. Trocknen bei 40°/ca. 0,1 Torr eluierte man nach Lokalisierung am UV.-Fluoreszenzschirm die auf eine relativ schmale Zone vom Rf-Wert 0,33–0,40 folgende breite Zone vom Rf-Wert 0,42–0,58 mit Tetrahydrofuran-Wasser (75:25) und befreite das Eluat von Tetrahydrofuran durch Einengen im Vakuum. Der wässrige Rückstand wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und nach Zusatz von viel Äther und einigen Tropfen Tetrahydrofuran stark konzentriert. Dabei kristallisierten 2,4 mg VIII in praktisch farblosen Drusen vom Smp. 194,5–197,5° aus; Misch-Smp. mit reinem nach a) hergestellten VIII ohne Depression; im Papierchromatogramm identische Laufstrecken in den Systemen Formamid/Benzol-Chloroform (1:2) und Formamid/Essigsäure-äthylester-Essigsäure-*n*-butylester-Wasser (15:85:5) bei 38°.

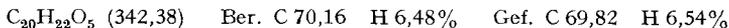
Reacetylierung von VIII: Eine Lösung von 12,6 mg *rac.*-3, 11, 18, 20-Tetraoxo-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen-18(21)-hemiacetal (VIII) in 0,15 ml wasserfreiem Pyridin und 0,35 ml Essigsäureanhydrid wurde in einer Ampulle 18 Std. im Dunkeln aufbewahrt. Hierauf wurde das Gemisch bei ca. 0,1 Torr, unter Verwendung von insgesamt 4,0 ml Toluol als Schlepplmittel, eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung durch eine kurze Wattesäule filtriert, vom Methylenchlorid durch Abdestillieren mit Äther befreit und konzentriert. Es schieden sich nach Impfen 7,8 mg *rac.*-18-Acetylderivat VII vom Smp. 189–198,5° ab. Das in CHCl_3 aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum des Präparats war deckungsgleich mit demjenigen von direkt (s. oben) erhaltenem VII.

rac.-3, 11-Dioxo-18, 18-dihydroxy- Δ^4 -ätiensäure-(20→18)-lacton (IX): Eine Lösung von 179,2 mg *rac.*-3, 11, 18, 20-Tetraoxo-21-hydroxy- Δ^4 -pregnen-18(21)-cyclohemiacetal (VIII) in 140 ml Methanol versetzte man bei gewöhnlicher Temperatur unter Rühren mit 35,0 ml einer je 0,1M wässrigen Lösung von Perjodsäure-dihydrat und Pyridin. Nach 16 Std. verdünnte man mit 50 ml Wasser, destillierte das Methanol im Vakuum ab und extrahierte mit viel Methylenchlorid-Äther-Gemisch (1:2). Die Extrakte wurden mit Wasser, dann erschöpfend mit 0,4N Natriumcarbonatlösung und schliesslich wieder mit Wasser ausgezogen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft (die 95,4 mg neutraler Rückstand wurden nicht untersucht). Die vereinigten Natriumcarbonatauszüge säuerte man mit 1N Salzsäure an und schüttelte die schwach trübe Lösung mit Methylenchlorid gründlich aus. Waschen der Auszüge mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen gab 80,6 mg kristallines Rohprodukt; nach Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran-Aceton erhielt man 52,5 mg IX in farblosen, glänzenden Drusen vom Smp. 246–248° (nochmaliges Umlösen aus Tetrahydrofuran-Äther bewirkte keine Änderung des Smp.). Rf-Werte auf der Silicagel-Dünnschichtplatte: 0,25 mit Chloroform-Methanol-Wasser (89:10:1); ca. 0,39 mit Essigsäure-äthylester-2-Propanol-Methanol-Wasser (75:15:5:5). IR.-Absorption in CHCl_3 : 2,77 μ : (O–H); 5,60 μ : Pseudosäure-(C=O); 5,81 μ : isol. Keton-(C=O); 5,97 μ : konj. Keton-(C=O); 6,17 μ : konj. (C=C).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (344,39) Ber. C 69,75 H 7,02% Gef. C 69,50 H 7,12%

Inneres Anhydrid der rac.-3, 11-Dioxo-18-säure- Δ^4 -ätiensäure (*rac.*-3, 11, 18, 20-Tetraoxo-18, 20-oxido- Δ^4 -21-norpregnen) (X): Zu einer Lösung von 34,5 mg Lacton IX in 8,0 ml 99–100-proz. Essigsäure tropfte man bei 22–25° im Verlaufe von ca. 5 Min. unter Rühren 1,70 ml 0,04M Chrom(VI)-oxid in 99–100-proz. Essigsäure. Nach 2 Std. (die anfänglich hell rotbraune Lösung war nun braunstichig grün) wurden weitere 0,34 ml 0,04M Chrom(VI)-oxid-Lösung und nach insgesamt 4 Std. nochmals 0,34 ml zugesetzt. Nach total 24 Std. zerstörte man das überschüssige Oxydationsmittel mit 1,0 ml 0,1N Natriumhydrogensulfid-Lösung und destillierte die Essigsäure im Ölpumpenvakuum bei 27–30° Badtemp. bis auf einen kleinen Rest ab. Der in 40 ml Methylenchlorid und 7,5 ml Wasser aufgenommene Eindampfrückstand wurde unter dreistufiger Nachextraktion mit

0,2N Schwefelsäure, Wasser, 0,2N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, die vereinigte Methylenchloridlösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum auf ca. 4 ml eingengt. Durch schrittweises Zusetzen von Tetrahydrofuran und Äther und Abdestillieren des restlichen Methylenchlorids erhielt man 14,75 mg farblose, körnige Kristalle neben 2,55 mg kristallinem Eindampfrückstand aus der Mutterlauge. Im Dünnschichtchromatogramm auf Silicagel mit Essigsäureanhydrid als Fließmittel erwies sich das Präparat als frei von dem etwas stärker polaren Edukt IX. Durch Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran mit Methylenchlorid als Lösungsvermittler erhielt man 11,25 mg reines X in farblosen, glänzenden Körnern vom Smp. 324–326° (Zers.). IR.-Absorption in CHCl_3 : 5,39 μ und 5,61 μ : Fünfring-Dicarbonsäureanhydrid ($\text{O}=\overset{|}{\text{C}}-\text{O}-\overset{|}{\text{C}}=\text{O}$); 5,80 μ : isol. Keton ($\text{C}=\text{O}$); 5,98 μ : konj. Keton ($\text{C}=\text{O}$); 6,20 μ : konj. ($\text{C}=\text{C}$). Massenspektrum: Höchste Masse als intensive Spitze bei 342 (Molekel-Ion).



Die Papier- und Dünnschicht-Chromatogramme, Elementaranalysen und Spektralaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. R. Neher, W. Padowetz, R. F. Zürcher und H. Hürzeler ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Schmidlin & A. Wettstein, *Helv.* **46**, 2799 (1963).
- [2] M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, N. Popov & J. Kalvoda, *Helv.* **54**, 2281 (1971).
- [3] J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter & A. Wettstein, *Experientia* **11**, 365 (1955); J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, *Helv.* **40**, 1034, 1438, 2291 (1957).
- [4] S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein, *Helv.* **37**, 1200 (1954).
- [5] J. Schmidlin & A. Wettstein, *Helv.* **43**, 973 (1960).
- [6] J. Schmidlin & A. Wettstein, *Helv.* **44**, 1596 (1961).
- [7] W. S. Allen & S. Bernstein, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1028 (1955).
- [8] R. Antonucci, S. Bernstein, R. Lenhard, K. J. Sax & J. H. Williams, *J. org. Chemistry* **17**, 1369 (1952).
- [9] J. von Euw, R. Neher & T. Reichstein, *Helv.* **38**, 1423 (1955).
- [10] H. Lemaire & H. J. Lucas, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5198 (1951).
- [11] R. N. Jones & K. Dobriner, *Vitamins and Hormones* **7**, 293 (1949); R. N. Jones, D. A. Ramsay, D. S. Keir & K. Dobriner, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 80 (1952).
- [12] B. J. Magerlein & R. H. Levin, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3654 (1953).
- [13] J. Kalvoda, J. Schmidlin, G. Anner & A. Wettstein, *Experientia* **18**, 398 (1962).
- [14] J. Schmidlin & A. Wettstein, *Helv.* **45**, 331 (1962).
- [15] T. Reichstein & H. G. Fuchs, *Helv.* **23**, 684 (1940); D. H. Peterson, H. C. Murray, S. H. Eppstein, L. M. Reineke, A. Weintraub, P. D. Meister & H. M. Leigh, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5933 (1952).
- [16] L. J. Bellamy, «Advances in Infrared Group Frequencies», S. 129, Methuen, London 1968.
- [17] I. E. Bush, *Biochem. J.* **50**, 370 (1952).
- [18] W. R. Eberlein & A. M. Bongiovanni, *Arch. Biochemistry Biophysics* **59**, 90 (1955).