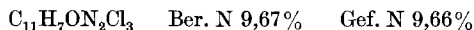


8-Trichloracetyl-amino-chinolin (X) wurde analog aus 2 g VIII und 3 g Trichloracetylchlorid erhalten. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Smp. 85°.



Beim Zusatz einer wässrig-alkoholischen Kupferacetatlösung zu alkoholischen Lösungen von IX und X erhielt man sofort violette Niederschläge.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt (E. Thommen).

### Zusammenfassung.

Es wurden einige 8-substituierte Chinolinderivate synthetisiert.

Anstalt für Anorganische Chemie der Universität Basel.

## 172. 11-Oxy-*d*-progesteron-18-säure-lacton-(18→11) und Teilsynthese von *d*-Aldosteron aus *d*-Corticosteron-18-säure-lacton-(18→11).

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 93. Mitteilung<sup>1)</sup>2)

von J. von Euw, R. Neher und T. Reichstein.

(19. VII. 55.)

Für den Vergleich mit totalsynthetisch hergestelltem (racemischem) Material war die Überführung von *d*-Aldosteron<sup>3)</sup> (I) in das opt. aktive Methylketon X erwünscht. Als Ausgangsmaterial diente das früher beschriebene Lacton IV. Zur Eliminierung der 21-ständigen HO-Gruppe verwendeten wir die früher für ähnliche Zwecke ausge-

<sup>1)</sup> 92. Mitteilung, vgl. S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **37**, 1200 (1954).

<sup>2)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

<sup>3)</sup> Da heute ausser zahlreichen natürlichen Steroiden auch ihre opt. Antipoden durch Totalsynthese zugänglich sind, ist eine Konvention zur einfachen Bezeichnung solcher Isomeren dringend erwünscht. Der Antipode eines natürlichen Steroids kann zwar auf Grund allgemeiner Regeln (vgl. Helv. **34**, 1680 (1951)) eindeutig benannt werden (danach wäre der Antipode des natürlichen Progesterons als 8 $\alpha$ ,9 $\beta$ ,10 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Progesteron zu bezeichnen). Solche Namen sind aber unübersichtlich. Nach Privatmitteilung von Herrn V. Prelog soll demnächst ein allgemein brauchbarer Vorschlag zur eindeutigen Bezeichnung der absoluten Konfiguration opt. aktiver Naturstoffe gemacht werden. Bis dieser Vorschlag erscheint, bzw. bis er angenommen ist, möchten wir in Übereinstimmung mit J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter & A. Wettstein, Exper. ca. Sept. 1955 (im Druck), vorschlagen, die natürlichen Steroide als *d*-Derivate und ihre Antipoden als *l*-Derivate zu bezeichnen. Massgebend soll dabei die Konfiguration an C-10 sein. Bei Steroiden, deren C-Atom Nr. 10 nicht asymmetrisch ist, soll auf die Konfiguration von C-13 abgestellt werden (Lumi-oestron würde danach zur *l*-Reihe gezählt). Zur *d*-Reihe gehören somit alle Steroide mit  $\beta$ -Konfiguration an C-10 oder, falls C-10 nicht asymmetrisch ist, mit  $\beta$ -Konfiguration an C-13. Steroide, die weder an C-10 noch an C-13 asymmetrisch gebaut sind, wären zweckmässig nach systematischen Regeln zu bezeichnen.

arbeitete Methode<sup>1)</sup>. Die Umsetzung von 8 mg krist. Ketol IV mit Tosylchlorid verlief hier etwas schwerer als in den früher beschriebenen Fällen<sup>1)</sup>. Es blieb eine merkliche Menge Ketol IV unverändert, und daneben entstand bereits relativ viel wasserlösliches Material, wahrscheinlich Pyridiniumsalz IX. Das rohe in Chloroform-Äther lösliche Umsetzungsprodukt (wahrscheinlich ein Gemisch des Tosylats V mit dem Chlorid VI sowie unverändertem Ketol IV) wurde kurz mit NaJ in Aceton erwärmt und das so erhaltene Gemisch (vermutlich Jodid VII und Ketol IV) mit Zn behandelt. Aus dem so erhaltenen Rohprodukt (5,3 mg) konnte die Hauptmenge des unver-

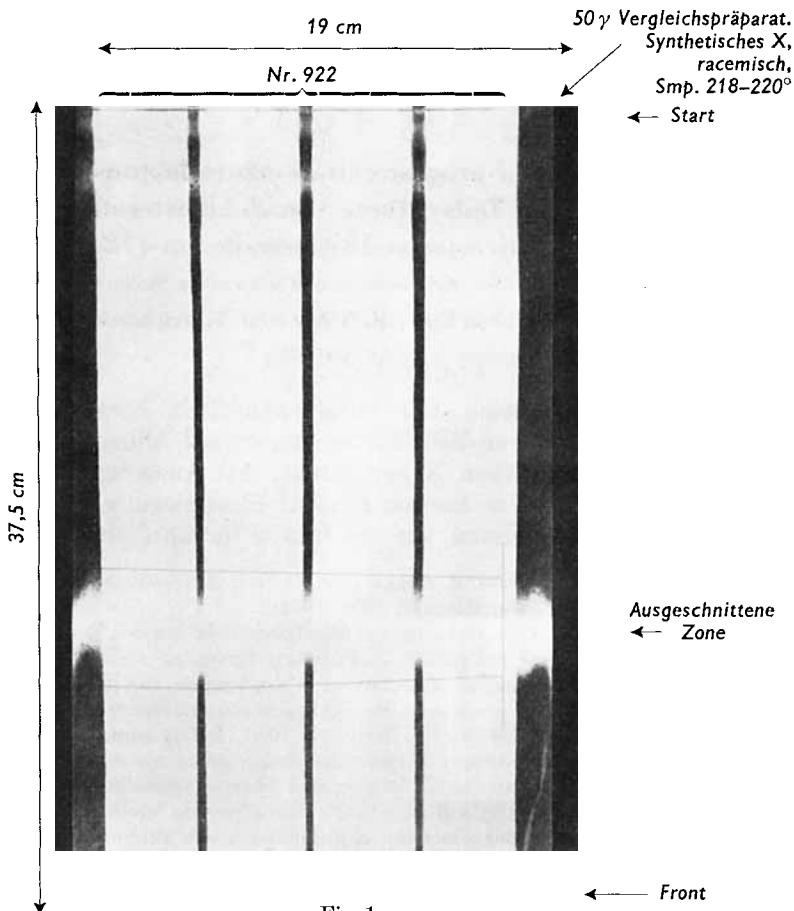


Fig. 1.

Präparative Papierchromatographie von 2,7 mg Präparat Nr. 922 und Isolierung von Präparat Nr. 924. UV.-Photokopie mit Schablone<sup>2)</sup>. Das markierte Stück wurde später ausgeschnitten und eluiert.

<sup>1)</sup> T. Reichstein & H. G. Fuchs, Helv. **23**, 684 (1940).

<sup>2)</sup> Methode vgl. Fig. 1 in Helv. **37**, 1165 (1954).

änderten Ketols IV (1,6 mg) in Kristallen abgetrennt werden. Zur Entfernung der verbleibenden Reste wurde die Mutterlauge (3,6 mg) mit  $\text{NaJO}_4$  behandelt, wobei IV in eine Säure verwandelt wird<sup>c</sup>). Die verbleibenden neutralen Anteile (2,7 mg; Präparat Nr. 922) wurden auf einem Papierblatt chromatographiert (vgl. Fig. 1), wobei zwei schwach und eine stark UV-absorbierende Zone erhalten wurden. Letztere zeigte eine Laufstrecke, die genau mit derjenigen von total-synthetischem (racemischem)<sup>1)</sup> Methylketon X übereinstimmte. Das aus der herausgeschnittenen Zone eluierte Material (1,55 mg) gab aus Aceton-Äther insgesamt 0,8 mg Kristalle (Nr. 924, Smp. 190–193°), die das gesuchte opt. aktive Methylketon X darstellen dürften. Für eine Analyse oder zur Bestimmung der Drehung war das Material zwar nicht ausreichend. Für die angenommene Konstitution sprechen die Herstellungsart, die Eigenschaften, das IR.-Spektrum (vgl. Kurve X in Fig. 2) sowie die Tatsache, dass das erwähnte synthetische

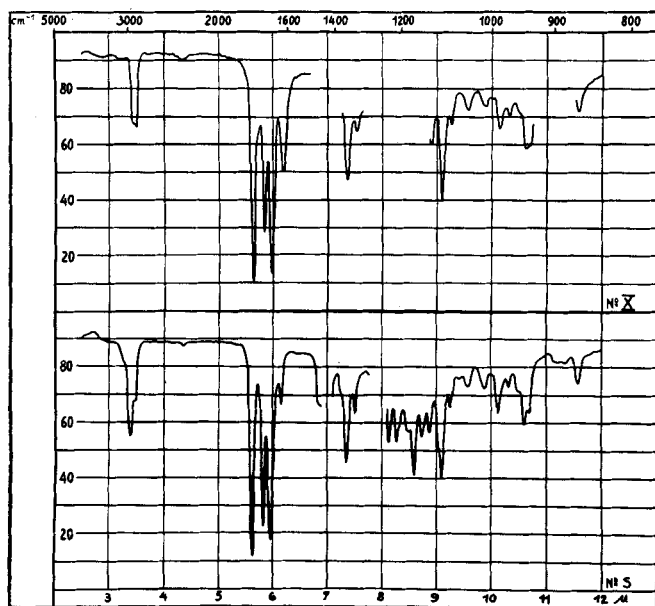


Fig. 2.

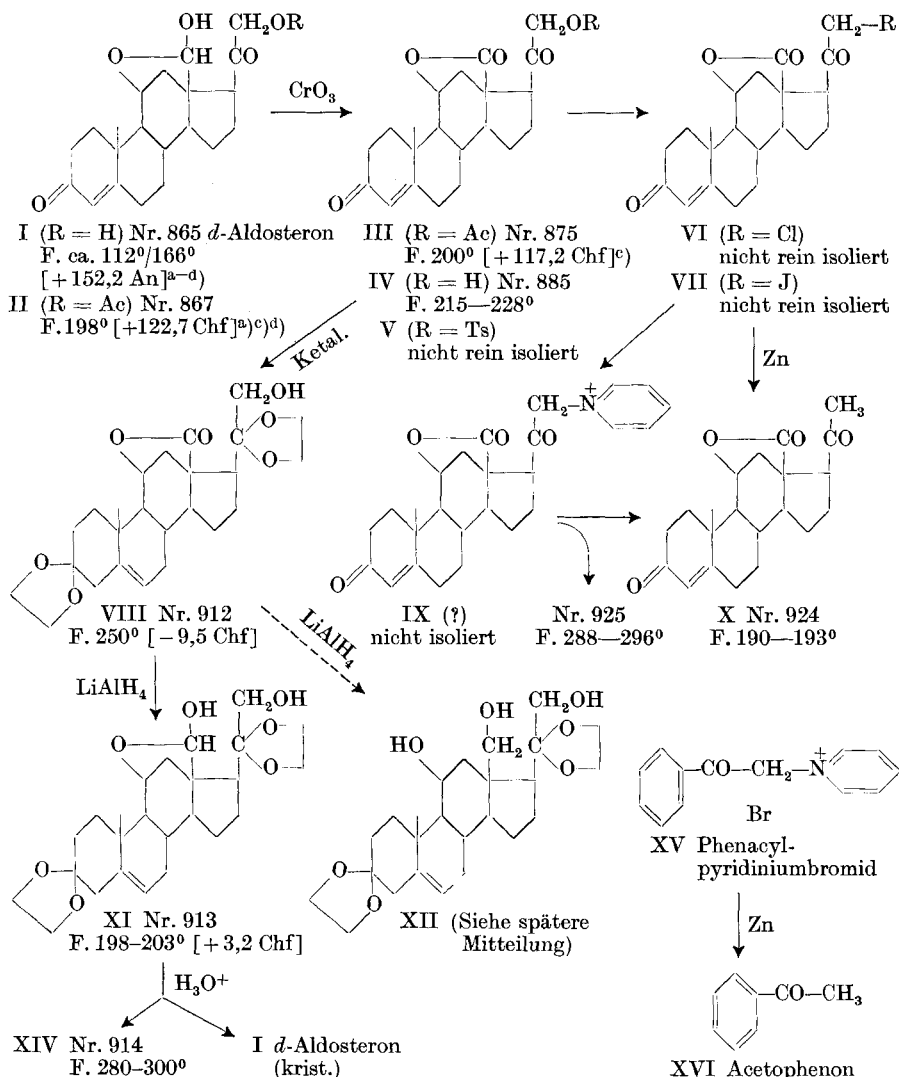
IR.-Absorptionsspektren<sup>2)</sup>.

Kurve X = ca. 0,3 mg opt. aktives Präparat Nr. 924, Smp. 190–193°, in 7 Tropfen Methylenchlorid, kompensiert mit reinem Methylenchlorid; Mikrozelle von 1,0 mm Schichtdicke.

Kurve S = 3,63 mg racemisches, synthetisches Keton X<sup>1)</sup>, Smp. 218–220°, in 0,152 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid, kompensiert mit reinem Methylenchlorid; Zelle von 0,2 mm Schichtdicke.

<sup>1)</sup> J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter & A. Wettstein, *Experientia* **11** (1955), im Druck.

<sup>2)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. E. Ganz, CIBA Aktiengesellschaft Basel.



Ac =  $\text{CH}_3\text{CO}-$ , Ts =  $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2-$ . Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an.

<sup>a)</sup> S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw & T. Reichstein, *Experientia* **9**, 333 (1953); S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein, *Helv.* **37**, 1163 (1954).

<sup>b)</sup> V. R. Mattox, H. L. Mason & A. Albert, *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* **28**, 569 (1953); V. R. Mattox, H. L. Mason, A. Albert & C. F. Code, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4869 (1953).

<sup>c)</sup> S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein, *Experientia* **10**, 132 (1954); *Helv.* **37**, 1200 (1954).

<sup>d)</sup> R. E. Harman, E. A. Ham, J. J. De Young, N. G. Brink & L. H. Sarett, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5035 (1954); E. A. Ham, R. E. Harman, N. G. Brink & L. H. Sarett, *ibid.* **77**, 1637 (1955).

(racemische) Kristallisat, das bei der Analyse die richtigen Werte lieferte, in Lösung ein praktisch identisches IR.-Spektrum zeigte (vgl. Kurve 9 in Fig. 2) und im Papierchromatogramm eine genau gleiche Laufstrecke aufwies.

Da, wie oben erwähnt, hier relativ viel wasserlösliches Material (vermutlich Pyridiniumsalz IX) entstand, versuchten wir auch dieses ins Methylketon Nr. 924 (X) überzuführen. Die reduktive Entfernung des Pyridinium-Restes wurde zuerst im Phenacyl-pyridiniumbromid (XV) als Modell ausprobiert. Sie gelang relativ glatt durch mehrstündiges Schütteln von XV mit Zn-Staub in 50-proz. Essigsäure, wobei Acetophenon (XVI) in ca. 80% Ausbeute entstand. Wir reduzierten daher das wasserlösliche Material (IX ?) analog (ca. 24 Std.) und erhielten dabei noch 2,25 mg in Chloroform-Äther lösliches Neutralprodukt, das wieder oxydativ (mit  $\text{CrO}_3$ ) vorgeeignet und dann auf einem Papierblatt chromatographiert wurde. Die UV.-absorbierende Zone befand sich wieder genau an derselben Stelle wie bei synthetischem X; sie gab 0,9 mg rohes Eluat. Dieses lieferte wieder Kristalle, die sich aber als Gemisch erwiesen. Die Spitzenfraktion (Nr. 925, ca. 0,1 mg) zeigte Smp. 288–296°. Dieser Stoff (Nr. 925) zeigte im Papierchromatogramm eine sehr ähnliche Laufstrecke wie Nr. 924 (X) und war davon nur schwer trennbar. Das in der Mutterlauge enthaltene Methylketon Nr. 924 (X) konnte daher aus diesem Material nicht mehr völlig rein erhalten werden.

Bei dem im folgenden beschriebenen Versuch war es ursprünglich unsere Absicht, Aldosteron (I) in 18-Oxy-corticosteron überzuführen. Hierüber soll später berichtet werden. Ausgehend vom Lacton Nr. 885 (IV) resultierte dabei aber eine Teilsynthese von Aldosteron, die kurz beschrieben werden soll. Zunächst wurde das Lacton Nr. 885 (IV) ins Diketal VIII übergeführt. Zu diesem Zweck haben wir IV (12,3 mg) nach der Methode von Allen u. Mitarb.<sup>1)</sup> mit Äthylen-glykol und einer Spur p-Toluolsulfosäure ohne Verdünnungsmittel im Vakuum erwärmt, da diese Methode bei Modellversuchen mit Cortexon die besten Ausbeuten an Diketal geliefert hatte. Wir erhielten einen krist. Stoff Nr. 912 (VIII), der durch Chromatographie an Silicagel gereinigt wurde (Ausbeute 9,5 mg). Das IR.-Spektrum (vgl. Kurve VIII in Fig. 3) zeigte in der Carbonylregion nur eine Bande bei  $5,64 \mu$  ( $\gamma$ -Lacton). Aus den Mutterlauen von VIII und aus den unscharf schmelzenden sowie amorphen Fraktionen versuchten wir, durch saure Spaltung das Lacton Nr. 885 (IV) zu regenerieren, erhielten aber nur noch wenig (1,1 mg) Kristalle.

Die Reduktion des reinen Diketals Nr. 912 (VIII) mit überschüssigem  $\text{LiAlH}_4$  in Dioxan-Äther gab ein Gemisch (XI und XII ?). Daraus liess sich ein gut krist. Stoff Nr. 913 isolieren, der nur nach

<sup>1)</sup> W. S. Allen, S. Bernstein & R. Littell, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6116 (1954).

Umkristallisieren aus Chloroform-Äther einigermassen scharf schmolz. Er zeigte im IR. (vgl. Kurve XI in Fig. 3) in der CO-Region keine Absorption; das Spektrum wäre mit den Formeln XI und XII vereinbar. Das Präparat (Nr. 913) war vielleicht noch nicht völlig einheitlich. Wie aus dem Verlauf der sauren Hydrolyse hervorgeht, enthielt es jedoch als Hauptkomponente sicher nicht das Triol XII,

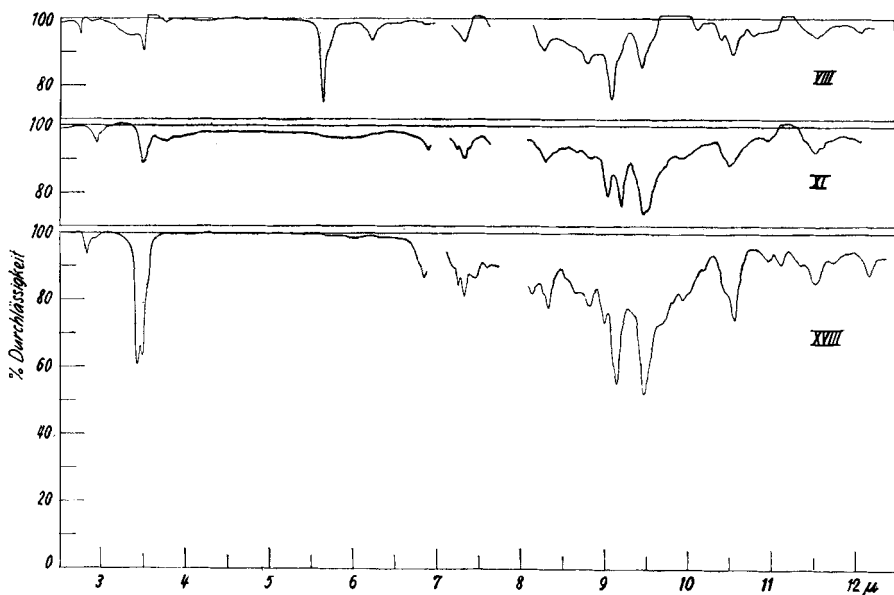


Fig. 3.

IR.-Absorptionsspektren in Methylenchlorid<sup>1)</sup>.

Kurve VIII = Präparat Nr. 912,  $c = \text{ca. } 0,0047 \text{ Mol/l}$ , in Mikrozelle von 0,602 mm Schichtdicke.

Kurve XI = Präparat Nr. 913,  $c = \text{ca. } 0,004 \text{ Mol/l}$ , in Mikrozelle von 0,493 mm Schichtdicke.

Kurve XVIII = *d*-Cortexon-di-äthylenketal (XVIII), Smp. 191–192°,  $c = 0,03$ , in Normalzelle von 0,208 mm Schichtdicke.

Überall: Kompensiert mit reinem Methylenchlorid, NaCl-Prismen.

sondern den Dioxyaldehyd bzw. sein Cyclohalbacetal XI. Durch Behandlung des Diketals Nr. 913 (XI) (4,6 mg) mit HCl in wässrigem Dioxan wurde ein stark reduzierendes Gemisch erhalten, aus dem sich eine Spur hoch schmelzender Kristalle (Nr. 914) isolieren liess, die praktisch keine UV.-Absorption und kein Reduktionsvermögen zeigten. Die amorphen Mutterlaugen dieser Kristalle erwiesen sich im Papierchromatogramm als Gemisch von etwa 8 Stoffen, von denen die Hauptkomponente eine gleiche Laufstrecke und gleiche Reaktionen wie Aldosteron zeigte. Das gesamte erhaltene Material (3,65 mg)

<sup>1)</sup> Aufgenommen von Dr. P. Zoller, Organ.-Chem. Anstalt, in einem Perkin-Elmer double beam Spectrophotometer Modell 21.

wurde hierauf einer präparat. Papierchromatographie im System C von *Bush*<sup>1)</sup> unterworfen, wobei das in Fig. 4 schematisch wiedergegebene Bild erhalten wurde.

Präparative Trennung von 3,65 mg Mutterlauge von Nr. 914 auf Papier (System *Bush* C).

18	----- Start		
10	Zone $\alpha$	RV. (+), UV. +, NaOH +	0,5 mg amorph
10		Keine UV.-Abs.	
29	Zone A	RV. (+), UV. (+), NaOH +	0,55 mg roh amorph
30		Keine UV.-Abs.	
35	Zone B	RV. + +, UV. + +, NaOH + +	0,7 mg roh, daraus 0,22 mg Krist. Aldosteron F. 111–115° 161–165°
19	Zone C	UV. (+), NaOH +	0,6 mg roh, daraus ca. 0,1 mg Krist. F. 239–241°
54		Keine UV.-Abs.	
33	Zone D	UV. (+), NaOH +	0,8 mg roh amorph
43	Zone E	UV. ( $\pm$ ), NaOH (+)	0,32 mg roh (amorph)
23	Zone F	UV. (+), NaOH +	0,54 mg roh, daraus ca. 0,02 mg Drusen, Smp. 258–272° (Zers.)
44	Zone G	UV. + +, NaOH + +	1,3 mg roh, daraus 0,45 mg Krist., Smp. 250–280°
	===== Front		

Fig. 4.

Die Zahlen links bedeuten mm. Die Zonen wurden in der UV.-Photokopie mit Schablone lokalisiert. Farbreaktionen auf schmalem Streifen. RV. = Reduktionsvermögen (Blau-tetrazolium), UV. = UV.-Absorption (ca. 240 m $\mu$ ) in der Photokopie, NaOH = Fluoreszenz nach Erhitzen mit NaOH. Methodik vgl. frühere Angaben<sup>2)</sup>.

Die 8 UV.-absorbierenden Zonen wurden ausgeschnitten und mit wässrigem Methanol eluiert. Die Filtrate wurden im Vakuum von Methanol befreit und die wässrigen Suspensionen mit Chloroform-Äther-(1:3) ausgeschüttelt. Die gewaschenen Auszüge gaben die in Fig. 4 angegebenen Mengen an Rohextrakten<sup>2)</sup>. Die 0,7 mg Material aus Zone B gaben aus feuchtem Aceton-Äther 0,22 mg reines krist. Aldosteronhydrat vom Doppel-Smp. 111–115°/161–165°; die Mischprobe schmolz ebenso. Auch die Zonen C, F und G gaben Kristalle, doch waren die erhaltenen Mengen für eine Untersuchung ungenügend.

<sup>1)</sup> I. E. Bush, Biochem. J. **50**, 370 (1952).

<sup>2)</sup> Die total erhaltene Menge ist grösser als das eingesetzte Gewicht, weil stets noch etwas Verunreinigungen aus dem Papier dazukommen.

Die Vielfalt der aus Präparat Nr. 913 erhaltenen Stoffe ist kein Beweis dafür, dass dieses Präparat selbst sehr unrein gewesen ist. Wir vermuten, dass die Hydrolyse nicht ganz vollständig war, so dass im rohen Endprodukt noch teilweise ketalisiertes Material enthalten war. Ausserdem ist Aldosteron unter den angewandten Bedingungen gegen Mineralsäure nicht völlig beständig<sup>1</sup>). Der Versuch zeigt immerhin, dass Aldosteron sich aus dem Lacton Nr. 885 (IV) gewinnen lässt; die Ausbeute dürfte sich bei Ausarbeitung der Reaktion steigern lassen.

Nach diesem Resultat wurde auch noch die Mutterlauge von Nr. 913 (XI) untersucht. Dieses Material (3,1 mg) wurde genau wie oben mit HCl in wässrigem Dioxan behandelt und das erhaltene neutrale Rohprodukt (3 mg, Nr. 915) wieder auf einem Papierblatt im System C von *Bush* chromatographiert. Über das Ergebnis orientiert Fig. 5.

Präparative Trennung von 3 mg Gemisch auf Papier  
(System *Bush* C).

92	Zone A	kaum sichtbare UV.-Abs.	0,9 mg roh, teilweise krist.
29	Zone B	RV. +, UV. +, NaOH +	0,55 mg roh, daraus Spur Krist., Smp. ca. 110—150°
21	Zone C	RV. -, UV. +, NaOH +	0,99 mg roh, daraus 0,02 mg Krist., Smp. 238—242°
60		keine UV.-Abs.	
30	Zone D	UV. (+), NaOH +	0,37 mg roh
19		keine UV.-Abs.	
45	Zone E	UV. ++	0,9 mg roh, daraus 0,01 mg Krist. (kleine Drusen), Smp. 274—278°
45	Zone F	UV. ++, NaOH ++	1,3 mg roh, daraus ca. 0,02 mg Krist. (kugelige Drusen), Smp. 250—280°

Fig. 5.

Die Zahlen links bedeuten mm, RV. = Reduktionsvermögen (Blautetrazolium), UV. = UV.-Absorption (ca. 240 m $\mu$ ) in direkter Photokopie, NaOH = Fluoreszenz nach Erhitzen mit NaOH. Die Zonen wurden in der UV.-Photokopie mit Schablone lokalisiert.

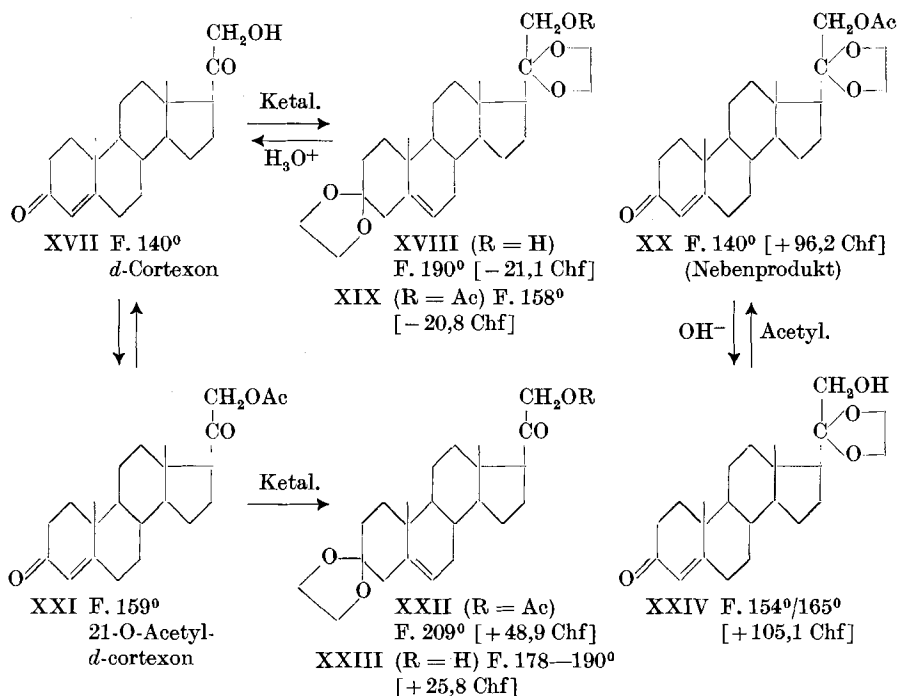
<sup>1</sup>) Vgl. Tabelle 3 in Helv. 37, 1178 (1954).



Wie aus dem direkten Vergleich mit gleichzeitig chromatographiertem Aldosteron eindeutig hervorgeht, entspricht Zone B hier wieder dem Aldosteron (I).

Die hier beschriebenen Reaktionen werden besser abgeklärt werden können, wenn synthetisches Material in genügender Menge vorliegt. – Für die Überführung von I in IV wurden die früher angegebenen Reaktionsbedingungen leicht geändert, insbesondere die Verseifung von III zu IV wurde sauer durchgeführt, wodurch sich die Ausbeuten wesentlich verbessern liessen.

Als Modellversuche für die Überführung des Lactons Nr. 885 (IV) ins Diketal VIII wurde die Ketalisierung von *d*-Cortexon (XVII) und 21-O-Acetyl-*d*-cortexon (XX) durchgeführt. In Übereinstimmung mit Literaturangaben<sup>1)</sup> lieferte freies *d*-Cortexon (XVII) vorwiegend das Di-ketal XVIII, während aus 21-O-Acetyl-*d*-cortexon vorwiegend das 3-Mono-ketal XXI entstand. Acetylierung von XVIII lieferte XIX, Acetylierung von XVIII lieferte XIX,



während durch milde Verseifung von XXIII das Mono-ketal XXII gewonnen wurde. Die beste Ausbeute an Diketal XVIII wurde wie

<sup>1)</sup> R. Antonucci, S. Bernstein, R. Lenhard, K. J. Sax & J. H. Williams, J. org. Chemistry **17**, 1369 (1952); R. Antonucci, S. Bernstein, M. Heller, R. Lenhard, R. Littell & J. H. Williams, *ibid* **18**, 70 (1953).

erwähnt mit der Methode von *Allen* u. Mitarb.<sup>1)</sup> erhalten<sup>2)</sup>. Die Spaltung des Di-ketals XVIII mit HCl in wässrigem Dioxan gab in guter Ausbeute *d*-Cortexon (XVII). Aus den Mutterlaugen der Ketalisierung von XVII liess sich nach Acetylierung und Chromatographie etwas 20-Mono-ketal XX isolieren, das sich zu XXIV verseifen liess. – Die HO-Gruppe in XVIII und XXIV ist relativ schwer acetylierbar und die Acetoxygruppe in XIX und XX relativ schwer verseifbar.

Wir danken der *N. V. Organon* auch hier für die freundliche Überlassung von Nebennieren-Extrakten. Der beste davon gab aus 500 kg Rinder-Nebennieren 50 mg krist. Aldosteron. Die Isolierung geschah genau wie früher beschrieben<sup>3)</sup>.

### Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber etwa  $\pm 3^\circ$ .

*d*-Cortexon-di-äthylenketal (XVIII)<sup>3)</sup>. 2 g *d*-Cortexon (XVII) vom Smp. 138–141° und 20 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat wurden mit 50 cm<sup>3</sup> frisch dest. Äthylenglykol 6 Std. bei 0,01 Torr und ca. 80° unter Rückfluss gekocht, dann wurde langsam auf ca. 10 cm<sup>3</sup> eingengt. Anschliessend wurde mit Wasser und wenig Sodalösung versetzt und mehrmals mit Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 2,715 g Rohprodukt. Umkristallisieren aus Chloroform-Petroläther gab 525 mg rohes Diketal XVIII, Smp. 186–193°. Die Mutterlauge (2,172 g) wurde an 70 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Benzol, Benzol-Äther und reinem Äther eluierten Anteile (521 mg) gaben aus Chloroform-Petroläther noch 210 mg rohes Diketal XVIII, Smp. 188–193°.

Anschliessend liessen sich mit Äther-Chloroform-Methanol noch 881 mg Material eluieren, das teilweise kristallisierte und aus dem sich nach Acetylierung das Monoketal XX isolieren liess (siehe unten). Das reine Diketal XVIII kristallisierte aus Chloroform-Petroläther in dünnen unregelmässigen Blättchen, Smp. 190–192°. Aus Methanol-Wasser manchmal mit Doppel-Smp. 180°/190–193°,  $[\alpha]_D^{24} = -21,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,2542$  in Chloroform). Trocknung zur Analyse 2 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15% Gef. C 71,93 H 9,24%

Reduktionsprobe (alkalische Ag-Diamminlösung sowie Blautetrazolium): negativ. Das IR.-Absorptionsspektrum siehe Fig. 3.

Acetylderivat XIX. 50 mg Diketal XVIII wurden in 0,6 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 0,4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 20 Std. auf 35° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 60 mg Rohprodukt. Aus Methanol 45 mg farblose Blättchen, Smp. 158–160°,  $[\alpha]_D^{25} = -20,8^\circ$  ( $c = 1,5831$  in Chloroform); Misch-Smp. mit 21-O-Acetyl-cortexon (XXI) vom Smp. 159–160°: 115–140°.

Spaltung des Diketals XVIII. 100 mg Diketal XVIII wurden in 3 cm<sup>3</sup> Dioxan<sup>4)</sup> gelöst, mit 0,4 cm<sup>3</sup> wässriger n-HCl versetzt und bei 25° stehengelassen. Die Drehung dieser Lösung war am Anfang 0°, nach 15 Std. war sie auf 4,22° gestiegen, und nach

<sup>1)</sup> *W. S. Allen, S. Bernstein & R. Littell*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6116 (1954).

<sup>2)</sup> 21-O-Acetyl-*d*-cortexon (XXI) ist in Äthylenglykol zu schwer löslich. Für die Ketalisierung wurde daher die Methode der azeotropen Destillation mit Benzol benützt, vgl. *G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 426 (1953); *E. P. Oliveto, T. Clayton & E. B. Hershberg*, *ibid.* **75**, 486 (1953).

<sup>3)</sup> Dieser Versuch wurde von Herrn *E. Hauser* durchgeführt.

<sup>4)</sup> Das Produkt ist in Aceton zu schwer löslich. Es ist diese relativ grosse Menge Dioxan nötig, um eine klare Lösung zu erhalten.

weiteren 3 Std. war sie 4,32°. Die übliche Aufarbeitung gab 82 mg Rohprodukt und daraus 64 mg krist. Cortexon, Smp. 138–143°. Einmaliges Umkristallisieren aus Aceton-Äther gab reine Kristalle, Smp. 142–144°.

*d*-Cortexon-20-mono-ketal (XXIV). Die 881 mg schwerer eluierbares Material (Nebenprodukt von XVIII) wurden in 3 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 1,8 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 15 Std. auf 30° erwärmt. Die Aufarbeitung gab 917 mg Rohprodukt, das an 25 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde.

Die mit Benzol und Benzol-Äther-(96:4) eluierbaren Anteile (730 mg) gaben aus Methanol 242 mg Acetat XX in flachen Nadeln, Smp. 140–142° (siehe unten).

Die mit reinem Äther sowie Äther + Chloroform-Methanol eluierbaren Anteile (51 mg) gaben aus Äther 19 mg Mono-ketal XXIV mit Doppel-Smp. 154–158°/165°,  $[\alpha]_D^{25} = +105,1^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,7323$  in Chloroform). Trocknung zur Analyse 3 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,55 H 9,27%

Der Stoff zeigte im UV. selektive Absorption mit  $\lambda_{\max} = 242$  m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,24$ . Blautetrazolium wurde nicht angefärbt, alkalische Silberdiamminlösung nur langsam reduziert (gleich wie Progesteron).

Acetat (XX). Acetylierung von XXIV bei 30° gab obiges Acetat XX. Aus Methanol flache Nadeln, Smp. 140–142°,  $[\alpha]_D^{25} = +96,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,2842$  in Chloroform). – Trocknung zur Analyse 2 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,25 H 8,88%

$\lambda_{\max} = 242$  m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,24$ . Reduktionsproben wie bei XXIV.

Verseifung des Acetats. 90 mg Acetat XX in 7,5 cm<sup>3</sup> Methanol und 7,0 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst mit 100 mg KHCO<sub>3</sub> in 5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 60 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 86 mg Rohprodukt. Durch Umkristallisieren aus feuchtem Äther-Petroläther liess sich etwas Oxy-ketal XXIV gewinnen, Smp. 154–158°/165° (Misch-Smp. ebenso). Die Mutterlauge gab aus Methanol noch unverändertes Acetat XX.

Ketalisierung von 21-O-Acetyl-*d*-cortexon (XXI). 50 mg 21-O-Acetyl-*d*-cortexon (XXI) vom Smp. 158–160° wurden mit 1 cm<sup>3</sup> abs. Benzol, 0,1 cm<sup>3</sup> reinem Äthylenglykol und 1 mg p-Toluolsulfosäure 14 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei das entstehende Wasser durch eine kleine Säule Silicagel im Rückflusskühler abgefangen wurde. Dann wurde in Chloroform-Äther aufgenommen, mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (56 mg) gab aus Chloroform-Äther 30 mg rohes Ketal XXII vom Smp. 197–204°. Zur Reinigung wurde das Material aus 2 Versuchen vereinigt, nachacetyliert und grob chromatographiert. Aus reinem Methanol lange farblose Blättchen, Smp. 209–211°,  $[\alpha]_D^{24} = +48,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,2372$  in Chloroform). Trocknung zur Analyse 2 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,05 H 8,95%

Das Produkt reduzierte alkalische Silberdiamminlösung sowie Blautetrazolium bei 20° nach wenigen Sekunden.

Freies Mono-ketal XXIII. 58 mg Acetylderivat XXII vom Smp. 209–211° wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol und 5 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit 65 mg KHCO<sub>3</sub> in 3 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 40 Std. bei 35° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 45 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther (ca. 1:10) 25 mg Nadeln, Smp. 160–171°. Das Produkt wurde aus Methanol, aus Benzol-Äther sowie aus Aceton umkristallisiert, schmolz aber immer unscharf. Der höchste Smp. war 178–190°,  $[\alpha]_D^{25} = +25,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,2602$  in Chloroform).

21-O-Acetyl-*d*-aldosteron (Nr. 867) (II)<sup>a</sup>). 11,3 mg reines *d*-Aldosteronhydrat vom Doppel-Smp. 110–115°/162–166° wurden durch Abdampfen mit Toluol im Vakuum getrocknet, in 85 mm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst, mit 55 mm<sup>3</sup> Acetanhydrid in 0,5 cm<sup>3</sup> abs. Benzol versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 12,7 mg Rohprodukt. Aus Chloroform-Äther 7,9 mg Kristalle, Smp. 190–196°. Die

Mutterlauge (4,8 mg) wurde mit 2,4 mg analogen Mutterlaugen (aus Acetylierung von 7,2 mg Aldosteron) vereinigt und das Ganze (7,3 mg) an 0,4 g Silicagel<sup>1)</sup> chromatographiert.

Die Fraktionen 1—9 (eluiert mit Petroläther-Benzol, Benzol, sowie Benzol-Äther bis zu 60% Äthergehalt) gaben nur 0,8 mg amorphes Material (Diacetat?).

Die Fraktionen 10—15 (5,2 mg, eluiert mit reinem Äther sowie Äther unter Zusatz von 1—15% Gemisch von Äthylacetat-Chloroform-Methanol-(1:1:1)) gaben aus Chloroform-Äther noch 1,1 mg krist. Monoacetat, Smp. 190—195°. Die Mutterlaugen (4,1 mg) wurden für sich oxydiert, siehe unten.

Die Fraktionen 16—20 (1,5 mg, eluiert mit Äther unter Zusatz von 30 und 60% Gemisch (wie oben) und reinem Gemisch) gaben aus feuchtem Aceton-Äther noch ca. 0,1 mg krist. Aldosteron, Doppel-Smp. 105—115°/155—160°.

21-O-Acetyl-d-corticosteron-18-säure-lacton-(18→11) (Nr. 875) (III)<sup>c)</sup>. 9,5 mg 21-O-Acetylaldosteron wurden in 0,7 cm<sup>3</sup> Eisessig mit insgesamt 0,2 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung in drei Portionen versetzt. Die ersten 0,06 cm<sup>3</sup> waren nach 20', die nächsten 0,06 cm<sup>3</sup> nach 1 Std. verbraucht, während die letzten 0,07 cm<sup>3</sup> nach 4 Std. noch nicht völlig verbraucht waren. Die Aufarbeitung gab 10,5 mg Rohprodukt, daraus 7 mg krist. Nr. 875 vom Smp. 194—197° und weitere 1,5 mg vom Smp. 190—194°. (Die verbleibenden 2 mg aus der Mutterlauge dienen zur Chromatographie, siehe unten.)

Die 4,1 mg amorphe Substanz aus der 21-O-Acetylaldosteron-Mutterlauge wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig mit insgesamt 0,1 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung analog oxydiert. Das Rohprodukt (4,2 mg) gab aus wenig Aceton-Äther-(1:4) noch 1,5 mg krist. Nr. 875 vom Smp. 185—192° (authentisches Material Smp. 194—197°, Misch-Smp. 190—199°).

Die Mutterlauge (2,7 mg) wurde mit der Mutterlauge (2 mg) aus Dehydrierung von Kristallen vereinigt und das Ganze (4,7 mg) an 0,15 g Silicagel chromatographiert.

Die Fraktionen 1—6 (eluiert mit Benzol-Äther von 1—30% Äthergehalt) gaben 1 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 7—9 (1,1 mg, eluiert mit Benzol-Äther-(6:4), reinem Äther sowie Äther plus 1% Gemisch (wie oben)) gaben aus Aceton-Äther ca. 0,1 mg Lacton Nr. 874, Smp. 308—315° (Misch-Smp. ebenso).

Die Fraktionen 10—14 (0,5 mg, eluiert mit Äther plus 2—30% Gemisch (wie oben)) gaben aus Aceton-Äther noch 0,2 mg krist. Nr. 875, Smp. 188—194°.

Die Fraktionen 15—16 (eluiert mit reinem Gemisch) gaben noch 0,5 mg amorphes Material.

Freies d-Corticosteron-18-säure-lacton-(18→11) (Nr. 885) (IV)<sup>c)</sup>. 11 mg Acetat Nr. 875 wurden in 4 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 0,15 cm<sup>3</sup> konz. HCl (ca. 35%) versetzt und 30 Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurde mit 2 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und das Methanol im Vakuum entfernt. Die verbleibende wässrige Suspension wurde mit 2 cm<sup>3</sup> Aceton versetzt und weitere 20 Std. bei 20° stehengelassen (zur Spaltung von Methylketalen). Dann wurde im Vakuum von Aceton befreit und mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig KHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 9 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 5,6 mg krist. Nr. 885 vom Smp. 216—223° und 2,3 mg vom Smp. 210—216°. Die verbleibenden 1,1 mg aus der Mutterlauge kristallisierten ebenfalls noch teilweise; sie dienen für separate Tosylierung (siehe unten).

11-Oxy-d-progesteron-18-säure-lacton-(18→11) (Nr. 924) (X). 8 mg krist. d-Corticosteron-18-säure-lacton-(18→11) (IV) wurden bei 0,01 Torr getrocknet, in 0,4 cm<sup>3</sup> abs. Chloroform (frisch von Alkohol befreit und destilliert) gelöst, mit 0,08 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 16 mg p-Toluol-sulfochlorid (frisch gereinigt und umkristallisiert) versetzt und 16 Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurde mit 0,1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und noch 1½ Std. stehengelassen. Hierauf wurde in Chloroform-Äther aufgenommen, je einmal mit 1 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl, 1 cm<sup>3</sup> Wasser, 0,7 cm<sup>3</sup> KHCO<sub>3</sub>-Lösung und zweimal mit

<sup>1)</sup> Silicagel, engporig, 0,15—0,30 mm gekörnt.

Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 5,4 mg. Verarbeitung der wässerigen Phasen siehe unten.

Die 5,4 mg Neutralprodukt wurden mit 10 mg NaJ in 1 cm<sup>3</sup> Aceton 5 Min. gekocht, wobei Gelbfärbung eintrat. Es wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig einige Minuten mit wenig Zn-Staub geschüttelt, wobei sofort Entfärbung eintrat. Dann wurde mit Äther verdünnt, filtriert und nach Zusatz von wenig Na-Acetat im Vakuum eingedampft, mit Chloroform-Äther aufgenommen, mit wenig Wasser,  $\text{KHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (5,3 mg) gab aus Aceton-Äther 1,6 mg krist. Nr. 885 vom Smp. 203–210° (Mischprobe).

Die Mutterlauge (3,6 mg) wurde zur Entfernung der letzten Reste Nr. 885 in 0,6 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit 0,3 cm<sup>3</sup> ca. 1-proz.  $\text{NaJO}_4$ -Lösung<sup>1)</sup> versetzt und 1 Std. bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 2,7 mg Neutralteile (Nr. 922) und 0,6 mg Säure.

Die 2,7 mg Neutralprodukt wurden auf die Startlinie eines mit entsäuertem Formamid getränkten Papierblattes aufgetragen. Am rechten Rand wurden möglichst punktförmig 50  $\gamma$  synthetisches racemisches Methylketon X vom Smp. 218–220° aufgetragen. Dann wurde 3 Std. mit Benzol absteigend chromatographiert. Die Photokopie mit Schablone (vgl. Fig. 1) gab zwei sehr schwache Zonen mit geringer Laufstrecke sowie eine sehr starke Zone, die genau dem synthetischen Vergleichspräparat entsprach. Das in Fig. 1 angezeichnete Stück wurde ausgeschnitten und dreimal mit Methanol-Wasser-(1:3), einmal mit Methanol-Wasser-(1:1) und einmal mit reinem Methanol eluiert. Die vereinigten Eluate wurden im Vakuum auf 1–2 cm<sup>3</sup> eingengt und zweimal mit je 10 cm<sup>3</sup> Chloroform-Äther-(1:4) ausgeschüttelt. Die mit verd. HCl, Wasser,  $\text{KHCO}_3$  und Wasser gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 1,55 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther-(1:4) 0,7 mg krist. Nr. 924 in farblosen rechteckigen Blättchen, Smp. 191–193°. Die Mutterlauge gab noch 0,1 mg, Smp. 185–190°. IR.-Spektrum siehe Fig. 2. Blautetrazolium wird nicht reduziert.

Verarbeitung der wässerigen Phasen der Tosylierung. Die oben erhaltenen wässerigen Phasen wurden vereinigt, auf pH = 5 gestellt und im Vakuum bei 35° zum dünnen Sirup eingengt. Dann wurde mit abs. Alkohol versetzt, von den ausgefallenen Salzen abfiltriert und mit abs. Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum fast zur Trockne gedampft, der Rückstand in 1 cm<sup>3</sup> Wasser und 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit ca. 30 mg Zn-Staub versetzt und 5 Std. geschüttelt. Dann wurde vom Zinkstaub abfiltriert, mit etwas Alkohol gewaschen, das Filtrat im Vakuum stark eingengt und mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen und getrockneten Auszüge gaben 1,05 mg Neutralprodukt. Die verbliebenen wässerigen Anteile wurden nochmals wie oben mit Zn-Staub in 30-proz. Essigsäure aber 24 Std. geschüttelt, worauf noch 1,2 mg Chloroform-Äther-lösliches Neutralprodukt erhalten wurde.

Die vereinigten Rückstände (2,25 mg) wurden mit 0,8 mg Neutralprodukt vereinigt, das aus 1,1 mg Mutterlauge von Nr. 885 nach Tosylierung, Umsetzung mit NaJ und kurzer Reduktion mit Zn-Staub erhalten worden war. Das vereinigte Material (3,05 mg) wurde in 0,2 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 0,06 cm<sup>3</sup> 2-proz.  $\text{CrO}_3$ -Eisessig-Lösung dehydriert und lieferte hierauf 3 mg rohes Neutralprodukt (Nr. 923), das wie oben auf einem Papierblatt chromatographiert wurde. — Die UV.-absorbierende Zone mit der richtigen Laufstrecke wurde wieder ausgeschnitten und eluiert. Das Rohprodukt (0,9 mg) gab aus Aceton-Äther ca. 0,1 mg krist. Nr. 925, Smp. 288–296°. Die Mutterlauge enthielt das gesuchte Methylketon Nr. X, das aber aus diesem Material nicht mehr rein abgetrennt werden konnte. Nr. 925 zeigte im Papierchromatogramm eine fast gleiche Laufstrecke wie Nr. 924 (X); UV.-Absorption: positiv.

Modellversuche zur Reduktion von Phenacyl-pyridinium-bromid (XV). 140 mg Phenacyl-pyridinium-bromid (XV) wurden in 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit ca. 80 mg Zinkstaub bei 20° geschüttelt. Nach der unten angegebenen Zeit wurde filtriert, mit wenig Alkohol gewaschen, das Filtrat im Vakuum eingengt und

<sup>1)</sup> Helv. 37, 1213 (1954).

mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser und Sodalösung gewaschene und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Ausbeute an Acetophenon nach 10 Min. 3 mg und nach  $2\frac{1}{2}$  Std. 44 mg (ca. 75%). Das Produkt kristallisierte bei  $0^\circ$ .

Diketal Nr. 912 (VIII). 12,3 mg krist. Nr. 885 (IV) wurden mit  $2,5\text{ cm}^3$  reinstem Äthylenglykol und 0,6 mg p-Toluolsulfosäure bei 0,2 Torr und  $75-80^\circ$  Badtemperatur leicht gekocht, wobei allmählich ca.  $1\text{ cm}^3$  Äthylenglykol abdestillierte. Dann wurde die Temperatur leicht erhöht und auf  $0,5\text{ cm}^3$  eingengt. Es wurde mit  $2\text{ cm}^3$   $\text{KHCO}_3$ -Lösung versetzt und sechsmal mit je  $4\text{ cm}^3$  Chloroform ausgeschüttelt. Die mit  $\text{KHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 15,5 mg Rückstand. Aus Methanol-Äther-(1:10) 6 mg Kristalle, Smp.  $235-250^\circ$ . Kristalle und Mutterlaugen wurden getrennt an Silicagel chromatographiert.

Chromatographie der 6 mg Kristalle an 0,3 g Silicagel: Die Fraktionen 1–3 (eluiert mit Benzol und Benzol-Äther von 15 und 30% Äthergehalt) gaben 0,15 mg amorphes, leicht ätherlösliches Material, das verworfen wurde.

Die Fraktionen 4–10 (5,6 mg, eluiert mit Benzol-Äther-(4:6), reinem Äther und Äther mit 2–30% Gemisch (wie oben)) gaben aus Methanol-Äther 5,4 mg reines Diketal Nr. 912, Smp.  $250-253^\circ$ .

Die Fraktionen 11–15 (0,25 mg, eluiert mit reinem Gemisch (wie oben)) gaben aus Aceton-Äther ca. 0,15 mg Kristalle, Smp.  $215-225^\circ$  (vielleicht Nr. 885, nicht untersucht).

Chromatographie der 9 mg aus Mutterlaugen an 0,5 g Silicagel: Die Fraktionen 1–7 (eluiert mit Benzol-Äther bis zu 15% Äthergehalt) gaben keinen wägbaren Rückstand.

Die Fraktionen 8–10 (eluiert mit Benzol-Äther und reinem Äther) gaben 0,1 mg amorphes Eluat, das verworfen wurde.

Die Fraktionen 11–18 (4,7 mg, eluiert mit reinem Äther sowie Äther mit Zusatz von 1–15% Gemisch (wie oben)) gaben aus Methanol-Äther noch 3 mg reines Nr. 912, Smp.  $249-252^\circ$ .

Die Fraktionen 19–26 (4,2 mg, eluiert mit Äther + Gemisch und reinem Gemisch) gaben aus Aceton-Äther noch 0,2 mg Kristalle, Smp.  $213-224^\circ$  (nicht untersucht).

Aus den Mutterlaugen der reinen Kristalle liess sich noch etwas Nr. 912 erhalten. Totalausbeute 9,5 mg.

Sämtliche Mutterlaugen, Reste und Nebenfraktionen (zusammen 6,7 mg) wurden mit  $0,03\text{ cm}^3$  n-HCl in  $0,4\text{ cm}^3$  Aceton sauer hydrolysiert (40 Std. bei  $20^\circ$ ). Das Rohprodukt (5 mg) gab nach Chromatographie an Silicagel noch 1,1 mg krist. Nr. 885 vom Smp.  $199-207^\circ$ .

Das reine Nr. 912 gab aus Chloroform-Äther oder Methanol-Äther farblose flache Nadeln, Smp.  $252-254^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{26} = -9,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,7923$  in Chloroform). IR.-Spektrum s. Fig. 3. Reduktionsprobe mit Blautetrazolium: negativ.

d-Aldosteron-3, 20-di-äthylenketal (Nr. 913) (XI). 9,4 mg Diketal Nr. 912 (VIII) in  $1\text{ cm}^3$  reinstem Dioxan wurden in die siedende Lösung von 15 mg  $\text{LiAlH}_4$  in  $1,5\text{ cm}^3$  abs. Äther eingetropft, mit  $0,5\text{ cm}^3$  abs. Dioxan nachgewaschen und 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde auf  $0^\circ$  abgekühlt, mit  $0,5\text{ cm}^3$  20-proz. *Seignette*-Salz-Lösung zerlegt und mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Die mit *Seignette*-Salz-Lösung und Wasser gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 9,5 mg Rohprodukt. Aus wenig Methanol mit Äther feine Nadeln, Smp.  $192-255^\circ$ , aus Chloroform-Äther 2,9 mg farblose dünne Nadeln, Smp.  $198-203^\circ$ . Die Mutterlauge (6,8 mg) wurde an 0,3 g Silicagel chromatographiert.

Die Fraktionen 1–4 (eluiert mit reinem Benzol und reinem Äther) gaben 1,5 mg amorphes, leicht ätherlösliches Eluat.

Die Fraktionen 5–12 (total 5,2 mg, eluiert mit reinem Äther sowie Äther unter Zusatz von 4–60% Gemisch (wie oben) und reinem Gemisch) gaben aus Methanol-Äther Kristalle, die teilweise bei  $195-200^\circ$ , teilweise erst bei ca.  $230-240^\circ$  schmolzen. Relativ scharf schmelzende Kristalle wurden nur aus Chloroform-Äther erhalten: 2,1 mg, Smp.  $198-203^\circ$ .

Die Fraktionen 13–18 (eluiert mit reinem Gemisch) gaben noch 0,6 mg amorphes Eluat.

Totale Ausbeute 5,0 mg krist. Nr. 913 und ca. 3,3 mg aus Mutterlauge (letztere wurde auch hydrolysiert, siehe unten).

Das reine Nr. 913 zeigte Smp. 198–203°,  $[\alpha]_D^{26} = +2,1^0 \pm 4^0$  bzw.  $+4,25^0 \pm 4^0$  (zwei Bestimmungen). IR.-Spektrum siehe Fig. 3. Reduktionsprobe: negativ.

*d*-Aldosteron aus Nr. 913. 4,6 mg krist. Diketal Nr. 913 vom Smp. 198–203° (regeneriert von Drehungsbestimmung) wurden in 0,3 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst (Aceton löst zu schwer), mit 0,03 cm<sup>3</sup> wässriger n-HCl versetzt und 39 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 0,3 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und zweimal mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden zweimal mit 0,2 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (4,3 mg) gab aus feuchtem Aceton-Äther bei 0° langsam 0,664 mg krist. Nr. 914 in kugeligen Drusen, Smp. 280–300°, Sintern ab 250°. Dieser Stoff zeigte kein Reduktionsvermögen und absorbierte im UV. nicht, wurde daher nicht untersucht.

Die verbleibende Mutterlauge (3,65 mg) wurde zunächst im Papierchromatogramm geprüft<sup>a)</sup>. Bei Einsatz von 100 γ wurde dabei nur ein Fleck erhalten, der stark reduzierte, starke UV.-Absorption sowie starke NaOH-Fluoreszenz<sup>a)</sup> aufwies. Dieser Anteil zeigte sowohl in Propylenglykol-Toluol wie im *Bush*-C-System eine Laufstrecke genau wie Aldosteron. Die Intensitäten entsprachen einer Menge von 10–20% Aldosteron. Ausserdem waren noch etwa 5 sehr schwache Flecke sichtbar, von denen zwei stärker und drei viel schwächer polaren Stoffen entsprachen.

Das gesamte verbliebene Material (3,65 mg) wurde daher auf einem Papierblatt präparativ im *Bush*-C-System chromatographiert. Das Ergebnis ist aus Fig. 4 ersichtlich. Insgesamt waren 8 Zonen nachweisbar, von denen Zone B im UV. weitaus am stärksten absorbierte. Das aus Zone B eluierte Material (0,7 mg) gab aus feuchtem Aceton-Äther 0,22 mg krist. Aldosteron-hydrat, Doppel-Smp. 111–115°/161–165°, die Mischprobe schmolz ebenso, auch alle geprüften Farbreaktionen waren gleich.

Die Kristalle aus den anderen Zonen (vgl. Fig. 4) konnten bisher nicht identifiziert werden.

Hydrolyse der Mutterlauge von Nr. 913. 3,3 mg aus der Mutterlauge von Nr. 913 wurden in 0,3 cm<sup>3</sup> Dioxan und 0,03 cm<sup>3</sup> wässriger n-HCl 63 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie oben gab 3,1 mg Neutralprodukt (Präparat Nr. 915). Im Papierchromatogramm verhielt es sich ähnlich wie die obige Mutterlauge von Nr. 914, nur waren die schwach polaren, nicht reduzierenden Anteile angereichert. Die verbliebene Hauptmenge (3 mg) wurde ebenfalls auf einem Papierblatt im System C von *Bush* chromatographiert und gab das in Fig. 5 schematisch angegebene Resultat.

Das aus Zone B erhaltene Material (0,55 mg) verhielt sich im Papierchromatogramm und in den geprüften Farbreaktionen wieder genau wie Aldosteron, gab aber nur sehr wenig Kristalle, Smp. ca. 110–150°. — Die Kristalle aus den anderen Zonen konnten auch hier nicht identifiziert werden.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Organ.-Chem. Anstalt (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Die Überführung von *d*-Aldosteron in *d*-Progesteron-18-säure-lacton-(18 → 11) (X) wird beschrieben, ebenso die Rückverwandlung von *d*-Corticosteron-18-säure-lacton-(18 → 11) in *d*-Aldosteron.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel;  
Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft Basel.