

die Farbreaktionen mit 84-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Tab. 6) und die Laufstrecken im Papierchromatogramm (Fig. 12) waren gleich, ebenso die IR.-Spektren (Fig. 19).

Glykosid H wurde nur als amorphes Konzentrat erhalten, auch das Acetylderivat kristallisierte bisher nicht. Auf Grund der positiven Zuckerprobe und des Verhaltens bei der Behandlung mit *Taka*-Amylase dürfte es sich bei H um ein Glykosid handeln, das vermutlich D-Glucose enthält.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor (Leitung *E. Thommen*) unseres Instituts ausgeführt.

### Zusammenfassung.

In *Glossostelma spathulatum* (*K. Schum.*) *Bullock* liessen sich insgesamt 12 *Kedde*-positive Stoffe nachweisen (A–K), davon J und K nur in Spuren. Von diesen konnten vier (A, C, D und E 2) in Kristallen isoliert werden. A ist möglicherweise mit Uzarigenin identisch, D wurde eindeutig mit Strophanthidin identifiziert. Stoff G, ein Glykosid, wurde in Form seines krist. Acetylderivats isoliert, das mit Tetra-O-acetyl-strophanthidin- $\beta$ -D-glucosid identisch war. Strophanthidin- $\beta$ -D-glucosid ist ein Hauptglykosid von *Glossostelma spathulatum*; der Stoff wurde früher aus *Periploca nigrescens Afzel* isoliert<sup>13)</sup>).

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

## 40. Zum stereochemischen Verlauf der *Michael*-Addition.

Über Synthesen in der Aldosteron-Reihe III<sup>1)</sup>;

Über Steroide, 145. Mitteilung<sup>2)</sup>

von **A. Wettstein, K. Heusler, H. Ueberwasser und P. Wieland.**

Herrn Prof. Dr. Rolf Meier zum 60. Geburtstag gewidmet.

(19. I. 57.)

Den hier zu beschreibenden Versuchen zur Synthese 18-oxygenierter Steroide liegt folgender Arbeitsplan zugrunde: Es wird von dem von *Sarett* und Mitarb.<sup>3)</sup> hergestellten tricyclischen Hydroxyketon Ia, dem *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren ausgegangen. Die Verbindung Ia enthält 4 asymmetrische Kohlenstoffatome in der den natürlichen 11 $\beta$ -Hydroxy-steroiden entsprechenden Anordnung und ist bereits früher von uns zur Totalsynthese des Aldosterons<sup>4)</sup> 1) verwendet worden. Aus die-

<sup>1)</sup> Mitt. II dieser Reihe s. *E. Vischer, J. Schmidlin & A. Wettstein*, *Experientia* **12**, 50 (1956).

<sup>2)</sup> 144. Mitteilung s. *R. Neher & A. Wettstein*, *Helv.* **39**, 2062 (1956).

<sup>3)</sup> *G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).

<sup>4)</sup> *J. Schmidlin, G. Anner, J. R. Billeter & A. Wettstein*, *Experientia* **11**, 365 (1955).

sem Keton Ia bereitet man durch Esterkondensation (vgl.<sup>4)5)</sup> ein  $\beta$ -Diketon und führt mit letzterem eine *Michael*-Addition, beispielsweise an Methylvinylketon durch. Anschliessende Cyclisierung zu einem 18-oxygenierten  $\Delta^{14-16}$ -Keto-D-homosteroid, Hydrierung, Ringaufspaltung und erneuter Ringschluss<sup>6)</sup> würde zu einem Ätiosäure-Derivat führen, in dem sich nach bekannten Methoden die Ketolseitenkette aufbauen lässt.

Die kürzlich erschienene Veröffentlichung von *Szpilfogel* und Mitarb.<sup>7)</sup> über die Herstellung von Zwischenprodukten für eine neue Aldosteron-Synthese unter Verwendung der *Michael*-Reaktion veranlasst uns, einen Teil unserer, bereits vor einiger Zeit durchgeführten Versuche in ähnlicher Richtung mitzuteilen.

Das Keton Ia konnte ebenso leicht mit Oxalsäure- wie mit Ameisensäureestern<sup>5)7)</sup> zu den Oxalyl-ketonen IVa und IVb bzw. zum Hydroxymethylen-keton XIIIa kondensiert werden<sup>8)</sup>. Diese Verbindungen lagerten in Essigester-Lösung in Gegenwart von Triäthylamin Methylvinylketon an und lieferten in ausgezeichneter Ausbeute und in sterisch einheitlicher Reaktion die Addukte Va oder Vb bzw. XV. Da bei der Anlagerung ein neues Asymmetriezentrum an C-2 eingeführt wird, musste die Stereochemie an diesem Zentrum abgeklärt werden<sup>9)</sup>. Dies schien leicht möglich, da die  $\beta$ -ständige 4-Hydroxylgruppe<sup>3)</sup> mit einer  $\beta$ -ständigen Oxalyl- bzw. Formylgruppe spontan ein cyclisches Hemiketal bzw. Hemiacetal bildet<sup>10)</sup>. Diese Umsetzung sollte gleichzeitig die für den Ringschluss zum Chrysenderivat notwendige Blockierung der Carbonylgruppe des Oxalyl- bzw. Formylrestes liefern.

Die Oxalyl-Verbindungen Va bzw. Vb wurden deshalb zunächst mit Alkoholen in Gegenwart saurer Katalysatoren behandelt. Dabei konnten jedoch keine kristallisierten Derivate gefasst werden.

<sup>5)</sup> Vgl. auch *R. M. Lukes, G. I. Poos, R. E. Beyler, W. F. Johns & L. H. Sarett*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1707 (1953).

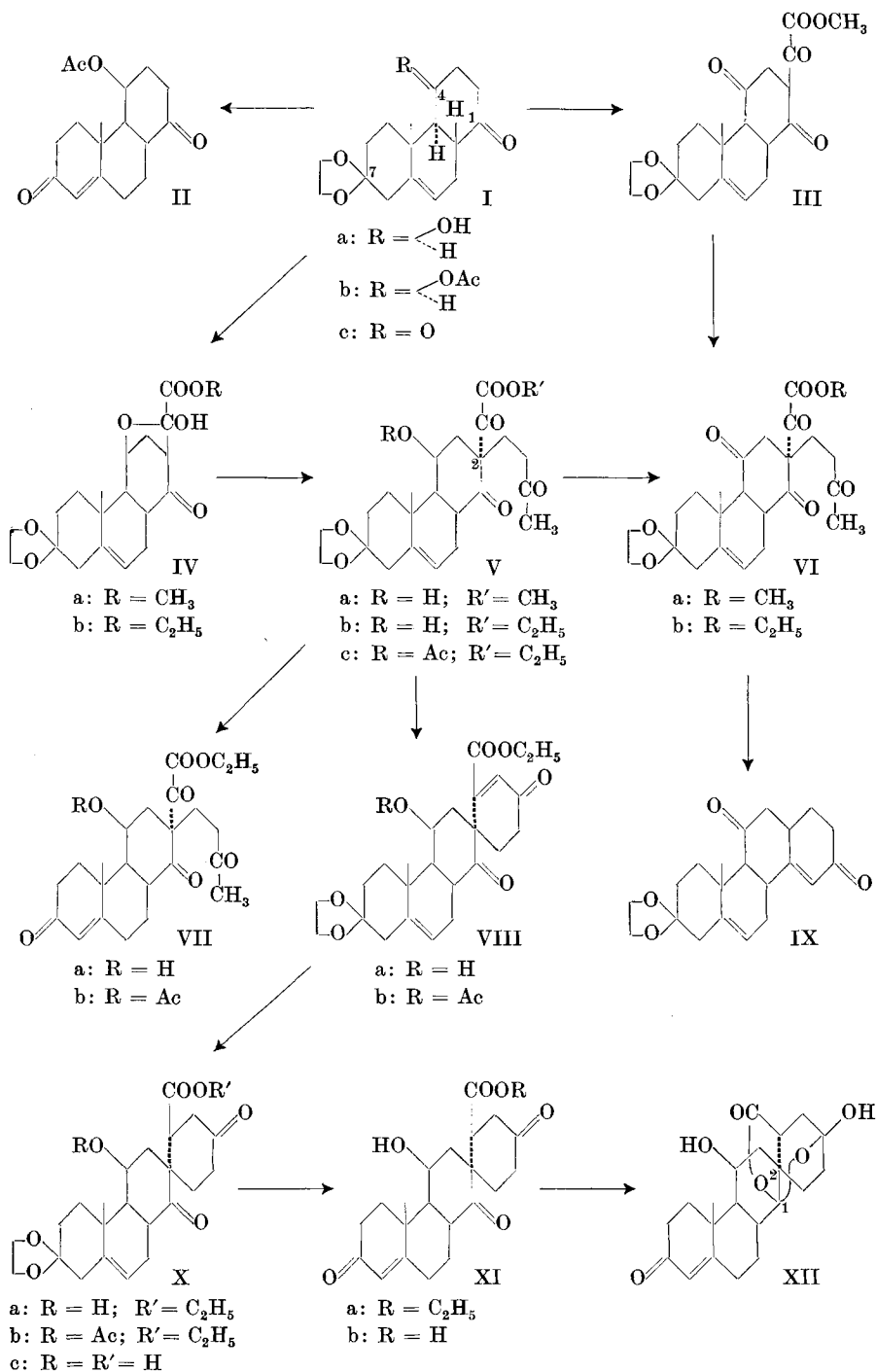
<sup>6)</sup> Diese Reaktionsfolge ist in der Zwischenzeit in der 18-Desoxy-Reihe von *G. Stork, H. J. E. Loewenthal & P. C. Mukharji*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 501 (1956), beschrieben worden.

<sup>7)</sup> *S. A. Szpilfogel, W. J. van der Burg, C. M. Siegmann & D. A. van Dorp*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **75**, 1043 (1956).

<sup>8)</sup> Während das Hydroxymethylenketon XIIIa nur gelegentlich als Hemiacetal erhalten wurde<sup>5)</sup>, liegen die Oxalester IVa und IVb in Lösung wie auch in kristalliner Form fast ausschliesslich in der Hemiketalform vor ( $\epsilon_{\max}$  bei 307 bzw. 310  $m\mu$  = 1000 bzw. 1800); normale Esterbande (5,75  $\mu$ ) und Ketonbande (5,80  $\mu$ ) und keine Enolbande über 6  $\mu$  im Infrarotspektrum; nur langsam eintretende  $FeCl_3$ -Färbung in methanolischer Lösung.

<sup>9)</sup> Der Klarheit halber wird in den Formelbildern die später bewiesene sterische Anordnung an C-2 bereits vorweggenommen, wobei nur die der natürlichen Konfiguration der Steroide entsprechenden Enantiomeren dargestellt sind.

<sup>10)</sup> Diese Art der Konfigurationsbestimmung wurde schon von *J. Schmidlin et al.*<sup>4)</sup> sowie *S. A. Szpilfogel et al.*<sup>7)</sup> mit Erfolg angewandt.



Hingegen gelang es, aus dem *Michael*-Addukt Vb mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur in guter Ausbeute ein Acetat zu bereiten. Diesem kommt aber, wie sich durch die weiteren Versuche eindeutig zeigen liess, nicht eine Hemiketal-acetat-Struktur<sup>11)</sup> zu, sondern die Formel Vc mit acetylierter 4 $\beta$ -Hydroxylgruppe.

In einem Parallelversuch wurde auch das Hydroxyketon Ia acetyliert, und dieses lieferte unter identischen Bedingungen überraschenderweise ebenfalls glatt ein Acetat Ib. Die Acetylierung von Ia ist in der Publikation von *Poos et al.*<sup>3)</sup> nicht beschrieben. Das von uns aus Ib durch Ketalspaltung erhaltene Acetoxy-keton II wurde dort aus dem B/C-cis-4 $\beta$ -Acetoxy-1-carbinol durch Oxydation und Isomerisierung an Aluminiumoxyd zum B/C-trans-Keton hergestellt. Im Gegensatz zu 11 $\beta$ -Hydroxy-steroiden lassen sich also die tricyclischen 4 $\beta$ -Hydroxy-Verbindungen, und zwar auch diejenigen, welche wie die reaktionsträgen 11 $\beta$ -Hydroxy-steroiden zwei zum C-4  $\beta$ -ständige axiale Substituenten aufweisen, leicht acetylieren. Dies wurde auch an den weiter unten beschriebenen Verbindungen VIIa, VIIIa und Xa beobachtet, welche die Acetate VIIb, VIIIb und Xb lieferten. In allen diesen Verbindungen ist der Ring C nicht durch einen trans-annelierten fünfgliedrigen Ring D in der Sesselform fixiert; das Auftreten der Wannenform kann die verminderte sterische Hinderung leicht erklären.

Da die bisherigen Versuche für die Konstitution Vc des Acetylierungsproduktes von Vb nicht beweisend waren, versuchten wir dieses zu cyclisieren. Der Ringschluss gelang mit Hilfe von Piperidinbenzoat<sup>12)</sup> als Katalysator. Auf Grund des UV.-Spektrums ( $\lambda_{\max} = 232 \text{ m}\mu$ )<sup>13)</sup> konnte für das Umsetzungsprodukt nicht sicher zwischen der Chrysenstruktur mit Hemiketal-acetat-Gruppierung und der Spiranverbindung VIIIb unterschieden werden. Die Tatsache aber, dass aus der *Michael*-Additionsverbindung mit freier Hydroxylgruppe (Vb) durch Cyclisierung und nachfolgende Acetylierung dieselbe tetracyclische Verbindung erhalten wurde, wie bei der Cyclisierung des Acetats, machte die Spiran-Struktur sehr wahrscheinlich.

Die Bestätigung wurde dann auf folgendem Wege erbracht: Das Cyclisierungsprodukt von Vb (= VIIIa) lieferte nach Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat (zu Xa), Ketalspaltung (zu XIa) und Verseifung eine Säure XIb. In Lösung lactonisierte diese Säure teilweise<sup>14)</sup>

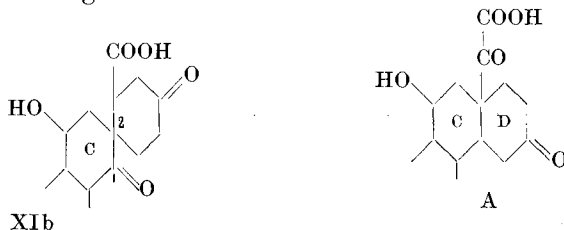
<sup>11)</sup> Aldosteron bildet bekanntlich leicht ein Diacetat, in dem auch die Hemiacetalhydroxylgruppe an C-18 verestert ist (vgl. *S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Ew, O. Schindler & T. Reichstein*, *Experientia* **10**, 132 (1954); *Helv.* **37**, 1200 (1954)).

<sup>12)</sup> *P. Wieland, H. Ueberwasser, G. Anner & K. Miescher*, *Helv.* **36**, 376 (1953).

<sup>13)</sup> Das aus der weiter unten beschriebenen Verbindung VIb mit Piperidinbenzoat unter Verlust der Oxylestergruppe erhaltene Chrysenderivat IX weist ein Maximum bei 238  $\text{m}\mu$  auf ( $\epsilon = 12600$ ). Die 4 $\beta$ -Hydroxy- und die 4-Ketoverbindungen zeigen also unter analogen Bedingungen völlig verschiedene Reaktion. Das später bereitete Hydroxychrysen XVII besitzt allerdings ein noch langwelligeres Maximum bei 243  $\text{m}\mu$ .

<sup>14)</sup> Es ist durchaus möglich, dass die rohe Säure aus einem Gemisch von zwei am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom neben der Säuregruppe isomeren Säuren besteht, das entweder schon bei der katalytischen Hydrierung oder dann bei der alkalischen Verseifung entstanden sein kann (vgl. experimenteller Teil) und von welchem aus sterischen Gründen nur die eine Säure lactonisiert. An der Spiran-Ringverknüpfung weisen Säure und Lacton dieselbe Konfiguration auf, da das *Michael*-Addukt Vb völlig einheitlich ist. Die aus der Verbindung Xa erhaltene Ketsäure Xc zeigte ein ganz analoges Verhalten wie XIb.

spontan, und die mit dem Lacton isomere Säure liess sich durch Ausschütteln mit Hydrogencarbonat leicht vom Lacton trennen. Auch durch Sublimation im Hochvakuum konnte das Lacton von der Säure abgetrennt werden. Für die Säure kommen die Strukturen XIb und A in Frage.



Versuche zum oxydativen Abbau mit Wasserstoffsuperoxyd oder Bleitetraacetat lieferten keinen eindeutigen Befund, da zwar die Oxydationsmittel langsam verbraucht wurden, jedoch keine kristallisierten Produkte gefasst werden konnten. Die Entscheidung zugunsten der Struktur XIb brachte aber die Untersuchung des aus der Säure gebildeten Lactons. Das IR.-Spektrum dieser Verbindung zeigte nämlich im CO-Gebiet nur zwei starke Banden bei  $5,60\ \mu$  und  $5,98\ \mu$ , welche einem 5-Ring-Lacton und der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketogruppe zugeordnet werden müssen<sup>15</sup>); weitere Ketonbanden fehlten dagegen vollständig. Die Bildung eines spannungsfreien 5-Ring-Lactons<sup>16</sup>) ist nur aus einer Säure der Formel XIb, und zwar von der Carboxylgruppe zur Ketogruppe in 1-Stellung am Ring C möglich. Die Modellbetrachtung (vgl. Fig. 1) zeigt, dass eine Verbindung der Formel XII beinahe spannungsfrei ist. Formel XII stimmt auch mit den Befunden der Analyse und im Infrarot-Spektrum völlig überein. Damit war für die Verbindungen VIII, X, XI und XII die Spiran-Struktur bewiesen; dem Acetat von Vb muss deshalb Strukturformel Vc zukommen.

Schliesslich wurde die Anlagerung von Methylvinylketon an den aus dem Diketon Ic<sup>3</sup>) bereiteten 4-Keto-oxalyl-methyl-ester III untersucht. Sie lieferte Verbindung VIa, die andererseits aus dem 4  $\beta$ -Hydro-

<sup>15</sup>) Die Entscheidung zwischen den Formeln A und XIb schien zunächst auch auf Grund der IR.-Spektren möglich. Brenztraubensäure zeigt nämlich in Methylenchloridlösung zwei starke CO-Banden bei  $5,59\ \mu$  und  $5,76\ \mu$ . Die in *L. J. Bellamy* „The Infrared Spectra of Complex Molecules“, London-New York 1954, p. 123, für Brenztraubensäure angegebene einzige Bande bei  $5,73\ \mu$  bezieht sich auf ein mit einem Substanzfilm aufgenommenes Spektrum, welches in *Randall, Fowler, Fuson & Dangel* „Infrared Determination of Organic Structures“, New York 1949, p. 104, publiziert wurde. Wir haben diese Doppelbande in Methylenchlorid (ca.  $5,6\ \mu$  und  $5,8\ \mu$ ) auch bei einer hochmolekularen  $\alpha$ -Ketosäure beobachtet. Bei Estern von  $\alpha$ -Ketosäuren tritt auch in Methylenchlorid nur eine einzige Bande bei ca.  $5,75\ \mu$  auf. Im vorliegenden Fall machte die Schwerlöslichkeit der Säure in Methylenchlorid und die Anwesenheit des Lactons (welches ebenfalls eine Bande um  $5,6\ \mu$  aufweist) eine klare Entscheidung unmöglich.

<sup>16</sup>) Die spontane Entstehung in Lösung lässt ein gespanntes, höhergliedriges Lacton unwahrscheinlich erscheinen.

xy-Addukt Va durch Oxydation mit Chromtrioxyd in Pyridin gewonnen werden konnte. (Durch Oxydation des Äthylesters Vb wurde analog VIb erhalten.) Auch die neue *Michael*-Addition ist also sterisch gleich verlaufen, wie diejenige an Verbindung IVa. Bei der Einwirkung von Piperidin-benzoat auf VIa entstand durch Cyclisierung unter Verlust des Oxalylrestes das Chrysenderivat IX.

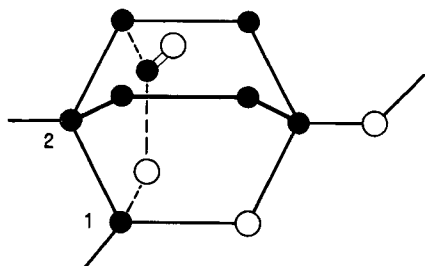


Fig. 1.

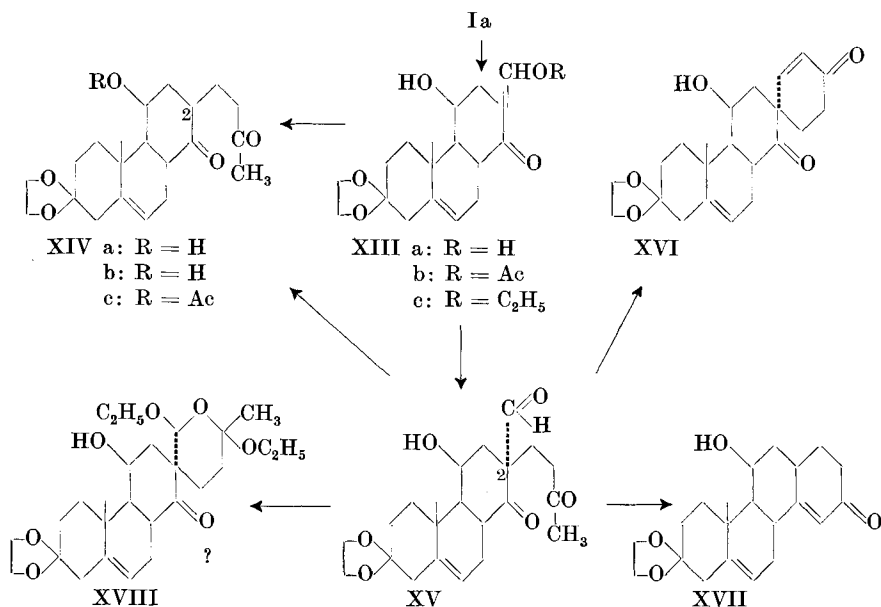
Teilformel von Verbindung XII.

● = C-Atome; ○ = O-Atome.

In verschiedener Hinsicht anders als die Oxalyl-Derivate verhielt sich das Formyl-*Michael*-Addukt XV. Seine Acetylierung, die unter denselben Bedingungen wie beim Oxalyl-*Michael*-Addukt Vb vorgenommen wurde, lieferte unter gleichzeitigem Verlust der Formylgruppe das Acetat XIVc. Bei kürzerer Einwirkungsdauer von Acetanhydrid und Pyridin entstanden die beiden an C-2 isomeren, entformylierten Hydroxyketone XIVa und XIVb. Das Isomere XIVa (vom Smp. 163,5–165,5°) wurde auch erhalten, wenn man die Anlagerung von Methylvinylketon an die Hydroxymethylen-Verbindung XIIIa in einer gepufferten wässrigen Lösung beim pH = 7,5 durchführte. Bei der Behandlung des Formyl-Adduktes XV mit o-Ameisensäureester und absoluter alkoholischer Salzsäure<sup>17)</sup> und anschliessendem Kochen mit methanolischer Kalilauge entstanden Produkte, welche im IR.-Spektrum neben einer einzigen, für ein 6-Ringketon allerdings etwas langwelligen Bande im CO-Bereich (bei 5,91  $\mu$ ) noch immer eine freie Hydroxylgruppe aufwiesen. Auf Grund der Analysenwerte könnte ihnen vielleicht die Struktur XVIII zukommen. Aus dem freien Formyladdukt XV entstand mit Piperidin-benzoat, in Analogie zum Reaktionsverlauf in der Oxalylreihe (vgl. Vb  $\rightarrow$  VIIIa), ein Cyclisierungsprodukt, dem auf Grund des kurzwelligen Absorptionsmaximums ( $\lambda_{\max} = 224 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 10350$ ) die Spiran-Struktur XVI zugeordnet werden darf. Bei energischer Alkalibehandlung von XV wurde das

<sup>17)</sup> Ein Vorversuch mit der Hydroxymethylen-Verbindung XIIIa zeigte, dass die Ketalgruppierung unter diesen Bedingungen unangegriffen bleibt. Es entstand der Enoläther XIIIc. Analog bildete sich aus XIIIa mit Pyridin und Acetanhydrid das Enolacetat XIIIb.

entformylierte Chrysenderivat XVII erhalten, welches ein Absorptionsmaximum bei  $243\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 14000$ ) aufweist.



Weder in der Oxalyl- noch in der Formyl-Reihe war es also gelungen, die Hydroxylgruppe am Ring C der Methylvinylketon-Addukte mit der Carbonylgruppe des Oxalyl- bzw. Formylrestes zu Hemiketal- bzw. Hemiacetal-Derivaten umzusetzen. Da diese Verknüpfung sowohl beim Aldosteron<sup>11)</sup> wie auch bei den von *Szpilfogel* und Mitarb.<sup>7)</sup> beschriebenen tricyclischen Verbindungen ausserordentlich leicht eintritt, musste angenommen werden, dass sie bei den Verbindungen Va, Vb und XV sowie bei deren Derivaten aus sterischen Gründen unmöglich ist. Unsere bisher beschriebenen *Michael*-Addukte und ihre Umwandlungsprodukte weisen also offenbar am Kohlenstoffatom 2 „unnatürliche“ Konfiguration auf, wie in den Formeln bereits angegeben, d. h. die Addition des Methylvinylketons erfolgte von der  $\beta$ -Seite der Molekel her.

Dieser stereochemische Verlauf der *Michael*-Addition ist insbesondere beim Hydroxymethylen-keton XIIIa überraschend. Während die Anlagerung von Methylvinylketon hier ausschliesslich die  $\alpha$ -Formylverbindung XV lieferte, entstand mit Acrolein unter anscheinend identischen Bedingungen das Addukt mit  $\beta$ -ständiger Formylgruppe bzw. das entsprechende Hemiacetal XIXa<sup>18)</sup>.

<sup>18)</sup> Die Anlagerung von Acrolein, welche die holländischen Autoren<sup>7)</sup> mit Triäthylamin in Dioxan durchführten, wurde bereits früher von uns in Essigester vorgenommen und lieferte ebenfalls XIXa, dessen  $\beta$ -Formyl-Konfiguration später bewiesen wurde<sup>7)</sup>.





entschieden werden, auf welche Weise und ob allein der Wasserezusatz<sup>21)</sup> für den sterischen Verlauf der *Michael*-Addition verantwortlich ist. Die Polarität des Mediums scheint nicht von entscheidendem Einfluss zu sein, denn aus der Reaktion, nicht nur in Essigester, sondern auch in Dioxan, Pyridin oder Dimethylformamid, konnte bei Ausschluss von Wasser lediglich das  $\alpha$ -Formyl-Derivat isoliert werden.

Beim Oxalylketon IVb trat bei der *Michael*-Reaktion der neue Substituent auch unter solchen Bedingungen von der  $\beta$ -Seite her ein, welche beim Hydroxymethylenketon XIIIa zur  $\alpha$ -seitigen Anlagerung geführt hatten<sup>22)</sup>.

Konstitution und Konfiguration der neuen  $\beta$ -Formylverbindung XIXb ergaben sich aus der Tatsache, dass bei der *Michael*-Anlagerung nur ein neues Asymmetriezentrum eingeführt wird und XIXb mit der  $\alpha$ -Formylverbindung XV isomer ist. XIXb liegt als Hemiacetal vor, fehlt doch in seinem IR.-Spektrum die bei XV beobachtete, der Aldehydgruppe zuzuordnende Bande bei  $3,67\ \mu$  und, im Gegensatz zu XV, lässt es sich ohne Verlust der Formylgruppe zu XXb acetylieren. Über die weiteren Umwandlungen von XIXb bzw. XXb soll später berichtet werden.

Unsres Wissens wurde hier zum ersten Mal beobachtet, dass die *Michael*-Addition einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung an ein cyclisches Keton je nach den angewandten Reaktionsbedingungen die eine oder die andere stereoisomere Additionsverbindung liefert<sup>23)</sup>.

### Experimenteller Teil<sup>24)</sup>.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-4 $\beta$ -acetoxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Ib): 2,20 g *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Ia) wurden in 50 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, mit 15 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid versetzt und 48 Std. bei Raumtemperatur verschlossen aufbewahrt. Dann goss man in 200 cm<sup>3</sup> Eiswasser, liess 2 Std. stehen und extrahierte mit Benzol. Die mit Wasser, 0,5-n. Schwefelsäure, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen Benzolextrakte lieferten nach dem Trocknen und Eindampfen

<sup>21)</sup> Möglicherweise spielen bei der Anlagerung aus den ungesättigten Carbonylverbindungen entstehende  $\beta$ -Hydroxy-Derivate eine Rolle. Die Anlagerung von Acrolein (vgl.<sup>7)</sup> und <sup>18)</sup>) wurde scheinbar unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt. Die Anwesenheit von Spuren von Wasser ist aber nicht ausgeschlossen.

<sup>22)</sup> Die möglicherweise für die Stereochemie der *Michael*-Reaktion in der Formylreihe verantwortlichen Stabilitätsunterschiede zwischen XV und XIXb sind offenbar bei den entsprechenden stereoisomeren Oxalyl-Verbindungen weniger ausgeprägt, vielleicht sogar umgekehrt.

<sup>23)</sup> Über den sterischen Verlauf von *Michael*-Additionen an polycyclische Ketone vgl. z. B. R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler & W. M. MacLamore, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4223 (1952); P. Wieland, H. Ueberwasser, G. Anner & K. Miescher, Helv. **36**, 1231 (1953); G. I. Poos et al.<sup>3)</sup>; L. B. Barkley, W. S. Knowles, H. Raffelson & Q. R. Thompson, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4111 (1956).

<sup>24)</sup> Die Smp. sind im Kupferblock oder im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. — Alle IR.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-double-beam-Instrument, Modell 21, aufgenommen.

2,92 g eines farblosen Öls, welches durch Kristallisation aus Methanol 2,29 g der Verbindung Ib vom Smp. 105—107° ergab.

$C_{19}H_{26}O_5$	Ber. C 68,24	H 7,84	Acetyl 12,87%
(334,40)	Gef. „ 68,44	„ 8,12	„ 12,16%

Durch Ketalspaltung mit Aceton und Salzsäure entstand das entsprechende Keton II vom Smp. 105—106° (aus Äther), welches mit dem von Sarett<sup>3)</sup> beschriebenen Produkt identisch ist.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1,4-Dioxo-2-methoxyoxalyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ , 10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (III): Eine eisgekühlte Mischung von 800 mg Natriummethylat, 1,6 g Oxalsäure-dimethylester und 15 cm<sup>3</sup> Benzol versetzte man unter Rühren mit einer Lösung von 1,96 g *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1,4-Dioxo-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ , 10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren<sup>3)</sup> (Ic) in 35 cm<sup>3</sup> Benzol. Unter langsamem Schmelzen lassen des Eises wurde über Nacht im Stickstoffstrom weitergerührt. Nach Aufgiessen des Reaktionsproduktes auf Eis und 1 cm<sup>3</sup> Eisessig extrahierte man dreimal mit Äther, worauf aus der getrockneten und eingeeengten ätherischen Lösung 1,4 g des Oxalesters III kristallisierten. Zur Analyse wurde aus Aceton-Äther-Petroläther-Gemisch bis zum konstanten Smp. 141–144° umkristallisiert. Im Gegensatz zum Oxalester IVa tritt mit Verbindung III die Eisenchloridreaktion momentan und in der Kälte ein.

$C_{20}H_{24}O_7$ (376,39)	Ber. C 63,82	H 6,43%	Gef. C 63,72	H 6,41%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-methoxyoxalyl-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ , 10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (IVa): In eine mit Eiswasser gekühlte Mischung von 2,5 g Oxalsäure-dimethylester, 20 cm<sup>3</sup> Benzol, 5 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran und 1,3 g trockenem Natriummethylat gab man unter Rühren im Stickstoffstrom eine Suspension von 2,5 g *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ , 10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Ia) in 50 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 0° bis 5° stehengelassen und dann zu Eis und Wasser, das 1,6 cm<sup>3</sup> Eisessig enthielt, gegossen. Nach zweimaligem Ausschütteln mit Benzol, Waschen der Benzollösungen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand aus Aceton-Äther umkristallisiert. Der erhaltene Oxalester IVa, der sich mit Ferrichloridlösung erst beim Erwärmen violett färbte, schmolz nach erneutem Umlösen aus Dioxan-Benzol-Äther-Gemisch bei 212—214°.  $\epsilon_{307\text{ m}\mu} = 1800$ . Das IR.-Spektrum in Methylenchloridlösung zeigte neben der OH-Bande (2,83  $\mu$ ) eine Esterbande bei 5,75  $\mu$  und die 6-Ring-CO-Bande bei 5,81  $\mu$ .

$C_{20}H_{26}O_7$ (378,41)	Ber. C 63,48	H 6,93%	Gef. C 63,54	H 7,21%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-äthoxyoxalyl-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ , 10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (IVb): Eine Mischung von 6,0 g Natriumhydrid, 150 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan und 120 cm<sup>3</sup> Oxalsäure-diäthylester wurde 30 Min. bei Raumtemperatur unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Dann kühlte man sie mit Eis ab, gab 21,4 g *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ , 10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren<sup>3)</sup> (Ia) zu, spülte mit 20 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan nach und rührte über Nacht bei 0—5° unter Stickstoff weiter. Nach Zugabe einer Mischung von 5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 100 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol rührte man noch weitere 90 Min., verdünnte dann mit 750 cm<sup>3</sup> Benzol und liess unter Stickstoff langsam eine Mischung von 60 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure und 750 cm<sup>3</sup> Wasser zufließen, wobei die letzten Reste Natriumhydrid zerstört wurden. Man schüttelte nun gut durch, trennte die wässrige, schwach saure Lösung (pH 4—5) ab und extrahierte sie noch zweimal mit je 500 cm<sup>3</sup> Benzol. Hierauf wusch man die vereinigten organischen Lösungen zweimal mit je 500 cm<sup>3</sup> Wasser. Die organische Lösung wurde schliesslich getrocknet und eingedampft und ihr Rückstand im Hochvakuum auf 100° erwärmt, wobei der Rest von Dioxan und der überschüssige Oxalester abdestillierten. Man erhielt 28,5 g kristallisiertes Rohprodukt. Daraus gewann man durch Kristallisation aus Alkohol-Methylenchlorid 15,47 g der Verbindung IVb vom Smp. 154—156°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton umkristallisiert; Smp. 158—160° (Zers.).

$C_{21}H_{28}O_7$ (392,44)	Ber. C 64,27	H 7,19%	Gef. C 64,19	H 7,28%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Die reine Verbindung ergab mit methanolischer  $\text{FeCl}_3$ -Lösung nur langsam eine tiefrote Färbung. In alkoholischer Lösung zeigt IVb ein breites Absorptionsmaximum bei  $310 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 1000$ ). Das IR.-Spektrum in Nujol wies u. a. folgende Banden auf:  $2,90 \mu$  (OH);  $5,75 \mu$  (Ester);  $5,85 \mu$  (CO); keine Banden zwischen  $5,90 \mu$  und  $6,40 \mu$ ; in Methylenchlorid:  $2,83 \mu$  (scharf, OH);  $5,80 \mu$  (Keton) mit Inflexion bei  $5,75 \mu$  (Ester).

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Va):  $0,53 \text{ g}$  *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-methoxyoxalyl-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (IVa) wurden in  $1 \text{ cm}^3$  Essigester und  $2 \text{ cm}^3$  Methylvinylketon suspendiert und unter Rühren mit  $0,2 \text{ cm}^3$  20-proz. Triäthylamin in Essigester versetzt. Die Suspension wurde dünnflüssiger, jedoch begann sich das Anlagerungsprodukt schon kristallin abzuscheiden, bevor alles Ausgangsmaterial in Lösung gegangen war. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde abfiltriert und mit Essigester gewaschen. Man erhielt  $0,51 \text{ g}$  kristallisiertes Anlagerungsprodukt Va, welches nach dem Umlösen aus Benzol bei  $196\text{--}197^\circ$  schmolz. In Methylenchlorid zeigte die Verbindung Banden bei  $2,76 \mu$  und  $2,89 \mu$  (OH und OH assoz.);  $5,76 \mu$  (Ester);  $5,83 \mu$  und  $5,91 \mu$  (Ketone).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_8$  (448,5) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,16 H 7,26%

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Vb): a) Anlagerung in Essigester: In einem kleinen Rührgefäß mit Ankerrührer aus rostfreiem Stahl wurden  $8,2 \text{ g}$  *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-äthoxyoxalyl-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (IVb) mit  $15 \text{ cm}^3$  Essigester und  $10 \text{ cm}^3$  Methylvinylketon (mit Calciumchlorid getrocknet, bei ca.  $45^\circ$  unter vermindertem Druck destilliert und mit einer Spur Hydrochinon stabilisiert) vermischt. In die erhaltene Suspension wurde innert 2 Min. eine Lösung von  $1 \text{ cm}^3$  Triäthylamin in  $1 \text{ cm}^3$  Essigester eingeführt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches stieg im Verlauf weniger Min. von  $22^\circ$  auf  $33^\circ$ . Dabei entstand eine klare Lösung, aus welcher sich das Anlagerungsprodukt rasch in farblosen Kristallen abschied. Um das entstehende dickflüssige Reaktionsgemisch rührbar zu erhalten, wurden gleichzeitig weitere  $10 \text{ cm}^3$  Essigester zugegeben. Nach dreistündigem Rühren wurde das Rohprodukt abgenutscht und mit Essigester und Äther gewaschen. Man erhielt  $8,9 \text{ g}$  Vb vom Smp.  $162\text{--}163^\circ$ . Aus Essigester oder aus Benzol kristallisiert zeigte es den Smp. von  $164,5\text{--}165,5^\circ$ . Zur Analyse wurde bei  $125^\circ$  im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8$  (462,52) Ber. C 64,92 H 7,41% Gef. C 64,57 H 7,46%

Das in Methylenchlorid aufgenommene IR.-Spektrum zeigte Banden bei  $2,74 \mu$  und  $2,87 \mu$  (OH und OH assoz.);  $5,76 \mu$  (Ester);  $5,80 \mu$  und  $5,88 \mu$  (Ketone).

b) Anlagerung in Gegenwart von Wasser:  $2 \text{ g}$  Äthoxyoxalyl-Verbindung IVb wurden in  $3 \text{ cm}^3$  Dioxan,  $8 \text{ cm}^3$  Wasser und  $4 \text{ cm}^3$  Methylvinylketon fein verteilt. Bei  $22,5^\circ$  setzte man  $0,5 \text{ cm}^3$  10-proz. alkoholisches Triäthylamin zu. Im Verlauf von 10 Min. entstand eine klare Lösung. Die Temperatur stieg auf  $26^\circ$ . 18 Std. später begann eine spontane Kristallisation. Im Verlauf von weiteren 24 Std. schieden sich insgesamt  $900 \text{ mg}$  Kristalle aus, welche abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden. Sie waren nach Smp. und Mischung identisch mit der oben beschriebenen Verbindung Vb. Den durch Eindampfen im Vakuum aus dem Filtrat erhaltenen Rückstand chromatographierte man an  $60 \text{ g}$  Silicagel (enthaltend 15% Wasser) und isolierte aus den mittleren Benzol-Chloroform-Eluaten noch  $90 \text{ mg}$  der Anlagerungsverbindung Vb. Aus den nachfolgenden Eluaten wurden durch Kristallisation aus Alkohol  $70 \text{ mg}$  Kristalle isoliert, welche sich nach Smp. und Misch.-Smp. als identisch mit XIVa erwiesen.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -acetoxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Vc):  $500 \text{ mg}$  *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Vb) wurden in  $5,0 \text{ cm}^3$  Essigsäureanhydrid und  $3,3 \text{ cm}^3$  Pyridin gelöst und 48 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann verdünnte man mit  $50 \text{ cm}^3$  Benzol, kühlte in Eis und setzte  $7,5 \text{ cm}^3$  Methanol zu. Das Eisbad wurde dann entfernt, und nach 1 Std. arbeitete man durch Waschen mit Wasser, 0,5-n. Schwefelsäure,

n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser auf. Beim Eindampfen der getrockneten Benzollösung wurden 578 mg eines kristallisierten Rückstandes (Vc) erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe der rohen Verbindung Vc dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 185—186°. Zur Analyse wurde kurz bei 180° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{27}H_{36}O_6$  Ber. C 64,27 H 7,19 Acetyl 8,53%  
(504,56) Gef. „ 64,09 „ 7,11 „ 8,14%

IR.-Spektrum der Methylenchloridlösung: keine OH-Bande, dagegen Banden bei 5,76  $\mu$  (stark, Ester + CO), 5,90  $\mu$  (CO), 8,13  $\mu$  (Acetat) und 9,10  $\mu$  (Ketal).

*d,l*- $\Delta^8$ -1,7-Dioxo-2 $\alpha$ -äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-4 $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (VIIa): 200 mg *d,l*- $\Delta^8$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Vb) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, mit 0,5 cm<sup>3</sup> 10-proz. Salzsäure versetzt und 20 Min. bei 80° Badtemperatur gekocht. Dann wurde mit 50 cm<sup>3</sup> 1-proz. wässriger Natriumacetat-Lösung versetzt, das Aceton im Vakuum abgedampft und die ölige Abscheidung in Methylenchlorid aufgenommen. Die mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschene und getrocknete organische Lösung lieferte beim Eindampfen 184 mg öligen Rückstand. Durch Kristallisation aus Aceton-Äther isolierte man 162 mg VIIa vom Smp. 154—158°. Das durch Umkristallisation erhaltene Analysenpräparat schmolz bei 161—162°.

$C_{23}H_{30}O_7$  (418,47) Ber. C 66,01 H 7,23% Gef. C 66,10 H 7,25%

Die Verbindung zeigte im UV.-Spektrum ein Maximum bei 239 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 16450) und im IR.-Spektrum (in Methylenchlorid) Banden bei: 2,76 und 2,90  $\mu$  (OH und OH assoz.), 5,77  $\mu$  (CO und Ester) und 5,97  $\mu$  und 6,16  $\mu$  ( $\alpha$ , $\beta$ -unges. Keton).

Acetat VIIb: Acetylierung von 200 mg des Ketons VIIa analog der Acetylierung des Ketals Vb lieferte 176 mg *d,l*- $\Delta^8$ -1,7-Dioxo-2 $\alpha$ -äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -acetoxy-4b $\beta$ -methyl-4 $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (VIIb) vom Doppel-Smp. 127—130°/135—137°. Das aus Äther umkristallisierte Analysenpräparat schmolz bei 127—129°/137—139°.

$C_{25}H_{32}O_8$  (460,51) Ber. C 65,20 H 7,00% Gef. C 64,96 H 6,97%

UV.-Maximum bei 238 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 16750); IR.-Banden (in Methylenchlorid) bei 5,75  $\mu$  (Ester + Keton); 5,95  $\mu$  und 6,15  $\mu$  ( $\alpha$ , $\beta$ -unges. Keton), sowie 8,15  $\mu$  (Acetat).

VIIb konnte auch aus dem Ketalacetat Vc durch Spaltung mit Salzsäure in Aceton, wie oben angegeben, erhalten werden.

*d,l*- $\Delta^8$ -1,4-Dioxo-2 $\alpha$ -methoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (VIa): a) Aus Va: Zu einer eisgekühlten Mischung von 500 mg Chromtrioxyd und 5 cm<sup>3</sup> Pyridin gab man unter Rühren eine Lösung von 130 mg Va in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin. Nach Nachspülen mit 2 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde noch 30 Min. bei 0° gerührt, anschliessend 20 Std. bei 5° stehengelassen und schliesslich 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Die mit Wasser und Benzol verdünnte Reaktionsmischung filtrierte man zur Abtrennung ungelöster Anteile durch eine G4-Glassinterutsche und wusch gründlich mit Wasser und Benzol nach. Das wässrige Filtrat schüttelte man nochmals mit Benzol aus, vereinigte die Benzollösungen, wusch sie mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand, Verbindung VIa, schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol-Äther-Petroläther-Gemisch bei 150—152°. Das IR.-Spektrum in Methylenchloridlösung zeigte in der Carbonylregion zwei Banden gleicher Intensität bei 5,75  $\mu$  (Ester + Keton) und 5,82  $\mu$  (Keton).

$C_{24}H_{30}O_8$  (446,48) Ber. C 64,56 H 6,77% Gef. C 64,63 H 6,83%

b) Aus III: 735 mg *d,l*- $\Delta^8$ -1,4-Dioxo-2-methoxyoxalyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (III) wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> trockenem Methylvinylketon suspendiert. Dann wurde unter Rühren 0,3 cm<sup>3</sup> 25-proz. Triäthylamin in Essigester zugesetzt. Die Temperatur stieg im wärmeisolierten Gefäss auf 33°, während das Ausgangsmaterial in Lösung ging. Nach dem Stehen über Nacht wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum bei 30° abdestilliert. Aus der Lösung des Rückstandes in wenig Methanol kristallisierte die Verbindung VIa, vom Smp. 149—151°, die sich nach Smp., Analyse und

IR.-Spektrum mit der durch Oxydation von Va erhaltenen Verbindung als identisch erwies. Zur Analyse wurde aus einem Benzol-Äther-Petroläther-Gemisch umkristallisiert.

$C_{24}H_{30}O_8$  (446,48) Ber. C 64,56 H 6,77% Gef. C 64,68 H 7,02%

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1,4-Dioxo-2 $\alpha$ -äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (VIb): Eine eisgekühlte Mischung von 2,1 g Chromtrioxyd in 21 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde unter Rühren mit einer Lösung von 2,1 g *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Vb) in 21 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt. Nach 3stündigem Rühren wurde in der bei der Herstellung des Ketons VIa beschriebenen Weise aufgearbeitet. Das erste, aus Äther erhaltene Kristallisat (1,87 g) schmolz bei 141–146°. Zur Analyse wurde es aus Benzol-Äther bis zum konstanten Smp. 147–149° umkristallisiert. Das IR.-Spektrum in Methylenchloridlösung wies im Carbonylgebiet nur eine breite Bande bei 5,81  $\mu$  auf.

$C_{25}H_{32}O_8$  (460,51) Ber. C 65,20 H 7,00% Gef. C 65,31 H 7,25%

*d,l*- $\Delta^{5:14}$ -11,16-Dioxo-3-äthylendioxy-18-nor-18 $\xi$ -D-homo-androstadien (IX): 1,7 g *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1,4-Dioxo-2 $\alpha$ -äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (VIb), 17 g Piperidin-benzoat und 60 cm<sup>3</sup> trockenes Benzol wurden 45 Min. in einer mit einem Wasserabscheider versehenen Rückflussapparatur gekocht. Bei einer Badtemperatur von 120° schied sich eine geringe Menge Wasser ab. Nach dem Abkühlen wurde die Benzollösung auf das doppelte Volumen verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt (1,87 g) wurde an 60 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Die mittleren Benzol-Eluate lieferten 310 mg Chrysenderivat IX, welches nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Äther-Petroläther bei 140–142° schmolz. Die Verbindung zeigte in alkoholischer Lösung ein UV.-Maximum bei 238 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12600) und in Methylenchloridlösung im IR.-Spektrum Banden bei 5,81  $\mu$  und 5,97  $\mu$  (Ketone).

$C_{21}H_{26}O_4$  (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,48 H 7,60%

Cyclisierung von Vb zu VIIIA: 1,1 g *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Vb) wurden mit einer Lösung von 3,0 g Piperidin-Benzoat (Smp. 73–75°, krist. aus Essigester) in 60 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol 20 Min. in einer Rückflussapparatur mit Wasserabscheider gekocht, wobei eine geringe Menge Wasser abgetrennt wurde. Nach dem Abkühlen wusch man die Benzollösung zweimal mit Wasser, trocknete mit Magnesiumsulfat, engte im Vakuum ein und nahm den Rückstand in Äther auf. Dabei kristallisierten 0,79 g VIIIA in blassgelben Kristallen vom Smp. 151–153°. Das aus Äther umkristallisierte Analysenpräparat schmolz bei 155–156°. Das Cyclisierungsprodukt VIIIA zeigte in alkoholischer Lösung ein UV.-Maximum bei 231 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10850) und in Methylenchloridlösung IR.-Banden bei 2,74  $\mu$  (OH), 5,83  $\mu$  und 5,9  $\mu$  (Ketone und Ester).

$C_{25}H_{32}O_7$  (444,51) Ber. C 67,53 H 7,26% Gef. C 67,41 H 7,46%

Acetat VIIIB: 150 mg Cyclisierungsprodukt VIIIA wurden mit 1,5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 1,0 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid 92 Std. bei Raumtemperatur acetyliert und, wie bei der Herstellung von Vc beschrieben, aufgearbeitet. Durch Kristallisation des Rohproduktes aus Methylenchlorid-Alkohol erhielt man 95 mg des Acetats VIIIB vom Smp. 207–210°. Aus Methylenchlorid-Hexan und Methylenchlorid-Alkohol umkristallisiert, schmolz das Analysenpräparat bei 212–215°.

$C_{27}H_{34}O_8$  (486,54) Ber. C 66,65 H 7,04% Gef. C 66,49 H 6,99%

UV.-Maximum bei 232 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12850). IR.-Spektrum in Methylenchlorid: keine OH-Bande; Banden bei 5,75  $\mu$  (Acetat); 5,83–5,90  $\mu$  (breit; ges. und unges. Keton und (Ester); 6,16  $\mu$  (Doppelbindung); 8,15  $\mu$  (Acetat); 9,10  $\mu$  (Ketal).

Cyclisierung von Vc zu VIIIB: 2,0 g  $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -äthoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -acetoxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (Vc) wurden mit einer Lösung von 12 g Piperidin-acetat und 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig in 80 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol in einer Apparatur mit Wasserabscheider 5 Min. zum Rückfluss erhitzt. Nach

dem Abkühlen wusch man die Benzollösung nacheinander mit Wasser, Natriumdihydrogenphosphat-Lösung und verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Das zurückgebliebene Rohprodukt (2,0 g) liess sich durch Chromatographie an 60 g Aluminiumoxyd (Akt. II) reinigen. Aus den Benzol-Eluaten erhielt man 160 mg eines kristallinen Produktes, welches nach Kristallisation aus Benzol-Äther-Petroläther-Gemisch bei 215–217° schmolz und sich nach Mischprobe, IR.-Spektrum und Analyse als mit dem oben beschriebenen, durch Acetylierung von VIIIa erhaltenen Produkt VIIIb identisch erwies.

$C_{27}H_{34}O_8$  (486,54) Ber. C 66,65 H 7,04% Gef. C 66,94 H 6,81%

Hydrierung des Cyclisierungsprodukts VIIIA zu Xa: 2,390 g Cyclisierungsprodukt VIIIA wurden zu 2,0 g vorhydriertem Palladium-Calciumcarbonat (10-proz.) in 100 cm<sup>3</sup> Feinsprit gegeben und bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zum Stillstand hydriert (Aufnahme: 141 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> bei 740 mm/20° entspr. ~ 1 Moläquivalent). Die Lösung wurde dann durch „Supercel“ abgesaugt und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstands aus Äther isolierte man 1,755 g des Hydrierungsprodukts Xa vom Smp. 161–164°. Das noch dreimal aus Alkohol umkristallisierte Analysenpräparat schmolz bei 176–178°; da es auch nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 100° noch Kristallalkohol enthält, wurde es vor der Analyse kurz geschmolzen.

$C_{25}H_{34}O_7$  (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,14 H 7,73%

UV.-Spektrum: schwaches Maximum bei 285 mμ ( $\epsilon = 100$ ). IR.-Spektrum in Methylenchlorid: 2,75 μ (OH), 5,80 μ (CO und Ester), 5,89 μ (6-Ring-CO), 9,11 μ (Ketal).

Acetylierung von Xa zu Xb: 485 mg Xa wurden mit 4 cm<sup>3</sup> Pyridin und 3 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid 40 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen, dann wurde in Eiswasser gegossen und wie üblich durch Extraktion mit Benzol-Äther 2:1 aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt (506 mg) konnten durch Kristallisation aus Aceton-Hexan 315 mg des Acetats Xb isoliert werden. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Methylenchlorid-Alkohol umkristallisiert: Smp. 204,5–205,5°.

$C_{27}H_{36}O_8$  (488,56) Ber. C 66,37 H 7,43% Gef. C 66,30 H 7,57%

IR.-Spektrum in Methylenchlorid: keine OH-Bande; Banden bei 5,73 μ, 5,77 μ und 5,87 μ (Ester und 6-Ring-CO), 9,12 μ (Ketal).

Verseifung von Xa zu Xc: 200 mg Ester Xa wurden in 5 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit 3 cm<sup>3</sup> 1-proz. Kalilauge versetzt und 3 Std. unter Stickstoff auf 65° erwärmt. Dann engte man unter reduziertem Druck auf ca. 2 cm<sup>3</sup> ein, stellte die Lösung mit einigen Tropfen n.-Schwefelsäure schwach sauer (pH 4), wobei eine voluminöse gelbe Fällung auftrat, und extrahierte mit Methylenchlorid. Die mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen Extrakte wurden getrocknet und lieferten beim Eindampfen 200 mg eines öligen Rückstandes, aus dem durch Kristallisation aus Essigester 125 mg kristallisierte Säure Xc gewonnen werden konnten. Die Kristalle hielten hartnäckig Lösungsmittel zurück und schmolzen so bei ca. 145–150°. Die mehrmals aus Essigester umkristallisierte und durch Trocknen bei 120° und 0,1 mm Hg gewonnene reine Säure schmolz bei 205–206° (unter Zersetzung).

$C_{23}H_{30}O_7$  (418,47) Ber. C 66,01 H 7,23% Gef. C 65,69 H 7,18%

UV.-Spektrum: Maximum bei ca. 282 mμ ( $\epsilon = 65$ ). IR.-Spektrum in Nujol: 2,88 μ (OH); 5,72 μ, 5,84 μ und 5,90 μ (CO) und 9,13 μ (Ketal); in Methylenchlorid: 2,76 μ (OH, sehr schwach); 5,61 μ (5-Ring-Lacton: vgl. <sup>14</sup>); 5,79 μ und 5,90 μ (CO); 9,10 μ (Ketal).

Ketalspaltung von Xa zu XIa: 300 mg Hydrierungsprodukt Xa wurden in 20 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, welche 50 mg p-Toluolsulfosäure enthielten. Die klare Lösung liess man 16 Std. bei Raumtemperatur stehen, versetzte sie mit 250 mg krist. Natriumacetat in 10 cm<sup>3</sup> Wasser und entfernte das Aceton durch Eindampfen unter vermindertem Druck. Die ölige Ausscheidung wurde in Methylenchlorid aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Durch Umlösen des kristallisierten Rohproduktes aus Äther erhielt man 110 mg reinen Triketoester XIa vom Smp. 164–166°.

$C_{23}H_{32}O_6$  (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,19 H 7,57%

UV.-Spektrum: Maximum bei 239  $m\mu$  ( $\epsilon = 15450$ ). IR.-Spektrum in Methylenchlorid: 2,76  $\mu$  und 2,90  $\mu$  (OH frei und assoz.; schwach); 5,81  $\mu$  mit Inflexion bei 5,86  $\mu$  (CO und Ester); 5,97 und 6,15  $\mu$  ( $\alpha$ ,  $\beta$ -unges. Keton). Über einen stereoisomeren Triketoester vgl. nächsten Absatz sowie <sup>25</sup>).

Verseifung von XIa zu XIb und XII: 800 mg Triketoester XIa wurden in 10  $cm^3$  Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 400 mg Kaliumcarbonat in 15  $cm^3$  Wasser unter Stickstoff 30 Min. auf 80° erwärmt. Dann liess man 4 Std. abkühlen, pufferte die Lösung mit 2  $cm^3$  Eisessig ab und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum auf ca. 5  $cm^3$  ein. Nach dem Verdünnen mit Wasser stellte man das Gemisch durch Zugabe von 2-n. Natronlauge alkalisch und trennte es in üblicher Weise in saure und neutrale Anteile unter Verwendung von Methylenchlorid als Extraktionsmittel. Man erhielt 162 mg kristallisierten Neutralteil<sup>25</sup>) und 653 mg saure Anteile, welche nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Äther 557 mg Säure XIb vom Smp. 254–255° (Zersetzung) lieferten. Das durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äther gewonnene Analysenpräparat schmolz bei 256–258° (i. V., Gasentwicklung) und wurde vor der Analyse 30 Min. bei 230° getrocknet.

$C_{21}H_{26}O_6$  (374,42) Ber. C 67,36 H 7,00% Gef. C 67,50 H 7,18%

UV.-Spektrum: Maximum bei 240  $m\mu$  ( $\epsilon = 14350$ ). IR.-Spektrum in Nujol: 2,83  $\mu$  (OH); 5,83  $\mu$ , 5,88  $\mu$  und 6,12  $\mu$  (CO und  $\alpha$ ,  $\beta$ -unges. CO). Die Säure XIb war in Methylenchlorid sehr schlecht löslich, so dass ein vollständiges Lösungsspektrum nicht aufgenommen werden konnte; immerhin zeigten verdünnte Lösungen schon eine deutliche CO-Bande bei 5,60  $\mu$ .

Durch Veresterung mit Diazoäthan in Chloroform-Alkohol konnte die Säure XIb in den Ester XIa zurückverwandelt werden.

Sublimation der Säure XIb unter Umwandlung in das Lacton XII: 20 mg Säure wurden bei 200° Blocktemperatur und 0,03 mm Hg 24 Std. sublimiert. Es sublimierten ca. 7 mg, welche einmal aus Aceton umkristallisiert 5,0 mg Kristalle vom Smp. 205–214° (i. V.) lieferten. Diese wurden nochmals sublimiert und lieferten 3,5 mg Lacton XII vom Smp. 207–210° (i. V.).

$C_{21}H_{26}O_6$  (374,42) Ber. C 67,36 H 7,00% Gef. C 67,72 H 7,47%

Von einer in gleicher Weise bereiteten Probe von XII, welche in Methylenchlorid leicht löslich war, wurde ein IR.-Spektrum aufgenommen: 2,76  $\mu$  (OH), 5,60  $\mu$  (5-Ring-Lacton), 5,98  $\mu$  und 6,16  $\mu$  ( $\alpha$ ,  $\beta$ -unges. Keton). Eine sehr schwache Bande bei 5,83  $\mu$  könnte auf einen kleinen Anteil von gesättigtem Keton hinweisen.

Das Lacton XII konnte auf einfache Weise auch gewonnen werden, indem 80 mg Säure XIb in 20  $cm^3$  Chloroform-Alkohol-Gemisch (2:1) gelöst und die sauren Anteile durch mehrfache Extraktion mit n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgetrennt wurden. Man erhielt neben 50 mg Säure 18 mg Neutralteil, aus dem durch Kristallisation aus Aceton Kristalle vom Smp. 203–206° isoliert wurden; ihr IR.-Spektrum war mit demjenigen des durch Sublimation bereiteten Lactons XII völlig identisch.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-acetoxymethylen-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylen-dioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIIIb): 300 mg *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-hydroxymethylen-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylenedioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIIIa) wurden durch Erwärmen in einer Mischung von 4  $cm^3$  Essigsäureanhydrid und 2 Tropfen Pyridin gelöst. Nach Stehenlassen über Nacht, Abfiltrieren und Nachwaschen mit Äther schmolz das erhaltene Acetat XIIIb (160 mg) bei 182–184,5°. Zweimaliges Umlösen aus Benzol veränderte den Smp. nicht mehr. Das UV.-Spektrum zeigte bei 255  $m\mu$  ein Maximum ( $\epsilon = 12350$ ). In dem in Methylenchlorid aufgenommenen IR.-Spektrum

<sup>25</sup>) In einem Versuch, bei dem ein unreiner Triketoester als Ausgangsstoff verwendet worden war, erhielten wir aus dem Neutralteil durch Kristallisation aus Aceton einen bei der Hydrierung entstandenen, offenbar schwerer verseifbaren und der Verbindung XIa isomeren Triketoester vom Smp. 222–235°, dessen IR.-Spektrum keine assoziierte OH-Bande aufweist, sonst aber demjenigen von XIa sehr ähnlich ist.

waren folgende charakteristische Banden vorhanden: 2,75  $\mu$  (OH), 5,63  $\mu$  (Enolacetat), 5,89 und 6,17  $\mu$  ( $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{O}-$ ), 9,14  $\mu$  (Ketal).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$  (362,41) Ber. C 66,28 H 7,23% Gef. C 66,22 H 7,26%

*d,l*-1<sup>8a</sup>-1-Oxo-2-äthoxymethylen-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylen-dioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIIIc): Zu einer Lösung von 800 mg *d,l*-1<sup>8a</sup>-1-Oxo-2-hydroxymethylen-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylen-dioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIIIa) in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 420 mg Orthoameisensäure-äthylester wurden unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung 2,5 cm<sup>3</sup> einer 0,14-n. Lösung von Salzsäure in absolutem Alkohol gegeben. Nach 4stündigem Rühren bei  $-15^\circ$  filtrierte man von den ausgeschiedenen Kristallen (120 mg, Ausgangsmaterial) ab und versetzte das Filtrat mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Äther. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt und der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen aus Äther umgelöst. Der so erhaltene Enoläther XIIIc schmolz bei  $124-125^\circ$  und zeigte im UV.-Spektrum ein Maximum bei 276 m $\mu$  ( $\epsilon = 12850$ ). IR.-Spektrum (Lösungsmittel: Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 2,76  $\mu$  (OH), 5,95  $\mu$  und 6,29  $\mu$  ( $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{O}-$ ) und 9,14  $\mu$  (Ketal).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$  (348,42) Ber. C 68,94 H 8,10% Gef. C 68,79 H 8,07%

*d,l*-1<sup>8a</sup>-1-Oxo-2 $\alpha$ -formyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylen-dioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XV): a) Durch Anlagerung von Methylvinylketon in Essigester: Zu einer Suspension von 12,8 g *d,l*-1<sup>8a</sup>-1-Oxo-2-hydroxymethylen-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylen-dioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIIIa) in 25 cm<sup>3</sup> Essigester und 13 cm<sup>3</sup> Methylvinylketon gab man in zwei Portionen mit 30 Min. Abstand 0,8 cm<sup>3</sup> 20-proz. Triäthylamin in Essigester. Während die Temperatur von  $24^\circ$  auf  $29^\circ$  anstieg, wurde das Reaktionsgemisch dünnflüssig; jedoch begann die fein kristalline Abscheidung des Anlagerungsproduktes, bevor eine klare Lösung der Hydroxymethylenverbindung eingetreten war. Man rührte bei Raumtemperatur weiter, bis ein Tropfen des Reaktionsgemisches, gelöst in Methanol, mit Ferrichlorid keine Färbung erzeugte, wozu 3 Std. genügten. Durch Absaugen und Waschen mit Essigester wurden 11,3 g XV in feinkristalliner Form mit dem Smp.  $135-136,5^\circ$  erhalten. Aus Alkohol kristallisierte XV in farblosen Prismen vom Smp.  $138^\circ$ . IR.-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden bei 2,74  $\mu$  und 2,87  $\mu$  (OH und OH assoz.), 3,67  $\mu$  (Aldehyd-CH), 5,80  $\mu$  und 5,88  $\mu$  (CO), 8,60  $\mu$  ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$  (390,46) Ber. C 67,67 H 7,74% Gef. C 67,78 H 7,68%

b) Anlagerung in Dimethylformamid: Zu einer Suspension von 1,6 g der Hydroxymethylenverbindung XIIIa in 5 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid gab man unter Rühren 2 cm<sup>3</sup> trockenes Methylvinylketon. Der geringe Gehalt des Dimethylformamids an freiem Dimethylamin genügte bereits, um die Anlagerung zu katalysieren, so dass die Temperatur von  $24^\circ$  auf  $27^\circ$  stieg und das Ausgangsmaterial in Lösung ging, worauf innert wenigen Min. die Kristallisation des sich bildenden Anlagerungsproduktes XV begann. Nach etwa 1 Std. zeigte eine Probe des Reaktionsgemisches keine Ferrichlorid-Färbung mehr. Eine der Reaktionslösung entnommene Substanzprobe schmolz bei  $136-138^\circ$  und bestand aus praktisch reinem XV. Es wurde noch über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt, abgenutscht und das Rohprodukt mit Essigester gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Alkohol gewann man 1,35 g XV in Prismen vom Smp.  $138^\circ$ .

c) Anlagerung in Pyridin: 1,6 g Hydroxymethylenverbindung XIIIa lösten sich in 6 cm<sup>3</sup> nicht wasserfreiem Pyridin und 1,5 cm<sup>3</sup> Methylvinylketon auf Zusatz von 0,4 cm<sup>3</sup> 10-proz. Triäthylamin in Pyridin innerhalb 20 Min. bei  $25-28^\circ$  klar auf. Nach dreitägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die Lösung im Vakuum schonend eingeeengt. Durch Versetzen mit Essigester und Absaugen erhielt man 1,7 g gelblich gefärbtes Rohkristallinat, aus welchem durch Kristallisation aus Alkohol 1,35 g XV vom Smp.  $137^\circ$  gewonnen wurden.

d) Anlagerung in Dioxan: 1,6 g XIIIa in 8 cm<sup>3</sup> trockenem Dioxan und 2 cm<sup>3</sup> trockenem Methylvinylketon benötigten unter allmählichem Zusatz von 1,9 cm<sup>3</sup> 10-proz.



Triäthylamin in Dioxan bei Raumtemperatur 4 Tage Reaktionszeit. Ausbeute und Smp. waren gleich wie bei c).

e) Ersetzte man im Versuch d das Dioxan durch trockenen Äther, so wurden nach 5-tägiger Reaktionszeit 72% des Ausgangsmaterials zurückerhalten neben 0,32 g Anlagerungsprodukt XV vom Smp. 138°.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrene (XIVa und XIVb): a) Eine Mischung von 500 mg *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -formyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XV), 4 cm<sup>3</sup> Pyridin und 3 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid liess man über Nacht bei –5° stehen. Es wurde mit Eis versetzt und zweimal mit Äther ausgeschüttelt, hierauf wurden die ätherischen Lösungen nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Mehrmaliges Umlösen des Rückstandes, zunächst aus Äther und dann aus Benzol-Äther gab Kristalle von XIVa, die bei 163,5–165,5° schmolzen und im IR.-Spektrum der Methylenchloridlösung die folgenden charakteristischen Banden aufwiesen: 2,76  $\mu$  (OH), 5,85  $\mu$  (CO) und 9,12  $\mu$  (Ketal).

$C_{21}H_{30}O_5$  (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,65 H 8,30%

Die erste Mutterlauge des obigen Kristallisates wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, worauf man den Rückstand in 2 cm<sup>3</sup> Benzol löste und an 14 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe II) chromatographierte. Die mit Benzol, Benzol-Äther-Gemischen und reinem Äther eluierten Fraktionen, die aus Verbindung XIVb bestanden, kristallisierten und schmolzen nach Umlösen aus Benzol-Äther-Petroläther bei 97–98°. Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigte wieder Banden bei 2,76  $\mu$  (OH), 5,85  $\mu$  (CO) und 9,15  $\mu$  (Ketal). Im Fingerprintgebiet unterschieden sich jedoch die beiden Verbindungen XIVa und XIVb sehr stark.

$C_{21}H_{30}O_5$  (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,56 H 8,54%

b) 500 mg *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-hydroxymethylen-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIIIa), 1 cm<sup>3</sup> Methylvinylketon, 10 cm<sup>3</sup> Wasser, 20 cm<sup>3</sup> Alkohol und 20 cm<sup>3</sup> Phosphatpufferlösung<sup>26</sup>) wurden während 24 Std. im verschlossenen Gefäss gerührt. Nach Einstellen der Lösung auf pH = 7 mit Eisessig, Zugabe von Wasser und Sättigen mit Kochsalz extrahierte man mit Äther. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol-Äther bei 164–165,5° und gab mit der oben erhaltenen Verbindung XIVa keine Erniedrigung des Smp.

*d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2-( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -acetoxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIVc): 2 g *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -formyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XV) wurden mit 15 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid und 10 cm<sup>3</sup> Pyridin 17 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf verdünnte man mit Benzol und anschliessend mit Methanol. Nach 1 Std. wurde die Reaktionslösung mit Wasser, 0,5-n. Schwefelsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Lösung des Rückstandes (2,28 g gelbes Öl) in 20 cm<sup>3</sup> Benzol chromatographierte man an 70 g Aluminiumoxyd (Aktivität II). Aus den ersten Benzolfractionen wurden durch Umlösen aus Äther 640 mg Acetat XIVc vom Smp. 80–85° erhalten. Zur Analyse löste man mehrmals aus Benzol-Äther-Petroläther bis zum konstanten Smp. 90–92° um. Im IR.-Spektrum (Lösungsmittel: Methylenchlorid) unter anderem folgende charakteristische Banden: 5,75  $\mu$  und 8,10  $\mu$  (Acetat), 5,82  $\mu$  (CO) und 9,16  $\mu$  (Ketal).

$C_{23}H_{32}O_6$  (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,22 H 8,01%

In den Ätherfraktionen befand sich in geringer Menge eine zweite kristallisierte Verbindung der gleichen Bruttoformel (gef. C 68,47 H 8,10%) vom Smp. 217–218,5°, die jedoch wegen Materialmangel nicht weiter untersucht werden konnte.

<sup>26</sup>) 9,1 g Kaliumdihydrogenphosphat und 33,3 cm<sup>3</sup> 1-n. Natronlauge mit Wasser zu 250 cm<sup>3</sup> ergänzt.

Umsetzung von *d,l*- $\Delta^8\alpha$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -formyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ , 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XV) mit Orthoameisensäure-äthylester zu XVIII: Zu einer Lösung von 1 g XV in 20 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol und 400 mg Orthoameisensäure-äthylester gab man unter Kühlung mit Eiskochsalzmischung 2 cm<sup>3</sup> einer 0,14-n. Lösung von Chlorwasserstoff in absolutem Alkohol. Nach 5stündigem Stehen bei -15 bis -17° wurde mit 80 cm<sup>3</sup> Methanol und 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge versetzt und 2 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Anschließend verdünnte man die Reaktionslösung mit gesättigter Kochsalzlösung und Wasser. Nach zweimaligem Ausschütteln mit Äther wurden die ätherischen Lösungen mit 2-n. Soda-lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Lösung des Rückstandes (1,4 g) in 3 cm<sup>3</sup> Benzol und 12 cm<sup>3</sup> Petroläther chromatographierte man an 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität II). In den Benzoleluaten befanden sich kristalline Verbindungen mit Smp. zwischen 135 und 160°, die jedoch untereinander keine Erniedrigung des Smp. gaben und neben gleicher Bruttoformel auch ein praktisch identisches IR.-Spektrum in Methylenchloridlösung aufwiesen. An charakteristischen Banden waren nur die OH-Bande (2,75  $\mu$ ), die C=O-Bande (5,91  $\mu$ ) und die Ketalbande (9,10  $\mu$ ) vorhanden. Analyse eines bei 141—145° schmelzenden Kristallisates:

$C_{26}H_{40}O_7$  (464,58) Ber. C 67,21 H 8,68% Gef. C 67,42 H 8,71%

Cyclisierungen von *d,l*- $\Delta^8\alpha$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -formyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ , 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XV): a) Mit Piperidin-benzoat zum Spiran-Derivat XVI: 2 g  $\alpha$ -Formyl-Verbindung XV wurden mit 6 g Piperidin-benzoat in 80 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol unter Verwendung eines Wasserabscheiders 10 Min. am Rückfluss erhitzt. Man verdünnte die abgekühlte Lösung mit Benzol, wusch sie zweimal mit Wasser, trocknete mit Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Der rohe kristallisierte Rückstand wog 1,9 g und schmolz bei 195°. Aus Benzol umkristallisiert wurden 1,55 g XVI mit dem Smp. 217—220° erhalten. UV.-Maximum in Alkohol bei 224 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10350). IR.-Banden, in Methylenchlorid gemessen, bei 2,76  $\mu$  (OH), 5,88  $\mu$  und 5,93  $\mu$  (Ketone) und 9,10  $\mu$  (Ketal).

$C_{22}H_{28}O_5$  (372,44) Ber. C 70,94 H 7,58% Gef. C 71,14 H 7,71%

b) Mit methanolischem Alkali zum Chrysen-Derivat XVII: 1 g XV, gelöst in 50 cm<sup>3</sup> Methanol, wurde unter Stickstoff mit 6 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge versetzt und 75 Min. zum Rückfluss erhitzt. Man verdünnte die abgekühlte Lösung mit Wasser, ätherte aus und erhielt aus der mit Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung beim Einengen das *d,l*- $\Delta^5$ ; 14. 16-Oxo-11 $\beta$ -hydroxy-3-äthylendioxy-18-nor-18 $\xi$ -D-homo-androstadien (XVII). Nach dem Umkristallisieren aus Benzol Smp. 196—198°. Die alkoholische Lösung von XVII wies im UV. ein Absorptionsmaximum bei 243 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 14000) auf.

$C_{21}H_{28}O_4$  (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,45 H 8,33%

Hemiacetal des *d,l*- $\Delta^8\alpha$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-2 $\beta$ -formyl-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ , 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthrens (XIX b): 1,6 g *d,l*- $\Delta^8\alpha$ -1-Oxo-2-hydroxymethylen-4 $\beta$ -hydroxy-4 $\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ , 10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIII a) wurden in 8 cm<sup>3</sup> Dioxan, 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 2 cm<sup>3</sup> Methylvinylketon suspendiert. Nach Zugabe von 2 cm<sup>3</sup> 10-proz. Triäthylamin in Dioxan entstand bei 23—25° im Verlauf von 4 Min. eine klare Lösung. Man liess bei Zimmertemperatur 3 Tage stehen. Danach befreite man das Reaktionsgemisch im Vakuum und Hochvakuum von flüchtigen Anteilen und versetzte den Rückstand mit Äther. Aus dem schwer löslichen Rohkristallinat wurden durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol als erste Fraktion 300 mg XIX b in farblosen Blättchen vom Smp. 168—173° gewonnen. Eine zweite, in äusserst ähnlichen Kristallen abgeschiedene Fraktion von 170 mg vom Smp. 158—162° erwies sich mit der durch Abspaltung der Formylgruppe entstandenen Verbindung XIVA identisch. Aus den Mutterlaugen der spontan kristallisierenden Produkte liessen sich durch Chromatographie an einer aus einem Gemisch von je 25 g eisenarmer Aktivkohle und Cellulosepulver hergestellten Säule und Eluieren mit Aceton noch weitere 180 mg XIX b gewinnen. Die in Methylenchloridlösung als Hemiacetal

vorliegende Verbindung XIX b weist im IR.-Spektrum folgende Banden auf: 2,78  $\mu$  und 2,96  $\mu$  (OH und OH assoz.), 5,83  $\mu$  (Ketone).

$C_{22}H_{30}O_6$  (390,46) Ber. C 67,67 H 7,74% Gef. C 67,36 H 7,96%

Acetat XXb: Eine Lösung von 230 mg *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -( $\gamma$ -oxo-butyl)-2 $\beta$ -formyl-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthren (XIX b) in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 3,4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Den Rückstand der am Wasserstrahlvakuum eingedampften Lösung befreite man von Resten der Acetylierungsmischung durch dreimalige Zugabe von Xylol und Eindampfen am Wasserstrahlvakuum. Das erhaltene Hemiacetal-acetat XXb kristallisierte aus Aceton-Methanol in derben Nadeln vom Smp. 170,5–172,5°. Im IR.-Spektrum in Methylchloridlösung waren unter anderem folgende charakteristische Banden vorhanden: 5,73  $\mu$  (Acetat), 5,83  $\mu$  (6-Ringketon + Methylketon), 8,15  $\mu$  (Acetat) und 8,6  $\mu$  (Methylketon), während eine Hydroxylbande und eine Aldehydbande bei ca. 3,6–3,7  $\mu$  fehlten.

$C_{24}H_{32}O_7$  (432,50) Ber. C 66,65 H 7,46% Gef. C 66,74 H 7,53%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. H. Gysel durchgeführt. Die IR.-Spektren wurden im physikalischen Laboratorium (Leitung Dr. E. Ganz) aufgenommen.

#### SUMMARY.

The *Michael* addition of methylvinylketone to  $\beta$ -dicarbonyl compounds prepared from *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-oxo-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-ethylenedioxy-4 $\alpha$ ,10 $\alpha$  $\beta$ -dodecahydro-phenanthrene (Ia) and from the corresponding 1,4-diketone Ic has been investigated. Thus from the 2-alkoxyoxalyl compounds III, IVa and b the 2 $\alpha$ -alkoxyoxalyl-2 $\beta$ -( $\gamma$ -oxo-butyl) derivatives Va, Vb and VIa were obtained in excellent yield.

Methylvinylketone added, however, to the hydroxymethylene ketone XIIIa either from the  $\alpha$ - or from the  $\beta$ -side of the molecule, depending upon the reaction medium chosen, to give the compounds XIX b and XV respectively. XIX b contains also the newly introduced asymmetric carbon atom 2 in the correct steric configuration for the conversion into steroids of the aldosterone type.

The structure and stereochemistry of the addition products and derivatives prepared therefrom, especially cyclisation products, have been established.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.