

## 154. Totalsynthese des Aldosterons. B.

### ( $18 \rightarrow 11$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy- $11\beta$ -hydroxy- 20-oxo-pregnens-18-säure<sup>1)</sup>.

Über Steroide, 148. Mitteilung<sup>2)</sup>

von J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser,  
P. Wieland und A. Wettstein.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(29. V. 57.)

Im kürzlich erschienenen Teil A<sup>2)</sup> der ausführlichen Beschreibung unserer ersten Totalsynthese des Aldosterons berichteten wir über die Herstellung verschiedener, speziell substituierter Dodecahydro-phenanthren-Derivate. Von diesen Zwischenprodukten eignete sich, wie wir schon früher kurz mitteilten<sup>3)</sup>, insbesondere das racemische ( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der  $\Delta^{8a}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -methallyl-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha$ x, 10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (I)<sup>4)</sup> zur weiteren Überführung in *d,l*-Aldosteron. In der vorliegenden Abhandlung B geben wir nun die experimentellen Unterlagen zu den Versuchen, welche ausgehend von Verbindung I zur stereoselektiven Angliederung des Steroid-Ringes D geführt haben.

Die zum Aufbau des Ringes D noch fehlenden zwei Kohlenstoffatome<sup>5)</sup> waren vorzugsweise in Form eines Rests einzuführen, welcher potentiell bereits eine ringschlussfähige Endgruppe enthielt. Wegen der vielseitigen Abwandlungsfähigkeit der zu erwartenden Carbinole war hier in erster Linie an eine Umsetzung mit Äthoxyäthinylmagnesiumbromid zu denken. Obwohl diese Reaktion<sup>6)</sup> schon in ähnlichen Fällen<sup>7)</sup><sup>8)</sup> und auch bei Steroiden<sup>9)</sup> mit Erfolg verwendet

<sup>1)</sup> Über Synthesen in der Aldosteron-Reihe VI; Mitteilung V dieser Reihe siehe <sup>2)</sup>.

<sup>2)</sup> 147. Mitteilung: J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, Helv. **40**, 1034 (1957).

<sup>3)</sup> J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter & A. Wettstein, Experientia **11**, 365 (1955); vgl. auch die dortige Angabe über die Gemeinschaftsarbeit der Anstalt für organische Chemie der Universität Basel, der N. V. Organon, Oss, des Organisch-chemischen Laboratoriums der ETH, Zürich, und der CIBA Aktiengesellschaft, Basel.

<sup>4)</sup> Zur hier benützten Nomenklatur vgl. die Anmerkung 6 in der vorausgegangenen Mitteilung<sup>2)</sup>.

<sup>5)</sup> Über die Verwendung der Methallyl-Seitenkette in einem analog gebauten Dodecahydro-phenanthren-Derivat zum Aufbau des Rings D siehe eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

<sup>6)</sup> D. A. van Dorp & J. F. Arens, Nature **160**, 189 (1947).

<sup>7)</sup> I. Heilbron, E. R. H. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. **1949**, 1823.

<sup>8)</sup> G. E. Arth, G. I. Poos, R. M. Lukes, F. M. Robinson, W. F. Johns, M. Feurer & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1715 (1954).

<sup>9)</sup> H. Heusser, K. Eichenberger & P. A. Plattner, Helv. **33**, 370, 1088 (1950).

worden war, schien in unserem Falle die Einwirkung von *Grignard*-Reagens in Anbetracht der wenig reaktionsfähigen Ketogruppe in Verbindung I und der gegebenen Möglichkeit eines gleichzeitigen Angriffs auf die Lactongruppe zunächst wenig aussichtsreich. Der Versuch zeigte jedoch, dass sich die gewünschte Umsetzung in 1-Stellung zum Gemisch der epimeren Carbinole IIa und IIb<sup>10)</sup> unter milden Bedingungen und bei Vermeidung eines unnötigen Überschusses an Reagens mit ausgezeichneter Ausbeute durchführen lässt.

Die beiden, durch Kristallisation leicht trennbaren Carbinole IIa und IIb zeigten im IR.-Absorptionsspektrum die für disubstituierte Acetylene charakteristische Bande bei  $4,4\mu$ . Die Konstitution von IIa und IIb folgte weiterhin aus der glatt verlaufenden Hydratisierung zu einem Gemisch der epimeren Hydroxyester III mittels verdünnter Schwefelsäure in wässrigem Tetrahydro-furan<sup>8)</sup>. Aus dem Hydroxyester III entstand bei der Einwirkung von Thionylchlorid in Pyridinlösung<sup>8)</sup> ein Gemisch von zwei geometrisch-isomeren,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern, aus dem durch fraktionierte Kristallisation die Komponenten IVa und IVb leicht in reiner Form isoliert werden konnten<sup>11)</sup>.

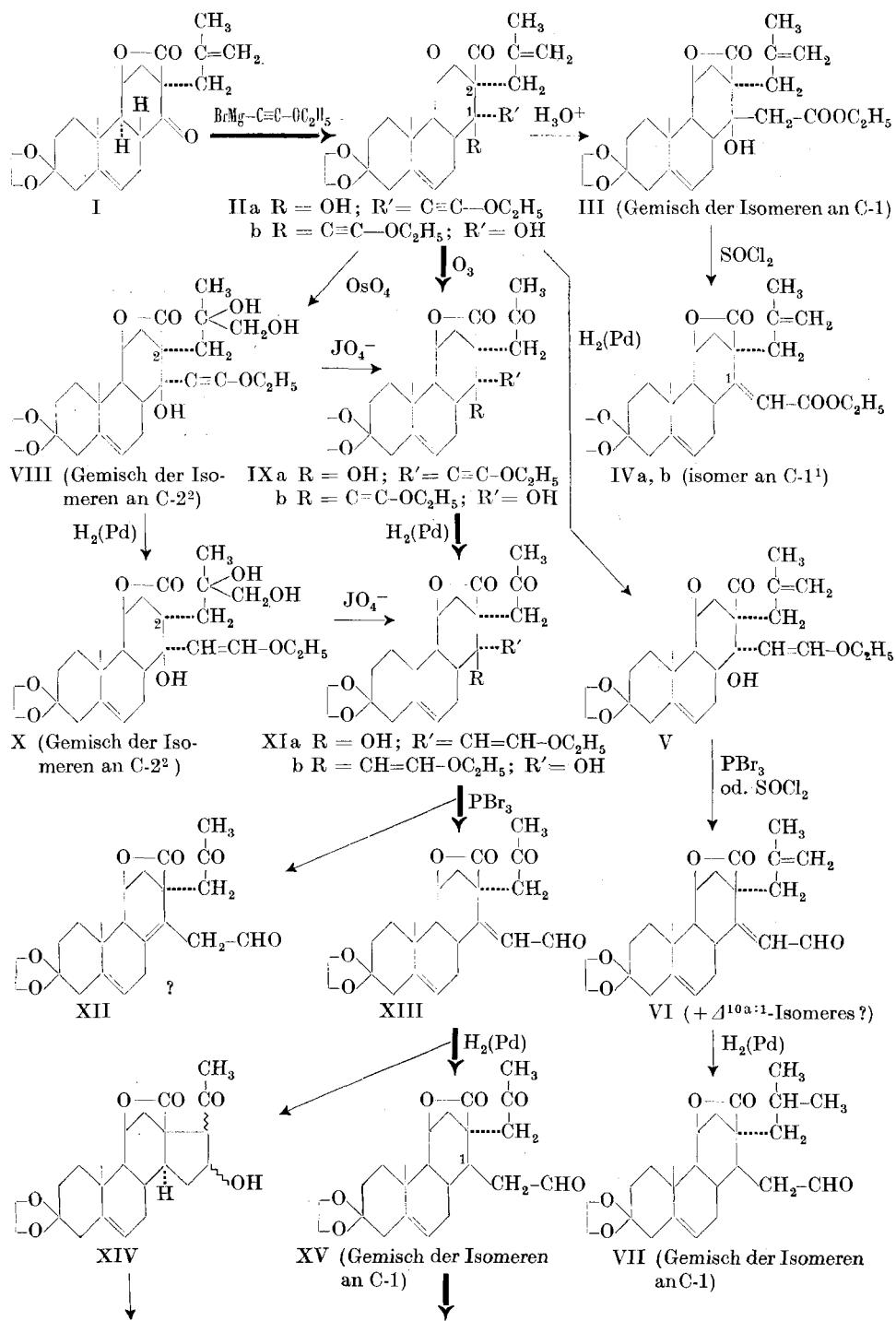
Obwohl diese Ester für die Fortsetzung der Synthese prinzipiell geeignet erschienenen (vgl. <sup>7)</sup><sup>12</sup>), entschlossen wir uns, diese Variante zurückzustellen und den Ringschluss über eine Aldehyd-Seitenkette anzustreben.

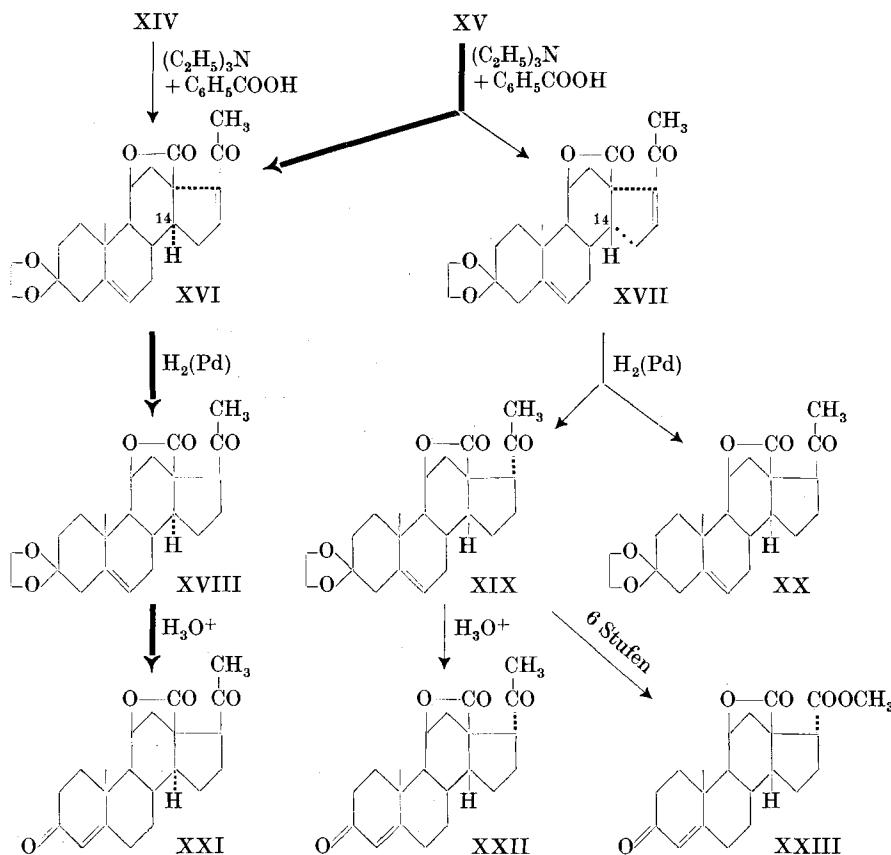
Hiefür war das Äthoxyäthynyl-carbinol IIa durch Hydrierung in das entsprechende Äthoxyvinyl-Derivat überzuführen. Die partielle Absättigung der Dreifachbindung gelang wie in anderen Fällen leicht an Palladium-Kohle-Katalyt in Pyridinlösung; IIa nahm dabei genau ein Mol-Äquivalent Wasserstoff auf und lieferte die gewünschte Vinylverbindung V. Vor unerwartete Schwierigkeiten stellte uns dagegen die weitere Umwandlung des Carbinols V. Nach den Angaben der Literatur<sup>7)</sup> verläuft die säurekatalysierte Hydrolyse analog gebauter Äthoxyvinyl-carbinole außerordentlich rasch und ist zumeist schon nach wenigen Min. beendet. Auch war uns, wie erwähnt, die Überführung des Äthoxyäthynyl-carbinols IIa mittels verdünnter Schwefelsäure in wässrigem Tetrahydro-furan in den Hydroxyester III gelungen. Es durfte daher angenommen werden, dass eine selektive Umlagerung von V zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd VI unter Beibehaltung der für die späteren Umsetzungen noch erforderlichen Ketal-Gruppe in 7-Stellung durchführbar sei.

<sup>10)</sup> Entsprechend dem in vielen Fällen sterisch analogen Verhalten polycyclischer Ketone bei der Reduktion mit Metallhydriden und bei der Addition von *Grignard*-Reagens dürfte die tertiäre Hydroxygruppe im Hauptprodukt IIa die (äquatoriale)  $\beta$ -Konfiguration besitzen. Vgl. auch<sup>8)</sup>.

<sup>11)</sup> Am Kalottenmodell nach *Stuart-Briegleb* ergibt sich für beide geometrische Isomeren eine starke Überlagerung der Sauerstoffatome in den Estergruppen mit der 10-Methylengruppe bzw. der 1<sup>1</sup>-Methylengruppe in der Methallyl-Seitenkette, insbesondere in den resonanzfähigen *s-cis*- und *s-trans*-Stellungen (zur Bezeichnungsweise vgl. *R. S. Mulliken*, Reviews mod. Physics **14**, 265 (1942)). In Anbetracht der sterischen Einflüsse, welche die Coplanarität von Chromophor und Auxochrom hier stören, erscheint die an IVa und IVb beobachtete, gegenüber völlig unbeeinflussten ebenen Systemen auffallend niedrige UV.-Extinktion durchaus verständlich. Vgl. in diesem Zusammenhang auch die UV.-Absorption von *cis*- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen; *R. B. Turner & D. M. Voile*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1403 (1951), ferner *G. Büchi & N. C. Yang*, Helv. **38**, 1338 (1955).

<sup>12)</sup> *W. F. Johns, R. M. Lukes & L. H. Sarett*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5026 (1954).





Nun erwies sich aber die Äthoxyvinyl-carbinol-Gruppierung in V gegenüber wässrigen Mineralsäuren als ungewöhnlich reaktionsträge<sup>13)</sup>, und die quantitative UV.-spektroskopische Kontrolle des Reaktionsverlaufs zeigte, dass unter diesen Bedingungen die Vinyläthergruppe langsamer hydrolysiert wird als der Ketalrest. Die gewünschte selektive Umformung glückte indessen überraschenderweise in wasserfreien Medien durch Einwirkung von Phosphortribromid oder Thionylchlorid, vorteilhaft in Gegenwart von Pyridin. Die so aus V erhaltene, besonders in unreinem Zustand empfindliche Substanz stellt vermutlich ein Gemisch der ungesättigten Aldehyde VI dar, das bisher nicht in die einheitlichen Komponenten zerlegt wurde.

Nach unserem ursprünglichen Plan sollte nun die konjugierte semicyclische Doppelbindung in VI durch selektive katalytische<sup>14)</sup> Hydrierung abgesättigt werden. Selbst an desaktiviertem Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt reagierten aber ohne wesentlichen Geschwindigkeitsunterschied beide Seitenketten, und es entstand die Verbindung VII,

<sup>13)</sup> Dieses Verhalten bei der anionotropen Umlagerung dürfte wie in analogen Fällen darauf zurückzuführen sein, dass der Ausbildung einer semicyclischen Doppelbindung am sesselförmig fixierten Ring C infolge der eintretenden Deformation erheblicher Widerstand entgegensteht. Vgl. H. C. Brown, J. H. Brewster & H. Shechter, J. Amer. chem. Soc. **76**, 467 (1954).

<sup>14)</sup> Von Reduktionsversuchen mit naszierendem Wasserstoff wurde mit Rücksicht auf die Lactongruppe vorerst abgesehen.

welche für die weitere Synthese unbrauchbar ist. Dieser Versuch zeigte immerhin, dass sich die semicyclische Doppelbindung unter Erhaltung der Äthylenbindung im Ring B hydrieren lässt.

In der Folge konnte die genannte Schwierigkeit durch primäre oxydative Abwandlung der Methallyl-Seitenkette in IIa bzw. IIb umgangen werden. Die Einwirkung von einem Äquivalent Osmiumtetroxyd auf IIa in pyridinhaltigem Benzol lieferte glatt ein Addukt, das sich jedoch nach den üblichen Methoden, z. B. mit Natriumsulfit in wässrigem Methanol, nicht ohne tiefgreifende Veränderung<sup>15)</sup> spalten liess. Die grosse Alkali-Empfindlichkeit des Ausgangsmaterials IIa und des zu erwartenden Isomerengemisches VIII veranlasste uns, für die Zerlegung der Osmiumsäureester nach einem weniger alkalischen und damit selektiver wirkenden Reduktionsmittel zu suchen. Orientierende Versuche mit dem Carbinol IIa lehrten, dass dieser Stoff in wässrigem Methanol von mit Natriumhydrogensulfit gepuffertem Natriumsulfit und auch von dem nahezu neutral reagierenden Ammoniumsulfit bei kurzen Reaktionszeiten praktisch nicht verändert wird. Die genannten Reagentien erwiesen sich dann für die reduktive Spaltung der epimeren Osmiumsäureester von VIII als gut brauchbar. So wurde, insbesondere bei Verwendung von Ammoniumsulfit in wässrigem Methanol, das Gemisch der epimeren Glycole VIII in Ausbeuten von etwa 85 % d. Th. erhalten. Die intakte Äthoxyäthinylgruppe in VIII zeigte sich einerseits im IR.-Spektrum, anderseits bei der stöchiometrisch verlaufenden Hydrierung zur Vinylstufe X an Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt. Anschliessende Oxydation des Epimerengemisches X mit Perjodat führte unter Aufhebung des Asymmetriezentrums in der Seitenkette glatt zur sterisch einheitlichen Acetonylverbindung XIa. Damit war auch bewiesen, dass unter den eingehaltenen Bedingungen der reduktiven Spaltung der Osmiumsäureester von VIII keine Umlactonisierung<sup>16)</sup> unter Beteiligung der Glycol-hydroxyle in der Seitenkette stattgefunden hatte.

Obwohl die Umwandlung der Methallylverbindung IIa über die Glycole VIII und X in die Acetonylverbindung XIa ausgezeichnete Ausbeuten lieferte, bedeutete es für die präparative Gewinnung von XIa einen grossen Fortschritt, als sich das Osmiumtetroxyd-Verfahren, bei gleichzeitiger Einsparung einer Reaktionsstufe, durch eine selektive Ozonolyse ersetzen liess. Unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen erhielten wir aus dem Epimerengemisch IIa und IIb als überwiegendes Hauptprodukt dasselbe Keton IXa, welches auch durch Oxydation des Gemisches der epimeren Glycole VIII mit Perjodat entstand. Die Äthinylgruppe und die Ring-Doppelbindung waren

<sup>15)</sup> Vielleicht handelt es sich hier um eine Ringöffnung durch „Retroaldolkondensation“ unter Beteiligung der Zentren 1 und 2.

<sup>16)</sup> Es hätte sich dabei insbesondere mit der primären Hydroxygruppe der Seitenkette ein spannungsfreies  $\delta$ -Lacton ausbilden können.

also durch Ozon nicht wesentlich angegriffen worden. Die partielle Hydrierung der Acetylenbindung in IXa mittels Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt in Pyridinlösung lieferte hierauf in einheitlicher Reaktion das schon früher auf anderem Wege erhaltene Äthoxyvinylcarbinol XIa. Aus den Mutterlaugen von IXa konnte in kleiner Menge das in 1-Stellung epimere Keton IXb isoliert werden, welches sich analog IXa zur entsprechenden Äthoxyvinyl-Verbindung XIb hydrieren liess.

Auf Grund der an Verbindung V gewonnenen Erfahrung führten wir die Allylumlagerung des Äthoxyvinyl-carbinols XIa direkt mit Phosphortribromid in Gegenwart von Pyridin durch. Dabei wurde ein Reaktionsprodukt erhalten, in welchem sich papierchromatographisch neben einer im UV. nicht absorbierenden Komponente als Hauptbestandteile zwei UV.-absorbierende Stoffe nachweisen liessen. Eine Auftrennung des Gemisches gelang durch relativ mühsame fraktionierte Kristallisation aus Benzol; sie lieferte den reinen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyd XIII und eine isomere Verbindung XII, die strukturell bisher nicht restlos aufgeklärt wurde. Beide Verbindungen XIII und XII reduzierten ammoniakalische Silberdiamminlösung fast momentan, unterschieden sich aber wesentlich in ihrem Verhalten gegenüber katalytisch erregtem Wasserstoff: Der als Nebenprodukt entstehende ungesättigte Aldehyd XII liess sich nämlich unter Bedingungen, die beim Aldehyd XIII glatt zur Absättigung der konjugierten Doppelbindung führten, nicht hydrieren.

Die Hydrierung des ungesättigten Aldehyds XIII an Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt lieferte ein Gemisch von kristallinen, aber empfindlichen Dihydroprodukten. Es enthält, wie aus dem Ergebnis der anschliessenden Ringschluss-Reaktion gefolgert werden muss, zur Hauptsache die in 1-Stellung isomeren Aldehyde XV. Daneben konnte aus dem Hydrierungsgemisch auch ein bereits cyclisierter Anteil in Form des Aldols XIV isoliert werden. Verbindung XIV reduzierte Silberdiamminlösung nicht und gab Analysenwerte, die ebenfalls auf die Bruttoformel  $C_{23}H_{30}O_6$  stimmten; ihr IR.-Spektrum zeigte eine deutliche Hydroxylbande. Behandlung mit Triäthylammonium-benzoat in siedendem Xylo<sup>17)</sup> führte XIV unter Abspaltung von Wasser in das ungesättigte Keton XVI über, was eine weitere Stütze für die angenommene Aldolstruktur darstellt. Das nämliche ungesättigte Keton XVI entstand als Hauptprodukt bei der Cyclisierung des Gemisches der an C-1 isomeren Aldehyde XV mittels Triäthylammonium-benzoat in siedendem Xylo. Durch sorgfältige Chromatographie an Silicagel liess sich aus dem Cyclisierungsprodukt neben XVI noch eine weitere, isomere  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung isolieren, der wir die Formel XVII zuordnen. Einen Hinweis auf die Steroid-Struk-

<sup>17)</sup> Vgl. P. Wieland, H. Ueberwasser, G. Anner & K. Miescher, Helv. 36, 376 (1953).

tur der ungesättigten Ketone XVI und XVII lieferten ihre spektroskopischen Eigenschaften: Im UV.-Absorptionsspektrum zeigte XVI bei  $237 \text{ m}\mu$  eine Bande von  $\epsilon = 8000$  und XVII bei  $236 \text{ m}\mu$  eine solche von  $\epsilon = 7600$ , die beide im Bereich der für  $\Delta^{16,20}$ -Oxo-pregnene typischen Extinktion liegen<sup>18)</sup>. Auch die IR.-Absorptionsspektren wiesen die für die genannte konjugierte Doppelbindung im Ring D charakteristische Verschiebung der ( $\text{C}=\text{C}$ )-Bande auf<sup>19)</sup>. Über die konfigurative Zuordnung der Verbindungen XVI und XVII am Asymmetriezentrum C-14 bestand indessen bis zur eindeutigen Verknüpfung mit Steroiden von bekannter Konfiguration noch Ungewissheit.

Eine direkte Vergleichsmöglichkeit ergab sich im Anschluss an die nachfolgende Synthesestufe. Diese besteht in einer Absättigung der Doppelbindung im Ring D von XVI bzw. XVII. Bei der Hydrierung an Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt in Äthanol oder Essigester lieferte das ungesättigte Keton XVI unter Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff in sterisch einheitlicher Reaktion das im Ring D gesättigte Methylketon, für welches unten Formel XVIII bewiesen wird<sup>20)</sup>. Unter denselben Bedingungen liess sich auch die konjugierte Doppelbindung in der isomeren Verbindung XVII glatt hydrieren. In sterisch unspezifischem Verlauf entstand aber hier ein schwer trennbares Gemisch der offenbar in 17-Stellung isomeren Methylketone XIX und XX, aus welchem durch fraktionierte Kristallisation der Hauptbestandteil XIX<sup>20)</sup> in reiner Form isoliert werden konnte.

Die Hydrolyse der Ketalreste in den einheitlichen Verbindungen XVIII und XIX erfolgte praktisch quantitativ schon bei kurzem Erwärmen mit 50-proz. Essigsäure auf dem Wasserbad. Aus dem Ketal XVIII entstand das ( $18 \rightarrow 11$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{4,3,20}$ -Dioxo- $11\beta$ -hydroxy-pregnen-18-säure (XXI), während XIX die in 14- und 17-Stellung isomere Verbindung XXII lieferte.

Inzwischen war es *T. Reichstein* und Mitarb.<sup>21)</sup> gelungen, aus „natürlichem“ Aldosteron durch eine Reihe von Umformungen unter Eliminierung der 21-Hydroxylgruppe die XXI entsprechende, optisch aktive *d*-Verbindung herzustellen. Unser aus dem Ketal XVIII gewonnenes racemisches Keton XXI verhielt sich nun papierchromato-

<sup>18)</sup> Vgl. *L. Dorfman*, Chem. Reviews **53**, 47 (1953); *W. S. Allen & S. Bernstein*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1028 (1955).

<sup>19)</sup> Vgl. *R. N. Jones & F. Herling*, J. org. Chemistry **19**, 1252 (1954).

<sup>20)</sup> Der sterisch „normale“ Verlauf bei der Hydrierung von XVI zu XVIII unter Ausbildung einer  $\beta$ -ständigen Seitenkette entspricht beim Vorliegen einer trans-Verknüpfung von Ring C und D in XVI den Erwartungen. Anderseits erscheint am Modell der 14-Isoverbindung XVII die  $\alpha$ -Seite stärker gehindert als die  $\beta$ -Seite. Wir schreiben daher dem bei seiner Hydrierung erhaltenen Hauptprodukt die Konfiguration XIX mit  $\alpha$ -ständiger Seitenkette zu, dem Nebenprodukt die Konfiguration XX mit  $\beta$ -ständiger Seitenkette. Vgl. *P. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre*, Helv. **31**, 249 (1948).

<sup>21)</sup> *J. v. Euw, R. Neher & T. Reichstein*, Helv. **38**, 1423 (1955).

graphisch<sup>21)</sup> genau gleich wie das aus natürlichem Aldosteron durch Abbau erhaltene Pregnenderivat XXI, während *d,l*-XXII hievon deutlich verschieden war. Völlige Übereinstimmung zwischen totalsynthetisch erhaltenem Racemat XXI und dem optisch aktiven Abbauprodukt XXI bestand auch hinsichtlich der in Lösung aufgenommenen IR.-Spektren<sup>21)</sup>. Damit war sowohl für das totalsynthetisch gewonnene XXI als auch für dessen Zwischenprodukte XIV, XVI und XVIII ein eindeutiger Struktur- und Konfigurationsbeweis geführt. Insbesondere war die trans-Verknüpfung der Ringe C und D und für die Verbindungen XVIII und XXI ausserdem die  $\beta$ -Konfiguration der Seitenkette am C-Atom 17 sichergestellt.

Dass sich anderseits das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton XVII von XVI durch Stereoisomerie an C-14 und nur in dieser Hinsicht<sup>22)</sup> unterscheidet, dass es also ein *d,l*-14-Isopregnan-Derivat darstellt, liess sich folgendermassen zeigen: Die aus XVII als Hauptprodukt erhaltene Dihydroverbindung XIX<sup>20)</sup> wurde nach *Ruschig* in 21-Stellung acetoxyliert und anschliessend durch saure Hydrolyse in 21-Stellung verseift und gleichzeitig entketalisiert. Durch Abbau des entstandenen einheitlichen 20,21-Ketols mittels Perjodat erhielten wir ein *d,l*-14,17-Diisoätiensäure-Derivat, dessen Methylester XXIII in allen Eigenschaften mit einem auf unabhangigem totalsynthetischen Wege<sup>23)</sup> bereiteten Präparat übereinstimmte.

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

( $^{21} \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8\alpha}$ -1 $\alpha$ --(Äthoxy-äthinyl)-1 $\beta$ ,4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -methallyl-4 $b\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $a\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (IIa) und ( $^{21} \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8\alpha}$ -1 $\beta$ -(Äthoxy-äthinyl)-1 $\alpha$ ,4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -methallyl-4 $b\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $a\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (IIb): Einer aus 23,52 g Magnesium und 132,5 g Äthylbromid in 1080 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äther bereiteten und auf 3—5° abgekühlten Lösung von Äthylmagnesiumbromid setzte man innerhalb von 30 Min. 74,5 g frisch hergestelltes Äthoxyacetylen in 360 cm<sup>3</sup> Äther zu, verdünnte das entstandene zweiphasige Gemisch nach dem Aufhören der Äthanentwicklung mit 600 cm<sup>3</sup> Benzol und gab alsdann unter Eiskühlung im Verlaufe von 2 Std. eine Lösung von 180 g des ( $^{21} \rightarrow 4$ )-Lactons der *d,l*- $\Delta^{8\alpha}$ -1-Oxo-2 $\alpha$ -methallyl-4 $\beta$ -hydroxy-4 $b\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $\alpha\alpha$ ,10 $a\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (I)<sup>2</sup>) in 2400 cm<sup>3</sup> Benzol zu. Nach beendetem Zulauf wurde der Ansatz noch eine weitere Std. bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionslösung hierauf unter Nachspülen mit 500 cm<sup>3</sup> Äther und 500 cm<sup>3</sup> 4-m. Ammoniumchloridlösung auf ein stark turbiniertes Gemisch von 480 g Ammoniumchlorid,

<sup>22)</sup> In Anbetracht der Möglichkeit einer Isomerisierung am Zentrum C-10a bei der Ausbildung des vinylogen Carbonylsystems in XIII war vorerst auch die Konfiguration am C-Atom 8 von Verbindung XVII noch ungewiss.

<sup>23)</sup> Vgl. nähere Angaben in einer späteren Mitteilung unserer Folge „Über Synthesen in der Aldosteron-Reihe“.

<sup>24)</sup> Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block oder im Flüssigkeitsbad bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahmen der IR.-Absorptionsspektren erfolgte mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma; Auflösungsgrad (resolution) 4, Ansprechgeschwindigkeit (response) 1/1, Registriergeschwindigkeit (speed) 2 Min./ $\mu$ , Dämpfung (suppression) 1.

4000 cm<sup>3</sup> Wasser und 1800 g Eis ausgegossen. Die wässrige Phase trennte man ab und zog sie noch zweimal je mit 750 cm<sup>3</sup> Äther aus. Die Äther-Benzol-Lösung und die beiden Extrakte wurden zweimal mit je 1000 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Vereinigen 16 Std. mit 50 g Aktivkohle verrührt. Alsdann filtrierte man vom Adsorptionsmittel ab und dampfte das Filtrat im Vakuum bei 30—40° Badtemperatur ein. Aus dem halbfesten Rückstand wurden durch Umkristallisieren aus Äther unter Verwendung von Methylchlorid als Lösungsvermittler 175 g farblose Kristalle vom Smp. 140—142° (Zers.) und aus der Mutterlauge noch 8,9 g vom Smp. 134—136° (Zers.) erhalten. Beide Kristallivate stellen Gemische der in 1-Stellung isomeren Carbinole IIa und IIb dar.

Zur Reingewinnung der beiden Isomeren wurde ein aliquoter Teil von 100 g eines Gemisches von IIa und IIb vom Smp. 140—142° aus Methylchlorid-Äther fraktioniert umkristallisiert. Die ersten beiden Fraktionen (20,0 g vom Smp. 145—147° (Zers.) und 24,2 g vom Smp. 146—147° (Zers.)) lieferten nach erneutem Umkristallisieren aus Äther 38,7 g IIa in farblosen, durchsichtigen, grossen Kristallen vom Smp. 147—148° (Zers.).

$C_{26}H_{34}O_6$  (442,53) Ber. C 70,56 H 7,74% Gef. C 70,42 H 7,78%

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ : 2,78/2,85  $\mu$  (O—H); 4,44  $\mu$  (disubst. C≡C); 5,64  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 6,07  $\mu$  (C=C); 9,10  $\mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit: Im Bereich von 210—260 m $\mu$  nur Endabsorption.

Die bei der vorstehend beschriebenen Fraktionierung verbliebene Mutterlauge wurde unter Nachspülen mit Äther durch eine Glassinternutsche filtriert und das Filtrat auf das ursprüngliche Volumen konzentriert. Nach 24ständigem Stehen hatten sich 27,1 g eines Gemisches von grossen, durchsichtigen Kristallen des Isomeren IIa und morphologisch gut unterscheidbaren, halbkugeligen Kristalldrusen eines zweiten Stoffes abgeschieden. Die durch Auslesen isolierten Drusen (3,67 g) gaben nach weiterem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther 2,96 g des reinen Isomeren IIb in farblosen, kurzen Stäbchen vom Smp. 173—174° (Zers.).

$C_{26}H_{34}O_6$  (442,53) Ber. C 70,56 H 7,74% Gef. C 70,69 H 7,77%

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ : 2,79  $\mu$  (O—H); 4,45  $\mu$  (disubst. C≡C); 5,64  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 6,07  $\mu$  (C=C); 9,09  $\mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit: Im Bereich von 210—260 m $\mu$  praktisch nur Endabsorption.

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-(Carbäthoxy-methyl)-1,4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -methallyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (Gemisch der Isomeren an C-1, III): Eine Lösung von 0,407 g eines Gemisches der epimeren Carbinole IIa und IIb vom Smp. 135,5—137° in 8,75 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan wurde unter Umschwenken mit 0,46 cm<sup>3</sup> 2,5-n. Schwefelsäure versetzt und 6 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man goss das Reaktionsgemisch hierauf unter Nachspülen mit Äther in 9,2 cm<sup>3</sup> 0,2-m. Natriumhydrogencarbonatlösung und engte die Lösung im Vakuum unter Zusetzen von weiteren 7,5 cm<sup>3</sup> Wasser auf ein Endvolumen von ca. 2,5 cm<sup>3</sup> ein. Die erhaltene Suspension wurde mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, der Extrakt mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark konzentriert. Die beim Stehen ausgeschiedene erste Fraktion kristallisierte man zur weiteren Reinigung noch aus Äthanol um und erhielt 0,231 g des Epimerengemisches III in farblosen Plättchen vom Smp. 167—169°.

$C_{26}H_{36}O_7$  (460,55) Ber. C 67,80 H 7,88% Gef. C 67,63 H 7,71%

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ : 2,88  $\mu$  (O—H); 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,84  $\mu$  (Ester-C=O); 6,04  $\mu$  (C=C); 9,12  $\mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit: Im Bereich von 210—270 m $\mu$  lediglich Endabsorption.

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lactone der in 1<sup>1</sup>-Stellung isomeren *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-(Carbäthoxy-methylen)-2 $\alpha$ -methallyl-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäuren (IVa und IVb): Zu einer in trockener Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung von 0,576 g der epimeren Hydroxyester III in 11,25 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin gab man bei 10—12° unter Röhren innerhalb

einer Min. tropfenweise  $3,75 \text{ cm}^3$  einer separat bereiteten 2-m. Lösung von Thionylchlorid in Pyridin und steigerte hierauf die Badtemperatur auf  $20\text{--}22^\circ$ . Nach weiteren 9 Min. wurde der Ansatz auf ein Gemisch von 50 g Eis und  $75 \text{ cm}^3$  m. Natriumhydrogencarbonat ausgegossen und das Reaktionsgemisch durch Ausschütteln in Äther aufgenommen. Der eiskalt mit 1,5-n. Phosphorsäure, 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Extrakt hinterliess beim Eindampfen 0,554 g eines teilweise kristallinen Rohprodukts. Fraktionierte Kristallisation aus Äther unter Verwendung von Methylenechlorid als Lösungsmittel gab als erste Fraktion 0,050 g rohes IVa in büschelartig gruppierten Nadelchen vom Smp.  $191\text{--}195,5^\circ$ . Aus der Mutterlauge schied sich beim Konzentrieren spontan eine in grossen Körnern kristallisierende zweite Fraktion vom Smp.  $99,5\text{--}101^\circ$  aus. Sie wog 0,323 g und stellte zusammen mit einer aus der verbliebenen Mutterlauge durch weiteres Einengen erhaltenen dritten Fraktion (0,014 g) vom Smp.  $99\text{--}101^\circ$  rohes IVb dar.

Zur Reinigung wurde die 1. Fraktion (0,050 mg) in  $5,0 \text{ cm}^3$  Benzol gelöst, die Lösung durch eine in Benzol bereitete Säule von 0,10 g Aktivkohle filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand lieferte beim Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther 0,040 mg IVa in farblosen Nadelchen vom Smp.  $200,5\text{--}201,0^\circ$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (442,53) Ber. C 70,56 H 7,74% Gef. C 70,47 H 7,86%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : Keine OH-Bande;  $5,62 \mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O);  $5,79 \mu$  (Ester-C=O);  $6,07 \mu$  (C=C);  $6,15 \mu$  Schulter (konj. C=C);  $9,11 \mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit: Schulter bei  $235 \text{ m}\mu$ ;  $\varepsilon = 3500$ .

Die bei der oben beschriebenen Trennung erhaltene 2. und 3. Fraktion (total 0,337 g) löste man in  $20 \text{ cm}^3$  Äther und filtrierte die Lösung durch eine in Äther bereitete Säule von 0,67 g Aktivkohle. Aus dem Filtrat schieden sich nach dem Einengen 0,240 g IVb in farblosen, derben Oktaedern vom Smp.  $100,5\text{--}101,5^\circ$  aus.

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (442,53) Ber. C 70,56 H 7,74% Gef. C 70,65 H 7,93%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : Keine OH-Bande;  $5,63 \mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O);  $5,76 \mu$  (Ester-C=O);  $6,04 \mu$  (C=C);  $9,09 \mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 234 \text{ m}\mu$ ;  $\varepsilon = 5400$ .

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\alpha$ -(Äthoxy-vinyl)-1 $\beta$ ,4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -methallyl-4 $b\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $a\alpha$ ,10 $a\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (V): Eine Lösung von 0,821 g des Äthoxyäthinyl-carbinols IIa in  $18,5 \text{ cm}^3$  Pyridin wurde in Gegenwart von 0,371 g 10-proz. Palladium-Calcium-carbonat-Katalyt mit Wasserstoff geschüttelt. Nach  $1\frac{1}{2}$  Std. und einer Aufnahme von einem Moläquivalent Gas kam die Hydrierung praktisch zum Stillstand. Man filtrierte das Reaktionsgut alsdann durch eine Schicht von 0,185 g Kieselgur und destillierte das Pyridin im Vakuum ab. Zur schonenden Entfernung von zurückgehaltenem Lösungsmittel wurde der Rückstand mehrmals in Äther aufgenommen und die Lösung bzw. später der entstandene Kristallbrei wieder vorsichtig im Vakuum eingedampft. Zur Reinigung löste man das Rohprodukt (0,831 g) in Äther und filtrierte die Lösung durch eine in Äther bereitete Säule von 0,740 g Aktivkohle. Aus dem Filtrat liessen sich durch Einengen insgesamt 0,796 g V vom Smp.  $136\text{--}137,5^\circ$ <sup>25)</sup> gewinnen. Nach erneutem Umkristallisieren aus Äther lag der Smp. bei  $138,5\text{--}139,5^\circ$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_6$  (444,55) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,26 H 8,06%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $2,84 \mu$  (O—H);  $5,65 \mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O);  $5,97 \mu$  (O-induz. C=C);  $6,05 \mu$  Schulter (C=C);  $9,13 \mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit: Im Bereich von  $210\text{--}310 \text{ m}\mu$  lediglich Endabsorption.

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-(Formyl-methylen)-2 $\alpha$ -methallyl-4 $\beta$ -hydroxy-4 $b\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4 $a\alpha$ ,10 $a\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure und  $\Delta^{10a:1}$ -Isomeres ?(VI): Zu einer in trockener Stickstoff-atmosphäre bereiteten Lösung von 0,890 g des Äthoxyvinyl-carbinols V in  $9,6 \text{ cm}^3$

<sup>25)</sup> Aus Äther wurden gelegentlich auch Kristalle einer zweiten Modifikation vom Doppel-Smp.  $108,5\text{--}110^\circ$  und  $136\text{--}137,5^\circ$  erhalten.

Chloroform und  $0,41 \text{ cm}^3$  wasserfreiem Pyridin wurden bei  $0\text{--}3^\circ$  innerhalb von 15 Min.  $10,0 \text{ cm}^3$  einer separat bereiteten wasserfreien Mischung von  $16,0 \text{ cm}^3$  Chloroform,  $3,25 \text{ cm}^3$  Pyridin und  $0,96 \text{ cm}^3$  Phosphortribromid getropft. Nach beendeter Zugabe rührte man noch weitere 4 Std. bei  $0\text{--}3^\circ$ , schüttelte das Reaktionsgemisch hierauf in einem Scheide-trichter mit  $75 \text{ cm}^3$  m. Natriumhydrogencarbonatlösung und 25 g Eis und zog die Chloroformschicht eiskalt weiter mit 0,6-n. Phosphorsäure, m. Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser aus. Die wässerigen Auszüge passierten der Reihe nach zwei weitere Schütteltrichter mit je  $15 \text{ cm}^3$  Chloroform. Die gesammelten und mit Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösungen hinterliessen beim Eindampfen einen festen Rückstand. Durch Umkristallisieren des in Methylenechlorid gelösten Rohprodukts aus Äther liessen sich  $0,500 \text{ g}$  Kristalle vom Smp.  $173,5\text{--}178,5^\circ$  gewinnen. Sie wurden zur Reinigung noch aus Aceton umkristallisiert und lieferten  $0,442 \text{ g}$  VI in nahezu farblosen Prismen vom Smp.  $183,5\text{--}187,0^\circ$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$  (398,48) Ber. C 72,33 H 7,59% Gef. C 72,51 H 7,68%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : Keine OH-Bande;  $3,66 \mu$  (Aldehyd-C—H);  $5,63 \mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O);  $5,78 \mu$  (isol. Aldehyd-C=O);  $5,98 \mu$  (konj. Aldehyd-C=O);  $6,18 \mu$  (konj. C=C);  $9,08 \mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 233 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 6400$ .

Im Unterschied zum Ausgangsstoff V, welcher gegenüber Silberdiamminlösung kein spezifisches Reduktionsvermögen besitzt, reduziert eine methanolische Lösung von VI dieses Reagens innerhalb weniger Sek.

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\text{A}^{8a}-1$ -(Formyl-methyl)- $2\alpha$ -isobutyl- $4\beta$ -hydroxy- $4\beta$ -methyl-7-äthylendioxy- $4\alpha\alpha$ ,  $10\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren- $2\beta$ -carbonsäure (Gemisch der Isomeren an C-1, VII):  $0,200 \text{ g}$  ungesättigter Aldehyd VI und  $0,200 \text{ g}$  10-proz. Palladium-Kohle-Katalyt wurden mit  $40 \text{ cm}^3$  Feinsprit über-gossen und bei Raumtemperatur in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 30 Min. verlangsamte sich die Reaktion stark und kam nach Aufnahme von 2 Moläquivalenten Wasserstoff praktisch zum Stillstand. Man filtrierte hierauf vom Katalyt ab und dampfte die alkoholische Lösung im Vakuum ein. Zur Reinigung löste man das Rohprodukt in  $5,0 \text{ cm}^3$  Benzol, filtrierte unter Nachspülen mit Benzol durch eine kombinierte Säule von  $1,00 \text{ g}$  Aluminiumoxyd (Aktivität III, neutralisiert) und  $0,20 \text{ g}$  Aktivkohle und dampfte das Filtrat erneut im Vakuum ein. Umkristallisieren des Rückstandes aus Aceton-Äther gab  $0,084 \text{ g}$  VII in farblosen, flachen Nadelchen vom Smp.  $159\text{--}171,5^\circ$ .

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $3,67 \mu$  (Aldehyd-C—H);  $5,64 \mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O);  $5,78 \mu$  (Aldehyd-C=O);  $9,07 \mu$  (Ketal). — Eine in Methanol gelöste Probe von VII reduzierte Silberdiamminlösung fast momentan.

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\text{A}^{8a}-1\alpha$ -(-Äthoxy-äthinyll)- $1\beta$ ,  $4\beta$ -dihydroxy- $2\alpha$ -(2,3-dihydroxy-isobutyl)- $4\beta\beta$ -methyl-7-äthylendioxy- $4\alpha\alpha$ ,  $10\alpha\beta$ -dodeca-hydro-phenanthren- $2\beta$ -carbonsäure (Gemisch der Isomeren an C- $2^2$ , VIII): Zu einer wasserfreien Lösung von  $4,43 \text{ g}$  des Äthoxyäthinyll-carbinols IIa vom Smp.  $141,5\text{--}143^\circ$  (Zers.) in  $290 \text{ cm}^3$  Äther und  $2,1 \text{ cm}^3$  Pyridin gab man unter Nach-spülen mit  $10 \text{ cm}^3$  Äther  $2,80 \text{ g}$  Osmiumtetroxyd und rührte das Gemisch 2 Std. lang bei Raumtemperatur. Den ausgefallenen Osmiumsäureester brachte man hierauf durch Zusetzen von  $1000 \text{ cm}^3$  Methanol in Lösung und gab alsdann unter Rühren  $1000 \text{ cm}^3$  0,25-m. wässriges Ammoniumsulfat zu. Nach einer weiteren Stunde nutzte man vom suspen-dierten, anorganischen Material durch eine Auflage von Kieselgur ab und dampfte das Filtrat im Vakuum bei Raumtemperatur auf etwa ein Fünftel des ursprünglichen Volu-mens ein. Das in halbfester Form ausgefallene Hydroxylierungsprodukt wurde in Äther-Methylenechlorid-(3:1)-Gemisch aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äther. Es wurden  $3,560 \text{ g}$  des Epimerengemisches VIII vom Smp.  $127\text{--}153,5^\circ$  (Zers.) erhalten.

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_8$  (476,53) Ber. C 65,53 H 7,61 % Gef. C 65,24 H 7,35%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 2,75/2,98  $\mu$  (O—H); 4,42  $\mu$  (disubst. C≡C); 5,64  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 9,13  $\mu$  (Ketal).

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\alpha$ -(Äthoxy-vinyl)-1 $\beta$ , 4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -(2,3-dihydroxy-isobutyl)-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (Gemisch der Isomeren an C-2<sup>2</sup>, X): Eine Lösung von 3,678 g des Epimerengemisches VIII in 77,5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin wurde in Gegenwart von 1,54 g 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt mit Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung kam nach einer Gasaufnahme von einem Moläquivalent zum Stillstand. Man filtrierte die Lösung hierauf durch eine Schicht Kieselgur und destillierte das Pyridin im Vakuum ab. Nach wiederholtem Aufnehmen des zurückgebliebenen Sirups in Äther und Eindampfen wurde schliesslich ein vollständig kristalliner Rückstand erhalten. Zur Reinigung löste man das Rohprodukt unter leichtem Erwärmen in 120 cm<sup>3</sup> Benzol, filtrierte die Lösung durch eine im selben Lösungsmittel bereitete Säule von 3,68 g Aktivkohle, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und kristallisierte den in wenig Methylchlorid gelösten Rückstand unter Abdestillieren aus Äther um. Dabei wurden 3,169 g des Epimerengemisches X vom Smp. 148—151<sup>0</sup> erhalten.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_8$  (478,56) Ber. C 65,25 H 8,00% Gef. C 65,06 H 7,92%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 2,84  $\mu$  (O—H); 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,97  $\mu$  (O-induz. C=C); 9,13  $\mu$  (Ketal).

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\alpha$ -(Äthoxy-vinyl)-1 $\beta$ , 4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -acetonyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (XIa): Eine Lösung von 3,004 g des Epimerengemisches X in 44,5 cm<sup>3</sup> Methanol und 8,65 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde mit 9,46 cm<sup>3</sup> m. wässriger Perjodsäurelösung vermischt und 1 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man versetzte das Reaktionsgut hierauf mit 26,0 cm<sup>3</sup> Wasser und 95,0 cm<sup>3</sup> 0,1-m. Natriumhydrogencarbonat und engte das Gemisch im Vakuum auf etwa ein Viertel des anfänglichen Volumens ein. Das Oxydationsprodukt wurde alsdann in Äther-Methylchlorid-(3:1)-Gemisch aufgenommen, der Extrakt mit eiskalter 1,5-n. Phosphorsäure, eiskaltem 0,1-m. Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter mehrfachem Zusetzen von Äther schliesslich auf ein Volumen von ca. 12 cm<sup>3</sup> konzentriert. Es kristallisierten 2,898 g farblose, feine Prismen des Ketons XIa vom Smp. 122—124<sup>0</sup> aus.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$  (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,28 H 7,87%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 2,83  $\mu$  (O—H); 5,64  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,81  $\mu$  (Keton-C=O); 5,98  $\mu$  (O-induz. C=C); 9,12  $\mu$  (Ketal).

UV.-Absorption: Im Bereich von 210—250 m $\mu$  lediglich Endabsorption.

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\alpha$ -(Äthoxy-äthinyyl)-1 $\beta$ , 4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -acetonyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (IXa) aus VIII: Eine Lösung von 3,787 g des Epimerengemisches VIII in 56 cm<sup>3</sup> Methanol und 11 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde mit 11,6 cm<sup>3</sup> wässriger m. Perjodsäure vermischt und 1 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man versetzte das Reaktionsgut alsdann mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser und 119 cm<sup>3</sup> 0,1-m. Natriumhydrogencarbonat, konzentrierte das Gemisch im Vakuum auf etwa ein Zehntel des anfänglichen Volumens und nahm das Oxydationsprodukt in Äther-Methylchlorid-(2:1)-Gemisch auf. Der Extrakt wurde mit Wasser, eiskalter 0,1-n. Phosphorsäure, 0,1-m. Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Umkristallisieren des zunächst in Methylchlorid gelösten Rückstandes aus Äther gab 2,93 g IXa in farblosen Nadeln vom Smp. 157—158<sup>0</sup> (Zers.).

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7$  (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef. C 67,78 H 7,41%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 2,75  $\mu$  (O—H); 2,98  $\mu$  (O—H—O); 4,41  $\mu$  (disubst. C≡C); 5,61  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,82  $\mu$  (Keton-C=O); 9,08  $\mu$  (Ketal).

( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\alpha$ -(Äthoxy-äthinyyl)-1 $\beta$ , 4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -acetonyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ ,10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (IXa) und ( $2^1 \rightarrow 4$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1 $\beta$ -(Äthoxy-äthinyyl)-1 $\alpha$ , 4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -acetonyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ ,

$10\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren- $2\beta$ -carbonsäure (IXb), ausgehend vom Gemisch der epimeren Carbinole IIa und IIb: 100 g eines in der oben beschriebenen Weise hergestellten Gemisches der epimeren Carbinole IIa und IIb vom Smp. 140 bis 142° (Zers.) wurden in 95 cm<sup>3</sup> Pyridin und 620 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst. Man kühlte die Lösung auf -15 bis -18° ab und leitete bei dieser Temperatur ozonhaltigen Sauerstoff ein. Die jodometrische Bestimmung ergab eine Ozonzufluhr von 1,75 mMol pro Min. Nach 3ständigem Einleiten färbte sich eine von den Abgasen durchströmte Testlösung, bestehend aus 0,5 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Natriumthiosulfat, 0,5 cm<sup>3</sup> 2-n. Essigsäure, 1,0 cm<sup>3</sup> 0,65-m. Kaliumjodid und 0,5 cm<sup>3</sup> Stärkelösung, innerhalb von 3 Min. dunkelviolett. Das Reaktionsgefäß wurde hierauf vom Ozonisator getrennt und zur Entfernung von überschüssigem Ozon während 10 Min. Stickstoff durchgeleitet. Zur reduktiven Spaltung des Ozonids versetzte man das Reaktionsgemisch bei -10 bis -15° zunächst mit einem Gemisch von 100 cm<sup>3</sup> Wasser, 100 cm<sup>3</sup> Eisessig und 200 cm<sup>3</sup> Pyridin und gab dann portionenweise im Verlaufe von 20 Min. einen durch Anätzen von 60 g staubförmigen Metall mit 2-n. Essigsäure und Waschen mit Wasser hergestellten Zinkbrei zu, wobei die Temperatur stets unter 0° gehalten wurde. Man filtrierte alsdann vom anorganischen Material ab, wusch den Filterkuchen mit 1500 cm<sup>3</sup> Benzol aus und extrahierte die von der Benzol-Chloroform-Schicht abgetrennte wässrige Phase mit weiteren 500 cm<sup>3</sup> Benzol. Die mit Äther verdünnten organischen Lösungen wurden zunächst mit Wasser und 1,25-m. Natriumhydrogencarbonat, dann mehrfach mit 1,5-n. Phosphorsäure und hierauf erneut mit 1,25-m. Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Vereinigen unter verminderter Druck eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Äther gab als erste Fraktion 78,0 g IXa in farblosen Kristallen vom Smp. 157 bis 158° (Zers.). Misch-Smp. mit dem, wie oben beschrieben, aus dem Epimerengemisch VIII erhaltenen IXa ohne Erniedrigung.

Aus der Mutterlauge des Kristallisats von IXa liessen sich durch weiteres Fraktionsieren aus Äther 0,50 g des in 1-Stellung isomeren Carbinols IXb vom Smp. 170—173° (Zers.) isolieren. Eine durch Umkristallisieren aus Benzol weiter gereinigte Probe zeigte den Smp. 183—184° (Zers.).

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub> (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef. C 67,79 H 7,31%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,79 μ (O—H); 4,44 μ (disubst. C≡C); 5,64 μ (γ-Lacton-C=O); 5,82 μ (Keton-C=O); 9,09 μ (Ketal).

Die nach dem Abtrennen von IXb noch verbliebenen Anteile des Rohprodukts löste man in Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch und filtrierte die Lösung durch eine in demselben Lösungsmittel bereitete Säule von 100 g Silicagel („Davison, THRU 200“). Beim Eluieren mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch wurde in den ersten Fraktionen eine hier nicht weiter untersuchte Substanz vom Smp. 256—258° abgelöst. Die anschliessend erhaltenen Eluate lieferten nach Umkristallisieren aus Äther noch weitere 11,5 g IXa vom Smp. 145—147° (Zers.).

(<sup>21</sup>→4)-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ - $1\alpha$ -(Äthoxy-vinyl)- $1\beta$ , $4\beta$ -dihydroxy- $2\alpha$ -acetonyl- $4b\beta$ -methyl-7-äthylendioxy- $4a\alpha$ ,  $10\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren- $2\beta$ -carbonsäure (XIa): 23,30 g des Äthoxyäthinyl-carbinols IXa übergoss man mit 250 cm<sup>3</sup> Pyridin, setzte 5,0 g 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt zu und schüttelte die Suspension unter anfänglicher Kühlung in Wasserstoffatmosphäre. Nach Aufnahme von 1260 cm<sup>3</sup> Gas von Normalbedingungen kam die Hydrierung zum Stillstand. Man nutzte hierauf vom Katalyt ab, dampfte das Filtrat unter verminderter Druck ein und löste den Rückstand in Äther-Methylenchlorid-(3:1)-Gemisch. Die Lösung wurde mit Wasser, eiskalter 0,1-m. Phosphorsäure, Wasser, 0,1-m. Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und alsdann eingedampft. Umkristallisieren aus Äther gab 22,10 g XIa in farblosen, derben Prismen vom Smp. 123—125°. Misch-Smp. mit einem aus X hergestellten Präparat von XIa (vgl. oben) ohne Erniedrigung.

(<sup>21</sup>→4)-Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ - $1\beta$ -(Äthoxy-äthinyl)- $1\alpha$ , $4\beta$ -dihydroxy- $2\alpha$ -acetonyl- $4b\beta$ -methyl-7-äthylendioxy- $4a\alpha$ ,  $10\alpha\beta$ -dodecahydro-phenan-

**thren-2 $\beta$ -carbonsäure (IXb)** aus IIb: Eine wie oben für das Gemisch der epimeren Carbinole IIa und IIb beschriebene ausgeführte Ozonolyse von 1,30 g des reinen IIb in 52 cm<sup>3</sup> Chloroform und 8,0 cm<sup>3</sup> Pyridin gab 1,20 g eines teilweise festen Reaktionsprodukts, welches in Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch gelöst und an 50 g Silicagel („Davison, THRU 200“) nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Beim Eluieren mit demselben Lösungsmittelpaar liessen sich, nach dem Abtrennen einer untergeordneten Menge eines schwächer polaren Anteils, aus den Mittelfraktionen insgesamt 0,49 g rohes IXb erhalten. Umkristallisieren aus Benzol gab 0,38 g farblose Nadeln vom Smp. 183 bis 184° (Zers.). Mit dem, wie oben beschrieben, aus dem Gemisch von IIa und IIb gewonnenen IXb gab das Präparat keine Smp.-Erniedrigung; auch das zum Vergleich in Methylenchloridlösung aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum stimmte mit der oben für IXb erhaltenen Kurve vollständig überein.

(2<sup>1</sup> → 4) - Lacton der *d,l*-A<sup>8a</sup>-1 $\beta$ -(Äthoxy-vinyl)-1 $\alpha$ ,4 $\beta$ -dihydroxy-2 $\alpha$ -acetonyl-4b $\beta$ -methyl-7-äthylendioxy-4a $\alpha$ , 10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (XIb): Eine Lösung von 0,225 g des Äthoxyäthinyl-carbinols IXb in 5,0 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde in Gegenwart von 0,050 g 10-proz. Palladium-Calcium-carbonat-Katalyt mit Wasserstoff geschüttelt. In 40 Min. wurde die für ein Mol-Äquivalent berechnete Menge Gas aufgenommen. Nach Abfiltrieren vom Katalyt destillierte man das Pyridin im Vakuum ab, nahm den Rückstand in Benzol auf, wusch die Lösung nacheinander mit eiskalter 1,5-n. Phosphorsäure, 1,25-m. Natriumhydrogencarbonat und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie unter vermindertem Druck ein. Aus dem Rückstand wurden durch Umkristallisieren aus Benzol-Hexan 0,21 g XIb in farblosen, feinen Nadelchen vom Smp. 217–218° erhalten.

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,19 H 7,96%

IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,85  $\mu$  (O—H); 5,63  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,82  $\mu$  (Keton-C=O); 6,02  $\mu$  (O-induz. C=C); 9,11  $\mu$  (Ketal).

(2<sup>1</sup> → 4)-Lacton der *d,l*-A<sup>8a</sup>-1-(Formyl-methylen)-2 $\alpha$ -acetonyl-4 $\beta$ -hydroxy-4b $\beta$ -methyl-7-äthylen-dioxy-4a $\alpha$ , 10a $\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 $\beta$ -carbonsäure (XIII) und Verbindung XII: Eine wasserfreie Lösung von 55,0 g des Äthoxyvinyl-carbinols XIa in 500 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid wurde bei 0–3° innerhalb von 30 Min. mit einem Gemisch von 105 cm<sup>3</sup> Pyridin, 500 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und 16,0 cm<sup>3</sup> Phosphortribromid versetzt und in Stickstoffatmosphäre 5 Std. bei +15° geöffnet. Man schüttelte das Reaktionsgemisch alsdann in einem Scheidetrichter anhaltend mit 1250 cm<sup>3</sup> 1,25-m. Natriumhydrogencarbonatlösung und 500 g Eis, trennte die untere Schicht ab und extrahierte die wässrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridlösungen wurden mit Wasser, mehrfach mit eiskalter 1,5-n. Phosphorsäure, 0,5-m. Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Vereinigen unter vermindertem Druck eingedampft. Zur Reinigung kristallisierte man das Rohprodukt unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsmittel aus Äther um und erhielt insgesamt 44,0 g eines Gemisches von XIII und XII in nahezu farblosen Kristallen vom Smp. 183,5–187° (Zers.). Eine Probe des so gewonnenen Kristallisats wurde zur Analyse aus Aceton-Äther weiter umkristallisiert und schmolz dann bei 186,5–203° (Zers.).

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,77 H 7,10%

Zur Trennung löste man 5,0 g eines in der vorstehend beschriebenen Weise gewonnenen Gemisches von XIII und XII in 150 cm<sup>3</sup> heissem Benzol und liess die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen. Beim erneuten Erwärmen des entstandenen Kristallbreies ging der in feinen Nadeln ausgefallene Anteil aus XIII grösstenteils wieder in Lösung. Der ungelöste Rückstand enthielt angereichert die grobkristalline Verbindung XII. Durch wiederholte Anwendung desselben Verfahrens wurden aus den leichter löslichen Anteilen zunächst benzolhaltige farblose Nadeln des reinen  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldehyds XIII vom Smp. 207–210° erhalten. Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther lieferte den Kristallösungsmittel-freien Stoff in Nadeln vom Smp. 207–209°.

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,79 H 7,04%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : Keine OH-Bande;  $5,62 \mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O);  $5,80 \mu$  (Keton-C=O);  $6,00 \mu$  (konj. Aldehyd-C=O);  $6,19 \mu$  (konj. C=C);  $9,09 \mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 244 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 10000$ .

Aus den nach Abtrennen der Hauptmenge von XIII zurückgebliebenen grobkristallinen Anteilen konnten durch weiteres Umlösen aus Benzol kurze Prismen des reinen Aldehyds XII vom Smp. 196—197° (Zers.) isoliert werden.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$  (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 69,02 H 7,27%

IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $2,78/2,85 \mu$  (O—H);  $3,67 \mu$  (Aldehyd-C—H);  $5,63 \mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O);  $5,80 \mu$  (wahrscheinlich Aldehyd- und Keton-C=O);  $9,14 \mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit: Schulter bei  $226 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 2600$ .

Beide Verbindungen, XIII und XII, zeigen in methanolischer Lösung starkes Reduktionsvermögen gegenüber Silberdiammin-Ionen. Auf Grund der verschiedenen Rf-Werte lässt sich der Aldehyd XIII im System Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:1) leicht von dem langsamer wandernden Stoff XII unterscheiden. Im Gegensatz zu den in Lösung gemessenen Extinktionen ist die UV.-Absorption des Aldehyds XII auf Papier bedeutend stärker als diejenige einer gleichen Menge des  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyds XIII. Mit Phosphorsäure<sup>26)</sup> geben  $10\gamma$  XII im UV.-Licht eine leuchtend gelbe,  $10\gamma$  XIII eine intensiv blaue Fluoreszenz.

( $2^1 \rightarrow 4$ ) -Lacton der *d,l*- $\Delta^{8a}$ -1-(Formyl-methyl)- $2\alpha$ -acetonyl- $4\beta$ -hydroxy- $4b\beta$ -methyl-7-äthylendioxy- $4a\alpha,10a\beta$ -dodecahydro-phenanthren- $2\beta$ -carbonsäure (Gemisch der Isomeren an C-1, XV) und ( $18 \rightarrow 11$ )-Lacton der *d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11,16 $\xi$ -dihydroxy-20-oxo-17 $\xi$ -pregnen-18-säure (XIV): Eine Aufschlämmung von fein verriebenen 20,03 g eines in der oben beschriebenen Weise hergestellten Gemisches von XIII und XII vom Smp. 183,5—187° (Zers.) in 2000 cm<sup>3</sup> Feinsprit wurde nach Zusetzen von 5,00 g 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Aufnahme von etwa 90% der für 1 Mol-Äquivalent berechneten Gasmenge kam die Hydrierung zum Stillstand. Man filtrierte vom Katalyt durch eine Schicht Kieselgur ab und dampfte das Filtrat unter verminderter Druck ein. Der farblose, fast vollständig kristalline Rückstand stellte zur Hauptsache ein Gemisch der an C-1 isomeren Aldehyde XV und des Aldols XIV dar und wurde für präparative Zwecke ohne weitere Reinigung direkt der Cyclisierung unterworfen (siehe unten).

Das Rohprodukt aus einer analog durchgeföhrten Hydrierung von 4,005 g Gemisch XIII und XII wurde in 500 cm<sup>3</sup> Benzol aufgenommen und die Lösung unter verminderterem Druck auf 350 cm<sup>3</sup> konzentriert. Beim Abkühlen entstand eine flockig-kristalline Suspension. Sie wurde unter Nachwaschen mit 300 cm<sup>3</sup> Benzol durch eine kombinierte Säule von 2,0 g Aktivkohle und 4,0 g Floridin filtriert. Nach dem Abtrennen der in Benzol verhältnismässig leicht löslichen isomeren Aldehyde XV löste man die auf der Säule zurückgebliebene Substanz durch Auswaschen mit 200 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan. Das Filtrat hinterliess nach dem Eindampfen 0,900 g eines kristallinen Rückstandes, aus welchem durch Umkristallisieren aus Tetrahydro-furan-Äther insgesamt 0,499 g Kristalle vom Smp. 212—217° (Zers.) erhalten wurden. Im Papierchromatogramm (System Formamid/Benzol) liessen sich nach Behandeln mit Glykolsäure<sup>27)</sup> neben dem Hauptbestandteil vom Rf-Wert 0,50 noch zwei stärker polare Verunreinigungen nachweisen. Zur weiteren Reinigung wurden daher 0,200 g des Kristallisats im selben Lösungsmittel-System auf 80 Filterpapierblättern (*Whatman* Nr. 1, gewaschen mit Methanol und Chloroform) präparativ aufgetrennt. Die mittels Glykolsäure und UV.-Kopie lokalisierte Hauptzone eluierte man mit insgesamt 1200 cm<sup>3</sup> 25-proz. wässrigerem Äthanol, dampfte das Eluat im Vakuum auf ein Volumen von etwa 600 cm<sup>3</sup> ein und extrahierte mehrfach mit Methylchlorid. Die Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, nach Vereinigen mit Natrium-

<sup>26)</sup> R. Neher & A. Wettstein, Helv. **34**, 2278 (1951).

<sup>27)</sup> Zur Hydrolyse derartiger Ketale auf Papier bewährte sich insbesondere 50-proz. wässrige Glykolsäure. Nach Besprühen mit diesem Reagens wurden die Streifen zunächst 20 Min. im Trockenschrank (90°) erwärmt und dann unter der UV.-Lampe photokopiert.

sulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand gewannen wir durch Umkristallisieren aus Tetrahydro-furan-Äther 0,122 g XIV in farblosen Nadelchen vom Smp. 217,5 bis 221° (Zers.).



IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 2,80/2,90  $\mu$  (Schulter) (O—H); 5,66  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,82  $\mu$  (Keton-C=O); 9,07  $\mu$  (Ketal).

Silberdiamminlösung wurde von einer in Methanol gelösten Probe von XIV innert 15 Min. praktisch nicht verändert.

(18→11)-Lacton der *d,l*- $\Delta^{5,16}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-pregnadien-18-säure (XVI) und (18→11)-Lacton der *d,l*- $\Delta^{5,16}$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-14-isopregnadien-18-säure (XVII): Der Rückstand, bestehend aus rohem XV und XIV, wie er bei der oben beschriebenen Hydrierung ausgehend von 20,03 g eines Gemisches von XIII und XII erhalten worden war, wurde mit 500 cm<sup>3</sup> Xyloöl übergossen und die Lösung nach Zugabe von 21,40 g Benzoesäure und 17,5 cm<sup>3</sup> Triäthylamin 12 Std. lang unter Rühren in Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten spülte man das Reaktionsgut mit 1500 cm<sup>3</sup> Benzol und 500 cm<sup>3</sup> Äther in einen Scheide-trichter und schüttelte die Lösung nacheinander eiskalt mit 0,5-n. Natriumcarbonat, 1,5-n. Phosphorsäure, 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser aus. Die wässrigen Auszüge passierten der Reihe nach zwei weitere Scheide-trichter mit je 1050 cm<sup>3</sup> Äther-Benzol-(2:1)-Gemisch. Die neutralgewaschenen organischen Lösungen trocknete man mit Natriumsulfat, konzentrierte das gesammelte Filtrat zunächst im Wasserstrahlvakuum und destillierte alsdann die Hauptmenge des Xyloöls im Vakuum der Ölpumpe ab. Der zähflüssige Rückstand kristallisierte aus Äther und lieferte 12,80 g eines Gemisches von XVI und XVII in gelbstichigen, feinen Prismen vom Smp. 232—245°.

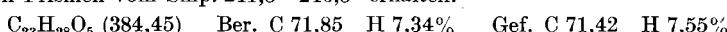
12,00 g des erhaltenen Gemisches von XVI und XVII löste man unter Erwärmung in 300 cm<sup>3</sup> Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch und filtrierte die Lösung durch eine im selben Lösungsmittelgemisch bereitete Säule von 1200 g Silicagel („*Davison*, THRU 200“). Dann wurde fortgesetzt mit Portionen von je 4000 cm<sup>3</sup> Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluiert und die Trennung papierchromatographisch im System Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:1) verfolgt. Die Hauptkomponente XVI zeigte einen Rf-Wert in 0,6, das Isomere XVII einen solchen von 0,35—0,4; zur halbquantitativen Bestimmung eignete sich neben der UV.-Absorption die Farbreaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin<sup>28)</sup>. Mit den ersten 11 Fraktionen wurden nur geringe Mengen von schwach polaren Verunreinigungen abgelöst. Die folgenden Eluate (12—22) enthielten praktisch nur XVI; sie wurden zunächst einzeln aus Äther und die Kristallivate schliesslich zusammen aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt so insgesamt 9,22 g XVI in farblosen, feinen Prismen vom Smp. 241—245°.



IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : Keine OH-Bande; 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,97  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,23  $\mu$  (konj. C=C); 9,09  $\mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 237 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 8000$ .

Nach dem Abtrennen der Hauptmenge von XVI wurde die Silicagelsäule mit Essigester ausgewaschen. Eine erste Portion von 2000 cm<sup>3</sup> hinterliess beim Eindampfen ein Gemisch der Verbindungen XVI und XVII; mit zwei weiteren Essigesterportionen von 4000 cm<sup>3</sup> wurden hierauf insgesamt 1,24 g rohes XVII eluiert. Aus der zweiten Fraktion (0,95 g) wurden durch einmaliges Umkristallisieren aus Aceton 0,75 g XVII in feinen, farblosen Prismen vom Smp. 241,5—246,5° erhalten.



IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : Keine OH-Bande; 5,61  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,96  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,24  $\mu$  (konj. C=C); 9,10  $\mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 236 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 7600$ .

<sup>28)</sup> Vgl. H. Reich, D. H. Nelson & A. Zaffaroni, J. biol. Chemistry **187**, 414 (1950).

Einwirkung von Triäthylammonium-benzoat auf das (18→11)-Lacton der *d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ ,16 $\xi$ -dihydroxy-20-oxo-17 $\xi$ -pregnen-18-säure (XIV): Ein Gemisch von 12,05 mg des Aldols XIV, 42,8 mg Benzoësäure, 1,25 cm<sup>3</sup> Xylool und 0,035 cm<sup>3</sup> Triäthylamin wurde in Stickstoffatmosphäre 12 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnte man das Reaktionsgut mit Äther und Benzol, wusch die Lösung eiskalt mit 0,5-n. Natriumcarbonat, 1,5-n. Phosphorsäure und mit Wasser und dampfte sie nach dem Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum ein. Zur Entfernung von zurückgehaltenem Xylool wurde der Rückstand mehrfach in wenig Äther aufgenommen und die Lösung im Vakuum der Ölspülung eingedampft. Das amorphe Rohprodukt enthielt, wie die papierchromatographische Analyse in den Lösungsmittelsystemen Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:1) und Formamid/Benzol zeigte, neben unverändertem Ausgangsmaterial zu etwa 40% eine Komponente, welche sich sowohl im Rf-Wert als auch in den Farbreaktionen von auf direktem Wege (vgl. oben) erhaltenem XVI nicht unterschied.

(18→11)-Lacton der *d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-pregnen-18-säure (XVIII): 6,59 g des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons XVI und 1,42 g 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt wurden mit 700 cm<sup>3</sup> Essigester übergossen. Man schüttelte die Suspension sodann bei Raumtemperatur in Wasserstoffatmosphäre. In 1½ Std. wurden 531 cm<sup>3</sup> (Normalbedingungen) Wasserstoff aufgenommen. Man nutsche hierauf vom Katalyt ab und dampfte das Filtrat unter verminderter Druck ein. Zur Reinigung löste man das Rohprodukt in Benzol, filtrierte die Lösung durch eine Schicht Aktivkohle und dampfte erneut ein. Aus dem festen Rückstand wurden durch Umkristallisation aus Methylenchlorid-Äther 6,23 g XVIII in farblosen Plättchen vom Doppelschmelzpunkt 194,5°/207—211,5° erhalten.

$C_{22}H_{30}O_5$  (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,52 H 8,05%

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ : Keine OH-Bande; 5,64  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,84  $\mu$  (Keton-C=O); 9,08  $\mu$  (Ketal).

UV.-Absorption in Feinsprit: Im Bereich von 220—350 m $\mu$  praktisch leer.

(18→11)-Lacton der *d,l*- $\Delta^4$ -3,20-Dioxo-11 $\beta$ -hydroxy-pregnen-18-säure (XXI): Eine Lösung von 0,387 g des gesättigten Ketons XVIII in 20 cm<sup>3</sup> 50-proz. Essigsäure wurde 30 Min. in Stickstoffatmosphäre auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und hierauf unter Zusatz von 5 cm<sup>3</sup> Wasser im Vakuum bis fast zur Trockne eingedampft. Man nahm dann den Rückstand in Methylenchlorid und Wasser auf, schüttelte den organischen Extrakt mit 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und engte ihn unter Zusatz von Äther stark ein. Aus der praktisch Methylenchlorid-freien Lösung kristallisierten beim Stehen 0,317 g *d,l*-XXI in farblosen Oktaedern vom Smp. 218—220° aus.

$C_{21}H_{26}O_4$  (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,44 H 7,92%

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ <sup>20</sup>: 5,63  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,83  $\mu$  (isol. Keton-C=O); 5,96  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,15  $\mu$  (konj. C=C).

UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{\text{max}} = 238$  m $\mu$ ;  $\epsilon = 14300$ .

Das erhaltene Präparat verhielt sich papierchromatographisch genau gleich wie das aus „natürlichem“ *d*-Aldosteron gewonnene *d*-XXI<sup>20</sup>.

(18→11)-Lacton der *d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-14,17-diisopregn-18-säure (XIX) und (18→11)-Lacton der *d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-14-isopregn-18-säure (XX): 5,00 g des ungesättigten Ketons XVII hydrierte man in 530 cm<sup>3</sup> Essigester in Anwesenheit von 1,07 g 10-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalyt. Nach Aufnahme von 1 Mol-Äquivalent Wasserstoff kam die Reaktion zum Stillstand. Man filtrierte alsdann vom Katalyt ab und dampfte das Filtrat ein. Der Rückstand stellte ein Gemisch von XIX und dem in reiner Form bisher nicht gefassten Lacton XX dar. Durch Kristallisation aus Aceton-Äther wurden 1,18 g Kristalle vom Smp. 225—237° und 3,10 g vom Smp. 180—195° er-

<sup>20</sup>) Die Absorptionskurve stimmte in allen Einzelheiten mit einem unter gleichen Bedingungen aufgenommenen Spektrum von *d*-XXI<sup>21</sup>) überein.

halten. Weiteres Umkristallisieren der höher schmelzenden Fraktion aus Aceton lieferte schliesslich den reinen Stoff XIX in farblosen Stäbchen vom Smp. 246—250°.

$C_{23}H_{30}O_5$  (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,42 H 7,84%

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ : Keine OH-Bande;  $5,65\ \mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O);  $5,85\ \mu$  (Keton-C=O);  $9,15\ \mu$  (Ketal).

(18→11)-Lacton der  $d,l$ - $A^4$ -3,20-Dioxo- $11\beta$ -hydroxy-14,17-diisopregnens-18-säure (XXII): Eine Lösung von 0,440 g des gesättigten Ketons XIX vom Smp. 246—250° in 8,0 cm<sup>3</sup> Eisessig und 6,0 cm<sup>3</sup> Wasser wurde 25 Min. auf 100° erwärmt. Beim vorsichtigen Verdünnen des abgekühlten Reaktionsgemisches mit Wasser schied sich das Hydrolyseprodukt praktisch vollständig aus. Man nutschte ab, trocknete das Rohprodukt und kristallisierte es dann aus Aceton um. Es wurden so 0,330 g XXII in farblosen Plättchen vom Smp. 234—239° erhalten.

$C_{21}H_{26}O_4$  (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. 73,41 H 7,63%

IR.-Absorption in  $CH_2Cl_2$ :  $5,63\ \mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O);  $5,83\ \mu$  (isol. Keton-C=O);  $5,98\ \mu$  (konj. Keton-C=O);  $6,18\ \mu$  (konj. C=C).

UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{max} = 239\ m\mu$ ;  $\epsilon = 16200$ .

Die Elementaranalysen, Papierchromatogramme und Spektralaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. E. Ganz, H. Gysel, R. Neher und R. Rometsch ausgeführt. Wir möchten den genannten Herren auch an dieser Stelle für die Diskussion der analytischen Resultate bestens danken.

#### SUMMARY.

Starting from the polyhydrophenanthrene derivative I, the preparation of which has been described in the preceding paper, the synthesis of several racemic (18→11)-lactones of the pregnene series is presented in detail.

The construction of ring D of the steroid nucleus thus performed involves (a) the attachment of the two carbon atoms still lacking at position 1 of the tricyclic ketone I by means of ethoxyethinyl-magnesium bromide, (b) the oxidation of the methallyl side chain, in position 2 $\alpha$ , to an acetonyl group, (c) the conversion of the ethoxyethinyl carbinol group into a saturated acetaldehyde group in 1 $\beta$ -position, and (d) the cyclization followed by hydrogenation of the ring D-unsaturated  $d,l$ -pregnene compounds thus obtained. Several difficulties arising from the high degree of substitution have been overcome by gradually altering the reaction sequence and conditions first devised.

During these transformations two further asymmetric centers have been introduced at C-14 and C-17 in a stereoselective manner. Upon acid hydrolysis, the main product XVIII yielded a racemic lactone XXI corresponding in structure and configuration with an optically active lactone obtained by T. Reichstein and co-workers from natural aldosterone.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.