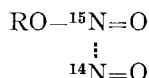


and 2) the formation of an intermediate unstable addition complex



which rearranges to give the observed products. The absence of a similar bimolecular reaction between nitric oxide and ethyl nitrate to give ethyl nitrite and nitrogen dioxide suggests, but does not prove, that the second reaction path is the correct one.

Physikalisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

## 82. Synthese Aldosteron-ähnlicher Corticoide:

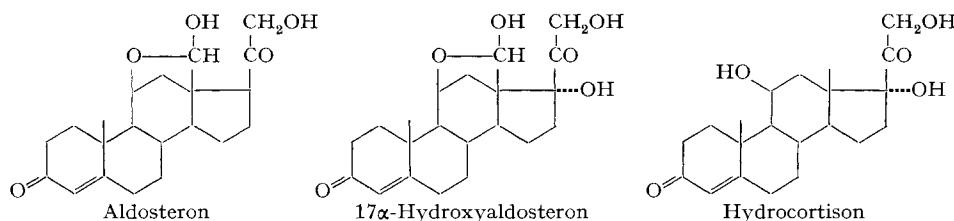
### *d,l*-17α-Hydroxyaldosteron<sup>1)</sup>

Über Steroide, 164. Mitteilung<sup>2)</sup>

von P. WIELAND, K. HEUSLER und A. WETTSTEIN

(19. I. 1960)

Unter den hydroxylierten Derivaten des Aldosteron dürfte die 17α-Hydroxy-Verbindung eine der interessantesten darstellen. Sie kann als 17α-Hydroxyaldosteron oder 18-Oxohydrocortison bezeichnet werden, weist also alle funktionellen Gruppen der beiden genuinen Nebennierenhormone auf, die in charakteristischer Weise den Mineral- bzw. Kohlehydrat-Stoffwechsel regulieren.



In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir nun die Synthese des *d,l*-17α-Hydroxyaldosterons. Als besonders geeigneter Ausgangsstoff erschien uns der kürzlich<sup>3)</sup> beschriebene Tetrahydropyranyläther des *d,l*-Aldosteron-3-monoketal-21-O-acetates (III)<sup>4)</sup>. Wegen der Empfindlichkeit dieser Verbindung kam nur das von SARETT<sup>5)</sup> zur Synthese von Cortison aus 11-Oxo-cortexon-3-monoketal-21-O-acetat

<sup>1)</sup> XVI. Mitteilung über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XV. Mitteilung vgl. <sup>2)</sup>.

<sup>2)</sup> 163. Mitteilung: K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, Experientia 16, 21 (1960).

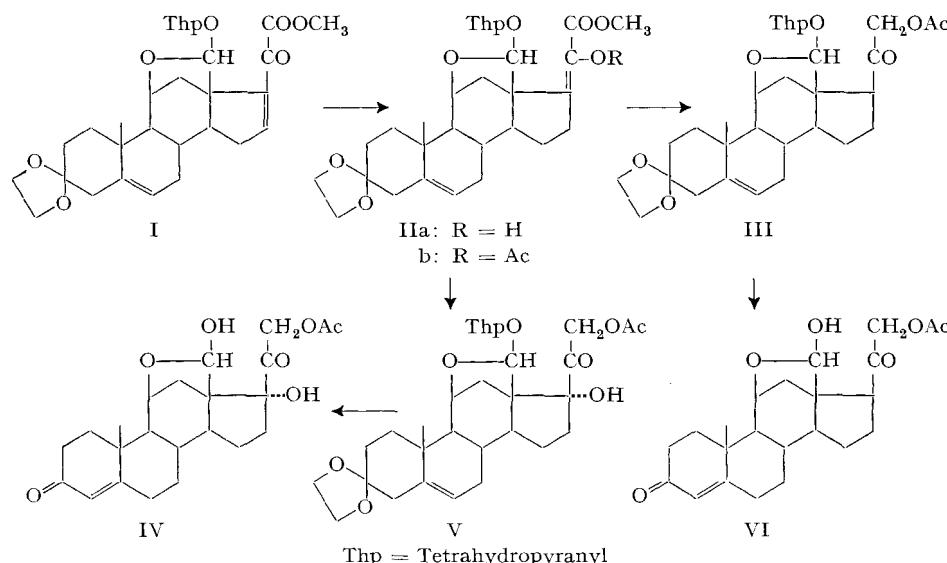
<sup>3)</sup> K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 42, 1586 (1959).

<sup>4)</sup> Bei den Verbindungen I–VI handelt es sich um Racemate. In den Formelbildern sind nur die der natürlichen Konfiguration entsprechenden Enantiomeren dargestellt.

<sup>5)</sup> L. H. SARETT, G. E. ARTH, R. M. LUKES, R. E. BEYLER, G. I. POOS, W. F. JOHNS & J. M. CONSTANTIN, J. Amer. chem. Soc. 74, 4974 (1952); G. I. POOS, R. M. LUKES, G. E. ARTH & L. H. SARETT, *ibid.* 76, 5031 (1954).

angewendete Cyanhydrinverfahren in Frage. Wie früher bei 21-unsubstituierten 11,18-dioxygenierten 20-Oxopregnanen<sup>6)</sup> gelang uns aber auch hier die Anlagerung von Blausäure unter verschiedensten Bedingungen nicht<sup>7)</sup>. Damit schied auch diese Methode und somit das Monoketal III als Ausgangsstoff zur Herstellung von *d,l*-17*α*-Hydroxyaldosteron aus. Als weiterer Ausgangsstoff kam sodann der  $\beta,\gamma$ -ungesättigte  $\alpha$ -Ketoester I<sup>3)</sup> in Frage, in welchem z. B. die 17*α*-Hydroxyl-Gruppe durch Epoxidierung der 16,17-Doppelbindung<sup>8)</sup>, Ketalisierung und Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid eingeführt werden könnte; doch wären die bei diesen Umsetzungen notwendigen Reaktionsbedingungen zur Ketalisierung des  $\alpha$ -Ketoesters<sup>9)</sup> bzw. zur Spaltung des Ketals im entstehenden 17,21-Dihydroxy-20-ketal für unsere Verbindungen zu energisch.

Wir wendeten uns deshalb einem vollständig neuartigen Weg zu. Bei der Hydrierung des ungesättigten Ketoesters I in neutralem Medium entsteht, wie wir zeigen konnten<sup>3)</sup>, durch 1,4-Addition von Wasserstoff das Enol IIa, dessen Enoldoppelbindung einen geeigneten Angriffspunkt für die 17*α*-Hydroxylierung bot. Nach Hydrierung in Acetanhydrid gelang es uns nun, durch Zugabe von Pyridin zur Reaktionslösung und damit Acetylierung des Enols IIa die Ketonisierung so weit zu verhindern, dass wir das reine Enolacetat IIb in ca. 80-proz. Ausbeute isolieren konnten<sup>10)</sup>.



Es war schwierig abzuschätzen, ob der Angriff elektrophiler Oxydationsmittel wie Persäuren und Osmiumtetroxyd vorzugsweise an der nicht aktivierte 5,6- oder an

<sup>6)</sup> P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Helv. 41, 1561 (1958).

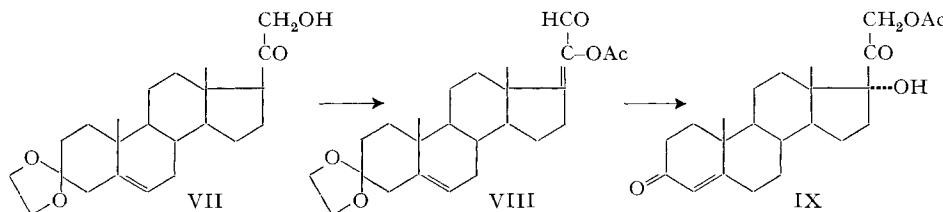
<sup>7)</sup> Während es sich damals hauptsächlich um eine elektrostatische Beeinflussung durch die 18-Sauerstofffunktion gehandelt haben dürfte, ist die Reaktionsträgheit hier wahrscheinlich eher sterisch bedingt.

<sup>8)</sup> Der Syntheseweg über ein 17*α*,20,21-triol wurde wegen der schlechten Reoxydierbarkeit der 20-Hydroxyl-Gruppe in 11,18-dioxygenierten Pregnanderivaten<sup>3)</sup> von vornehmesten verworfen.

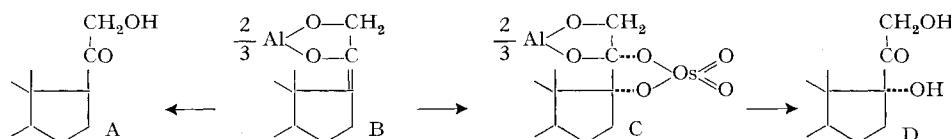
<sup>9)</sup> K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 41, 997 (1958).

<sup>10)</sup> Vgl. Fussnote 35 in <sup>3)</sup>.

der durch die Acetatgruppe aktivierten, durch die 21-Carbonylfunktion aber desaktivierte 17,20-Doppelbindung erfolgen würde. Zur Abklärung dieser Frage stellten wir in an sich bekannter Weise<sup>11)</sup> aus Cortexon-3-monoketal (VII)<sup>12)</sup> durch Dehydrierung mit Kupferacetat und anschliessende Acetylierung das Enolacetat VIII her.



Dieses reagierte mit einem Moläquivalent Persäure bzw. Osmiumtetroxyd praktisch ausschliesslich an der 5,6-Doppelbindung. Obwohl bei unserem Ester II b die Verhältnisse etwas günstiger liegen dürften, glauben wir nicht, dass dies zu einer Umkehr in der Selektivität führen könnte. Voraussetzung für den bevorzugten Angriff an der 17,20-Doppelbindung schien also die Entfernung der 21-Carbonylfunktion unter Erhaltung des Enols zu sein. Nach unseren Erfahrungen<sup>3)</sup> am unreinen Enolacetat II b bildet sich bei dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ein Metall-Enolat-Alkoholat-Komplex der Formel B, der bei Zersetzung mit Säure das 20,21-Ketol A liefert<sup>13)</sup>.



Der Komplex B enthält immer noch die Enoldoppelbindung, die aber durch keine Carbonylfunktion deaktiviert wird<sup>14)</sup>. Wir reduzierten also zunächst das Modellacetat VIII mit Lithiumaluminiumhydrid, zerstörten das überschüssige Reduktionsmittel mit Cyclohexanon und liessen auf den gebildeten Komplex B Osmiumtetroxyd einwirken. Nach reduktiver Zersetzung, Acetylierung und Ketalspaltung wurde in der Tat das 21-O-Acetat (IX) von Substanz S erhalten, das aus dem Komplex C entstanden sein musste<sup>15)</sup>.

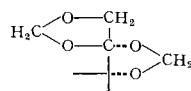
<sup>11)</sup> R. E. BEYLER & F. HOFFMANN, J. Amer. chem. Soc. 79, 5297 (1957).

<sup>12)</sup> J. VON EUW, R. NEHER & T. REICHSTEIN, Helv. 38, 1423 (1955); O. MANCERA, G. ROSENKRANZ & F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 77, 5669 (1955).

<sup>13)</sup> Die bei den Magnesium-enolaten von  $16\alpha$ -Methyl-20-ketonen in ausgezeichneter Ausbeute verlaufende acetylierende Zersetzung (K. HEUSLER, J. KEBRLE, C. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, Helv. 42, 2043 (1959)), die beim Aluminiumkomplex B zu einem 21-Acetoxy-20-enolacetat geführt hätte, gelang uns hier nicht.

<sup>14)</sup> Die negative Ladung am Enol dürfte den nucleophilen Charakter der Doppelbindung noch weiter steigern.

<sup>15)</sup> Im räumlichen Bau der Seitenkette entspricht der Komplex völlig den kürzlich von R. E. BEYLER, R. M. MORIARTY, F. HOFFMAN & L. H. SARETT (J. Amer. chem. Soc. 80, 1517 (1958)) beschriebenen Bismethyldioxy-Derivaten der untenstehenden Formel.



Dieses Verfahren liess sich nun ohne weiteres auf unser reines Enolacetat II b übertragen. Der bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran gebildete Komplex vom Typus B lieferte einerseits bei saurer Zersetzung und Acetylierung in ca. 65-proz. Ausbeute den Tetrahydropyranyläther des *d,l*-Aldosteron-3-monoketal-21-O-acetates (III); anderseits entstand mit etwas weniger als einem Moläquivalent Osmiumtetroxyd der Komplex C, der bei reduktiver Zersetzung und Acetylierung den Tetrahydropyranyläther des *d,l*-17 $\alpha$ -Hydroxy-aldosteron-3-monoketal-21-O-acetates V gab. Durch Spaltung mit verdünnter Essigsäure erhielten wir daraus das *d,l*-17 $\alpha$ -Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat (IV)<sup>16)</sup>. In seinem IR.-Spektrum ist die Bande des 20-Ketons infolge der Wechselwirkung mit dem freien Cyclohemiacetal stark abgeschwächt, ähnlich wie beim Aldosteron-21-O-acetat (VI), während der Tetrahydropyranyläther V eine normale Ketonbande zeigte.

Vorläufige Untersuchungen haben gezeigt, dass die Einführung der 17 $\alpha$ -Hydroxygruppe in Aldosteron die Natrium-retinierende Wirkung, wie erwartet, erheblich abschwächt<sup>17)</sup>.

#### Experimenteller Teil<sup>18)</sup>

*d,l*-1-*Ä*thylenedioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranlyoxy-20-acetoxy- $\Delta$ <sup>5;17,20</sup>-pregnadien-21-säure-methylester (II b): 50 ml Essigsäureanhydrid wurden mit 2,5 g 10-proz. Palladium-Barium-sulfat-Katalysator solange bei Normaldruck unter Wasserstoff gerührt, bis die Geschwindigkeit der Gasaufnahme auf ca. 1 ml/Min. gesunken war. Dann gaben wir 532 mg *d,l*-3-Äthylenedioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranlyoxy-20-oxo- $\Delta$ <sup>5;16</sup>-pregnadien-21-säure-methylester (I)<sup>9)</sup> zu. Innert weniger Minuten war die für ein Moläquivalent berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen und die Hydriergeschwindigkeit fiel wieder auf den Blindwert zurück. Nach 9 Min. wurden 10 ml Pyridin zugesetzt, nach 2 Std. wurde vom Katalysator abfiltriert<sup>19)</sup> und der Filterrückstand mit Essigsäureanhydrid gewaschen. Nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur dampften wir bei 25–30° im Hochvakuum bis fast zur Trockne ein, nahmen den Rückstand in Methylenchlorid auf, wuschen mit Wasser, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser und dampften die getrocknete Methylenchloridlösung im Wasserstrahlvakuum ein. Der im Hochvakuum bei 40° getrocknete kristallisierte Rückstand (758 mg) lieferte durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Hexan 440 mg des Enolacetats II b vom Smp. 166–172° ( $\epsilon_{228 \text{ m}\mu} = 11700$ ). Eine mit Tierkohle entfärbte, aus Benzol-Hexan umgelöste Probe des Enolacetats schmolz bei 166–170°; sie wurde vor der Analyse 2 Std. bei 90° getrocknet. UV.-Spektrum:  $\epsilon_{228 \text{ m}\mu} = 12500$ ; IR.-Spektrum: keine OH-Bande; Banden bei 5,68  $\mu$  (Enolacetat); 5,77  $\mu$  (Ester); 5,98  $\mu$  (schwach, Enoldoppelbindung).

$C_{31}H_{42}O_9$	Ber. C 66,65	H 7,58	Acetyl-CH <sub>3</sub> 2,69%
(558,65)	Gef. , ,	66,63 7,76	, , 2,63%

Der Eindampfrückstand der Mutterlauge des obigen 1. Kristallisats wurde in Benzol gelöst und durch 5,0 g Silicagel filtriert. Die mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch eluierte Substanz lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Pentan 66 mg einer Substanz, die auf Grund des UV.-Spektrums noch ca. 30% des obigen Enolacetats II b enthielt.

*d,l*-1-*Ä*thylenedioxy-11 $\beta$ ,18-oxido-18-tetrahydropyranlyoxy-20-oxo-21-acetoxy- $\Delta$ <sup>5</sup>-pregnen (III): Zu einer Lösung von 330 mg des Enolacetates II b ( $\epsilon_{229 \text{ m}\mu} = 11200$ ) in 10 ml Tetrahydrofuran

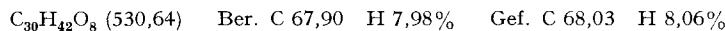
<sup>16)</sup> Die analoge saure Spaltung des Tetrahydropyranyläthers III gab in ca. 90% Ausbeute *d,l*-Aldosteron-21-O-acetat (VI).

<sup>17)</sup> Wir danken Herrn Dr. P. A. DESAULLES bestens für die Ausführung der biologischen Testierungen.

<sup>18)</sup> Die Smp. sind im Kupferblock oder im Flüssigkeitsbad mit verkürzten Thermometern bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 21, aufgenommen. Wenn nichts anderes vermerkt, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen.

<sup>19)</sup> Bei längerem Stehen in Gegenwart des Katalysators färbte sich die Lösung stark dunkel.

gaben wir im Stickstoffstrom unter Eiskühlung und Röhren 1,2 ml einer 0,95 m Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Dann wurde 1 Std. unter Eiskühlung gerührt und anschliessend mit 10 ml halbgesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung versetzt. Nach Zugabe von weiteren Mengen derselben Salzlösung und dreimaligem Ausschütteln mit Äther extrahierten wir die organischen Lösungen mit halbgesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung und Wasser, trockneten sie und dampften unter Zugabe von Benzol im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand wurde 3 Std. mit einer Mischung von 2 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml Pyridin acetyliert, worauf im Wasserstrahlvakuum eingedampft, mit Benzol versetzt und erneut im Wasserstrahlvakuum eingedampft wurde. Den kristallinen Rückstand chromatographierten wir, gelöst in 10 ml Benzol, an 17 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser. Durch Umlösen der mit Benzol-Essigester-(19:1)- und -(9:1)-Gemischen eluierten Fraktionen aus Methylenchlorid-Äther erhielten wir 190 mg des Ketolacetates III vom Smp. 222–227°. Aus der Mutterlauge kristallisierten noch 24 mg weniger reines III. IR.-Spektrum: 5,72 μ (Acetat); 5,78 μ (20-Keton); 8,14 μ (Acetat) und 9,04 μ (Ketal).



*d,l-Aldosteron-21-O-acetat (VI)*: 21 mg des Ketals III und 0,5 ml Eisessig wurden 3 Min. im Stickstoffstrom in ein Bad von 100° getaut, worauf wir die Lösung mit 0,05 ml Wasser versetzten und weitere 5 Min. im Bad von 100° liessen. Nach Abkühlen, Verdünnen mit Eiswasser und zweimaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid wurden die organischen Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch erhielten wir 14 mg *d,l-Aldosteron-21-O-acetat*, das mit einem authentischen Vergleichspräparat keine Erniedrigung des Smp. gab.

*d,l-3-Äthyldioxy-11β,18-oxido-17α-hydroxy-18-tetrahydropyranloxy-20-oxo-21-acetoxy-Δ<sup>5</sup>-pregnen (V)*: Zu einer Lösung von 385 mg des Enolacetates II b ( $\epsilon_{228} \text{ m}_\mu = 11600$ ) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gaben wir unter Eiskühlung und Röhren im Stickstoffstrom 1,4 ml einer 0,95 m Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Nach einstündigem Röhren bei 0°, Zugabe von 0,4 ml Cyclohexanon und weiterem 3<sup>1</sup>/<sub>4</sub> stdg. Röhren bei 0° wurde mit 140 mg Osmiumtetroxyd versetzt. Die braunschwarze Reaktionslösung wurde eine Std. bei 0° und 18 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter Röhren und Wasserkühlung mit 46 ml Methanol in eine Lösung von 1,85 g Ammoniumsulfit in 46 ml Wasser und 0,1 ml Eisessig gespült. Nach einstündigem Röhren und Zugabe von Celit filtrierten wir durch Celit, wuschen mit 250 ml Methanol nach und dampften das Filtrat im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 50° auf ca. 25 ml ein. Nun wurde mit Wasser verdünnt, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und zweimal mit Wasser gewaschen. Der Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösung wurde in einer Stickstoffatmosphäre mit einer Mischung von 2 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid während 2 Std. auf 50° erwärmt. Dann wurde bei der gleichen Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum eingedampft, in Xylol gelöst, wieder im Wasserstrahlvakuum eingedampft und diese Operation noch einmal mit Xylol und einmal mit Benzol wiederholt. Den teilweise kristallisierten Rückstand chromatographierten wir, gelöst in einer Mischung von 2 ml Methylenchlorid und 4 ml Benzol, an 20 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser. In den mit Benzol-Essigester-(9:1)- und -(4:1)-Gemischen eluierten Fraktionen befand sich das *d,l-3-Äthyldioxy-11β,18-oxido-17α-hydroxy-18-tetrahydropyranloxy-20-oxo-21-acetoxy-Δ<sup>5</sup>-pregnen (V)*, von dem wir nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Gemisch 54 mg vom Smp. 259–264° und 56 mg vom Smp. 232–236° erhielten. Der Unterschied im Smp. dürfte grösstenteils darauf zurückzuführen sein, dass die erhaltene Verbindung in bezug auf das Asymmetriezentrum im Tetrahydropyranring nicht einheitlich war. IR.-Spektrum des bei 259–264° schmelzenden Kristallisates: 2,80 μ + 2,90 μ (Hydroxyl); 5,70 μ (Acetat); 5,77 μ (Keton) und 8,13 μ (Acetat).



*d,l-17α-Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat (IV)*: 56 mg Ketal V vom Smp. 232–236° und 2 ml Eisessig wurden 3 Min. in ein Bad von 100° getaut, mit 0,2 ml Wasser versetzt und weitere 6 Min. in diesem Bad belassen. Dann kühlten wir ab, dampften im Wasserstrahlvakuum ein und chromatographierten an 30 Blatt Papier im System Formamid/Benzol-Chloroform (1:1). Die stark UV.-absorbierende und mit Blautetrazolium-Lösung positiv reagierende Zone vom Rf-Wert ca. 0,25 wurde ausgeschnitten, zerkleinert und mit 150 ml 20-proz. Tetrahydrofuran an-

geteigt. Dann filtrierten wir ab, teigten den Filterrückstand erneut mit 100 ml 20-proz. Tetrahydrofuran an, filtrierten wieder ab und wiederholten diese Operation noch einmal mit 100 ml 20-proz. und dreimal mit 100 ml reinem Tetrahydrofuran. Die vereinigten Filtrate wurden bei einer Badtemperatur von 45° im Wasserstrahlvakuum auf ca. 250 ml eingedampft und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, worauf wir die organischen Lösungen dreimal mit Wasser wuschen. Der Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften Methylenchloridlösungen wurde, gelöst in einem Aceton-Chloroform-Gemisch, mit 14 mg Carboraffin kurz aufgekocht, worauf wir abfiltrierten und mit Aceton und Chloroform nachspülten. Aus dem eingeengten Filtrat kristallisierte das *d*,*l*-17α-Hydroxy-aldosteron-21-O-acetat (IV) auf Zusatz von Äther. Es schmolz bei 202–203°. Das in Chloroformlösung aufgenommene IR.-Spektrum zeigte unter anderem folgende charakteristische Banden: 2,78 μ (Hydroxyl); 5,70 μ mit Inflexion bei 5,78 μ (Acetat + 20-Keton) und 5,98 μ + 6,16 μ (*A*<sup>4</sup>-3-Keton). Trotz längerem Trocknen bei 40° im Hochvakuum fiel der C-Wert immer noch zu tief aus.



Wurden nach Reduktion des Enolacetates IIb mit Lithiumaluminiumhydrid, anschliessender Umsetzung mit Osmiumtetroxyd, Acetylierung und Chromatographie die kristallinen, das Ketal V enthaltenden Fraktionen direkt mit wässriger Essigsäure gespalten, so erhielten wir aus 435 mg IIb 77 mg IV, was einer Ausbeute von 23% entspricht.

*3-Äthylendioxy-20-acetoxy-21-oxo-*A*<sup>5</sup>;17,<sup>20</sup>-pregnadien (VIII):* Zu 2,5 g 3-Äthylendioxy-20-oxo-21-hydroxy-*A*<sup>5</sup>-pregnen (VII)<sup>12)</sup> und 50 ml Methanol gaben wir bei 60° eine warme Lösung von 3,75 g Kupferacetat in 50 ml 80-proz. Methanol und 0,1 ml Eisessig. Nach 20-minütigem Rühren bei 60° wurde durch Celit filtriert, mit Methylenchlorid nachgewaschen, das Filtrat mit 500 mg Komplexon III versetzt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen extrahierte wir noch einmal mit Methylenchlorid, vereinten und trockneten die organischen Lösungen und dampften sie im Wasserstrahlvakuum ein. Nach Umlösen aus einem Methylenchlorid-Äther-Gemisch unter Verwendung von 150 mg Carboraffin erhielten wir 1,74 g 3-Äthylendioxy-20,21-dioxo-*A*<sup>5</sup>-pregnen. Dieses wurde mit einer Mischung von 16 ml Pyridin, 16 ml Essigsäureanhydrid und 16 ml Eisessig 2 $\frac{1}{2}$  Std. in einem Bad von 60° erwärmt. Dann wurde auf 300 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Lösungen wuschen wir mit 150 ml 2 N Salzsäure, 150 ml Wasser, 150 ml 0,5 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 150 ml Wasser. Der Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen wurde, gelöst in 30 ml Benzol, an 90 g Silicagel (15% Wasser enthaltend) chromatographiert. In den mit Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktionen befand sich das Enolacetat VIII, von dem wir nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Gemisch unter Verwendung von 20 mg Carboraffin 800 mg vom Smp. 181–187° erhielten<sup>20)</sup>. ε<sub>250 mμ</sub> = 14 300. Das IR.-Spektrum zeigte unter anderem folgende charakteristische Banden: 5,66 μ (Acetat); 5,92 μ (Aldehyd); 6,05 μ (*A*<sup>17,20</sup>-Doppelbindung) und 9,13 μ (Ketal).



*3,20-Dioxo-17α-hydroxy-21-acetoxy-*A*<sup>4</sup>-pregnen (IX):* Zu einer Lösung von 207 mg des Enolacetates VIII in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gaben wir unter Eiskühlung und Rühren im Stickstoffstrom 0,8 ml einer 0,95 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Nach einstündigem Rühren bei 0° und Zugabe von 0,25 ml Cyclohexanon wurde weitere 3 Std. bei 0° gerührt. Dann gaben wir 100 mg Osmiumtetroxyd zu, worauf sich die Lösung sofort braunschwarz färbte. Nun wurde noch eine Std. bei 0° und dann 14 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Darauf spülten wir die Reaktionslösung mit 33 ml Methanol unter Wasserkühlung und Röhren in eine Lösung von 1,33 g Ammoniumsulfit in 33 ml Wasser und 0,18 ml Eisessig und ließen eine Std. bei Zimmertemperatur röhren. Anschliessend wurde mit Celit versetzt, durch Celit filtriert, mit 100 ml Methanol nachgewaschen und das Filtrat bei einer Badtemperatur von 50–60° im Wasserstrahlvakuum auf ca. 25 ml eingedampft. Nach Verdünnen mit Wasser und dreimaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid wuschen wir die organischen Lösungen zweimal mit Wasser, trockneten sie und dampften im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene rohe, kristallisierte 3-Äthylendioxy-17α,21-dihydroxy-20-oxo-*A*<sup>5</sup>-pregnen (210 mg) wurde mit einer Mischung von 2 ml Pyridin

<sup>20)</sup> Es dürfte sich um ein *cis-trans*-Isomerengemisch an der Enoldoppelbindung handeln. Vgl. <sup>11)</sup>.

und 2 ml Acetanhydrid 1 $\frac{1}{2}$  Std. auf 50-55° erwärmt. Dann dampften wir im Wasserstrahlvakuum ein, lösten in Xylol, dampften wieder im Wasserstrahlvakuum ein und wiederholten diese Operation noch einmal mit Xylol und einmal mit Benzol. Das kristallisierte rohe 3-Äthylen-dioxy-17 $\alpha$ -hydroxy-20-oxo-21-acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen wurde mit 5 ml Eisessig 3 Min. in ein Bad von 100° getaut und nach Zugabe von 0,5 ml Wasser weitere 8 Min. in diesem Bade belassen. Darauf extrahierten wir die abgekühlte und mit Wasser verdünnte Reaktionslösung dreimal mit Methylenechlorid und wuschen die organischen Lösungen mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Der Rückstand der getrockneten und im Vakuum eingedampften Methylenchloridlösungen wurde, gelöst in 5 ml Benzol, an 10 g Silicagel, enthaltend 15% Wasser, chromatographiert. Aus den mit Benzol-Essigester-(9:1)- und -(4:1)-Gemischen eluierten Fraktionen erhielten wir nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Gemisch 38 mg des  $\Delta^4$ -3-Ketons IX, das mit authentischem Vergleichsmaterial keine Erniedrigung des Smp. gab und auch ein identisches IR.-Spektrum aufwies.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Papierchromatogramme wurden in unseren Speziallaboratorien unter Leitung der Herren Dres. H. GYSEL, W. PADOWETZ, E. GANZ, R. ZÜRCHE, R. ROMETSCH und R. NEHER ausgeführt.

#### SUMMARY

The synthesis of *d,l*-17 $\alpha$ -hydroxyaldosterone 21-O-acetate is described.

The 17-hydroxyl group was introduced by osmium tetroxide hydroxylation of the 17,20 double bond in a 20-enolate-21-alkoxide salt.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung

### 83. Zur Biosynthese des Aldosterons: Isolierung eines C<sub>20</sub>-Steroid-Lactons aus Schweine-Nebennieren

Über Steroide, 165. Mitteilung<sup>1)</sup>  
von R. NEHER und A. WETTSTEIN

(19. I. 1960)

In Erweiterung und Bestätigung früherer Befunde verschiedener Gruppen<sup>2)3)4)5)</sup> kommen AYRES *et al.*<sup>6)</sup> in einer soeben erschienenen Studie zum Schluss, dass der Hauptweg der Biosynthese von Aldosteron in der *zona glomerulosa* der Nebenniere

<sup>1)</sup> 164. Mitteilung: P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Helv. 43, 617 (1960).

<sup>2)</sup> a) A. WETTSTEIN, F. W. KAHNT & R. NEHER, CIBA Found. Coll. on Endocrinology 8, 160 (1954); F. W. KAHNT, R. NEHER & A. WETTSTEIN, Experientia 11, 446 (1955). - b) F. W. KAHNT, R. NEHER & A. WETTSTEIN, Helv. 38, 1237 (1955).

<sup>3)</sup> E. ROSENBERG, G. ROSENFELD, R. UNGAR & R. I. DORFMAN, Endocrinology 58, 708 (1956). - P. J. AYRES, R. P. GOULD, S. A. SIMPSON & J. F. TAIT, Biochem. J. 63, 19 P (1956); P. J. AYRES, O. HECHTER, N. SABA, S. A. SIMPSON & J. F. TAIT, *ibid.* 65, 22 P (1957); P. J. AYRES, O. HECHTER, N. SABA, J. F. TAIT & S. A. S. TAIT, IV. International Congress of Biochemistry, Section 9, Nr. 113 (1958).

<sup>4)</sup> a) C. J. P. GIROUD, J. STACHENKO & P. PILETTA, in: MULLER & O'CONNOR, International Symposium on Aldosterone, Churchill London (1958), 56. - b) J. STACHENKO & C. J. P. GIROUD, Endocrinology 64, 730 (1959).

<sup>5)</sup> R. H. TRAVIS & G. L. FARRELL, Endocrinology 63, 832 (1958).

<sup>6)</sup> P. J. AYRES, J. EICHHORN, O. HECHTER, N. SABA, J. F. TAIT & S. A. S. TAIT, Acta endocrinol. 33, 27 (1960).