

(40–60°) kristallisiert. Man erhielt 6 g seidig glänzende, verfilzte Nadeln vom Smp. 138° (korr.).

$C_{10}H_{13}NO$  Ber. C 73,6 H 8,0 N 8,6%  
(163,21) Gef. „ 73,9 „ 7,9 „ 8,4%<sup>14)</sup>

Das Produkt ist schwer löslich in kaltem und leicht löslich in heissem Wasser, woraus es sich auch umkristallisieren lässt. Es ist weiterhin leicht löslich in Äthanol, Eisessig, Chloroform und konz. Salzsäure, schwer löslich dagegen in Petroläther. Es löst sich in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe, die allmählich verschwindet. Die Fichten-spanreaktion ist negativ.

### Zusammenfassung.

Es wird die Einwirkung von  $LiAlH_4$  auf Indoxyl, Dioxindol, 2,2-Dimethylindoxyl sowie auf  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isatoxim beschrieben.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Universität Freiburg (Schweiz).

<sup>14)</sup> Die Mikroanalyse wurde im Mikroanalytischen Laboratorium *Aug. Peisker-Ritter*, Brugg, ausgeführt.

## 239. Totalsynthese des Aldosterons. C.

### Racemisches Aldosteron und die beiden Enantiomeren des entsprechenden (18→11)-Lactons<sup>1)</sup>.

Über Steroide, 149. Mitteilung<sup>2)</sup>

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

(14. X. 57.)

In zwei vorangegangenen Mitteilungen <sup>2)3)</sup> haben wir diejenigen Stufen unserer ersten Totalsynthese des Aldosterons<sup>4)</sup> eingehender beschrieben, welche zum (18 → 11)-Lacton der *d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-pregnen-18-säure (I) führten. Die vorliegende Abhandlung C enthält die experimentellen Unterlagen für die weitere Umformung des Pregnanderivates I in den Endstoff, insbesondere nähere Angaben über die Einführung der *21-Sauerstofffunktion*, die Reduktion der (18 → 11)-Lactongruppe zum entsprechenden *Cyclohemiacetal* sowie über die *chemische Racematspaltung*.

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

<sup>2)</sup> 148. Mitteilung: J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, *Helv.* **40**, 1438 (1957).

<sup>3)</sup> J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, *Helv.* **40**, 1034 (1957).

<sup>4)</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.

Für die *Einführung der 21-Sauerstofffunktion* in Verbindung I benützten wir das erstmals von *H. Ruschig*<sup>5)</sup> angegebene Verfahren; dabei werden Methylketone mit Oxalsäureester kondensiert, die entstehenden  $\beta$ -Diketone in Form ihrer Enol-Alkalisalze jodiert und die nach Abspaltung des Oxaloesterrests erhaltenen  $\omega$ -Jodketone mit Kaliumacetat umgesetzt. Die Einwirkung von überschüssigem Oxalsäure-dimethylester auf I in Gegenwart von 1 Äquivalent Natrium-methylat in Benzol lieferte praktisch quantitativ den Oxalosäureester V. Bei der Jodierung von V zu VIII und der anschliessenden Ester-spaltung erhielten wir aber aus einem zunächst ungeklärten Grund das erwartete Jodketon IX bloss in unreiner Form und mässiger Ausbeute. Die weitere Umsetzung dieses rohen Halogenids mit Kaliumacetat führte zu einem Reaktionsprodukt, aus welchem durch Chromatographie neben wenig Methylketon I zwei isomere Acetoxyketone von der Bruttozusammensetzung  $C_{25}H_{32}O_7$  isoliert werden konnten. Dem höher schmelzenden und als Hauptprodukt anfallenden Acetoxyketon kommt auf Grund der weiteren Untersuchung die Formel X zu. Durch Entketalisierung mittels 50-proz. Essigsäure ging es nämlich fast quantitativ in das Acetoxy-diketon XVI über, welches in Chloroformlösung bis in alle Einzelheiten dieselbe IR.-Absorptionskurve zeigte wie eine aus „natürlichem“ *d*-Aldosteron<sup>27)</sup> bereitete und unter den selben Bedingungen aufgenommene Probe des *d*-Acetoxy-diketons der Formel XVI<sup>6)</sup> (vgl. Fig. 1). Für das neben X entstandene Acetoxyketon liess sich durch Seitenkettenabbau die stereoisomere Struktur XIII beweisen. Oxydation des aus XIII durch saure Hydrolyse erhaltenen Hydroxy-diketons XX mit Perjodsäure lieferte nämlich die racemische 17-Iso-ätiensäure XXVI<sup>7)</sup>, deren Konstitution in anderem Zusammenhang sichergestellt werden konnte.

Die einfachste Erklärung für das besprochene Ergebnis der Acetoxylierung lag in der Annahme einer teilweisen Isomerisierung des Oxalosäureesters V zur 17-Iso-Verbindung VII unter dem Einfluss des bei der Herstellung des Enol-Natriumsalzes verwendeten Alkoholats; indessen waren auch bei der späteren, Alkoholat-katalysierten Keton-spaltung des 21-Jod-oxalosäureesters VIII die Voraussetzungen für eine teilweise Inversion am C-Atom 17 gegeben. Es schien daher — auch in Anbetracht der Umkehrbarkeit der Oxalesterkondensation — angezeigt, die Jodierung und Spaltung in Gegenwart einer schwächeren Base durchzuführen. Anstelle von Natriumethylat bewährte sich insbesondere Kaliumacetat<sup>8)</sup>. Nach diesem modifizierten Verfahren liess sich die unerwünschte Isomerisierung fast vollständig vermeiden und das Jodketon IX in guter Ausbeute erhalten. Die Umsetzung des so bereiteten Jodids mit Kaliumacetat in Aceton lieferte praktisch ausschliesslich das Acetoxyketon X mit  $\beta$ -ständiger Seitenkette.

Einen weiteren Beitrag zur Abklärung der beobachteten Isomerieverhältnisse brachten Verseifungsversuche am Acetoxyketon X. Aus diesem 17  $\beta$ -Pregnanderivat entstand

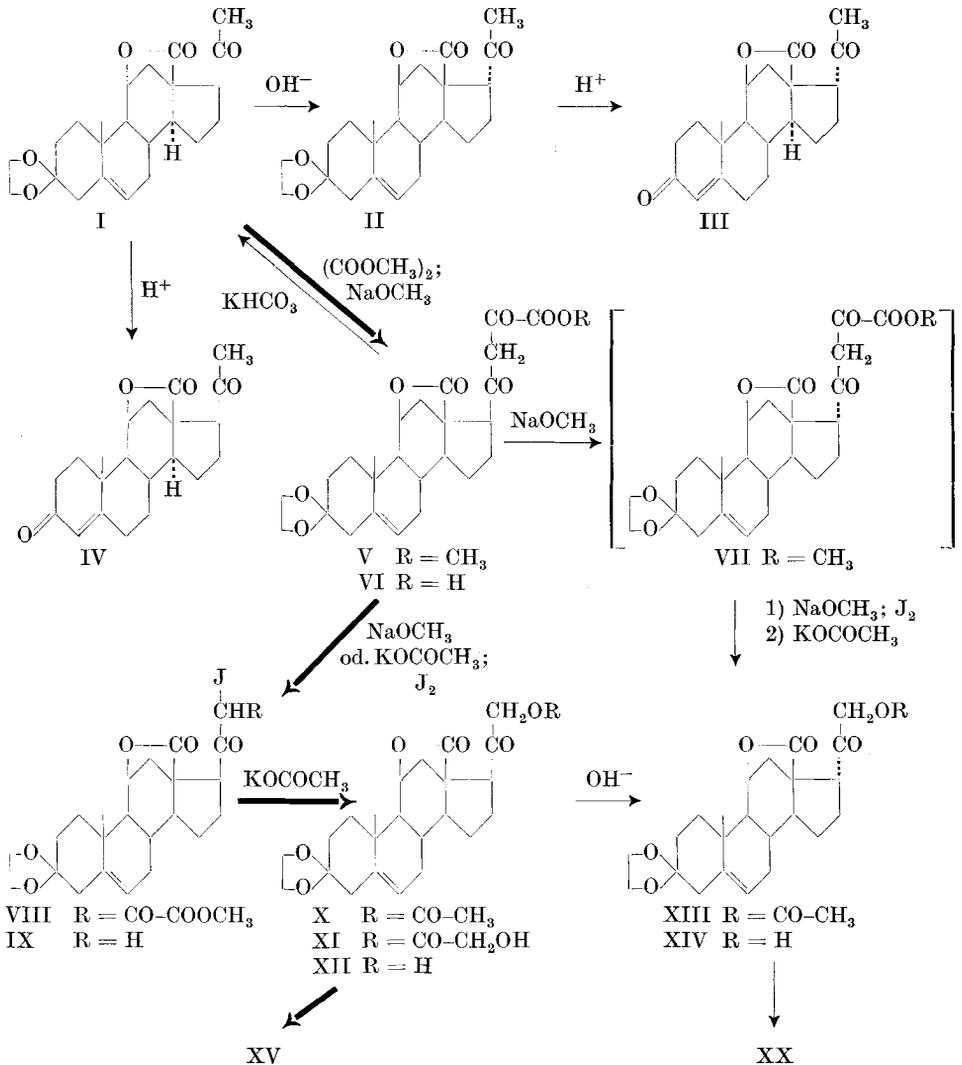
<sup>5)</sup> Angew. Chem. **60** A, 247 (1948); Chem. Ber. **88**, 878 (1955).

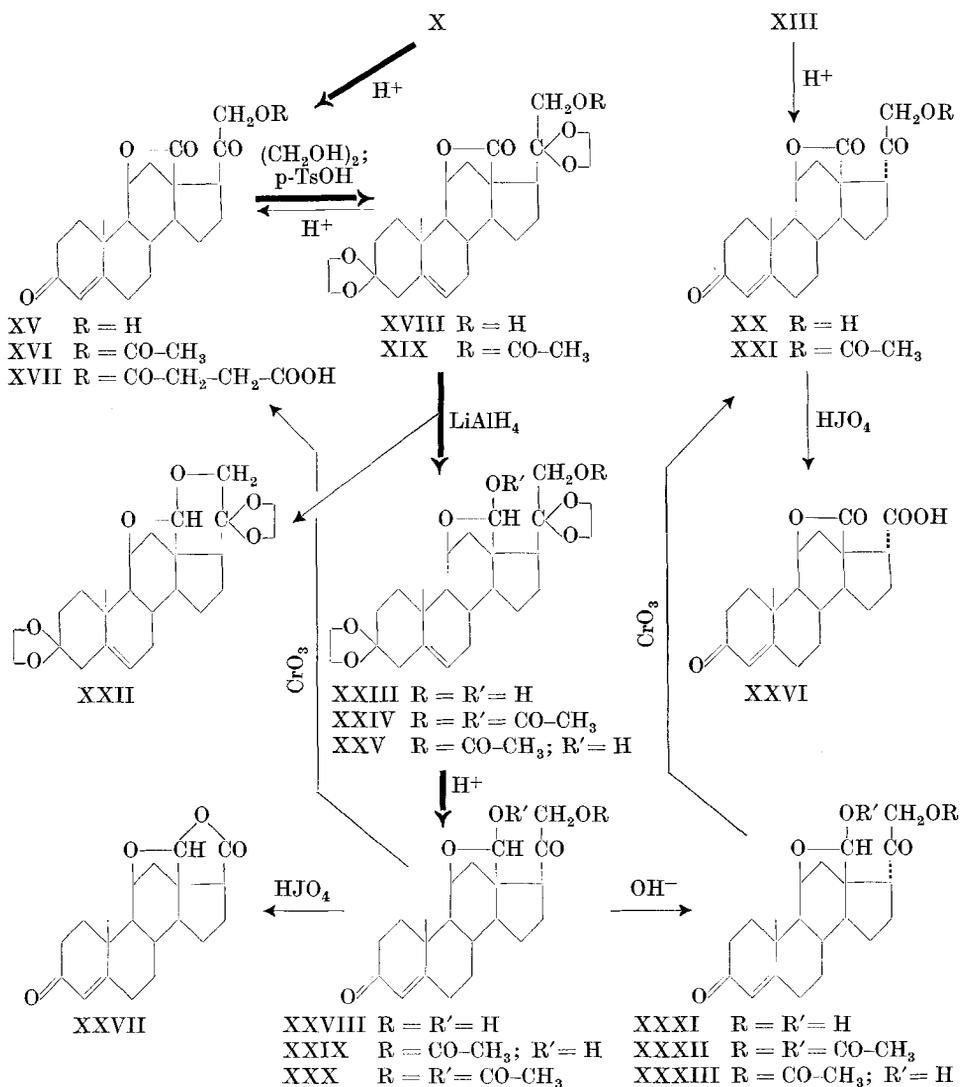
<sup>6)</sup> *S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. von Euw, O. Schindler & T. Reichstein*, *Experientia* **10**, 132 (1954); *Helv.* **37**, 1200 (1954).

<sup>7)</sup> Vgl. eine spätere Mitteilung dieser Reihe.

<sup>8)</sup> Vgl. *A. H. Nathan & J. A. Hogg*, U.S.-Patent 2 730 537 (10. Januar 1956).

nämlich bei der Einwirkung von Kaliumcarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat in Methanol, selbst unter milden Bedingungen, stets ein Gemisch von zwei stark reduzierenden Stoffen, das auf papierchromatographischem Wege in die einheitlichen Komponenten zerlegt werden konnte. Auf Grund der Verbrennungsdaten handelte es sich um Isomere. Das höher schmelzende und stärker polare Isomere liess sich durch Acetylierung glatt in den Ausgangsstoff X zurückverwandeln und muss daher die Konstitution XII besitzen. Wie das IR.-Absorptionsspektrum von XII, zeigte auch dasjenige des schwächer polaren Isomeren XIV noch die für ein  $\gamma$ -Lacton charakteristische Bande bei  $5,64 \mu$ . Bei der Umsetzung von XIV mit Acetanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur erhielten wir glatt ein Acetoxyketon, das in allen seinen Eigenschaften mit der früher erhaltenen 17-Iso-pregnan-Verbindung XIII übereinstimmte. Damit war die Konstitution der letzteren durch eine weitere Verknüpfung sichergestellt und ferner auch bewiesen, dass bei der





Verseifung von X lediglich eine Isomerisierung am Kohlenstoffatom 17<sup>9)</sup> und keine Umlactonisierung unter Beteiligung der 21-Hydroxygruppe stattgefunden hatte.

Im Anschluss an die Einführung der 21-Sauerstofffunktion blieb formal noch die *Reduktion* der (18 → 11)-Lactongruppe *zum Cyclohemiacetal* durchzuführen. Beim Arbeiten mit dosierten Mengen von Lithiumaluminiumhydrid war uns schon früher<sup>3)4)</sup> an einem analog gebauten tricyclischen Zwischenprodukt eine entsprechende Umwand-

<sup>9)</sup> Unter Gleichgewichtsbedingungen ist bei den hier untersuchten (18 → 11)-Lactonen im Unterschied zu entsprechenden 18-unsubstituierten 20-Oxo-pregnan-Verbindungen die 17 $\alpha$ -Konfiguration eindeutig bevorzugt.

lung gelungen. Bei der Anwendung dieses Verfahrens galt es nun, die im Lacton X bereits vorhandene 20-Oxogruppe intakt zu lassen<sup>10</sup>). In erster Linie war an eine intermediäre Ketalisierung der letzteren zu denken. Da jedoch acetylierte 20,21-Ketole erfahrungsgemäss<sup>11</sup>) mit Äthylenglycol in Gegenwart saurer Katalysatoren nur schwer reagieren, hatten wir geplant, diese Umsetzung mit dem freien Hydroxyketon XII durchzuführen. Das durch alkalische Verseifung aus X bereitete Hydroxyketon XII enthielt aber – wie bereits oben erwähnt – stets eine kleine Menge des 17 $\alpha$ -Isomeren XIV, von dem es abgetrennt werden musste.

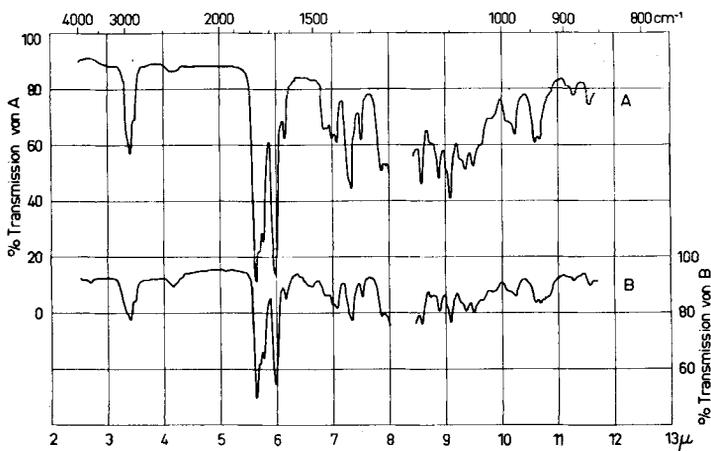


Fig. 1.

IR.-Absorptionsspektren<sup>30</sup>) in  $\text{CHCl}_3$ , kompensiert mit  $\text{CHCl}_3$ , Schichtdicke 0,2 mm.

A = Totalsynthetisches *d,l*-Lacton XVI, 0,065-m.

B = *d*-Lacton *d*-XVI<sup>6</sup>) (Reichstein's Verbindung Nr. 875) aus *d*-21-O-Acetyl-aldosteron, Mikrozele.

Sterisch bedeutend einheitlicher und somit präparativ vorteilhafter verlief die *saure Hydrolyse* des Acetoxyketons X zum Hydroxydiketon XV. Der gleichzeitige Verlust des Ketalrestes in 3-Stellung bedeutete im Hinblick auf die ohnehin anschliessend durchzuführende Ketalisierung keinen Nachteil. Das so gewonnene Hydroxydiketon XV lieferte mit Acetanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur praktisch quantitativ ein Acetylderivat, das mit der konfigurativ gesicherten, früher mit verd. Essigsäure direkt aus X erhaltenen *d,l*-17 $\beta$ -Pregnanverbindung XVI identisch war. Mit dem Nachweis einer leicht acetylierbaren Hydroxygruppe war ferner auch gezeigt, dass

<sup>10</sup>) Wie ein Versuch zeigte, wird die 20-Oxogruppe von  $\text{LiAlH}_4$  leichter angegriffen als die Lactongruppe; eine selektive Reduktion der letzteren unter Erhaltung der ungeschützten 20-Oxogruppe ist daher mit diesem Reduktionsmittel nicht möglich.

<sup>11</sup>) R. Antonucci, S. Bernstein, R. Lenhard, K. J. Sax & J. H. Williams, J. org. Chemistry **17**, 1369 (1952); R. Antonucci, S. Bernstein, M. Heller, R. Lenhard, R. Littell & J. H. Williams, *ibid.* **18**, 70 (1953).

unter den Bedingungen der sauren Hydrolyse keine Umlactonisierung von der 11- nach der 21-Stellung stattgefunden hatte.

Bei der *Ketalisierung* des Hydroxy-diketons XV mit Äthylen-glycol in Gegenwart von p-Toluolsulfosäure arbeiteten wir mit Vorteil ohne Verdünnungsmittel<sup>12</sup>). Das IR.-Absorptionsspektrum des in guter Ausbeute entstandenen neuen Stoffes zeigte in der Carbonyl-region nur noch die  $\gamma$ -Lacton-Bande bei 5,65  $\mu$ . In Übereinstimmung mit der Strukturformel XVIII liess sich die Verbindung leicht zu XIX acetylieren. Dass bei der Ketalisierung keine Isomerisierung am C-Atom 17 eingetreten war, bedurfte auch hier der Überprüfung. Zu diesem Zweck unterwarfen wir das Diketal XVIII der Hydrolyse mit Chlorwasserstoff in wässrigem Tetrahydro-furan und erhielten so in guter Ausbeute das Hydroxy-diketon XV zurück. Damit war die 17 $\beta$ -Konfiguration der Seitenkette im Diketal XVIII eindeutig belegt.

Die erfolgreiche *Halbreduktion* der Lactongruppe in XVIII zum Cyclohemiacetal war im wesentlichen von den Reaktionsbedingungen und der Dosierung des Reduktionsmittels abhängig<sup>13</sup>). Eine gewisse Kontrolle bot die spektralanalytische Untersuchung des Reaktionsproduktes im Infrarot. Da sich die halbacetalisierte Hydroxyaldehyd-Gruppierung dabei im Carbonylbereich nicht manifestiert, waren Rohprodukte, deren Gehalt an nicht-reduziertem Lacton noch wenige Prozent betrug, günstig zu beurteilen. Berücksichtigte man andererseits den titrimetrisch festgestellten Verbrauch an Hydrid bei der Reaktion, so konnte abgeschätzt werden, in welchem Ausmass die Reduktion selektiv nur bis zur Cyclohemiacetalstufe geführt hatte. Die erhaltenen Reaktionsprodukte stellten durchwegs kristalline Gemische dar, aus welchen durch Umkristallisieren lediglich eine kleine Menge des intramolekularen Acetals XXII in reiner Form isoliert werden konnte.

In Anbetracht der Empfindlichkeit des rohen Reduktionsproduktes wurde auf jede Reinigung desselben verzichtet. Auf Grund der früheren Befunde über die Säureempfindlichkeit<sup>14</sup>) des Aldosterons versuchten wir die *Entketalisierung* des rohen XXIII mit 0,1-n. Chlorwasserstoff in wässrigem Dioxan. Dabei resultierte ein komplexes Gemisch; es enthielt, wie die papierchromatographische Analyse in den Systemen *Bush C* und Propylenglycol/Toluol zeigte, eine stark reduzierende Komponente, die sich in ihrem Verhalten von natür-

<sup>12</sup>) Zur Methode vgl. *W. S. Allen, S. Bernstein & R. Littell, J. Amer. chem. Soc.* **76**, 6116 (1954).

<sup>13</sup>) Die Durchführbarkeit beruht darauf, dass die Reduktion der Lactongruppe mit LiAlH<sub>4</sub> zur Cyclohemiacetalstufe wesentlich schneller verläuft als die weitere Reduktion der letzteren zum Diol; vgl. hierzu *G. E. Arth, J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2413 (1953). Diskussion der für eine Halbreduktion notwendigen sterischen Voraussetzungen siehe *M. Hinder & M. Stoll, Helv.* **37**, 1866 (1954).

<sup>14</sup>) *H. M. Grundy, S. A. Simpson, J. F. Tait & W. Woodford, Acta endocrinol.* **11**, 199 (1952); *S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. von Euw, O. Schindler & T. Reichstein, Helv.* **37**, 1163 (1954).

lichem *d*-Aldosteron nicht unterschied. Die präparativ durchgeführte papierchromatographische Abtrennung der letzteren lieferte nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Aceton farblose Kristalle vom Doppel-Smp.  $154^{\circ}/183-185^{\circ}$  und der analytischen Zusammensetzung  $C_{21}H_{28}O_5 \cdot H_2O$ . Wie aus dem Vergleich des in Chloroformlösung aufgenommenen IR.-Absorptionsspektrums mit einer entsprechenden Aufnahme des natürlichen, aus Nebennieren isolierten Hormons hervorging, handelte es sich dabei tatsächlich um das Hydrat des *d,l*-Aldosterons (XXVIII) (vgl. Fig. 2). Diese physikalisch-chemische

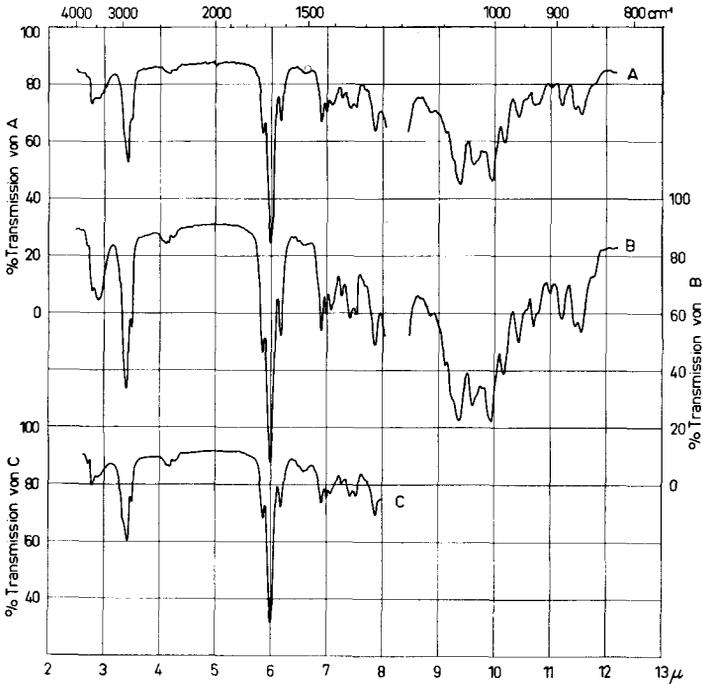


Fig. 2.

IR.-Absorptionsspektren<sup>30)</sup> in  $CHCl_3$ , kompensiert mit  $CHCl_3$ , Schichtdicke 0,2 mm.

A = Totalsynthetisches *d,l*-Aldosteron (XXVIII), 0,050-m.

B = Natürliches *d*-Aldosteron (*d*-XXVIII)<sup>20)</sup>, 0,10-m.

C = Natürliches *d*-Aldosteron (*d*-XXVIII)<sup>20)</sup>, ca. 0,04-m.

Identifizierung wurde durch die biologische Prüfung bestätigt: Das totalsynthetisch bereitete *d,l*-Aldosteron (XXVIII) erwies sich im modifizierten<sup>15)</sup> *Kagawa*-Test<sup>16)</sup> bezüglich Na-Retention und K-Ausscheidung erwartungsgemäss als halb so wirksam wie *d*-Aldosteron. Auch in seinem chemischen Verhalten entsprach das synthetische

<sup>15)</sup> P. Desaulles, J. Tripod & W. Schuler, Schweiz. med. Wschr. **83**, 1088 (1953).

<sup>16)</sup> C. M. Kagawa, E. G. Shipley & R. K. Meyer, Proc. Soc. exper. Biol. & Med. **80**, 281 (1952).

XXVIII dem natürlichen Hormon: So entstand bei der Oxydation mit Perjodsäure in guter Ausbeute das *d,l*-Ätiensäurelacton XXVII, welches in Chloroformlösung dieselbe IR.-Absorption zeigte, wie das aus *d*-Aldosteron erhaltene *d*-Lacton XXVII<sup>6)</sup> (vgl. Fig. 3).

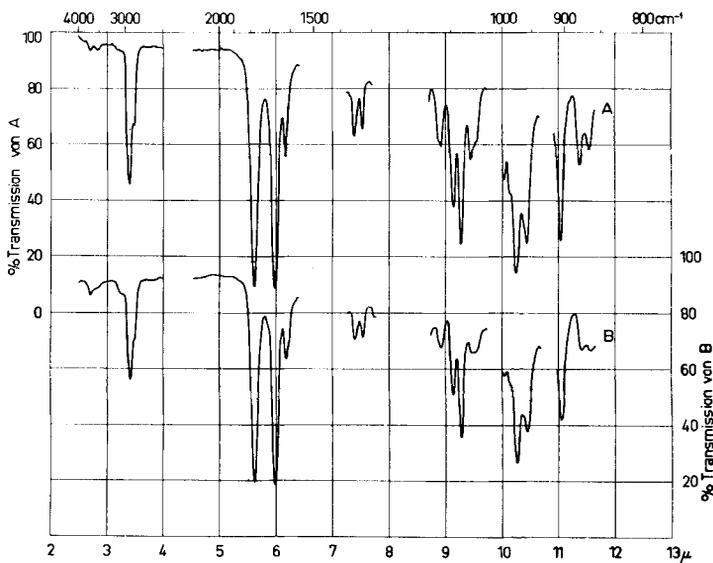


Fig. 3.

IR.-Absorptionsspektren<sup>30)</sup> in  $\text{CHCl}_3$ , kompensiert mit  $\text{CHCl}_3$ , Schichtdicke 1 mm.

A = Totalsynthetisches *d,l*-Ätiensäurelacton XXVII, Mikrozelle.

B = *d*-Ätiensäurelacton *d*-XXVII<sup>6)</sup> (Reichstein's Verbindung Nr. 874) aus natürlichem *d*-Aldosteron, Mikrozelle.

Die bei der Überführung des Lacton-diketals XVIII in *d,l*-Aldosteron (XXVIII) nach dem soeben beschriebenen Verfahren erzielten Ausbeuten waren verhältnismässig gering und betragen im besten Falle ca. 10% d. Th. Auf Grund der IR.-Analyse und des festgestellten Verbrauchs an Lithiumaluminiumhydrid durften wir annehmen, dass die Reduktion an sich zu mindestens 60% zur Hemiacetalstufe geführt hatte. Die Hauptschwierigkeit lag somit in der anschliessenden Hydrolyse, die wir in der Folge durch Variation der Reaktionsbedingungen zu verbessern suchten. Alle Anstrengungen in dieser Richtung brachten jedoch bisher nur unbedeutende Fortschritte.

In der Absicht, die 20-Ketogruppe für die Reduktion mit einer leichter entfernbaren Schutzgruppe zu versehen, setzten wir das Jodketon IX in Acetonlösung mit Kaliumglycolat um. Vom entstehenden 21-Glycolsäureester wurde erhofft, dass seine terminale Hydroxygruppe mit der 20-Ketogruppe leicht einem Cyclohemiketal-Sechsring bilden würde. Das IR.-Absorptionsspektrum des erhaltenen Esters zeigte aber deutlich das Vorhandensein einer normalen 20-Oxogruppe, weshalb dem Stoff die Konstitution XI zuerteilt werden muss. Versuche, die gewünschte intramolekulare Ketalisierung nachträglich herbeizuführen, sind noch nicht abgeschlossen.

Um die leicht eintretende Anhydrierung des primären Reduktionsproduktes XXIII zum Acetal XXII zu vermeiden, versuchten wir weiterhin, das bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gebildete *Metallsalz* direkt mit Acetanhydrid zu *acetylieren*. Von dem zu erwartenden Diacetylderivat durfte angenommen werden, dass es weniger zur Bildung innerer Äther neigt als XXIII. Das acetylierte Reduktionsprodukt enthielt neben einem untergeordneten Anteil an dem inneren Acetal XXII zwei Acetylverbindungen, welche sich durch sorgfältige Chromatographie an Silicagel voneinander trennen liessen. Die beiden Stoffe schmolzen fast gleich und verhielten sich auch papierchromatographisch ausserordentlich ähnlich. Charakteristisch verschieden waren dagegen ihre IR.-Spektren: Die leichter eluierbare Komponente absorbierte im Hydroxylbereich praktisch nicht, zeigte aber in der Carbonylregion eine intensive Bande bei  $5,76 \mu$ , deren Gesamtintensität auf die Anwesenheit von *zwei* Acetoxygruppen hindeutete. Im Unterschied dazu erwies sich der schwerer eluierbare Bestandteil als hydroxylhaltig und enthielt, wie aus dem Integrationswert der Ester-CO-Bande geschlossen werden musste, bloss *eine* Acetoxygruppe. Schon beim Umkristallisieren aus warmen wasserhaltigen Lösungsmitteln ging der hydroxylfreie Stoff unter Hydrolyse teilweise in den hydroxylhaltigen über; der letztere liess sich indessen völlig normal umkristallisieren und gab Verbrennungswerte, die auf die Formel eines Monoacetats passten. Auf Grund dieser Befunde<sup>17)</sup> durften den beiden Acetylverbindungen die Strukturformeln XXIV und XXV zuerteilt werden, die sich denn auch durch die getrennte Überführung der beiden Stoffe in *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX) bestätigten liessen.

Bei der *hydrolytischen Entfernung der Ketalreste* in XXIV und XXV war wiederum mit der aussergewöhnlichen Säureempfindlichkeit des Reaktionsproduktes zu rechnen. Die in ähnlichen Fällen<sup>18)</sup> mit Erfolg benützte Methode der Hydrolyse in mineralsauren Medien war hier – entsprechend unserer früheren Erfahrung mit dem 21-Hydroxy-diketal XXIII – ungeeignet; anderseits war bekannt, dass 20-Ketale vom Typus XXIV bzw. XXV mit benachbarter 21-Acetoxygruppe unter milderer Bedingungen, beispielsweise durch wässrige organische Säuren, nicht gespalten werden<sup>19)</sup>. Wider alle Erwartung gelang uns jedoch in der Folge die gewünschte Hydrolyse durch kurzes Erhitzen mit 90-proz. wässriger Essigsäure bei 100°. Unter diesen Bedingungen lieferten beide Acetylverbindungen XXIV und XXV als Hauptprodukt ein und dasselbe, bei 180–182° schmelzende

<sup>17)</sup> Zur ausserordentlich leichten Verseifbarkeit der 18-Acetoxygruppe in XXIV vgl. das Verhalten von *d*-18,21-Di-O-acetyl-aldosteron; *E. A. Ham, R. E. Harman, N. G. Brink & L. H. Sarett*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1637 (1955).

<sup>18)</sup> Vgl. *W. S. Allen & S. Bernstein*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1028 (1955).

<sup>19)</sup> Vgl. <sup>18)</sup>, Anmerkung 7.

racemische Diketon XXIX der Zusammensetzung  $C_{23}H_{30}O_6$ , dessen in Chloroformlösung aufgenommenes IR.-Spektrum in allen Einzelheiten mit der entsprechenden Absorptionskurve von „natürlichem“ *d*-21-O-Acetyl-aldosteron übereinstimmte (vgl. Fig. 4); auch die papierchromatographischen Eigenschaften der totalsynthetisch bereinigten racemischen Verbindung XXIX waren völlig gleich wie diejenigen von authentischem, rechtsdrehendem Material.

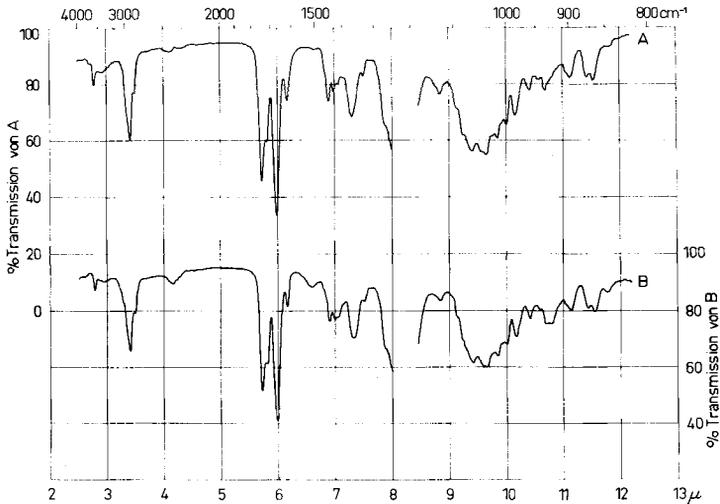


Fig. 4.

IR.-Absorptionsspektren<sup>20)</sup> in  $CHCl_3$ , kompensiert mit  $CHCl_3$ , Schichtdicke 0,2 mm.

A = Totalsynthetisches *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX), Mikrozele.

B = *d*-21-O-Acetyl-aldosteron (*d*-XXIX)<sup>20)</sup> (Reichstein's Verbindung Nr. 867), Mikrozele.

Für die präparative Herstellung von *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX) wurde vorteilhaft direkt das Gemisch der Acetylverbindungen XXIV und XXV der Hydrolyse mit Essigsäure unterworfen. Die Ausbeute an reinem *d,l*-XXIX, berechnet auf eingesetztes Lactondiketal XVIII, betrug so mindestens 50% d. Th., womit eine bemerkenswerte Verbesserung gegenüber der früheren Variante erreicht war. In Übereinstimmung mit der an natürlichem, optisch aktivem Material beobachteten Relation<sup>20)</sup> erwies sich das synthetische *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX) bei der biologischen Testierung<sup>15)</sup><sup>16)</sup> hinsichtlich Na-Retention und K-Ausscheidung als nahezu so wirksam wie *d,l*-Aldosteron (XXVIII). Bei der Oxydation des totalsynthetisch gewonnenen XXIX mit Chromtrioxyd in der für *d*-21-O-Acetyl-aldosteron angegebenen Weise<sup>6)</sup> entstand erwartungsgemäss in guter Ausbeute das bereits oben in anderem Zusammenhang beschriebene

<sup>20)</sup> S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. von Euw, O. Schindler & T. Reichstein, *Helv.* **37**, 1163 (1954).

Acetoxy-diketon XVI. Zur weiteren Charakterisierung führten wir das Monoacetat XXIX durch Acetylierung mit überschüssigem Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin in die gut kristallisierende<sup>21)</sup> Diacetylverbindung XXX über. Dass in XXX tatsächlich *d,l*-18,21-Di-O-acetyl-aldosteron vorlag, ergab sich insbesondere aus der Identität des in Schwefelkohlenstofflösung aufgenommenen IR.-Absorptionsspektrums mit demjenigen der entsprechenden, optisch aktiven *d*-Verbindung<sup>20)</sup> (vgl. Fig. 5).

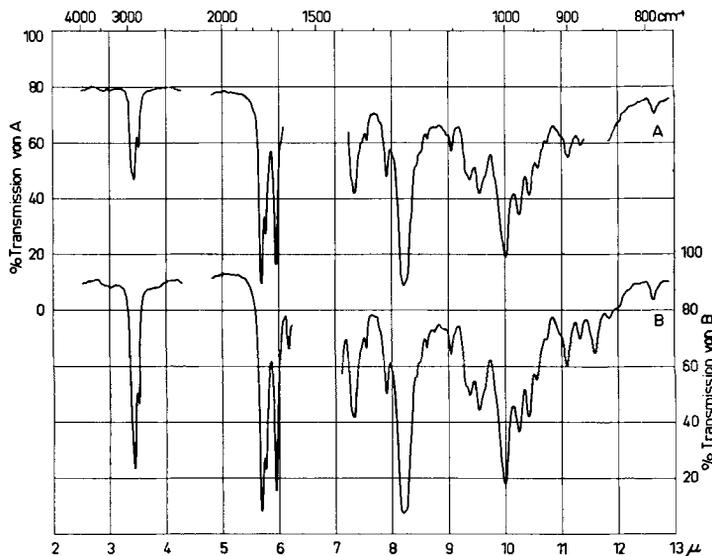


Fig. 5.

IR.-Absorptionsspektren<sup>30)</sup> in CS<sub>2</sub>, kompensiert mit CS<sub>2</sub>.

A = Totalsynthetisches *d,l*-18,21-Di-O-acetyl-aldosteron (XXX), Schichtdicke 1 mm, 0,01-m.

B = *d*-18,21-Di-O-acetyl-aldosteron (*d*-XXX)<sup>20)</sup> (Reichstein's Verbindung Nr. 869), Schichtdicke 0,2 mm, Mikrozele.

Über das gut zugängliche racemische 21-Monoacetyl-Derivat XXIX stand nunmehr auch der Weg für eine ergiebigere Herstellung des *d,l*-Aldosterons (XXVIII) offen. Dabei kam aus den oben erwähnten Gründen nur eine *alkalische Hydrolyse* in Betracht. Ein befriedigendes Resultat versprachen wir uns insbesondere von dem bewährten und zur Verseifung des entsprechenden „natürlichen“ *d*-21-O-Acetyl-aldosterons bereits benutzten<sup>20)</sup> Kaliumhydrogencarbonat-Verfahren<sup>22)</sup>. Selbst unter Sauerstoffausschluss erhielten wir aber dabei aus XXIX ein Gemisch von Stoffen, welches nach papierchromatographischer Analyse nur zu etwa 50 % aus *d,l*-Aldosteron (XXVIII) bestand.

<sup>21)</sup> Die entsprechende Diacetylverbindung des natürlichen *d*-Aldosterons zeigt wesentlich schlechtere Kristallisationstendenz, siehe <sup>20)</sup>.

<sup>22)</sup> T. Reichstein & J. von Euw, Helv. 21, 1181 (1938).

Ein befriedigendes Ergebnis lieferte indessen Kaliumcarbonat in Methylenchlorid-haltigem wässrigem Methanol bei kurzer Einwirkungszeit: Unter optimalen Bedingungen fiel dabei schon beim Einengen der Reaktionslösung fast reines *d,l*-Aldosteron (XXVIII) in guter Ausbeute an. Es enthielt aber, wie die papierchromatographische Untersuchung zeigte, neben einer schwach polaren Verunreinigung noch eine kleine Menge eines Nebenproduktes, das zwar Blautetrazolium reduzierte, aber im System Propylenglycol/Toluol etwas langsamer wanderte als *d,l*-Aldosteron. Obwohl der Anteil an diesem stärker polaren Stoff nur wenige Prozent betrug, gelang es bisher nicht, ihn durch Umkristallisieren zu entfernen. Eine völlige Reinigung liess sich indessen durch präparative Papierchromatographie<sup>23)</sup> erzielen, wobei auch der Begleitstoff in kristallisierter, einheitlicher Form isoliert werden konnte. Das auf dem neuen Weg bereitete *d,l*-Aldosteron (XXVIII) zeigte in Chloroformlösung im Infrarot genau dieselbe Absorptionscharakteristik wie das nach der früheren Variante erhaltene Material; auch papierchromatographisch verhielten sich die auf verschiedenem Wege hergestellten Präparate völlig gleich.

In Anbetracht der Uneinheitlichkeit des aus dem *d,l*-21-O-Acetyldalosteron (XXIX) primär erhaltenen Verseifungsproduktes war eine kritische Nachprüfung des Reinheitsgrades von XXIX erwünscht. Zu diesem Zweck wurde reines *d,l*-Aldosteron (XXVIII) mit Acetanhydrid sowohl mit<sup>20)</sup> als auch ohne Zusatz von Pyridin<sup>24)</sup> acetyliert. Die Aufarbeitung lieferte in beiden Fällen ein Präparat, welches genau dieselben Konstanten besass wie das auf direktem Wege aus XXIV bzw. XXV bereitete XXIX, was einen hinreichenden Beweis für die Einheitlichkeit des letzteren darstellt. Aus diesem Ergebnis musste ferner geschlossen werden, dass der im rohen Verseifungsprodukt enthaltene, durch Kristallisation nicht entfernbare Begleitstoff erst bei der Verseifung entstanden war. In Analogie zu der früher am Acetoxyceton X unter ähnlichen Bedingungen beobachteten teilweisen Isomerisierung in 17-Stellung konnte es sich bei dem Nebenprodukt des *d,l*-Aldosterons am ehesten um *d,l*-17-Isoaldosteron (XXXI) handeln. Ein eindeutiger Beweis hierfür liess sich durch Überführung in das Acetoxyceton XXI mit 17 $\alpha$ -ständiger Seitenkette erbringen, das wir zum Vergleich aus XIII durch Entketalisieren mit verdünnter Essigsäure bereiteten. Vor der Oxydation der Cyclohemiacetalgruppe musste die Verbindung XXXI zunächst partiell in der Seitenkette acetyliert werden. Nach dem beim *d,l*-Aldosteron (XXVIII) mit Erfolg benützten Verfahren<sup>20)</sup> erhielten wir jedoch aus XXXI praktisch ausschliesslich das bisher nicht kristallisierende 18,21-Di-O-acetylderivat XXXII, welches im Unterschied zum *d*-18,21-Di-O-acetylaldosteron mit ver-

<sup>23)</sup> E. von Arx & R. Neher, Hely. **39**, 1664 (1956).

<sup>24)</sup> E. A. Ham, R. E. Harman, N. G. Brink & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1637 (1955).

dünnter Essigsäure bei Raumtemperatur<sup>24)</sup> nicht in das gewünschte 21-Monoacetat übergeführt werden konnte. Die partielle Hydrolyse von XXXII in 18-Stellung gelang indessen beim Kochen mit 90-proz. Essigsäure. Wir erhielten so das gut kristallisierende Monoacetyl-Derivat XXXIII, das sich in Übereinstimmung mit der postulierten Struktur mit Chromtrioxyd in Eisessig glatt zum Acetoxy-diketon XXI mit 17 $\alpha$ -Seitenkette dehydrieren liess.

Zur Herstellung des optisch aktiven, natürlichen Aldosterons blieb nach abgeschlossener Synthese in der racemischen Reihe noch die Aufgabe der *Antipodentrennung*. Für eine Racematspaltung auf physikalisch-chemischem Wege<sup>25)</sup> schienen insbesondere die bei der Einführung der 21-Sauerstofffunktion erhaltenen Verbindungen geeignet. Orientierende Versuche unternahmen wir am Oxalosäureester V<sup>26)</sup>, am Jodketon IX und am Ketol XV. Letzteres wurde beispielsweise mit Bernsteinsäureanhydrid in Pyridinlösung in den sauren Ester XVII übergeführt. Es gelang jedoch aus Löslichkeitsgründen bisher nicht, diese Estersäure mit optisch aktiven Basen in geeigneter Weise zu kombinieren. Ein gangbarer Weg eröffnete sich indessen, als es entgegen der Erwartung gelang, den Oxalosäureester V unter Erhaltung der (18  $\rightarrow$  11)-Lactongruppe sowie der Konfiguration am C-Atom 17 zur freien Oxalosäure VI zu verseifen. Aus einer acetonischen Lösung der *d,l*-Oxalosäure VI und der äquimolaren Menge Strychnin fiel bei geeigneter Konzentration das schwerlösliche Strychninsalz des einen Antipoden praktisch quantitativ aus, während das diastereomere Salz in Lösung blieb. Die mit verdünnter Phosphorsäure aus dem schwerlöslichen Strychninsalz wieder in Freiheit gesetzte Säure zeigte in Chloroform eine spez. Drehung von  $-44^{\circ}$  und stellte, wie die weitere Umsetzung ergab, die praktisch reine Oxalosäure *l*-VI<sup>27)</sup> dar. Aus dem bei der Fällung in der Mutterlauge verbliebenen Salz des Antipoden erhielten wir auf gleiche Weise die rohe Oxalosäure *d*-VI, welche nicht weiter gereinigt wurde.

Die optisch aktiven Oxalosäuren *d*-VI und *l*-VI haben wir u. a. auf folgenden zwei Wegen umgesetzt. Der eine bestand in der Rückverwandlung von *l*-VI zum Methylketon *l*-I durch alkalische Hydrolyse. Dass hierbei – entsprechend unseren früheren Befunden bei der alkalischen Verseifung des Acetoxyketons X – mit einer Isomerisierung am C-Atom 17 zu rechnen war, zeigte schon ein Modellversuch mit dem racemischen Methylketon I. Letzteres ging nämlich bereits bei Raumtemperatur mit Kaliumhydroxyd in wässrigem Methanol in

<sup>25)</sup> Über eine leistungsfähige mikrobiologische Spaltungsmethode haben wir schon früher berichtet, siehe *E. Vischer, J. Schmidlin & A. Wettstein*, *Experientia* **12**, 50 (1956).

<sup>26)</sup> Vgl. hierzu *G. I. Poos, R. M. Lukes, G. E. Arth & L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5031 (1954).

<sup>27)</sup> Zur Unterscheidung von den Racematen verwenden wir für die entsprechenden optisch aktiven Verbindungen die Präfixe „*d*“ und „*l*“ und zwar für das Enantiomere der „natürlichen“ Reihe *d*, für dasjenige der „unnatürlichen“ Reihe *l*. Vgl. <sup>3)</sup>, Fussnote 6.

einen durch Chromatographie von unverändertem Ausgangsmaterial abtrennbaren Stoff II mit  $17\alpha$ -ständiger Seitenkette über, der sich durch Entketalisierung in das zu IV stereoisomere Diketon III überführen liess. Zur Ermittlung geeigneter Bedingungen für die geplante „Ketonspaltung“ mit der optisch aktiven Oxalosäure *l*-VI unternahmen wir deshalb zunächst Versuche mit racemischem VI. Überraschenderweise führte die Einwirkung von Kaliumhydrogencarbonat in siedendem wässrigen Methanol hier überwiegend zum gewünschten Methylketon I; die Hydrolyse des Oxalosäurerestes war somit weitgehend unter Erhaltung der Konfiguration am C-Atom 17 erfolgt. Aus der Oxalosäure *l*-VI erhielten wir dann analog das rohe Methylketon *l*-I, welches zum Vergleich mit der „natürlichen“ Reihe in der früher beschriebenen Weise<sup>2)</sup> entketalisiert wurde. Das so gewonnene optisch aktive Diketon zeigte in Methylenchloridlösung dasselbe IR.-Absorptionsspektrum wie das racemische Diketon der Formel IV und stellte nach Smp. und optischer Drehung den Antipoden zu dem aus natürlichem *d*-Aldosteron (*d*-XXVIII) bereiteten (18  $\rightarrow$  11)-Lacton der *d*- $\Delta^4$ -3,20-Dioxo-11 $\beta$ -hydroxy-pregnen-18-säure<sup>28)</sup> (IV) dar.

Trotz der Brauchbarkeit dieses Verfahrens verzichteten wir in der Folge auf eine entsprechende Umsetzung der Oxalosäure *d*-VI, da es inzwischen gelungen war, die leicht in reiner Form zugängliche Oxalosäure *l*-VI in einem zweiphasigen Lösungsmittelsystem in Gegenwart von Dikaliumhydrogenphosphat<sup>26)</sup> direkt zu jodieren. Umsetzung des dabei erhaltenen rohen Jodketons *l*-IX mit Kaliumacetat und saure Hydrolyse führte zu einem Rohprodukt, welches, wie der papierchromatographische Vergleich mit dem racemischen Epimerenpaar XV und XX ergab, zur Hauptsache aus dem leicht zu reinigenden Hydroxydiketon *l*-XV mit  $17\beta$ -Seitenkette bestand.

Die Übertragung der letztgenannten Reaktionsfolge auf die nur in roher Form zur Verfügung stehende Oxalosäure *d*-VI gelang ohne weiteres. Nach dem Abtrennen einer untergeordneten Menge an Racemat liess sich so – allerdings mit geringerer Ausbeute als in der *l*-Reihe – auch das Hydroxydiketon *d*-XV in optisch reiner Form gewinnen<sup>29)</sup>. Beide Hydroxydiketone, *l*-XV und *d*-XV, wurden zur weiteren Charakterisierung und zum Vergleich mit „natürlichem“ Material in 21-Stellung acetyliert. Das dabei aus *d*-XV erhaltene, bei 186–188° schmelzende Acetoxydiketon *d*-XVI zeigte in Chloroformlösung innerhalb der Messgenauigkeit dieselbe spezifische Drehung wie ein aus natürlichem *d*-Aldosteron bereitetes Präparat<sup>6)</sup>. Die totalsynthetisch und partialsynthetisch hergestellten Verbindungen *d*-XVI stimmten auch in ihren

<sup>28)</sup> J. von Euw, R. Neher & T. Reichstein, Helv. **38**, 1423 (1955).

<sup>29)</sup> Zur überraschenden, die Natrium-Ausscheidung spezifisch erhöhenden, die Kalium- und Wasser-Ausscheidung aber kaum beeinflussenden biologischen Wirkung von Verbindung *d*-XV, vgl. A. Wettstein, P. Desaulles, K. Heusler, R. Neher, J. Schmidlin, H. Ueberwasser & P. Wieland, Angew. Chem. **69**, 689 (1957).

in Chloroformlösung aufgenommenen IR.-Absorptionsspektren völlig überein.

Die weitere Überführung von *d*-XVI in *d*-Aldosteron (*d*-XXVIII) ist im Prinzip schon früher durchgeführt worden<sup>28</sup>). Im Rahmen dieser Arbeit wird deshalb auf die Beschreibung der restlichen Umsetzungen der optisch aktiven Zwischenprodukte nach unserem in der racemischen Reihe ausgearbeiteten, verbesserten Verfahren verzichtet.

### Experimenteller Teil<sup>30</sup>).

(18 → 11)-Lacton der *d, l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-17-iso-pregnen-18-säure (II): In eine Lösung von 200 mg (18 → 11)-Lacton der *d, l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-pregnen-18-säure (I)<sup>2</sup>) in 5,0 ml Dioxan, 25 ml Methanol und 1,0 ml Wasser trug man 550 mg Kaliumhydroxyd ein und rührte das Gemisch 24 Std. bei 20—25° in Stickstoffatmosphäre. Alsdann versetzte man die klare Lösung mit 0,6 ml Eisessig und extrahierte das Gemisch nach Verdünnen mit 3-m. Natriumchloridlösung mit Benzol. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (205 mg) war kristallin und enthielt, wie die papierchromatographische Untersuchung einer Probe im System Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:1) zeigte, neben hochpolaren Zersetzungsprodukten etwa gleiche Mengen des Ausgangsstoffs I und des etwas schwächer polaren 17-Isomeren II. Zur Trennung wurde das Rohprodukt in Benzol gelöst und an 20 g Silicagel („Davison, THRU 200“) chromatographiert. Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch löste in den ersten Portionen (je 80 ml) bloss Spuren von Verunreinigungen ab; mit demselben Gemisch folgten dann reines 17-Isomeres II (Frakt. 6—10), hierauf Gemische von II und dem Ausgangsstoff I (Frakt. 11—15) und schliesslich fast reines I (Frakt. 16—19). Durch Umkristallisieren der vereinigten Fraktionen 6—10 aus Methylenchlorid-Äther liessen sich 40 mg reines II erhalten, welches, nach Entweichen des Kristallwassers zwischen 135 und 150° und teilweiser Umwandlung, bei 190—193° schmolz. Auch das zur Analyse erneut umgelöste Material hielt hartnäckig Kristallwasser zurück. IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,83  $\mu$  Keton-C=O); 9,03  $\mu$  (Ketal).

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 70,94 H 8,03%

(18 → 11)-Lacton der *d, l*- $\Delta^4$ -3, 20-Dioxo-11 $\beta$ -hydroxy-17-iso-pregnen-18-säure (III): 26,0 mg des 17-Iso-methylketons II löste man in 1,0 ml Eisessig, gab 1,0 ml Wasser zu und erhitzte die Lösung 30 Min. auf 100°. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchlorid-Auszüge wurden mit n. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Methylenchlorid-Äther 15,0 mg III in farblosen Blättchen, welche sich bei 185—195° in Prismen umwandelten, die dann zwischen 214 und 221° schmolzen. Aus Acetonlösung schieden sich direkt Prismen vom Smp. 224—227° ab. UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{\max}$  = 238 m $\mu$ ;  $\epsilon$  = 17200. IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,84  $\mu$  (isol. Keton-C=O); 5,98  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,17  $\mu$  (konj. C=C).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,48 H 7,62%

Das erhaltene Diketon III liess sich papierchromatographisch im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:1) leicht von der langsamer laufenden stereoisomeren Verbindung IV unterscheiden.

<sup>30</sup>) Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block oder im Flüssigkeitsbad bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR.-Absorptionsspektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Spectrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma; Auflösungsgrad (resolution) 4, Ansprechgeschwindigkeit (response) 1/1, Registriergeschwindigkeit (speed) 2 Min./ $\mu$ , Dämpfung (suppression) 1.

(18 → 11)-Lacton des *d, l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxopregnen-18-säure-21-oxalosäure-methylesters (V): Eine trockene Lösung von 38,65 g (18 → 11)-Lacton der *d, l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxopregnen-18-säure (I)<sup>2</sup>) in 1800 ml Benzol versetzte man mit 800 ml einer an Natriummethylat 0,2-m. und an Oxalsäure-dimethylester 0,5-m. benzolischen Lösung und rührte das Gemisch 16 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei 20—25°. Das Reaktionsgut wurde hierauf in Scheidetrichter zunächst mit 1200 ml m. Natriumdihydrogenphosphatlösung geschüttelt und vor dem Trennen der Schichten mit 2600 ml Chloroform versetzt. Die Benzol-Chloroform-Phase wurde mit Wasser gewaschen, alsdann mit den für die Nachextraktion der wässrigen Auszüge verwendeten Benzol-Chloroform-(1:1)-Portionen vereinigt und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Eindampfen unter vermindertem Druck hinterblieb ein fester Rückstand, der im Hochvakuum bei 40° von Oxalsäure-dimethylester befreit wurde. Durch Umkristallisieren des Rohprodukts aus wasserfreiem Äther unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler erhielt man 43,26 g reines V in farblosen feinen Nadelchen vom Smp. 199—202° (Zers.). IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Schulter bei 2,85  $\mu$  (O—H, Enol); 5,63  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,72  $\mu$  (Ester-C=O); Schulter bei 5,83  $\mu$  (isol. Keton-C=O); 6,08  $\mu$  (konj. Keton-C=O, Enol); 6,25  $\mu$  (O-induz. conj. C=C, Enol); 9,07  $\mu$  (Ketal).

C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub> (472,52) Ber. C 66,08 H 6,83% Gef. C 66,09 H 7,02%

Der Oxalosäureester V kristallisiert auch in der Gestalt von glitzernden, sechseckigen Plättchen, die sich beim langsamen Erhitzen in die feinen Nadelchen der bei 199—202° schmelzenden Form umwandeln. Eine methanolische Lösung von V gibt mit Eisen(III)-chlorid momentan die für Enole charakteristische Rotfärbung.

(18 → 11)-Lacton der *d, l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxopregnen-18-säure-21-oxalosäure (VI): Eine Lösung von 5,410 g des Oxalosäureesters V in einer Mischung von 180 ml Methylenchlorid und 540 ml Äther wurde 10 Min. mit 110 ml eiskalter n. Kaliumhydroxydlösung geschüttelt. Zur Trennung der emulgierten Schichten setzte man 100 ml eiskaltes Wasser zu und zog die organische Lösung nach dem Ablassen der wässrigen Phase noch zweimal mit je 55 ml n. Kaliumhydroxydlösung aus. Die wässrigen Lösungen wurden ihrerseits der Reihe nach mit 90 ml Methylenchlorid-Äther-(1:3)-Gemisch ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte enthielten 217 mg Neutralstoffe, die nicht näher untersucht wurden. Die alkalischen Lösungen säuerte man unverzüglich in einem mit 170 g Eis und 570 ml Chloroform beschiekten Scheidetrichter mit 110 ml und 2 × 55 ml 2-m. Phosphorsäure an, schüttelte, und filtrierte die Emulsion durch eine Glassinternutsche. Der Rückstand auf dem Filter wurde mit Wasser und wenig Chloroform gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 3,240 g rohe *d, l*-Oxalosäure VI vom Smp. 180—190° (Zers.), woraus durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid 2,642 g reines VI vom Smp. 188—190° gewonnen wurden.

Die wässrige Schicht des Filtrats wurde portionenweise mit insgesamt 1600 ml Chloroform ausgezogen, der Extrakt mit Wasser gewaschen und hierauf mit der ebenso gewaschenen organischen Hauptlösung vereinigt. Beim Eindampfen der getrockneten Lösung hinterblieb ein kristallisierter Rückstand, aus dem weitere 1,630 g VI vom Smp. 189—192° isoliert werden konnten.

IR.-Absorption in Nujol: 2,77/2,85  $\mu$  (O—H); 5,66  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,82  $\mu$  (Carbonsäure-C=O); 6,04  $\mu$  (konj. Keton-C=O, Enol); 6,22  $\mu$  (O-induz. conj. C=C, Enol); 9,09  $\mu$  (Ketal).

Rückverwandlung von VI in das (18 → 11)-Lacton der *d, l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxopregnen-18-säure (I): 114,8 mg der *d, l*-Oxalosäure VI, 751 mg Kaliumhydrogencarbonat und 7,5 ml Wasser wurden zusammen 30 Min. in Stickstoffatmosphäre auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten schüttelte man das Reaktionsgut mit Methylenchlorid-Äther-(1:3)-Gemisch aus, wusch den Extrakt mit n. Kaliumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und dampfte die Lösung ein. Der Rückstand (73,5 mg) wurde in Methylenchlorid aufgenommen und nach dem Auftragen auf 75 Blätter Formamid-getränktes

Whatman-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:1) chromatographiert. Als Indikator benutzte man die Reaktion mit Dinitrophenylhydrazin<sup>31</sup>). Die Hauptzone vom Rf-Wert ca. 0,87 wurde nach 24-stündigem Trocknen im Hochvakuum (40°) mit 20-proz. wässrigem Tetrahydro-furan eluiert. Man befreite den Extrakt zunächst im Vakuum von Tetrahydro-furan und schüttelte das Konzentrat hierauf mit Methylenchlorid mehrfach aus. Die Auszüge wurden der Reihe nach mit Wasser gewaschen, dann vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Methylenchloridlösung hinterliess beim Eindampfen einen gelbstichigen Rückstand, der beim Befeuchten mit Äther vollständig fest wurde. Zur Entfärbung löste man das Rohprodukt in 2,0 ml Tetrahydro-furan, filtrierte die Lösung durch eine Schicht Aktivkohle und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Methylenchlorid-Äther wurden 58 mg I vom Smp. 192°/202–208° erhalten. Der Misch-Smp. mit dem früher beschriebenen Methylketon I<sup>2</sup>) zeigte keine Erniedrigung; auch das in Methylenchloridlösung aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum stimmte völlig mit demjenigen des authentischen Materials überein.

(18 → 11)-Lacton der *l*- bzw. *d*-Δ<sup>5</sup>-3-Äthylendioxy-11β-hydroxy-20-oxopregnen-18-säure-21-oxalosäure (*l*-VI und *d*-VI): Zu einer Lösung von 1,828 g der reinen *d*, *l*-Oxalosäure VI und 1,333 g Strychnin in 50 ml Methylenchlorid gab man portionenweise unter gleichzeitigem Abdestillieren von Methylenchlorid insgesamt 50 ml Aceton zu und engte die entstehende Kristallsuspension auf ein Volumen von etwa 20 ml ein. Man liess zuerst 1½ Std. bei 20°, dann noch 1 Std. bei 0° stehen, saugte hierauf ab und wusch das Kristallisat mit kaltem Aceton und Aceton-Äther-Gemischen aus. Man erhielt 1,160 g des schwerlöslichen Strychninsalzes der Oxalosäure *l*-VI vom Smp. 197–199° (Zers.).  $[\alpha]_D^{23} = -43^{\circ}$ ;  $-41^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 1,336$  in CHCl<sub>3</sub>).

Das Filtrat wurde weiter konzentriert und über Nacht bei 0° stehengelassen. Dabei schieden sich noch weitere 45 mg des schwerlöslichen Strychninsalzes vom Smp. 198–200° ab.

Die verbleibende Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Äther verrieben und getrocknet. Man erhielt 2,104 g des rohen, leichtlöslichen Strychninsalzes der Oxalosäure *d*-VI als amorphes Pulver.  $[\alpha]_D^{23} = +3^{\circ}$ ;  $+4^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,906$  in CHCl<sub>3</sub>).

1,065 g des schwerlöslichen Strychninsalzes wurden in einer Mischung von 160 ml Methylenchlorid und 80 ml Methanol gelöst. Die Lösung kühlte man auf 0° ab und schüttelte sie zunächst mit 100 ml, dann zweimal mit je 80 ml eiskalter 10-proz. Phosphorsäure aus. Die wässrigen Auszüge extrahierte man der Reihe nach mit einer Mischung von 100 ml Methylenchlorid und 50 ml Methanol. Die organischen Lösungen ihrerseits wurden mit 3-m. Natriumchlorid gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Durch Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 672 mg der Oxalosäure *l*-VI als amorphen Rückstand, der auf Zusatz von wenig Aceton grösstenteils kristallisierte.  $[\alpha]_D^{23} = -44^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 1,133$  in CHCl<sub>3</sub>). IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,95–3,25 μ (assozy. O–H); 5,65 μ ( $\gamma$ -Lacton-C=O); Schulter bei 5,75 μ (isol. Keton-C=O und Carboxyl-C=O); 6,10 μ (wahrscheinlich konj. Keton-C=O); 6,26 μ (O-induz. konj. C=C). Eine zweimal aus Aceton umkristallisierte Probe der Oxalosäure *l*-VI schmolz bei 197–200° (Zers.).  $[\alpha]_D^{23} = -52^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 1,010$  in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub> (458,49) Ber. C 65,49 H 6,60% Gef. C 65,61 H 6,67%

In völlig analoger Weise wie vorstehend für das schwerlösliche Strychninsalz der Oxalosäure *l*-VI beschrieben, lieferten 2,086 g des rohen leichtlöslichen Strychninsalzes 1,316 g rohe Oxalosäure *d*-VI, die aber nicht kristallisiert werden konnte.  $[\alpha]_D^{23} = +25^{\circ}$ ;  $+26^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,566$  in CHCl<sub>3</sub>).

Überführung von *l*-VI in das (18 → 11)-Lacton der *l*-Δ<sup>4</sup>-3,20-Dioxo-11β-hydroxy-pregnen-18-säure (*l*-IV) via *l*-I: Ein Gemisch von 36,1 mg der Oxalosäure *l*-VI, 340 mg Kaliumhydrogencarbonat und 3,5 ml Wasser wurde unter

<sup>31</sup>) Vgl. H. Reich, D. H. Nelson & A. Zaffaroni, J. biol. Chemistry **187**, 414 (1950).

gelegentlichem Umschwenken 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, hierauf abgekühlt und mit Methylenchlorid-Äther-(1:3)-Gemisch ausgezogen. Die Extrakte wurden mit n. Kaliumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, dann vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der aus wenig Äther praktisch vollständig kristallisierende Rückstand wog nach dem Abdunsten des Lösungsmittels 20,05 mg und stellte rohes *l*-I dar.

Zur Entketalisierung wurde das rohe *l*-I in 0,70 ml Tetrahydro-furan gelöst, die Lösung unter Umschwenken mit 0,35 ml 3-n. Perchlorsäure versetzt und 4 Std. im Dunkeln stehengelassen. Man kühlte hierauf das Reaktionsgut auf 0° ab, gab tropfenweise 2,1 ml 0,5-n. Natriumhydrogencarbonatlösung zu und destillierte das Tetrahydro-furan unter Zusetzen von 1,0 ml Wasser ab. Das Reaktionsprodukt wurde in Methylenchlorid-Äther-(1:3)-Gemisch aufgenommen, die organische Phase mit 0,5-n. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand war teilweise kristallin und wog 16,5 mg. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in 1,5 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung auf 15 Blätter Formamid-getränktes *Whatman*-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) aufgetropft und 7 Std. im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:1) chromatographiert. Zur Eluierung der auf Grund der UV.-Absorption lokalisierten Hauptzone in der oberen Blatthälfte diente 20-proz. wässriges Tetrahydro-furan. Der Extrakt wurde zunächst im Vakuum von Tetrahydro-furan befreit und hierauf mehrfach mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridauszüge wusch man der Reihe nach mit Wasser, vereinigte sie, trocknete mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand (13,1 mg) wurde aus Äther unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler umkristallisiert. Man erhielt 9,5 mg farblose, teilweise verwachsene Klötzchen von *l*-IV vom Smp. 195—198°, welche mechanisch leicht von den feinen Prismen eines mitauskristallisierten kleinen Anteils an *d,l*-IV vom Smp. 218—220° abgetrennt werden konnten.  $[\alpha]_D^{24} = -176^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,802$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die in Methylenchloridlösung aufgenommene IR.-Absorptionskurve von *l*-IV stimmte völlig mit derjenigen einer unter gleichen Bedingungen aufgenommenen Charakteristik der *d,l*-Verbindung IV<sup>2)</sup> überein.

(18 → 11)-Lacton der *d,l*-*A*<sup>5</sup>-3-Äthylendioxy-11β-hydroxy-20-oxo-21-acetoxy-pregnen-18-säure (X) und (18 → 11)-Lacton der *d,l*-*A*<sup>5</sup>-3-Äthylendioxy-11β-hydroxy-20-oxo-21-acetoxy-17-iso-pregnen-18-säure (XIII): a) *Jodierung und Ketonspaltung in Gegenwart von Natriummethylat*: Zu einer in trockener Stickstoffatmosphäre bereiteten Suspension von 4,726 g des Oxalosäureesters V in 120 ml wasserfreiem Methanol gab man bei 0—3° innerhalb von 3 Min. 20 ml 0,5-n. methanolische Natriummethylatlösung und versetzte, nachdem die Hauptmenge des Ausgangsstoffs in Lösung gegangen war, im Verlaufe von 10—15 Min. tropfenweise mit 67,5 ml 0,15-m. wasserfreier methanolischer Jodlösung. Nach beendetem Eintropfen wurde zunächst 15 Min. zugewartet; dann setzte man innerhalb von 8 Std. portionenweise weitere 22 ml 0,5-n. methanolische Natriummethylatlösung zu und rührte noch 2 Std. bei 0°. Man neutralisierte das Reaktionsgemisch hierauf mit 22 ml 0,5-m. Natriumdihydrogenphosphatlösung und vervollständigte die kristalline Abscheidung durch langsame Zugabe von 200 ml 50-proz. wässrigem Methanol. Nach weiterem 16stündigem Rühren bei 0—3° wurde im Kühlraum abgenutscht, der Filterkuchen mit 25 ml eiskaltem 75-proz. und 75 ml eiskaltem 50-proz. Methanol ausgewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid im Dunkeln getrocknet. Das gelbstichige Kristalliat wog 3,270 g und stellte rohes Jodketon IX dar. Das wässrig-methanolische Filtrat extrahierte man nach Zugabe von 160 g Eis und 320 ml eiskaltem Wasser mit Methylenchlorid-Äther-(1:3)-Gemisch, wusch die Extrakte mit eiskaltem Wasser, vereinigte sie und destillierte das Lösungsmittel nach dem Antrocknen mit Natriumsulfat ab. Der beim Aufnehmen in wenig Äther praktisch vollständig kristallisierende hellgelbe Rückstand wog nach dem Trocknen 1,915 g. Sowohl das direkt angefallene Jodketon als auch der aus dem Filtrat isolierte Mutterlaugenanteil wurden unverzüglich mit Kaliumacetat umgesetzt.

Der durch Abnutschen erhaltene Anteil an rohem Jodketon (3,270 g) wurde unter Nachspülen mit 138 ml Aceton zu einem frisch aus 12,50 g Kaliumhydrogencarbonat, 7,52 ml Eisessig und 13,0 ml Aceton bereiteten Kaliumacetat-Brei gegeben und das Ganze 2 Std. bei öfterem Umschwenken am Rückflusskühler gekocht. Man destillierte alsdann die Hauptmenge des Acetons im Vakuum ab, setzte dem Rückstand Wasser zu und extrahierte mit Methylenchlorid-Äther-(1:3)-Gemisch. Die Auszüge wurden mit 0,1-n. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, dann vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Umkristallisieren des Rückstandes aus Aceton unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler lieferte 1,595 g X in farblosen Nadelchen vom Smp. 230—231,5°. (Verarbeitung der Mutterlauge siehe unten.) Eine noch zweimal aus Aceton umkristallisierte Probe schmolz bei 235—238°<sup>32</sup>). IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5,66  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); Schulter bei 5,70  $\mu$  (Ester-C=O); 5,78  $\mu$  (Keton-C=O); 8,15  $\mu$  (Ester-C—O—); 9,08  $\mu$  (Ketal).

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub> (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef. C 67,56 H 7,48%

Der bei der Aufarbeitung des Filtrats erhaltene Mutterlaugenanteil an Jodketon (1,915 g) wurde in völlig analoger Weise wie das Kristallisat mit frisch aus 6,25 g Kaliumhydrogencarbonat und 3,76 ml Eisessig bereitetem Kaliumacetat in 75,5 ml Aceton umgesetzt und lieferte nach dem Aufarbeiten 1,360 g braunstichiges, nahezu vollständig kristallines Material. Es wurde zusammen mit den 1,225 g Mutterlaugenrückstand aus der obigen Umkristallisation des rohen X in 200 ml Benzol gelöst und an 130 g Silicagel („Davison, THRU 200“) nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Als Elutionsmittel dienten je 800 ml-Portionen der folgenden Benzol-Essigester-Gemische: Frakt. 2+3 (95:5); Frakt. 4—7 (90:10); Frakt. 8—15 (85:15); Frakt. 16—19 (80:20); Frakt. 20—23 (75:25); Frakt. 24—27 (50:50). Die Trennung konnte auf Grund der Smp. der Eindampfrückstände verfolgt werden. Die Smp. stiegen ab Frakt. 6 (160—165°) bis Frakt. 10 (214—220,5°), fielen dann bis Frakt. 14 (155—160°), stiegen hierauf erneut bis Frakt. 16 (226,5—229°) und blieben von da an bis Frakt. 22 (225,5—230°) nahezu konstant.

Die 85 mg wiegende Frakt. 10 wurde zweimal aus Aceton umkristallisiert, wobei sich der Smp. nicht veränderte. Die erhaltenen farblosen, feinen Prismen zeigten im Gemisch mit reinem X eine starke Smp.-Erniedrigung und stellten das reine 17 $\alpha$ -Isomere XIII dar. IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5,66  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); Schulter bei 5,70  $\mu$  (Ester-C=O); 5,77  $\mu$  (Keton-C=O); 8,16  $\mu$  (Ester-C—O—); 9,10  $\mu$  (Ketal).

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub> (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef. C 67,53 H 7,36%

Aus den Fraktionen 16—22 liessen sich durch Umkristallisieren aus Aceton unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler insgesamt noch 430 mg reines X vom Smp. 229—232° gewinnen.

b) *Jodierung und Ketonspaltung in Gegenwart von Kaliumacetat*: Eine Mischung von 18,92 g des 21-Oxalosäureesters V, 196 g trockenem Kaliumacetat und 740 ml wasserfreiem Methanol wurde in Stickstoffatmosphäre auf 0—3° abgekühlt und innerhalb von 10 Min. unter Rühren mit einer Lösung von 10,2 g Jod in 250 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Methanol versetzt. Bereits nach 30 Min. begann sich das Jodketon kristallin abzuscheiden. Nach weiterem 3stündigem Rühren kühlte man die entstandene Kristallsuspension während 30 Min. in Eis-Kochsalz-Mischung und nutschte dann im Kühlraum ab. Der Filterkuchen wurde nacheinander mit eiskaltem 95-proz., 90-proz., 75-proz. und 50-proz. Methanol ausgewaschen und alsdann 1 $\frac{1}{4}$  Std. im Vakuum über konz. Schwefelsäure getrocknet. Das Filtrat extrahierte man nach Zugabe von 2,4 l Wasser und 1,2 kg Eis mit insgesamt 1,2 l Methylenchlorid, wusch die Auszüge mit eiskaltem Wasser, vereinigte sie und destillierte das Lösungsmittel nach dem Antrocknen mit Natriumsulfat unter vermindertem Druck ab. Das Kristallisat sowie der aus dem Filtrat gewonnene Mutterlaugenanteil wurden unverzüglich mit Kaliumacetat umgesetzt.

Zu einer aus 100 g Kaliumhydrogencarbonat und 100 ml Aceton durch portionenweises Zusetzen von 60 ml Eisessig frisch bereiteten Kaliumacetat-Paste gab man nach

<sup>32)</sup> Vgl. *A. Lardon, O. Schindler & T. Reichstein, Helv.* **40**, 666 (1957), Fussnote 23.

dem Aufhören der Gasentwicklung 300 ml Aceton und rührte die Suspension 4 Std. bei 20—25°. Man spülte hierauf die noch etwas feuchte Kristallfraktion des Jodketons mit 800 ml warmem Aceton in das Reaktionsgefäß und hielt das Gemisch 1 Std. in Stickstoffatmosphäre im Sieden. Das Reaktionsgut wurde hierauf unter vermindertem Druck von der Hauptmenge des Acetons befreit und nach Zusetzen von Wasser mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man wusch den Extrakt mit 0,1-n. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und engte die Lösung ein. Das Konzentrat wurde durch Zusetzen von Aceton und weiteres Abdestillieren zur Kristallisation gebracht. Es wurden 11,64 g reines X in farblosen Nadelchen vom Smp. 232—238° erhalten. (Verarbeitung der Mutterlauge siehe unten.)

Analog wie für das Kristallinat angegeben, wurde der aus dem Filtrat der Jodierung gewonnene Mutterlaugeanteil in Acetonlösung mit der Hälfte der oben verwendeten Menge an Kaliumacetat umgesetzt und das aufgearbeitete Rohprodukt zusammen mit dem Mutterlauge rückstand des Hauptanteils an X in der unter a) beschriebenen Weise an Silicagel chromatographiert. Man gewann so noch insgesamt 1,140 g X in farblosen Nadelchen vom Smp. 224,5—230°.

(18 → 11)-Lacton der *d, l-A*<sup>5</sup>-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-21-glycoloxy-pregnen-18-säure (XI): 472,5 mg des 21-Oxalosäureesters V wurden nach dem im vorangehenden Abschnitt unter a) angegebenen Verfahren jodiert und das kristallin abgeschiedene rohe Jodketon nach dem Trocknen mit 29,5 ml 75-proz. wässrigem Aceton zu einer aus 2,50 g Kaliumhydrogencarbonat, 1,93 g Glycolsäure und 2,5 ml 75-proz. wässrigem Aceton durch Verreiben bereiteten Kaliumglycolat-Paste gespült. Das Gemisch wurde in Stickstoffatmosphäre 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Man destillierte hierauf die Hauptmenge des Acetons unter vermindertem Druck ab, setzte dem Rückstand Wasser zu und schüttelte ihn mit Methylenchlorid aus. Die Auszüge wurden mit 0,1-n. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, nach dem Vereinigen mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der gelbstichige Rückstand kristallisierte grösstenteils nach Zugabe von Äther und wog trocken 419 mg. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in 12,5 ml Methylenchlorid gelöst und nach dem Auftragen auf 120 Blätter Formamid-getränktes *Whatman*-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) 7 Std. chromatographiert. Die unter der Quarzlampe direkt sichtbare, Blautetra-zolium<sup>33</sup>) stark reduzierende Hauptzone wurde ausgeschnitten, das Papier 16 Std. im Hochvakuum getrocknet und alsdann mit 20-proz. wässrigem Tetrahydro-furan eluiert. Der Extrakt wurde im Vakuum von Tetrahydro-furan befreit und der wässrige Rückstand mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Auszüge wusch man zur vollständigen Entfernung von Formamid mehrfach mit Wasser und dampfte sie nach dem Vereinigen und Trocknen mit Natriumsulfat ein. Der Rückstand wurde aus Äther unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler umkristallisiert und gab 148,2 mg XI in farblosen, feinen Nadelchen vom Smp. 210—214°. IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,78  $\mu$  (O—H); 5,64  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); Schulter bei 5,68  $\mu$  (Ester-C=O); 5,76  $\mu$  (Keton-C=O); 9,07  $\mu$  (Ketal).

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub> (460,51) Ber. C 65,20 H 7,00% Gef. C 64,93 H 6,94%

(18 → 11)-Lacton der *d, l-A*<sup>5</sup>-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-20-oxo-pregnen-18-säure (XII) und (18 → 11)-Lacton der *d, l-A*<sup>5</sup>-3-Äthylendioxy-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-20-oxo-17-iso-pregnen-18-säure (XIV): Eine Mischung von 444,6 mg des Acetoxiketons X, 90 ml Methanol und 10 ml 0,5-n. Kaliumhydrogencarbonatlösung wurde in Stickstoffatmosphäre 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Man versetzte das Reaktionsgut alsdann mit 40 ml Wasser, destillierte das Methanol im Vakuum ab und schüttelte den wässrigen Rückstand mit Methylenchlorid und Methylenchlorid-Äther-(1:3)-Gemisch aus. Die Extrakte wurden mit n. Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der aus Methylenchlorid-Äther fast vollständig kristallisierende Rückstand wog in trockenem Zustand 392,2 mg und bestand, wie die papierchromatographische Untersuchung einer Probe im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:4) zeigte, im wesentlichen aus

zwei stark reduzierenden Stoffen. Zur präparativen Trennung wurde das Rohprodukt in 13 ml Methylenchlorid gelöst und nach dem Auftragen auf 130 Blätter Formamid-getränktes *Whatman*-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) 3 Std. chromatographiert. Die beiden Hauptzonen vom Rf-Wert 4,2 und 6,6, deren Lage durch die Blautetrazolium-Reaktion<sup>33)</sup> leicht festzustellen war, wurden ausgeschnitten, und, nach 16stündigem Trocknen im Hochvakuum, getrennt mit 20-proz. wässrigem Tetrahydro-furan eluiert. Die Extrakte aus den beiden Zonen befreite man zunächst im Vakuum von Tetrahydro-furan und schüttelte die wässrigen Rückstände alsdann mit Methylenchlorid aus. Die Methylenchloridauszüge ihrerseits wurden zur vollständigen Entfernung des Formamids mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus der oberen Zone konnten auf diese Weise 130,4 mg rohes kristallines XII, aus der unteren 216,5 mg rohes kristallines XIV isoliert werden.

Das erhaltene rohe XII (130,4 mg) löste man in 28 ml Tetrahydro-furan, filtrierte die Lösung durch eine in Tetrahydro-furan bereitete Schicht von 260 mg Aktivkohle und dampfte das farblose Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Aceton unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler umkristallisiert und lieferte 93,4 mg XII in glänzenden Plättchen vom Smp. 209–215° (Zers.). IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,85 μ (O—H); 5,64 μ (γ-Lacton-C=O); 5,83 μ (Keton-C=O); 9,07 μ (Ketal).

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,36 H 7,55%

Das aus der unteren Zone isolierte rohe XIV (216,5 mg) wurde zur Reinigung in 12 ml Tetrahydro-furan gelöst, die Lösung durch eine in Tetrahydro-furan bereitete Säule von 430 mg Aktivkohle filtrierte und das farblose Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Äther-Gemischen umkristallisiert. Man erhielt 167 mg XIV in farblosen, kleinen Plättchen vom Smp. 179–182°. IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,85 μ (O—H); 5,64 μ (γ-Lacton-C=O); 5,81 μ (Keton-C=O); 9,09 μ (Ketal).

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,60 H 7,74%

*21-Acetat X*: Der Mutterlaugenrückstand aus dem papierchromatographisch isolierten Hydroxyketon XII (20,85 mg) wurde unter Feuchtigkeitsausschluss in 0,42 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, die Lösung mit 0,25 ml Acetanhydrid versetzt und 16 Std. bei 20–25° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch dampfte man hierauf an der Hochvakuumpumpe ein, wobei als Schleppmittel Toluol zugesetzt wurde. Der lösungsmittelfreie Rückstand (21,55 mg) war kristallin; er wurde zur Reinigung in 5,0 ml Benzol gelöst, die Lösung durch eine in Benzol bereitete Schicht von 55 mg Aktivkohle filtrierte und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Aus dem farblosen Rückstand erhielt man durch zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton 5,10 mg reines X in farblosen, feinen Nadelchen vom Smp. 228–231°. Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen, aus V direkt bereiteten Acetoxkyeton X ohne Erniedrigung.

*21-Acetat XIII*: 20,15 mg des reinen Hydroxyketons XIV löste man unter Feuchtigkeitsausschluss in 0,41 ml wasserfreiem Pyridin, vermischte die Lösung mit 0,24 ml Acetanhydrid und liess den Ansatz 16 Std. bei 20–25° stehen. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf unter Zugabe von Toluol als Schleppmittel an der Hochvakuumpumpe eingedampft, der kristalline Rückstand (22,65 mg) in 5,0 ml Benzol gelöst, die Lösung durch eine in Benzol bereitete Schicht von 55 mg Aktivkohle filtrierte und das farblose Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt lieferte beim Umkristallisieren aus Aceton 16,60 mg des reinen Acetoxkyetons XIII in farblosen, feinen Prismen vom Smp. 216–220°, die mit dem aus V unter Epimerisierung direkt erhaltenen Acetoxkyeton XIII (vgl. oben) keine Smp.-Erniedrigung zeigten.

(18 → 11)-Lacton der *d, l*-A<sup>4</sup>-3, 20-Dioxo-11β, 21-dihydroxy-pregnen-18-säure (XV): Eine Lösung von 11,12 g des Acetoxkyetons X in 375 ml Tetrahydro-furan wurde mit 125 ml 4-n. Perchlorsäure versetzt und das Gemisch 72 Std. bei 20–25° gerührt. Man neutralisierte alsdann die Perchlorsäure mit 502 ml eiskalter n. Natrium-

<sup>33)</sup> R. B. Burton, A. Zaffaroni & E. H. Keutmann, J. biol. Chemistry **188**, 763 (1951).

hydrogencarbonatlösung und engte das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck auf ein Restvolumen von etwa 375 ml ein. Die entstandene Kristallsuspension wurde nach 4stündigem Stehen abgenutscht, das Kristallisat mit 5-proz. wässrigem Tetrahydrofuran und mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Man erhielt so 8,920 g XV in farblosen, glänzenden Plättchen vom Smp. 220—225° (schwache Zers.). Eine zusätzlich aus Aceton umkristallisierte Probe von XV schmolz bei 223—228° (schwache Zers.). IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 2,83  $\mu$  (O—H); 5,62  $\mu$  ( $\nu$ -Lacton-C=O); 5,82  $\mu$  (isol. Keton-C=O); 5,95  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,15  $\mu$  (konj. C=C).

$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,17 H 7,57%

21-Acetat XVI: Eine Lösung von 35,9 mg des Hydroxy-diketons XV in 0,82 ml wasserfreiem Pyridin und 0,48 ml Acetanhydrid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 18 Std. bei 20—25° stehengelassen. Man dampfte hierauf das Reaktionsgemisch an der Hochvakuumpumpe unter Zusatz von Toluol ein, löste das kristalline Rohprodukt in 15 ml Tetrahydrofuran und filtrierte die Lösung durch eine in Tetrahydrofuran bereitete Säule von 200 mg Aktivkohle. Das farblos ablaufende Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton unter Verwendung von Methylenechlorid als Lösungsvermittler umkristallisiert. Als erste Fraktion wurden 36,55 mg reines XVI in farblosen, kurzen Prismen vom Smp. 234—236,5° erhalten, welche im Gemisch mit dem aus X direkt bereiteten Acetoxyketon XVI (vgl. unten) keine Smp.-Erniedrigung zeigten.

21-Hemisuccinat XVII: Eine Mischung von 500 mg des Hydroxy-diketons XV, 1,00 g Bernsteinsäureanhydrid und 7,0 ml wasserfreiem Pyridin wurde bis zur vollständigen Auflösung des Ausgangsmaterials bei 20—25° gerührt (30 Min.) und anschliessend noch 16 Std. bei 20—25° stehengelassen. Man versetzte das Reaktionsgemisch alsdann mit 15 ml Wasser, sammelte die ausgeschiedenen Kristalle auf einer Nutsche und wusch sie mit 50-proz. Methanol und Äther aus. Zur Reinigung wurde das Kristallisat mit 30 ml Chloroform ausgekocht, die Suspension heiss filtriert und mit Chloroform und Äther nachgewaschen. Der Filtrerrückstand (520 mg) liess sich aus heissem Pyridin unter Zusetzen von Essigester und Äther umkristallisieren und gab reines XVII in farblosen Nadelchen vom Smp. 245—249,5° (Zers.).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$  (458,49) Ber. C 65,49 H 6,60% Gef. C 65,57 H 6,55%

Das erhaltene 21-Hemisuccinat XVII gab mit Blautetrazolium<sup>33</sup>) auf Papier noch mit 1  $\gamma$  eine deutliche Färbung.

(18  $\rightarrow$  11)-Lacton der *l*- bzw. *d*-A<sup>4</sup>-3, 20-Dioxo-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-pregnen-18-säure (*l*-XV und *d*-XV): 873 mg der rohen Oxalosäure *l*-VI und 7,0 g Dikaliumhydrogenphosphat wurden in 100 ml Wasser gelöst und unter Rühren innert 15—20 Min. tropfenweise 40,0 ml 0,1-n. Jodlösung in Methylenechlorid zugesetzt. Nach weiteren 15 Min. gab man 11,3 ml 2-proz. Kalilauge zu und rührte das Gemisch noch 22½ Std. bei 20—25° in Stickstoffatmosphäre. Alsdann wurde das Reaktionsgemisch mit 200 ml Methylenechlorid und 100 ml Wasser verdünnt, vor dem Abtrennen der wässrigen Phase durchgeschüttelt und die organische Schicht einmal mit 100 ml Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen zog man erneut mit 100 ml Methylenechlorid aus, wobei die sich bildenden Emulsionen durch Filtrieren durch eine Glassinternutsche zerstört wurden, und dampfte die vereinigten feuchten Methylenechloridextrakte unter vermindertem Druck bis fast zur Trockne ein. Das erhaltene rohe Jodketon wurde in 100 ml Aceton gelöst, die Lösung nach Zugabe von 3,0 g Kaliumacetat und 0,50 ml Eisessig zunächst 16 Std. bei 20—25° in Stickstoffatmosphäre gerührt und anschliessend noch 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Dann destillierte man das Aceton im Vakuum fast vollständig ab, setzte dem Rückstand Wasser zu und schüttelte ihn mit Methylenechlorid aus. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 615 mg und stellte das rohe Acetoxyketon *l*-X dar.

Zur Entketalisierung und gleichzeitigen Verseifung löste man das erhaltene rohe *l*-X in 20 ml Tetrahydrofuran, setzte der auf 0—3° abgekühlten Lösung 6,0 ml 4-n. Perchlorsäure zu und liess den Ansatz 64 Std. bei 20—25° stehen. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 2-n. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, das Tetrahydro-

furan bei vermindertem Druck grösstenteils abdestilliert und der mit Wasser verdünnte Rückstand mit Methylenechlorid mehrfach ausgeschüttelt. Man wusch die Extrakte mit Wasser, trocknete sie nach dem Sammeln mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Aus dem zurückbleibenden Rohprodukt konnten durch Kristallisation aus Aceton 157 mg optisch nicht ganz reines *l*-XV vom Smp. 203–209° isoliert werden.  $[\alpha]_D^{25} = -157^{\circ}$ ;  $-159^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,990$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Methylenechlorid gelöst und auf 60 Blättern Formamid-getränktem *Whatman*-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) 2½ Std. im System Formamid/Benzol-Chloroform (1:1) chromatographiert. Die obere der beiden reduzierenden Zonen vom Rf-Wert 0,45 eluierte man mit wässrigem Tetrahydro-furan. Die weitere Aufarbeitung lieferte 127 mg Rohprodukt, aus welchem durch Kristallisation aus Äther und Umkristallisieren aus Aceton noch 62 mg optisch nicht ganz reines *l*-XV vom Smp. 208–217° gewonnen wurden.  $[\alpha]_D^{26} = -155^{\circ}$ ;  $-156^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,653$  in  $\text{CHCl}_3$ ). Eine zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz bei 214–218°. Die IR.-Absorption in Methylenechlorid war identisch mit derjenigen des *d,l*-Hydroxy-diketons XV (s. oben).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,08 H 7,43%

In völlig analoger Weise wie vorstehend für die *l*-Oxalosäure beschrieben, wurden aus 1,266 g roher Oxalosäure *d*-VI durch Jodierung, Ketonspaltung, Umsetzung mit Kaliumacetat, Entketalisierung und Verseifung 641 mg Rohprodukt erhalten, aus welchem durch Kristallisation aus Aceton 37 mg des Hydroxy-diketons *d*-XV direkt in optisch beinahe reiner Form abgeschieden werden konnten.  $[\alpha]_D^{23} = +176^{\circ}$ ;  $+178^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,501$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die Mutterlauge wurde wie in der *l*-Reihe papierchromatographisch aufgetrennt. Das Chromatogramm enthielt zwei stark reduzierende Zonen, wovon die obere dem *d*-Hydroxy-diketon, die untere, etwas schwächer absorbierende, dem in 17-Stellung isomeren Hydroxy-diketon XX zuzuordnen ist. Die Eluierung der oberen Zone ergab 130 mg festes Rohprodukt. Aus Aceton-Äther schieden sich als erste Fraktion 48 mg reines *d,l*-XV vom Smp. 220–227° ( $[\alpha]_D = 0^{\circ}$ ) ab. Aus der Mutterlauge liessen sich durch mehrfaches Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittelpaar 29 mg des reinen *d*-XV vom Smp. 212–216° isolieren.  $[\alpha]_D^{23} = +178^{\circ}$ ;  $+180^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,510$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die IR.-Absorption in Methylenechlorid war identisch mit derjenigen des *d,l*-Hydroxy-diketons XV (s. oben). Im Gemisch mit authentischem, aus natürlichem Aldosteron bereitetem *d*-XV<sup>28)</sup> gab das totalsynthetisch hergestellte Hydroxy-diketon *d*-XV keine Smp.-Erniedrigung<sup>34)</sup>. Biologische Wirkung vgl. <sup>29)</sup>.

*2l*-Acetat *l*-XVI: Eine Lösung von 50 mg des Hydroxy-diketons *l*-XV in 1,0 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzte man mit 0,50 ml Acetanhydrid und liess das Gemisch 24 Std. bei 20–25° stehen. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben für die entsprechende Acetylierung des *d,l*-Hydroxy-diketons XV angegeben und gab 57 mg Rohprodukt, welches beim Anreiben mit Methanol kristallisierte. Aus übersättigter methanolischer Lösung fiel die Substanz zunächst als Gallerte aus, welche jedoch beim Stehen in gut ausgebildete Prismen überging. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man reines *l*-XVI vom Smp. 186–188°.  $[\alpha]_D^{25} = -107^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 1,003$  in  $\text{CHCl}_3$ ). Die IR.-Absorption in Methylenechlorid war identisch mit derjenigen des entsprechenden *d,l*-Acetoxy-diketons XVI (vgl. unten).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$  (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,79 H 7,01%

*2l*-Acetat *d*-XVI: Eine Lösung von 35 mg des Hydroxy-diketons *d*-XV löste man in 1,0 ml wasserfreiem Pyridin und liess die Lösung nach dem Zusetzen von 0,50 ml Acetanhydrid 18 Std. bei 20–25° stehen. Die Aufarbeitung lieferte 35 mg Rohprodukt, welches aus Methanol umkristallisiert werden konnte. Wie die oben beschriebene Acetylverbindung *l*-XVI, schied sich auch das erhaltene *d*-XVI aus Methanol zunächst in amorphem Zu-

<sup>34)</sup> Wir danken Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* und Herrn *J. von Euw* für diese Bestimmung.

stand ab, wurde aber schliesslich aus diesem Lösungsmittel ebenfalls in Prismen vom Smp. 186—188° erhalten.  $[\alpha]_D^{25} = +109^{\circ}$ ;  $+110^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,804$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Das in Chloroformlösung aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum des totalsynthetisch hergestellten *d*-XVI stimmt in allen Einzelheiten mit demjenigen eines authentischen, aus *d*-Aldosteron bereiteten Präparats von *d*-XVI<sup>6)</sup> überein. Die Mischprobe von totalsynthetischem und authentischem *d*-XVI zeigte keine Smp.-Erniedrigung<sup>34)</sup>.

(18 → 11)-Lacton der *d, l*-A<sup>4</sup>-3, 20-Dioxo-11 $\beta$ -hydroxy-21-acetoxypregnen-18-säure (XVI): 88,9 mg des Ketals X und 8,0 ml 50-proz. Essigsäure wurden zusammen in Stickstoffatmosphäre 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die entstandene farblose Lösung dampfte man hierauf zur Entfernung der Hauptmenge der Essigsäure unter Zusatz von Wasser im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und nahm das Reaktionsprodukt in Methylenchlorid auf. Die Methylenchloridauszüge wurden mit 0,1-n. Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, vereinigt und eingedampft. Der aus Äther vollständig fest werdende Rückstand gab beim Umkristallisieren aus Aceton insgesamt 76,3 mg reines XVI in farblosen Prismen vom Smp. 234,5—237°. UV.-Absorption in Feinsprit:  $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = 17400$ . Das erhaltene racemische XVI zeigte in Chloroformlösung genau dasselbe IR.-Absorptionsspektrum wie das aus natürlichem *d*-Aldosteron bereitete, authentische *d*-XVI<sup>6)</sup> (vgl. Fig. 1).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$  (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,82 H 7,16%

Das Acetoxy-diketon XVI kristallisiert aus feuchtem Aceton auch in länglichen, hexagonalen Plättchen, die sich ohne Schmelzen, offenbar unter Abgabe von Kristalllösungsmittel, oberhalb 185° in die bei 234,5—237° schmelzende Form umwandeln.

(18 → 11)-Lacton der *d, l*-A<sup>5</sup>-3, 20-(Bis-äthylendioxy)-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-pregnen-18-säure (XVIII): 7,068 g des Hydroxy-diketons XV, 376 mg *p*-Toluolsulfosäure-monohydrat und 990 ml Äthylenglycol wurden in einem Bad von 85—95° erwärmt. Unter Rühren wurden daraus an der Ölpumpe bei ca. 1 Torr innerhalb von 2 Std. möglichst gleichmässig ca. 95 ml Äthylenglycol abdestilliert. Das Ausgangsmaterial ging während dieser Zeit vollständig in Lösung. Das Abdestillieren wurde hierauf durch Verbessern des Vakuums beschleunigt, wobei sich das Reaktionsprodukt alsbald in kristallisierter Form abzuschcheiden begann. Die schliesslich auf ein Endvolumen von etwa 40 ml eingeengte Kristallsuspension versetzte man mit 99 ml 0,025-n. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser und schüttelte das Gemisch mit Methylenchlorid aus. Die Methylenchloridauszüge wurden mit 0,025-n. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, vereinigt und eingedampft. Der Rückstand gab aus Tetrahydro-furan 7,09 mg reines XVIII in farblosen Plättchen, welche sich beim Erhitzen auf dem Kofler-Block ab ca. 200° in Prismen umwandelten, die dann bei 264—267° endgültig schmolzen. Aus der Mutterlauge konnten nach dem Entfärben mit Aktivkohle durch Umkristallisieren aus Tetrahydro-furan noch insgesamt 825 mg XVIII in farblosen Plättchen vom Smp. 249—257° (nach Umwandlung bei ca. 210°) gewonnen werden. IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 2,79/2,87 (Schulter)  $\mu$  (O—H); 5,66  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 9,13  $\mu$  (Ketal).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$  (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,04 H 7,67%

21-Acetat XIX: Eine Lösung von 446,6 mg des Diketals XVIII in 4,05 ml wasserfreiem Pyridin wurde mit 2,37 ml Acetanhydrid versetzt und 20 Std. auf 35° erwärmt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch unter Zusetzen von Toluol an der Ölpumpe eingedampft. Den kristallinen Rückstand löste man zur Reinigung in 15 ml Benzol und filtrierte die Lösung durch eine in Benzol bereitete Säule von 980 mg Aktivkohle. Aus dem Filtrat wurde nach dem Abdestillieren des Benzols ein farbloses Rohprodukt erhalten, aus welchem durch Umkristallisieren aus Aceton und Aceton-Äther-Gemischen insgesamt 445 mg reines XIX vom Smp. 198—200° gewonnen werden konnten. IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,73  $\mu$  (Ester-C=O); 9,11  $\mu$  (Ketal).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_8$  (488,56) Ber. C 66,37 H 7,43% Gef. C 66,57 H 7,65%

*Entketalisierung von XVIII*: Eine Lösung von 111,7 mg des Diketals XVIII in 6,75 ml Dioxan wurde mit 0,75 ml n. Salzsäure versetzt und 20 Std. bei 20–25° gerührt. Man neutralisierte das Reaktionsgemisch hierauf mit 3,75 ml 0,2-n. Natriumhydrogencarbonatlösung, destillierte das Dioxan unter Zusetzen von 3,75 ml Wasser im Vakuum ab und schüttelte die zurückgebliebene wässrige Suspension mehrfach mit Methylenchlorid aus. Die Auszüge wurden mit 0,1-n. Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen. Beim Eindampfen hinterliessen die vereinigten und mit Natriumsulfat getrockneten Methylenchloridlösungen einen aus Äther praktisch vollständig kristallisierenden Rückstand. Durch Umkristallisieren des in Methylenchlorid aufgenommenen Rohprodukts aus Aceton wurden 69,6 mg des Hydroxy-diketons XV in verwachsenen kleinen Oktaedern vom Smp. 222–226° (leichte Zers.) erhalten. Aus der Mutterlauge liessen sich durch Einengen noch weitere 6,8 mg XV vom Smp. 214–217,5° (leichte Zers.) gewinnen. Eine aus Aceton erneut umkristallisierte Probe der Hauptfraktion schmolz bei 223–228,5° (leichte Zers.) und zeigte im Gemisch mit dem oben beschriebenen, auf direktem Wege erhaltenen Hydroxy-diketon XV keine Smp.-Erniedrigung.

Das durch Entketalisierung bereitete XV stimmte sowohl in bezug auf IR.-Absorption als auch in seinem papierchromatographischen Verhalten im System Formamid/Benzol (40°) voll und ganz mit authentischem XV (vgl. oben) überein.

(18 → 11)-Lacton der *d, l*- $\Delta^4$ -3, 20-Dioxo-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-17-iso-pregnen-18-säure (XX): Eine Lösung von 120 mg des 17 $\alpha$ -Acetoxyketons XIII in 4,0 ml Tetrahydro-furan versetzte man unter Eiskühlung mit 1,4 ml 3,8-n. Perchlorsäure. Die entstandene Kristallsuspension wurde alsdann bei 20–25° gerührt, wobei schon nach 1 Std. alles Ausgangsmaterial in Lösung gegangen war. Nach weiteren 95 Std. goss man die blanke Lösung auf 2,5-m. Natriumchloridlösung und schüttelte das Gemisch mit Chloroform aus. Die Auszüge wurden mit 2,5-m. Natriumchloridlösung gewaschen, gesammelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Aceton 80 mg XX in farblosen Plättchen vom Smp. 213–218°. IR.-Absorption in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2,86  $\mu$  (O—H); 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); 5,82  $\mu$  (isol. Keton-C=O); 5,98  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,17  $\mu$  (konj. C=C).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,26 H 7,50%

(18 → 11)-Lacton der *d, l*- $\Delta^4$ -3, 20-Dioxo-11 $\beta$ -hydroxy-21-acetoxy-17-iso-pregnen-18-säure (XXI): 40,50 mg des 17 $\alpha$ -Acetoxyketons XIII wurden mit 5,0 ml 50-proz. Essigsäure auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei das Ausgangsmaterial schon nach wenigen Min. vollständig in Lösung ging. Nach einer Reaktionsdauer von 30 Min. kühlte man die Lösung ab und dampfte sie an der Ölpumpe unter Zusetzen von Toluol ein. Der beim Aufnehmen in Äther kristallin erhaltene Rückstand gab aus Aceton 26,0 mg reines XXI in farblosen Prismen vom Smp. 181–182°. Aus der eingeengten Mutterlauge konnten auf Zusatz von Äther noch 13,2 mg XXI vom Smp. 171,5–176,5° gewonnen werden. Die Substanz hielt beim Trocknen hartnäckig Kristallwasser zurück. IR.-Absorption in CHCl<sub>3</sub>: 5,65  $\mu$  ( $\gamma$ -Lacton-C=O); Schulter bei 5,70  $\mu$  (Ester-C=O); 5,76  $\mu$  (isol. Keton-C=O); 5,98  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,17  $\mu$  (konj. C=C).

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (400,45) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 67,41 H 7,14%

(18 → 11)-Cyclohemiacetal des *d, l*- $\Delta^5$ -3, 20-(Bis-äthylendioxy)-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-18-oxo-pregnen (XXIII) und *d, l*- $\Delta^5$ -3, 20-(Bis-äthylendioxy)-11 $\beta$ , 18; 18, 21-(bis-oxido)-pregnen (XXII): Einer Lösung von 893 mg des Diketals XVIII in 50 ml Tetrahydro-furan (mit Lithiumaluminiumhydrid entwässert und destilliert) setzte man unter Rühren in trockener Stickstoffatmosphäre innert 15 Min. 3,35 ml 0,4-m. Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydro-furan zu und rührte das Gemisch alsdann noch 3 $\frac{3}{4}$  Std. bei 20–23°. Hierauf wurde das Reaktionsgut unter Eiskühlung auf eine Mischung von 13,4 ml m. Kaliumnatriumtartratlösung und 2,7 ml 0,5-n. Weinsäure ausgegossen, das Tetrahydro-furan im Vakuum abdestilliert und die zurückbleibende wässrige Suspension mehrfach mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit m. Kaliumnatriumtartratlösung und Wasser gewaschen, vereinigt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand war farblos und wurde beim Auf-

nehmen in Äther alsbald vollständig fest. Zur Bestimmung des Umsetzungsgrades wurde eine Probe des Rohprodukts (5,00 mg) im Infrarot-Spektrometer untersucht und die Intensität der noch vorhandenen Lacton-C=O-Absorptionsbande bei  $5,65 \mu$  im Vergleich zu derjenigen des reinen Diketals XVIII ermittelt. Auf Grund der gefundenen Intensitätswerte betrug der Anteil an nicht umgesetztem Ausgangsmaterial ca. 4%.

Das erhaltene rohe XXIII wurde zweckmässig ohne weitere Reinigung direkt der anschliessenden Hydrolyse mit Salzsäure in wässrigem Tetrahydro-furan unterworfen (s. unten). Orientierungshalber wurde auch versucht, das Reduktionsprodukt durch Umkristallisieren zu reinigen. 927 mg rohes XXIII lieferten aus Methylenchlorid-Tetrahydro-furan eine Spitzenfraktion von 281 mg farbloser, verwachsener Nadelchen vom Smp.  $265-267^{\circ}$ . Die nähere Untersuchung zeigte, dass damit lediglich die Abtrennung des Nebenproduktes XXII erreicht worden war. IR.-Absorptionsspektrum in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  im Hydroxyl- und Doppelbindungsbereich praktisch leer.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,44 H 8,06%

18,21-Diacetat XXIV und 21-Acetat XXV von XXIII: 223 mg des Diketals XVIII wurden genau wie oben beschrieben in Tetrahydro-furan mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Nach beendeter Reaktion versetzte man die Lösung mit 4,75 ml Acetanhydrid und rührte das Ganze 48 Std. in trockener Stickstoffatmosphäre. Das trüb gewordene Reaktionsgemisch wurde hierauf im Vakuum bei  $20-25^{\circ}$  eingedampft, wobei zur Entfernung des überschüssigen Acetanhydrids als Schlepptmittel Toluol zugesetzt wurde. Den halbfesten Rückstand übergoss man mit 25 ml m. Kaliumnatriumtartratlösung und 25 ml Methylenchlorid und schüttelte den verschlossenen Kolben während 30 Min. Man trennte alsdann die wässrige Phase ab und zog sie noch zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid aus. Die organischen Lösungen wurden mit m. Kaliumnatriumtartratlösung und mit Wasser gewaschen, vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der farblose Rückstand kristallisierte aus Äther. Er wurde in 10 ml Benzol gelöst und an 12,1 g Silicagel („Davison, THRU 200“) nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Zur Eluierung verwendete man pro Fraktion je 40 ml der folgenden Lösungsmittel:

Fraktion 1 + 2	Benzol	Fraktion 11 + 12	Äther
„ 3 + 4	Benzol-Äther-(99:1)	„ 13 + 14	Äther-Essigester-(99:1)
„ 5 + 6	Benzol-Äther-(95:5)	„ 15 + 16	Äther-Essigester-(95:5)
„ 7 + 8	Benzol-Äther-(75:25)	„ 17 + 18	Äther-Essigester-(75:25)
„ 9 + 10	Benzol-Äther-(50:50)	„ 19 + 20	Äther-Essigester-(50:50)

Mit den Fraktionen 1—8 liessen sich nur Spuren amorpher Substanz ablösen. Die Rückstände der Fraktionen 9—16 kristallisierten beim Aufnehmen in Äther und enthielten die Hauptmenge des eingesetzten Materials. Sie wurden zunächst einzeln aus Äther mit Methylenchlorid als Lösungsvermittler fraktioniert umkristallisiert. Aus den Fraktionen 9 und 10 erhielt man so insgesamt 32,3 mg XXIV in feinen, farblosen Stäbchen vom Smp.  $200-206,5^{\circ}$ . IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : kein (O—H);  $5,75 \mu$  (Ester-C=O);  $9,04 \mu$  (Ketal).

Beim Versuch, das Diacetat XXIV nach Auflösen in Methylenchlorid und anschliessender Filtration aus heissem Aceton umzukristallisieren, trat infolge Zutritt von Wasser bereits teilweise Hydrolyse zum Monoacetat XXV (s. unten) ein.

Aus den Fraktionen 12—15 liessen sich in der oben erwähnten Weise insgesamt 28,1 mg reines XXV in farblosen, an den Enden abgeschragten Prismen vom Doppel-Smp.  $182,5-186^{\circ}/198,5-201,5^{\circ}$  isolieren. Umkristallisieren aus heissem Aceton änderte den Smp. nicht. IR.-Absorption in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $2,79/2,89 \mu$  (O—H);  $5,73 \mu$  (Ester-C=O);  $9,05 \mu$  (Ketal).

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_8$  (490,57) Ber. C 66,10 H 7,81% Gef. C 66,36 H 8,08%

(18  $\rightarrow$  11)-Cyclohemiacetal des *d, l*- $\Delta^4$ -3, 18, 20-Trioxo-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-pregnens (*d, l*-Aldosteron) (XXVIII): In der oben beschriebenen Weise aus 893 mg des Diketals XVIII bereitetes rohes Cyclohemiacetal XXIII (907 mg) wurde in 45 ml Dioxan gelöst, die Lösung mit 5,0 ml 0,1-n. Salzsäure versetzt und in Stickstoff-

atmosphäre 96 Std. bei 20—25° stehengelassen. Man neutralisierte hierauf die Salzsäure mit 0,01-n. Natriumhydrogencarbonatlösung (60 ml), dampfte das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Entfernung des Tetrahydro-furans bis auf ein Restvolumen von etwa 10 ml ein und nahm das in fester Form ausgeschiedene Reaktionsprodukt in Methylenchlorid auf. Die Auszüge wurden mit 0,01-n. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der aus Äther grösstenteils kristallisierende Rückstand wog in trockenem Zustand 771 mg. Das Rohprodukt wurde in 10,5 ml Methylenchlorid gelöst und nach dem Auftragen auf 100 Blätter Formamid-getränktes *Whatman*-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) im System Formamid/Chloroform 2 $\frac{1}{4}$  Std. chromatographiert. Die UV.-absorbierende und stark reduzierende Zone vom ungefähren Rf-Wert 0,6 wurde ausgeschnitten, das Papier mit 20-proz. wässrigem Tetrahydro-furan eluiert und der Extrakt unter vermindertem Druck auf ein Zehntel des ursprünglichen Volumens eingeeengt. Man schüttelte alsdann das Konzentrat gründlich mit Methylenchlorid aus, wusch die Auszüge mit Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der kristalline Rückstand (111 mg) wurde zur Reinigung in wenig Methylenchlorid gelöst, die Lösung durch eine kleine Wattesäule filtriert und das blanke Filtrat nach Zugabe von 90-proz. wässrigem Aceton unter vermindertem Druck eingeeengt. Aus der stark konzentrierten Lösung schieden sich beim Stehen 52,5 mg XXVIII in farblosen, verwachsenen Plättchen vom Smp. 161—162,5° ab. Beim nochmaligen Umkristallisieren aus wässrigem Aceton erhielten wir den Stoff in glasklaren, zugespitzten Prismen vom Smp. 154°/183—185°.

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>, H<sub>2</sub>O (378,45) Ber. C 66,64 H 7,99% Gef. C 66,62 H 8,14%

Das so gewonnene XXVIII zeigte beim papierchromatographischen Vergleich mit Hydrocortison und Cortison in den Systemen *Bush* C und Propylenglycol/Toluol genau dasselbe Verhalten wie natürliches Aldosteron<sup>20</sup>). Auch hinsichtlich IR.-Absorption in Lösung stimmt das racemische und das natürliche Aldosteron (XXVIII) völlig miteinander überein (vgl. Fig. 2).

21-Monoacetat XXIX: 94,6 mg *d, l*-Aldosteron (XXVIII) wurde durch Abdampfen mit 5,0 ml Toluol getrocknet. Man löste hierauf den Rückstand in 2,5 ml wasserfreiem Tetrahydro-furan und setzte der Lösung 2,5 ml eines sowohl an Acetanhydrid als auch an Pyridin 1-m. Gemisches in Tetrahydro-furan zu. Nach 64stündigem Stehen bei 20—25° wurde die Reaktionslösung im Vakuum unter Zusetzen von Toluol eingedampft. Eine Probe des so erhaltenen Rohproduktes zeigte bei der papierchromatographischen Analyse im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:2) im wesentlichen zwei UV.-absorbierende und stark reduzierende Flecke, wobei der obere, vom Rf-Wert 0,16, dem Monoacetat XXIX, der untere, vom Rf-Wert 0,73, dem Diacetat XXX (vgl. unten) entsprach. Zur präparativen Auftrennung wurde das Rohprodukt (100,6 mg) in 7,5 ml Methylenchlorid gelöst und nach dem Auftragen auf 75 Blätter Formamid-getränktes *Whatman*-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) 2 $\frac{1}{4}$  Std. im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:2) chromatographiert. Aus der Zone vom Rf-Wert 0,16 liessen sich durch Eluieren mit 20-proz. wässrigem Tetrahydro-furan und übliche extractive Aufarbeitung (vgl. oben) 30,15 mg Substanz gewinnen. Sie wurde in Tetrahydro-furanlösung an Aktivkohle entfärbt und schliesslich aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 19,75 mg reines XXIX in farblosen, verwachsenen Nadelchen vom Smp. 178—180°, die sich von dem auf direktem Wege bereiteten Monoacetat XXIX (s. unten) in keiner Weise unterschieden.

Oxydativer Abbau von XVIII zum (20 → 18)-Lacton der *d, l*-1 $\beta$ -3-Oxo-11 $\beta$ , 18-oxido-18-hydroxy-ätiensäure (XXVII): Zu einer Lösung von 1,80 mg *d, l*-Aldosteron (XXVIII) in 0,50 ml Methanol gab man 0,15 ml einer separat bereiteten, mit 0,10 ml Pyridin versetzten Lösung von 230 mg Perjodsäure-dihydrat in 9,8 ml Wasser und liess 3 Std. bei 20—25° stehen. Hierauf wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand nach Zusetzen von 0,5 ml Wasser mit 0,2-n. Schwefelsäure bis zur deutlich kongosauren Reaktion angesäuert und das Oxydationsprodukt in Methylenchlorid aufgenommen. Die organischen Lösungen zog man mehrfach mit 0,2-n. Natriumcarbonatlösung und Wasser aus, trocknete sie mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel

ab. Zur Reinigung wurde der kristalline Rückstand (1,78 mg) in Methylenchlorid-Methanol-(1:1)-Gemisch gelöst und auf 4 Blätter Formamid-getränktem *Whatman*-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:1) bei 40° 2 Std. chromatographiert. Die Eluierung der stark UV.-absorbierenden Zone vom Rf-Wert 0,24 mit 20-proz. wässrigem Methanol lieferte nach der üblichen extraktiven Aufarbeitung 1,7 mg rohe Kristalle, aus denen durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Aceton 0,85 mg XXVII vom Smp. 302—306° gewonnen wurden.

Im Papierchromatogramm (System Propylenglycol/Toluol) wanderte das erhaltene racemische Lacton XXVII genau gleich schnell wie das aus natürlichem Aldosteron bereitete *d*-Lacton XXVII<sup>6</sup>); auch die in Chloroformlösung aufgenommenen IR.-Absorptionsspektren von racemischem und optisch aktivem, natürlichem XXVII stimmten in jeder Beziehung miteinander überein (vgl. Fig. 3).

(18 → 11)-Cyclohemiacetal des *d, l*- $\Delta^4$ -3, 18, 20-Trioxo-11 $\beta$ -hydroxy-21-acetoxy-pregnens (*d, l*-21-O-Acetyl-aldosteron) (XXIX).

a) Aus reinem XXIV: 10,66 mg des Diacetats XXIV und 1,0 ml 90-proz. Essigsäure wurden in Stickstoffatmosphäre 15 Min. in einem Ölbad von 125° erwärmt. Die Reaktionslösung dampfte man nach dem Abkühlen unter mehrfachem Zusetzen von Toluol ein und kristallisierte den durch Abdampfen mit Äther von Toluol befreiten, festen Rückstand aus Aceton um. Es wurden insgesamt 4,20 mg reines XXIX in farblosen, feinen Prismen vom Smp. 178—180° erhalten. Die Mutterlauge lieferte nach erneuter Behandlung mit siedender 90-proz. Essigsäure, Eindampfen und anschließender präparativer papierchromatographischer Auftrennung im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:2) in der nachstehend unter b) angegebenen Weise noch weitere 1,63 mg XXIX vom Smp. 177—178°. Das so hergestellte XXIX unterschied sich nicht von dem aus dem Monoacetat XXV bereiteten *d, l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX) (vgl. folgenden Abschnitt).

b) Aus reinem XXV: Eine Lösung von 2,497 g des Monoacetats XXV in 118 ml 90-proz. Essigsäure wurde in Stickstoffatmosphäre im Ölbad 15 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen dampfte man die Essigsäure an der Ölpumpe unter Zusetzen von insgesamt 75 ml Toluol vollständig ab und verdrängte das zurückgehaltene Toluol schliesslich durch Abdampfen mit Äther. Aus dem kristallinen Rückstand liessen sich durch zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton als Spitzenfraktion 797 mg reines XXIX in farblosen, feinen Prismen vom Smp. 178—180° erhalten. Der Eindampfrückstand der ersten Mutterlauge (991 mg) wurde erneut während 15 Min. mit siedender 90-proz. Essigsäure behandelt, die Lösung alsdann wie oben beschrieben eingedampft und der in 38,5 ml Methylenchlorid gelöste Rückstand auf 350 Blättern Formamid-getränktem *Whatman*-Papier Nr. 1 (18,5 × 45 cm) 2 $\frac{1}{4}$  Std. im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:2) chromatographiert. Nach 24stündigem Antrocknen der Blätter an der Luft wurde die stark UV.-absorbierende Zone vom Rf-Wert 0,16 ausgeschnitten, das Papier noch 16 Std. bei 40° im Hochvakuum getrocknet und alsdann mit insgesamt 1600 ml 20-proz. wässrigem Tetrahydro-furan eluiert. Den gesammelten Extrakt dampfte man unter vermindertem Druck auf ein Restvolumen von etwa 200 ml ein und schüttelte das wässrige Konzentrat mit Methylenchlorid mehrfach aus. Die Extrakte wurden nach dem Waschen mit Wasser vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das gelbstichige, aus Äther vollständig kristallisierende Eluat wog trocken 321 mg. In derselben Weise wurde der Eindampfrückstand der zweiten Mutterlauge (259 mg) papierchromatographisch aufgetrennt und lieferte 127 mg Eluat. Zur Reinigung löste man beide Fraktionen zusammen in 45 ml Tetrahydro-furan und filtrierte die Lösung durch eine Säule von 1,125 g Aktivkohle. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen einen farblosen Rückstand, aus dem durch Umkristallisieren aus Aceton noch weitere 345 mg reines XXIX vom Smp. 178—180° gewonnen werden konnten.

Die aus Aceton erhaltenen Kristalle von XXIX gaben bei der Verbrennungsanalyse einen zu niedrigen C-Wert, was auf einen IR.-spektroskopisch nachweisbaren Gehalt an schwer entfernbarem Kristall-Lösungsmittel zurückzuführen war. Auch aus siedendem

Benzol kristallisierte die Substanz mit Lösungsmittel, das aber, wie die thermoanalytische Untersuchung zeigte, im Vakuum bei 125–130° im Verlaufe von 1½ Std. vollständig abgegeben wurde.

$C_{23}H_{30}O_6$  (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,32 H 7,31%

Das in Chloroform aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum der aus Aceton erhaltenen Kristalle von racemischem XXIX war mit demjenigen des optisch aktiven, ebenfalls aus Aceton umkristallisierten *d*-21-O-Acetyl-aldosteron<sup>20)</sup> identisch (vgl. Fig. 4).

Das racemische XXIX existiert auch in einer bei 204–206° schmelzenden, lösungsmittelfreien Modifikation, die sich besonders leicht beim langsamen Erhitzen der oben beschriebenen benzolhaltigen Kristalle bildet.

*18, 21-Diacetat XXX*: Eine Lösung von 8,05 mg *d, l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX) in 0,41 ml wasserfreiem Pyridin versetzte man mit 0,24 ml Acetanhydrid und liess 16 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss stehen. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf an der Hochvakuumpumpe unter Zugabe von insgesamt 2,0 ml Toluol eingedampft und das zurückgehaltene Toluol schliesslich durch Abdampfen mit Äther entfernt. Der amorphe Rückstand kristallisierte aus Schwefelkohlenstoff und gab 8,20 mg XXX in farblosen, gut ausgebildeten Prismen vom Smp. 122,5–125°.

Das erhaltene racemische XXX zeigte in Lösung genau dieselbe IR.-Absorptionscharakteristik wie das aus natürlichem Aldosteron bereitete 18, 21-Diacetat *d*-XXX<sup>20)</sup> (vgl. Fig. 5).

*Oxydation zu XVI*: 10,07 mg *d, l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX) oxydierte man in 0,50 ml Eisessig durch Zugabe von 0,365 ml 0,046-m. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurden dem Reaktionsgemisch im Verlaufe von weiteren 7 Std. in drei Portionen noch weitere 0,093 ml 0,046-m. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung zugesetzt. Man zerstörte alsdann das überschüssige Oxydationsmittel mit 0,01 ml Methanol und destillierte die Essigsäure bis auf einen kleinen Rest an der Ölpumpe ab. Der feuchte Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und das Reaktionsprodukt in Methylchlorid aufgenommen. Man wusch die Extrakte der Reihe nach mit eiskalter 0,5-n. Schwefelsäure, 0,5-n. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der Rückstand (13,2 mg) wurde aus Aceton unter Zusetzen von Äther umkristallisiert. Man erhielt 9,61 mg reines XVI in farblosen, sechseckigen Plättchen, welche sich beim Erhitzen in kurze Prismen umwandelten, die bei 232–237° schmolzen und im Gemisch mit dem auf direktem Wege erhaltenen Acetoxydiketon XVI (vgl. oben) keine Smp.-Erniedrigung gaben. Die Identifizierung erfolgte auch durch papierchromatographischen Vergleich im System Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:2) und mit Hilfe der IR.-Absorptionsspektren.

*Verseifung zu XXVIII*: Eine Lösung von 40,25 mg *d, l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX) in 1,25 ml Methylchlorid versetzte man unter Umschwenken auf einmal mit 2,5 ml 0,05-m. Kaliumcarbonat in 75-proz. Methanol, stumpfte das überschüssige Alkali nach einer Einwirkungszeit von 4 Min. durch Einwerfen eines Stückchens Trockeneis ab und engte hierauf die Reaktionslösung an der Wasserstrahlpumpe auf ein Endvolumen von ca. 0,75 ml ein. Während des Konzentrierens wurde nach dem Entfernen des Methylchlorids noch 1,0 ml Wasser zugesetzt. Die entstandene Kristallsuspension nutschte man unter Nachspülen mit insgesamt 3,0 ml eiskaltem Wasser ab und trocknete das Kristallinat im Vakuum über Calciumchlorid. Es wurden so 31,15 mg praktisch reines XXVIII in verwachsenen Plättchen vom Smp. 178–180° erhalten.

Wie die papierchromatographische Analyse im System Propylenglycol/Toluol zeigte, enthielt das Präparat noch eine geringe Menge (ca. 3%) einer etwas langsamer wandernden, UV.-absorbierenden Verunreinigung, welche Blautetrazolium<sup>22)</sup> ebenfalls reduzierte. Da es nicht gelang, sie durch Umkristallisieren zu entfernen, wurde das Material in 1,60 ml Methylchlorid gelöst und nach Auftragen auf 16 Blätter Propylenglycolgetränktes *Whatman*-Papier Nr. 1 (Format 18,5 × 45 cm; gewaschen mit Chloroform und Methanol) 20 Std. im System Propylenglycol/Toluol chromatographiert. Die Hauptbande wurde ausgeschnitten und mit 20-proz. wässrigem Tetrahydrofuran eluiert. Der

in der üblichen Weise weiter aufgearbeitete Extrakt gab beim Umkristallisieren aus Methanol-Wasser 15,7 mg reines XXVIII in farblosen, verwachsenen Plättchen, welche sich beim langsamen Erhitzen oberhalb von 120° in derbe Kristalle umwandelten, die schliesslich bei 197—204° schmolzen.

Das so bereitete *d, l*-Aldosteron (XXVIII) zeigte in Chloroformlösung genau dieselbe IR.-Absorptionskurve wie das auf dem ersten Weg (s. oben) hergestellte Präparat und verhielt sich auch papierchromatographisch in den Systemen *Bush C* und Propylenglycol/Toluol völlig gleich wie das letztere.

(18 → 11)-Cyclohemiacetal des *d, l*- $\Delta^4$ -3, 18, 20-Trioxo-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-17-iso-pregnens (*d, l*-17-Iso-aldosteron) (XXXI): Eine Suspension von 201,3 mg fein-kristallinem, reinem *d, l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX) in 6,25 ml einer 0,1-n. Lösung von Kaliumcarbonat in 80-proz. wässrigem Methanol wurde bis zur vollständigen Auflösung des Ausgangsmaterials energisch geschüttelt. Innerhalb von 8 Min. entstand eine völlig blanke Lösung. Nach weiteren 2 Min. gab man ein erbsengrosses Stückchen Trockeneis zu und engte das Reaktionsgemisch im Vakuum unter Zusetzen von insgesamt 1,75 ml 80-proz. Methanol und 8,75 ml Wasser auf ein Volumen von 2,5 ml ein. Die entstandene Kristallsuspension wurde abgenutscht, das Kristallisat mit wenig Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Die erhaltenen 152,7 mg verwachsener Plättchen vom Smp. 161,5—163,5° stellten, wie die papierchromatographische Analyse im System Propylenglycol/Toluol (24 Std.) zeigte, Mischkristalle von *d, l*-Aldosteron (XXVIII) und *d, l*-17-Iso-aldosteron (XXXI) dar. Das Gemisch wurde völlig analog wie das bei der oben beschriebenen Verseifung aus XXXIX bereitete *d, l*-Aldosteron durch präparative Papierchromatographie (80 Blätter) aufgetrennt. Die auf Grund der UV.-Absorption unmittelbar über der Hauptzone erkennbare, ebenfalls reduzierende Zone der Iso-Verbindung gab nach Eluieren mit 20-proz. wässrigem Tetrahydro-furan, Konzentrieren des Extrakts und extraktiver Aufarbeitung 31,4 mg Rohprodukt. Es wurde zur Reinigung in Tetrahydro-furanlösung mit Aktivkohle behandelt und schliesslich aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 13,14 mg reines XXXI vom Smp. 199—201,5°. IR.-Absorption in  $\text{CHCl}_3$ : 2,77  $\mu$  (freies O—H); 2,87  $\mu$  (assoz. O—H); 5,83  $\mu$  (isol. Keton-C=O); 5,99  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,17  $\mu$  (konj. C=C).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$  (360,44) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,69 H 7,73%

18,21-Diacetat XXXII: Man löste 18,80 mg *d, l*-17-Iso-aldosteron (XXXI) in 1,05 ml einer separat bereiteten Mischung von 14,90 ml wasserfreiem Tetrahydro-furan, 3,24 ml Pyridin und 1,90 ml Acetanhydrid und liess das Gemisch unter Feuchtigkeits-ausschluss 18 Std. bei 20—25° stehen. Die Lösung wurde alsdann im Vakuum unter Zusetzen von Toluol eingedampft. Der amorphe Rückstand wog nach mehrmaligem Aufnehmen in Äther und Abdampfen 23,40 mg. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in 1,25 ml Methylchlorid gelöst und auf 12 Blättern Formamid-getränktem *Whatman*-Papier Nr. 1 (Format: 18,5 × 45 cm; mit Chloroform und Methanol gewaschen) 2 Std. im System Formamid/Cyclohexan-Benzol (1:1) chromatographiert. Aus der stark UV.-absorbierenden Zone vom Rf-Wert 0,70 liessen sich mit 20-proz. wässrigem Tetrahydrofuran 20,5 mg XXXII eluieren, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.

IR.-Absorption in  $\text{CS}_2$ : kein (O—H); 5,69  $\mu$  (Ester-C=O); Schulter bei 5,74  $\mu$  (isol. Keton-C=O); 5,94  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,17  $\mu$  (konj. C=C).

21-Monoacetat XXXIII: 20,5 mg des Diacetats XXXII und 1,25 ml 90-proz. Essigsäure wurden in Stickstoffatmosphäre 30 Min. in einem Ölbad von 125° erwärmt. Nach dem Abkühlen dampfte man die Lösung unter Zusetzen von insgesamt 2,5 ml Toluol an der Hochvakuumpumpe ein und trennte den Rückstand (18,6 mg) analog wie das vorstehend beschriebene rohe Diacetat XXXII durch präparative Papierchromatographie im System Formamid/Benzol auf. Die Eluierung der stark UV.-absorbierenden Zone vom Rf-Wert 3,3 erfolgte mit 20-proz. wässrigem Tetrahydro-furan und lieferte nach extraktiver Aufarbeitung 10,65 mg eines aus Äther kristallisierenden Rohproduktes. Durch Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther liessen sich daraus 7,95 mg reines XXXIII in farblosen, kleinen Drusen vom Smp. 158,5—162° gewinnen.

IR.-Absorption in  $\text{CHCl}_3$ : 2,78  $\mu$  (freies O—H); 2,95  $\mu$  (assoz. O—H); 5,71  $\mu$  (Ester-C=O); 5,77  $\mu$  (isol. Keton-C=O); 5,99  $\mu$  (konj. Keton-C=O); 6,18  $\mu$  (konj. C=C).

Papierchromatographisch verhält sich die 17-Iso-Verbindung XXXIII, soweit untersucht, sehr ähnlich wie das *d,l*-21-O-Acetyl-aldosteron (XXIX), indem sich beispielsweise die Laufstrecken der beiden Stoffe im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:2) praktisch nicht unterscheiden.

*Oxydation des Monoacetats XXXIII zu XXI*: 7,95 mg des Monoacetats XXXIII wurden in 0,40 ml Eisessig mit 0,24 ml 0,055-m. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung bei 20° oxydiert. Im Verlauf von 6 Std. setzte man dem Reaktionsgemisch in 5 Portionen insgesamt noch weitere 0,12 ml 0,055-m. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung zu und zerstörte anschließend das überschüssige Oxydationsmittel mit 8 mm<sup>3</sup> Methanol. Die weitere Aufarbeitung erfolgte genau wie oben bei der Überführung von XXIX in XVI beschrieben und lieferte 8,20 mg Rohprodukt. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Äther erhielt man 6,10 mg XXI in farblosen, derben Prismen vom Smp. 180—182°, die im Gemisch mit dem auf direktem Wege hergestellten 17 $\alpha$ -Acetoxy-diketon XXI keine Smp.-Erniedrigung gaben. Die Identität wurde ferner auch papierchromatographisch im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:1) und spektralanalytisch im Infrarot nachgewiesen.

Sämtliche Elementaranalysen, Drehungsbestimmungen, Papierchromatogramme und Spektalaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien ausgeführt. Für die Bestimmung und die Diskussion der analytischen Daten möchten wir den Herren Dres. E. Ganz, H. Gysel, R. Neher, und R. Rometsch auch an dieser Stelle bestens danken.

#### SUMMARY.

A detailed description is presented of the conversion of the racemic pregnene lactone I into *d,l*-aldosterone (XXVIII). In addition a physico-chemical procedure for the optical resolution of the intermediate acid VI is given, leading to the preparation of the ketol *d*-XV, which was transformed earlier into *d*-aldosterone<sup>28</sup>.

The steps completing our total synthesis are concerned with (a) the acetoxylation in position 21 of the methyl-ketone I via the 21-oxaloe-ster V and 21-iodo compound IX, (b) the protection of the two oxo groups in the ketol XV by ketal formation, (c) the conversion of the lactone group in XVIII into a cyclohemiacetal group by lithium aluminum hydride-reduction, and (d) the hydrolytic liberation of the blocked oxygen-functions. Considerable difficulties were encountered especially in the last stage. By a modified route, however, involving intermediate protection of the hydroxyl groups by acetylation, this last transformation has also been accomplished with high yield.

Special attention has been given to the isomerization of the side chain from the 17 $\beta$ - into the 17 $\alpha$ -position. It occurred easily in alkaline media both with compounds of the (18  $\rightarrow$  11)-lactone and the (18  $\rightarrow$  11)-cyclohemiacetal type, leading in the latter case to *d,l*-17-iso-aldosterone (XXXI).

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.