

65. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

(67. Mitteilung¹⁾).

Versuche zur Bereitung von Ätiocholandiol-(3 α ,12 β)-on-17 durch systematischen Abbau

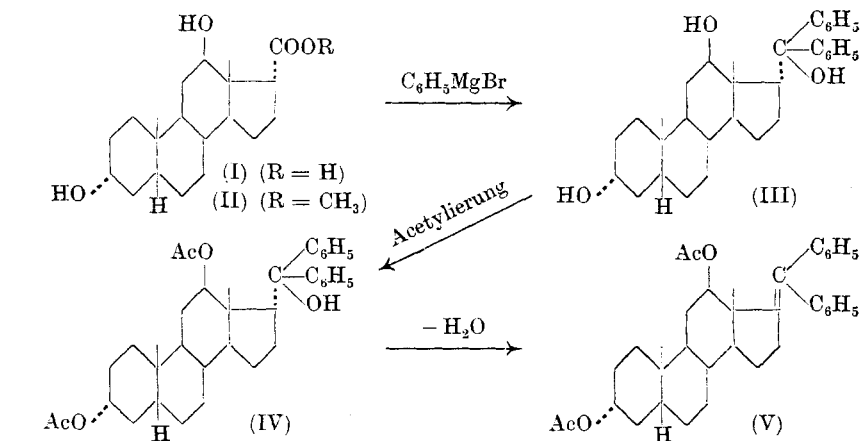
von B. Koechlin und T. Reichstein.

(18. II. 44.)

Ätiocholandiol-(3 α ,12 β)-on-(17) (XLII) und sein Diacetat (VII) wurden vor kurzem von *Reich* und *Reichstein*²⁾ beschrieben, die das Diacetat (VII) durch energischen Abbau von Diacetyl-desoxycholsäure-methylester nach der Methode von *Ruzicka*³⁾ gewannen. Die Ausbeuten waren aber recht schlecht, sodass nunmehr versucht wurde, den Stoff durch stufenweisen Abbau aus Pregnandiol-(3 α ,12 β)-on-(20) (XXXIV)⁴⁾ oder Ätio-desoxycholsäure (I)⁴⁾ zu bereiten.

Abbau über das Diphenyl-carbinol.

Ein vergeblicher Versuch, ausgehend von der Säure (I) über ihren Methylester (II), das Diphenyl-carbinol (III), sein Diacetat (IV) und das Diphenyläthylen (V) durch Ozonisierung des letzteren zum gesuchten Diacetat (VII) zu gelangen, ist bereits von *Reichstein* und *von Arx*⁵⁾ beschrieben worden.



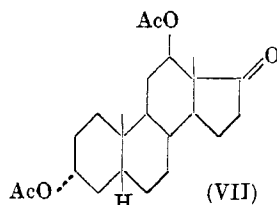
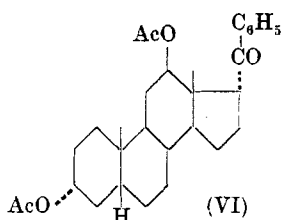
¹⁾ 66. Mitteilung vgl. V. Wenner, T. Reichstein, *Helv.* **27**, 24 (1944).

²⁾ H. Reich, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 2102 (1943).

³⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. Brüngger, *Helv.* **17**, 1389 (1934); L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger, E. Eichenberger, *Helv.* **17**, 1395 (1934); L. Ruzicka, M. W. Goldberg, *Helv.* **18**, 668 (1935).

⁴⁾ W. M. Hoehn, H. L. Mason, *Am. Soc.* **60**, 1493 (1938).

⁵⁾ T. Reichstein, E. von Arx, *Helv.* **23**, 747 (1940).



Da dieser Versuch mit relativ kleinen Substanzmengen durchgeführt werden musste und da andererseits die Methode nach den günstigen Resultaten von *Dalmer* und Mitarbeitern¹⁾ beim analogen Abbau der 3 α -Oxy-ätio-allocholansäure zum Androsteron recht aussichtsreich schien, haben wir die ersten drei Stufen wiederholt und dabei versucht, die Reinigung der Zwischenprodukte (IV) und (V), die ebenso wie (III) von *Reichstein* und *von Arz* nur als amorphe Harze erhalten wurden, auf chromatographischem Wege zu erreichen. Sie konnten jedoch wiederum nur in amorpher Form gewonnen werden, und die Trennung lieferte nur eine sehr geringe Menge eines krystallisierten Nebenproduktes, dessen Analyse auf ein Phenyl-[3,12-diacetoxy-ätio-cholanyl]-keton(VI) passte.

Aus diesem Grunde sollten zum Abbau andere Methoden geprüft werden, die für ähnliche Zwecke bereits mit Erfolg verwendet worden waren. Um das relativ kostbare Ausgangsmaterial zu schonen, haben wir sie jeweils zuerst an einfacheren Modellen nachgeprüft. Da bereits in diesen Vorversuchen teilweise andere Resultate erhalten wurden als die in der Literatur angegebenen, sollen sie kurz erwähnt werden.

Abbau über die Dimethyl-carbinole.

Butenandt und *Cobler*²⁾ haben aus Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (VIII) mit Methylmagnesiumjodid das 20-Methyl-allo-pregnandiol-(3 β , 20) (X) bereitet. Beim Kochen mit Eisessig und anschließender Acetylierung lieferte es zur Hauptsache das 20-Methyl-allo-pregnen-(17)-ol-(3 β)-acetat (XIV) vom Smp. 144°, daneben entstanden kleine Mengen von zwei Isomeren, die bei 111° bzw. 64,5° schmolzen und deren Konstitution offen gelassen wurde. Die Lage der Doppelbindung in (XIV) ergibt sich aus dem Resultat der Ozonisierung, wobei Androstanol-(3 β)-on-(17)-acetat (XVIII) entstand. Damit war auch der gewünschte Abbau durchgeführt.

Analog haben *Butenandt* und *Müller*³⁾ das Pregnanol-(3 β)-on-(20) und das Pregnanol-(3 α)-on-(20) abgebaut. Hierbei konnten sie die Wasserabspaltung aus den Dimethyl-carbinolen (analog X) ebenfalls durch Kochen mit Eisessig und Essigsäure-anhydrid oder bereits durch Sublimation im Hochvakuum bei 80° bewerkstelligen.

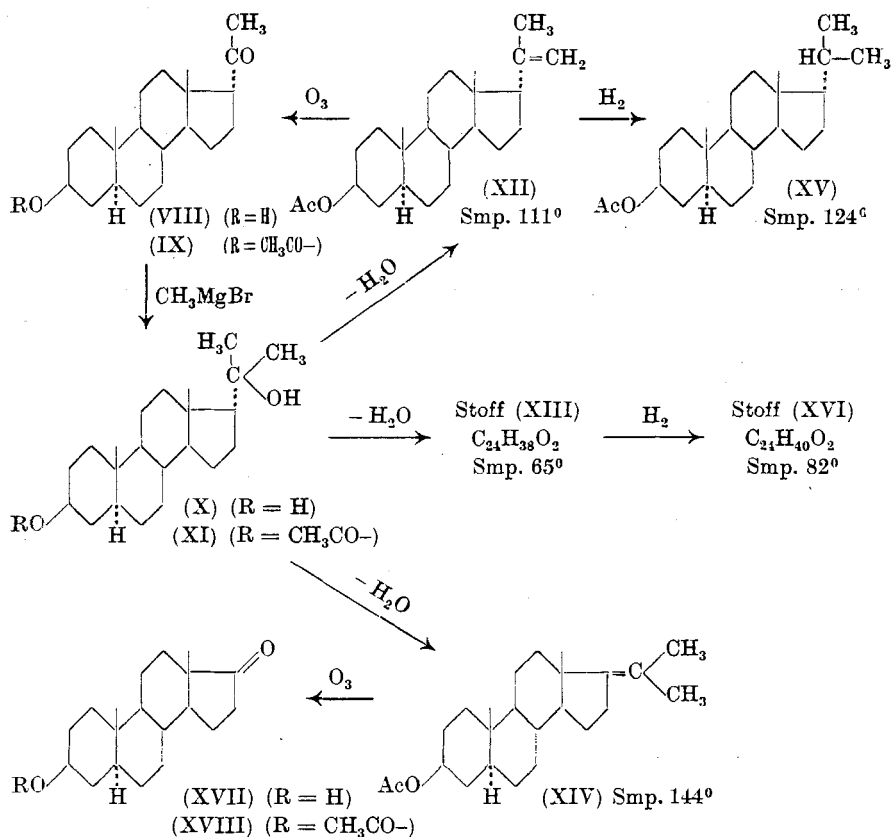
Wir versuchten aus obigen Gründen zunächst den Abbau des Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (VIII) nachzuarbeiten. Durch Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid und anschließende Acetylierung konnten das Dimethyl-carbinol (X) und sein Acetat (XJ)

¹⁾ O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, K. Heyns, B. **68**, 1814 (1935).

²⁾ A. Butenandt, H. Cobler, Z. physiol. Ch. **234**, 218 (1935).

³⁾ A. Butenandt, G. Müller, B. **71**, 191 (1938).

leicht in ausgezeichneter Ausbeute erhalten werden. Beim Ver-
kochen von (XI) mit Eisessig trat auch Wasserabspaltung ein, doch
entstand ein Gemisch, aus dem sich durch direkte Krystallisation
als Hauptprodukt nicht das bei 144° schmelzende (XIV), sondern
ein bei 111° schmelzendes Isomeres abschied, das mit dem einen von
Butenandt und *Cobler* erhaltenen Nebenprodukt identisch sein dürfte
und dem, wie unten erwähnt, die Formel (XII) zukommt. Die



chromatographische Trennung der Mutterlaugen gab noch eine kleine
Menge von diesem Stoff, sodass seine Ausbeute total ca. 85 % betrug,
daneben wurden noch etwa 10 % eines Isomeren (XIII) vom Smp. 65°
gewonnen, das wahrscheinlich mit dem zweiten von *Butenandt* und
Cobler beschriebenen Nebenprodukt identisch ist. Nur in Spuren
konnten Krystalle vom Smp. 144° isoliert werden, die möglicherweise
den gesuchten Stoff (XIV) darstellen. Durch Sublimation im Hoch-
vakuum liess sich (XI) überhaupt nicht dehydratisieren, sondern
ging bei 145° Badtemperatur völlig unzersetzt über. Eine teilweise
Wasserabspaltung liess sich durch mehrmaliges Destillieren bei 12 mm

und 210° Badtemperatur erreichen, obgleich auch hierbei die Hauptmenge unzersetzt blieb. Nach Abtrennung des unveränderten Ausgangsmaterials wurde nur das Isomere (XII) vom Smp. 111° erhalten.

Da es uns also aus bisher unabgeklärten Gründen nicht gelang, das Ergebnis von *Butenandt* und *Cobler* zu reproduzieren¹⁾, versuchten wir andere Methoden zur Wasserabspaltung, die aber in keinem Fall reines (XIV) lieferten. Hingegen konnten die zwei anderen Isomeren leicht in reiner Form gewonnen werden. Das Isomere (XII) vom Smp. 111° entstand praktisch einheitlich beim Kochen von (XI) mit Pyridin und Phosphoroxychlorid, während durch zweistündiges Schütteln mit Phosphorpentoxyd in Benzol fast ausschliesslich der Stoff (XIII) vom Smp. 65° erhalten wurde, der auch beim Stehen mit Ameisensäure als Hauptprodukt, nur weniger rein, gebildet wird.

Die Konstitution von (XII) wurde durch Ozonisierung bewiesen, wobei Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (IX) entstand. Dagegen konnte die Struktur des Isomeren (XIII) vom Smp. 65° nicht aufgeklärt werden. Möglicherweise ist es aus (XI) durch Umlagerung entstanden. Die Hydrierung von (XII) und (XIII) führt zu zwei verschiedenen Produkten, und zwar wird aus (XII) ein bei 124° schmelzendes 20-Methyl-allo-pregnanol-(3 β)-acetat (XV) erhalten, während (XIII) ein isomeres, bei 82° schmelzendes Dihydroprodukt liefert. Die Ozonisierung von (XIII) gab neben wenig amorphen sauren Anteilen zur Hauptsache (75 %) Neutralstoffe, aus denen sich durch direkte Krystallisation eine bei 186° schmelzende Verbindung abtrennen liess, die mit Semicarbazid nicht reagiert und deren Analysenwerte zwischen den für die Formeln $C_{24}H_{38}O_4$ und $C_{24}H_{40}O_5$ berechneten liegen. Bei der chromatographischen Reinigung dieses Stoffes und seiner Mutterlaugen über Aluminiumoxyd wurde er nicht mehr isoliert, dafür wurden zwei neue Stoffe erhalten, die möglicherweise erst durch Einwirkung von Aluminiumoxyd entstanden sind und deren Analysenwerte annähernd auf die Formel $C_{24}H_{38}O_4$ stimmen.

Versuche mit Sulfomonopersäure.

Der Abbau von 20-Keto-pregnanderivaten (XIX) mit Sulfomonopersäure nach *Baeyer* und *Villiger*²⁾ ist besonders von *Marker* und Mitarbeitern³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾ beschrieben worden. Es sollen dabei neben

¹⁾ Möglicherweise wird der Verlauf der Wasserabspaltung mit Eisessig von kleinen Mengen unbekannter Katalysatoren beeinflusst.

²⁾ A. v. Baeyer, V. Villiger, B. 32, 3625 (1899).

³⁾ R. E. Marker, E. Rohrmann, H. M. Crooks, E. L. Wittle, E. M. Jones, D. L. Turner, Am. Soc. 62, 525 (1940).

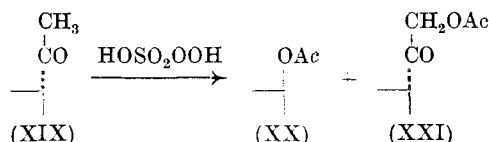
⁴⁾ R. E. Marker, E. Rohrmann, E. L. Wittle, H. M. Crooks, Jr., E. M. Jones, Am. Soc. 62, 650 (1940).

⁵⁾ R. E. Marker, Am. Soc. 62, 2543 (1940).

⁶⁾ R. E. Marker, Am. Soc. 62, 2621 (1940).

⁷⁾ R. E. Marker, D. L. Turner, Am. Soc. 62, 3003 (1940).

21-Acetoxy-20-keto-pregnan-derivaten (XXI) auch die 17-Acetoxy-ätiolanderivate (XX) entstehen.



Wir prüften die Methode am Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat(IX), erhielten aber so geringe Ausbeuten, dass von der Übertragung der Reaktion auf (XXXV) abgesehen wurde. Ausserdem war zu befürchten, dass die lange Einwirkung des sehr stark sauren Reagens auf die 12-ständige Acetoxygruppe das Material anderweitig verändern würde. Ferner versuchten wir am Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat(IX), ob die von Böeseken¹⁾ beschriebene Peressigsäure imstande ist, in ähnlicher Weise oxydierend einzuwirken, konnten aber keine Bedingungen finden, unter denen die Oxydation in der gewünschten Richtung verlief.

Einwirkung von Brom auf das Silbersalz der Ätiosäure.

Weiter versuchten wir, die von Hundsdiecker²⁾ empfohlene Methode, die es ermöglicht, in Carbonsäuren durch Umsetzung ihrer Silbersalze mit Brom die Carboxylgruppe gegen Brom zu ersetzen, auf Ätiosäuren der Sterinreihe anzuwenden. Prelog und Seiwert³⁾, sowie Ziegler und Mitarbeiter⁴⁾ hatten diese Methode mit Erfolg auf Verbindungen mit sekundär gebundenem Carboxyl ausgedehnt.

Einen Modellversuch führten wir mit dem Silbersalz der 3 β -Acetoxy-ätiolallocholansäure⁵⁾ durch, das sich aus der Säure leicht gewinnen liess. Die Umsetzung mit Brom erfolgte nach Lüttringhaus und Schade⁶⁾ in Tetrachlorkohlenstoff. Trotz sorgfältiger Einhaltung der dort angegebenen Bedingungen erhielten wir jedoch fast 95% der Ätiosäure zurück. Neutrale Anteile entstanden nur in Spuren, sodass auch auf diese Abbau-methode verzichtet wurde.

Abbau der 17,21-Dibrom-pregnanone-(20).

Marker und Mitarbeiter⁷⁾⁸⁾ zeigten, dass sich Pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (XXII) durch Bromierung in das 17-Brom-keton (XXIII), sowie in das 17,21-Dibrom-keton (XXIV) überführen lässt. Analog reagiert auch Allo-pregnanon-(20)⁹⁾.

¹⁾ J. Böeseken, A. Kremer, R. **50**, 827 (1931); **52**, 874 (1933); **55**, 786 (1936).

²⁾ C. Hundsdiecker, H. Hundsdiecker, E. Vogt, D.R.P. 695062 (1935); C. **1937**, I. 2258; H. Hundsdiecker, C. Hundsdiecker, B. **75**, 291 (1942).

³⁾ V. Prelog, R. Seiwert, B. **74**, 1769 (1941).

⁴⁾ K. Ziegler, G. Schenk, E. W. Krockow, Naturwiss. **29**, 390 (1941).

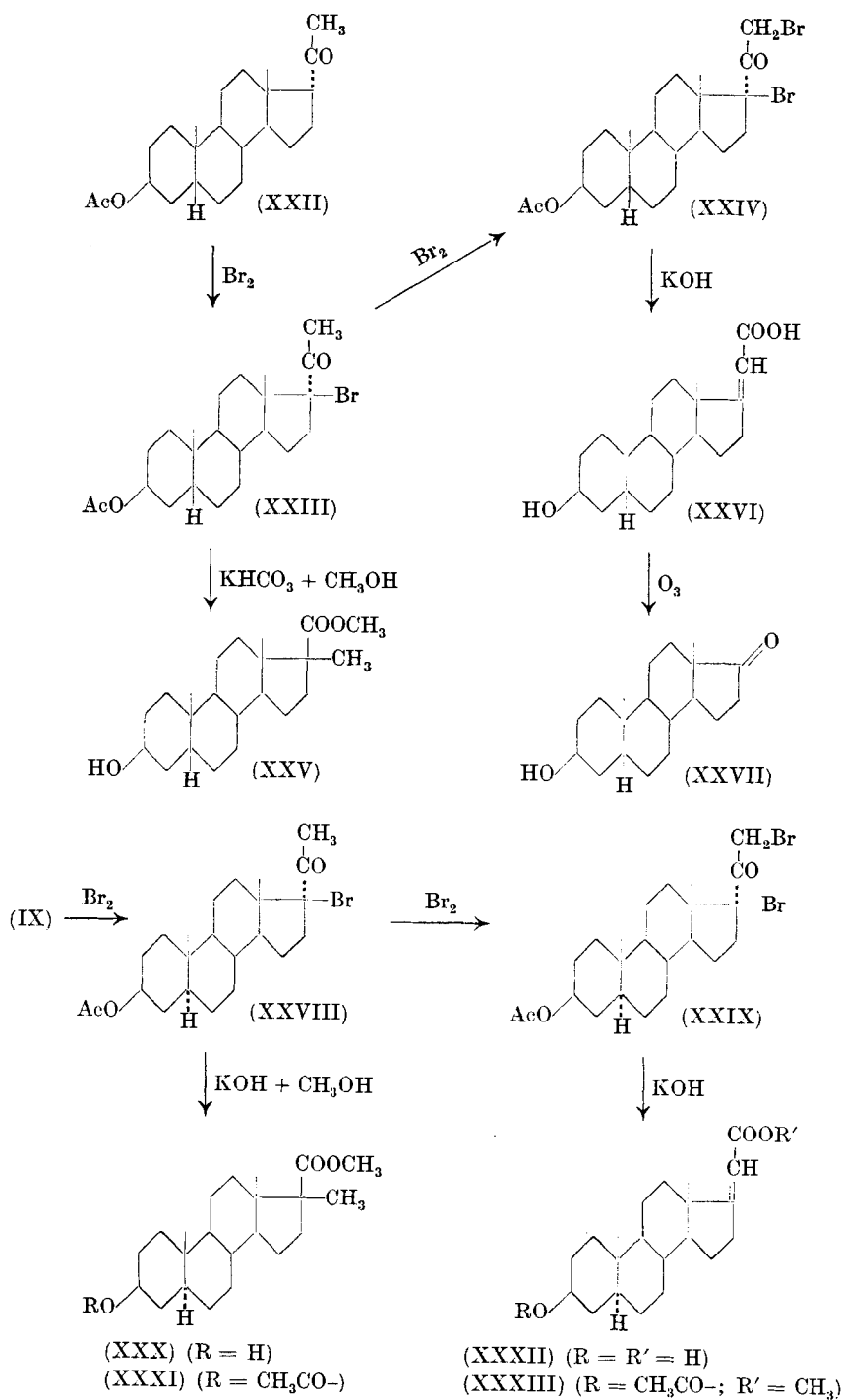
⁵⁾ O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, K. Heyns, B. **68**, 1814 (1935); M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937).

⁶⁾ A. Lüttringhaus, D. Schade, B. **74**, 1565 (1941).

⁷⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks, Jr., R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 210 (1942).

⁸⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks, Jr., R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 213 (1942).

⁹⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks, Jr., R. B. Wagner, A. C. Shabica, E. M. Jones, E. L. Wittbecker, Am. Soc. **64**, 822 (1942).



Durch Kochen mit Kaliumhydrogencarbonat in Methanol wird das Monobromderivat (XXIII) unter Umlagerung in den schwer verseifbaren 17-Methyl-(3 β)-oxy-ätio-cholansäure-methylester (XXV) übergeführt¹⁾. Das 17,21-Dibrom-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (XXIV) dagegen wird durch Kochen mit alkoholischer Lauge in die 3 β -Oxy-pregnen-(17)-säure (XXVI) umgewandelt²⁾, deren Acetat durch Oxydation mit Chromsäure oder Ozon und anschliessende Verseifung das bekannte Ätio-cholanol-(3 β)-on-(17) (XXVII)³⁾ lieferte. In ähnlicher Weise liessen sich auch Allo-pregnanon-(20) sowie Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) zum Androstanon-(17)⁴⁾ bzw. Androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17)⁵⁾ abbauen. Umlagerungen entsprechend derjenigen von (XXIII) in (XXV) sind früher bereits von *Aston* und *Greenburg*⁶⁾ beobachtet worden, während die Überführung von Dibromketonen in ungesättigte Säuren entsprechend (XXIV) in (XXVI) zuerst von *Faworski*⁷⁾ beschrieben wurde.

Die Reaktionsfolge haben wir zunächst am Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (IX) nachgeprüft. Das rohe Bromierungsprodukt, das offenbar ein Gemisch darstellte und wahrscheinlich das Monobromketon (XXVIII) und das Dibromketon (XXIX) enthielt, wurde mit alkoholischer Lauge gekocht und lieferte dabei neutrale und saure Produkte. Aus den ersteren wurde nach Acetylierung ein bei 200° schmelzendes gesättigtes Acetat erhalten, dessen Analyse annähernd auf die Formel C₂₄H₃₈O₄ stimmt, so dass vermutlich der Methylester (XXXI) vorliegt. Die sauren Anteile, die anscheinend (XXXII) enthielten, wurden methyliert und acetyliert und der rohe Acetyl-methylester (XXXIII) mit Ozon abgebaut. Nach Verseifung liess sich krystallisiertes Androstanol-(3 β)-on-(17) (XVII) gewinnen. Die Ausbeute betrug allerdings nur etwa 7% vom eingesetzten (IX).

Trotz der schlechten Ausbeute im Modellversuch wurde nun auch ein Abbau mit Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20) (XXXIV)⁸⁾ durchgeführt. Durch Bromierung des Diacetats (XXXV)⁸⁾ mit 3 Mol Brom wurde ein Gemisch erhalten, das voraussichtlich das Monobromketon (XXXVII) und das Dibromketon (XXXVI) enthielt.

¹⁾ R. E. Marker, R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 216 (1942).

²⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks, Jr., R. B. Wagner, Am. Soc. **64**, 817 (1942).

³⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brünger, E. Eichenberger, Helv. **17**, 1395 (1934); T. Reichstein, A. Lardon, Helv. **24**, 955 (1941).

⁴⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks, Jr., R. B. Wagner, A. C. Shabica, E. M. Jones, E. L. Wittbecker, Am. Soc. **64**, 822 (1942).

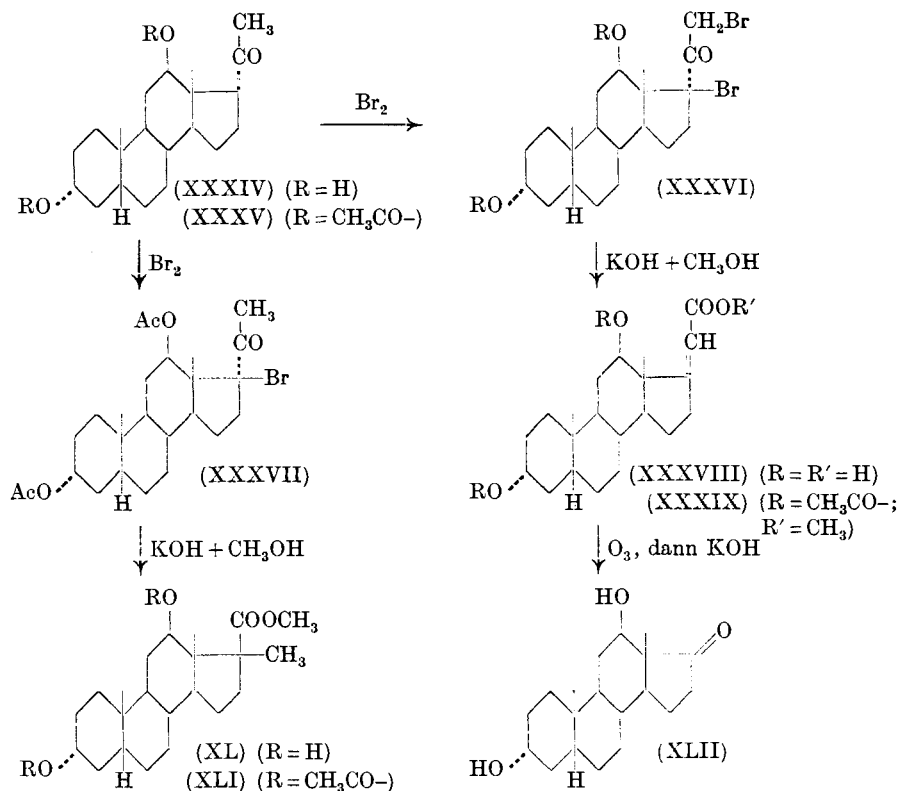
⁵⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks, Jr., E. M. Jones, A. C. Shabica, Am. Soc. **64**, 1276 (1942).

⁶⁾ J. G. Aston, R. B. Greenburg, Am. Soc. **62**, 2590 (1940); vergl. auch die analoge Überführung von Chlorcyclohexanon in Cyclopentancarbonsäure, A. Faworski, W. Boskowski, ж. **46**, 1097 (1914); C. **1915**, I. 984.

⁷⁾ A. Faworski, A. Wanscheidt, ж. **44**, 1339 (1912); C. **1913**, I. 1004; vgl. auch A. Faworski, J. pr. [2] **88**, 641 (1914).

⁸⁾ W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

Durch Kochen dieses Gemisches mit methylalkoholischer Kalilauge entstanden wieder neutrale und saure Produkte. Die neutralen Anteile lieferten nach Acetylierung Krystalle vom Smp. 163°, deren Analysenwerte mit der Formel (XL) ($C_{26}H_{40}O_6$) in Einklang stehen.



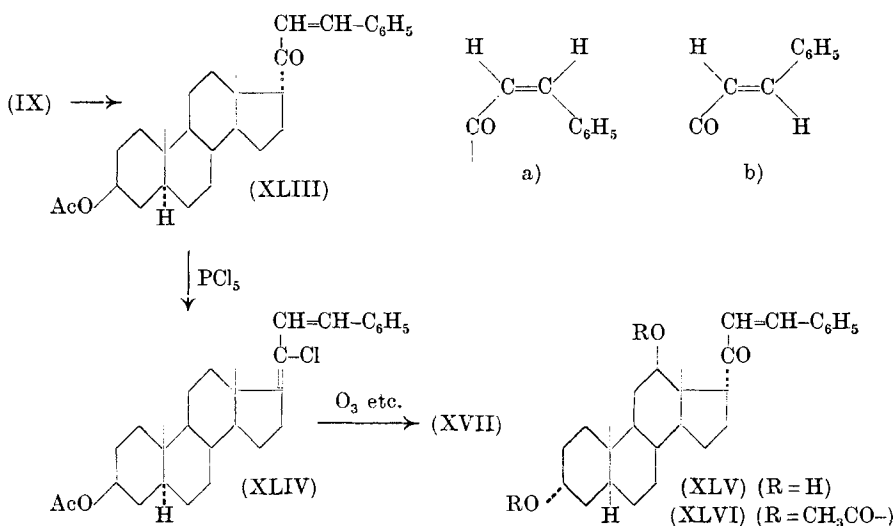
Die sauren Anteile, rohes (XXXVIII), wurden methyliert und acetyliert und das Rohprodukt (XXXIX) mit Ozon abgebaut. Nach alkalischer Verseifung, wobei offenbar auch gesättigte Säuren entfernt werden, wurden die neutralen Anteile (rohes XLII) acetyliert. Durch Chromatographie liess sich daraus reines 3 α ,12 β -Diacetoxy- Δ^4 -cholestanon-(17) (VII) isolieren, das nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem früher beschriebenen Präparat¹⁾ identisch war. Aus 807 mg (XXXIV) wurden 25 mg (VII) erhalten.

Abbau über die Enolchloride der 21-Benzal-pregnanone-(20).

Da die Ausbeuten der obigen Methode nicht befriedigten, prüften wir einen neuen Weg, ausgehend von 21-Benzal- Δ^4 -pregnanol-(3 β)-

¹⁾ H. Reich, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 2102 (1943).

on-(20)-acetat (XLIII)¹⁾, das sich durch alkalische Kondensation von Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (VIII) oder seinem Acetat (IX) mit Benzaldehyd und anschliessende Acetylierung leicht bereiten lässt.



Während *Marker* und *Wittle* nur ein solches Acetat vom Smp. 207° bis 209° beschrieben, erhielten wir ausser diesem noch ein zweites Isomeres vom Smp. 153°, das sogar meistens in überwiegender Menge entstand. Da es bei der Ozonisierung ebenso wie das höher schmelzende die bekannte 3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholansäure liefert, glauben wir, dass cis-trans-Isomerie entsprechend den Formeln a) und b) vorliegt²⁾. Durch zweistündiges Erwärmen von (XLIII) mit 1 Mol Phosphorpentachlorid in wenig Benzol entstand ein amorphes, chlorhaltiges Produkt, das wahrscheinlich das Enolchlorid (XLIV) enthielt und beim Abbau mit Ozon und anschliessender Verseifung Androstanol-(3 β)-on-(17) (XVII) in etwa 45% Ausbeute lieferte. Die Ausbeute war zwar stark von den Bedingungen bei der Chlorierung abhängig, doch schien die Methode an sich brauchbar. Leider versagte sie bei der Übertragung auf das 21-Benzal-pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-diacetat (XLVI). Dieser bereits von *Hoehn* und *Mason*³⁾ in amorphem Zustand bereitete Stoff konnte von uns in Krystallen vom Smp. 119° erhalten werden. Die Entstehung eines zweiten Isomeren wurde in diesem Falle nicht beobachtet. Durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid und Ozonisierung liess sich jedoch aus (XLVI) kein (VII) gewinnen.

¹⁾ R. E. Marker, E. L. Wittle, Am. Soc. 61, 1329 (1939).

²⁾ Isomerie an C_{17} ist natürlich auch möglich, wenn auch weniger wahrscheinlich.

³⁾ W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Fünf bekannte sowie eine neue Methode zum Abbau von Derivaten der Ätiocholsäure oder des Pregnanons-(20) zu Derivaten des Ätiocholanons-(17) wurden nachgeprüft, besonders im Hinblick darauf, ob sie zur Bereitung von Ätiocholan-diol-(3 α ,12 β)-on-(17) geeignet sind. Bisher liess sich der genannte Stoff lediglich mit Hilfe der Methode von *Marker* und Mitarbeitern¹⁾ aus Pregnandiol-(3 α ,12 β)-on-(20) gewinnen, doch war die Ausbeute unbefriedigend.

Experimenteller Teil.

Versuch zur Isolierung des Diphenyl-[3 α ,12 β -diacetoxy-ätio-cholanyl]-carbinols (IV) und Diphenyl-[3 α ,12 β -diacetoxy-ätio-cholenylen]-methens (V).

0,3 g Ätio-desoxycholsäure-methylester (II)²⁾ wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 4 cm³ absolutem Benzol gelöst und in die siedende, aus 0,26 g Magnesium und 1,5 g Brombenzol in absolutem Äther bereitete Lösung von Phenylmagnesiumbromid einlaufen gelassen. Nach Abdestillieren des Äthers wurden noch 3 cm³ absoluten Benzols zugesetzt und die Mischung 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die wie bei *Reichstein* und von *Arx*³⁾ durchgeführte Aufarbeitung lieferte nach der Verseifung 0,52 g rohes Carbinol (III), aus dem durch Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin (2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad) ebensoviel rohes Diacetat (IV) als hellgelbes Harz erhalten wurde. Das Produkt wurde über eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*)⁴⁾ chromatographisch getrennt; zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion 50 cm³ Lösungsmittel.

Die ersten mit Petroläther sowie Petroläther-Benzol-Gemischen bis zu einem Gehalt von 20% Benzol erhaltenen Eluate lieferten nur Diphenyl. Mit Petroläther-Benzol (1 : 1) wurden zwei Fraktionen erhalten (total ca. 40 mg), die aus Äther-Petroläther teilweise krystallisierten. Die Ausbeute an rohen Krystallen, die nach Reinigung bei 152–154° schmolzen, betrug 15 mg (vgl. weiter unten).

Die Hauptmenge des Diacetats (IV) (total 374 mg) wurde mit reinem Benzol sowie mit Benzol-Äther eluiert. Es stellte ein fast farbloses Harz dar, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Zur Wasserabspaltung wurden diese 374 mg mit 4 cm³ Eisessig 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung lieferte 360 mg rohes Äthylenderivat (V), das über 11 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt wurde. Zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion 40 cm³ Lösungsmittel.

Die ersten mit Petroläther-Benzol (bis zu einem Gehalt von 25% Benzol) eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Methanol wenig Krystalle (Blättchen und Nadeln), die bei ca. 115–120° schmolzen, deren Menge für eine völlige Reinigung aber nicht ausreichte. Einige weitere mit Petroläther-Benzol (7 : 3 und 6 : 4) abgelöste Fraktionen blieben amorph. Mit Petroläther-Benzol (1 : 1) wurden wieder 20 mg rohe Krystalle erhalten, die nach der Reinigung bei 152–153° schmolzen und mit dem oben erwähnten Produkt der ersten Chromatographie (vor der Verkochung mit Eisessig) identisch waren (vgl. weiter unten).

Die weiteren mit absolutem Benzol und Äther eluierten Anteile blieben amorph. Das gesuchte Äthylenderivat (V) konnte nicht in Krystallen erhalten werden.

¹⁾ *R. E. Marker, H. M. Crooks, Jr., R. B. Wagner, Am. Soc.* **64**, 817 (1942).

²⁾ *H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc.* **60**, 2824 (1938); **61**, 1614 (1939).

³⁾ *T. Reichstein, E. von Arx, Helv.* **23**, 747 (1940).

⁴⁾ Im folgenden abgekürzt zu *M.-B.*

Nebenprodukt (VI) (?). Die aus beiden Chromatographien mit Benzol-Petroläther (1 : 1) eluierten Krystalle schmolzen nach erneutem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 152—153°. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,784 mg Subst. gaben 10,319 mg CO₂ und 2,804 mg H₂O
 $C_{30}H_{40}O_3$ (480,62) Ber. C 75,00 H 8,33%
 Gef. „ 74,42 „ 8,29%

20-Methyl-*allo*-pregnandiol-(3 β , 20)-monoacetat-(3) (XI)¹.

0,45 g mit wenig Jod aktivierte Magnesiumspäne wurden mit 20 cm³ absolutem Äther bedeckt und hierauf so viel Methylbromid (das eine Waschflasche mit konz. H₂SO₄ passierte) eingeletet, bis das Magnesium fast völlig gelöst war. Nach kurzem Kochen wurde die Lösung von 408 mg *Allo*-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (IX)² in 28 cm³ absolutem Benzol zulaufen gelassen, der Äther unter Feuchtigkeitsausschluss abdestilliert und die Benzollösung noch 3½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Zum Zerlegen dienten 500 cm³ Äther und konz. wässrige Ammoniumchloridlösung. Das wie üblich isolierte rohe Neutralprodukt wurde in 5 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 2,5 cm³ Essigsäureanhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden durch Umkrystallisieren aus Äther 350 mg farblose Nadeln erhalten, die sich bei 185—190° in sechseckige Tafeln umwandeln und bei 200—202° schmolzen. Die Mutterlauge (113 mg) gab noch tiefer schmelzende Krystalle. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,766 mg Subst. gaben 10,566 mg CO₂ und 3,624 mg H₂O
 $C_{24}H_{40}O_3$ (376,56) Ber. C 76,55 H 10,70%
 Gef. „ 76,57 „ 10,77%

Wasserabspaltung mit Eisessig.

0,2 g 20-Methyl-*allo*-pregnandiol-(3 β , 20)-monoacetat-(3) (XI) wurden mit 4 cm³ reinstem Eisessig 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Soda-lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Nach Zusatz von Methanol krystallisierten 140 mg flache Nadeln vom Smp. 111—114°. Die Untersuchung dieses Isomeren (XII) wird weiter unten beschrieben.

Die verbleibende Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand (60 mg) über 2 g Aluminiumoxyd (*M.-B.*) chromatographisch getrennt. Zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion 5 cm³ tiefsiedender Petroläther, der in 12 Fraktionen das gesamte Material eluierte.

Die zweite Fraktion lieferte aus Methanol bei -10° 8 mg farblose Blättchen vom Smp. 62—66°. (Die Untersuchung dieses Isomeren (XIII) vgl. weiter unten.) Auch die dritte Fraktion gab noch etwas (XIII), das aber bereits höher schmelzende Anteile enthielt. Die Fraktionen 4—12 lieferten Gemische, die sich durch fraktionierte Krystallisation aus Äther-Methanol weitgehend trennen liessen. Neben den flachen Nadeln von (XII) vom Smp. ca. 111° wurden wenig kompakte Rhomboeder erhalten, die unscharf bis etwa 144° schmolzen und voraussichtlich das Isomere (XIV) darstellen, deren Menge aber für eine völlige Reinigung nicht ausreichte. Total wurden erhalten: etwa 85% (XII) vom Smp. 111—114°, etwa 11% (XIII) vom Smp. 62—66°, sowie Spuren von (XIV).

Thermische Wasserabspaltung.

Da 20-Methyl-*allo*-pregnan-diol-(3 β , 20)-monoacetat-(3) (XI) bei 150° Badtemperatur im Hochvakuum völlig unersetzt destillierte, wurden 160 mg davon im leicht verengten Glasrohr bei 11 mm Druck und 210° Metallbadtemperatur destilliert. Das Destillat

¹) Vgl. A. Butenandt, H. Cobler, Z. physiol. Ch. **234**, 218 (1935).

²) A. Butenandt, L. Mamoli, B. **67**, 1897 (1934).

lieferte beim Umkrystallisieren aus Äther eine reichliche Menge unverändertes Ausgangsmaterial, das einer erneuten Destillation unterworfen wurde. Dies wurde noch ein drittes Mal wiederholt. Aus den vereinigten ätherischen Mutterlaugen wurde durch Einengen noch weiteres Ausgangsmaterial abgetrennt und der verbleibende Rest (32 mg) über 1 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Ausser wenig weiterem Ausgangsmaterial liessen sich dabei 25 mg des Isomeren (XII) vom Smp. 110—112° isolieren. Andere Stoffe wurden nicht gefunden.

Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid und Pyridin.

20-Methyl-*allo*-pregnen-(20)-ol-(3 β)-acetat (XII).

0,1 g 20-Methyl-*allo*-pregnandiol-(3 β ,20)-monoacetat-(3) (XI) wurden mit 3 cm³ absolutem Pyridin und 0,1 cm³ frisch destilliertem Phosphoroxychlorid 30 Minuten leicht gekocht (Ölbadtemp. 130°). Nach dem Erkalten wurde mit verdünnter Salzsäure und Eis vermischt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Äther-Methanol krystallisierten 90 mg farblose Blättchen vom Smp. 111 bis 114°. Auch durch chromatographische Reinigung wurde der Schmelzpunkt nicht schärfer. Zur Analyse und Drehung wurde im Hochvakuum bei 85° getrocknet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = 0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,288$ in Aceton).

12,872 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = 0,00^\circ \pm 0,02^\circ$

3,010 mg Subst. gaben 8,858 mg CO₂ und 2,902 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₂ (358,54) Ber. C 80,39 H 10,68%

Gef. „ 80,26 „ 10,79%

Das durch alkalische Verseifung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther erhaltene freie Methyl-*allo*-pregnen-(20)-ol-(3 β) wandelt sich beim Erwärmen bei 130—140° in Nadeln um, die bei 165° schmelzen.

Abbau mit Ozon. 43 mg 20-Methyl-*allo*-pregnen-(20)-ol-(3 β)-acetat (XII) vom Smp. 111—114° wurden in 5 cm³ Chloroform gelöst und in die Lösung bei -10° während 7 Minuten ein 4-proz. Ozonstrom (100 cm³ pro Minute) eingeleitet. Dann wurde etwas Eisessig zugesetzt, das Chloroform im Vakuum entfernt und der Rückstand nach Zusatz von etwas Zinkstaub unter Schütteln erwärmt, bis Kaliumjodidstärkepapier nicht mehr gebläut wurde. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das so erhaltene Produkt wurde in üblicher Weise mit *Girard's* Reagens T¹) getrennt, wobei die Hauptmenge (30 mg) als Ketofraktion erhalten wurde. Kurzes Kochen derselben mit methylalkoholischer Kalilauge lieferte ein Neutralprodukt, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther bei 190—195° schmolz. Die Mischprobe mit *Allo*-pregnanol-(3 β)-on-(20) (VIII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Durch Acetylierung wurde daraus noch das Acetat bereitet, das sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als mit (IX) identisch erwies.

20-Methyl-*allo*-pregnanol-(3 β)-acetat (XV).

50 mg 20-Methyl-*allo*-pregnen-(20)-ol-(3 β)-acetat (XII) vom Smp. 111—114° wurden in 3 cm³ Eisessig in Gegenwart von 11 mg Platinoxid hydriert. Nach 10 Minuten und einer Aufnahme von 5,3 cm³ (Ber. 5,5 cm³) war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach üblicher Aufarbeitung krystallisierte das Hydrierungsprodukt aus Äther-Methanol in farblosen Blättchen vom Smp. 124—125°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,485 mg Subst. gaben 10,230 mg CO₂ und 3,526 mg H₂O

C₂₄H₄₀O₂ (360,56) Ber. C 79,94 H 11,18%

Gef. „ 80,11 „ 11,32%

¹) A. Girard, G. Sandulesco, *Helv.* **19**, 1095 (1936).

Wasserabspaltung mit Phosphorpentoxyd. Isomeres (XIII).

88 mg 20-Methyl-*allo*-pregnandiol-(3 β ,20)-monoacetat-(3) (XI) wurden in 2 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 80 mg Phosphorpentoxyd versetzt und 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss geschüttelt, wobei das Pentoxyd ein bräunliches, schlammiges Aussehen annahm. Hierauf wurde mit Wasser und Äther geschüttelt und die Benzol-Äther-Lösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Äther-Methanol bei -10° wurden 75 mg Krystalle vom Smp. 62 bis 65° erhalten, der durch nochmaliges Umkrystallisieren auf 65—67° stieg. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = -57,2^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,484$ in Aceton).

14,834 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,84^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 45° getrocknet.

3,607 mg Subst. gaben 10,599 mg CO₂ und 3,499 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₈ O ₂ (358,54)	Ber. C 80,39	H 10,68%
	Gef. „ 80,19	„ 10,85%

Die Substanz gibt in wenig Chloroform gelöst auf Zusatz von Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung.

Freie Oxy-Verbindung. 50 mg Acetat (XIII) vom Smp. 65—67° wurden mit 2,5 cm³ 4-proz. methylalkoholischer Kalilauge 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden farblose Nadeln erhalten, die nach einer Umwandlung gegen 140° bei 144—145° schmolzen. Durch Acetylierung lieferten sie das Acetat (XIII) vom Smp. 65—67° zurück.

Abbau des Acetats (XIII) mit Ozon. In die auf -10° abgekühlte Lösung von 280 mg Acetat (XIII) vom Smp. 65—67° in Chloroform wurde während 20 Minuten ein 4-proz. Ozonstrom von 100 cm³ pro Minute eingeleitet. Dann wurden 2 cm³ Eisessig zugegeben, das Chloroform im Vakuum entfernt, die verbleibende Eisessiglösung mit Zinkstaub versetzt und 15 Minuten unter Umschütteln auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Aufnehmen mit Äther wurde mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus den Sodaauszügen liessen sich nur 60 mg amorphe, saure Produkte isolieren, die vernachlässigt wurden. Der Eindampfrückstand der neutralen Ätherlösung wog 231 mg und gab beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 40 mg Krystalle, die roh bei 162—178° schmolzen. Mehrfaches Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte eine Spitzenfraktion vom Smp. 186—188° (feine Nadeln), die zur Analyse im Hochvakuum bei 75° getrocknet wurde.

3,712 mg Subst. gaben 9,724 mg CO₂ und 3,200 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₈ O ₄ (390,54)	Ber. C 73,81	H 9,81%
C ₂₄ H ₄₀ O ₅ (408,56)	Ber. „ 70,55	„ 9,87%
	Gef. „ 71,49	„ 9,65%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +22,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,687$ in Dioxan).

6,873 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,145^\circ \pm 0,02^\circ$.

Die rohen Krystalle reduzierten alkalische Silberdiamminlösung nicht und wurden nach 2-stündigem Kochen mit methanolischer Semicarbazid-Lösung unverändert zurück-erhalten.

25 mg der rohen Krystalle vom Smp. 162—178° wurden hierauf über 0,75 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Aus den mit Benzol-Petroläther (1:1) eluierbaren Anteilen wurde eine Substanz isoliert, die aus Äther-Petroläther in hexagonalen Tafeln vom Smp. 156—161° krystallisierte. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,288 mg Subst. gaben 8,938 mg CO₂ und 2,858 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₈ O ₄ (390,54)	Ber. C 73,81	H 9,81%
	Gef. „ 73,29	„ 9,61%

Die mit Benzol-Petroläther von steigendem Benzolgehalt sowie mit reinem Benzol eluierten Anteile lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther rhombische Nadeln vom Smp. 202—205°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,506 mg Subst. gaben 9,434 mg CO₂ und 3,012 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₄ (390,54) Ber. C 73,81 H 9,81%

Gef. „ 73,43 „ 9,61%

Kleine Mengen derselben zwei Substanzen, die möglicherweise erst durch die Einwirkung des Al₂O₃ entstanden sind, wurden auch bei der Chromatographie der Mutterlaugen der Rohkrystalle isoliert.

Hydrierung des Monoacetats (XIII).

23 mg Monoacetat (XIII) vom Smp. 65—67° wurden mit Platinoxid in Eisessig hydriert. Die für ein Mol berechnete Gasmenge war nach 30 Minuten aufgenommen, worauf die Absorption beendet war. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Methanol lieferte 6eckige Prismen, die bei 81—84° schmolzen. Die Substanz gab, in wenig Chloroform gelöst, auf Zusatz von Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,614 mg Subst. gaben 10,575 mg CO₂ und 3,602 mg H₂O

C₂₄H₄₀O₂ (360,56) Ber. C 79,94 H 11,18%

Gef. „ 79,86 „ 11,15%

Silbersalz der 3β-Acetoxy-ätio-*allo*-cholansäure.

150 mg 3β-Acetoxy-ätio-*allo*-cholansäure¹⁾ vom Smp. 245—250° wurden in 2,5 cm³ Methanol suspendiert und mit 0,41 cm³ (= 1,1 Mol) frisch eingestellter wässriger 2-n. Ammoniak-Lösung versetzt, wobei vollständige Lösung eintrat. Dann wurden unter Schütteln 11 cm³ 0,1-n. Silbernitrat-Lösung (3 Mol) zulaufen gelassen, wobei das Silbersalz ausfiel. Es wurde nach kurzem Stehen bei 0° abgenutscht, mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und unter Lichtausschluss im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet.

Bromierung. Das Silbersalz wurde fein gepulvert und nochmals 2 Stunden im Hochvakuum bei 70° über Phosphorpentoxid getrocknet, hierauf in 2 cm³ Tetrachlorkohlenstoff (zweimal über P₂O₅ destilliert) suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluss und Umschwenken innert 10 Minuten mit der Lösung von 0,02 cm³ trockenem Brom (2 Mol) in 0,5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Dann wurde noch 30 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt und anschliessend 15 Minuten bis zum beginnenden Sieden erwärmt. Das Brom wurde dabei nicht völlig verbraucht, und es trat auch keine CO₂-Entwicklung ein. Hierauf wurde dekantiert, der Niederschlag 4mal mit Tetrachlorkohlenstoff ausgekocht und die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in viel Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure gewaschen und hierauf durch oftmaliges Ausschütteln mit Sodalösung (es fällt dabei ein schwer lösliches Natriumsalz aus) in neutrale und saure Anteile getrennt. Die neutrale, mit Wasser gewaschene Ätherlösung hinterliess nach dem Trocknen und Eindampfen nur 18 mg Rückstand, der im Hochvakuum destilliert wurde. Die bei 80—100° Badtemperatur übergehenden Anteile krystallisierten aus Äther-Petroläther in Nadeln vom Smp. 117—119°. Die Ausbeute betrug nur 2 mg, sodass von einer weiteren Untersuchung abgesehen werden musste. Aus den Soda-Auszügen wurden durch Ansäuern und Ausschütteln mit Äther 122 mg 3β-Acetoxy-ätio-*allo*-cholansäure vom Smp. 250—252° erhalten.

Abbau von *Allo*-pregnanol-(3β)-on-(20) nach Marker und Mitarbeitern²⁾.

0,5 g *Allo*-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat (IX) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst, mit 2 Tropfen 30 proz. HBr-Eisessig-Lösung versetzt und hierauf allmählich 3,1 cm³ molare Brom-Eisessig-Lösung (= 2,2 Mol Br₂) zugetropft. Etwa die Hälfte konnte so zugegeben werden, dass die Zugabe mit der Entfärbung Schritt hielt; für die Aufnahme des zweiten

¹⁾ O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, K. Heyns, B. 68, 1814 (1935).

²⁾ R. E. Marker, H. M. Crooks, Jr., R. B. Wagner, Am. Soc. 64, 817 (1942).

Mols musste langsam auf 40° erwärmt werden. Nach weiteren 15 Minuten wurde mit konz. Kaliumacetat-Lösung versetzt, bis Kongopapier nicht mehr gebläut wurde, im Vakuum stark eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung lieferte nach starkem Einengen und Zusatz von Petroläther 550 mg Krystalle, die nach teilweiser Umlagerung bei 140° unscharf bis 174° schmolzen. Auf eine Reinigung wurde verzichtet.

Die 550 mg Krystalle und 150 mg Mutterlaugen wurden vereinigt und das Gemisch (enthaltend wahrscheinlich die Bromketone (XXVIII) und (XXIX)) mit 70 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt und die Suspension dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Äther-Lösung hinterliess beim Eindampfen 154 mg Neutralteile. Die vereinigten Sodauszüge und Waschwässer lieferten nach Ansäuern und Ausschütteln mit Äther 287 mg saure Anteile.

17-Methyl-3 β -acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXXI).

Aus den 154 mg Neutralprodukt schieden sich nach längerem Stehen in wenig Äther farblose Nadeln ab, die bei 170—178° schmolzen. 20 mg dieser Krystalle (XXX) wurden mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das wie üblich isolierte Acetat krystallisierte aus Aceton-Äther in zu Drusen vereinigten Prismen vom Smp. 200—202°. Die Probe mit Tetranitromethan war negativ. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,108 mg Subst. gaben 8,470 mg CO₂ und 2,588 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₄ (390,54) Ber. C 73,75 H 9,81 %

C₂₄H₃₆O₄ (388,53) Ber. „ 74,19 „ 9,34 %

Gef. „ 74,38 „ 9,32 %

Obwohl die gefundenen Werte besser auf die wasserstoffärmere Formel passen, glauben wir, dass C₂₄H₃₈O₄ richtig ist.

Verarbeitung der sauren Anteile. Die 287 mg rohe Säuren lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 190 mg Krystalle, die zur Hauptsache bei 200—220° schmolzen, ein Rest verflüssigte sich erst bis 254°. Krystalle und Mutterlaugen wurden in 4 cm³ Methanol gelöst, bei 0° mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt und nach kurzem Stehen eingedampft. Das Gemisch der so erhaltenen Methylester wurde mit 2 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 315 mg Methylesteracetat. Sie wurden in 6 cm³ absolutem Chloroform gelöst und bei -10° während 27 Minuten ein 4-proz. Ozonstrom (100 cm³ pro Minute) eingeleitet. Nach Zusatz von 2 cm³ Eisessig wurde das Chloroform im Vakuum entfernt, die verbleibende Eisessiglösung mit Zinkstaub versetzt und 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand zur Verseifung 2 Stunden mit 3 cm³ 3-proz. methylalkoholischer Kalilauge gekocht. Die anschließende Aufarbeitung lieferte 163 mg rohe (gesättigte) Säuren, sowie Neutralstoffe, die sofort im Molekularkolben bei 0,01 mm und 110—160° Badtemperatur destilliert wurden. Es hinterblieb ein beträchtlicher Rückstand. Aus dem Destillat (ca. 50 mg) schieden sich beim Umkrystallisieren aus Äther 10 mg Androstanol-(3 β)-on-(17) vom Smp. 175° ab (Mischprobe). Die Mutterlauge lieferte noch etwas weniger reines Produkt. Ausbeute total 7,5%.

Abbau von Pregnandiol-(3 α ,12 β)-on-(20) nach der Methode von Marker und Mitarbeitern.

Ätio-cholandioli-(3 α ,12 β)-on-(17) (XLII) aus (XXXIV).

807 mg Pregnandiol-(3 α ,12 β)-on-(20)-diacetat (XXXV) vom Smp. 112° wurden in 13 cm³ Eisessig gelöst und analog wie (IX) bromiert, nur wurden insgesamt 3 Mol Brom

verwendet und nicht über 38° erwärmt. Die Aufarbeitung lieferte 1,26 g neutrale Bromketone (Gemisch von (XXXVI) und (XXXVII)), die nicht krystallisierten und sofort mit 40 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge eine Stunde unter Rückfluss gekocht wurden. Die Aufarbeitung lieferte 0,123 g Neutralteile sowie etwa 0,63 g Säuren.

17-Methyl-(3 α , 12 β)-diacetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XLI).

Die teilweise krystallisierten Neutralteile (123 mg) wurden acetyliert und das in üblicher Weise isolierte Acetat über 3,75 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die mit Petroläther-Benzol eluierten Anteile lieferten aus Äther-Petroläther Krystalle. Zur Reinigung wurde im Molekularkolben bei 0,04 mm und 170° Badtemperatur sublimiert und erneut aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Es resultierten 7,7 mg farblose Nadeln vom Smp. 163—165°, die mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung gaben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,684 mg Subst. gaben 9,370 mg CO₂ und 3,031 mg H₂O

C₂₆H₄₀O₆ (448,58) Ber. C 69,61 H 8,99%

Gef. „ 69,41 „ 9,21%

Verarbeitung der sauren Anteile. Die rohen Säuren wurden mit Diazomethan methyliert und das Gemisch der Methylester (638 mg) durch 3-stündiges Erwärmen mit 1,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 3 cm³ absolutem Pyridin auf dem siedenden Wasserbad acetyliert. Die Aufarbeitung lieferte 710 mg amorphes Acetat, das, wie oben beschrieben, ozonisiert wurde. Das nach reduktiver Spaltung mit Zinkstaub erhaltene rohe Ozonisierungsprodukt (680 mg) wurde eine Stunde mit 30 cm³ 3-proz. methylalkoholischer Kalilauge gekocht. Die Aufarbeitung lieferte hierauf 73 mg Neutralteile sowie 350 mg gesättigte, rohe Säuren. Die 73 mg Neutralteile krystallisierten nicht und wurden daher durch zweistündiges Erhitzen mit 0,5 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ absolutem Pyridin auf dem siedenden Wasserbad acetyliert. Die Aufarbeitung lieferte 98 mg rohes Diacetat, das über 3 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Petroläther sowie mit Petroläther-Benzol (4 : 1) eluierten Anteile blieben ölig. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen von 30% Benzolgehalt an sowie mit reinem Benzol erhaltenen 11 Fraktionen (zusammen 63 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 25 mg Ätio-cholandi-ol-(3 α , 12 β)-on-(17)-diacetat (VII) vom Smp. 156—160°. (Ausbeute maximal 8%). Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bildete das Material dicke Prismen vom Smp. 160—162° und zeigte die spez. Drehung $[\alpha]_D^{16} = +186,3^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,989 in Aceton)

9,887 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = +1,84^\circ \pm 0,02^\circ$.

Die Mischprobe mit dem genau gleich schmelzenden Präparat von Reich und Reichstein¹⁾ gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,564 mg Subst. gaben 9,239 mg CO₂ und 2,804 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,80%

Gef. „ 70,74 „ 8,78%

Isomere 21-Benzal-allo-pregnan-ol-(3 β)-on-(20)-acetate (XLIII) a) und b).

Eine Lösung von 1 g Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat (IX) in 50 cm³ absolutem Alkohol wurde mit 0,6 g frisch destilliertem Benzaldehyd (2 Mol) und hierauf langsam unter Umschwenken mit der Lösung von 0,5 g Natrium in 15 cm³ absolutem Alkohol versetzt und verschlossen 20 Stunden bei 20—30° stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser versetzt, der Alkohol im Vakuum entfernt und die Suspension mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen einen Rückstand,

¹⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. 26, 2102 (1943).

aus dem sich mit Aceton-Äther leicht Krystalle erhalten liessen, die aber unscharf bei 100—110° schmolzen. Daher wurde die ganze Menge zur Acetylierung in 8 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 3 cm³ Acetanhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Da der Rückstand nur schlecht schmelzende Krystalle lieferte, wurde die ganze Menge (1,25 g) chromatographisch über 30 g Aluminiumoxyd getrennt. Die ersten 22 mit Petroläther-Benzol sowie mit reinem Benzol eluierten Fraktionen lieferten beim Eindampfen total 950 mg Material, aus dem sich 480 mg Krystalle vom Smp. 149 bis 151° gewinnen liessen, sowie noch 250 mg tiefer schmelzende Krystalle. Die weiteren mit Benzol-Äther erhaltenen Fraktionen lieferten noch 252 mg Eindampfrückstand, aus dem 217 mg Krystalle vom Smp. 206—212° gewonnen wurden, die offenbar mit dem bekannten Isomeren¹⁾ identisch sind.

Tiefschmelzendes Isomeres. Das Produkt krystallisierte aus Äther-Petroläther meistens in gelbstichigen, hexagonalen Prismen vom Smp. 150—152°. Wird durch Zusatz von viel Petroläther rasch umkrystallisiert, so entstehen leicht sechseckige Blättchen, die nach einer Umwandlung bei 147° ebenfalls bei 150—152° schmelzen. Zur Analyse wurde im Molekularkolben bei 0,06 mm und 190° Badtemperatur sublimiert, aus Äther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,726 mg Subst. gaben 10,956 mg CO₂ und 2,985 mg H₂O
14,873 mg Subst., eine Stunde mit 1 cm³ 0,15-n. KOH in CH₃OH gekocht, verbrauchten 0,294 cm³ 0,1-n. KOH

C ₃₀ H ₄₀ O ₃ (448,62)	Ber. C 80,32	H 8,98%	Äquiv.-Gew. 448,6
	Gef. „ 80,24	„ 8,96%	„ 505,9

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +56,5^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,529$ in Dioxan)

15,299 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,865^\circ \pm 0,02^\circ$.

Hochschmelzendes Isomeres. Dieser Stoff krystallisierte aus Benzol-Äther in hexagonalen Blättchen vom Smp. 211—214°. Die Ausbeute an reinen Krystallen betrug 200 mg. Zur Acetylbestimmung wurde wie oben verfahren.

13,300 mg Subst. verbrauchten 0,267 cm³ 0,1-n. KOH

C₃₀H₄₀O₃ (448,02) Äquiv.-Gew. Ber. 448,6 Äquiv.-Gew. Gef. 498,1

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +75,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,325$ in Dioxan).

13,236 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1,00^\circ \pm 0,02^\circ$.

Androstanol-(3 β)-on-(17) (XVII) aus (XLIII).

Das Benzalderivat (XLIII) vom Smp. 211—214° blieb nach eintägigem Stehen in Pyridin und Thionylchlorid fast völlig unverändert. Auch nach zweistündigem Kochen mit Phosphortrichlorid und Pyridin wurden über 50% zurückerhalten. Eine Einwirkung liess sich, wie folgt, erzielen:

a) Aus Isomerem vom Smp. 150—152°. 100 mg 21-Benzal-allo-pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat vom Smp. 150—152°, 0,2 cm³ absolutes Benzol und 55 mg Phosphorpentachlorid wurden zunächst bis zur völligen Lösung geschüttelt und anschliessend noch zwei Stunden auf 50° erwärmt. Hierauf wurde mit Eis zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 106 mg öligen Rückstand, der in Petroläther leicht löslich war.

Dieses Produkt (rohes XLIV) wurde in 3 cm³ Chloroform gelöst und, wie in den obigen Beispielen beschrieben, mit Ozon behandelt und anschliessend mit Zinkstaub in Eisessig reduktiv gespalten. Die Aufarbeitung ergab 36 mg Säuren und 58 mg Neutrales.

¹⁾ R. E. Marker, E. L. Wittle, Am. Soc. 61, 1329 (1939).

Die alkalische Verseifung der Neutralteile lieferte 29 mg rohes Androstanol-(3 β)-on-(17) (XVII), das aus Äther krystallisierte und sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit authentischem Material als identisch erwies.

b) Aus Isomerem vom Smp. 211—214°. 50 mg der isomeren Benzalverbindung vom Smp. 211—214° wurden ganz analog behandelt, nur wurde die Mischung mit PCl_5 ganz kurz auf 50° erwärmt, da hierbei bereits starke Braunfärbung eintrat. Bei der Aufarbeitung wurden nur 3 mg Androstanol-(3 β)-on-(17) gewonnen.

21-Benzal-pregnan-diol-(3 α , 12 β)-on-(20)-diacetat (XLVI).

0,5 g Pregnandiol-(3 α , 12 β)-on-(20) vom Smp. 171—172° wurden in 12 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit 0,25 g frisch destilliertem Benzaldehyd und dann allmählich unter Umschwenken mit der Lösung von 0,3 g Natrium in 7 cm³ absolutem Alkohol versetzt und verschlossen 18 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte 710 mg Rohprodukt (XLV), das bei Zusatz von Äther fast vollständig krystallisierte. Die Krystalle schmolzen bei 213—215°. 0,7 g des Rohproduktes wurden zur Acetylierung mit 3 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 773 mg rohes Diacetat (XLVI). Nach grober chromatographischer Vorreinigung, wobei lediglich die Anteile, die sich von der Al_2O_3 -Säule mit Benzol-Äther (9 : 1) nicht ablösen liessen, entfernt wurden, liess sich das Produkt aus wenig Methanol bei -10° krystallisieren. Die leicht gelbstichigen feinen Nadeln schmolzen bei 119—121°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +200,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,254$ in Dioxan).

12,534 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +2,52^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,576 mg Subst. gaben 9,891 mg CO_2 und 2,577 mg H_2O

$\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_5$ (506,66) Ber. C 75,85 H 8,36%

Gef. „ 75,48 „ 8,06%

237 mg rohes Diacetat (XLVI) wurden, wie oben beschrieben, mit 112 mg PCl_5 in 0,4 cm³ Benzol geschüttelt, anschliessend allmählich auf 50° erwärmt und 30 Minuten auf dieser Temperatur gehalten. Die Aufarbeitung gab 263 mg chlorhaltiges Öl, das bei der Ozonisierung neben 85 mg sauren Anteilen 165 mg Neutrales lieferte. Letzteres gab bei der Trennung mit *Girard's* Reagens 46 mg Ketone, die nachacetyliert und hierauf chromatographiert wurden. Es liessen sich dabei nur wenige mg unscharf bei 175—184° schmelzende Krystalle isolieren, die bei der Mischprobe mit (VII) eine starke Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.