

95. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

68. Mitteilung¹⁾.

Pregnandiol-(3 α , 11 α)-on-(20) und Pregnandiol-(3 β , 11 α)-on-(20)

von J. von Euw, A. Lardon und T. Reichstein.

(28. III. 44.)

Für synthetische Versuche benötigten wir die Ketone (XIII), (XV), (XXV) und (XXXII), die wir auf zwei unabhängigen Wegen bereiteten, einerseits durch Abbau der zwei raumisomeren 3,11-Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (I) und (XIX)²⁾ nach *Barbier* und *Locquin*³⁾ 4), andererseits durch Umformungen von Pregnan-trion-(3,11,20) (IX) bzw. Pregnan-diol-(3 α , 12 β)-on-(20) (XX).

3 β , 11 α -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (I)²⁾ liefert beim Erhitzen mit Phenylmagnesiumbromid das amorphe Carbinol (IV), dessen ebenfalls amorphes Acetat (V) beim Verkochen mit Eisessig in das krystallisierte [3 β -Acetoxy-11 α -oxy-ätiocholanyl]-methyl-di-phenyläthylen (VIII) übergeht. Dieser Stoff gibt bei der Behandlung mit Ozon bei -10° neben Benzophenon ein Gemisch von (XIV) und (XVI), in dem letzteres überwiegt. Führt man aber die Ozonisierung bei -80° aus unter Verwendung von möglichst nur 1 Mol Ozon und spaltet das Ozonid sofort mit Zinkstaub, so wird praktisch nur das Dioxy-keton-acetat (XIV) erhalten, das durch Oxydation mit Chromtrioxyd leicht in (XVI) übergeht. Alkalische Verseifung liefert die freien Oxyketone (XIII) und (XV). In gleicher Weise können aus dem raumisomeren 3 α , 11 α -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (XIX)²⁾ die acetylierten und freien Oxyketone (XXVI) und (XXXIII) bzw. (XXV) und (XXXII) gewonnen werden.

Die Herstellung des als Ausgangsmaterial für den zweiten Weg benötigten Pregnan-trions-(3,11,20) (IX) konnte gegenüber der früher beschriebenen Methode⁵⁾ dadurch verbessert werden, dass Pregnanol-(12 β)-dion-(3,20)⁶⁾ durch Umsetzung mit Anthrachinon- β -carbon-säure-chlorid in Pyridin⁷⁾ in den gut krystallisierten Anthrachinon- β -carbonester (II) übergeführt wurde, dessen thermische Spaltung viel glatter verläuft als die des Benzoats. Das so erhaltene Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III)⁵⁾ wurde in bekannter Weise unter Isolierung

¹⁾ 67. Mitteilung, vgl. *B. Koechlin, T. Reichstein, Helv. 27, 549 (1944).*

²⁾ *A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 713 (1944).*

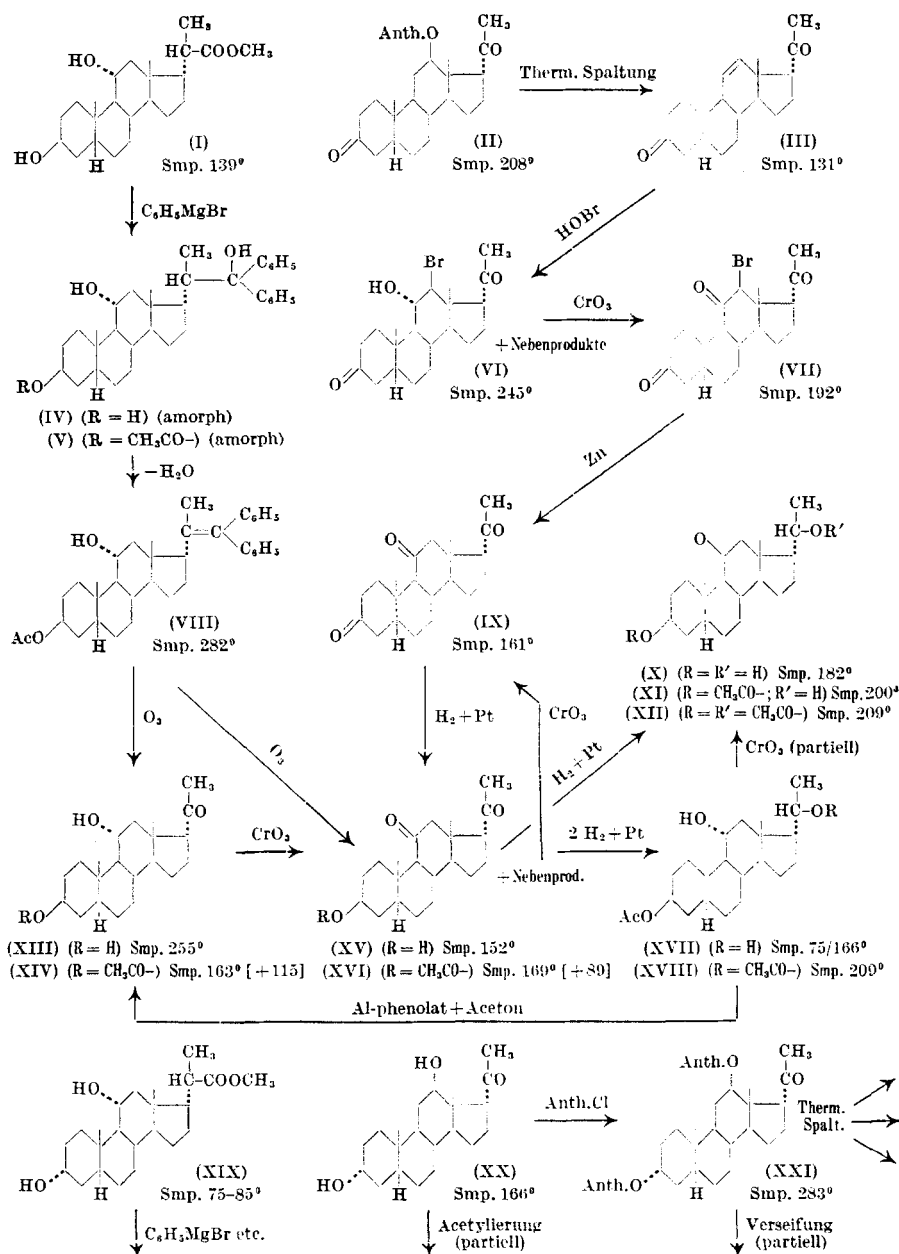
³⁾ *P. Barbier, R. Locquin, C. r. 156, 1443 (1913).*

⁴⁾ *M. Bouwet, Bl. [4] 17, 202 (1915).*

⁵⁾ *P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 26, 721 (1943).*

⁶⁾ *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 24, 351 (1941).*

⁷⁾ *T. Reichstein, Helv. 9, 803 (1926).*



Oxydation des Monoacetats (XVII) mit Chromsäure ($\frac{2}{3}$ Mol), wobei in fast quantitativer Ausbeute (XI) entstand. Die sonst so reaktions-träge Hydroxylgruppe in 11-Stellung wird demnach rascher oxydiert als die in 20-Stellung. Die umgekehrte Reaktion, also die gewünschte Überführung von (XVII) in (XIV) gelang jedoch durch Dehydrierung mit Aluminium-phenolat und Aceton¹⁾²⁾. Das Produkt erwies sich mit dem aus (VIII) erhaltenen identisch.

Obwohl bei der partiellen Hydrierung von (IX) wahrscheinlich auch eine kleine Menge des 3 α -Oxy-ketons (XXXII) entsteht, wurde auf dessen Isolierung aus dem Reaktionsgemisch verzichtet und die unmittelbare Herstellung dieses Stoffes aus (XX)³⁾ angestrebt. Wegen der relativ guten Ausbeuten bei der thermischen Spaltung des Anthrachinon- β -carbonesters (II) sollte der aus (XX) zu gewinnende Anthrachinon- β -carbonester (XXVII) einer ähnlichen Spaltung unterworfen werden. Die Bereitung dieses Esters erwies sich zwar als mühsam, gelang aber auf zwei Wegen. Durch partielle Acetylierung von (XX) wurde das 3-Monoacetat (XXIII) gewonnen, das mit Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid in Pyridin in schlechter Ausbeute den gesuchten Ester (XXVII) lieferte, der schliesslich auch krystallisiert erhalten werden konnte. Als besser erwies sich der zweite Weg, wonach (XX) zunächst in den gut krystallisierten Di-anthrachinon- β -carbonester (XXI) übergeführt wurde. Seine partielle Verseifung zu (XXIV) stiess auf Schwierigkeiten, weil offenbar der Unterschied in der Haftfestigkeit der beiden Säurereste sehr klein ist. Am besten bewährte sich mehrstündiges Kochen mit Glykokoll-kalium in Alkohol oder mit einer Mischung von Kaliumphenolat und überschüssigem Phenol in Alkohol. Neben freiem Diol (XX), unverändertem Ausgangsmaterial (XXI) und Nebenprodukten (Anthrachinon- β -carbonsäure-methylester und -phenylester und wahrscheinlich dem 3-Mono-anthrachinonat von (XX)) entstand das gesuchte 12-Mono-anthrachinonat (XXIV). Die Konstitution ergibt sich aus der Tatsache, dass bei der Dehydrierung mit Chromsäure der Ester (II) entsteht. Die Nebenprodukte lassen sich, soweit sie sich von (XX) ableiten, leicht wieder durch völlige Verseifung in dieses überführen, wodurch die Ausbeute verbessert werden kann. Acetylierung von (XXIV) lieferte krystallisiertes Acetat (XXVII), das mit dem auf dem ersteren Wege bereiteten identisch war. Analog liess sich aus (XX) das Dibenzooat bereiten, das durch partielle Verseifung mit Kaliumhydroxyd in Methanol in das kryst. 12-Monobenzooat übergeführt werden konnte.

¹⁾ R. Oppenauer, R. 56, 137 (1937); Organ. Synth. 21, 8 (1941).

²⁾ Von H. Reich und T. Reichstein (Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap. 65, 415 (1941)) wurde früher bereits gezeigt, dass die 11-ständige Hydroxylgruppe bei der Dehydrierung nach Oppenauer nicht angegriffen wird.

³⁾ W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938); T. Reichstein, E. von Arx, Helv. 23, 747 (1940).

Durch Acetylierung dieses Stoffes entstand das 3-Acetat-12-benzoat, das jedoch nicht krystallisierte und aus diesem Grunde nicht weiter verarbeitet wurde. Bei vorsichtiger thermischer Spaltung von (XXVII) wurde das gesuchte Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-acetat (XXIX) erhalten, daneben in kleiner Menge auch etwas Pregnadien-(3,11)-on-(20). Aus (XXIX) bildet sich durch Verseifung und anschliessende Oxydation mit Chromtrioxyd das bekannte (III), was einen weiteren Beweis für die angegebene Konstitution darstellt. Es soll hier gleich hervorgehoben werden, dass es für den relativ günstigen Verlauf der thermischen Spaltung von (XXVII) wichtig ist, dass nur die Hydroxylgruppe, deren Abspaltung gewünscht wird, mit Anthrachinon-carbonsäure verestert ist. Unterzieht man den Di-anthrachinon-carbonester (XXI) einer ähnlichen thermischen Spaltung, so wird nur wenig Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-anthrachinon-carbonester (XXX) gebildet, der zum Vergleich durch Verseifung von (XXIX) und Veresterung mit Anthrachinon- β -carbonsäure bereitet wurde. Daneben entsteht viel Pregnadien-(3,11)-on-(20), sowie ein mit (XXX) isomerer Stoff, der wahrscheinlich den Pregnen-(3)-ol-(12 β)-on-(20)-anthrachinon- β -carbonester darstellt. Umsetzung von (XXIX) mit Bromacetamid unter anschliessender Dehydrierung und Entbromung lieferte neben den üblichen Nebenprodukten das gesuchte Pregnanol-(3 α)-dion-(11,20)-acetat (XXXIII), das sich mit dem aus (XXII) bzw. (XXVI) bereiteten als identisch erwies. Durch erschöpfende Hydrierung wurde (XXXI) erhalten, das sich durch Dehydrierung mit Aluminium-phenolat und Aceton in (XXVI) überführen liess. Dieser Stoff war mit dem aus (XXII) bereiteten Präparat identisch.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie*, Basel, sowie der *Haco-Gesellschaft*, Gümlingen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Die zur Analyse und zur Bestimmung der spez. Drehung dienenden Substanzproben wurden, wenn nichts anderes bemerkt ist, 2 Stunden im Hochvakuum bei 80—90° getrocknet.)

[3 β -Acetoxy-11 α -oxy-ätiocholanyl]-methyl-diphenyläthylen (VIII).

2,82 g 3 β , 11 α -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (I) vom Smp. 139—140° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 15 cm³ abs. Benzol gelöst, in eine siedende, aus 3 g Magnesium und 13,5 cm³ Brombenzol in 60 cm³ abs. Äther bereitete Lösung von Phenylmagnesiumbromid einlaufen gelassen und das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei man den Äther allmählich abdestillieren liess. Dann wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und Eis zerlegt und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 6,6 g rohes Diphenyl-[3 β , 11 α -dioxy-ternor-cholanyl]-carbinol (IV). Zur Acetylierung wurde mit 8 cm³ Pyridin und 8 cm³ Essigsäureanhydrid 2 Std. auf 60° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 7 g rohes Acetat (V), das zur Wasserabspaltung 2 Std. mit 15 cm³ Eisessig unter Rückfluss gekocht wurde. Beim Abkühlen und leichten Einengen trat Krystallisation ein. Die abgenutzten, mit

Eisessig gewaschenen und im Vakuum getrockneten Krystalle schmolzen bei 275—286° und wogen 1,86 g. Die eingedampfte Mutterlauge (4,6 g) wurde über eine mit Petroläther bereitete Säule aus 60 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit reinem Petroläther wurde dabei zuerst eine reichliche Menge Diphenyl eluiert. Die mit Benzol-Petroläther erhaltenen Eluate lieferten noch 0,48 g Krystalle (VIII), während die mit Benzol und Benzol-Äther eluierbaren Anteile (1,75 g) amorph waren. Sie wurden nochmals mit Eisessig verkocht und lieferten dann noch 60 mg Krystalle. Totalausbeute 2,4 g = 61%. Durch Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther wurden farblose Nadeln vom Smp. 282—284° erhalten.

3,764 mg Subst. gaben 11,304 mg CO₂ und 2,947 mg H₂O

C ₃₆ H ₄₈ O ₃ (526,73)	Ber. C 82,08	H 8,80%
	Gef. „ 81,96	„ 8,76%

Die verbleibenden Mutterlaugen lieferten bei der Ozonisierung noch kleine Mengen der beiden Ketone (XIV) und (XVI).

Pregnan-diol-(3β,11α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV).

a) Ozonisierung bei -10°.

0,63 g [3β-Acetoxy-11α-oxy-ätiocolanyl]-methyl-diphenyläthylen (VIII) vom Smp. 282—284° wurden in 10 cm³ Chloroform gelöst und bei -10° während 10 Min. ein ca. 4% Ozon enthaltender Sauerstoffstrom (ca. 100 cm³ pro Min.) eingeleitet. Dann wurde im Vakuum bei 20° rasch eingedampft, der Rückstand mit 5 cm³ Eisessig und etwas Zinkstaub versetzt und unter leichtem Wärmen geschüttelt, bis die Lösung auf Kaliumjodid-Stärke-Papier keine Blaufärbung mehr erzeugte. Dann wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und die Ätherlösung mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0,64 g) wurde in 10 cm³ Methanol gelöst, mit 1 g Girard's Reagens T¹⁾ und 1,8 cm³ Eisessig vermischt, ½ Std. bei 20° stehen gelassen, dann einmal kurz aufgekocht und auf -10° abgekühlt. Nun wurde in einem Guss mit 30 cm³ Eiswasser, das genau 98% der zur Neutralisation des Eisessigs nötigen Menge NaOH enthielt, versetzt und unter Zugabe von Eis sofort dreimal mit viel auf -10° vorgekühltem Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 0,27 g „ketonfreie“ Anteile (Benzophenon). Die wässrige Schicht wurde mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen hinterliessen 0,32 g rohes Ketongemisch (= 71%), das aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 165—168° lieferte, die aber ein Gemisch darstellten. Es wurde daher zunächst durch 3-stündiges Erwärmen mit 1 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid auf 60° nachacetyliert und das in üblicher Weise isolierte Produkt über 10 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 95 mg feine Nadeln vom Smp. 169-170°, die nach Mischprobe identisch waren mit dem weiter unten beschriebenen Pregnanol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI). Die mit Benzol und Äther eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 50 mg farblose Nadeln vom Smp. 163—164°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{12} = +115,2^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,693 in Aceton).

16,943 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{12} = +1,95^\circ \pm 0,02^\circ$

3,632 mg Subst. gaben 9,780 mg CO₂ und 3,175 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376,52)	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. „ 73,48	„ 9,78%

Es handelt sich um das gesuchte Pregnan-diol-(3β,11α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV). Die Mischprobe von (XIV) und (XVI) gibt eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

¹⁾ A. Girard, G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936); Organ. Synth. 18, 10 (1938).

b) Ozonisierung bei -80° .

0,2 g [3β -Acetoxy- 11α -oxy- Δ^9 -cholestan-3-yl]-methyl-diphenyläthylen (VIII) vom Smp. $282-284^{\circ}$ wurden in 20 cm^3 trockenem Essigester gelöst und bei -80° während $2\frac{1}{2}$ Min. ein ca. 4% Ozon enthaltender Sauerstoffstrom (ca. 100 cm^3 pro Min.) eingeleitet. Hierauf wurde bei -80° kurz trockene Luft durchgeblasen, etwas Zinkstaub und 3 cm^3 Eisessig zugesetzt und unter ständigem Schütteln auf Zimmertemperatur erwärmt, bis die Tüpfelprobe auf Kaliumjodid-Stärke-Papier keine Blaufärbung mehr gab. Die wie bei a) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 0,22 g rohes Reaktionsprodukt, das direkt über $6,5\text{ g Al}_2\text{O}_3$ chromatographiert wurde. Die mit reinem Petroläther eluierbaren Anteile bestanden aus Benzophenon. Aus den mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 50% abgelösten Fraktionen wurden 40 mg reines Ausgangsmaterial (VIII) zurückerhalten. Die mit Benzol sowie mit Benzol-Äther erhaltenen Fraktionen lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 90 mg (= 63%) analysenreines Pregnan-diol-(3β , 11α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV) vom Smp. $163-164^{\circ}$. Das Diketon (XVI) wurde unter diesen Bedingungen nicht aufgefunden.

Freies Pregnan-diol-(3β , 11α)-on-(20) (XIII).

1 g Pregnan-diol-(3β , 11α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV) vom Smp. $163-164^{\circ}$ wurden in 20 cm^3 Methanol gelöst, mit der Lösung von 0,3 g KOH in 10 cm^3 Methanol versetzt und 2 Tage bei 20° stehen gelassen, wobei die Hauptmenge des Diols bereits auskrystallisierte. Es wurde abgenußt, mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die im Vakuum vom Methanol befreite Mutterlauge wurde mit Wasser versetzt und mehrmals mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung lieferte beim Einengen noch etwas Diol (zusammen 0,71 g). Die Mutterlauge (0,225 g) enthielt noch Acetat und wurde nochmals 4 Tage mit 10 cm^3 1-proz. methylalkoholischer Kalilauge bei Zimmertemperatur verseift. Sie lieferte hierauf noch 0,16 g krystallisiertes Diol, somit total 0,88 g, während nur noch 60 mg Mutterlaugen verblieben. Das Diol schmolz bei $255-260^{\circ}$ und bildete farblose feine Körner, die wahrscheinlich ein Hydrat darstellen. Nimmt man die Verseifung in der Hitze vor, so ist die Ausbeute merklich schlechter.

Pregnan-ol-(3β)-dion-($11,20$)-acetat (XVI).

a) Aus (XIV).

2 mg Pregnan-diol-(3β , 11α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XIV) vom Smp. $163-164^{\circ}$ wurden in $0,05\text{ cm}^3$ reinem Eisessig gelöst, mit $0,05\text{ cm}^3$ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung versetzt und 8 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte farblose feine Nadeln vom Smp. $169-170^{\circ}$, die bei der Mischprobe mit dem direkt aus (VIII) erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktniedrigung gaben.

b) Aus (VIII).

Das bei (XIV) unter a) beschriebene, bei $169-170^{\circ}$ schmelzende Produkt zeigte die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{13} = +89,1^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,773$ in Aceton).

17,722 mg Subst. zu $0,9994\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_D^{13} = +1,58^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,612 mg Subst. gaben 9,755 mg CO_2 und 2,937 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (374,50)	Ber. C 73,76	H 9,15 %
	Gef. „ 73,70	„ 9,10 %

Freies Pregnan-ol-(3β)-dion-($11,20$) (XV).

0,1 g Pregnan-ol-(3β)-dion-($11,20$)-acetat (XVI) vom Smp. $169-170^{\circ}$ wurden in einer Lösung von 40 mg KOH in 3 cm^3 Methanol aufgenommen und 5 Tage bei 20° stehen gelassen. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt und die verbleibende Suspension mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung lieferte beim Einengen farblose Nadeln, die teil-

weise bei 100° schmolzen. Die rasch wieder erstarrende Schmelze schmolz definitiv bei 151°. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurde das Präparat bei 100° nur noch opak und zeigte einen Schmelzpunkt von 152—153°.

[3 α -Acetoxy-11 α -oxy-ätiocolanyl]-methyl-diphenyläthylen (XXII).

0,6 g 3 α ,11 α -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (XIX) vom Smp. 75—85° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit der aus 0,65 g Magnesium und 3 cm³ Brombenzol bereiteten Lösung von Phenylmagnesiumbromid umgesetzt und genau wie bei (VIII) beschrieben weiter verarbeitet. Durch direkte Krystallisation wurden 0,11 g Äthylen-Derivat (XXII) erhalten, während die chromatographische Reinigung aus den mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteilen weitere 0,33 g lieferte. Totalausbeute 0,44 g (= 52,7%) rohe Krystalle. Umkrystallisieren aus Chloroform lieferte farblose Körner vom Smp. 242—245°.

2,136 mg Subst. gaben 6,402 mg CO₂ und 1,664 mg H₂O

C₃₆H₄₆O₃ (526,73) Ber. C 82,08 H 8,80%

Gef. „ 81,79 „ 8,72%

Die Mutterlaugen lieferten bei der Ozonisierung noch kleine Mengen der Ketone (XXVI) und (XXXIII).

Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXVI).

0,42 g [3 α -Acetoxy-11 α -oxy-ätiocolanyl]-methyl-diphenyläthylen (XXII) vom Smp. 242—245° wurden in 40 cm³ trockenem Essigester gelöst und 5 Min. bei -80° ozonisiert (ca. 100 cm³ 4-proz. Ozon pro Min.). Dann wurde genau wie bei (XIV) unter b) beschrieben weiter verarbeitet, wobei 0,46 g Rohprodukt resultierten, die wieder direkt chromatographisch getrennt wurden. Die ersten mit Benzol-Petroläther (1:4) eluierbaren Anteile bestanden aus Benzophenon. Zwei weitere mit Benzol-Petroläther (1:2) und (1:1) erhaltene Fraktionen lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 10 mg reines Diketon (XXXIII) vom Smp. 132—133°. Die weiteren mit Benzol-Petroläther sowie mit reinem Benzol eluierten Fraktionen gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 0,21 g (= 70%) farblose Körner vom Smp. 182—184°, die das gesuchte Keton (XXVI) darstellen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +147,5^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,511 in Aceton).

15,11 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +2,23^\circ \pm 0,02^\circ$

3,721 mg Subst. gaben 9,998 mg CO₂ und 3,229 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,33 „ 9,71%

Freies Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20) (XXV).

190 mg Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXVI) vom Smp. 182 bis 184° wurden in der Lösung von 80 mg KOH in 3 cm³ Methanol aufgenommen und 16 Std. bei 20° stehen gelassen. (Zum Unterschied von der 3 β -Verbindung ist die Verseifung nach dieser Zeit bereits völlig beendet). Nun wurde das freie Alkali mit wässriger KHCO₃-Lösung neutralisiert und das Methanol im Vakuum entfernt, worauf das Diol krystallisiert ausfiel. Es wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Aus den Filtraten liess sich durch Ausschütteln mit Äther nur noch sehr wenig Substanz gewinnen. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther schmolz das Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20) (XXV) bei 222—225°.

Pregnan-ol-(3 α)-dion-(11,20)-acetat (XXXIII).

a) Aus (XXVI).

2 mg Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXVI) vom Smp. 182—184° wurden mit 1 mg CrO₃ in 0,1 cm³ Eisessig, wie bei (XVI) beschrieben, oxydiert. Die Auf-

arbeitung lieferte Krystalle vom Smp. 132—133°, die bei der Mischprobe mit dem direkt aus (XXII) erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

b) Aus (XXII).

Das bei (XXVI) beschriebene, bei 132—133° schmelzende Präparat zeigte die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{13} = +121,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,78$ in Aceton).

7,80 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{13} = +0,95^\circ \pm 0,02^\circ$.

Bei sehr langsamem Erhitzen trat oft erst bei 138° völlige Verflüssigung ein. Einmal konnte auch eine in sechseckigen Platten krystallisierende Form erhalten werden, die bei 134—137° schmolz.

3,773 mg Subst. gaben 10,199 mg CO_2 und 3,088 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (374,50)	Ber. C 73,76	H 9,15 %
	Gef. „ 73,77	„ 9,16 %

Ein Gemisch gleicher Teile (XXVI) und (XXXIII) schmolz bei 132—170°.

Freies Pregnan-ol-(3 α)-dion-(11,20) (XXXII).

Das durch 20-stündige Verseifung (wie bei (XXV)) erhaltene Oxy-diketon krystallisierte aus Aceton-Äther und Methanol-Äther in farblosen Nadeln und schmolz bei 172—174°.

Pregnan-ol-(12 β)-dion-(3,20)-anthrachinon- β -carbonester (II).

2 g Pregnan-ol-(12 β)-dion-(3,20)¹⁾ vom Smp. 182—184° wurden durch Abdampfen mit Toluol getrocknet, in 10 cm^3 abs. Pyridin gelöst und mit der heissen Lösung von 2 g Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid in 20 cm^3 abs. Benzol versetzt. Das Gemisch wurde kurz aufgekocht und 16 Std. bei 20° stehen gelassen, wobei sich reichliche Mengen von schwerlöslichen Salzen abschieden. Nach Zusatz von 200 cm^3 abs. Äther wurde filtriert, der Niederschlag mit Äther gut gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der im Vakuum getrocknete Rückstand wurde erneut in viel Äther gelöst, die Lösung mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der gelbe Rückstand lieferte aus wenig Essigester-Methanol 100 mg eines Nebenproduktes, das nach Umkrystallisieren aus Dioxan-Aceton bei 282—283° schmolz. Die Mischprobe mit gleich schmelzendem Anthrachinon schmolz bei 240—280°. Da die Mutterlauge (3,4 g) zuerst nicht krystallisiert werden konnte, wurde eine Probe (190 mg) chromatographisch gereinigt. Nach Abtrennung von einigen mg Anthrachinon- β -carbonsäure-methylester liess sich die Hauptmenge des Materials (165 mg) mit Benzol-Petroläther, Benzol und Benzol-Äther-Gemischen bis zu 30% Äther eluieren. Nach mehrtägigem Stehen in wenig Benzol-Äther trat Krystallisation ein, worauf auch die Hauptmenge sofort zur Krystallisation angeregt werden konnte. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Methanol (1:3) unter Zusatz von einigen Tropfen Äther wurden total 3,08 g (= 90%) hellgelbe Nadeln vom Smp. 208—209° erhalten.

3,788 mg Subst. gaben 10,589 mg CO_2 und 2,294 mg H_2O

$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (566,66)	Ber. C 76,30	H 6,76 %
	Gef. „ 76,29	„ 6,78 %

Das Produkt lässt sich im Molekularkolben bei 0,05 mm und 250—260° Badtemperatur unzersetzt sublimieren.

Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) aus (II).

0,5 g Pregnan-ol-(12 β)-dion-(3,20)-anthrachinon- β -carbonester (II) vom Smp. 208 bis 209° wurden in einem kleinen Claisen-Kolben mit Wurstansatz im Hochvakuum bei 0,05 mm und 295—300° Metallbadtemperatur thermisch zersetzt, wobei nach 2 Std. die Destillation praktisch beendet war. Das krystalline Destillat, sowie der sehr geringe Kolbenrückstand wurden in Chloroform gelöst, die Lösung mit viel Äther verdünnt und

¹⁾ C. W. Shoppee, T. Reichstein, *Helv.* **24**, 351 (1941).

mehrmals mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, wobei teilweise festes Natriumsalz ausfiel. Die vereinigten Auszüge lieferten 0,2 g Anthrachinon- β -carbonsäure. Die über Na_2SO_4 getrocknete neutrale Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,295 g Rückstand, der über 9 g Al_2O_3 chromatographisch getrennt wurde. Die mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 50% eluierbaren Anteile (157 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther 112 mg (= 39,4%) reines Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) vom Smp. 131—133°. Aus den mit Benzol, sowie mit Benzol-Äther bis zu einem Äthergehalt von 30% abgelösten Fraktionen (zusammen 110 mg) liessen sich durch Umkrystallisieren aus Äther noch 35 mg reines Ausgangsmaterial regenerieren. Die letzten mit Essigester-Methanol-Chloroform eluierten Fraktionen gaben nur noch 32 mg braunen Syrup.

12-Brom-pregnan-ol-(11 α)-dion-(3,20) (VI).

2,17 g Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) vom Smp. 130—133° wurden in 200 cm³ Aceton gelöst und unter Umschwenken innerhalb 10 Min. mit der Lösung von 2 g Bromacetamid und 2 g Natriumacetat-trihydrat in 80 cm³ Wasser und 0,5 cm³ Eisessig versetzt. Nach zweistündigem Stehen bei 16° wurden weitere 40 cm³ Wasser zugegeben, worauf bald die Abscheidung von Krystallen einsetzte, die nach weiterem dreistündigem Stehen bei 16° abgenutscht, mit Aceton-Wasser 1:2 gewaschen und im Vakuum getrocknet wurden. Ausbeute 1,24 g (= 41,9%) farblose Blättchen vom Smp. 238—242° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe aus Chloroform umkrystallisiert und gab farblose Nadeln vom Smp. 245—246° (Zers.). Schwer löslich in Aceton und Äther. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,704 mg Subst. gaben 8,280 mg CO_2 und 7,30 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Br}$ (411,38)	Ber. C 61,31	H 7,60%
	Gef. „ 61,00	„ 7,30%

Die Br-Bestimmung ist bereits bei *Hegner* und *Reichstein*¹⁾ publiziert.

In einem weiteren Ansatz mit 0,3 g (III) wurde nach viertelstündigem Stehen bei 16° mit Oxybromid (VI) angeimpft, worauf die Krystallisation langsam einsetzte. Nach insgesamt 2 Stunden wurde aufgearbeitet, wobei 0,2 g (= 51%) Krystalle, sowie 0,17 g Mutterlaugen resultierten.

Nebenprodukte.

Die Mutterlaugen und Waschwässer wurden im Vakuum von Aceton befreit und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschene Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 1,44 g Rückstand, der nach Aufnehmen in wenig Äther 0,4 g Krystalle vom Smp. 185—188° (kleiner Rest bei 205—220°) lieferte. Sie wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit der Lösung von 40 mg CrO_3 in 2 cm³ Eisessig versetzt. Da das Chromtrioxyd nach 15 Min. völlig verbraucht war, wurden hierauf noch zweimal je 40 mg und dann noch 20 mg CrO_3 (total 140 mg) zugesetzt, worauf nach 10-stündigem Stehen noch eine Spur CrO_3 nachweisbar war. Nach Eindampfen im Vakuum bei 30° Badtemperatur wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,4 g Rückstand. Umkrystallisieren aus Äther gab 150 mg Krystalle vom Smp. 181—182°, die sich nach der Analyse als nicht ganz reines Pregnen-(9)-trion-(3,12,20) erwiesen.

3,734 mg Subst. gaben 10,348 mg CO_2 und 2,785 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (328,43)	Ber. C 76,79	H 8,59%
	Gef. „ 75,63	„ 8,35%

Die 150 mg Krystalle wurden daher mit 5 cm³ Eisessig, 0,1 g Natriumacetat und 0,2 g Zinkstaub 15 Min. auf 70° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 140 mg ent-

¹⁾ *P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 26, 721 (1943).*

bromtes Rohprodukt und daraus 95 mg reines Pregnen-(9)-trion-(3,12,20) als harte Prismen vom Smp. 182—183°.

3,750 mg Subst. gaben 10,546 mg CO₂ und 2,888 mg H₂O

C₂₁H₂₈O₃ (328,43) Ber. C 76,79 H 8,59%

Gef. „ 76,75 „ 8,62%

Verarbeitung der Mutterlaugen vgl. weiter unten.

12-Brom-pregnan-trion-(3,11,20) (VII).

1,24 g 12-Brom-pregnan-ol-(11 α)-dion-(3,20) (VI) vom Smp. 238—242° (Zers.) wurden in 20 cm³ Chloroform und 20 cm³ Eisessig warm gelöst und nach dem Erkalten mit der Lösung von 0,3 g CrO₃ in 15 cm³ Eisessig versetzt. Nach ½ Std. war das Chromtrioxyd verbraucht. Das Chloroform wurde im Vakuum entfernt und noch 0,1 g CrO₃ in 5 cm³ Eisessig zugegeben. Dies musste noch einmal wiederholt und zuletzt noch 0,04 g CrO₃ in 2 cm³ Eisessig zugesetzt werden, bis nach mehrstündigem Stehen noch eine Spur CrO₃ nachweisbar war. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung gab 1,14 g Rohprodukt, das beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 0,83 g krystallisiertes 12-Brom-pregnan-trion-(3,11,20) (VII) vom Smp. 191—193° lieferte. Eine zur Analyse umkrystallisierte Probe schmolz bei 192—193°.

3,684 mg Subst. gaben 8,266 mg CO₂ und 2,281 mg H₂O

5,520 mg Subst. gaben 2,692 mg AgBr

C₂₁H₂₉O₂Br (409,36) Ber. C 61,61 H 7,14 Br 19,52%

Gef. „ 61,23 „ 6,93 „ 20,75%

Die Mutterlauge (0,31 g) wurde entbromt und mit den anderen Mutterlaugen chromatographiert.

Pregnan-trion-(3,11,20) (IX) aus reinem (VII).

0,815 g 12-Brom-pregnan-trion-(3,11,20) (VII) vom Smp. 191—193° wurden mit 1,6 g Natriumacetat und 1 g Zinkstaub in 20 cm³ Eisessig 15 Min. bei 70° geschüttelt. Dann wurde mit Äther verdünnt, filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in viel Äther aufgenommen und die Lösung mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 0,65 g und lieferte beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 0,6 g reines Pregnan-trion-(3,11,20) als längliche sechseckige Blättchen vom Smp. 161—162°.

Die Mutterlaugen von (VI) wurden nach Abtrennung der dort erwähnten Krystalle ganz analog oxydiert und dann mit der Mutterlauge von (VII) (zusammen 1,64 g) entbromt. Aus dem so erhaltenen Gemisch (1,2 g) liessen sich durch direkte Krystallisation noch 0,15 g Pregnen-(9)-trion-(3,12,20) abtrennen. Der Rest (1,05 g) lieferte bei der wie früher¹⁾ ausgeführten chromatographischen Trennung 125 mg reines (III), 80 mg reines Pregnen-(9)-trion-(3,12,20) und 125 mg reines (IX).

Pregnan-ol-(3 β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) und Nebenprodukte aus (IX).

a) Ohne Trennung mit *Girard's* Reagens.

0,33 g Pregnan-trion-(3,11,20) (IX) vom Smp. 159—160° wurden in 5 cm³ reinem Eisessig gelöst und mit 33 mg vorhydriertem Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 27 Min. waren 22,5 cm³ Gas (1 Mol) aufgenommen, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Es wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (0,34 g) wurde in 10 cm³ Methanol gelöst und mit 1 g Digitonin versetzt, das sich bei leichtem Wärmen völlig löste. Hierauf wurden 2,5 cm³ Wasser zugegeben und auf 0° abgekühlt. Nach 15 Min. wurde die Fällung abgenutscht, mit 75-proz. Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet (Teil A). Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft, gut getrocknet und mehrmals mit viel trockenem Äther ausgezogen. Der ungelöst verbleibende Teil C wurde ebenfalls im Vakuum getrocknet. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

¹⁾ P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 26, 721 (1943).

Der Rückstand (Teil B, 135 mg) wurde in Eisessig mit der eben nötigen Menge Chromtrioxyd oxydiert und gab wieder 100 mg reines Pregnan-trion-(3,11,20) (IX).

Teil A + C wurden in 5 cm³ abs. Pyridin gelöst und mit 50 cm³ abs. Äther versetzt. Die abfiltrierte Fällung wurde nochmals analog umgefällt, worauf reines Digitonin vorlag. Die vereinigten Ätherlösungen wurden eingedampft, das Pyridin im Vakuum entfernt, der Rückstand nochmals in Äther gelöst und die Lösung neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Die verbleibenden 0,21 g wurden durch dreistündiges Erwärmen mit 1 cm³ abs. Pyridin und 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid auf 70° acetyliert und das in üblicher Weise isolierte Acetatgemisch (0,23 g) über 7,2 g Al₂O₃ chromatographiert. Aus den ersten mit Benzol-Petroläther (1:4) eluierbaren Anteilen wurden durch Umkrystallisieren aus Petroläther wenige mg eines Pregnandions in farblosen Blättchen vom Smp. 102—103° erhalten.

3,683 mg Subst. gaben 10,715 mg CO₂ und 3,366 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₂ (316,47) Ber. C 79,72 H 10,20 %

Gef. „ 79,40 „ 10,23 %

Drei weitere mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 40% eluierte Fraktionen (total 44 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 6 mg reines Pregnan-diol-(3β,20)-on-(11)-diacetat (XII) vom Smp. 209—210° (Mischprobe ebenso) (vgl. weiter unten). Die Hauptmenge (150 mg) des Materials folgte in den mit Benzol-Petroläther, reinem Benzol, sowie mit Benzol-Äther-Gemischen bis zu 8% Äthergehalt erhaltenen Fraktionen und lieferte beim Umkrystallisieren 115 mg analysenreines Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) vom Smp. 169—170°, das nach Mischprobe identisch war mit dem aus (VIII) erhaltenen Präparat.

b) Unter Benützung von *Girard's* Reagens T.

0,57 g Pregnan-trion-(3,11,20) (IX) wurden analog hydriert und das Hydrierungsgemisch zunächst mit Digitonin getrennt. Es ergaben sich 0,375 g fällbare Anteile (aus A + C), sowie 0,2 g nicht fällbare Anteile (B), die mit der eben nötigen Menge CrO₃ wieder zu (IX) zurückoxydiert wurden. Die 0,375 g fällbare Anteile wurden mit 0,375 g *Girard's* Reagens T, 0,7 cm³ Eisessig und 4 cm³ Methanol 2 Std. bei 20° stehen gelassen und anschliessend wie bei (XIV) unter a) beschrieben aufgearbeitet, wobei 80 mg „ketonfreie“ Anteile und 290 mg „Ketofraktion“ resultierten. Beim Umkrystallisieren der „ketonfreien“ Anteile aus Aceton wurde Pregnan-diol-(3β,20)-on-(11) (X) als farblose Nadeln erhalten, die sich bei 150—160° in noch feinere Nadeln umwandelten, welche bei 182—184° schmolzen. Durch Acetylierung wurde daraus das Diacetat (XII) vom Smp. 209—210° gewonnen. Die „Ketofraktion“ lieferte aus Aceton-Äther Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20) (XV) in farblosen Nadeln, die bei 100° opak wurden und bei 152—153° schmolzen. Die Mischprobe mit dem aus (VIII) gewonnenen Präparat schmolz ebenso. Trotz dem scharfen Schmelzpunkt war das Präparat nicht ganz rein, weshalb es über das Acetat fertig gereinigt wurde. 345 mg „Ketofraktion“ (Krystalle und Mutterlaugen aus 2 Ansätzen) wurden durch 3-stündiges Erwärmen mit 1,2 cm³ abs. Pyridin und 0,8 cm³ Essigsäure-anhydrid auf 70° acetyliert und das in üblicher Weise isolierte Acetat (375 mg) über 11 g Al₂O₃ chromatographiert. In gleicher Weise wie bei a) beschrieben ergaben sich dabei 8 mg Pregnandion vom Smp. 102—103° und 240 mg analysenreines Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) vom Smp. 169—170°. Aus den erst mit Benzol-Äther (7:3), sowie mit reinem Äther eluierbaren Anteilen wurde noch wenig Trion (IX) erhalten.

Pregnandiol-(3β,20)-on-(11)-monoacetat-(3) (XI) und Diacetat (XII).

50 mg Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) vom Smp. 169—170° wurden in Eisessig mit 11 mg vorhydriertem Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 40 Min. waren 3,4 cm³ Gas (1 Mol = 3 cm³) aufgenommen, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Nach Filtration wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äther, dann aus Aceton umkrystallisiert. Das Monoacetat (XI) bildete farblose Stäbchen vom Smp. 200—201°. Zweistündige Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und

Pyridin bei 60—70° lieferte das Diacetat (XII), das aus Aceton-Äther in sechseckigen Tafeln vom Smp. 209—210° krystallisierte.

3,560 mg Subst. gaben 9,312 mg CO₂ und 2,839 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,38 „ 8,92%

Pregnan-triol-(3β,11α,20)-monoacetat-(3) (XVII).

0,45 g Pregnan-ol-(3β)-dion-(11,20)-acetat (XVI) vom Smp. 169—170° wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 245 mg Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die für 2 Mol Wasserstoff berechnete Menge war nach 12 Std. aufgenommen, doch wurde sicherheitshalber unter zweimaligem Aktivieren mit Luft insgesamt 24 Std. geschüttelt. Nach Filtration wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (0,47 g) lieferte nach Aufnehmen in feuchtem Äther 0,355 g feine Nadeln, die bei ca. 75° schmolzen, worauf die Schmelze bald erstarrte, um definitiv bei 166—167° zu schmelzen. Zur Analyse wurde zunächst im Hochvakuum bei 50° getrocknet, dann unmittelbar vor der Verbrennung nochmals bei 100° nachgetrocknet und im Schweinchen eingewogen.

2,845 mg Subst. gaben 7,600 mg CO₂ und 2,566 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₄ (378,55) Ber. C 72,97 H 10,12%

Gef. „ 72,90 „ 10,09%

Auch die verbleibende Mutterlauge (110 mg) krystallisierte und liess sich zur Überführung in (XIV) verwenden.

Pregnan-triol-(3α,11α,20)-diacetat-(3,20) (XVIII).

Acetylierung des Monoacetats (XVII) mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei 70° lieferte das Diacetat (XVIII), das aus Äther in farblosen Nadeln vom Smp. 209—210° krystallisierte. Die Mischprobe mit dem gleichschmelzenden (XII) gab eine Erniedrigung von über 20°.

3,768 mg Subst. gaben 9,857 mg CO₂ und 3,253 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₅ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59%

Gef. „ 71,39 „ 9,66%

Eine Probe wurde mit Chromtrioxyd in Eisessig oxydiert und lieferte sofort reines Diacetat (XII) (Mischprobe).

Pregnan-diol-(3β,20)-on-(11)-monoacetat-(3) (XI) aus (XVII).

55 mg Pregnan-triol-(3β,11α,20)-monoacetat-(3) (XVII) (Hydrat) wurden in 0,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst und unter Umschwenken tropfenweise mit der Lösung von 10 mg CrO₃ in 0,6 cm³ Eisessig versetzt. Nach 15 Min. war alles CrO₃ verbraucht. Die übliche Aufarbeitung lieferte sofort 35 mg reines Pregnandiol-(3β,20)-on-(11)-monoacetat-(3) (XI) vom Smp. 199—200° (Mischprobe). Auch die Mutterlauge (18 mg) krystallisierte noch.

Pregnan-diol-(3β,11α)-on-20-monoacetat-(3) (XIV) aus (XVII).

0,25 g Pregnan-triol-(3β,11α,20)-monoacetat-(3) (XVII) vom Smp. 75° → 166—167° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 0,8 g reinem Aluminium-phenolat, 8 cm³ Benzol und 4 cm³ Aceton in einem partiell evakuierten Bombenrohr eingeschmolzen und nach völliger Homogenisierung (bei 80°) 40 Std. im siedenden Wasserbad (93°) erhitzt. Dann wurde der gallertige Inhalt mit viel Äther in einen Scheidetrichter gespült, die Lösung mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der im Hochvakuum bei ca. 70° von der Hauptmenge des Phenols befreite Rückstand (0,35 g) wurde über 10 g Al₂O₃ (alkalifrei, nicht zu aktiv) chromatographiert. Die mit Benzol und Benzol-Äther bis zu einem Äthergehalt von 40% eluierbaren Anteile (0,11 g) lieferten aus Äther-Petroläther 40 mg analysenreines (XIV) vom Smp. 163—164° (Mischprobe), sowie 15 mg etwas tiefer schmelzende Krystalle

(total 55 mg = 22%). Eine mit reinem Äther erhaltene Fraktion gab 2 mg des isomeren Monoacetats (XI) vom Smp. 199—200°. Die folgenden mit Äther unter Zusatz von bis zu 15% eines Gemisches gleicher Teile Essigester, Chloroform und Methanol erhaltenen Eluate lieferten 130 mg reines Ausgangsmaterial (XVII). Unter Berücksichtigung dieses Teils beträgt die Ausbeute an (XIV) 46%.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-di-[anthrachinon- β -carbonester] (XXI).

6 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20) (XX)¹) wurden durch Abdampfen mit Toluol getrocknet, in 25 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit der heissen Lösung von 12 g Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid in 100 cm³ abs. Benzol versetzt und 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 400 cm³ Äther versetzt, filtriert, zuerst mit Äther gut nachgewaschen und der Niederschlag noch mehrmals mit Chloroform ausgekocht. Die Ätherlösungen wurden eingedampft, der Rückstand im Vakuum möglichst von Pyridin befreit und in Chloroform gelöst, wofür die obigen Chloroformauszüge benützt wurden. Die mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung hinterliess beim Eindampfen im reduzierten Vakuum 15 g Rückstand. Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther gab 12 g blassgelbe Blättchen vom Smp. 276 bis 282°. Aus Dioxan-Aceton wurden Blättchen vom Smp. 283—284° erhalten.

3,802 mg Subst. gaben 10,621 mg CO₂ und 1,975 mg H₂O

C₅₁H₄₆O₉ (802,88) Ber. C 76,29 H 5,78 %

Gef. „ 76,24 „ 5,82 %

Das Produkt ist in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich. Aus der Mutterlauge kann durch Nachbehandlung mit Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid noch etwas desselben Stoffes gewonnen werden.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-mono-[anthrachinon- β -carbonester]-
-(12) (XXIV) aus (XXI).

a) Mit Glykokoll-kalium in Dioxan-Alkohol.

0,34 g Di-anthrachinonat (XXI) wurden in 6 cm³ frisch destilliertem Dioxan gelöst, in die siedende Lösung von 75 mg Glykokoll und 55 mg KOH in 6 cm³ absolutem Alkohol eingetragen und 13 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingengt, in Chloroform-Äther gelöst und dreimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand konnten durch Krystallisation 90 mg reines Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Die eingedampften Mutterlaugen (240 mg) wurden über 7,5 g Al₂O₃²) chromatographisch getrennt. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile lieferten 80 mg Anthrachinon- β -carbonsäure-äthylester. Aus den mit absolutem Benzol abgelösten Fraktionen (35 mg) liessen sich noch 10 mg reines Ausgangsmaterial (XXI) isolieren. Die mit Benzol-Äthergemischen bis zu einem Äthergehalt von 60% eluierbaren Anteile (110 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 80 mg reinen Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-mono-[anthrachinon- β -carbonester]-(12) (XXIV) in Form gelber glänzender Körner vom Smp. 230 bis 231°, die sich an der Luft rasch grün färbten. Aus den erst nach Zusatz von Essigester-Chloroform-Methanol eluierbaren Anteilen (20 mg) wurden 15 mg reines Dioxy-keton (XX) gewonnen.

Acetylierung des Mono-anthrachinonats (XXIV) (0,6 g) mit 0,6 g Pyridin und 0,4 g Essigsäure-anhydrid (16 Stunden bei 20°) lieferte das 3-Acetat (XXVII), das aus Benzol-Äther und Aceton-Äther langsam in feinen gelben Nadelchen vom Smp. 174 bis 175° krystallisierte.

3,713 mg Subst. gaben 10,169 mg CO₂ und 2,288 mg H₂O

C₃₈H₄₂O₇ (610,73) Ber. C 74,74 H 6,93 %

Gef. „ 74,74 „ 6,90 %

¹) W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. **60**, 1493 (1938); T. Reichstein, E. von Arx, Helv. **23**, 747 (1940).

²) Nicht vorbehandeltes (alkalihaltes) Al₂O₃ gibt hier eine bessere Trennung.

b) Mit Kaliumphenolat in Dioxan-Alkohol.

6,5 g Di-anthrachinonat (XXI) wurden in 70 cm³ frisch über Natrium destilliertem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 3,5 g KOH und 40 g Phenol in 40 cm³ absolutem Alkohol versetzt und 3½ Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 7 cm³ Wasser konnten beim Erkalten 3,1 g unverändertes Ausgangsmaterial (XXI) direkt abgetrennt werden. Die Mutterlaugen (3,2 g) wurden wie oben chromatographiert¹⁾ und lieferten in den ersten Fraktionen 640 mg Anthrachinon- β -carbonsäure-äthylester, sowie eine kleine Menge des zufällig gleich schmelzenden Anthrachinon- β -carbonsäure-phenylesters (Blättchen aus Aceton-Äther vom Smp. 147 bis 148°). Zwei weitere Fraktionen (270 mg) gaben noch 120 mg reines Ausgangsmaterial (XXI). Aus den folgenden Hauptfraktionen (1,47 g) liess sich 1,35 g krystallisiertes Mono-anthrachinonat (XXIV) gewinnen. Die letzten Eluate gaben ausser stark gefärbten Anteilen noch 0,2 g rohes Dioxo-keton (XX).

Pregnan-ol-(12 β)-dion-(3,20)-anthrachinon- β -carbonester (II)
aus (XXIV).

9 mg Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-mono-[anthrachinon- β -carbonester]-(12) (XXIV) vom Smp. 230—231° wurden mit 3 mg CrO₃ in 0,5 cm³ Eisessig 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde mit viel Äther verdünnt, mit verdünnter Schwefelsäure, Soda-lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol lieferte gelbe Nadeln vom Smp. 209—210°. Die Mischprobe mit (II) schmolz ebenso.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXIII).

3 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20) (XX) wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 3 cm³ absolutem Benzol suspendiert und in die unter Rückfluss siedende Mischung die Lösung von 1 cm³ Essigsäure-anhydrid in 1,5 cm³ absolutem Benzol innerhalb 2 Stunden zugetropft, wobei erst am Schluss völlige Lösung eintrat. Es wurde noch 2 Stunden weiter gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum liessen sich durch direkte Krystallisation 0,15 g Ausgangsmaterial abtrennen. Die eingedampften Mutterlaugen (3,1 g) wurden chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther, sowie die ersten mit reinem Benzol eluierbaren Anteile (0,2 g) lieferten etwas krystallisiertes Diacetat von (XX). Die weiteren mit reinem Benzol, sowie mit Benzol-Äther und reinem Äther erhaltenen Fraktionen (1,8 g) gaben beim Umkrystallisieren 1,5 g 3-Monoacetat vom Smp. 95—110°. Eine folgende mit Äther-Methanol (99:1) abgelöste Fraktion (60 mg) lieferte etwas 12-Monoacetat²⁾ vom Smp. 210—212°. Die folgenden mit Äther-Methanol mit steigendem Methanolgehalt erhaltenen Fraktionen gaben noch 0,95 g Diol (XX). — Das Monoacetat (XXIII) krystallisierte aus Benzol, Äther und Aceton, auch unter Zusatz von Petroläther in Nadeln, die aber immer unscharf bei 95—110° schmolzen.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-acetat-(3)-[anthrachinon- β -carbonester]-(12) (XXVII) aus (XXIII).

0,6 g Monoacetat (XXIII) vom Smp. 95—110° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 10 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit der heissen Lösung von 0,8 g Anthrachinon- β -carbonsäure-chlorid in 20 cm³ absolutem Benzol versetzt, kurz aufgekocht und 20 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die wie bei (II) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 1 g amorphes Rohprodukt, das zunächst nicht krystallisierte und daher chromatographisch über 27 g Al₂O₃ getrennt wurde. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) eluierbaren Anteile (100 mg) gaben 40 mg Anthrachinon- β -carbonsäure-methylester vom Smp. 168—169°, dessen Entstehung unbestimmt ist. Weitere mit Benzol-Petroläther,

¹⁾ Nicht vorbehandeltes (alkalihaltiges) Al₂O₃ gibt hier eine bessere Trennung.

²⁾ T. Reichstein, E. von Arr, Helv. 23, 747 (1940).

sowie mit reinem Benzol erhaltene Fraktionen (235 mg) gaben 115 mg Krystalle (gelbliche Nadeln aus Aceton-Äther) vom Smp. 225—226°.

3,625 mg Subst. gaben 10,190 mg CO₂ und 2,137 mg H₂O

Gef. C 76,71 H 6,60 %

Die Konstitution dieses Stoffes blieb unbestimmt. Die mit Benzol-Äther bis zu einem Äthergehalt von 60% abgelösten Fraktionen (0,46 g) blieben zunächst amorph, konnten jedoch nach Impfen mit dem aus (XXIV) erhaltenen (XXVII) zur Krystallisation gebracht werden. Die erst mit reinem Äther, sowie mit Äther-Chloroform und Essigester-Methanol abgelösten Anteile gaben wenig Krystalle vom Smp. 280—282°, die sich mit dem bei der Bereitung von (II) erhaltenen Nebenprodukt identisch erwiesen.

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-dibenzoat.

1,2 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20) (XX) wurden durch Abdampfen mit Toluol getrocknet, in 2,5 cm³ Pyridin und 5 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 1,5 cm³ reinem Benzoylchlorid versetzt und 20 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der trockene Rückstand in 3 cm³ Pyridin und 10 cm³ Methanol aufgenommen und nach 15 Minuten Stehen wieder im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 3 cm³ Eisessig und 1 cm³ Wasser 1 Minute gekocht und wieder im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Dann wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeengt, wobei das Dibenzoat auskrystallisierte. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 1,6 g farblose glänzende Prismen vom Smp. 183—184°.

3,072 mg Subst. gaben 8,70 mg CO₂ und 2,22 mg H₂O (*Ciba*)

C₃₅H₄₂O₅ (542,69) Ber. C 77,46 H 7,80 %

Gef. „ 77,29 „ 8,09 %

Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-monobenzoat-(12).

0,2 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-dibenzoat vom Smp. 183°—184° wurden in 20 cm³ heissem Methanol gelöst, mit der Lösung von 21 mg KOH in wenig Methanol versetzt, 5 Minuten gekocht und anschliessend 16 Stunden bei 12° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, die Lösung neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft und im Vakuum gut getrocknet. Der nach Benzoesäure-ester riechende Rückstand (180 mg) lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther, sowie aus wenig Aceton-Äther farblose Körner vom Smp. 160—161°. Die Mischprobe mit dem Dibenzoat schmolz bei 135—157°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

2,520 mg Subst. gaben 7,09 mg CO₂ und 1,95 mg H₂O (*Ciba*)

C₂₉H₃₈O₄ (438,58) Ber. C 76,67 H 8,73 %

Gef. „ 76,78 „ 8,66 %

Das durch Acetylierung dieses Monobenzoats erhaltene 3-Acetat-12-benzoat wurde als farbloser Syrup gewonnen, der bisher nicht krystallisierte.

Pregnen-(11)-ol-(3 α)-on-(20)-acetat (XXIX) und Nebenprodukte aus (XXVII).

0,5 g Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-acetat-(3)-[anthrachinon- β -carbonester]-(12) (XXVII) wurden im Hochvakuum während 1½ Stunden, wie bei (III) beschrieben, bei 290° Metallbadtemperatur thermisch zersetzt. Die wie bei (III) durchgeführte Aufarbeitung gab 0,4 g Neutralprodukt, das über 12 g Al₂O₃ chromatographisch getrennt wurde. Die ersten mit Benzol-Petroläther (1:9) erhaltenen Fraktionen (5 mg) gaben beim Umkrystallisieren aus Methanol oder Pentan 1 mg farblose Rhomboeder vom Smp. 125—127°, die sich nach Mischprobe mit dem weiter unten beschriebenen Pregnadien-(3,11)-on-(20) als identisch erwiesen. Die weiteren mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 40% eluierbaren Anteile (105 mg) gaben beim Umkrystallisieren aus wenig Methanol

oder tiefsiedendem Petroläther 80 mg (XXIX) als farblose harte Spiesse vom Smp. 136 bis 137°.

3,664 mg Subst. gaben 10,321 mg CO₂ und 3,107 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₃ (358,50)	Ber. C 77,05	H 9,56 %
	Gef. „ 76,87	„ 9,49 %

Weitere mit Petroläther-Benzol (1:4), mit reinem Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierbare Anteile (225 mg) lieferten 165 mg reines Ausgangsmaterial vom Smp. 175—176°. Unter Berücksichtigung dieser Menge beträgt die Ausbeute an analysenreinem (XXIX) 40,6% der Theorie. Ein zweiter Ansatz mit 1,17 g (XXVII), der 2½ Stunden bei 290 bis 295° destilliert wurde, gab 0,25 g reines (XXIX) und 140 mg reines (XXVII) zurück.

Pregnen-(11)-ol-(3α)-on-(20) (XXVIII).

35 mg Pregnen-(11)-ol-(3α)-on-(20)-acetat (XXIX) vom Smp. 136—137° wurden mit 15 mg KOH in 3 cm³ Methanol 15 Stunden bei 15° stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte 30 mg Rohprodukt, aus dem sich durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther feine farblose Nadeln vom Smp. 125—126° isolieren liessen.

Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) aus (XXVIII).

20 mg Pregnen-(11)-ol-(3α)-on-(20) (XXVIII) vom Smp. 123—126° wurden mit CrO₃ in 0,7 cm³ reinstem Eisessig vorsichtig oxydiert, wobei die bei (VII) beschriebene Methodik eingehalten wurde. Benötigt wurden 7 mg CrO₃. Die Aufarbeitung lieferte 17 mg neutrales Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther in farblosen Spiesen vom Smp. 132—134° krystallisierte. Die Mischprobe mit dem aus (II) gewonnenen Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Pregnen-(11)-ol-(3α)-on-(20)-anthrachinon-β-carbonester (XXX).

30 mg Pregnen-(11)-ol-(3α)-on-(20) (XXVIII) (Krystalle und Mutterlaugen) wurden wie bei (II) beschrieben mit 50 mg Anthrachinon-β-carbonsäure-chlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung lieferte 52 mg Rohprodukt, das sich aus Aceton-Äther in kugeligen Drusen vom Smp. 225—237° abschied. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton gab gelbliche Nadeln vom Smp. 240—242°.

3,571 mg Subst. gaben 10,200 mg CO₂ und 2,163 mg H₂O

C ₃₈ H ₃₈ O ₅ (550,66)	Ber. C 78,52	H 6,96 %
	Gef. „ 77,95	„ 6,78 %

Thermische Spaltung des Di-anthrachinonats (XXI).

0,5 g Di-anthrachinonat (XXI) (nicht ganz reines Präparat) wurden im Molekular-kolben bei 0,02 mm auf 290—320° Metallbadtemperatur erhitzt. Nach 1 Stunde war die Sublimation praktisch beendet. Das Sublimat wurde in wenig heissem Dioxan und Chloroform gelöst und die beim Abkühlen auskrystallisierende Carbonsäure abfiltriert. Die mit Chloroform-Äther verdünnte Mutterlauge wurde neutral gewaschen und hinterliess beim Abdampfen 0,23 g Rückstand, der über 7 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die ersten mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 25% eluierbaren Fraktionen (8 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Methanol oder aus Pentan 4 mg Pregnadien-(3,11)-on-(20) als farblose Rhomboeder vom Smp. 125—127°.

3,609 mg Subst. gaben 11,109 mg CO₂ und 3,259 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₀ O (298,45)	Ber. C 84,51	H 10,13 %
	Gef. „ 84,00	„ 10,10 %

Die Substanz ist in Äther äusserst leicht löslich und gibt mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

Die weiteren mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 40% erhaltenen Eluate (72 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther und Chloroform-Aceton 30 mg nicht ganz reinen Pregnen-(11)-ol-(3α)-on-(20)-anthrachinon-β-carbonester (XXX)

vom Smp. 235—240°, der sich nach Mischprobe mit dem aus (XXVIII) gewonnenen Präparat als identisch erwies.

Die anschliessenden mit Benzol-Petroläther, reinem Benzol, sowie mit Benzol-Äther (50:1) eluierbaren Fraktionen gaben aus Aceton-Äther gelbe Prismen oder Körner vom Smp. 190—192°, die sich am Tageslicht allmählich dunkelviolet färbten, beim Erhitzen aber wieder gelb wurden. Anscheinend handelt es sich um den isomeren Pregnen-(3)-ol-(12β)-on-(20)-anthrachinon-β-carbonester.

3,792 mg Subst. gaben 10,913 mg CO₂ und 2,364 mg H₂O

C₃₆H₃₈O₅ (550,66) Ber. C 78,52 H 6,96%

Gef. „ 78,54 „ 6,98%

Die letzten mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen (37 mg) gaben 20 mg reines Ausgangsmaterial (XXI) vom Smp. 280—282°.

12-Brom-pregnan-diol-(3α,11α)-on-(20)-monoacetat-(3).

0,3 g Pregnen-(11)-ol-(3α)-on-(20)-acetat (XXIX) vom Smp. 135—137° wurden in 20 cm³ Aceton gelöst, innerhalb 10 Minuten unter ständigem Umschwenken mit der Lösung von 0,3 g Bromacetamid, 0,3 g Natriumacetat-trihydrat und 0,1 g Eisessig in 13 cm³ Wasser versetzt und 4 Stunden bei 16° stehen gelassen. Hierauf wurde das Aceton im Vakuum entfernt und die verbleibende Suspension mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,37 g Rückstand. Umkrystallisieren aus Äther und Aceton-Äther gab 110 mg farblose Nadeln vom Smp. 213—214°.

3,466 mg Subst. gaben 7,714 mg CO₂ und 2,416 mg H₂O

3,140 mg Subst. gaben 1,304 mg AgBr

C₂₃H₃₅O₄Br (455,42) Ber. C 60,65 H 7,75 Br 17,55%

Gef. „ 60,73 „ 7,80 „ 17,67%

Die Mutterlaugen lieferten nach Eindampfen 255 mg krystallinen Rückstand, der direkt oxydiert wurde.

12-Brom-pregnan-ol-(3α)-dion-(11,20)-acetat.

100 mg 12-Brom-pregnan-diol-(3α,11α)-on-(20)-monoacetat-(3) vom Smp. 213° wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 40 mg CrO₃ in 2 cm³ Eisessig versetzt und 1 Stunde bei 18° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 35° Badtemperatur eingengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 97 mg Rückstand. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 90 mg dünne einseitig zugespitzte Spiesse vom Smp. 194—195°.

3,549 mg Subst. gaben 7,920 mg CO₂ und 2,324 mg H₂O

2,152 mg Subst. gaben 0,901 mg AgBr

C₂₃H₃₃O₄Br (453,41) Ber. C 60,92 H 7,34 Br 17,63%

Gef. „ 60,90 „ 7,33 „ 17,81%

Die 255 mg Oxybromid aus Mutterlauge wurden genau gleich oxydiert und gaben 245 mg rohes Ketobromid (Gemisch).

Pregnan-ol-(3α)-dion-(11,20)-acetat (XXXIII) aus (XXIX).

70 mg 12-Brom-pregnan-ol-(3α)-dion-(11,20)-acetat wurden mit der Lösung von 50 mg Natriumacetat in 2 cm³ Eisessig und 100 mg Zinkstaub 15 Minuten unter Umschwenken auf 70—80° erwärmt. Die wie bei (IX) durchgeführte Aufarbeitung gab 60 mg neutrales Rohprodukt. Umkrystallisieren aus Äther lieferte farblose Nadeln vom Smp. 132—133°. Bei sehr langsamem Erhitzen trat unter teilweiser Umlagerung Verflüssigung erst bei 138° ein. Die Mischprobe mit dem aus (XXII) bzw. (XXVI) bereiteten Präparat, das sich beim Schmelzen gleich verhielt, gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Es ist zu beachten, dass eine Mischung von (XXIX) und (XXXIII) bei etwa 128—134° schmilzt, also keine eindeutige Schmelzpunktserniedrigung zeigt.

Pregnen-(9)-ol-(3 α)-dion-(12,20)-acetat.

Die 245 mg Ketobromid (Gemisch) aus Oxybromid-Mutterlaugen und die Mutterlauge des krystallisierten Ketobromids (zusammen 250 mg) wurden analog entbromt. Das so erhaltene neutrale Reaktionsgemisch wurde zusammen mit der Mutterlauge von (XXXIII) (254 mg) über 8 g Al₂O₃ chromatographisch getrennt.

Der neue Stoff (vermutlich Pregnen-(9)-ol-(3 α)-dion-(12,20)-acetat) fand sich überraschenderweise bereits in den mit Benzol-Petroläther (1:4) eluierbaren Anteilen (68 mg). Zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther lieferte 30 mg farblose, sechseckige oder rhombische Blättchen, die ein erstes Mal bei 150—152° schmolzen. Die rasch wieder erstarrende Schmelze verflüssigte sich definitiv bei 162—164°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,766 mg Subst. gaben 10,236 mg CO₂ und 2,914 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66%

Gef. „ 74,17 „ 8,66%

Der Stoff zeigt in alkoholischer Lösung im Ultraviolett starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 238 m μ und log ϵ = 3,9%¹).

Die mit Petroläther-Benzol (3:1) eluierbaren Anteile (63 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Petroläther 40 mg nicht ganz reines Ausgangsmaterial (XXIX) vom Smp. 127—131°. Aus den mit Benzol-Petroläther (1:1) abgelösten Fraktionen (68 mg) liessen sich noch 21 mg reines (XXXIII) erhalten. (Die sichere Trennung von (XXIX) und (XXXIII) ist schwer kontrollierbar wegen der fehlenden Schmelzpunktniedrigung bei der Mischprobe).

Pregnan-triol-(3 α ,11 α ,20)-monoacetat-(3) (XXXI).

33 mg Pregnan-ol-(3 α)-dion-(11,20)-acetat (XXXIII) vom Smp. 132° wurden, wie bei (XVIII) beschrieben, energisch hydriert. Umkrystallisieren aus feuchtem Äther-Petroläther lieferte ein Hydrat in Form farbloser haarfeiner Nadelchen von Smp. 83—85°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet, dann im Vakuum kurz geschmolzen und im Schweinchen eingewogen.

3,708 mg Subst. gaben 9,830 mg CO₂ und 3,253 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₄ (378,53) Ber. C 72,97 H 10,12%

Gef. „ 72,34 „ 9,82%

Pregnan-diol-(3 α ,11 α)-on-(20)-monoacetat-(3) (XXVI) aus (XXXI).

28 mg Pregnan-triol-(3 α ,11 α ,20)-monoacetat-(3) (XXXI) vom Smp. 83—85° wurden wie bei (XIV) aus (XVII) beschrieben mit Aluminium-phenolat und Aceton dehydriert und analog aufgearbeitet. Das Rohprodukt (35 mg) wurde chromatographisch getrennt. Die mit Benzol-Petroläther, sowie mit reinem Benzol eluierbaren Anteile (9 mg) lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther 6 mg reines (XXVI) als grobe glänzende Körner vom Smp. 182—183°, die sich nach Mischprobe mit dem aus (XXII) gewonnenen Material als identisch erwiesen. Drei weitere mit Benzol-Äther bis zu einem Äthergehalt von 8% eluierte Fraktionen (4 mg) erwiesen sich als Gemische. Aus den folgenden mit mehr Äther, sowie nach Zusatz von Essigester-Chloroform abgelösten Anteilen wurden 16 mg krystallisiertes Ausgangsmaterial (XXXI) zurückerhalten.

Die Mikroanalysen wurden, wenn nicht anders vermerkt, im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹) Wir danken Hrn. P. D. Dr. H. Mohler, Zürich, für die Ausführung dieser Messung.