

199. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

79. Mitteilung¹⁾.21-Brom-allo-pregnан- und 21-Brom-pregnen-(4)-Derivate²⁾

von I. Salamon und T. Reichstein.

(15. VI. 47.)

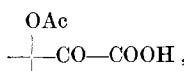
Die Einwirkung von unterbromiger Säure auf Steroide mit einer Doppelbindung in 11,12-Stellung ist schon mehrfach beschrieben worden³⁻¹²⁾. Wir haben diese Reaktion unter Benützung der früher angegebenen Methodik³⁾¹⁰⁾ nun auch auf Allo-pregnан- und Δ^4 -Pregnen-Derivate mit einer Doppel- oder Dreifachbindung in 20,21-Stellung angewandt, wobei in 21-Stellung bromierte Stoffe entstanden, die bisher auf anderem Wege noch nicht zugänglich waren. Zur Umsetzung gelangten durchwegs 17-Oxy-Derivate der Verbindungsreihe, die bisher als 17α -Oxy-Reihe bezeichnet wurde. Aus den kürzlich mitgeteilten Gründen¹³⁾ werden sie jetzt als 17β -Oxy-Verbindungen formuliert.

Allo-pregnin-(20)-diol-($3\beta, 17\beta$)-monoacetat-(3) (I)^{a)}¹⁴⁾¹⁵⁾ reagierte mit Bromacetamid unter normalen Bedingungen (bei 18°) fast gar nicht. Bei sechsstündigem Erwärmen auf 75° wurde zur Hauptsache ein bromhaltiges Öl erhalten, das nicht krystallisierte. Dagegen trat Allo-pregnin-(20)-diol-($3\beta, 17\beta$)-diacetat (II)^{a)} mit Bromacetamid sehr leicht in Reaktion, wobei das Dibrom-keton (III) entstand. Durch Entbromen mit Zinkstaub in Eisessig liess es sich in das bekannte Allo-pregnан-diol-($3\beta, 17\beta$)-on-(20)-diacetat (IV)^{b)}^{c)}^{d)}^{e)} überführen. Da dessen Konstitution gesichert ist^{e)}¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾, ergibt sich

¹⁾ 78. Mitt. K. Meyer, T. Reichstein, Helv. **30**, 1508 (1947).²⁾ Auszug aus der Diss. I. Salamon, die demnächst erscheint.³⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943).⁴⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 586 (1943).⁵⁾ J. Press, P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. **26**, 598 (1943).⁶⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 705 (1943).⁷⁾ P. Hegner, T. Reichstein, Helv. **26**, 721 (1943).⁸⁾ G. H. Ott, T. Reichstein, Helv. **26**, 1799 (1943).⁹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **27**, 713 (1944).¹⁰⁾ J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **27**, 821 (1944).¹¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **28**, 1420 (1945).¹²⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **29**, 654 (1946).¹³⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **30**, 205 (1947).¹⁴⁾ Die mit den Buchstaben a)—m) bezeichneten Fussnoten siehe Formelseiten.¹⁵⁾ Früher als 17 -Äthinyl-3-trans,17(α)-dioxy-androstan-3-monoacetat bezeichnet^{c)}.¹⁶⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943).¹⁷⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 1004 (1943).¹⁸⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 2089 (1943).

daraus auch eindeutig die Struktur von (III). Die Bildung von Di-bromketonen aus Acetylen-Derivaten mit HOBr wurde schon vor längerer Zeit von *Faworsky*¹⁾ und *Wittorf*²⁾ beschrieben.

Bei der Einwirkung von 1 Mol Brom in Chloroform lieferte das Diacetat (II) neben dem früher beschriebenen Dibromid³⁾ in geringer Menge einen zweiten bromhaltigen Stoff, der vermutlich ein Isomeres darstellte. Das Hauptprodukt liess sich mit Bromacetamid nicht zur Umsetzung bringen. Bei der Oxydation von (II) mit KMnO_4 in Pyridin wurde eine Säure vom Smp. 216° erhalten, deren Analyse ungefähr auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ stimmte. Sie lieferte einen Methylester vom Smp. 168° der ungefähren Zusammensetzung $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$. Möglicherweise handelt es sich um die Ketosäure mit der Gruppierung



doch wurde der Stoff von CrO_3 in Eisessig nicht angegriffen. Dieselbe Säure wurde schon früher von *Ch. Meystre* (unpubliziert) aus (II) mit KMnO_4 in Aceton erhalten.

Von dem Diacetat (IV) wurde noch festgestellt, dass es von Bleitetraacetat in Eisessig und Acetanhydrid bei 78° nicht angegriffen wird.

Allo-pregnens-(20)-diol-($3\beta, 17\beta$)-monoacetat-(3) (X)¹⁾ reagierte mit HOBr unter Bildung eines bisher nicht aufgeklärten bromhaltigen Stoffes vom Smp. 132° (VIII), bei dem es sich wahrscheinlich nicht um das erwartete Bromhydrin (V) handelte, da er bei Einwirkung von Perjodsäure unverändert blieb, also kein Androstanol-(3β)-on-(17)-acetat lieferte. Seine Analyse stimmte auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Br}$. Bei der Oxydation mit Chromtrioxyd bei 18° verbrauchte (VIII) mehr als 1 Mol CrO_3 . Dabei entstand zur Hauptsache ein bromhaltiger Neutralstoff vom Smp. $135-138^\circ$, daneben etwas Säure, deren Methylester roh bei $143-151^\circ$ schmolz. Beide Stoffe wurden nicht weiter untersucht.

Hingegen entstand aus dem Diacetat (IX) bei der Umsetzung mit Bromacetamid in guter Ausbeute ein einheitliches kryst. Bromhydrin (XII), das bemerkenswerterweise gegen alkalihaltiges Aluminiumoxyd vollkommen beständig war, während 11-Oxy-12-brom-Derivate unter diesen Bedingungen leicht die entsprechenden 11,12-Oxyde liefern⁴⁾⁵⁾. Durch Dehydrierung mit CrO_3 ging das Bromhydrin (XII) fast quantitativ in das 21-Brom-allo-pregnandiol-

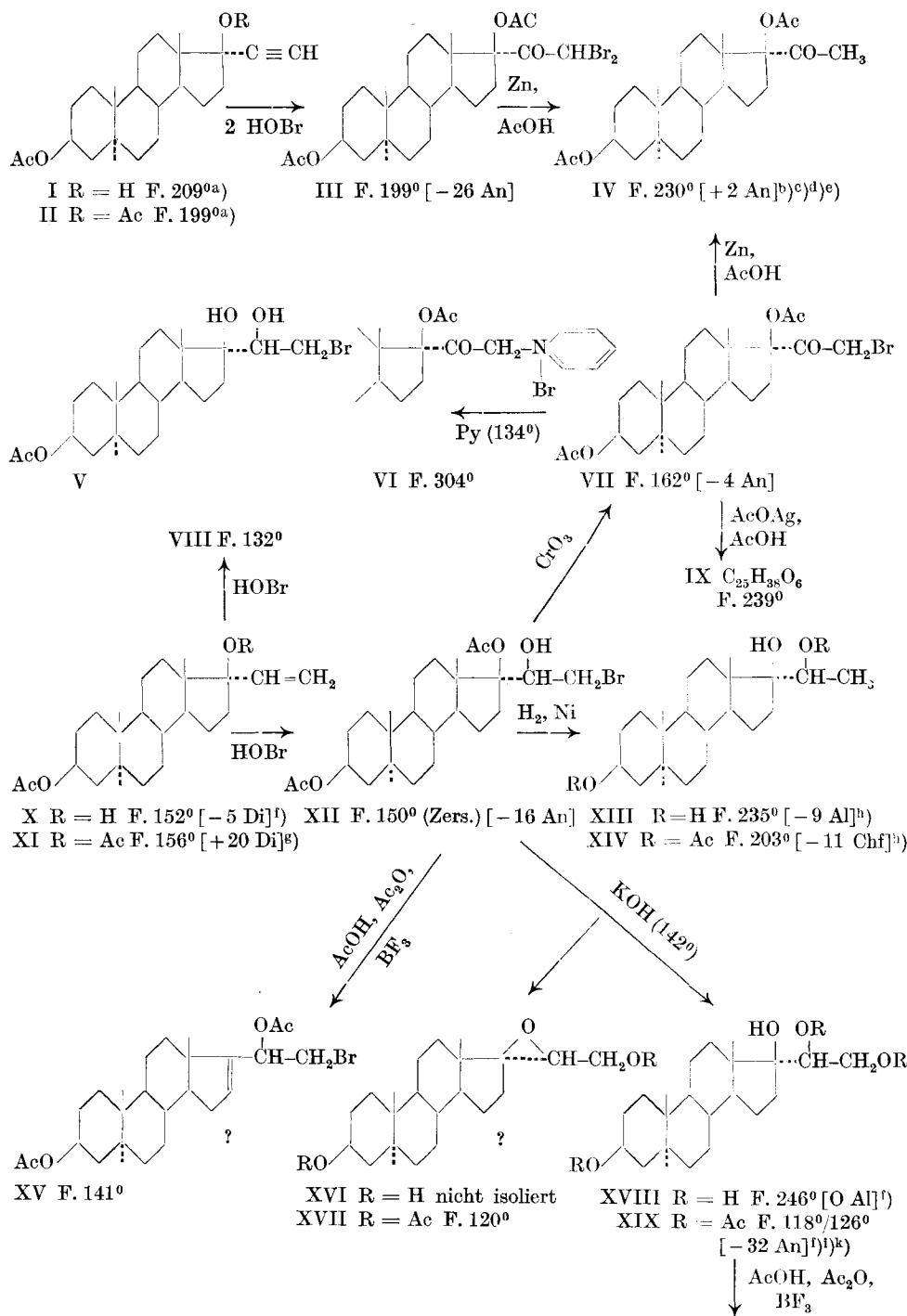
¹⁾ *A. Faworsky*, J. pr. [2] **51**, 533 (1895).

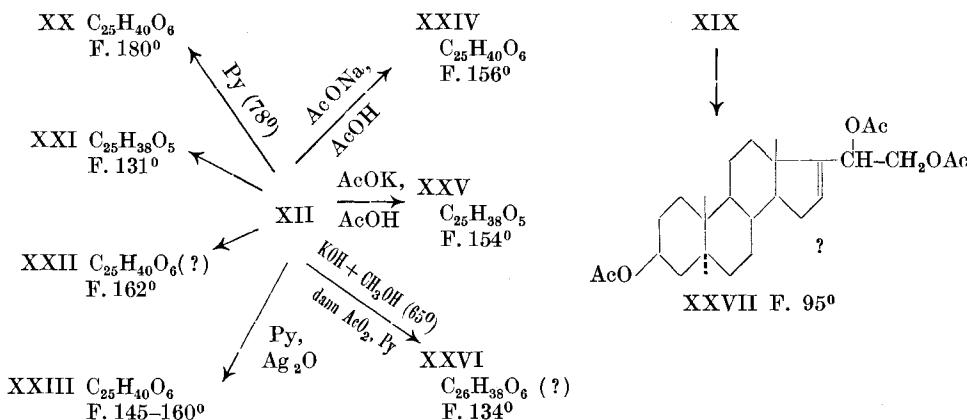
²⁾ *N. Wittorf*, J. **32**, 88 (1900); C. **1900**, II, 29.

³⁾ Diss. *M. Sutter*, Zürich 1940.

⁴⁾ *H. Reich, T. Reichstein*, Helv. **26**, 562 (1943).

⁵⁾ *G. H. Ott, T. Reichstein*, Helv. **26**, 1799 (1943).





Ac = $CH_3 \cdot CO -$; Py = Pyridin. — Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Al = Alkohol, Chf = Chloroform, Di = Dioxan.

($3\beta,17\beta$)-on-(20)-diacetat (VII) über. Da dieses durch Entbromung mit Zinkstaub ebenfalls sehr glatt in das oben erwähnte Allo-pregnandiol-($3\beta,17\beta$)-on-(20)-diacetat (IV) übergeführt werden konnte, ist die Konstitution von (XII) und (VII) bis auf die räumliche Lage der Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 20 von (XII) gesichert. Beim Erhitzen von (VII) mit Pyridin entstand das Pyridiniumbromid (VI), allerdings war für diese Umsetzung $\frac{1}{4}$ -stündigtes Erhitzen auf 134° erforderlich. Der Austausch des Bromatoms in (VII) gegen die Acetoxy-Gruppe gelang dagegen bisher überhaupt nicht¹⁾. Mit Kaliumacetat in Eisessig wurde sowohl beim Kochen wie beim Erhitzen auf 180° nur unverändertes Ausgangsmaterial zurück erhalten, während beim Erhitzen auf 230° in sehr geringer Ausbeute ein Stoff vom Smp. 170-175° entstand, der mit Allo-pregnatriol-($3\beta,17\beta,21$)-on-(20)-triacetat^{k)} nicht identisch war. Ebenso verliefen Versuche mit Bleidiacetat bei 180° und mit Silberacetat bei 100° negativ, während mit Silberacetat bei 123° neben etwas Säure und unverändertem Ausgangsmaterial eine Substanz der Zusammen-

a) L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. **20**, 1280 (1937).

b) L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. **21**, 1760 (1938).

c) L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, Helv. **22**, 626 (1939).

d) L. Ruzicka, M. W. Goldberg, F. Hunziker, Helv. **22**, 707 (1939).

e) C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 185 (1943).

f) A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand, B. **72**, 391 (1939).

g) L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. **22**, 150 (1939).

h) D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **23**, 1490 (1940).

i) H. Reich, C. Montigel, T. Reichstein, Helv. **24**, 977 (1941).

k) D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **25**, 300 (1942).

1) Vgl. analoge Reaktionen bei Stoffen ohne die 17-ständige Acetoxy-Gruppe. T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. **23**, 664 (1940); H. Reich, T. Reichstein, Helv. **22**, 1124 (1939).

setzung $C_{25}H_{38}O_6$ (IX) erhalten wurde, deren Konstitution jedoch nicht aufgeklärt werden konnte.

Bei der katalytischen Enthalogenierung¹⁾ mit *Raney*-Nickel in Gegenwart von $CaCO_3$ oder bei gleichzeitigem Zutropfen von $NaOH$ in Methanol lieferte das Bromhydrin (XII) einen Stoff, der sich durch alkalische Verseifung in das bekannte Allo-pregnan-triol-($3\beta, 17\beta, 20\beta$) (XIII)^{h)} überführen liess. Es wurde noch durch sein Diacetat (XIV)^{h)} charakterisiert. Da unter den angewandten Bedingungen eine Konfigurationsumkehr am C-Atom 20 nicht zu erwarten ist³⁾, kann das Bromhydrin (XII) als 21-Brom-allo-pregnan-triol-($3\beta, 17\beta, 20\beta$)-diacetat-(3,17) bezeichnet werden. Durch energische Hydrolyse des Bromhydrins (XII) mit KOH in wässrigem Dioxan bei 142° wurde in einer Ausbeute von 53% Allo-pregnan-tetrol-($3\beta, 17\beta, 20\beta, 21$) (XVIII)ⁱ⁾⁴⁾ erhalten, das sich grösstenteils direkt abtrennen liess. Die Mutterlauge wurde acetyliert und lieferte nach Chromatographie das dem Tetrol entsprechende Triacetat (XIX)ⁱ⁾^{j)}^{k)} und einen Stoff, dessen Analyse auf die Formel $C_{25}H_{38}O_5$ passte und der sich im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren liess. Möglicherweise handelt es sich um das Diacetat eines Oxydodiols (XVII), doch konnte die Konstitution dieses Stoffes bisher nicht bewiesen werden. Die Hydrolyse von (XII) zu dem sonst relativ schwer zugänglichen Tetrol (XVIII) besitzt auch präparatives Interesse. Beim Kochen von (XII) mit methylalkoholischer Kalilauge und darauffolgender Acetylierung entstand ein Stoff der Zusammensetzung $C_{26}H_{38}O_6$ (XXVI), der mit dem Triacetat (XIX) nicht identisch war.

¹⁾ Die Reduktion von Halogenhydrinen wurde früher mit Natriumamalgam ausgeführt. Vgl. z. B. *Lourenço*, A. **120**, 91 (1861); *Harriot*, Ann. chim. [5] **17**, 84 (1879).

²⁾ Früher als Allo-pregnan-triol-($3\beta, 17\alpha, 20\beta$) bezeichnet. Da von nun an die synthetisch erhaltenen 17-Oxy-Verbindungen als 17β -Oxy- bezeichnet werden, müsste man konsequenterweise auch die Konfiguration der HO-Gruppe in 20-Stellung umkehren, da beide HO-Gruppen zueinander in Beziehung stehen. Davon wird jedoch abgesehen, da die Indizierung an C-20 bisher rein willkürlich ist.

³⁾ Die Reaktion könnte zwar über das entsprechende 20,21-Oxyd verlaufen. Da jedoch weder bei der Bildung dieses Oxyds noch bei seiner Hydrierung eine Ablösung des Sauerstoffes von C-20 stattfindet, müsste die Konfiguration an C-20 auch in diesem Falle beibehalten werden. Ausserdem neigt das Bromhydrin (XII) sehr wenig zur Oxyd-Bildung. Vgl. weiter unten.

⁴⁾ Dieses Tetrol wurde früher von *D. A. Prins* und *T. Reichstein*, Helv. **23**, 1490 (1940) willkürlich Allo-pregnan-tetrol-($3\beta, 17\alpha, 20\alpha, 21$) genannt. Da nunmehr die HO-Gruppe in 17-Stellung als 17β - bezeichnet wird, sollte das Tetrol die Indizes $17\beta, 20\alpha$ - erhalten. In einer späteren Arbeit von *I. Salomon* und *T. Reichstein* wird jedoch gezeigt, dass sich das Tetrol (XVIII) ohne Änderung des Asymmetriezentrums an C-20 in das Triol (XIII) überführen lässt, woraus hervorgeht, dass die Indizierung der Triole und Tetrole in bezug auf die HO-Gruppe in 20-Stellung nicht übereinstimmt und daher in einem Falle umzukehren ist. Wir ziehen es vor, die bisher bei den Triolen übliche Nomenklatur beizubehalten, woraus sich die Bezeichnung $17\beta, 20\beta$ - für das Tetrol (XVIII) ergibt.

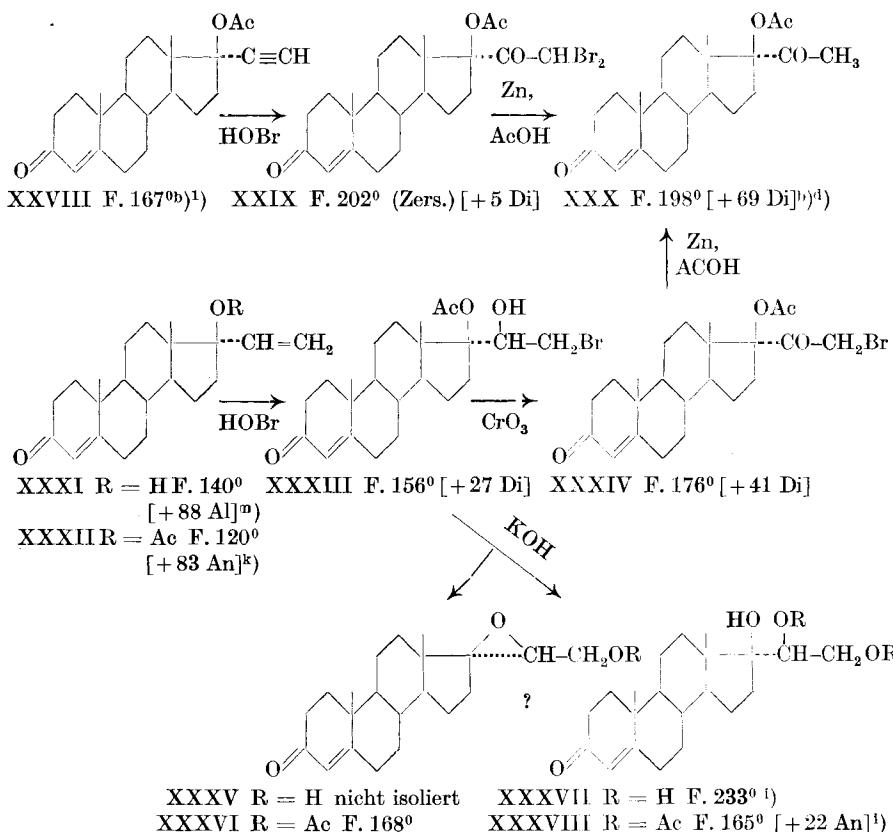
Bei der Behandlung des Triacetats (XIX) mit Essigsäure in Gegenwart von Acetanhydrid und dem Bortrifluorid-Äther-Komplex¹⁾ wurde kein Tetraacetat, sondern unter Wasserabspaltung ein ungesättigtes Triacetat der vermutlichen Formel (XXVII) erhalten. Dieselbe Reaktion wurde auch mit dem Bromhydrin (XII) durchgeführt. In diesem Falle entstand ein ungesättigter bromhaltiger Stoff, dem am ehesten die Formel (XV) zukommen dürfte²⁾.

Die 20-ständige Hydroxyl-Gruppe im Bromhydrin (XII) erwies sich als relativ reaktionsträge. Versuche, sie zu acetylieren, führten bisher nicht zum Ziel. Beim Stehen mit Acetanhydrid und Pyridin bei 18° blieb das Bromhydrin (XII) unverändert. Dagegen liess sich nach Erhitzen mit Acetanhydrid-Pyridin auf 78° ein nicht weiter aufgeklärter bromfreier Stoff (XX) isolieren, der in besserer Ausbeute aus (XII) beim Erhitzen mit Pyridin allein erhalten wurde. Die Analysenwerte passten auf die Formel $C_{25}H_{40}O_6$. Dieser Stoff reduzierte alkalische Silberdiammin-Lösung nicht und gab mit Tetrannitromethan keine Gelbfärbung. Bei der Oxydation von (XX) mit CrO_3 entstand zur Hauptsache ein Neutralprodukt, das jedoch nicht krystallisierte. Auch die in geringerer Menge erhaltene Säure liess sich nicht zur Krystallisation bringen. Gegen Pyridin bei Zimmertemperatur war das Bromhydrin (XII) vollkommen beständig. Beim Schütteln mit Silberoxyd in Pyridin bei 18° gab es drei Stoffe (XXI), (XXII) und (XXIII), die sich durch Chromatographie trennen liessen. Die Analysenwerte von (XXI) stimmten annähernd auf die Formel $C_{25}H_{38}O_5$, was dem zu erwartenden 20 β ,21-Oxydo-allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-diacetat entsprechen würde. Da dieses Oxyd bisher auf anderem Wege noch nicht hergestellt worden ist, war eine Identifizierung durch Vergleich nicht möglich. Dagegen wurde festgestellt, dass aus 3 α -Acetoxy-11 β -oxy-12 α -brom-cholansäure-methyl-ester³⁾ bei analoger Behandlung quantitativ 3 α -Acetoxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester³⁾ entsteht. Ein Stoff (XXV), der ebenfalls die Zusammensetzung $C_{25}H_{38}O_5$ aufwies, aber mit (XXI) nicht identisch war, entstand aus (XII) beim Kochen mit Kaliumacetat in Eisessig neben einer Reihe von anderen unbekannten Substanzen. Beim Kochen mit Natriumacetat-trihydrat in Eisessig gab (XII) einen Stoff (XXIV) der vermutlichen Zusammensetzung $C_{25}H_{40}O_6$, der neben unverändertem Ausgangsmaterial auch entstand, wenn man dem Reaktionsgemisch Zinkstaub zusetzte.

¹⁾ Vgl. C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 201 (1943); M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. **28**, 875 (1945).

²⁾ Ebensowenig gelang es, Allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-monoacetat-(3), Pregnadien-(4,20)-ol-(17 β)-on-(3) (XXXI) und das weiter unten beschriebene Bromhydrin (XXXIII) auf diese Art zu acetylieren. In allen drei Fällen entstanden nur intensiv gelb gefärbte, ölige Produkte, aus denen sich keine Krystalle isolieren liessen.

³⁾ G. H. Ott, T. Reichstein, Helv. **26**, 1799 (1943).



Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Di = Dioxan, Al = Alkohol, An = Aceton.

Ebenso wie das Allo-pregnан-Derivat (II) reagierte auch das Pregnen-(4)-in-(20)-ol-(17 β)-on-(3)-acetat (XXVIII)^{m)} mit HOBr, d. h. es entstand das Dibromketon (XXIX), das durch Erhitzen mit Zinkstaub in Eisessig in das bekannte 17 β -Acetoxy-progesteron (XXX)^{b)} überging. Bei der Umsetzung von Pregnadien-(4,20)-ol-(17 β)-on-(3) (XXXI)^{m)} mit Bromacetamid entstand ein amorphes, stark bromhaltiges Produkt, das sich nach kurzer Zeit zersetzte. Dagegen gab das entsprechende Acetat (XXXII)^{k)} in guter Ausbeute ein Bromhydrin (XXXIII), das wir in Analogie zum Bromhydrin (XII) ebenfalls mit β -ständiger HO-Gruppe in 20-Stellung formulieren. Durch Oxydation mit CrO₃ liess sich (XXXIII) in das Bromketon (XXXIV) überführen, das ebenso wie (VII) mit Pyridin in der Hitze reagierte, jedoch kein kryst. Pyridiniumsalz lieferte. Die Ent-

¹⁾ Fussnoten b)^{d)}^{k)} und ¹⁾ siehe S. 1619.

^{m)} L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl, Helv. 21, 597 (1938).

bromung von (XXXIV) mit Zinkstab in Eisessig führte ebenfalls zum Pregnen-(4)-ol-(17 β)-dion-(3,20)-acetat (XXX). Das Bromhydrin (XXXIII) reagierte mit KOH in wässrigem Dioxan bei 100° analog wie das Bromhydrin (XII) unter Bildung des bekannten Triolons (XXXVII), das nach *Reich* u. Mitarb.¹⁾ räumlich gleich gebaut ist wie das Tetrol (XVIII). Wir bezeichnen daher (XXXVII) jetzt als Pregnen-(4)-triol-(17 β ,20 β ,21)-on-(3). Die Mutterlauge wurde wiederum acetyliert und lieferte neben dem Diacetat (XXXVIII) einen unbekannten Stoff der ungefähren Zusammensetzung C₂₃H₃₂O₄, bei dem es sich möglicherweise wiederum um das Acetat einer Oxydoverbindung (XXXVI) handeln könnte. Jedenfalls zeigte dieser Stoff im Ultraviolet selektive Absorption mit einem Maximum bei ca. 240 m μ und $\log \epsilon = 4,05$, woraus hervorgeht, daß er noch die α , β -ungesättigte Ketogruppe enthielt.

Wir danken der *Ciba AG.*, Basel, für Überlassung von wertvollem Ausgangsmaterial sowie Hrn. Dr. *H. Reich* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Analyse und zur spez. Drehung wurden, wenn nichts anderes vermerkt, 1 Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther, Waschen mit verdünntem HCl, verdünnter Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum.

Einwirkung von Bromacetamid auf Allo-pregnin-(20)-diol-(3 β ,17 β)-mono-acetat-(3) (I).

100 mg (I), Smp. 209—210^a), wurden in 25 cm³ tert. Butylalkohol gelöst und mit der Lösung von 135 mg N-Bromacetamid (= 3,5 Mol) und 135 mg Natriumacetat-trihydrat in 5 cm³ Wasser und 1 cm³ Eisessig versetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei 18° wurde die schwach gelbe Lösung im Vakuum bei 30° eingeengt, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösungen mit eisgekühlter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es krystallisierte nur unverändertes Ausgangsmaterial. In einem zweiten Versuch wurde der Ansatz 6 Stunden auf 75° erhitzt (unter Verwendung eines grossen Überschusses (10 Mol) an Bromacetamid). Unter diesen Bedingungen wurden nur 35 mg Ausgangsmaterial zurückerhalten. Die Hauptmenge war ölig und schwach bromhaltig, krystallisierte jedoch nicht.

21,21-Dibrom-allo-pregnan-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (III).

47 mg Allo-pregnin-(20)-diol-(3 β ,17 β)-diacetat (II), Smp. 199—200^a) (bereitet nach der Methode von *Stavely*¹⁾), wurden in 4 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit der Lösung von 58 mg N-Bromacetamid (= 3,6 Mol) und 60 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Wasser versetzt. Nach 2-stündigem Stehen bei 16° zeigte die jodometrische Titration einer Probe einen Verbrauch von 2 Mol Bromacetamid. Es wurde im Vakuum bei 30° eingeengt, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit eisgekühlter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt und mit Äther gewaschen. Es wurden 63 mg farblose rechteckige Plättchen erhalten, die nach erneutem Umkristallisieren aus Äther bei 199—201° schmolzen. Die

¹⁾ *H. E. Stavely*, Am. Soc. 61, 79 (1939).

Mischprobe mit dem gleich schmelzenden Ausgangsmaterial schmolz bei 165—175°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = -25,8^0 \pm 2^0$ ($c = 1,435$ in Aceton).

14,353 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{14} = -0,37^0 \pm 0,03^0$

Zur Analyse wurde $\frac{1}{2}$ Stunde bei 30° getrocknet.

3,333 mg Subst. gaben 6,36 mg CO₂ und 1,93 mg H₂O

3,307 mg Subst. gaben 2,150 mg AgBr

C₂₅H₃₆O₅Br₂ (576,36) Ber. C 52,09 H 6,30 Br 27,73%

Gef. „ 52,07 „ 6,48 „ 27,66%

Die Umsetzung verläuft analog, wenn man statt reinem Eisessig ein Gemisch von tert. Butylalkohol und einigen Tropfen Eisessig verwendet.

Allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV) aus (III).

45 mg Dibrom-keton (III) wurden in 1,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 50 mg Zinkstaub und 50 mg Natriumacetat-trihydrat versetzt und 10 Minuten bei 80° geschüttelt. Nach dem Abkühlen wurde Äther zugegeben, filtriert und wie üblich aufgearbeitet. Umkristallisieren aus Äther gab 30 mg farblose sechseckige Blättchen vom Smp. 230—231°, die bei der Mischprobe mit Allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV)^{b)c)d)e} keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = +2,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,738$ in Aceton). Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Angaben von Ruzicka und Mitarbeitern^e) ($[\alpha]_D = 0,0^0 \pm 2^0$) (sog. „Diacetat IX b“) und von Shoppee und Prins^e) ($[\alpha]_D = +2,5^0 \pm 2^0$).

17,377 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{14} = +0,04^0 \pm 0,03^0$

3,557 mg Subst. gaben 9,28 mg CO₂ und 3,02 mg H₂O

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

Gef. „ 71,20 „ 9,50%

Einwirkung von Brom auf Allo-pregnан-(20)-diol-(3 β ,17 β)-diacetat (II).

100 mg Diacetat (II) vom Smp. 199—200° wurden in 0,5 cm³ alkoholfreiem Chloroform gelöst und unter Eiskühlung in kleinen Portionen mit 0,9 cm³ einer 5-proz. Lösung von Brom in Chloroform (= 45 mg Br₂ = 1,01 Mol) versetzt. Nach völliger Entfärbung wurde bei 30° im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und vorsichtig Petroläther zugegeben. Die ausgeschiedenen Blättchen wurden noch dreimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert, wogen dann 35 mg und schmolzen bei 199—201°. Bei der Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial gaben sie eine Schmelzpunktserniedrigung von 30°. Dagegen waren sie nach Schmelzpunkt identisch mit einem früher bereiteten Präparat des Dibromids¹⁾. Die Mutterlauge (85 mg) wurde über 2,5 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (1:1) eluierten Fraktionen lieferten nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther noch weitere Mengen des oben beschriebenen Dibromids vom Smp. 199—201°. Mit Benzol und Benzol-Äther (9:1) wurde ein zweiter bromhaltiger Stoff eluiert, der nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 230—233° schmolz und wahrscheinlich ein isomereres Dibromid darstellte. Auf eine weitere Untersuchung wurde verzichtet.

Umsetzung mit Bromacetamid. 50 mg des Dibromids vom Smp. 199—201° wurden in 15 cm³ Aceton gelöst und mit der Lösung von 25 mg N-Bromacetamid (= 2 Mol) in 3 cm³ Wasser versetzt. Nach 3-tägigem Stehen bei 16° wurde im Vakuum bei 30° eingeengt und wie bei (III) beschrieben aufgearbeitet. Es wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial in Form sechseckiger Blättchen vom Smp. 198—201° (Mischprobe) zurückgehalten. Das Dibrom-keton (III) konnte auf diese Weise nicht gewonnen werden.

¹⁾ Diss. M. Sutter, Zürich 1940.

Oxydation von Allo-pregnin-(20)-diol-(3 β ,17 β)-diacetat (II) mit KMnO₄.

a) in Pyridin. 300 mg (II) vom Smp. 199—200° wurden in 20 cm³ reinstem Pyridin (über KMnO₄ destilliert) gelöst, mit 300 mg gepulvertem KMnO₄ versetzt und 16 Stunden bei 18° geschüttelt. Dann wurde das überschüssige Permanganat durch Zugabe von Methanol zerstört und die Suspension im Vakuum eingeeignet. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit verdünnter H₂SO₄ bis zur kongosauren Reaktion, dann tropfenweise mit Natriumhydrogensulfatlösung bis fast zur Lösung des MnO₂ versetzt und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden zunächst mit angesäuertem Hydrogensulfatlösung, verdünnter H₂SO₄ und Wasser gewaschen, dann mit verdünnter Sodalösung und nochmals mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen wurden 80 mg Neutralprodukt (Ausgangsmaterial) erhalten. Die alkalischen Lösungen wurden sofort mit HCl angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt und die Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Aceton 230 mg flache sechseckige Prismen, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther bei 216—218° schmolzen. Mit der bei 227,5—228° schmelzenden 3 β ,17 β -Diacetoxylätho-allo-cholansäure¹) gab die Säure eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 80° getrocknet.

3,798 mg Subst. gaben 9,069 mg CO₂ und 2,815 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09%

C₂₅H₃₆O₇·½ H₂O (457,63) Ber. „ 65,61 „ 8,15%

Gef. „ 65,16 „ 8,29%

Bei 16-stündigem Stehen mit 1-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung wurde die Säure nicht angegriffen und zum grössten Teil unverändert zurückerhalten.

Methylester. Der mit Diazomethan bereitete Methylester schmolz nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 168—170°. Zur Analyse wurde er im Hochvakuum bei 190° sublimiert.

3,880 mg Subst. gaben 9,649 mg CO₂ und 2,901 mg H₂O

C₂₆H₃₈O₇ (462,56) Ber. C 67,51 H 8,28%

Gef. „ 67,87 „ 8,37%

b) In Aceton²⁾. 564 mg (II) vom Smp. 192—196° wurden in 50 cm³ Aceton (über KMnO₄ destilliert) gelöst, mit 1 g gepulvertem KMnO₄ versetzt und 4 Stunden bei 18° geschüttelt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit verdünnter H₂SO₄ kongosauer gemacht und gründlich mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen und anschliessend mit kleinen Portionen verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt, wobei sich ein unlösliches Natriumsalz ausschied. Es wurde abgesaugt, mit verdünnter HCl zerlegt und die Säure wieder in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen hinterliessen nach dem Abdampfen 85 mg Krystalle vom Smp. 210—212°. Nach Umkristallisieren aus Aceton oder Benzol wurden Prismen vom Smp. 211—214° erhalten. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,690 mg Subst. gaben 9,077 mg CO₂ und 2,569 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09%

Gef. „ 67,08 „ 7,79%

Einwirkung von Bleitetraacetat auf Allo-pregnan-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV).

50 mg Diacetat (IV) vom Smp. 230—231° wurden mit 160 mg Bleitetraacetat, 2 cm³ Eisessig und 0,1 cm³ Acetanhydrid in ein Bombenrohr im Vakuum eingeschmolzen und 24 Stunden in einem Bad von siedendem Äthanol auf 78° erhitzt. Nach Einengen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt und gründlich ausgeäthert. Die mit Wasser und

¹⁾ K. Miescher, A. Wettstein, Helv. **22**, 112 (1939).

²⁾ Dieser Versuch wurde im Jahre 1938 von Hrn. Dr. Ch. Meystre ausgeführt.

verdünnter Sodalösung gewaschenen Ätherlösungen lieferten nach Trocknen und Abdampfen 45 mg unverändertes Ausgangsmaterial in Form von farblosen Blättchen. In einem weiteren Versuch wurde ein gleicher Ansatz 24 Stunden auf 100° erhitzt. Die Aufarbeitung gab zur Hauptsache ebenfalls nur unverändertes Ausgangsmaterial. Auch nach Chromatographie konnten aus den Mutterlaugen keine weiteren Krystalle mehr erhalten werden.

Umsetzung von Allo-pregnen-(20)-diol-(3 β ,17 β)-monoacetat-(3) (X) mit HOB_r.

194 mg (X)^f vom Smp. 152—154° wurden in 3 cm³ tert. Butylalkohol gelöst, mit 0,5 cm³ Eisessig und der Lösung von 82 mg Bromacetamid (= 1,12 Mol) und 85 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Wasser versetzt und 3 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen und die Ätherlösungen mit eisgekühlter 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Sirup (250 mg) gab aus Äther-Petroläther erst nach längerem Kratzen 126 mg Krystallpulver vom Smp. 95—145° (VIII). Nach viermaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther wurden Nadeln erhalten, die sich bei 102—104° in Blättchen umwandeln und bei 145° definitiv schmolzen. Aus Methanol-Wasser krystallisierte die Substanz in Blättchen, die ohne Umwandlung bei 132—134° schmolzen und sich oberhalb 160° zersetzen. Zur Analyse wurde das letztere Präparat 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,783 mg Subst. gaben 0,045 mg Gewichtsverlust
3,738 mg Subst. gaben 8,795 mg CO ₂ und 2,810 mg H ₂ O
4,197 mg Subst. gaben 1,686 mg AgBr
C ₂₅ H ₃₉ O ₃ Br (467,48) Ber. C 64,23 H 8,41 Br 17,10%
Gef. „ 64,23 „ 8,41 „ 17,10%

Abbauversuche mit Perjodsäure. 18 mg der Substanz (VIII) wurden in 2 cm³ reinstem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 25 mg Perjodsäure in 0,5 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach Einengen im Vakuum bei 30° wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösungen mit Wasser und verdünnter Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 99—102°/145° zurückgehalten. Dasselbe war der Fall, wenn die Substanz mit einem grösseren Überschuss Perjodsäure 5 Tage bei 20° stehen gelassen wurde.

Abbauversuch mit Chromsäure. 19 mg (VIII) wurden in 0,2 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,21 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 4,2 mg CrO₃ = 1 Mol) versetzt und 7 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde nochmals die gleiche Menge CrO₃-Eisessig-Lösung zugegeben und noch 20 Stunden stehen gelassen. Die bräunlich grüne Lösung, die noch unverbrauchtes CrO₃ enthielt, wurde im Vakuum bei 25° eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und die Ätherlösungen mit verdünnter H₂SO₄, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Neutralprodukt 9 mg, nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 2 mg Prismen vom Smp. 135—138°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz bei 126—144°. In dieser Substanz liess sich Brom qualitativ nachweisen. Die sauren Anteile (4 mg) krystallisierten nicht und wurden mit Diazomethan methyliert. Der Methylester krystallisierte aus Methanol-Wasser in Spiessen vom Smp. 143—151°.

21-Brom-allo-pregnan-triol-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,17) (XII).

850 mg Allo-pregn-(20)-diol-(3 β ,17 β)-diacetat (XI) vom Smp. 154—156°^g wurden in 6 cm³ tert. Butylalkohol und 1 cm³ Eisessig warm gelöst und nach Abkühlen mit der Lösung von 320 mg N-Bromacetamid (= 1,1 Mol) und 350 mg Natriumacetat-trihydrat in 2,5 cm³ Wasser versetzt. Dabei fiel ein Teil des Ausgangsmaterials wieder aus, löste sich aber im Verlauf einer halben Stunde. Nach weiteren 1 1/2 Stunden schied sich das Reaktionsprodukt (XII) in Nadeln ab. Nach insgesamt 3 1/2 Stunden (bei 17°) wurde die

Suspension im Vakuum etwas eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit eisgekühlter Sodalösung und Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen wurden eingeengt und die beginnende Krystallisation durch Zusatz von Petroläther vervollständigt. Es wurden 1,04 g (= 98,3%) farblose Nadeln erhalten, die nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei raschem Erhitzen bei 150–152° (Zers.) schmolzen. Bei langsamem Erhitzen wurde bereits bei 135° ein sehr unscharfer Schmelzpunkt beobachtet. Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 45° $[\alpha]_D^{12} = -15,9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,605 in Aceton).

16,041 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{12} = -0,256^\circ \pm 0,03^\circ$

3,503 mg Subst. gaben 7,710 mg CO₂ und 2,496 mg H₂O

5,311 mg Subst. gaben 2,024 mg AgBr

C₂₅H₃₉O₅Br (499,47) Ber. C 60,11 H 7,87 Br 16,01%

Gef. „ 60,06 „ 7,97 „ 16,21%

Das Bromhydrin (XII) lässt sich über Al₂O₃ „Merck“ (standardisiert nach Brockmann) unzersetzt chromatographieren. Es wird von der Säule mit Benzol abgelöst.

Bei Verwendung von Aceton an Stelle von tert. Butylalkohol als Lösungsmittel war die Ausbeute an Bromhydrin etwas schlechter.

21-Brom-allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (VII).

100 mg Bromhydrin (XII) vom Smp. 150–152° (Zers.) wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 4 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 80 mg CrO₃ = 4 Mol¹⁾) versetzt und 16 Stunden bei 16° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° einge dampft, in Äther aufgenommen und mit verdünnter H₂SO₄, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Auf Zusatz von Petroläther krystallisierten 90 mg farblose derbe Prismen vom Smp. 156–162°, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 162–164° schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = -3,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,355 in Aceton).

13,547 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{14} = -0,05^\circ \pm 0,02^\circ$

3,420 mg Subst. gaben 7,54 mg CO₂ und 2,32 mg H₂O

3,950 mg Subst. gaben 1,493 mg AgBr

C₂₅H₃₇O₅Br (497,46) Ber. C 60,36 H 7,50 Br 16,06%

Gef. „ 60,17 „ 7,59 „ 16,08%

Das Bromketon (VII) lässt sich über Al₂O₃ „Merck“ (standardisiert nach Brockmann) unzersetzt chromatographieren. Es wird mit Benzol-Petroläther (1:1) von der Säule abgelöst.

Allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV) aus (VII).

25 mg Bromketon (VII) vom Smp. 162–164° wurden wie bei (IV) aus (III) beschrieben mit 25 mg Zinkstaub und 25 mg Natriumacetat-trihydrat in 0,8 cm³ Eisessig entbromt und lieferten 20 mg Allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (IV) in farblosen, dicken Blättchen, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äther bei 230–231° schmolzen und bei der Mischprobe mit dem oben bereiteten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = +2,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,144 in Aceton).

11,430 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{14} = +0,03^\circ \pm 0,02^\circ$

21-[3 β ,17 β -Diacetoxy-20-keto-pregnanyl]-pyridiniumbromid (VI).

64 mg Bromketon (VII) wurden mit 1 cm³ absolutem Pyridin im Vakuum eingeschmolzen und 15 Min. auf 134° (siedendes Xylol) erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum

¹⁾ Bei Verwendung von 1 Mol CrO₃ blieb das Bromhydrin (XII) grösstenteils unverändert.

wurde der dunkel-rotbraune Rückstand in Methanol gelöst, über wenig Tierkohle filtriert und nach Eindampfen dreimal aus Methanol-Äther umkristallisiert. Es wurden 35 mg feine farblose Nadeln erhalten, die bei 304—310° (Zers.) schmolzen.

3,648 mg Subst. gaben 7,976 mg CO₂ und 2,344 mg H₂O

3,339 mg Subst. gaben 0,070 cm³ N₂ (18°; 719 mm)

5,234 mg Subst. gaben 1,616 mg AgBr

C₃₀H₄₂O₅NBr·2 CH₃OH (640,65) Ber. C 59,99 H 7,87 N 2,19 Br 12,48%

C₃₀H₄₂O₅NBr·2 H₂O (612,60) Ber. „ 58,81 „ 7,56 „ 2,29 „ 13,05%

Gef. „ 59,67 „ 7,19 „ 2,33 „ 13,14%

Umsetzungen von 21-Brom-allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (VII) mit K-, Pb- und Ag-Aacetat.

a) 60 mg Bromketon (VII) wurden mit 120 mg entwässertem Kaliumacetat (= 10 Mol) in 1,5 cm³ Eisessig 3½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte nur unverändertes Ausgangsmaterial. Ein analoger Ansatz wurde im evakuierten Bombenrohr 3½ Stunden auf 180° erhitzt. Auch in diesem Falle wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial zurück erhalten. Bei einem bei 230° durchgeführten Versuch wurde ein öliges Rohprodukt erhalten, das nach Chromatographie nur 3 mg Krystalle vom Smp. 170—175° lieferte, die nicht weiter untersucht wurden. Mit Allo-pregnан-triol-(3 β ,17 β ,21)-on-(20)-triacetat vom Smp. 179—181°^k) waren sie jedoch nicht identisch.

b) 43 mg Bromketon (VII) wurden mit 120 mg wasserfreiem Bleidiacetat, 0,6 cm³ Eisessig und 0,2 cm³ Acetanhydrid in einem evakuierten Bombenrohr 2 Stunden auf 180° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Chromatographie des ölichen Rohproduktes wurden neben unverändertem Ausgangsmaterial nur amorphe Fraktionen erhalten.

c) 30 mg Bromketon (VII) wurden mit 15 mg trockenem Silberacetat und 1,5 cm³ Eisessig in einem evakuierten Einschlussrohr 16 Stunden auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte nur unverändertes Ausgangsmaterial. In einem zweiten Versuch wurden 70 mg Bromketon (VII) mit 54 mg Silberacetat in 3,5 cm³ Eisessig wie oben 16 Stunden auf 123° erhitzt. Neben etwas Säure wurden 62 mg Neutralprodukt erhalten, die über 2 g Al₂O₃ nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurden. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial eluiert. Die mit Benzol-Äther (9:1) eluierten Fraktionen lieferten nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äther 11 mg Nadeln vom Smp. 239—242° (Substanz IX), deren Konstitution nicht aufgeklärt werden konnte.

3,764 mg Subst. gaben 9,518 mg CO₂ und 2,918 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,10 H 8,81%

Gef. „ 69,01 „ 8,67%

Hydrierung von 21-Brom-allo-pregnан-triol-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,17) (XII); Allo-pregnан-triol (XIII).

a) In Gegenwart von CaCO₃.

199 mg Bromhydrin (XII) vom Smp. 150—152° (Zers.) wurden in 15 cm³ reinstem Methanol gelöst und nach Zugabe des Raney-Nickels aus 300 mg Ni-Al-Legierung und 500 mg reinem CaCO₃ bei 15° in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 16 Stunden waren 17,5 cm³ H₂ aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Die vom Nickel und CaCO₃ abfiltrierte Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Eindampfrückstand (187 mg) gab aus Äther-Petroläther 140 mg Prismen vom Smp. 144—151°, die nach 4-maligem Umkristallisieren aus den gleichen Lösungsmitteln bei 152—155° schmolzen. Eine Probe wurde zur Analyse unmittelbar vor der Verbrennung 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,472 mg Subst. gaben 7,841 mg CO₂ und 2,536 mg H₂O

Gef. C 61,63 H 8,17%

76 mg der obigen Prismen vom Smp. 150—155° wurden mit 10 cm³ 5-proz. methanolischer KOH 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von etwas Wasser wurde CO₂ eingeleitet, im Vakuum eingeengt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (62 mg, teilweise krystallisiert) wurde mit 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 17 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 72 mg farblosen Sirup, aus dem sich durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 44 mg farblose Blättchen gewinnen liessen. Diese schmolzen nach Umwandlung bei 180—196° definitiv bei 204° und erwiesen sich nach Mischprobe als identisch mit Allo-pregnан-triol-(3β,17β,20β)-diacetat-(3,20) (XIV)^h.

b) in Gegenwart von NaOH.

100 mg Bromhydrin (XII) wurden in 8 cm³ reinstem Methanol gelöst und mit dem *Raney*-Nickel aus 500 mg Ni-Al-Legierung in einem mit Tropftrichter versehenen Hydrierkolben¹⁾ unter allmählicher Zugabe von 10 cm³ 0,1-proz. methanolischer Natronlauge (= 10 mg NaOH = 1,25 Mol) bei 20° in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 1³/₄ Stunden war alle Natronlauge zugegeben; die Wasserstoff-Aufnahme betrug 6,3 cm³. Unter weiterem Zutropfen von 10 cm³ 0,25-proz. methanolischer NaOH (= 25 mg = 3,13 Mol) wurde noch 15 Stunden geschüttelt. Die gesamte Wasserstoffaufnahme betrug dann 10,65 cm³ (ber. für 1 Mol H₂ 4,94 cm³). Nach Abfiltrieren vom Nickel wurde die Lösung mit 2 cm³ 25-proz. wässriger KOH versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit CO₂ wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (66 mg) gab aus Aceton 53 mg kleine Prismen. Sie wandelten sich bei 210—220° ohne zu schmelzen in lange Prismen um, die bei 231—233° schmolzen. *Prins* und *Reichstein*^b) geben für Allo-pregnан-triol-(3β,17β,20β) einen Smp. von 234° an. Zur Identifizierung wurden die Krystalle durch 16-stündiges Stehen mit 1 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid bei 20° acetyliert. Das Rohprodukt wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und gab 62 mg (= 73,8% bezogen auf das Bromhydrin (XII), rechteckige Plättchen, die ohne Umwandlung bei 196—204° schmolzen und bei der Mischprobe mit authentischem Allo-pregnан-triol-(3β,17β,20β)-diacetat-(3,20) (XIV)^h keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Allo-pregnан-tetrol-(3β,17β,20β,21) (XVIII) und Nebenprodukt (XVI) aus (XII).

1,0 g Bromhydrin (XII) wurde in 50 cm³ Dioxan (frisch über Na destilliert) gelöst und mit der Lösung von 1,10 g KOH (= 9,8 Mol) in 42 cm³ Wasser 1 Stunde im Rotier-autoklaven auf 142° erhitzt. Zur Erzielung einer guten Ausbeute scheint es günstig zu sein, das Aufheizen und Abkühlen des Autoklaven möglichst rasch durchzuführen. Nach Neutralisation mit CO₂ wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und die Krystalle abgenutscht und mehrmals mit Wasser gewaschen. Dann wurden sie in heissem absolutem Äthanol gelöst, die Lösung filtriert, eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Es wurden 356 mg dreieckige oder rhombische Blättchen erhalten, die bei 120° opak wurden, sich bei 240° in rechteckige Blättchen umwandeln und bei 246—248° schmolzen. *Serini* und *Mitarbeiter*^f) geben für Allo-pregnан-tetrol-(3β,17β,20β,21) (XVIII) einen Smp. von 236° an. Zur Acetylierung wurden die Krystalle mit 5 cm³ absolutem Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden bei 18° stehen gelassen und noch 5 Minuten auf 70° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte 412 mg feine Prismen vom Smp. 118—120°, die sich nach Mischprobe als das Triacetat (XIX) des obigen Tetrols erwiesen²⁾. Die Mutterlaugen des Tetrols (XVIII) (510 mg) wurden analog

¹⁾ Vgl. *E. Vischer, T. Reichstein*, Helv. **27**, 1332 (1944), und zw. S. 1339, Fussnote 3.

²⁾ *Serini* u. *Mitarb.*^f) und *Reich, Montigel* u. *Reichstein*^l) geben für dieses Diacetat einen Schmelzpunkt von 119—120° an. Ein von *Prins* u. *Reichstein*^k) hergestelltes Präparat schmolz ursprünglich bei 117—119°, zeigte jedoch jetzt, nachdem es längere Zeit gelegen hatte, Umwandlung bei 118—120° und einen definitiven Schmelzpunkt von 126—128°. Die Mischprobe des oben erhaltenen Triacetats mit diesem Präparat zeigte ebenfalls den doppelten Schmelzpunkt.

acetyliert und lieferten 550 mg Rohprodukt, das zusammen mit der Mutterlauge des obigen Triacetats (68 mg) über 20 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol (1:1) und mit reinem Benzol eluierten Fraktionen (zusammen 308 mg) gaben aus Petroläther flache Nadeln vom Smp. 120–122°, deren Mischprobe mit dem Triacetat (XIX) bei 85–101° schmolz.

3,890 mg Subst. gaben 10,217 mg CO_2 und 3,180 mg H_2O
 $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%
 Gef. „ 71,68 „ 9,15%

Der Analyse nach handelt es sich möglicherweise um das Diacetat eines 17,20-Oxydo-allo-pregnan-diols-(3 β ,21) (XVII), doch konnte die Konstitution dieses Stoffes nicht bewiesen werden. Bei der Destillation im Molekularkolben bei 0,02 mm und 150° wurde ein schwach-gelbes Öl erhalten, das nicht mehr zur Krystallisation gebracht werden konnte. — Weitere mit absolutem Benzol eluierte Fraktionen gaben neben wenig Öl einige mg einer Substanz vom Smp. 125–134° (Spiesse). Mit Benzol-Äther (9:1) bis (4:1) wurden 127 mg eluiert, die nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther noch 101 mg reines Triacetat (XIX) vom Smp. 118–120° lieferten. Die gesamte Ausbeute betrug somit 513 mg = 53,6%). — Mit Benzol-Äther (1:1) und reinem Äther wurden noch 48 mg Material abgelöst. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther wurden feine Nadeln erhalten, die nach Umwandlung bei 160° bei 181–184° schmolzen. Das in 20-Stellung mit (XIX) isomere Triacetat vom Smp. 150°¹⁾ wurde bei dieser Reaktion nicht aufgefunden.

Umsetzung von 21-Brom-allo-pregnan-triol-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,17) (XII) mit methanolischer KOH.

70 mg Bromhydrin (XII) wurden in 1 cm³ Methanol gelöst und mit 10 cm³ 1-proz. methanolischer KOH (= 100 mg = 12,5 Mol) 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit CO_2 wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt erwies sich als halogenfrei, krystallisierte jedoch nicht. Es wurde zur Acetylierung mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man erhielt einen gelben Sirup, der über 2,5 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol (9:1) und (4:1) wurden 18 mg eluiert, die nach Umkristallisieren aus Petroläther flache Prismen vom Smp. 134–138° (Stoff (XXVI)) lieferten.

3,187 mg Subst. gaben 8,173 mg CO_2 und 2,441 mg H_2O
 $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (446,56) Ber. C 69,93 H 8,58%
 Gef. „ 69,98 „ 8,57%

Vermutliches Allo-pregn-en-(16)-triole-(3 β ,20 β ,21)-triacetat (XXVII) aus (XIX).

30 mg Allo-pregn-en-tetrol-(3 β ,17 β ,20 β ,21)-triacetat-(3,20,21) (XIX) vom Smp. 118–120° wurden in 0,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,5 cm³ Acetanhydrid und 0,05 cm³ Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das gelbe Rohprodukt (33 mg) wurde über 1 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (4:1) bis (1:1) eluierten Fraktionen wogen 26 mg und gaben nach Umkristallisieren aus Pentan Prismen vom Smp. 95–97°. Die übrigen Fraktionen krystallisierten nicht. Die Substanz gab in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

3,551 mg Subst. gaben 9,126 mg CO_2 und 2,702 mg H_2O
 $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (460,59) Ber. C 70,40 H 8,75%
 Gef. „ 70,13 „ 8,51%

¹⁾ In einem zweiten Ansatz wurde das Bromhydrin (XII) mit wässriger Kalilauge unter Zusatz von Dioxan 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Es wurden nur 25% (XIX), jedoch mehr (XVII) als im obigen Versuch erhalten.

Vermutliches 21-Brom-allo-pregnен-(16)-diol-(3 β ,20 β)-diacetat (XV) aus (XII).

80 mg Bromhydrin (XII) vom Smp. 150–152 $^{\circ}$ (Zers.) wurden in 3 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,5 cm³ Acetanhydrid und 0,1 cm³ Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt und 16 Stunden bei 18 $^{\circ}$ stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum bei 25 $^{\circ}$ wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser und eisgekühlter Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das farblose Öl (95 mg) lieferte aus Äther-Petroläther 59 mg derbe Brocken vom Smp. 141–143 $^{\circ}$, die mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung gaben.

3,714 mg Subst. gaben 8,440 mg CO₂ und 2,614 mg H₂O

6,382 mg Subst. gaben 2,479 mg AgBr

C₂₅H₃₇O₄Br (481,46) Ber. C 62,36 H 7,75 Br 16,60%

Gef. „ 62,02 „ 7,88 „ 16,53%

Umsetzungen von 21-Brom-allo-pregnан-triol-(3 β ,17 β ,20 β)-diacetat-(3,17) (XII).

a) Mit Acetanhydrid und Pyridin.

100 mg Bromhydrin (XII) wurden in 2 cm³ Acetanhydrid gelöst, mit 0,4 cm³ absolutem Pyridin versetzt und 48 Stunden bei 18 $^{\circ}$ stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 96 mg feine Nadeln vom Smp. 148–150 $^{\circ}$ (Zers.), die sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwiesen. Mit CrO₃ oxydiert, lieferten sie das oben beschriebene 21-Brom-allo-pregnан-diol-(3 β ,17 β)-on-(20)-diacetat (VII) vom Smp. 162–164 $^{\circ}$.

80 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 1 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid in ein evakuiertes Bombenrohr eingeschmolzen und 1½ Stunden auf 78 $^{\circ}$ (siedendes Äthanol) erhitzt. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (87 mg) gab aus Chloroform-Äther 28 mg rechteckige Blättchen, die bei langsamem Erhitzen bei 160–167 $^{\circ}$ schmolzen. Bei raschem Erhitzen zeigten sie einen Smp. von 180–182 $^{\circ}$. Die Mutterlauge krystallisierte nicht. Der Stoff erwies sich als identisch mit dem im folgenden Versuch bereiteten Präparat (XX).

b) Mit Pyridin bei 78 $^{\circ}$ (XX).

110 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 2 cm³ absolutem Pyridin im Vakuum eingeschmolzen und 1½ Stunden auf 78 $^{\circ}$ (siedendes Äthanol) erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte nach Umlösung aus Chloroform-Äther 62 mg rechteckige Blättchen vom Smp. 160–168 $^{\circ}$ (bei langsamem Erhitzen) bzw. 180–182 $^{\circ}$ (bei raschem Erhitzen), die sich als halogenfrei erwiesen, alkalische Silberdiammin-Lösung nicht reduzierten und mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung ergaben. Nach Mischprobe waren sie identisch mit dem unter a) bereiteten Präparat.

3,436 mg Subst. gaben 8,628 mg CO₂ und 2,805 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₆ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,23%

Gef. „ 68,52 „ 9,14%

Der Analyse nach würde es sich um das Diacetat eines Tetrosols handeln, doch ist es schwer verständlich, wie sich aus (XII) mit Pyridin ein derartiger Stoff bilden soll. Gegen Pyridin bei Zimmertemperatur erwies sich das Bromhydrin (XII) als beständig.

Abbauversuch mit Chromsäure. 11 mg (XX) wurden in 0,1 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,175 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 1 Mol CrO₃) versetzt und 24 Stunden bei 18 $^{\circ}$ stehen gelassen. Die wie bei der Oxydation von (VIII) durchgeführte Aufarbeitung gab 7,5 mg neutrale und 3 mg saure Anteile, die beide nicht krystallisierten und nicht weiter untersucht wurden.

c) Mit Silberoxyd in Pyridin (XXI, XXII und XXIII).

100 mg Bromhydrin (XII) wurden in 10 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 100 mg (= 4,3 Mol) frisch bereitetem und über P₂O₅ getrocknetem Ag₂O versetzt und 15 Stunden bei Zimmertemperatur auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde filtriert, das Filtrat

im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung über wenig Tierkohle filtriert und wieder eingedampft. Der Rückstand (88 mg) gab aus Äther-Petroläther Prismen vom Smp. 177—196°. Aus der Mutterlauge liessen sich mit Methanol noch Nadeln vom Smp. 126—132° isolieren. Hierauf wurden die Krystalle und die Mutterlauge zusammen über 2,7 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wurden 22 mg eluiert, die aus Methanol feine Prismen vom Smp. 131—133° (Stoff (XXI)) gaben. Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,823 mg Subst. gaben 9,976 mg CO_2 und 3,121 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,21 „ 9,14%

Die mit reinem Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluierten Fraktionen (25 mg) gaben aus Chloroform-Äther-Petroläther Blättchen vom Smp. 162—164° (Stoff (XXII)). Die Mischprobe mit (XX) schmolz bei 149—164°.

3,830 mg Subst. gaben 9,491 mg CO_2 und 3,158 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,23%

Gef. „ 67,63 „ 9,23%

Mit Chloroform-Methanol-Essigester (1:1:1) wurden noch Fraktionen erhalten, die nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser feine Blättchen vom Smp. 145—160° (Hydrat?) (Stoff (XXIII)) gaben. Die Mischprobe mit (XX) schmolz bei 125—154°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,010 mg Subst. gaben 7,527 mg CO_2 und 2,520 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,23%

Gef. „ 68,24 „ 9,37%

d) Mit Kaliumacetat in Eisessig (XXV).

170 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 500 mg wasserfreiem Kaliumacetat in 6 cm³ reinstem Eisessig 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 156 mg halogenfreies Rohprodukt, aus dem durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 79 mg Prismen vom Smp. 132—141° erhalten wurden. Die Krystalle und Mutterlauge wurden zusammen über 4,8 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wurden 36 mg eines Stoffes erhalten, der aus Äther-Petroläther in Prismen vom Smp. 154—156° krystallisierte. Die Mischprobe mit (XXI) (Smp. 131—133°) schmolz bei 118—128°.

2,718 mg Subst. gaben 7,097 mg CO_2 und 2,215 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,26 „ 9,12%

Daneben wurden bei der Chromatographie noch mehrere krystallisierte Fraktionen erhalten, die Gemische darstellten und nicht weiter untersucht wurden.

e) Mit Natriumacetat in Eisessig (XXIV).

45 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 50 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Eisessig 10 Minuten gekocht. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde über 1,5 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (1:1) eluierten Fraktionen (insgesamt 14 mg) gaben aus Äther-Petroläther feine Nadeln, die sich bei 110—136° in Blättchen umwandelten. Diese schmolzen definitiv bei 156—160°. Manchmal wurden auch gleich Blättchen erhalten, die den höheren Schmelzpunkt aufwiesen. Die Mischprobe mit (XX) schmolz bei 150—162°, die mit (XXIII) bei 139—158°.

3,522 mg Subst. gaben 8,830 mg CO_2 und 2,933 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,23%

Gef. „ 68,42 „ 9,32%

f) Mit Zinkstaub und Natriumacetat in Eisessig.

50 mg Bromhydrin (XII) wurden mit 50 mg Zinkstaub und 50 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Eisessig 1 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Auf-

arbeitung und Umkristallisieren aus Äther-Petroläther wurden 20 mg unverändertes Ausgangsmaterial und als zweites Krystallisat 18 mg Blättchen vom Smp. 165–167° erhalten. Die Mischprobe mit (XXIV) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,006 mg Subst. gaben 7,552 mg CO₂ und 2,513 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₆ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,23%

Gef. „, 68,56 „, 9,35%

3α-Acetoxy-11β,12β-oxydo-cholansäure-methylester.

11 mg 3α-Acetoxy-11β-oxy-12α-brom-cholansäure-methylester vom Smp. 200–202⁰¹) wurden in 4 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 10 mg frisch bereitetem und über P₂O₅ getrocknetem Ag₂O (= 4,13 Äquiv.) 20 Stunden bei Zimmertemperatur auf der Maschine geschüttelt. Die Aufarbeitung wurde wie im vorigen Versuch unter c) durchgeführt und lieferte nach Umkristallisieren aus Äther 9 mg feine Prismen vom Smp. 118–121°, die bei der Mischprobe mit dem früher beschriebenen, bei 152–154° schmelzenden Präparat von 3α-Acetoxy-11β,12β-oxydo-cholansäure-methylester¹) bei 151–154° schmolzen. Wurde die ätherische Lösung mit der höher schmelzenden Form angeimpft, so kristallisierte nur diese.

21,21-Dibrom-pregn-en-(4)-ol-(17β)-dion-(3,20)-acetat (XXIX).

200 mg chromatographisch gereinigtes Äthinyl-testosteron-acetat (XXVIII) vom Smp. 159–161⁰^m) wurden in 15 cm³ tert. Butylalkohol gelöst, mit der Lösung von 200 mg N-Bromacetamid (= 2,5 Mol) und 200 mg Natriumacetat-trihydrat in 3 cm³ Wasser versetzt und nach Zugabe von 1 cm³ Eisessig 2 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die wie bei (III) durchgeführte Aufarbeitung gab 270 mg krystallisiertes Dibrom-keton (XXIX) in farblosen quadratischen Blättchen, die nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äther bei 202–204° (Zers.) schmolzen. Die spez. Drehung betrug [α]_D²¹ = +4,6° ± 2° (c = 1,080 in Dioxan).

10,796 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; [α]_D²¹ = +0,05° ± 0,02°

3,562 mg Subst. gaben 6,958 mg CO₂ und 1,888 mg H₂O

6,250 mg Subst. gaben 4,434 mg AgBr

C₂₃H₃₀O₄Br₂ (530,29) Ber. C 52,09 H 5,70 Br 30,13%

Gef. „, 51,99 „, 5,78 „, 30,19%

Pregn-en-(4)-ol-(17β)-dion-(3,20)-acetat (17β-Acetoxy-progesteron) (XXX) aus (XXIX).

50 mg Dibrom-keton (XXIX) vom Smp. 202–204° (Zers.) wurden wie bei (IV) beschrieben mit 50 mg Zinkstaub und 50 mg Natriumacetat-trihydrat in 1,5 cm³ Eisessig entbromt. Das Rohprodukt (31 mg) wurde aus Chloroform-Äther umkristallisiert und gab farblose Blättchen vom Smp. 201–203°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (XXIX) schmolz bei ca. 185°, die mit authentischem 17β-Acetoxy-progesteron (XXX)^{1)m}) bei 201–203°. Die spez. Drehung betrug [α]_D¹⁸ = +65,7° ± 2° (c = 1,020 in Dioxan).

10,199 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; [α]_D¹⁸ = +0,67° ± 0,02°

3,799 mg Subst. gaben 10,257 mg CO₂ und 2,913 mg H₂O

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

Gef. „, 73,68 „, 8,58%

Umsetzung von Pregnadien-(4,20)-ol-(17β)-on-(3) (XXXI) mit HOBr.

100 mg reines (XXXI) (Vinyl-testosteron) vom Smp. 140–142⁰ⁿ) wurden in 5 cm³ tert. Butylalkohol gelöst, mit 0,5 cm³ Eisessig und der Lösung von 46 mg N-Brom-

¹⁾ G. H. Ott, T. Reichstein, Helv. **26**, 1799 (1943).

²⁾ Wir danken Hrn. Prof. L. Ruzicka, Zürich, für die freundliche Überlassung einer Vergleichsprobe.

acetamid (= 1,02 Mol) und 50 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Wasser versetzt und 1 Stunde bei 17° stehen gelassen. Die wie bei der Umsetzung von (X) mit HOBr beschriebene Aufarbeitung lieferte 120 mg farblosen, stark bromhaltigen Sirup, der nicht krystallisierte und sich nach einigen Stunden dunkel färbte.

21-Brom-pregnens-(4)-diol-(17β,20β)-on-(3)-monoacetat-(17) (XXXIII).

390 mg chromatographisch gereinigtes Vinyl-testosteron-acetat (XXXII) vom Smp. 120—122°¹⁾ wurden in 3 cm³ tert. Butylalkohol gelöst, mit der Lösung von 180 mg Bromacetamid (= 1,19 Mol) und 180 mg Natriumacetat-trihydrat in 1 cm³ Wasser versetzt und nach Zugabe von 0,5 cm³ Eisessig 3½ Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach dieser Zeit hatten sich farblose Prismen abgeschieden. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (XII), nur wurde als Lösungsmittel statt Äther Chloroform verwendet. Das Rohprodukt wog 435 mg und stellte farblose Prismen dar. Die Ausbeute betrug 87,5%. Nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äther schmolzen die Krystalle bei 156—158° (Zers.) (bei raschem Erhitzen). Nach starkem Verreiben und bei langsamem Erhitzen schmolz die Substanz unscharf bei ca. 148°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +27,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,067$ in Dioxan).

10,670 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{21} = +0,29^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde ¾ Stunden bei 45° im Hochvakuum getrocknet.

3,696 mg Subst. gaben 8,156 mg CO₂ und 2,402 mg H₂O

5,861 mg Subst. gaben 2,478 mg AgBr

C₂₃H₃₃O₄Br (453,40) Ber. C 60,92 H 7,34 Br 17,63%
Gef. „ 60,22 „ 7,27 „ 17,99%

Bei längerem Liegen färbt sich die Substanz graubraun. Der zu tiefe C-Wert mag von einer geringen Zersetzung während des Trocknens herrühren. Nach 3-stündigem Trocknen bei 60° betrug der C-Wert nur noch 59,76%.

21-Brom-pregnens-(4)-ol-(17β)-dion-(3,20)-acetat (XXXIV).

50 mg Bromhydrin (XXXIII) vom Smp. 156—158° (Zers.) wurden in 0,3 cm³ reinstem Eisessig suspendiert, mit 2,2 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 44 mg CrO₃ = 4 Mol¹⁾ versetzt und 24 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die wie bei (VII) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 35 mg neutrales Rohprodukt, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Äther 13 mg farblose, flache Prismen vom Smp. 176—178° gab. Die Mutterlauge wurde über Al₂O₃ chromatographiert. Aus den mit absolutem Benzol eluierten Fraktionen liessen sich durch Umkristallisieren aus Benzol-Äther noch etwa gleich viel Krystalle vom Smp. 176—178° gewinnen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = +41,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,965$ in Dioxan).

9,641 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{21} = +0,40^\circ \pm 0,02^\circ$

3,742 mg Subst. gaben 8,411 mg CO₂ und 2,330 mg H₂O

5,104 mg Subst. gaben 2,394 mg AgBr

C₂₃H₃₁O₄Br (451,39) Ber. C 61,19 H 6,92 Br 17,70%
Gef. „ 61,34 „ 6,97 „ 19,96%

Pyridiniumsalz. 62 mg Bromketon (XXXIV) wurden mit 1 cm³ absolutem Pyridin im Vakuum eingeschmolzen und 15 Minuten auf 134° (siedendes Xylol) erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (VI). Mit Äther liessen sich 17 mg unverändertes Ausgangsmaterial abtrennen. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes konnte der wässrigen Lösung mit Chloroform entzogen werden, krystallisierte jedoch nicht.

¹⁾ Bei Verwendung von 1 Mol CrO₃ blieb das Bromhydrin (XXXIII) unverändert.

Pregnen-(4)-ol-(17 β)-dion-(3,20)-acetat (XXX) aus (XXXIV).

12 mg Bromketon (XXXIV) vom Smp. 176–178 $^{\circ}$ wurden mit 12 mg Zinkstaub und 12 mg Natriumacetat-trihydrat in 0,5 cm³ Eisessig, wie bei (IV) beschrieben, entbromt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 8 mg farblose Blättchen, die nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äther bei 201–203 $^{\circ}$ schmolzen und bei der Mischprobe mit dem aus (XXIX) erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktterniedrigung zeigten.

Pregnen-(4)-triol-(17 β ,20 β ,21)-on-(3) (XXXVII) und Nebenprodukt (XXXV) aus (XXXIII).

375 mg Bromhydrin (XXXIII) vom Smp. 156–158 $^{\circ}$ (Zers.) wurden in 8 cm³ Dioxan (frisch über Na destilliert) gelöst und mit der Lösung von 278 mg KOH (= 6 Mol) in 6,5 cm³ Wasser versetzt, worauf sofort Gelbfärbung eintrat. Dann wurde 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit CO₂ wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Chloroform extrahiert, dann in Wasser gelöst und die Lösung mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 285 mg und schmolz roh bei 178–236 $^{\circ}$. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden 70 mg Blättchen vom Smp. 238–242 $^{\circ}$ erhalten. *Reich, Montigel* und *Reichstein*¹⁾ geben für Pregnen-(4)-triol-(17 β ,20 β ,21)-on-(3) einen Smp. von 233–235 $^{\circ}$ an. Die Krystalle und die Mutterlaugen wurden getrennt acetyliert. Der erste Ansatz lieferte nach Umkristallisieren aus Äther nach Impfen mit dem Diacetat (XXXVIII)¹⁾ feine Nadeln vom Smp. 162–166 $^{\circ}$. Die zweite Acetylierung gab aus Äther 174 mg Prismen vom Smp. 162–170 $^{\circ}$. Zur weiteren Reinigung wurde das gesamte acetylierte Material (Krystalle und Mutterlaugen = 353 mg) über 12 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten mit Petroläther-Benzol (7:3) eluierten Fraktionen lieferten nur unscharf schmelzende Krystalle. Weitere mit Petroläther-Benzol (7:3), (1:1) und (3:7) abgelöste Fraktionen (108 mg) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther sechseckige Plättchen oder Prismen vom Smp. 168–172 $^{\circ}$, der sich nach weiterem Umkristallisieren nicht mehr änderte. Die Mischprobe mit dem Diacetat (XXXVIII) schmolz bei 162–170 $^{\circ}$.

2,795 mg Subst. gaben 7,519 mg CO₂ und 2,199 mg H₂O

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

Gef. „ 73,41 „ 8,80%

Der Analyse nach dürfte es sich möglicherweise um das Acetat eines 17,20-Oxydopregnen-(4)-ol-(21)-ons-(3) (XXXVI) handeln, das mit dem Triacetat (XXXVIII) Mischkrystalle bildet und von diesem durch Umkristallisieren nicht abgetrennt werden kann. Im U.V.-Absorptionsspektrum zeigte der Stoff in Alkohol selektive Absorption mit einem Maximum bei 240 m μ und log ϵ = 4,05¹⁾.

Die mit Benzol-Äther (99:1) bis (9:1) abgelösten Fraktionen (118 mg) wurden aus Chloroform-Äther umkristallisiert und gaben 86 mg (= 24,1%) feine Nadeln vom Smp. 164–166 $^{\circ}$, die sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als Pregnen-(4)-triol-(17 β ,20 β ,21)-on-(3)-diacetat-(20,21) (XXXVIII)¹⁾ erwiesen. Wahrscheinlich lässt sich die Ausbeute an (XXXVIII) durch höheres Erhitzen wie bei (XVIII) noch verbessern.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

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