

72. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

26. Mitteilung¹⁾.

Derivate der Ätio-cholansäure mit Sauerstoff in 3- und 11-Stellung

von A. Lardon und T. Reichstein.

(13. II. 43.)

Vor kurzem wurde ein Verfahren zur Herstellung von in 11-Stellung mit Sauerstoff substituierten Steroiden beschrieben²⁾. Es wird nunmehr über die Bereitung einiger Derivate der Ätio-cholansäure berichtet, die in 3- und 11-Stellung Sauerstoff enthalten und die nach diesem Verfahren gewonnen wurden.

Als Ausgangsmaterial für die erste Versuchsreihe diente 3-Keto-ätio-cholen-(11)-säure-methylester (I)^{1) 3)}, der zunächst mit unterbromiger Säure umgesetzt wurde und analog wie in früheren Fällen^{2) 4)} zur Hauptsache wahrscheinlich die drei Stoffe (II), (III) und (VI) gab, von denen (VI) über die Zwischenstufe (IV) entstanden sein dürfte. Während es in den zitierten Arbeiten^{2) 4)} nur gelang, die dem Dibromid (II) entsprechende Stufe, die mehr ein Nebenprodukt der Reaktion darstellt, in krystallisierter Form zu fassen, und die Anwesenheit der Bromhydrine (entspr. (III) und (IV)) nur aus dem weiteren Reaktionsverlauf geschlossen wurde, konnte hier das als Hauptprodukt entstehende Bromhydrin (III) leicht in krystallisierter analysenreiner Form isoliert werden. Obwohl theoretisch die Entstehung von vier raumisomeren Stoffen der Formel (III) möglich ist, scheint die Bildung einer einzigen Form stark begünstigt zu sein. Oxydation des Bromhydrins (III) mit Chromsäure lieferte das ebenfalls krystallisierte Bromketon (V), das mit Zinkstaub glatt zum 3,11-Diketo-ätio-cholansäure-methylester (VII) reduziert wurde.

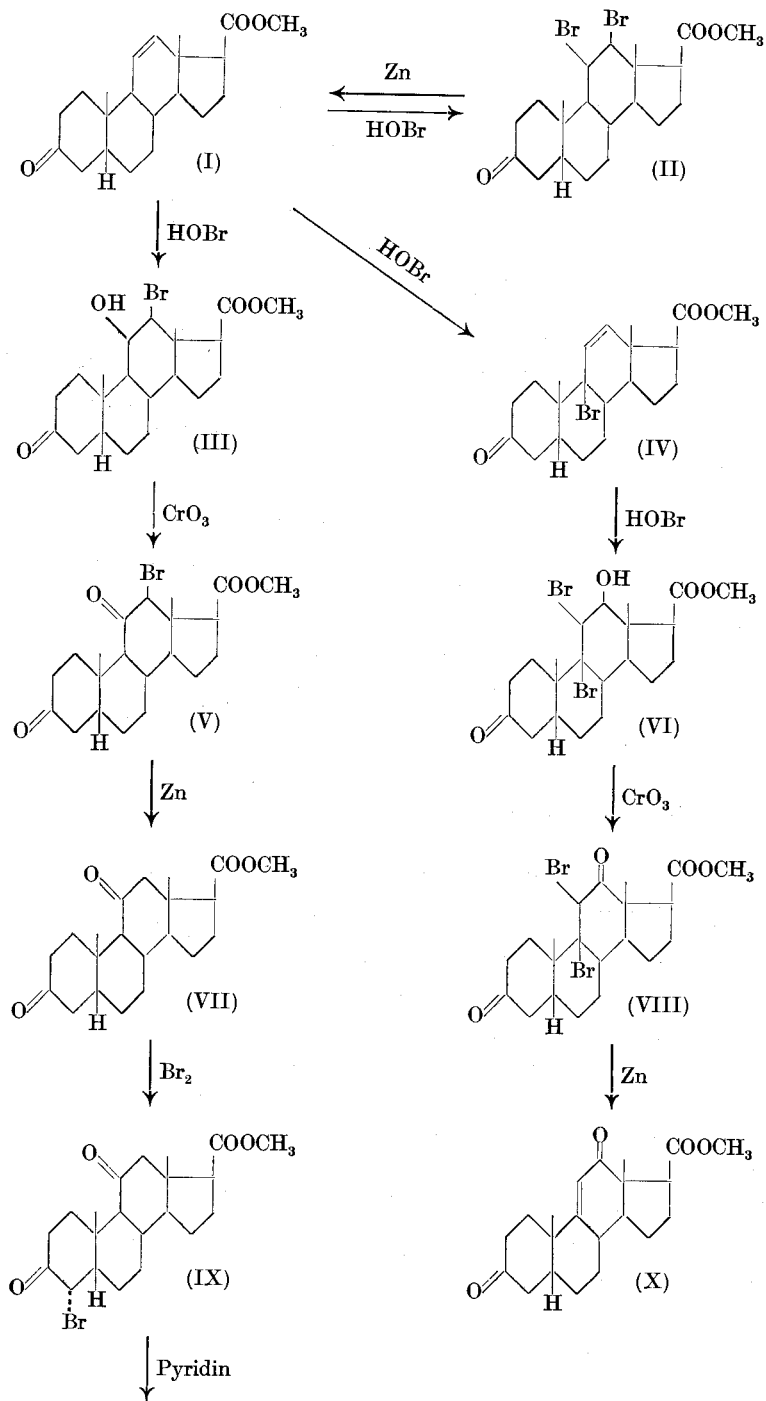
Die Mutterlaugen des krystallisierten Bromhydrins (III), die neben Resten von (III) wahrscheinlich vor allem (II) und (VI) enthielten, wurden ebenfalls mit Chromsäure oxydiert, wobei (II) weitgehend unverändert bleibt und (VI) in (VIII) übergehen dürfte. Entbromung mit Zinkstaub und anschliessende chromatographische Trennung lieferten neben (I) und (VII) eine kleine Menge eines Stoffes, dessen Analyse und U.V.-Absorptionsspektrum dafür sprechen, dass der ungesättigte Diketo-ester (X) vorliegt.

¹⁾ 25. Mitteilung, vgl. A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 607 (1943).

²⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943).

³⁾ Die Lage der Doppelbindung in diesem Stoff ist nicht streng bewiesen. Es soll gelegentlich versucht werden, diesen Beweis nachzuholen.

⁴⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 586 (1943).



Grosses Interesse beansprucht der auf diesem Wege zugängliche 3,11-Diketo-ester (VII), der die gleiche Sauerstoffverteilung besitzt, wie sie in vielen Nebennierensteroiden aufgefunden wurde. Durch Bromierung wurde aus ihm ein krystallisierter Bromester erhalten. Da es bekannt ist, dass Koprostanon-(3)-Derivate vorzugsweise in 4-Stellung bromiert werden^{1) 2)}, ist anzunehmen, dass dem genannten Bromester die Formel (IX) zukommt. Verkochen mit Pyridin lieferte den 3,11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XI), der sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit einem aus Corticosteron und Dehydro-corticosteron erhaltenen Präparat^{3) 4)} als identisch erwies. Obwohl die Formel des Corticosterons durch Abbau bereits sicher bewiesen wurde^{5) 6) 7)}, ist dieses Ergebnis doch als willkommene Bestätigung der Abbauresultate anzusehen.

Eine analoge Reaktionsfolge wurde auch ausgehend vom 3 α -Acetoxy-ätio-cholen-(11)-säure-methylester (XII)⁸⁾ durchgeführt. Bei der Anlagerung von unterbromiger Säure entstand als Hauptprodukt wieder das Bromhydrin (XV), das wiederum in einheitlicher krystallisierter Form gewonnen werden konnte. Oxydation desselben mit Chromsäure lieferte das ebenfalls krystallisierte Bromketon (XVII). Durch anschliessende Entbromung mit Zinkstaub wurde 3 α -Acetoxy-11-keto-ätio-cholansäure-methylester (XIX) gewonnen. Die Mutterlaugen des krystallisierten Bromhydrins (XV), die ausser Resten von (XV) noch das Dibromid (XIII) und das Dibromhydrin (XVI) enthalten dürften und in gleicher Weise mit Chromsäure oxydiert und anschliessend mit Zinkstaub entbromt wurden, gaben ein Gemisch, aus dem sich (XII) und (XIX), sowie ein weiterer Stoff isolieren liessen, dem nach den Analysenwerten und dem U.V.-Absorptionsspektrum die Formel (XX) zukommen dürfte.

Schliesslich wurde auch noch die partielle Hydrierung von (VII) mit wenig Platin in Eisessig durchgeführt. Es entstand dabei ein Gemisch der zwei stereoisomeren 3-Oxy-ester (XXI) und (XXII), die mit Digitonin getrennt wurden. Der in kleiner Menge isolierte, mit Digitonin nicht fällbare 3 α -Oxy-11-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXI) lieferte leicht ein Monoacetat, das sich mit dem aus (XII) bereiteten Präparat als identisch erwies. Durch Oxydation mit Chromsäure wurde aus (XXI) der Diketo-ester (VII) zurückerhalten.

1) A. Butenandt, J. Schmidt, B. **67**, 1901 (1934).

2) A. Butenandt, A. Wolff, B. **68**, 2091 (1935).

3) T. Reichstein, Helv. **20**, 953 (1937).

4) H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem. **120**, 719 (1937).

5) M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **21**, 161 (1938).

6) T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. **23**, 676 (1940).

7) C. W. Shoppee, Helv. **23**, 740 (1940).

8) A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 607 (1943).

Der bei der Hydrierung als Hauptprodukt erhaltene, mit Digitonin fällbare 3 β -Oxy-11-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXII) liess sich unter wenig energischeren Bedingungen ebenfalls zu einem Monoacetat (XXIII) acetylieren, woraus seine Konstitution hervorgeht, da 11-ständige Hydroxylgruppen sich unter solchen Bedingungen nicht acetylieren lassen.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, und der *N. V. Organon*, Oss (Holland), für die Unterstützung dieser Arbeit, sowie Herrn P.-D. Dr. *H. Mohler*, Zürich, für die Ausführung der U.V.-Absorptionsspektren.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert¹⁾.

3-Keto-11-oxy-12-brom-ätio-cholansäure-methylester (III) und Nebenprodukte.

4,04 g 3-Keto-ätio-cholen-(11)-säure-methylester (I)²⁾ vom Smp. 133—135⁰ wurden in 100 cm³ Aceton gelöst, mit der Lösung von 3,3 g N-Brom-acetamid in 25 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei 18⁰ stehen gelassen. Nach Zusatz von weiteren 25 cm³ Wasser wurde das Aceton im Vakuum vollständig verdampft (Badtemperatur 20⁰) und die verbleibende Suspension mehrmals mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat kurz getrocknete Ätherlösung wurde bei 50⁰ Badtemperatur auf ein kleines Volumen eingedampft, wobei reichliche Krystallisation eintrat. Die abgenutzten, mit Äther und Petroläther gewaschenen, farblosen Körner schmolzen bei 188—190⁰ und wogen 1,25 g. Die Mutterlauge hinterliess beim Eindampfen, zuletzt im Vakuum, 3,8 g Rückstand, dessen Verarbeitung weiter unten beschrieben ist. Eine Probe der Krystalle wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 50⁰ getrocknet.

5,698 mg Subst. gaben 2,396 mg AgBr

C₂₁H₃₁O₄Br (427,38) Ber. Br. 18,69 Gef. Br. 17,89%

3,11-Diketo-12-brom-ätio-cholansäure-methylester (V).

1,25 g Bromhydrin (III) vom Smp. 188—190⁰ wurden in 18 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 18 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 0,36 g CrO₃) versetzt und 16 Stunden bei 18⁰ stehen gelassen, worauf noch eine kleine Menge freier Chromsäure nachweisbar war. Dann wurde im Vakuum bei 30⁰ Badtemperatur stark eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung gab nach

¹⁾ Die absolute Genauigkeit beträgt bei unserer Apparatur kaum mehr als $\pm 2-3^{\circ}$. Die relativen Werte bei Vergleich zweier Proben unter gleichen Bedingungen sind auf $\pm 1^{\circ}$ genau.

²⁾ *A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 607 (1943).*

starkem Einengen eine reichliche Abscheidung farbloser Prismen, die bei 170—173° schmolzen. Eine Probe wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

4,4442 mg Subst. gaben 1,972 mg AgBr
 $C_{21}H_{29}O_4Br$ (425,36) Ber. Br 18,79 Gef. Br 18,89%

3, 11-Diketo-ätio-cholansäure-methylester (VII).

Die Krystalle und die Mutterlaugen des Brom-diketo-esters (V) (zusammen 1,23 g) wurden mit 5 cm³ Eisessig, 0,6 g Zinkstaub und 0,5 g Natriumacetat unter dauerndem Schwenken 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde filtriert, gut mit Äther nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingengt. Beim Stehen krystallisierten 0,71 g farblose, dicke Prismen, die bei 184—186° schmolzen. Die eingedampften Mutterlaugen wogen 0,18 g. Zur Analyse wurde eine Probe der reinen Krystalle im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +92,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,250 in Aceton).

15,301 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1,16^\circ \pm 0,02^\circ$.

3,782 mg Subst. gaben 10,085 mg CO₂ und 2,949 mg H₂O

$C_{21}H_{30}O_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73%
 Gef. „ 72,77 „ 8,73%

Das Produkt gab in alkoholischer Lösung im U.V.-Absorptionsspektrum bis herunter zu 220 m μ und $\log \epsilon = 2,5$ keine Messpunkte.

Aufarbeitung der Mutterlaugen von (III).

Die 3,8 g amorphes Material wurden analog mit Chromtrioxyd oxydiert, wobei etwas mehr Chromsäure verwendet werden musste, bis sich nach mehrstündigem Stehen noch ein kleiner Überschuss nachweisen liess. Die anschliessende Entbromung lieferte 2,8 g Rohprodukt, die mit den 0,18 g Mutterlaugen von (VII) vereinigt und nach der Durchlaufmethode über 90 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt wurden.

Die ersten 6 mit je 300 cm³ Benzol-Petroläther (3 : 7) eluierten Fraktionen lieferten 480 mg rohen 3-Keto-ätio-cholen-(11)-säure-methylester (I). Aus den folgenden 9 mit je 300 cm³ Benzol-Petroläther (1 : 1) und der ersten mit 300 cm³ Benzol eluierten Fraktion (total 0,8 g) liessen sich 0,42 g analysenreiner 3,11-Diketo-ester (VII) sowie noch 0,25 g schlechter schmelzende Krystalle gewinnen.

Eine weitere mit 300 cm³ Benzol gewonnene Fraktion hinterliess 0,21 g Rückstand, der sich als Gemisch erwies. Die folgenden, mit Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen (zusammen 0,745 g Rohprodukt) lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-

Äther 275 mg 3,12-Diketo-ätio-cholen-(9)-säure-methylester (X) in Form farbloser Blättchen vom Smp. 174—176°, sowie noch 170 mg etwas tiefer schmelzender Krystalle. Mit Äther-Methanol liessen sich von der Säule noch 0,25 g amorphes Material ablösen, die verworfen wurden.

3, 12-Diketo-ätio-cholen-(9)-säure-methylester (X).

Das bei 174—176° schmelzende Produkt wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +91,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,031$ in Aceton).

10,309 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,94^\circ \pm 0,02^\circ$

3,822 mg Subst. gaben 10,238 mg CO₂ und 2,78 mg H₂O

C₂₁H₂₈O₄ (344,43) Ber. C 73,22 H 8,20%

Gef. „ 73,10 „ 8,14%

Die Substanz zeigte in alkoholischer Lösung im U.V. starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 239,5 m μ und $\log \epsilon = 4,0$. Mit wenig Chloroform verflüssigt, gab sie auf Zusatz von Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Die Mischprobe mit dem bei 169—170° schmelzenden gesättigten 3,12-Diketo-ätio-cholansäure-methylester^{1) 2)} schmolz bei 150—160°.

4-Brom-3,11-Diketo-ätio-cholansäure-methylester (IX).

34 mg 3,11-Diketo-ätio-cholansäure-methylester (VII) vom Smp. 184—186° wurden in 0,2 cm³ Eisessig gelöst und mit zwei Tropfen einer aus 0,1 cm³ (= 314 mg) Brom und 3,84 cm³ Eisessig bereiteten Lösung versetzt. Als nach einigen Minuten plötzliche Entfärbung eintrat, wurden allmählich noch 0,2 cm³ derselben Lösung (= 16,3 mg Br₂) zugegeben, die rasch entfärbt wurden. Hierauf wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur völlig eingedampft und in wenig absolutem Äther aufgenommen, wobei rasch Krystallisation eintrat. Die Krystalle schmolzen bei 182—190°. Aus der Mutterlauge wurde noch eine kleine Menge von ähnlicher Reinheit erhalten.

3,11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XI).

Die beim obigen Versuch erhaltenen Krystalle wurden mit 2 cm³ absolutem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 23 mg und schmolz roh bei 150—160°. Zur Reinigung wurde über 0,6 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt.

Die ersten mit Benzol eluierbaren Anteile gaben wenig bei etwa 240—255° schmelzendes Material, das verworfen wurde. Weitere

¹⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938).

²⁾ H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc. 60, 2824 (1938).

mit absolutem Benzol sowie Benzol-Äther (9:1) erhaltene Eluate lieferten Krystalle, die bei 150—170° schmolzen. Aus den drei letzten mit Benzol-Äther eluierbaren Anteilen krystallisierten farblose Prismen, die bei etwa 170° schmolzen. Sie wurden zusammen nochmals aus Äther umkrystallisiert und lieferten 1,5 mg Ester (XI), der bei 173—177° schmolz. Die Mischprobe mit dem durch Abbau von Corticosteron erhaltenen, bei 174—178° schmelzenden Präparat¹⁾ gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die beiden Proben zeigten auch dieselbe Krystallform.

3 α -Acetoxy-11-keto-ätio-cholansäure-methylester (XIX).

215 mg 3 α -Acetoxy-ätio-cholen-(11)-säure-methylester (XII) vom Smp. 99—100° wurden in 15 cm³ Aceton gelöst, mit der Lösung von 150 mg N-Bromacetamid in 4 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die wie bei (III) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 115 mg krystallisiertes Bromhydrin (XV) vom Smp. 216 bis 220°, sowie 140 mg teilweise krystalliner Mutterlaugen, deren Verarbeitung weiter unten beschrieben wird.

Die 115 mg krystallisiertes Bromhydrin (XV) wurden in 1 cm³ möglichst alkoholfreiem Chloroform gelöst, mit 1 cm³ reinstem Eisessig und 2 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 40 mg CrO₃) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen²⁾. Die wie bei (V) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 100 mg krystallisierten 3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-ätio-cholansäure-methylester (XVII) vom Smp. 182—187°. (Über die Verarbeitung der Mutterlauge vgl. weiter unten).

90 mg des Brom-keto-esters (XVII) gaben bei der Entbromung mit Zinkstaub 67 mg Rohprodukt und daraus durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 40 mg farbloser Nadelchen vom Smp. 147—149°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +98,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,386 in Aceton).

34,7 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 2,5012 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{17} = +1,36^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,696 mg Subst. gaben 9,566 mg CO₂ und 2,941 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₄ O ₅ (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. „ 70,63	„ 8,90%

3 α -Acetoxy-12-keto-ätio-cholen-(9)-säure-methylester (XX) und Nebenprodukte.

Die 140 mg Mutterlaugen von (XV) wurden analog mit 60 mg Chromtrioxyd oxydiert und das neutrale Oxydationsprodukt mit den Mutterlaugen von (XVII) vereinigt. Dieses Material (zusammen

¹⁾ T. Reichstein, Helv. 20, 953 (1937).

²⁾ Zur Oxydation kann hier ohne Schaden ein merklicher Überschuss von Chromtrioxyd verwendet werden, da die Substanz unter den genannten Bedingungen gegen dieses Oxydationsmittel weitgehend beständig ist, während die Stoffe mit einer Ketogruppe in 3-Stellung unter Aufspaltung des Ringes A leicht weiter angegriffen werden.

140 mg) wurde mit Zinkstaub entbromt und hierauf mit den Mutterlaugen von (XIX) vereinigt. Die so erhaltenen 140 mg Gemisch wurden über 4 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Die mit Benzol-Petroläther (1:4) eluierten Fraktionen lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 15 mg reines Ausgangsmaterial (XII) vom Smp. 99—100°. Die weiteren mit Benzol-Petroläther (1:1) sowie mit reinem Benzol eluierbaren Anteile gaben beim Umkrystallisieren noch 65 mg reinen 11-Keto-ester (XIX) vom Smp. 147—149°, sodass die Ausbeute an diesem Stoff etwa 105 mg betrug.

Aus den mit Benzol-Äther eluierbaren Anteilen wurden endlich durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 15 mg farblose Blättchen erhalten, die nach nochmaligem Umkrystallisieren bei 156—158° schmolzen und vermutlich den 3 α -Acetoxy-12-keto-ätiolcholen-(9)-säure-methylester (XX) darstellen. Die Substanz zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum in alkoholischer Lösung ein Maximum bei 240 m μ und log ϵ = 4,0.

3 α -Oxy-11-keto-ätiolcholsäure-methylester (XXI) und 3,11-Diketo-ätiolcholsäure-methylester (VII) aus (XIX).

10 mg 3 α -Acetoxy-11-keto-ätiolcholsäure-methylester (XIX) vom Smp. 147—149° wurden in 0,3 cm³ 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure gelöst und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 7 mg 3 α -Oxy-11-keto-ätiolcholsäure-methylester (XXI) vom Smp. 155—158°. Diese wurden mit 2,4 mg Chromtrioxyd in 0,24 cm³ Eisessig 16 Stunden bei 18° stehen gelassen und ergaben nach der üblichen Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther farblose Prismen vom Smp. 183—186°. Die Mischprobe mit dem analysenreinen 3,11-Diketo-ester (VII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3 α -Oxy-11-keto-ätiolcholsäure-methylester (XXI) und 3 β -Oxy-11-keto-ätiolcholsäure-methylester (XXII) aus (VII).

1,1 g 3,11-Diketo-ätiolcholsäure-methylester (VII) vom Smp. 183—186° wurden in 16 cm³ reinstem Eisessig mit 30 mg Platinoxid hydriert. Die Gasaufnahme war am Anfang sehr rasch und hörte nach 30 Minuten fast vollständig auf, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Es wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft. Beim Stehen krystallisierten 600 mg β -Ester (XXII) in langge-

streckten Blättchen vom Smp. 170—174°. Die eingedampften Mutterlaugen wogen 450 mg. Zur Trennung wurden sie in der heissen Lösung von 1,4 g Digitonin in 14 cm³ Methanol aufgenommen und mit 1,4 cm³ Wasser versetzt. Eine Fällung entstand erst langsam beim Abkühlen. Nach einstündigem Stehen bei 0° wurde abgenutscht, mit 80-proz. Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet (Teil A, dieser ist in 90-proz. Methanol relativ leicht löslich).

Die Mutterlaugen und Waschflüssigkeiten wurden zusammen im Vakuum völlig zur Trockne gedampft und der Rückstand mehrmals mit absolutem Äther ausgezogen. (Ungelöst bleibt Teil B.) Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit verdünnter Salzsäure, Sodaauslösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 0,24 g roher 3 α -Oxy-ester (XXI).

Teil A wurde in wenig absolutem Pyridin heiss gelöst und mit der zehnfachen Menge absolutem Äther versetzt. Das ausgefällte Digitonin wurde abgenutscht, mehrmals mit Äther gewaschen und nochmals analog umgefällt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 80 mg roher 3 β -Oxy-ester (XXII) verblieb, der beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 50 mg Krystalle vom Smp. 170—174° lieferte.

Teil B wurde analog gespalten und gab noch 100 mg rohen 3 β -Oxy-ester (XXII), aus dem sich durch Umkrystallisieren 70 mg Krystalle vom Smp. 171—174° gewinnen liessen.

Eine Probe des 3 β -Oxy-11-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXII) wurde nochmals aus Äther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Sie schmolz bei 172—175° und zeigte die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{26} = +72,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,192$ in Aceton).

11,918 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = +0,86^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Die 240 mg roher 3 α -Oxy-ester (XXI) wurden acetyliert, das rohe Acetat zunächst zur Rückoxydation eventl. teilweise in 11-Stellung hydrierten Materials mit 72 mg Chromsäure oxydiert und das so gereinigte Acetat wieder mit 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure gespalten. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte nur 45 mg reinen 3 α -Oxy-ester (XXI) vom Smp. 157—159°. Nach erneuter Acetylierung wurde der 3 α -Acetoxy-ester (XIX) vom Smp. 147—149° erhalten, der bei der Mischprobe mit dem genau gleich schmelzenden, aus (XII) gewonnenen Analysenpräparat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

3 β -Acetoxy-11-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXIII).

50 mg 3 β -Oxy-11-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXII) vom Smp. 170—174° wurden in 1 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,75 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt, 16 Stunden bei 18° stehen

gelassen und anschliessend noch 1 Stunde unter Feuchtigkeitsabschluss auf 60° erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, wobei farblose Nadeln resultierten, die bei 129—131° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{26} = +71,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,83$ in Aceton).

11,82 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = +0,85^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

3,861 mg Subst. gaben 9,991 mg CO₂ und 3,025 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₅ (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. „ 70,61	„ 8,77%

Zur Sicherstellung, dass in 11-Stellung keine Reduktion eingetreten ist, wurden 30 mg des reinen Acetats (XXIII) in 1 cm³ Eisessig mit 10 mg Chromtrioxyd 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte farblose Nadeln vom Smp. 129—131°, die bei der Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (XXIII) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

73. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. 60. Mitteilung¹⁾.

11-Dehydro-progesteron

von *P. Hegner* und *T. Reichstein*.

(13. II. 43.)

Durch Wasserabspaltung aus dem durch Dehydroxylierung von Corticosteron erhältlichen 11-Oxy-progesteron (I)²⁾ wurde von *Shoppee* und *Reichstein*³⁾ ein Dehydro-progesteron gewonnen, das bei der biologischen Prüfung eine bemerkenswert starke Progesteronwirkung zeigte und dem zunächst die Formel (IV) eines 11-Dehydro-progesterons zugeschrieben wurde. Die Konstitution dieses Stoffes wurde weitgehend gesichert, lediglich die Feststellung der Lage der neuen Doppelbindung war in Anbetracht der schwierigen Gewinnung der Verbindung noch nicht möglich.

In dieser Arbeit wird die Bereitung eines Stoffes beschrieben, der höchstwahrscheinlich die Formel (IV) besitzt, der aber mit dem Dehydro-progesteron von *Shoppee* und *Reichstein* nicht identisch ist.

¹⁾ 59. Mitteilung, vgl. *H. G. Fuchs*, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 511 (1943).

²⁾ *T. Reichstein*, *H. G. Fuchs*, *Helv.* **23**, 684 (1940).

³⁾ *C. W. Shoppee*, *T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 351 (1941).