

Text zu den Figuren.

Für die Figuren 1—4 sind der Reihe nach für $n\delta$ (Zahl der Trennstufen mal Trennfaktor der nicht vervollkommenen Einzeldestillation) die Werte 0,3; 1; 5 und 10 zugrunde gelegt. Als Abszisse ist $\frac{m_D}{m_{B_0}}$ aufgetragen (Menge der bis zum betreffenden Punkte als Destillat entnommenen Substanz, geteilt durch die ursprünglich eingesetzte Substanzmenge).

Als Ordinaten sind die Konzentrationen des leicht flüchtigen Bestandteils in der Blase (γ_B ; punktierte Kurven) und im übergehenden Destillat (γ_D ; ausgezogene Kurven) aufgetragen. Dabei sind in jeder Figur 3 verschiedene Ausgangskonzentrationen zugrunde gelegt, nämlich $\gamma_{B_0} = 0,1$ (schwache Kurven) $\gamma_{B_0} = 0,5$ (starke Kurven) und $\gamma_{B_0} = 0,9$ (mittelstarke Kurven).

Mit $n\delta = 10$ können beide Komponenten in praktisch 100-proz. Ausbeute vollständig voneinander getrennt werden (Fig. 4).

In einer nachfolgenden Arbeit sollen die entsprechenden Überlegungen und Ergebnisse für Gemische, welche aus beliebig vielen Komponenten bestehen, mitgeteilt werden.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel.

7. Über Steroide.

46. Mitteilung¹).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zur Methylketonstufe IV. Der Abbau der 3β -Oxy-allo-cholansäure und der 3α -Oxy-cholansäure (Lithocholsäure)

von Ch. Meystre und K. Miescher.

(29. XI. 45.)

In vorangehenden Arbeiten²) berichteten wir über den Seitenkettenabbau der Desoxy-cholsäure und der Cholsäure, sowie der allo-Cholansäure nach unserem neuen Verfahren mit Bromsuccinimid. Hier beschreiben wir die Überführung der 3β -Oxy-allo-cholansäure und der Lithocholsäure (3α -Oxy-cholansäure) zu den betreffenden Methylketonen. Sehr wahrscheinlich kommen beide in der Natur vor und können als erste Reduktionsprodukte des Progesterons (und des Desoxy-corticosterons) angesehen werden. So ist das allo-Pregnanolon (IX), das von *Hartmann* und *Wettstein*³), von *Butenandt*⁴) sowie *Slotta*⁵) und ihren Mitarbeitern im Corpus luteum entdeckt wurde,

¹) 45. Mitt. siehe Helv. **28**, 1506 (1945).

²) Die letzte siehe Helv. **28**, 1497 (1945).

³) *M. Hartmann* und *A. Wettstein*, Helv. **17**, 1365 (1934).

⁴) *A. Butenandt* und *U. Westphal*, B. **67**, 1440 (1934).

⁵) *K. H. Slotta*, *H. Ruschig* und *E. Fels*, B. **67**, 1270 (1934).

identisch mit dem von uns aus 3β -Oxy-allo-cholansäure gewonnenen Keton¹⁾. Das andere Keton aus Lithocholsäure (α -Oxy) entspricht vermutlich dem von *Marker* und *Kamm*²⁾ neben „epi-allo-Pregnanolon“ aus Schwangerenharn isolierten „epi-Pregnanolon“.

Von den im Harn aufgefundenen weitergehenden Reduktionsprodukten des Progesterons (und Desoxy-corticosterons) lässt sich das $3\alpha, 20\alpha$ -Pregnanndiol (XXVIIa) von *Marrian*³⁾ durch Reduktion des 3α -Oxy-pregnan-20-ons nunmehr in relativ einfacher Weise synthetisch darstellen. Die Reduktion des 3β -Oxy-allo-pregnan-20-ons, wie auch des allo-Pregnan-3,20-dion führt dagegen nicht zu dem von *Hartmann* und *Locher*⁴⁾ im Harn als Begleiter des Pregnanndiols gefundenen allo-Pregnanndiol, sondern offenbar zu einem Epimeren, dem allo-Pregnan- $3\beta, 20\alpha$ -diol. In der Tat lassen sich die Dirole aus Harn mit Digitonin nicht fällen⁵⁾ und gehören somit der 3α -Oxyreihe an. Das natürliche allo-Pregnanndiol müsste sich demnach aus der 3α -Oxy-allo-cholansäure über das $3\alpha, 24$ -Dioxy-24,24-diphenyl-allo-cholan⁶⁾ und 3α -Oxy-allo-pregnan-20-on herstellen lassen.

Im folgenden sind die von uns durchgeführten Reaktionen eingehender beschrieben:

a) Abbau der 3β -Oxy-allo-cholansäure.

Den aus Cholesterin durch Oxydation erhältlichen Δ^5 - 3β -Oxy-cholansäure-methylester (I) hydrierten wir in Alkohol-Eisessig mit Platin-Katalysator zum 3β -Oxy-allo-cholansäure-methylester (II) vom Smp. 152–153⁰ 7). Diesen setzten wir, ähnlich wie schon beschrieben⁸⁾, mit einer Phenyl-magnesiumbromid-Lösung um und entwässerten den erhaltenen rohen tertiären Alkohol anschliessend mit Jod in kochendem Benzol. Das Δ^{23} - 3β -Oxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (III) vom Smp. 89–90⁰ und $[\alpha]_D^{22} - +41^0$ wurde mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid in das Δ^{23} - 3β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (IV) vom Smp. 175–178⁰ und $[\alpha]_D^{22} - +34^0$ 9) übergeführt.

1) *A. Butenandt* und *L. Mamoli*, *B.* **67**, 1897 (1934) erhielten es auch durch Abbau der oxydativ aus Stigmasterin entstehenden 3β -Oxy-bisnor-allo-cholansäure.

2) *R. E. Marker* und *O. Kamm*, *Am. Soc.* **59**, 1373 (1937).

3) *G. F. Marrian*, *Biochem. J.* **23**, 1090 (1929); siehe auch *A. Butenandt*, *B.* **63**, 659 (1930).

4) *M. Hartmann* und *F. Locher*, *Naturwiss.* **22**, 856 (1934); *Helv.* **18**, 160 (1935).

5) *R. E. Marker*, *O. Kamm*, *E. L. Wittle*, *T. S. Oakwood*, *E. J. Lawson* und *J. F. Lawcius*, *Am. Soc.* **59**, 2291 (1937).

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

7) *H. Wieland*, *E. Dane* und *C. Martius*, *Z. physiol. Ch.* **215**, 15 (1933).

8) *E. Fernholz* und *P. N. Chakravorty*, *B.* **67**, 2021 (1934). Sie oxydierten das Reaktionsprodukt ohne Isolierung unmittelbar mit Chromsäure.

9) Die in dieser Untersuchung angegebenen Drehungsbestimmungen wurden, wenn nichts anderes bemerkt ist, in Chloroform durchgeführt.

Das Cholen (IV) setzten wir in der von uns mehrfach beschriebenen Weise mit Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff unter Belichtung um und spalteten aus dem entstandenen, wenig beständigen Bromid (V) Bromwasserstoff ab. Aus Aceton-Äthanol erhielten wir, bezogen auf die Cholen-Verbindung, 71,8 % der Theorie an krystallisiertem $\Delta^{20,23}$ - 3β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-choladien (VI) vom Smp. 153–156° und der Drehung $[\alpha]_D^{21} = +45^\circ$.

Das Dien (VI) gab in Chloroform-Lösung mit Tetranitromethan eine braune, mit geschmolzener Trichloressigsäure eine violette Färbung, während diejenige nach *Liebermann-Burchard* über Rosa nach Gelb, Bordeaux und Violett führte. Hingegen färbte sich die Cholenverbindung (IV) im ersten Falle gelb, im zweiten überhaupt nicht und im dritten schwach violett bis grau.

Die Verseifung des Diens mit Pottasche in wässrigem Methanol führte zum freien $\Delta^{20,23}$ - 3β -Oxy-24,24-diphenyl-allo-choladien (VII), das aus Methanol in Flocken vom Smp. 92–94° ausfiel.

Oxydation des rohen Dien-acetates (VI) mit Chromtrioxyd in Chloroform und Essigsäure ergab das rohe 3β -Acetoxy-allo-pregnan-20-on (VIII) in einer Ausbeute von 54,5 % der Theorie. Da durch Verseifung der Mutterlaugen noch 6,1 % freies Oxyketon IX gewonnen werden konnte, betrug die totale Ausbeute an Methylketon 60,6 % der Theorie. Das im Hochvakuum sublimierte und aus Methanol umkrystallisierte reine Acetat (VIII) schmolz bei 150–152°; $[\alpha]_D^{22} = +74^\circ$. Die Verseifung des rohen Acetates führte zum 3β -Oxy-allo-pregnan-20-on (IX), das nach Krystallisation aus Isopropyläther bei 195–198° schmolz; $[\alpha]_D^{22} = +93^\circ$ ¹⁾.

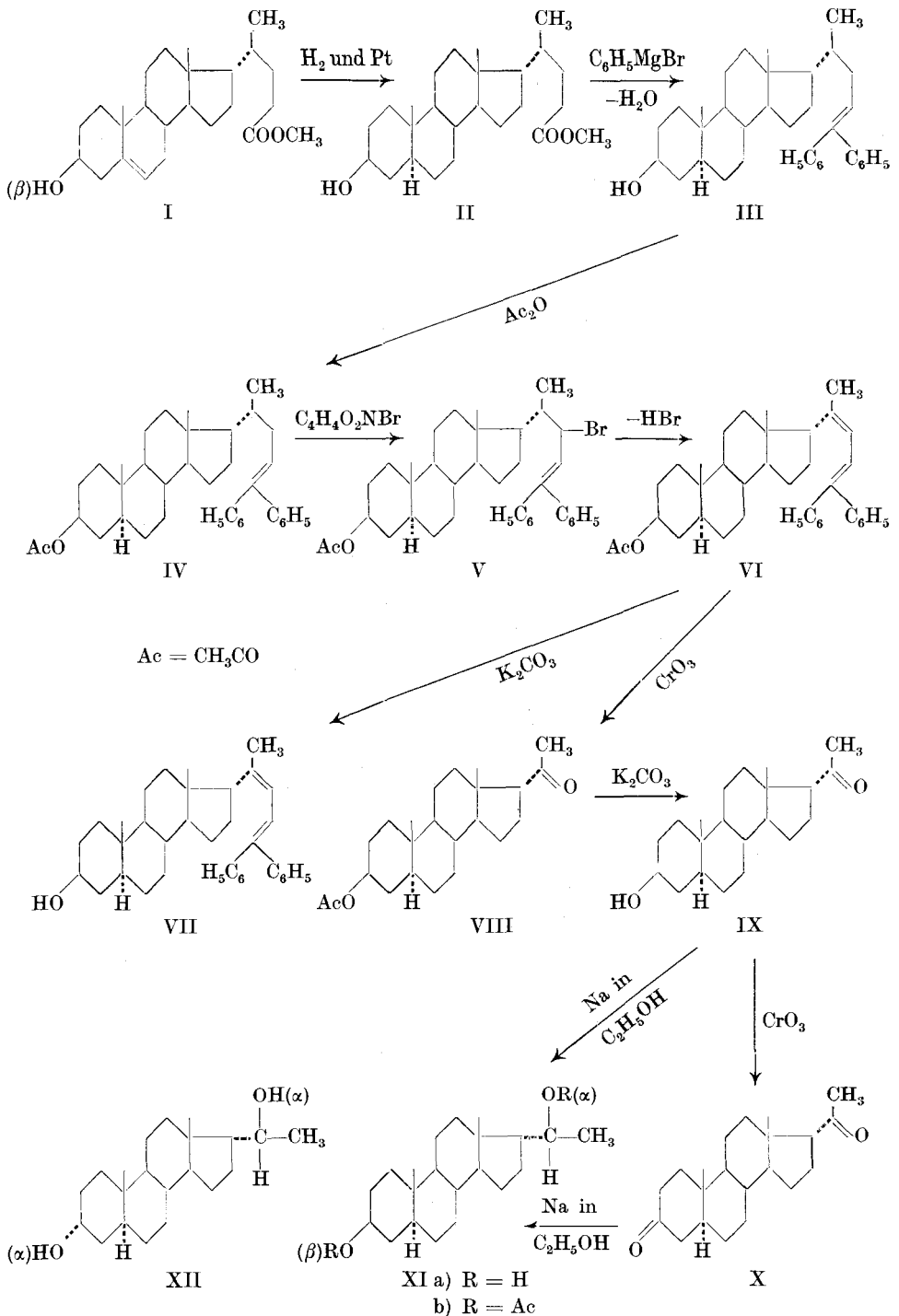
Durch Oxydation des allo-Pregnanolons mit Chromtrioxyd entstand das allo-Pregnan-3,20-dion (X), das aus Äthanol umkrystallisiert bei 203–205° schmolz²⁾; $[\alpha]_D^{21} = +108,5^\circ$.

Das 3β -Oxy-allo-pregnan-20-on und das allo-Pregnan-3,20-dion haben wir weiter in Äthanol mit Natrium reduziert. In beiden Fällen erhielten wir das allo-Pregnan- $3\beta,20\alpha$ -diol (XIa) vom Smp. 220° bis 222° sowie sein Diacetat XIb vom Smp. 165–168° ³⁾. Ob in den Mutterlaugen auch das in 3-Stellung epimere Diol ($3\alpha,20\alpha$) XII von *Hartmann* und *Locher* enthalten ist, konnte noch nicht entschieden werden. Letzteres schmilzt bei 248–248,5° und sein Diacetat bei 141,5–142,5°.

¹⁾ Vgl. *M. Hartmann* und *A. Wettstein*, l. c., sowie *A. Butenandt* und *L. Mamoli*, B. **68**, 1847 (1935). *A. Butenandt* und *L. Mamoli*, B. **67**, 1897 (1934) geben den Schmelzpunkt des Acetats mit 144,5° an.

²⁾ *M. Hartmann* und *F. Locher*, l. c.

³⁾ In ähnlicher Weise sicherten bereits *R. E. Marker* und *E. Rohrmann*, Am. Soc. **62**, 898 (1940), die Konstitution des $\Delta^{16,17}$ -allo-Pregnen-3,20-dions, eines Abbauproduktes des Tigogenins, indem sie dasselbe in allo-Pregnan-3,20-diol überführten. Siehe auch *R. E. Marker*, *O. Kamm*, *E. L. Wittle*, *T. S. Oakwood*, *E. J. Lawson* und *J. F. Laucius*, l. c.



b) Abbau von Lithocholsäure (3α -Oxy-cholansäure).

Die Lithocholsäure ist in der Galle nur in geringer Menge vorhanden. Die Überführung der darin häufiger vorhandenen Cholsäure oder Desoxycholsäure in Lithocholsäure wurde daher schon früher vielfach untersucht¹⁾. Sie ist nach neueren Angaben²⁾³⁾ relativ leicht durchführbar.

A) *R. Grand* und *T. Reichstein* gingen vom Cholsäure-methylester (XIII) aus. Dieser wurde zuerst zu seinem 3-Monoacetat (XIV) partiell acetyliert, das Monoacetat mit Chromtrioxyd in 3 α -Acetoxy-7,12-diketo-cholansäure-methylester (XV) übergeführt und letzterer nach *Wolff-Kishner* zu 3 α -Oxy-cholansäure (XIX) reduziert und verseift.

Der für die partielle Acetylierung verwendete Cholsäure-methylester wurde von den genannten Autoren durch Eindampfen seiner Benzol-Lösung getrocknet und aus absolutem Äther kristallisiert; er schmolz bei 141—142°. Vermutlich enthielt er trotzdem noch Krystallwasser. Nach den Autoren lässt sich der Ester in benzolischer Lösung mit 3,3 Mol Acetanhydrid umsetzen und aus der Reaktionslösung das 3-Monoacetat in guter Ausbeute isolieren. Da unsere Resultate unbefriedigend ausfielen⁴⁾, haben wir die Vorschrift in ihrem ersten Teil etwas abgeändert.

Wir trockneten zunächst den Cholsäure-methylester (XIII) durch Eindampfen seiner Toluol-Lösung; auf Zugabe von trockenem Benzol erhielten wir den Ester in Krystallen vom Smp. 160—162°. Im allgemeinen verwendeten wir einfach die eingedampfte Toluol-Lösung des Esters für die Acetylierung in kochendem Benzol. Die besten Ausbeuten erhielten wir bei Verwendung von bloss 1,2 bis 1,5 Mol Essigsäure-anhydrid. Das Verfahren konnte stets reproduziert werden. Zur weiteren Überführung von XIV in Lithocholsäure bewährte sich die frühere Vorschrift.

B) Ausgangsstoff der Synthese von *E. Schwenk* und Mitarbeitern bildete die Desoxycholsäure (XVI). Sie stellten das 3-Monosuccinat (XVII) her, oxydierten es mit Chromtrioxyd und verseiften das Acetat der 3 α -Oxy-12-keto-cholansäure (XVIIIb) zur freien Oxsäure (XVIIIa). Die Einwirkung von Bernsteinsäure-anhydrid auf Desoxycholsäure soll in Pyridin in der Kälte oder auch bei Siedetemperatur erfolgen. Mangels an Pyridin fanden wir es vorteilhafter, die Reaktion in einem Gemisch von 7,5 % Pyridin in Dimethylanilin auszuführen. Die Lösung wurde kurze Zeit auf 120° erhitzt, langsam gekühlt und 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die von den amerikanischen Autoren nicht beschriebene Reduktion der Ketonssäure nach *Wolff-Kishner* lieferte uns die Lithocholsäure in ähnlicher Ausbeute wie nach dem vorangehenden Weg aus Cholsäure-methylester-monoacetat (XIV).

Die stufenweise Degradation der Lithocholsäure zu 3 α -Oxy-pregnan-20-on nach der Methode von *Barbier* und *Loquin* ist schon von *Höhn* und *Mason*⁵⁾ durchgeführt worden. Hier beschreiben wir den Abbau nach unserem neuen Verfahren.

Die erhaltene Lithocholsäure (XIX) veresterten wir zuerst mit Diazomethan zum Lithocholsäure-methylester (XX). Diesen be-

¹⁾ *W. Borsche* und *F. Hallwass*, *B.* **55**, 3324 (1922); *H. Wieland*, *E. Dane* und *E. Scholz*, *Z. physiol. Ch.* **211**, 261 (1932); *L. Ruzicka* und *M. W. Goldberg*, *Helv.* **18**, 668 (1935); *S. Bergström* und *G. A. D. Haslewood*, *Soc.* **1939**, 540; *J. D. Dutcher* und *O. Wintersteiner*, *Am. Soc.* **61**, 1992 (1939).

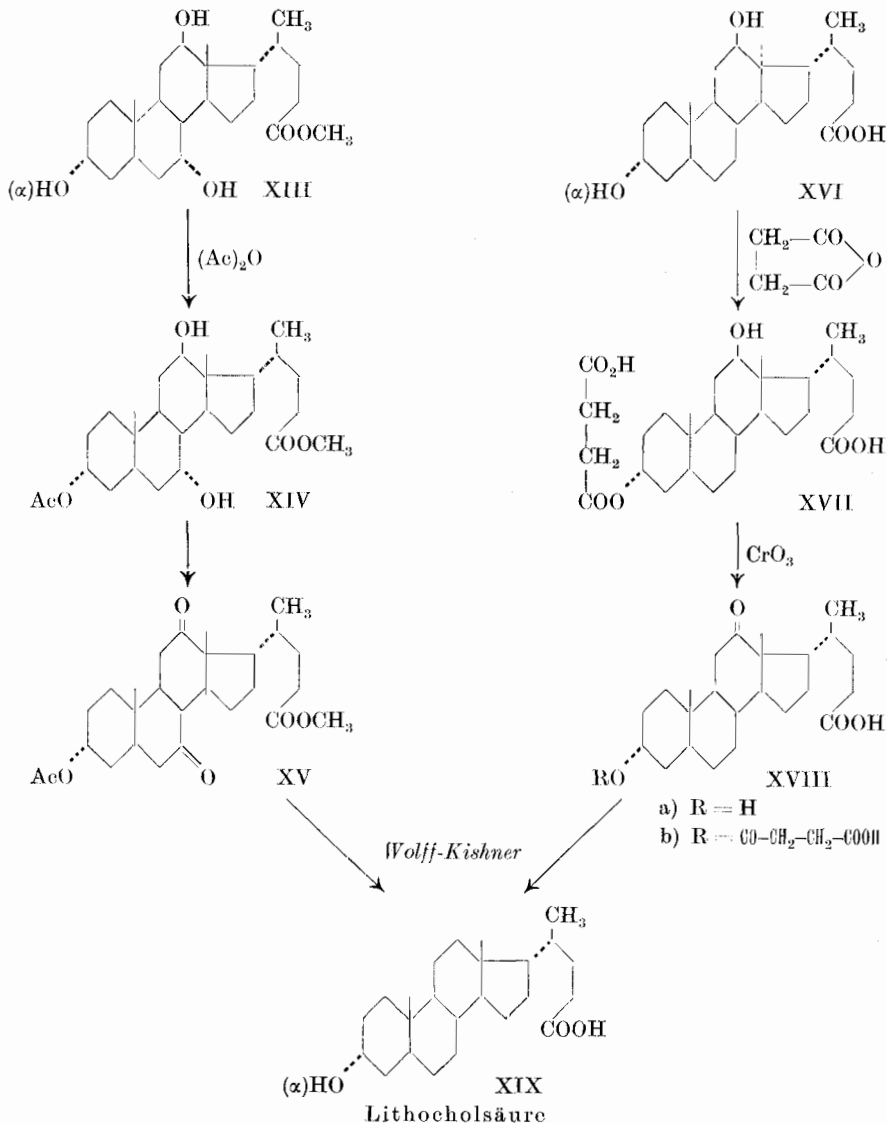
²⁾ *R. Grand* und *T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 344 (1945); siehe auch *Pl. A. Plattner* und *H. Heusser*, *Helv.* **27**, 748 (1944).

³⁾ *E. Schwenk*, *B. Riegel*, *R. B. Moffett* und *E. Stahl*, *Am. Soc.* **65**, 549 (1943).

⁴⁾ Auch Herr Prof. *Reichstein* erhielt sehr unterschiedliche Ausbeuten (Privatmitteilung).

⁵⁾ *W. M. Höhn* und *H. L. Mason*, *Am. Soc.* **62**, 569 (1940).

handelten wir nach *Grignard* mit Phenyl-magnesium-bromid zu 3 α -Oxy-24,24-diphenyl-24-oxy-cholan (XXI), spalteten ohne dessen Isolierung Wasser ab und acetylierten das rohe Δ^{23} -3 α -Oxy-24,24-diphenyl-cholan (XXII) zu Δ^{23} -3 α -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholan (XXIII). Dieses krystallisierte aus Aceton in Nadeln vom Smp. 166 $^{\circ}$ bis 167 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{22} = +64^{\circ}$. Durch Verseifung erhielten wir das freie Δ^{23} -3 α -Oxy-24,24-diphenyl-cholan (XXII). Es fiel aus Methanol in offenbar noch Wasser enthaltenden Krystallen aus, die unscharf bei 110–140 $^{\circ}$ schmolzen; $[\alpha]_D^{22} = +55,5^{\circ}$.



Die Einwirkung von Bromsuccinimid auf das Acetat XXIII in siedendem Tetrachlorkohlenstoff unter starker Belichtung ergab eine Lösung des wenig beständigen Δ^{23} -3 α -Acetoxy-22-brom-24,24-diphenyl-cholen (XXIV). Durch Kochen seiner Lösung in Dimethylanilin spalteten wir Bromwasserstoff ab, acetylierten das Rohprodukt nach und krystallisierten es aus Aceton um. Es fiel zunächst ein Gemisch von Cholen XXIII und Dien XXVb, dann aber das Krystallwasser-haltige $\Delta^{20,23}$ -3 α -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XXVb) aus. Dieses schmolz bei 100°. Aus Essigester oder aus Äther-Methanol krystallisierte es wasserfrei in Form von Blättchen vom Smp. 166° bis 168°; $[\alpha]_D^{21} = +84^\circ$.

Das Dien (XXVb) zeigte in Chloroform-Lösung mit Tetranitromethan eine braune und mit geschmolzener Trichloressigsäure eine zuerst rosa, dann gelbe und zuletzt grüne Färbung, während die Reaktion nach *Liebermann-Burchard* von Orange über Bordeaux nach Grün führte. Hingegen gab die Cholenverbindung (XXIII) im ersten Fall eine gelbe, im zweiten überhaupt keine und nach *Liebermann-Burchard* eine schwach bräunliche Färbung.

Durch Verseifung des Dien-acetats erhielten wir das freie $\Delta^{20,23}$ -3 α -Oxy-24,24-diphenyl-choladien (XXVa), das aus Methanol in Form von breiten Nadeln krystallisierte. Es schmolz bei 98–100°; $[\alpha]_D^{21} = +80^\circ$.

Oxydierten wir das rohe Dien-acetat (XXVb) mit Chromtrioxyd in einem Gemisch von Chloroform und 80-proz. Essigsäure bei 20°, so erhielten wir, nach Verseifung und Isolierung der Ketone mit Hilfe von *Girard-P-Reagens*¹⁾, aus Hexan das krystallisierte 3 α -Oxy-pregnan-20-on (XXVIa). Nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther schmolz es bei 151–154°²⁾; $[\alpha]_D^{22} = +109,5^\circ$. Durch Chromatographieren der Mutterlaugen bekamen wir noch eine weitere Menge des gleichen Oxy-methylketons. Die totale Ausbeute, bezogen auf die umgesetzte Cholenverbindung XXIII betrug 53% der Theorie. Das Oxy-methylketon (XXVIa) acetylierten wir in Pyridin mit Essigsäure-anhydrid und erhielten aus Äther-Pentan oder aus wässrigem Methanol das reine 3 α -Acetoxy-pregnan-20-on vom Smp. 102° bis 103°³⁾; $[\alpha]_D^{22} = +83,5^\circ$.

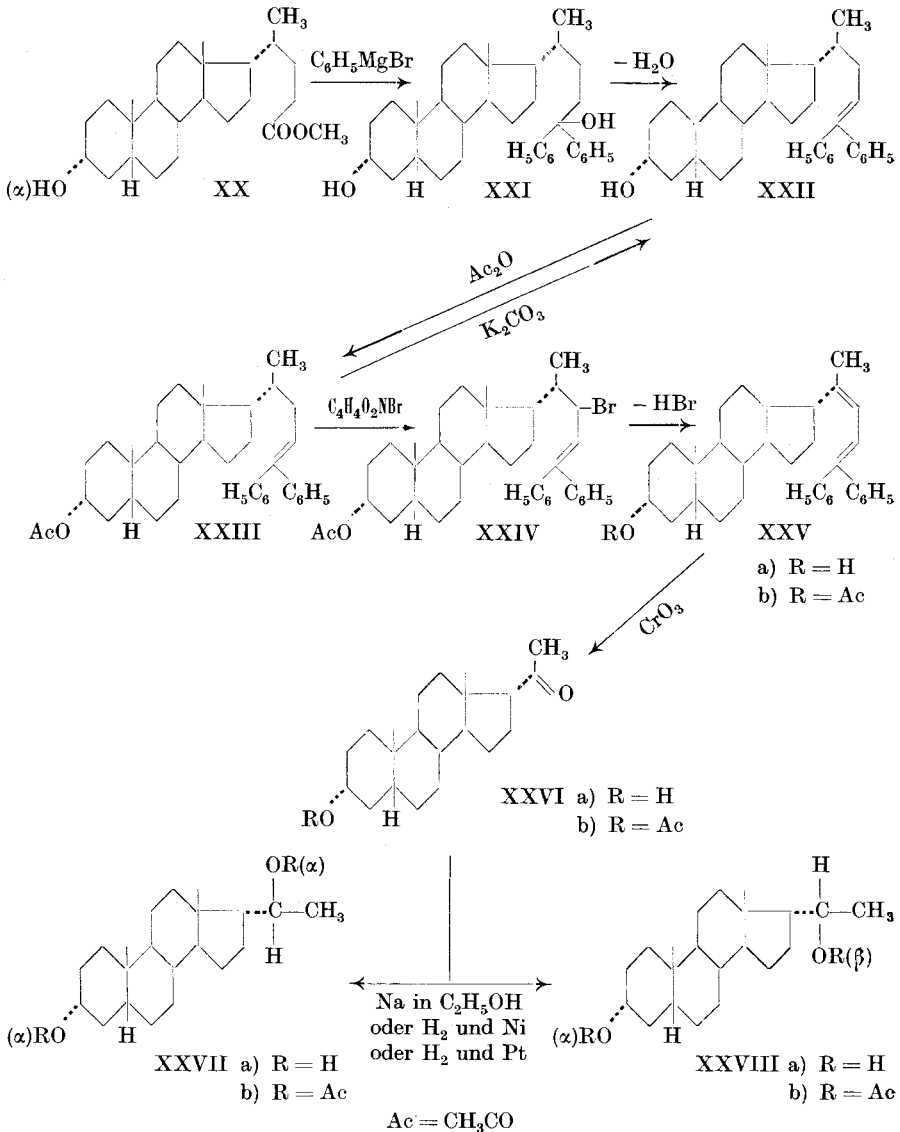
Die Reduktion von 3 α -Oxy-pregnan-20-on mit Natrium in Äthanol oder die Hydrierung mit Nickel-Katalysator in stark alkalischer Lösung führte zu einem Gemisch von Pregnandiolen. In Form ihrer Acetate aus Methanol umkrystallisiert, fiel zuerst das Acetat

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

2) Siehe *R. E. Marker und O. Kamm, l. c.*, ferner *R. E. Marker, O. Kamm und E. L. Wittle, Am. Soc. 59, 1841 (1937)*. Letztere Autoren fanden einen Smp. von 149°, während er früher zu 136° angegeben wurde.

3) Die amerikanischen Autoren geben für das Acetat von aus Harn gewonnenem Oxyketon einen Smp. von 112° an. Trotz Reinigung durch mehrfaches Umkrystallisieren, Chromatographie und Sublimation blieb aber der von uns gefundene Schmelzpunkt konstant. Ob Identität zwischen unserer Verbindung und der beschriebenen besteht, erscheint daher noch nicht sichergestellt.

des Pregnan-3 α ,20 α -diols (XXVIIa) aus¹). Nach Verseifung schmolz das freie Diol bei 243–244⁰ und gab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes mit dem natürlichen Diol von *Marrian*²). Das durch Reacety-



¹) Zum gleichen Produkt kommen *R. E. Marker* und *E. Rohrmann*, *Am. Soc.* **61**, 3592 (1939) und *Am. Soc.* **62**, 518 (1940), bei analoger Reduktion von $\Delta^{16,17}$ -Pregnendion-(3,20), einem Abbauprodukt des Sarsasapogenins. Die Bezeichnung 20 α wurde von *R. E. Marker* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **59**, 2291 (1937), willkürlich für die natürlichen Pregnandiole gewählt.

²) *G. F. Marrian*, l. c.

lierung gewonnene Diacetat XXVIIIb schmolz zuerst bei 168⁰, wie auch vom genannten Autor beobachtet, erstarrte wieder und schmolz definitiv bei 182⁰ bis 183⁰. Der Mischschmelzpunkt mit einem Diacetat aus natürlichem Diol¹⁾ zeigte ebenfalls keine Erniedrigung.

Aus den methanolischen Mutterlaugen des Pregnan-3 α ,20 α -diol-diacetats liess sich, nach Behandlung mit Kohle in der Kälte und nach Verseifung, das Pregnan-3 α ,20 β -diol (XXVIIIa) isolieren. Es schmolz bei 244–246⁰ und gab eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes in Gemisch mit seinem 20-Epimeren. Die Acetylierung von XXVIIIa führte zu seinem Diacetat XXVIIIb vom Smp. 113–115⁰ und $[\alpha]_D^{21} = +45^{\circ}$. Das Diol XXVIIIa wurde schon früher von *Marker* und Mitarb.²⁾ durch Hydrierung des von ihnen aus Harn gewonnenen epi-Pregnanolons (3 α -Oxy, XXVIa) mit Platin-Katalysator, wenn auch offenbar unrein, erhalten, geben sie doch einen Schmelzpunkt von 230⁰, für das Diacetat einen solchen von 110⁰ an.

Auch bei uns führte die Hydrierung des 3 α -Oxy-pregnan-20-ons (XXVIa) mit Platin-Katalysator zur Hauptsache zum Pregnan-3 α ,20 β -diol. Aus den acetylierten Mutterlaugen liessen sich hingegen noch geringe Mengen des 3 α ,20 α -Diol-diacetats erhalten. Seine Anwesenheit erklärt wohl den zu tiefen Schmelzpunkt der amerikanischen Autoren für das 3 α ,20 β -Diol.

In einer folgenden Arbeit soll über den besonders interessanten Abbau der Δ^5 -3-Oxy-cholensäure berichtet werden.

Experimenteller Teil³⁾.

a) Abbau von 3 β -Oxy-allo-cholansäure-methylester (II).

1. 3 β -Oxy-allo-cholansäure-methylester (II) aus Δ^5 -3 β -Oxy-cholansäure-methylester (I).

75 g reinen Δ^5 -3 β -Oxy-cholansäure-methylester (I) vom Smp. 147–148⁰ lösten wir in 800 cm³ Äthanol und 80 cm³ Eisessig und hydrierten in Gegenwart von 2 g Platin, zuerst bei 20⁰, dann in der Wärme, um ein Auskrystallisieren des gebildeten Dihydroderivats zu verhindern. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wurde die Lösung abfiltriert und abgekühlt, wobei der 3 β -Oxy-allo-cholansäure-methylester (II) auskrystallisierte. Beim Einengen der Lösung und Umkrystallisieren aus Alkohol erhielten wir total 67 g des reinen Esters vom Smp. 152–153⁰.

2. Δ^{23} -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (III).

Wir setzten 65 g 3 β -Oxy-allo-cholansäure-methylester mit einer *Grignard*-Lösung aus 58 g Magnesium und 387 g Brombenzol um und nahmen die Aufarbeitung in gewohnter

¹⁾ Unsere Vergleichspräparate von Diol und Diacetat sind früher von *M. Hartmann* und *F. Locher*, *Helv.* **18**, 160 (1935) hergestellt worden. Ihre Eigenschaften stimmen mit denjenigen der teilsynthetisch erhaltenen Verbindungen überein. Lediglich die Drehung des neu dargestellten Diacetates war 9⁰ tiefer als früher gefunden: $[\alpha]_D^{21} = +26^{\circ}$ (in Benzol).

²⁾ *R. E. Marker* und *O. Kamm*, sowie *R. E. Marker*, *O. Kamm*, *E. L. Wittle*, *T. S. Oakwood*, *E. J. Lawson* und *J. F. Laucius*, l. c.

³⁾ Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* unter dem Mikroskop thermoelektrisch bestimmt und sind somit korrigiert.

Weise vor. Das erhaltene rohe 3 β -Oxy-24,24-diphenyl-24-oxy-allo-cholan wurde 1 Stunde in benzolischer Lösung mit 200 mg Jod am Rückflusskühler gekocht, wobei sich unter Wasserabspaltung das Δ^{23} -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (III) bildete. Aus Chloroform-Methanol krystallisierten 62 g vom Smp. 89—90° aus.

3,441 mg Subst. gaben 10,97 mg CO₂ und 2,96 mg H₂O

C₃₆H₄₈O Ber. C 87,03 H 9,73%
Gef. ,, 87,02 ,, 9,63%

$[\alpha]_D^{22} = +41^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,056 in Chloroform)

3. Δ^{23} -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (IV).

50 g der erhaltenen Äthylen-Verbindung wurden in 75 cm³ Pyridin und 50 cm³ Acetanhydrid 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf dampften wir die Lösung im Vakuum ein und krystallisierten den Rückstand aus Chloroform-Aceton um. So wurden 49 g Δ^{23} -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholen vom Smp. 175—178° erhalten.

4,177 mg Subst. gaben 12,96 mg CO₂ und 3,40 mg H₂O

C₃₈H₅₀O₂ Ber. C 84,70 H 9,35%
Gef. ,, 84,70 ,, 9,11%

$[\alpha]_D^{22} = +34^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,061 in Chloroform)

4. Umsetzung des Cholenacetates (IV) mit Bromsuccinimid und Abspaltung von Bromwasserstoff zu $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-choladien (VI).

10 g der erhaltenen 3 β -Acetoxy-äthylenverbindung IV und 3,45 g Bromsuccinimid wurden in 150 cm³ Tetrachlorkohlenstoff unter Belichtung gekocht. Nach etwa 15 Minuten kühlten wir die Lösung, nutschten das gebildete Succinimid ab und kochten das Filtrat auf Zusatz von 10 cm³ Eisessig 4 Stunden lang am Rückflusskühler unter Calciumchlorid-Verschluss zur Bromwasserstoffabspaltung weiter. Nach dem Eindampfen lösten wir den Rückstand in Aceton und versetzten die Lösung mit Äthanol. Das $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-choladien (VI) krystallisierte allmählich aus. Nach dem Umkrystallisieren erhielten wir 7,18 g Krystalle in Form von farblosen Nadeln vom Smp. 153—156°.

3,322 mg Subst. gaben 10,34 mg CO₂ und 2,73 mg H₂O

C₃₈H₄₈O₂ Ber. C 85,02 H 9,01%
Gef. ,, 84,94 ,, 9,19%

$[\alpha]_D^{21} = +45^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,050 in Chloroform)

5. $\Delta^{20,23}$ -3 β Oxy-24,24-diphenyl-allo-choladien (VII).

2 g Dien-acetat wurden in 100 cm³ Methanol und 30 cm³ Benzol mit einer Lösung von 700 mg Kaliumcarbonat in 5 cm³ Wasser 1½ Stunden am Rückfluss nach Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum nahmen wir den Rückstand in Äther auf, wuschen die ätherische Lösung mit Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Die zurückbleibenden 1,83 g lösten wir in 75 cm³ heissem Methanol, filtrierten die Lösung nach Zugabe von etwas Kohle und kühlten sie ab. Das $\Delta^{20,23}$ -3 β -Oxy-24,24-diphenyl-allo-choladien (VII) fiel dabei flockig aus. Es schmolz bei 92—94°.

3,974 mg Subst. gaben 12,68 mg CO₂ und 3,40 mg H₂O

C₃₆H₄₆O Ber. C 87,39 H 9,37%
Gef. ,, 87,10 ,, 9,55%

6. Oxydation des rohen Dien-acetates VI mit Chromtrioxyd und Isolierung des acetylierten sowie des freien 3 β -Oxy-allo-pregnan-20-ons.

Aus 10 g Cholen-acetat IV erhaltenes rohes Dienacetat VI lösten wir in 200 cm³ reinem Chloroform und 190 cm³ 80-proz. Essigsäure und kühlten die Lösung mit Eiswasser.

Unter Rühren wurde eine Lösung von 7 g Chromtrioxyd in 190 cm³ 80-proz. Essigsäure zugetropt. Dann rührten wir noch 3 Stunden bei 20°, kühlten wieder und zersetzten den Überschuss von Chromtrioxyd durch vorsichtigen Zusatz von Hydrogensulfit. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde Wasser zugegeben und mit Äther-Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Soda und Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Äther-Chloroform-Lösung hinterliess beim Eindampfen 10,54 g Rückstand. Dieser wurde mit Hilfe von *Girard*-P-Reagens in eine ketonfreie Fraktion von 3,48 g und eine Ketonfraktion von 5,79 g getrennt. Die Ketonfraktion reacctylierten wir in 30 cm³ Pyridin mit 20 cm³ Acetanhydrid 20 Stunden lang bei Zimmertemperatur und krystallisierten nach erfolgter Aufarbeitung den neutralen Rückstand aus Methanol um. So wurden 3,65 g rohes 3 β -Acetoxy-*allo*-pregnan-20-on (VIII) vom Smp. 135—145° erhalten, was einer Ausbeute von 54,5% der Theorie entspricht.

Durch Verseifung der Mutterlaugen erhielten wir noch 360 mg freies Oxyketon IX oder 6,1% der Theorie, so dass die totale Ausbeute an Methylketon 60,6% betrug.

Sublimation des rohen Acetates im Hochvakuum bei 150—160° und darauffolgendes Umkrystallisieren des Sublimates aus Methanol ergab das reine Acetat (VIII) in Form von Blättchen vom Smp. 150—152°.

4,331 mg Subst. gaben 12,15 mg CO₂ und 3,84 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₃ Ber. C 76,62 H 10,06%
Gef. „ 76,54 „ 9,92%

$[\alpha]_D^{22} = +74^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,003 in Chloroform)

Zur Verseifung wurde 1 g des rohen Acetates in wässrigem Methanol 1 Stunde mit 0,6 g Pottasche am Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir aus Isopropyläther 770 mg des 3 β -Oxy-*allo*-pregnan-20-on (IX), das rein bei 195—198° schmolz.

4,038 mg Subst. gaben 11,70 mg CO₂ und 3,88 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₂ Ber. C 79,19 H 10,76%
Gef. „ 79,07 „ 10,75%

$[\alpha]_D^{22} = +93^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 0,876 in Chloroform)

7. *Allo*-Pregnan-3,20-dion- (X).

250 mg *allo*-Pregnanolon liessen wir in Eisessig mit 60 mg Chromtrioxyd 3 Stunden lang bei 20° stehen, arbeiteten in üblicher Weise auf und krystallisierten den neutralen Rückstand von 220 mg aus Äthanol um. Das *allo*-Pregnan-3,20-dion schmolz bei 203 bis 205°.

4,541 mg Subst. gaben 13,26 mg CO₂ und 4,17 mg H₂O.

C₂₁H₃₂O₂ Ber. C 79,69 H 10,19%
Gef. „ 79,68 „ 10,28%

$[\alpha]_D^{21} = +108,5^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 0,981 in Chloroform)

8. *Allo*-Pregnan-3 β ,20 α -diol (XIa) aus 3 β -Oxy-*allo*-pregnan-20-on (IX).

200 mg 3 β -Oxy-*allo*-pregnan-20-on lösten wir in 200 cm³ Äthanol und versetzten die kochende Lösung allmählich mit 8 g Natrium. Nach dem vollständigen Auflösen des Natriums versetzten wir die Lösung mit Wasser, dampften das Äthanol im Vakuum ab, zogen die wässrige Suspension mit Äther-Chloroform aus, wuschen die Lösung mit Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Aus Aceton oder aus verdünntem Äthanol wurde so krystallisiertes *allo*-Pregnan-3 β ,20 α -diol (XIa) vom Smp. 220—222° erhalten.

3,960 mg Subst. gaben 11,38 mg CO₂ und 4,03 mg H₂O

C₂₁H₃₆O₂ Ber. C 78,69 H 11,32%
Gef. „ 78,41 „ 11,39%

9. Allo-Pregnan-3 β ,20 α -diol (XIa) aus allo-Pregnan-3,20-dion (X).

320 mg allo-Pregnan-dion reduzierten wir ähnlich wie bei 8. in Äthanol mit Natrium. Nach Aufarbeitung des Reduktionsgemisches erhielten wir aus Aceton 50 mg allo-Pregnan-3 β ,20 α -diol vom Smp. 217—220°, welches im Gemisch mit dem vorher erhaltenen Diol keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gab.

Die getrockneten Mutterlaugen wurden durch einstündiges Kochen in 10 cm³ Essigsäure-anhydrid acetyliert. Den Rückstand der eingedampften Lösung nahmen wir in Äther auf, wuschen die ätherische Lösung mit Soda und Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Aus verdünntem Aceton wurden so ca. 20 mg allo-Pregnan-3 β ,20 α -diol-diacetat (XIb) erhalten, die nach Umkrystallisieren bei 165—168° schmolzen.

b. Abbau von Lithocholsäure.

1. Lithocholsäure (XIX) aus Cholsäure-methylester (XIII) über 3 α -Acetoxy-7 α ,12 β -dioxy-cholsäure-methylester (XIV).

10 g Cholsäure-methylester lösten wir in 200 cm³ Toluol und destillierten 150 cm³ bei gewöhnlichem Druck, den Rest im Vakuum ab. Den Rückstand nahmen wir in 20 cm³ trockenem Benzol auf. Beim Stehen krystallisierte der Cholsäure-methylester vom Smp. 160—162° aus. Für die weiteren Umsetzungen verwendeten wir aber direkt die frisch hergestellte Benzol-Lösung. Diese wurde am Rückflusskühler (mit Calciumchlorid-Rohr) gekocht, langsam mit einer Lösung von 2,8 cm³ Essigsäure-anhydrid in 20 cm³ trockenem Benzol versetzt und weiter 1½ Stunden gekocht. Die im Vakuum eingedampfte Lösung hinterliess ein Öl, das in Äther aufgenommen wurde. Die ätherische Lösung wuschen wir mit Soda und Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Der in Isopropyläther gelöste zähe Rückstand krystallisierte langsam auf Zusatz von Petroläther aus. Nach einmaligem Umlösen schmolz der 3 α -Acetoxy-7 α ,12 β -dioxy-cholsäure-methylester (XIV) bei 150—152° und gab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes im Gemisch mit einem authentischen Präparat¹⁾. Wir erhielten 3,34 g des reinen Mono-acetats, das weiter nach der Vorschrift von *Grand* und *Reichstein*²⁾ in Lithocholsäure übergeführt wurde (siehe auch nächsten Abschnitt).

2. Lithocholsäure (XIX) aus Desoxy-cholsäure (XVI) über Desoxy-cholsäure-3-monosuccinat (XVII).

100 g trockene Desoxy-cholsäure (XVI) und 60 g Bernsteinsäure-anhydrid erhitzen wir mit 1 Liter Dimethylanilin und 75 cm³ Pyridin kurze Zeit auf 120°, wobei vollständige Lösung eintrat. Wir liessen langsam abkühlen und noch 15 Stunden bei 20° stehen, wobei die Lösung klar blieb. Die Lösung wurde dann unter Rühren in ein Gemisch von 400 cm³ Schwefelsäure und Eis gegossen, die krystalline Ausscheidung abgenutscht und das erhaltene rohe Desoxy-cholsäure-3-monosuccinat (XVII) weiter nach der Vorschrift von *E. Schwenk* und Mitarbeitern³⁾ zu 3 α -Oxy-12-keto-cholsäure (XVIIIa) verarbeitet. Diese reduzierten wir nach *Wolff-Kishner* mit einem Überschuss von Hydrazinhydrat in äthanolischem Natriumalkoholat bei 180° im Autoklaven, wobei der Druck auf 78 Atm. stieg. Nach dem Abkühlen verdünnten wir die Lösung mit Alkohol, gossen sie in Salzsäure und Wasser und nutschten das sofort oder nach Abdampfen des Alkohols im Vakuum ausgeschiedene Krystallisat ab. Es wurde mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkrystallisiert. So erhielten wir eine Lithocholsäure (XIX) vom Smp. 187—189°, die mit der nach 1. gewonnenen identisch war.

¹⁾ Freundlicherweise von Herrn Prof. *Reichstein* zur Verfügung gestellt.

²⁾ *R. Grand* und *T. Reichstein*, l. c.

³⁾ *E. Schwenk*, *B. Riegel*, *R. B. Moffett* und *E. Stahl*, l. c.

3. Δ^{23} -3 α -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholen (XXIII) aus Lithocholsäure-methylester (XX).

Den aus 49 g Lithocholsäure wie üblich mit Diazomethan in ätherischer Lösung erhaltenen Lithocholsäure-methylester (XX) setzten wir in 300 cm³ trockenem Benzol mit einer ätherischen *Grignard*-Lösung aus 47 g Magnesium und 312 g Brombenzol um. Den Äther destillierten wir ab, kochten die zurückbleibende Benzol-Lösung 15 Stunden weiter am Rückfluss, kühlten sie ab und gossen sie in Salzsäure und Eis. Das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert, der Auszug mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter dreimaligem Zusatz von je 100 mg Jod abdestilliert, wobei sich Wasser aus dem tertiären Carbinol, dem 3 α ,24-Dioxy-24,24-diphenyl-cholen (XXI) abspaltete. Wir verseiften das Gemisch durch Kochen in 380 cm³ Methanol mit 13 g Kaliumhydroxyd, behandelten es hierauf mit Wasserdampf, nahmen den Rückstand in Äther-Chloroform auf, wuschen die Lösung mit Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Das rohe Δ^{23} -3 α -Oxy-24,24-diphenyl-cholen (XXII) acetylierten wir in Pyridin-Essigsäure-anhydrid und krystallisierten nach Aufarbeitung sein Acetat XXIII aus Aceton um. So wurden 47,4 g in Form von Nadeln vom Smp. 166—167° erhalten.

4,252 mg Subst. gaben 13,18 mg CO₂ und 3,53 mg H₂O

C₃₈H₅₀O₂ Ber. C 84,70 H 9,35%
Gef. „ 84,59 „ 9,29%

$[\alpha]_D^{22} = +64^0 \pm 4^0$ (c = 0,966 in Chloroform)

4. Δ^{23} -3 α -Oxy-24,24-diphenyl-cholen (XXII) aus dem Acetat (XXIII).

1 g des Acetats (XXIII) kochten wir 2 Stunden am Rückflusskühler in wässrigem Äthanol mit 500 mg Pottasche, dampften die Lösung im Vakuum ein, extrahierten den Rückstand mit Äther, wuschen diese Lösung mit Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Aus Methanol krystallisierte das Δ^{23} -3 α -Oxy-24,24-diphenyl-cholen (XXII) in schlecht gebildeten Krystallen von sehr unscharfem Smp. 110—140° Nach dreistündigem Trocknen bei 120° im Hochvakuum enthielten sie immer noch Krystallwasser.

3,694 mg Subst. gaben 11,69 mg CO₂ und 3,21 mg H₂O

C₃₆H₄₈O Ber. C 87,03 H 9,73%
Gef. „ 86,38 „ 9,72%

$[\alpha]_D^{22} = +55,5^0 \pm 4^0$ (c = 1,088 in Chloroform)

5. Überführung von Δ^{23} -3 α -Acetoxy-24,24-diphenyl-cholen (XXIII) in $\Delta^{20,23}$ -3 α -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XXVb).

20 g der Diphenyl-cholenverbindung XXIII und 6,61 g Bromsuccinimid kochten wir in 300 cm³ Tetrachlorkohlenstoff unter Bestrahlung am Rückflusskühler. Nach 10 bis 15 Minuten entwickelte sich Bromwasserstoff. Die Lösung, die das Δ^{23} -3 α -Acetoxy-22-brom-24,24-diphenyl-cholen (XXIV) enthielt, wurde abgekühlt und das gleichzeitig gebildete Succinimid abgenutscht.

Die Tetrachlorkohlenstoff-Lösung von (XXIV) versetzten wir mit 30 cm³ Dimethylanilin¹⁾, dampften den Tetrachlorkohlenstoff ab und kochten die zurückbleibende Dimethylanilin-Lösung noch 10 Minuten lang. Das abgekühlte Gemisch versetzte man mit Äther, wusch die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Das so gewonnene rohe Dien-acetat acetylierten wir in 40 cm³ Pyridin und 30 cm³ Essigsäure-anhydrid 15 Stunden bei 20° nach und dampften die Lösung im Vakuum ein. Nach Aufnahme des Rückstandes in Äther wurde die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und ein-

1) Die Abspaltung von Bromwasserstoff konnte ebensogut durch längeres Kochen der Tetrachlorkohlenstoff-Lösung durchgeführt werden.

gedampft. Die Aceton-Lösung des Rückstandes behandelten wir in der Wärme mit etwas Kohle, filterten die Lösung und kühlten sie ab. Dabei krystallisierte zuerst Acetoxy-dien XXVb zusammen mit nicht umgesetztem Cholenacetat XXIII aus. Diese 7,16 g vom Smp. 159—163°, $[\alpha]_D^{21} = +76^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,908$ in Chloroform), ergaben im Gemisch mit der Cholenverbindung XXIII keine weitere Schmelzpunktserniedrigung.

Die Aceton-Mutterlaugen lieferten beim Stehen an der Luft 5,95 g Krystalle vom Smp. 100°, welche vermutlich Krystallwasser enthielten. Das Präparat krystallisierte dann aus Essigester oder aus Äther-Methanol in Form von Blättchen, die bei 166—168° schmolzen. Dieses wasserfreie $\Delta^{20,23}$ -3 α -Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XXVb) zeigte im Gemisch mit der Cholenverbindung XXIII eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung (Smp. 158—166°).

4,183 mg Subst. gaben 13,03 mg CO₂ und 3,37 mg H₂O

C₃₅H₄₈O₂ Ber. C 85,02 H 9,01%
Gef. „ 85,00 „ 9,01%

$[\alpha]_D^{21} = +84^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,937$ in Chloroform)

6. $\Delta^{20,23}$ -3 α -Oxy-24,24-diphenyl-choladien (XXVa) aus seinem Acetat XXVb.

500 mg der bei 100° schmelzenden Krystalle des Dien-acetats XXVb kochten wir 1 Stunde in wässrigem Methanol mit 250 mg Pottasche. Den Alkohol dampften wir dann im Vakuum ein, lösten den Rückstand in Äther auf, wuschen die ätherische Lösung mit Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Aus Methanol krystallisierte das $\Delta^{20,23}$ -3 α -Oxy-24,24-diphenyl-choladien (XXVa) in Form von breiten Nadeln, welche bei 98—100° schmolzen. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

4,039 mg Subst. gaben 12,94 mg CO₂ und 3,41 mg H₂O

C₃₆H₄₆O Ber. C 87,39 H 9,37%
Gef. „ 87,44 „ 9,45%

$[\alpha]_D^{21} = +80^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,740$ in Chloroform)

7. 3 α -Oxy-pregnan-20-on (XXVIA) aus dem Acetoxy-diphenyl-cholen XXIII über das Bromid XXIV und das Dien XXIIb, ohne Reinigung der Zwischenprodukte.

22 g der Diphenyl-cholen-verbindung XXIII setzten wir mit 7,35 g Bromsuccinimid wie schon beschrieben in 500 cm³ Tetrachlorkohlenstoff um, spalteten Bromwasserstoff mit Dimethylanilin ab und acetylierten in Pyridin-Acetanhydrid nach. Das so erhaltene rohe Acetoxy-dien XXVb lösten wir in 300 cm³ Alkohol-freiem Chloroform und 300 cm³ 80-proz. Essigsäure, kühlten etwas ab und tropften eine Lösung von 15 g Chromtrioxyd in 300 cm³ 80-proz. Essigsäure zu. Die Lösung rührte man 3 Stunden bei 20°, kühlte dann wieder ab und zersetzte den Chromtrioxyd-Überschuss vorsichtig mit etwas Hydrogensulfid. Die Lösung dampften wir unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein, extrahierten den Rückstand mit Äther-Chloroform und wuschen die Lösung mit Natronlauge und Wasser. Sie wurde hierauf mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand in 200 cm³ Methanol mit einer Lösung von 8 g Pottasche in 20 cm³ Wasser durch 2-stündiges Kochen am Rückflusskühler verseift. Die Lösung dampften wir im Vakuum ein, lösten den Rückstand in Äther, wuschen die Ätherlösung mit Natronlauge und Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Das erhaltene rohe Methylketon wog 17,21 g. Es wurde mit Hilfe von 20 g Girard-P-Reagens in eine ketonfreie Fraktion von 4,9 g und eine Ketonfraktion von 10,3 g getrennt. Die letztere krystallisierte man aus Hexan oder aus Äther-Petroläther um und erhielt so 4,12 g 3 α -Oxy-pregnan-20-on (XXVIA) in Nadeln vom Smp. 151—154°.

Die Mutterlaugen liessen wir in benzolischer Lösung durch eine Säule von 60 g Aluminiumoxyd fließen und wuschen diese mit Benzol, Äther und schliesslich Aceton

nach. Die eingedampften Benzol- und Äther-Fractionen lieferten, aus Hexan umkrystallisiert, noch 2,54 g des Methylketons XXVIa. Weitere 240 mg liessen sich aus den Mutterlaugen nach Sublimation bei 150° im Hochvakuum und darauffolgendem Umkrystallisieren gewinnen, so dass die totale Ausbeute 6,90 g oder 53,0% der Theorie betrug.

4,000 mg Subst. gaben 11,63 mg CO₂ und 3,87 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₂ Ber. C 79,19 H 10,76%
Gef. „ 79,34 „ 10,82%

$[\alpha]_D^{22} = +109,5^0 \pm 4^0$ (c = 0,830 in Chloroform)

8. 3 α -Acetoxy-pregnan-20-on (XXVIb) aus 3 α -Oxy-pregnan-20-on(XXVIa).

1 g 3 α -Oxy-pregnan-20-on (XXVIa) löste man in 5 cm³ Pyridin, versetzte mit 3 cm³ Acetanhydrid und liess 15 Stunden bei 20° stehen. Die Lösung dampften wir im Vakuum ein, lösten den Rückstand in Äther, wuschen die Lösung nacheinander mit Salzsäure, Soda und Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und engten sie ein. Auf Zusatz von Pentan krystallisierte das 3 α -Acetoxy-pregnan-20-on (XXVIb) aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren schmolz das reine Acetat bei 102—103°.

3,560 mg Subst. gaben 9,99 mg CO₂ und 3,13 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₃ Ber. C 76,62 H 10,06%
Gef. „ 76,60 „ 9,83%

$[\alpha]_D^{22} = +83,5^0 \pm 4^0$ (c = 0,487 in Chloroform)

9. Pregnan-3 α ,20 α -diol (XXVII) und Pregnan-3 α ,20 β -diol (XXVIII) aus 3 α -Oxy-pregnan-20-on (XXVIa) durch Reduktion mit Natrium in Äthanol.

500 g Pregnanolon (XXVIa) lösten wir in 200 cm³ Äthanol und versetzten die am Rückfluss kochende Lösung allmählich mit 8 g Natrium. Nach Zugabe von Wasser dampften wir das Äthanol im Vakuum ein. Die suspendierten Krystalle wurden in Äther gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das rohe Krystallisat kochten wir eine Stunde am Rückfluss (mit Calciumchlorid-Verschluss) mit 10 cm³ Essigsäure-anhydrid, dampften letzteres im Vakuum ein, lösten das Acetat-Gemisch in Äther auf, wuschen die Lösung mit Soda und Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Aus wenig Methanol krystallisierte die Hauptmenge des Pregnan-3 α ,20 α -diol-diacetats (XXVIIb) aus. Die letzten Reste wurden durch Stehenlassen der mit etwas Kohle entfärbten Mutterlaugen erhalten. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol schmolz das reine Diacetat XXVIIb zuerst bei 168°, erstarrte wieder und schmolz definitiv bei 182—183°. Ausbeute 210 mg.

4,402 mg Subst. gaben 11,94 mg CO₂ und 3,83 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₄ Ber. C 74,21 H 9,96%
Gef. „ 74,01 „ 9,73%

$[\alpha]_D^{21} = +26^0 \pm 4^0$ (c = 0,908 in Benzol)

100 mg des erhaltenen Diacetats (XXVIIb) kochten wir 1 Stunde mit 100 mg Kaliumhydroxyd in Äthanol, versetzten die Lösung mit Wasser und dampften das Äthanol im Vakuum ab. Das Krystallisat wurde abgenutscht und aus Aceton umkrystallisiert. Das reine Pregnan-3 α ,20 α -diol (XXVIIa) schmolz bei 243—244°.

Die mit Kohle behandelten methanolischen Mutterlaugen des Pregnan-3 α ,20 α -diol-diacetats verseiften wir ähnlich wie das reine Diacetat und erhielten zuletzt aus Äther beim Einengen 100 mg wolliger Nadeln. Dieses Pregnan-3 α ,20 β -diol wandelte sich bei 210° in kurze scharf abgeschnittene Prismen um und schmolz bei 244—246°. Aus Äthanol bildeten sich sofort die Prismen.

4,060 mg Subst. gaben 11,69 mg CO₂ und 4,19 mg H₂O

C₂₁H₃₆O₂ Ber. C 78,69 H 11,32%
Gef. „ 78,59 „ 11,54%

Durch Reacetylierung des Pregnan-3 α ,20 β -diol erhielten wir aus Methanol Krystalle des Pregnan-3 α ,20 β -diol-diacetats (XXVIIIb) vom Smp. 113—115°.

3,940 mg Subst. gaben 10,74 mg CO₂ und 3,52 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₄ Ber. C 74,21 H 9,96%
Gef. „ 74,40 „ 10,00%

$[\alpha]_D^{21} = +45^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 0,572 in Chloroform)

10. Pregnan-3 α ,20 α -diol (XXVII) und Pregnan-3 α ,20 β -diol (XXVIII) aus 3 α -Oxy-pregnan-20-on (XXVIa) durch Hydrierung mit Nickelkatalysator.

500 mg 3 α -Oxy-pregnan-20-on lösten wir in wenig Äthanol und setzten 500 mg Nickel sowie eine Lösung von 4 g Natrium in 100 cm³ Äthanol zu. Die Suspension schüttelten wir 4 Stunden lang mit Wasserstoff, nutschten das Nickel ab, wuschen es mit warmem Alkohol, verdünnten das Filtrat mit Wasser und dampften das Äthanol im Vakuum ab. Die Aufarbeitung geschah wie im vorigen Beispiel. Wir erhielten 78 mg Pregnan-3 α ,20 α -diol-diacetat (XXVIIb) vom Smp. 168° und 183—184° und 210 mg Pregnan-3 α ,20 β -diol (XXVIIIa) vom Smp. 244—246°. Diese gaben im Gemisch mit den gemäss 9. erhaltenen Diacetaten keine Schmelzpunktserniedrigung.

11. Hydrierung von 3 α -Oxy-pregnan-20-on (XXVIa) mit Platinkatalysator in Eisessig.

500 mg 3 α -Oxy-pregnan-20-on lösten wir in 100 cm³ Eisessig, versetzten mit 200 mg Platinoxid und hydrierten 40 Minuten lang. Die abfiltrierte und eingedampfte Lösung hinterliess ein Öl, das aus Äther sofort in feinen Nadeln krystallisierte. Aus Äthanol erhielten wir 250 mg Krystalle vom Smp. 240°. Sie gaben keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit den früher erhaltenen Präparaten von Pregnan-3 α ,20 β -diol (XXVIIIa). Die Mutterlaugen acetylierten wir, wie angegeben, und erhielten aus Petroläther ca. 10 mg des rohen Pregnan-3 α ,20 α -diol-diacetats vom Smp. 150—180°. Auch dieses erwies sich in der Mischprobe als identisch mit dem früher erhaltenen Diacetat (XXVIIb). Die Mutterlaugen dieses Präparates wurden schliesslich eingedampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen, die Lösung mit etwas Kohle behandelt und stehengelassen. Auf diese Weise wurden noch 130 mg Pregnan-3 α ,20 β -diol-diacetat (XXVIIIb) in Form von Nadelbüscheln vom Smp. 113—115° erhalten. Sie ergaben keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit den früher gewonnenen Präparaten.

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.