

## **Steroide aus Hydosoxycholsäure: Über die Spaltung von Ketalen mit Grignards Reagens**

Von R. ZEPTEK

### **Inhaltsübersicht**

Bestimmte Steroid-20-ketale vermögen mit GRIGNARDS Reagens zu reagieren. Dabei entstehen 20-Methyl-20-hydroxy-20-monoglykoläther, z. B. 20-Methyl-pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 20-triol-20-monoglykoläther aus Pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -diol-20-on-20-äthylenketal. Für den Ablauf der Reaktion ist es unter anderem wichtig, daß möglichst wenig Äther im Reaktionsmedium vorhanden ist. Der Mechanismus dieser Reaktion wird diskutiert.

In der Steroidchemie ist die Ketalisierung ein unentbehrliches Hilfsmittel geworden. Sie dient dem präparativ arbeitenden Chemiker zum Schutz von Ketogruppen in polyfunktionellen Verbindungen, insbesondere bei Grignardierungen. Dieses ist an sich nicht selbstverständlich. So hat H. KÖSTER<sup>1)</sup> in einem Patent darauf hingewiesen, daß durchaus damit zu rechnen sei, daß Acetale, also auch Ketale, mit GRIGNARDS Reagens reagieren. Die Spaltung von Acetalen durch GRIGNARDS Reagens ist bereits verschiedentlich beobachtet worden<sup>2)</sup>. Wir haben jedoch bisher in der Literatur noch keine Bemerkung gefunden, gemäß der bei der Grignardierung von Steroiden mit durch Ketalisierung geschützten Ketogruppen eine derartige Komplikation aufgetreten wäre.

Bei unseren Arbeiten standen wir vor der Aufgabe, im Allopregnan-3 $\alpha$ -ol-6, 20-dion die Ketogruppe in 6-Stellung zu grignardieren, ohne daß die Ketogruppe in 20-Stellung dabei verändert wird. Wir wählten den Weg über das 20-Ketal (I), das bequem aus dem Pregnan-3 $\alpha$ -6 $\alpha$ -diol-20-on-20-äthylenketal (VII) gewonnen werden kann<sup>3)</sup>. Das 6 $\alpha$ -Methyl-allopregnan-3 $\alpha$ , 6 $\beta$ -

<sup>1)</sup> H. KÖSTER, Schering AG, Berlin, Dtsch. Bundes-Pat. 882547 (1953), Chem. Abstr. 52. 14724 (1958).

<sup>2)</sup> Siehe M. S. KHARASCH u. O. REINMUTH, "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances", Prentice-Hall, Inc., New York 1954 (Constable and Co., Ltd., London) S. 1013ff.

<sup>3)</sup> R. ZEPTEK u. A. SCHUBERT, VEB Jenapharm, Dtsch. Wirtsch.-Pat. (DDR) 19742 (1960), Chem. Abstr. 55, 22382 (1961).

diol-20-on-20-äthylenketal (II)<sup>4</sup>) wird aus I ohne Schwierigkeiten erhalten, wenn man die Grignardierung in Äther durchführt. Verwendet man jedoch vornehmlich Benzol als Reaktionsmedium, so werden Reaktionsprodukte erhalten, an denen sich die Ketogruppe in 20-Stellung nicht wieder regenerieren läßt. Demzufolge hat das Ketal in diesem Falle in zunächst nicht zu übersehender Weise mitreagiert. Wir haben daraufhin auch VII, das mit seinen zwei aktiven Wasserstoffatomen ebensoviel GRIGNARDS Reagens wie I benötigen sollte, als Modell also in vorzüglicher Weise geeignet erschien, den fraglichen Reaktionsbedingungen unterworfen. Auch hier wurde bei der Verwendung von Benzol eine Umsetzung erzielt, während bei der Verwendung von Äther das Ausgangsmaterial zurückerhalten werden konnte.

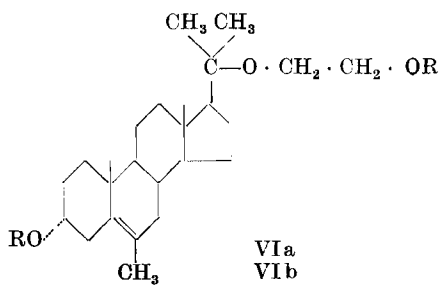
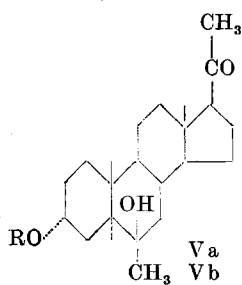
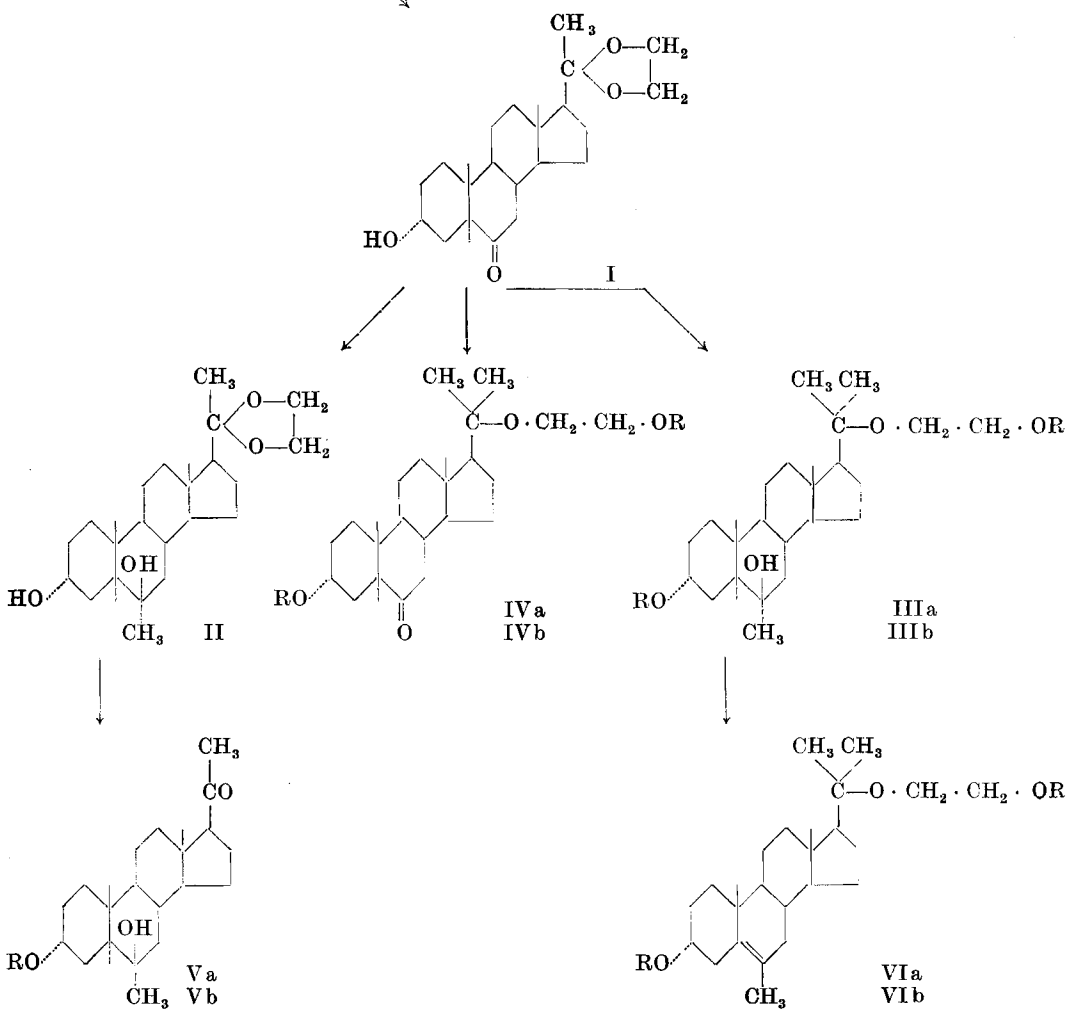
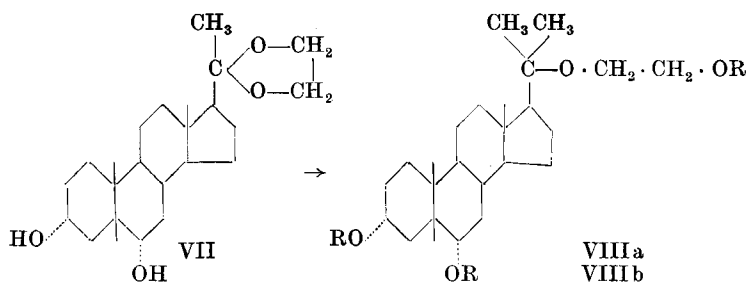
### Konstitutionsermittlung

Im Hauptprodukt der Reaktion von I mit GRIGNARDS Reagens in Benzol sind sowohl die Ketogruppe in 6-Stellung als auch das Ketal in 20-Stellung umgesetzt (IIIa). Aus der Mutterlauge wurden noch drei weitere Verbindungen isoliert. Das eine Nebenprodukt erwies sich als mit 6 $\alpha$ -Methyl-allo-pregnan-3 $\alpha$ , 6 $\beta$ -diol-20-on (Va) identisch, ist also aus dem normalerweise zu erwartenden Reaktionsprodukt II während der Aufarbeitung (GIRARD-Trennung) entstanden. Das zweite Nebenprodukt ist ebenfalls ein Keton, muß also die Verbindung sein, die nur in 20-Stellung, nicht aber in 6-Stellung reagiert hat (IVa). Die dritte Verbindung wurde aus dem ketonfreien Anteil der GIRARD-Trennung isoliert, konnte aber bisher nicht eindeutig einer bestimmten Konstitution zugeordnet werden.

Des weiteren wurden in I alle acetylierbaren Hydroxylgruppen durch Acetylierung geschützt und darauf alle nicht mit Acetanhydrid/Pyridin acetylierbaren Hydroxylgruppen, also vor allem die tertiäre Hydroxylgruppe, die in 6-Stellung entstanden sein muß, herausgespalten (VIb). Die Verseifung lieferte VIa. Der Ausgangspunkt zu dieser gesamten Untersuchung war der Befund, daß sich das vermeintlich vorhandene Ketal weder bei IIIa noch bei VIa unter den gewohnten Bedingungen hydrolysieren ließ. Da IIIa aber auch nicht mit Va identisch ist, Va vielmehr als Nebenprodukt isoliert wurde, liegt es nahe, eine Reaktion am Ketal in der Art der in der Literatur mehrfach beschriebenen Acetalspaltung mit GRIGNARDS Reagens anzunehmen. Die Formelbilder für die Verbindungen III, IV, VI und VIII sind im Sinne eines solchen Reaktionsablaufes gezeichnet worden.

Die Elementaranalysen zeigen sehr gut Veränderungen im Sauerstoffgehalt an. Sie zeigen, daß in VIIIa, dem Umsetzungsprodukt von VII, eben-

<sup>4</sup>) Zur Konstitution des Grignardierungsproduktes zuletzt M. DAVIS u. G. H. R. SUMMERS, J. chem. Soc. (London) 1960, 4707. Vgl. auch R. ZEPTER, Dissert. Jena 1960.



a: R = H  
 b: R = CO · CH<sub>3</sub>

soviel Sauerstoffatome enthalten sein müssen wie in VII und in IIIa ebensoviel wie in II bzw. I. Die Sauerstoffatome des Ketals sind also noch vorhanden. Bei der Reaktionsfolge IIIa  $\rightarrow$  VIa geht nur ein Sauerstoffatom verloren. Es wird also nur eine tertiäre Hydroxylgruppe abgespalten. Von VIIIa und von IVa wurden kristalline Acetate (VIIIb und IVb) erhalten. Die Elementaranalyse bestätigt, daß in VIIIb ein Triacetat, in IVb ein Diacetat vorliegt, daß also VIIIa drei, IVa zwei primäre und/oder sekundäre Hydroxylgruppen enthalten muß.

Hieraus ergibt sich, daß die funktionellen Gruppen an den Kohlenstoffatomen 3 und 6 im ursprünglich geplanten Sinn umgesetzt worden sind, was sich auch aus den Infrarotspektren relativ leicht ermitteln läßt. Darüber hinaus ist das Ketal in 20-Stellung unter der Einwirkung von GRIGNARDS Reagens verändert worden, ohne daß Sauerstoffatome verlorengegangen sind. Dabei ist eine acetylierbare Hydroxylgruppe gebildet worden. Die neu entstandene Gruppierung am Kohlenstoffatom 20 läßt sich durch eine saure Hydrolyse nicht ohne weiteres verändern. Damit wird die Formulierung als 20-Methyl-20-hydroxy-monoglykoläther bestätigt, wie sie nach der angenommenen Ketalspaltung zu erwarten ist.

### Reaktionsbedingungen

Die Spaltung der 20-Ketale mit GRIGNARDS Reagens ist im vorliegenden Falle insofern erstaunlich, als sie besonders leicht vor sich geht. Da die Ketale häufig als Schutzgruppen verwendet werden, ist es von Interesse, wie weit die Beständigkeit eines 20-Ketals gegen GRIGNARDS Reagens eigentlich reicht. Wir haben daher die Verbindung VII einer Reihe von unterschiedlichen Reaktionsbedingungen mit GRIGNARDS Reagens unterworfen. Die Ergebnisse sind in der Tab. 1 zusammengefaßt. Es können folgende Beobachtungen gemacht werden:

1. Mit steigendem Benzol-Gehalt im Reaktionsmedium steigt die prozentuale Bildung von VIIIa.
2. Erhöhte Temperatur hat den gleichen Einfluß (Ansatz 10 und 11).
3. Erhöhte Konzentration scheint ebenfalls in dieser Richtung zu wirken (Ansatz 5 und 8).
4. In der Regel ist VII während des Versuches nicht vollkommen gelöst, vielmehr nur nach Maßgabe seiner Löslichkeit im Reaktionsmedium verfügbar. Diese Heterogenität des Reaktionsgemisches kann der Grund dafür sein, daß Differenzen in der Reproduzierbarkeit einzelner Werte auftreten.

In der Tab. 2 sind einige charakteristische Reaktionsbedingungen, unter denen die aufgeführten Ketale stabil oder mindestens weitgehend stabil bleiben, aus der Literatur zusammengestellt. Es handelt sich hierbei um

Tabelle 1

Nr.	Reaktions- medium	Reaktions- bedingung	Aufarbeitung	Reaktionsprodukt	
				VII	VIIIa
1	100% Ä	6 h Dampfbad 1 mMol/38ml	Chrom.	85%	—
2	69% Ä 31% Bzl	20 h Zimmertemperatur 1 mMol/40 ml	Chrom.	98%	—
3	65% Ä 35% Bzl	21 h Zimmertemperatur 1 mMol/35 ml	Chrom.	84%	11%
4	35% Ä 65% Bzl	4,5 h 50–70 °C 1 mMol/38 ml	Chrom.	48%	44%
5	22% Ä 78% Bzl	44 h Zimmertemperatur 1 mMol/10 ml	Krist. Chrom.	etwa 30%	Hauptteil
6	22% Ä 78% Bzl	6 h Dampfbad 1 mMol/10 ml	Krist.	—	60%
7	8% Ä 92% Bzl	20 h Zimmertemperatur 1 mMol/38 ml	Chrom.	99%	—
8	8% Ä 92% Bzl	40 h Zimmertemperatur 1 mMol/38 ml	Chrom.	34%	64%
9	8% Ä 92% Bzl	6 h Dampfbad 1 mMol/38 ml	Chrom.	11%	79%
10	8% Ä 92% PrÄ	20 h Zimmertemperatur 1 mMol/38 ml	Chrom.	99%	—
11	14% Ä 86% PrÄ	4,5 h 92–95 °C 1 mMol/29 ml	Chrom.	35%	59%

9 Mol Grignard/Mol Steroid. Ä = Äther, Bzl = Benzol, PrÄ = n-Propyläther, Chrom. = Säulenchromatographie, Krist. = Umkristallisation.

Untersuchungen, bei denen die Ketale als Schutz von Ketogruppen während einer Grignardierung zur Einführung einer neuen Methylgruppe gedient haben. Hier zeigt sich, daß bei der Siedetemperatur des zyklischen Äthers

Tetrahydrofuran am Ketal offenbar noch nichts verändert wird, während wir in n-Propyläther bereits eine teilweise Umsetzung erzielen konnten. Andere Beispiele weisen auf den Einfluß der Konstitution auf die Stabilität des Ketals hin. Es ist verständlich, daß eine Substitution in 17- und in 21-Stellung die Stabilität des 20-Ketals erhöht. Auch Ketale an Ringen (spirozyklische Ketale) scheinen beständiger zu sein<sup>5)</sup>.

Tabelle 2

Steroid	Grignard mMol/mMol	Reaktions- medium	Reaktions- bedingung	Lit.
11 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -epoxy- allopregnan-3, 20-dion- 3, 20-diäthylenketal	CH <sub>3</sub> MgJ etwa 9/1	66% Ä 33% Bzl	etwa 20 h Zimmertemp. 1 mMol/26 ml	6)
5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -Epoxy-allopregnan- 3, 11, 20-trion-3, 20-di- äthylenketal	CH <sub>3</sub> MgBr 10/1	11% Ä 89% THF	17 h Rückfluß 1 mMol/22 ml	7)
17 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -epoxy- allopregnan-3, 11, 20- trion-3, 20-diäthylenketal	CH <sub>3</sub> MgBr 13,5/1	4% Ä 96% Bzl	4 h Rückfluß 1 mMol/117 ml	8)
11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-Trihydroxy- 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -epoxy-allopregnan- 3, 20-dion-3, 20-diäthylen- ketal	CH <sub>3</sub> MgBr 158/1	11% Ä 20% THF 69% Bzl	26 h Rückfluß 1 mMol/350 ml	9)

Ä = Äther, Bzl = Benzol, THF = Tetrahydrofuran.

### Vorstellungen über den Reaktionsmechanismus

Wir schließen also, daß für das Verhalten eines Ketals der hier untersuchten Art gegenüber GRIGNARDS Reagens u. a. der Anteil an Äther im Reaktionsmedium wichtig ist. Jedoch besteht dieser Einfluß des Äthers nicht allein darin, daß er die Reaktionstemperatur bestimmt, vielmehr scheint auch besonders der ätherartig gebundene Sauerstoff wesentlich zu sein.

5) Die Untersuchung des Äthylenketals eines 17-Ketons hat ergeben, daß tatsächlich schärfere Reaktionsbedingungen notwendig sind, um einen gewissen Umsatz zu erzielen.

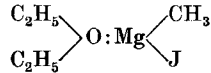
6) G. COOLEY, B. ELLIS, D. N. KIRK u. V. PETROW, J. chem. Soc. (London) 1957, 4112.

7) G. B. SPERO u. J. L. THOMPSON, Upjohn Co., Amer. Pat. 2849448 (1958), Chem. Abstr. 53, 1416 (1959).

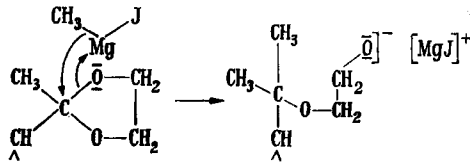
8) A. BOWERS u. H. J. RINGOLD, J. Amer. chem. Soc. 80, 3091 (1958).

9) F. H. LINCOLN, jr., W. P. SCHNEIDER u. G. B. SPERO, Upjohn Co., Amer. Pat. 2867 633 (1959), Chem. Abstr. 53, 11447 (1959).

Für den Reaktionsmechanismus sollten nun Vorstellungen<sup>2)</sup> gültig sein, die ebenso für die Spaltung von Äthern und auch von Orthoestern zutreffend sind. Ohne in der Diskussion um die tatsächliche Konstitution von GRIGNARDS Reagens Stellung beziehen zu wollen, soll hier davon ausgegangen werden, daß Äther in einer bestimmten bindungsschemischen Beziehung zum Reagens steht. Das mag durch die Formulierung eines WERNER-Komplexes symbolisiert werden, der Art, wie sie bei KHARASCH<sup>2)</sup> auch zu finden ist.



Zieht man nun in Betracht, daß auch die beiden Sauerstoffatome des Ketals „ätherartig“ gebunden sind, so werden sie nach Maßgabe ihrer durch ihre Konstitution bedingten Aktivität mit dem im Reagens gebundenen Äther in Konkurrenz treten können. Wenn aber das freie Elektronenpaar des Ketal-sauerstoffs dieser Art in Anspruch genommen wird, werden die benachbarten Kohlenstoffatome positiviert. Insbesondere das der ursprünglichen Carbonylgruppe zugehörige Kohlenstoffatom kann nun durch GRIGNARDS Reagens alkyliert werden. Dabei tritt dann die Ketalsspaltung ein.



Je weniger Äther also im Lösungsmittel vorhanden ist, desto leichter sollte die Spaltreaktion ablaufen können, weil dadurch der Komplex mit dem Ketal im Gleichgewicht begünstigt wird.

Die bisher bekannt gewordene Literatur, wie sie in <sup>2)</sup> zusammengestellt ist, gestattet nicht in jedem Falle einen Vergleich, da die experimentellen Angaben dazu nicht immer ausreichen. Interessant sind in diesem Zusammenhang jedoch die eingehend beschriebenen Beobachtungen von STRAUS und EHRENSTEIN<sup>10)</sup> bei der Umsetzung des Benzalacetophenon-dimethylacetals mit Phenylmagnesiumbromid, deren Verlauf die hier ausgeführten Vorstellungen bestätigt.

### Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Drehwerte wurden in Mikroküvetten mit einer Einwaage von 4 bis 6 mg/0,8 ml Lösungsmittel bestimmt. Für diese Messungen wird ein Fehler von  $\pm 3^\circ$  angenommen.

<sup>10)</sup> F. STRAUS u. M. EHRENSTEIN, Liebigs Ann. Chem. **442**, 93 (1925).

**20-Methyl-pregnan-3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,20-triol-20-monoglykoläther (VIIIa)**

0,76 g (2 mMol) Pregnan-3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -diol-20-on-20-äthylenketal (VII)<sup>11)</sup> werden in 16 ml Benzol so weit als möglich gelöst. Zu der kalten Suspension gibt man 18 mMol Methylmagnesiumjodid in ätherischer Lösung (4 bis 5 ml)<sup>12)</sup>. Unter heftiger Gasentwicklung entsteht dabei eine nahezu klare Lösung. Langsam beginnt eine Abscheidung, die beim Erwärmen stärker wird. Man erhitzt das Reaktionsgemisch noch 6 Stunden auf dem Dampftopf und zersetzt es nach dem Abkühlen mit Ammoniumchloridlösung.

20-Methyl-pregnan-3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -20-triol-20-monoglykoläther (VIIIa) kristallisiert aus Methanol in Plättchen bis Stäbchen. Fp.: 172–177 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : +1° (Methanol).

$C_{24}H_{42}O_4$  M = 394,58 ber.: C 73,05%; H 10,73%;  
gef.: C 72,78%; H 10,89%.

Das Triacetat (VIII b) kristallisiert aus Hexan in Nadeln. Fp.: 123–125 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : +10° (Methanol).

$C_{30}H_{48}O_7$  M = 520,68 ber.: C 69,20%; H 9,29%;  
gef.: C 69,35%; H 9,20%.

**6 $\alpha$ -Methyl-allopregnan-3 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-20-on (Va)**

0,38 g (1 mMol) Allopregnan-3 $\alpha$ -ol-6,20-dion-20-äthylenketal (I)<sup>3)</sup> werden in 12 ml absolutem Äther so weit als möglich gelöst und mit 8 mMol Methylmagnesiumjodid in ätherischer Lösung (2 bis 3 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit Ammoniumchloridlösung zersetzt.

6 $\alpha$ -Methyl-allopregnan-3 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-20-on-20-äthylenketal (II) kristallisiert aus Methanol und aus Benzol mit Kristalllösungsmittel. Fp.: 100–115 °C.

0,10 g 6 $\alpha$ -Methyl-allopregnan-3 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-20-on-20-äthylenketal (II) werden in 4,5 ml Aceton und 0,5 ml Wasser gelöst, mit einigen Kristallen p-Toluolsulfosäure versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

6 $\alpha$ -Methyl-allopregnan-3 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-20-on (Va) kristallisiert aus Essigester und aus Benzol in Stäbchen. Fp.: 179–189 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : +77° (Chloroform).

$C_{22}H_{36}O_3$  M = 348,51 ber.: C 75,81%; H 10,41%;  
gef.: C 75,62%; H 10,08%.

Das Acetat (Vb) kristallisiert aus Hexan/Äther in Stäbchen. Fp.: 171–178 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : +70° (Methanol).

$C_{24}H_{38}O_4$  M = 390,54 ber.: C 73,80%; H 9,81%;  
gef.: C 73,80%; H 9,88%.

**6 $\alpha$ ,20-Dimethyl-allopregnan-3 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,20-triol-20-monoglykoläther (IIIa)**

3,76 g (10 mMol) Allopregnan-3 $\alpha$ -ol-6,20-dion-20-äthylenketal (I) werden in 80 ml Benzol warm gelöst und nach dem Abkühlen mit 90 mMol Methylmagnesiumjodid in ätherischer Lösung (20 bis 25 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 7 Stunden unter

<sup>11)</sup> K. R. BHARUCHA, G. C. BUCKLEY, C. K. CROSS, L. J. RUBIN u. P. ZIEGLER, *Canad. J. Chem.* **34**, 982 (1956).

<sup>12)</sup> GRIGNARDS Reagens wurde wie üblich bereitet. Man kann nach der Reaktion die ätherische Lösung des Methylmagnesiumjodids abgießen und bei gutem Verschuß einige Zeit unverändert aufbewahren. Der Gehalt wird durch Titration ermittelt.



Rückfluß erhitzt. In der ersten Zeit arbeitet man zweckmäßig ohne Kühlung, um den Äther abzutreiben. Nach der Reaktion zersetzt man das Reaktionsgemisch mit Ammoniumchloridlösung. Das Reaktionsprodukt kristallisiert aus Methanol mit Kristalllösungsmittel, Fp.: 85–95°/160 °C. Ausbeute: um 60%.

6 $\alpha$ , 20-Dimethyl-allopregnan-3 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 20-triol-20-monoglykoläther (IIIa) kristallisiert aus Benzol in Stäbchen. Fp.: 171,5–172,5 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : +2° (Chloroform).

$C_{25}H_{44}O_4$  M = 408,60 ber.: C 73,48%; H 10,85%;  
gef.: C 73,63%; H 10,94%.

Das Acetat (IIIb) wurde nicht kristallin erhalten.

Die Rückstände der Darstellung von IIIa wurden an Aluminiumoxyd chromatographiert. Dabei konnte zunächst noch eine gewisse Menge IIIa gewonnen werden. Aus den stärker polaren Anteilen wurde eine Verbindung isoliert, die durch das Infrarotspektrum als Keton ausgewiesen wurde (IVa), etwa 6,5%, bezogen auf eingesetzte Menge I.

20-Methyl-allopregnan-3 $\alpha$ , 20-diol-6-on-20-monoglykoläther (IVa) kristallisiert aus Benzol in einem dichten Kristallgefüge. Fp.: 144,5–146 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : –14° (Methanol).

$C_{24}H_{40}O_4$  M = 392,56 ber.: C 73,42%; H 10,27%;  
gef.: C 73,27%; H 10,32%.

Das Diacetat (IVb) kristallisiert aus Äther/Hexan in Nadeln. Fp.: 98,5–101,5 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : –11° (Methanol).

$C_{28}H_{44}O_6$  M = 476,63 ber.: C 70,55%; H 9,31%;  
gef.: C 70,67%; H 9,42%.

Die nun noch verbleibenden Rückstände wurden einer Trennung mit GIRARDS Reagens P unterworfen. Der Ketonanteil wurde an Silicagel chromatographiert. Dabei konnten etwa 6%, bezogen auf eingesetzte Menge I, an Va isoliert werden. Fp.: 187–191 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : +79° (Chloroform), gef. 75,74% C, 10,18% H, nach dem Infrarotspektrum (Nujol) identisch mit authent. Präparat.

Der ketonfreie Anteil wurde ebenfalls an Silicagel chromatographiert. Hier wurde neben einer weiteren Menge IIIa eine weniger polare Verbindung isoliert, etwa 4%, bezogen auf eingesetzte Menge I. Die Konstitution ist noch unklar, Fp.: 165–168 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : +6° (Chloroform), Acetat Fp.: 108–126 °C.

### 6, 20-Dimethyl-5-pregnen-3 $\alpha$ , 20-diol-20-monoglykoläther (VIa)

0,4 g 6 $\alpha$ , 20-Dimethyl-allopregnan-3 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 20-triol-20-monoglykoläther (IIIa) werden mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Das Acetat (IIIb) wird als Öl erhalten. Es wird in 3 ml reinem, trockenem Pyridin gelöst und auf –10 bis –15 °C abgekühlt. Diese Lösung versetzt man nach und nach mit 1,2 ml Thionylchlorid in 4 ml Pyridin derselben Qualität und Temperatur. Während der Zugabe muß gut gerührt oder geschüttelt werden. Nach weiteren 30 Minuten bei –10 bis –15 °C wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben. Das Acetat des 6, 20-Dimethyl-5-pregnen-3 $\alpha$ , 20-diol-20-monoglykoläthers (VIb) resultiert wiederum nur als Öl. Es wird in etwa 15 ml 1proz. methanolischer Kalilauge gelöst und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung liefert ein Kristallisat, das mit etwas Äther digeriert wird und dann einen Fp. 137–147 °C zeigt. Ausbeute: etwa 70%.

6, 20-Dimethyl-5-pregnen-3 $\alpha$ , 20-diol-20-monoglykoläther (VIa) kristallisiert aus Essigester in groben rhombischen Kristallen. Fp.: 152–155 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : –61° (Chloroform).

$C_{25}H_{42}O_3$  M = 390,59 ber.: C 76,87%; H 10,84%;  
gef.: C 76,88%; H 10,90%.

Anmerkung bei der Korrektur: In der letzten Zeit erhielten wir von einem Patent (R. H. Bible, jr. G. D. Searle & Co., Amer. Pat. 3 081 315 (1963), Chem. Abstr. 59, 10180 (1963)) Kenntnis, worin die Spaltung des 17-Äthylenketals von 3-Methoxy-1, 3, 5(10)-oestratrien-17-on mit Methylmagnesiumbromid unter ähnlichen Bedingungen beschrieben wird. Dabei wird 3-Methoxy-17-methyl-1, 3, 5(10)-oestratrien-17-01-17-monoglykoläther erhalten.

Herrn Prof. Dr. A. SCHUBERT bin ich für die stete Unterstützung bei dieser Arbeit verpflichtet. Herrn Dr. K. HELLER und Frau K. MEYER wird für die Aufnahme der Infrarotspektren und Frau H. GREINER für die wertvolle Hilfe bei den experimentellen Arbeiten gedankt. Die Mikroelementaranalysen führte Herr R. MARTIN im Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig aus.

Jena, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm.

Bei der Redaktion eingegangen am 11. Dezember 1963