

Über isomere Pregnan-ol-one (3,20)

Von der
Technischen Hochschule der Freien Stadt Danzig
zur
Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs
genehmigte Dissertation.

Vorgelegt von
Dipl.-Ing. Georg Müller
aus Lodz in Polen.

Referent: Prof. Dr. H. Albers
Korreferent: Prof. Dr. E. Glimm
Tag der Promotion: 11. Oktober 1937.

1938

Herm. Prinz, Bückeburg.

Über isomere Pregnan-ol-one (3,20)

Von der
Technischen Hochschule der Freien Stadt Danzig
zur
Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs
genehmigte Dissertation.

Vorgelegt von
Dipl.-Ing. Georg Müller
aus Lodz in Polen.

Referent: Prof. Dr. H. Albers

Korreferent: Prof. Dr. E. Glimm

Tag der Promotion: 11. Oktober 1937.

1938

Herm. Prinz, Bückeburg.

II 38699



Kila GPG

D/G-218/57

Meinen Eltern.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom:

1. September 1935 bis zum 28. Februar 1936
und vom 1. Juni 1936 bis zum 30. Oktober 1936
im organisch-chemischen Institut der Techni-
schen Hochschule zu Danzig und vom

1. November 1936 bis zum 30. Juni 1937
am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie Berlin-
Dahlem unter Leitung von Prof. Dr. A. Butenandt
ausgeführt.

Herrn Prof. Butenandt bin ich für die stete
Förderung und Unterstützung meiner Arbeit zu
herzlichstem Dank verpflichtet.

Für die Überlassung des Ausgangsmaterials
danke ich der Schering-Kahlbaum A.-G. Berlin.

Zahlreiche Arbeiten über die Hormone der Nebennierenrinde haben es wahrscheinlich gemacht, daß diesen Stoffen das Kohlenstoffskelett des Pregnans bzw. allo-Pregnans zu Grunde liegt.(1)

Wenn auch die Konstitution der erwähnten Wirkstoffe noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist, so scheint es doch, als ob ihre Wirksamkeit von einer spezifischen Anordnung mehrerer Sauerstoffatome in der Seitenkette am C₁₇ abhängt.

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, ein bequem darstellbares in seiner Konstitution gesichertes Ausgangsmaterial zu schaffen, welches die Einfügung von Sauerstoffatomen an der Seitenkette oder am Ring D (I) ermöglicht.

Der am leichtesten zugängliche Stoff der Pregnangruppe ist das epi-Pregnan-diol (3,20) F: 234 - 235° (unkorr.) (II), das von Butenandt aus Schwangerenhamn isoliert und in seiner Konstitution aufgeklärt wurde.(2)

Da die hier angestrebten Abwandlungen sich am leichtesten in der Nachbarschaft einer Keto-Gruppe durchführen lassen, mußte die O-H Gruppe am C₂₀ oxydiert werden, gleichzeitig aber die Reaktionsmöglichkeit am Ring A (I), der im Sterinskelett allen anderen an Reaktionsfähigkeit überlegen ist, ausgeschlossen werden.

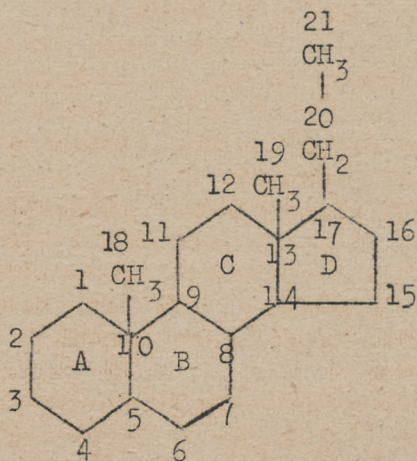
Die bisher bekannten Umwandlungsprodukte des epi-Pregnan-diols (3,20) entsprechen diesen Anforderungen nicht, denn sowohl das Pregnan-dion

-
- 1) T.Reichstein Helvet.chim. acta: 19/29 (1936) 19/402 (1936) und die dort aufgeführte Literatur, 19/1107 Nature: 139/26 (1937) und 139/925 (1937).
 - 2) A.Butenandt: B. 63/659. B. 64/2529 G.F.Marrion: Bioch. Journ. 23/1090 (1939).

(3,20) F: 120° (unkorr.) (2) als auch das Pregnan-ol (20) -on (3) F: 152° (unkorr.) (3) sind gerade am C_4 besonders aktiviert, während die übrigen Angriffsstellen des Moleküls (C_2 , C_{17} , C_{21}) ausgesprochen träge reagieren.

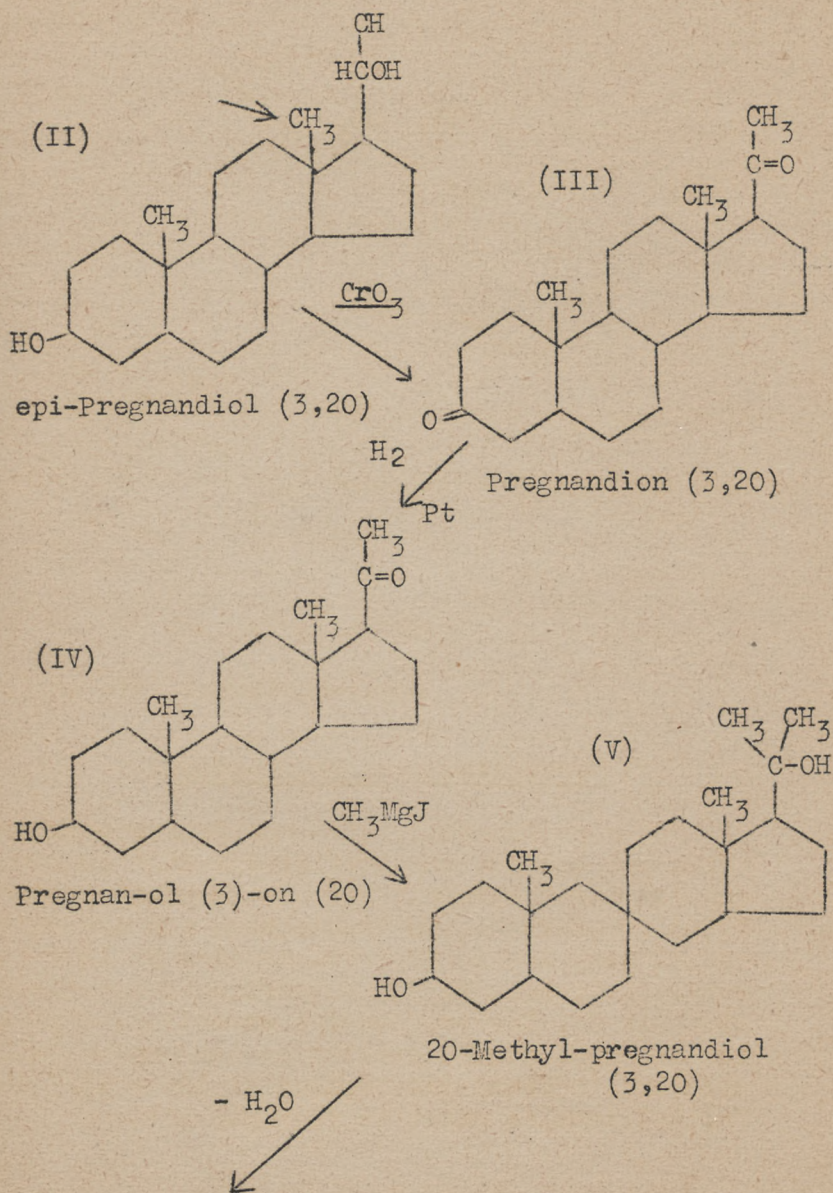
Der bevorzugten Reaktionsgeschwindigkeit am Ring A (I) habe ich in der Weise Rechnung getragen, daß ich das epi-Pregnandiol nach Butenandt(2) oxydierte und das so erhaltene Pregnandion partiell am C_3 hydrierte. Der Erfolg dieser Reaktion ist als besonders bemerkenswerter Beweis für die Empfindlichkeit des Ringes A (I) zu bewerten, denn wiewohl in saurer als auch in neutraler Lösung wird von Platinkatalysatoren bevorzugt die Ketogruppe am C_3 reduziert.

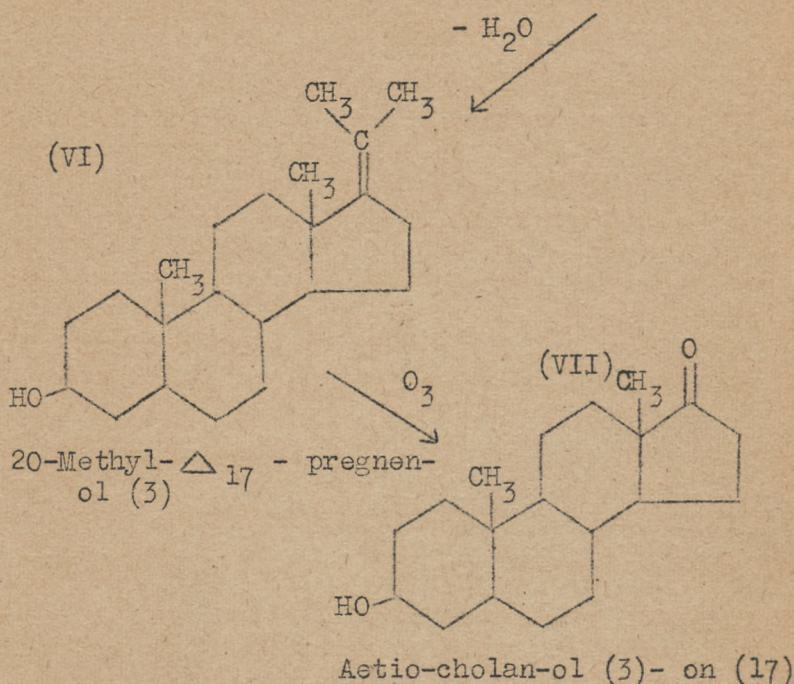
Zur Sicherung der Konstitution der erhaltenen Pregnanone (IV) habe ich ihren Abbau zu den entsprechenden Isomeren der Androsterongruppe nach dem von Butenandt und Cobler(4) aufgezeigten Weg durchgeführt.



3) Butenandt und Schmidt: B. 67/1893, 1901, 2088, 2092.

4) Butenandt und Cobler: Hoppe-Seyler 234/218 (1935).





Darstellung von Pregnandion.

Das rohe Pregnandiol(2) aus Schwangerenarn wurde aus Äthanol umgelöst F: 234-235° (unkorr.) und mit Chromsäureanhydrid in Eisessig in der Kälte oxydiert(2). Es ließen sich aus der Oxydationslösung 70 bis 75 % Pregnandion F: 120° (unkorr.) gewinnen. In den Mutterlaugen ist vermutlich ein C₁₇ Iso-pregnandion enthalten, das sich bei der Hochvakuumdestillation zum großen Teil umlagert, während das Gemisch F: 108 - 112° durch Kristallisation nicht zu reinigen ist.

Partielle Hydrierung von Pregnandion in saurerLösung.

Pregnandion wurde mit Platinoxid(5) in Eisessig-Äther hydriert. Ich habe mit Katalysatormengen von etwa 5 % des Substanzgewichts gearbeitet und im Mittel nach einstündigem Schütteln ein Aufhören der Reaktion nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff beobachtet. Die Ausbeute an Pregnanol (3) - on (20) beträgt 70%. Der Rest besteht aus Ölen, die nicht weiter untersucht wurden. Pregnanol (3) - on (20) (IV) hat einen Schmelzpunkt von 142-143° (unkorr.) . Die Drehung in abs. Äthanol beträgt

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 101,6^{\circ} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} + 100,8^{\circ} \quad (\pm 1,4^{\circ}).$$

Es liefert ein Mono-acetat F: 116,5° (unkorr.)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 85,5^{\circ} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} + 86,5^{\circ} \quad (\pm 1,4^{\circ}).$$

und ein Mon-oxim F: 179° (zers.)

Die O-H Gruppe am C₃ befindet sich in der n-Stellung denn aus 75% Äthanollösung fällt ein Digitonid F: 199-208°.

Pregnan-ol (3) - on (20) ist im Fußgänger-test (6) mit einer Dosis von 5 x 100γ je Kapaun unwirksam. Nach unveröffentlichten Arbeiten im Arbeitskreis Butenandt (L.W.Masch) läßt sich bei der Anwendung größerer Katalysatormengen (50%) kein Aufhören der Hydrierung nach 1 Mol Wasserstoff beobachten.

5) Slotta und Blanke: Journ. f. prakt.chem. 143/10 (1935).

6) H.E.Voss. Kli.Wo. 16/769 (1937).

Reduktion von Pregnan-ol (3) - on (20) zumn-Pregnandiol.

Pregnan-ol (3) - on (20) F: 142-143° (unkorr.) wurde mit Natrium in Iso-propanol reduziert und dabei ein einheitliches n-Pregnandiol erhalten, das mit dem epi-Pregnandiol aus Schwangerenharn nicht identisch ist. Es kristallisiert aus Aceton in flachen sechseckigen Täfelchen.

F: 189-190,5° (unkorr.) Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_D^{23} + 43,8; \quad [\alpha]_D^{22} + 45,4; \quad (+4,5^{\circ}).$$

Der Stoff gibt erwartungsgemäß mit Digitonin eine Molekülverbindung F: 195-209°, die erst aus 35% Äthanol quantitativ fällbar ist. Pregnandiol (3,20) F: 189-190,5° ist im Fußgängertest(6) mit 5 x 100γ je Kapaun unwirksam.

Partielle Hydrierung von Pregnandion in neutralerLösung.

Hydriert man das Pregnandion in Alkohol-Äther mit Platinschwarz(7), so entsteht ein Gemisch dreier Stoffe, denen die Summenformel des Pregnanolons zukommt. Die Katalysatormenge betrug bis zu 100% des Substanzgewichtes. Nach 20-60 Minuten war 1 Mol Wasserstoff aufgenommen und die Reaktion zum Stillstand gekommen. In einem einzigen Fall wurde in 12 Min. ein Mol Wasserstoff aufgenommen, worauf die Reaktion mit etwa der halben Geschwindigkeit weiterging.

Als Reaktionsprodukt wurde ein Stoffgemisch erhalten, das im Hochvakuum bei 90-100° sublimiert und in 6 Fraktionen zerlegt wurde. Die erste Fraktion schmolz bei 120°, die Letzte bei 112°. Die Kristallisate gaben unter ein-

-
- 7) Willstätter-Mayer B. 41/2199. H₂ PtCl₆ wird mit Formaldehyd und Na OH bei höchstens 4-6° reduziert, 1/2 Std. auf 60° erhitzt und alkalifrei gewaschen.

ander keine Depression, während der Mischschmelzpunkt mit Pregnandion F: 120° um 95° (unkorr.) lag.

Durch fraktionierte Kristallisation aus verd. Methanol konnte ein Teil in einheitlicher Form vom F: 142-143° (unkorr.) abgetrennt werden. Diese Substanz erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen n-Pregnan-ol (3) - on(20).

Die Mutterlaugen wurden aus verd. Aceton fraktioniert kristallisiert. Dabei konnte ein zweiter Stoff isoliert werden, dem die Konstitution des epi-Pregnan-ol (3) - ons (20) zukommt. F: 148-149° (unkorr.) Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} + 113,8^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{19} + 113,9^{\circ} \quad (\pm 1,2^{\circ}).$$

Durch Acetylierung liefert er ein Mono-Acetat F: 99° (unkorr.) Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 123,7^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} + 123,2^{\circ} \quad (\pm 1,2^{\circ}).$$

Der Umsatz des epi-Pregnan-ol (3) - ons (20) mit Hydroxylaminacetat führt zum Mon-oxim F: 224-226° zers. (unkorr.).

epi-Pregnan-ol (3) - on (20) gibt mit Digitonin keine Molekülverbindung. Es ist im Fußgärtertest (6) mit 5 x 100γ je Kapaun unwirksam.

Reduktion des epi-Pregnan-ol (3) - ons (20) zum epi-Pregnandiol (3,20).

epi-Pregnan-ol(3) - on (20) wurde mit Natrium und Iso-propanol reduziert und dabei als Hauptprodukt epi-Pregnandiol (3,20) F: 234-235° (unkorr.) erhalten, das mit dem Pregnandiol aus Schwangerenharn keine Depression gibt.

In den Mutterlaugen war ein Stoff enthalten F. 201-206° (unkorr.), der mit dem noch ungeklärten Pregnandiol F: 202-203° (unkorr.) von J. Schmidt(8) keine Depression gibt. Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 45,2^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{22} + 47,1^{\circ} \quad (\pm 5,9^{\circ}).$$

wahrscheinlich handelt es sich um ein C₂₀ Isomeres epi-Pregnandiol.

Weitere Trennungsversuche am in neutraler Lösung erhaltenen Hydrierungsprodukt.

Der größte Teil des Substanzgemisches der Hydrierung in Alkohol-Äther ließ sich weder durch Destillation noch durch Kristallisation trennen. Es wurde daher in Aceton-Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd(9) adsorbiert(10).

epi-Pregnan-ol (3) - on (20) F: 148-149° wurde im obersten Teil der Säule festgehalten, in der zweiten Schicht fand ich Stoffe vom Schmelzpunkt 116-120° oder 65-80°, das dritte und vierte Viertel der Säule enthielt nichts. Im Filtrat befand sich n-Pregnan-ol (3) - on (20) F: 142-143° oder Pregnandion.

Die in der zweiten und dritten Schicht adsorbierten Substanzen vom F: 65-120° (unkorr.) haben sich trotz verschiedener Schmelzpunkte als einheitlich und identisch erwiesen. Die Bruttoformel des anscheinend in polymorphen Formen auftretenden Stoffes stimmt auf Pregnanolon C₂₁ H₃₄ O₂ die Schmelzpunkte sind:

aus verd.	Dioxan	F: 82- 86°	(unkorr.)
" "	Äthanol	F: 116-119°	"
" "	Aceton	F: 114-115°	"

Gelegentlich ist auch aus Dioxan die hochschmelzende und aus Äthanol die niedrigschmelzende Modifikation erhältlich. Die Drehung in abs.Äthanol beträgt im Mittel:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 102^{\circ} (\pm 1,2^{\circ}).$$

9) „Aluminiumoxyd nach Brockmann“ (Merck).

10) Umfangreiche Literatur über die „Chromatographische Adsorptionsanalyse“ siehe P.Karrer oder L.Ruzicka Helvetica chim. acta 1933/36.

und ist unabhängig vom Schmelzpunkt. Analysiert wurde eine Fraktion, die beide Modifikationen enthielt F: 83-85^o/105-120^o (unkorr.).

Es läßt sich ein Mon-oxim vom F: 170-172^o (unkorr.) erhalten.

Bei der Acetylierung liefert das vorliegende Präparat das Acetat des epi-Pregnanolons (F: 148-149^o) vom Schmelzpunkt 99^o (Mischprobe).

Es ist daher als wahrscheinlich anzunehmen, daß aus bisher ungeklärtem Anlaß eine teilweise Umlagerung des Pregnandions bei der Hydrierung stattgefunden hat, sodaß ein C₁₇ Iso-epi-pregnan-ol (3) - on (20) vorliegt, das sich bei der Acetylierung zum epi-Pregnanolon umlagert. (11) (vergl. Mamoli)

Ich versuchte nun das epi-Pregnan-ol (3) - on (20) und den vermeintlich C₁₇ isomeren Stoff wechselseitig in einander überzuführen (vergl. Mamoli) (11).

Isomerisierung des epi-Pregnan-ol (3) - ons (20)

F: 148-149^o.

epi-Pregnanolon wurde mit methanolischer Kalilauge gekocht. Das Reaktionsprodukt schmolz bei 132-134^o (unkorr.). Nach der Adsorption an Aluminiumoxyd (9) wurde im unteren Teil der Säule eine Spur epi-Pregnan-ol (3) - on (20) wiedergefunden F: 144-145^o (unkorr.). Die Hauptmenge wurde stärker adsorbiert als epi-Pregnanolon und hatte nach der Elution mit Aceton einen Schmelzpunkt von 130-133^o (unkorr.).

Isomerisierung des C₁₇ Iso-epi-pregnan-ol (3) - ons (20).

Das C₁₇ Iso-epi-pregnanolon F: 83-85^o/105-120^o ist gegen methanolische Kalilauge wesentlich stabiler. Etwa 75% des Ausgangsmaterials

11) Butenandt und Mamoli B 68/1847.

konnten zurückerhalten werden. F: 78-82° (unkorr.)
 In den Dioxan-Mutterlaugen war neben etwas Ausgangsmaterial das gleiche Produkt enthalten, daß aus epi-Pregnanolon entstanden war F: 129-132° (unkorr.).

Acetylierung des isomerisierten epi-Pregnanolons

F: 130-133°.

Der Stoff vom Schmelzpunkt 130-133° wurde mit Essigsäureanhydrid gekocht, und das so erhaltene Acetat aus verd. Äthanol fraktioniert kristallisiert. Anfangs erhielt ich ohne Schwierigkeiten das epi-Pregnanolonacetat F: 99° (unkorr.) in den charakteristischen glänzenden Blättchen. Aus den Mutterlaugen wurden lange flache Stäbchen erhalten, die sicher ein Gemisch darstellen F: 89-94°/104-124°. (unkorr.).

Die Vorgänge bei der Isomerisierung sind noch ungeklärt und müssen näher untersucht werden. Wäre der Stoff F: 130-133° ein Gemisch aus epi- und C₁₇ Iso-epi-pregnanol (3) - on (20) bzw. Pregnan-ol (3) - on (20) F: 142-143°, dessen Entstehen ja auch nicht auszuschließen wäre, dann müßte durch Adsorption eine Trennung möglich sein.

Die Darstellung des Acetats F: 99° (unkorr.) und die teilweise Isomerisierung F: 129-132° (unkorr.) machen die Konstitution des C₁₇ Iso-epi-pregnanol (3) - ons (20) F: 116-119° (82-86°) (unkorr.) wahrscheinlich. Ein weiterer Beitrag ist anschließend an dem Abbau des epi-pregnanol (3) - ons (20) zum epi-Aetio-cholan-ol (3) - on (17) (12) beschrieben.

Abbau des Pregnan-ol (3) - ons (20) zum Aetio-
cholan- ol (3) - on (17).

Grignardumsatz:

Pregnan-ol (3) - on (20) F: 142-143° wurde mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt und nach vorsichtiger Zersetzung der Grignardlösung das 20-Methyl-pregnandiol (3,20) (V) erhalten. Kristallisiert wurde aus Methanol, Ausbeute 82%. F: 168-171° zers. (unkorr.) Drehung in abs.

Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 16,5^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} 15,2^{\circ} (\pm 2,1^{\circ}).$$

Wasserabspaltung:

Die Wasserabspaltung vom 20-Methyl-pregnandiol (3,20) bereitete einige Schwierigkeiten. Sie ist leicht einzuleiten, aber nicht quantitativ durchführbar.

a) Durch Sublimation im Hochvakuum bei 80° wird ein großer Teil der Substanz zum 20-Methyl- Δ_{17} -pregnan-ol (3) umgesetzt.

Aus verdünntem Aceton kristallisiert zuerst das Methylpregnenol in feinen Nadeln, anschließend in Körnern das unveränderte Methylpregnandiol. Versetzt man das Gemisch mit Aceton und filtriert rasch ab, dann bleibt das Methylpregnandiol ungelöst zurück. Auf diese Weise ist die Trennung rasch durchführbar. 20-Methyl- Δ_{17} -pregnen-ol (3) zeigt einen Schmelzpunkt von 141-142° (unkorr.) (VI) und eine Drehung in abs.Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 14,7^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} + 14,8^{\circ} (\pm 1,8^{\circ}).$$

b) Die Sublimation bei 10mm Hg und 150-170° führte auch zu keinem einheitlichen Sublimat und war außerdem durch starke Zersetzung des Reorteninhalts nachteilig.

c) Die Wasserabspaltung durch Kochen mit Eisessig und Essigsäureanhydrid(4) führt zum 20-Methyl- Δ_{17} -pregnen-ol (3) acetat, welches in-

folge leichter Löslichkeit nur unter großen Verlusten rein darstellbar ist.

Die günstigsten Ausbeuten liefert die Sublimation im Hochvakuum nach a). Substanzverluste treten dabei nicht auf. Isomere 20-Methyl-pregnenole (Δ_{16} u.a.), wie sie Butenandt und Coblentz(4) beim gleichen Abbau des allo-Pregnanolons beobachten konnten, habe ich nicht gefunden.

Ozonisierung:

Der Umsatz des 20-Methyl- Δ_{17} - pregnen-ol (3) mit Ozon in Chloroform führt nicht zu dem erwarteten Aetio-cholan - ol (3) - on (17). Nach einer Ozonisierung von 2 1/2 Min. wurde Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Bei einer Reaktionsdauer von 4 - 5 Min. wird alles umgesetzt. Es liegt aber ein Gemisch vor, denn die daraus dargestellten Semikarbazone weisen stark schwankende unscharfe Schmelzpunkte zwischen 140 und 190° auf. Vermutlich ist durch das beim Verkochen des Ozonids entstehende Wasserstoffsperoxyd ein Teil der Substanz an der O-H Gruppe in (3) oxydiert worden. Ich habe daher den Alkohol vor der Ozonisierung acetyliert und das Acetat als Rohprodukt umgesetzt. Nach dem Verkochen des Ozonids und dem Verdampfen des Chloroforms konnte ein in Äthanol schwerlöslicher Stoff abgetrennt werden, F: 215 - 217° (unkorr.) auf den etwa 2 % des Ausgangsmaterials entfielen. Das Hauptprodukt der Ozonisierung war nicht kristallin zu erhalten und wurde daher mit einem Überschuß von Semikarbazid-acetat gekocht. Auf diese Weise wurde Aetio-cholan-ol (3) - on (17) acetat-semikarbazon erhalten(13) (VII), das aus Äthanol in glänzenden Blättchen F: 236-238° (unkorr.) kristallisiert, Gesamtausbeute 67% (Acetylierung, Ozonisierung, Semikarbazidumsatz).

Da die Verbrennung des Aetio-cholan-ol (3) - on (17)- acetat-semikarbazons Schwierigkeiten bereitete, wurde aus einem Teil des Ozonisierungsöls das Aetio-cholan-ol (3) - on (17)- acetat (13) L.Ruzicka Helv. chim. acta 17/1403.

tat-oxim bereitet F: 188-189^o (unkorr.).

Abbau des epi-Pregnan-ol (3) - ons (20) zum
epi-Aetio-cholan-ol (3) - on (17).

Grignardumsatz:

epi-Pregnan-ol (3) - on (20) F: 148-149^o wurde mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Das so erhaltene 20-Methyl-epi-pregnandiol (3,20) (V) wurde aus Äthanol umgelöst. Ausbeute 90% F: 190-201^o zers. (unkorr.) Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 23,0^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} + 21,6^{\circ}; \quad (\pm 4,1^{\circ}).$$

Wasserabspaltung:

a) Die Sublimation des 20-Methyl-epi-pregnandiols bei 120^o im Hochvakuum hat nur sehr geringen Erfolg. Eine Trennung des Gemisches wird erreicht durch Adsorption an Aluminiumoxyd (9). Das Ausgangsmaterial haftet schlechter ist daher bei schnellem Durchfiltrieren durch die Adsorptionsschicht im Filtrat in reiner Form enthalten. Am Aluminiumoxyd haftet das 20-Methyl- Δ_{17} - epi-pregnen-ol (3) und etwas Ausgangsmaterial.

b) Die Sublimation bei 10 mm Hg und 170-180^o gibt in der Hauptsache 20-Methyl- Δ_{17} - epi-pregnen-ol (3). Allerdings werden etwa 50% der Substanz durch die hohe Temperatur zerstört.

c) Die Wasserabspaltung durch Kochen mit Eisessig und Essigsäureanhydrid ist hier sehr vorteilhaft. Es entsteht nur der erwünschte Stoff. Das Acetat ist zu leicht löslich um in guter Ausbeute erhalten zu werden. Daher wurde das Anhydrid entfernt und mit Kalilauge verseift. Die Ausbeute an 20-Methyl- Δ_{17} - epi-pregnen-ol (3) (VI) beträgt 70%. F: 164-165,5^o (unkorr.). Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 45,4^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} + 45,7^{\circ}; \quad (\pm 1,2^{\circ}).$$

Ozonisierung:

20-Methyl- Δ_{17} - epi-pregnen-ol (3) wurde durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid acetyliert und das rohe Acetat mit Ozon umgesetzt. Nach dem Verkochen des Ozonids wurde das Öl mit Semikarbazidacetat zur Reaktion gebracht. Das epi-Aetiocolan-ol (3) - on (17) acetat - semikarbazon schmilzt bei 245-248° (unkorr.). (VII).

Gesamtausbeute bei der Ozonisierung 64 %.

Nach Ruzicka(13) schmilzt der Stoff bei 245-255° (korr.).

Konstitutionsaufklärung des 17-Iso-epi-pregnanol (3)-ons (20) F: 116-119° (82-86°).

Wie oben berichtet wurde gibt das 17-Iso-epi-pregnan-ol (3) - on (20) das Acetat des epi-Pregnanolons F: 99°. Das Oxim F: 170-172° läßt sich schwer reinigen, in den Mutterlaugen sind Beimengungen enthalten, die wesentlich höher scheidbar (2060). Ich habe daraufhin das 17-Iso-epi-pregnanolon wie oben angegeben nach Grignard umgesetzt in der Hoffnung durch Wasserabspaltung vom C₂₀ nach C₁₇ die Isomerie aufzuheben. Es müßte dann das 20-Methyl- Δ_{17} - epi-pregnenol (3) resultieren.

Überraschenderweise tritt die Umlagerung zum großen Teil schon beim Umsatz mit Methylmagnesiumjodid ein. Die Ausbeute an 20-Methyl-epi-pregnan-ol (3,20) F: 190-200° beträgt 35%. Daraus wurde das 20-Methyl- Δ_{17} - epi-pregnen-ol (3) F: 164-165,5° erhalten.

Die Mutterlaugen des Grignardumsatzes geben gelbliche Kristallisate F: 152-165° zers., die eine sehr empfindliche Substanz darstellen. Geringes Erhitzen des Stoffes in Lösung kann bereits die Zersetzung einleiten. Besondere Vorsicht ist auch bei der Zersetzung des Grignardproduktes geboten, da bei ungenügender Außenkühlung während des Einwerfes von Eisstückchen die Substanz gänzlich verdirbt.

Zusammenfassend kann ich berichten, daß mir die Darstellung zweier Pregnanolone gelungen ist, die am C₂₀ eine Ketogruppe tragen und sich in der Anordnung der O-H-Gruppe am C₃ unterscheiden.

Arbeiten, die die Substitution der Pregnanolone am Fünfring und in der Seitenkette bezwecken, werden im Arbeitskreis Butenandt fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

=====

Darstellung von Pregnandion F: 120° (2).

Das rohe Pregnandiol aus Schwangerenharn wurde aus Äthanol oder Aceton umkristallisiert F: 234-235° (unkorr.). 1 g Pregnandiol wurde in 40cm³ Eisessig gelöst und eine Lösung von 1 g Chromsäureanhydrid in 40 cm³ Eisessig zugesetzt. Nach 12 stündiger Oxydation in der Kälte wurde die überschüssige Chromsäure mit Äthanol reduziert und der größte Teil des Eisessigs im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser gefällt und ausgeäthert. Nach dem Neutralisieren der ätherischen Lösung mit Sodalösung und Trocken mit Natriumsulfat wurde abdestilliert.

Pregnandion kristallisiert aus Äthanol F: 120° (unkorr.) Mutterlaugen, die durch Kristallisation nicht mehr zu reinigen waren F: 108-112° sublimierte ich im Hochvakuum bei 100°. Ausbeute 70-75%.

Partielle Hydrierung von Pregnandion in saurer Lösung.

50 mg Platinoxid (5) wurden unter Eisessig mit Wasserstoff bis zur völligen Reduktion ge-

schüttelt. 1 g Pregnandion wurde in ätherischer³ Lösung zugegeben und bis zur Aufnahme von 71 cm³ Wasserstoff geschüttelt. Die Reduktion ist im Mittel nach einer Stunde beendet. Nach dem Aufarbeiten wird die Substanz aus verd. Methanol kristallisiert F: 142-143° (unkorr.). Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_D^{20} = +101,6^\circ; \quad [\alpha]_D^{20} = +100,8^\circ; \quad (+1,4^\circ)$$

Analyse:

ber. für C₂₁ H₃₄ O₂ : 79,17 % C; 10,77 % H;

gef. Pregnanolon : 79,10 % C; 10,87 % H

Acetat:

Erhitzt man Pregnanol (3) - on (20) mit Essigsäureanhydrid 15 Min. zum Sieden und zersetzt das Anhydrid mit Wasser, so kristallisiert das Acetat direkt aus. Nach dem Umlösen aus verd. Äthanol F: 116,5° (unkorr.). Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_D^{20} = +85,5^\circ; \quad [\alpha]_D^{20} = +86,5^\circ; \quad (+1,4^\circ).$$

Analyse:

ber. für C₂₃ H₃₆ O₃ : 76,60 % C; 10,09% H;

gef. Pregnanolonacetat : 76,26% C; 10,12% H;

Oxim:

100 mg Pregnanol (3)- on (20) wurden mit einem großen Überschuß Hydroxylaminacetat in Äthanol 1 1/2 Std. gekocht. Nach der Fällung mit Wasser habe ich das Oxim aus Äthanol umgelöst.

F: 179° (unkorr.)

Analyse:

ber. für C₂₁ H₃₅ O₂ N : 4,20 % N;

gef. Pregnanolonoxim : 4,24% N;

" " " : 4,22% N.

Digitonid:

Eine Lösung von 100 mg Pregnanol (3) - on (20) F: 142-143° in 10 cm³ 90% Äthanol wurde

mit 1 % Digitoninlösung (400 mg Digitonin in 90% Äthanol) versetzt. Das Digitonid fällt erst nach dem Verdünnen auf 75 % Äthanolgehalt. Nach 12 Std. wurde filtriert. F: 199-208° (unkorr.).

Die Fällung ist quantitativ.

Reduktion des Pregnanol (3) - on (20) zum Pregnandiol (3,20).

75 mg Pregnanolon F: 142-143° wurden in 20cm³ Isopropanol gelöst und in der Siedehitze Natrium bis zur Sättigung eingetragen. Nach dem Fällen mit Wasser und Ausäthern kristallisierte das Pregnandiol aus Aceton in regelmäßigen sechseckigen Tafeln F: 189-190,5° (unkorr.).

Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 43,8^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{22} + 45,4^{\circ}; \quad (+ 4,5^{\circ}).$$

Analyse:

ber.für C₂₁ H₃₆ O₂ : 78,68% C; 11,33% H;

gef.Pregnandiol : 78,54% C; 11,49% H;

Digitonid:

10 mg Pregnandiol in 5 cm³ 90% Äthanol wurden mit 50 mg Digitonin in 25 cm³ 90% Äthanol versetzt. Das Digitonid ist leicht löslich und fällt erst beim Verdünnen auf 35 % Äthanolgehalt. Nach 5 Std. wurde filtriert F: 195-209° (unk.) Die Fällung ist quantitativ.

Partielle Hydrierung von Pregnandion in neutraler Lösung.

1 g Platinschwarz(7) wurde unter Äther 1/2 Std. mit Luft geschüttelt, dann bis zur Sättigung mit Wasserstoff, darauf 1 g Pregnandion in Äthanol zugegeben. Nach 20-60 Min. war 1 Mol Wasserstoff - 71 cm³ aufgenommen.

Trennung des Hydrierungsgemisches.

Fraktionierte Sublimation:

Das Hydrierungsgemisch wurde im Hochvakuum bei 90-100° sublimiert und 6 Fraktionen aufgefangen:

I F: 120°; II F: 119°; III F: 118°;
IV F: 115°; V F: 115°; VI F: 112°;

Sie geben unter einander keine Depression. Die Mischschmelzpunkte mit Pregnandion lagen um 95°.

Fraktionierte Kristallisation:

Das Hydrierungsprodukt wurde aus verd. Methanol kristallisiert. Aus 4,8 g Pregnandion wurden 510 mg Pregnanol (3) - on (20) F: 142-143° abgetrennt. Anschließende Kristallisation aus verd. Aceton ergab 300 mg epi-Pregnanol (3) - on (20). F: 148-149° (unkorr.). Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} + 113,8^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{19} + 113,9^{\circ}; \quad (\pm 1,2^{\circ}).$$

Analyse:

ber. für $\text{C}_{21} \text{H}_{34} \text{O}_2$: 79,17% C ; 10,77% H;
gef. Pregnanolon : 78,91% C ; 10,57% H;

Acetat:

Wird epi-Pregnanol (3) - on (20) mit Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt und mit Wasser gefällt, dann erhält man ein Öl, das nach längerem Kühlen auf - 10° oder durch Animpfen kristallisiert. Aus verd. Äthanol glänzende Blättchen F: 99° (unkorr.) Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 123,7^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} + 123,2^{\circ}; \quad (\pm 1,2^{\circ}).$$

Analyse:

ber. für $\text{C}_{23} \text{H}_{36} \text{O}_3$: 76,60% C ; 10,09% H;
gef. Pregnanolonacetat : 76,67% C ; 10,09% H;

Oxim:

epi-Pregnanol (3) - on (20) wurde in der üblichen Weise mit Hydroxylaminacetat umgesetzt. Das Oxim wird aus Äthanol umgelöst. F: 224-226° (unkorr.).

Analyse:

ber. für $C_{21}H_{35}O_2N$: 4,20 % N;
 gef. Pregnanolonoxim : 4,28 % N;

Digitoninfällung:

100 mg epi-Pregnanol (3) - on (20) F: 148-149° in 10 cm³ 90% Äthanol gelöst wurden mit 1 % Digitoninlösung (400 mg Digitonin in 90% Äthanol) versetzt. Es war auch nach dem Verdünnen kein Digitonid zu erhalten. Ich engte im Vakuum ein und fällte mit Äther. Nach 1 Std. hatte sich nahezu alles Digitonin in feinen Kristallen abgeschieden. Im Filtrat war die unveränderte Substanz enthalten.

Reduktion des epi-Pregnanol (3)-ons (20) zum
epi-Pregnan-diol (3,20).

85 mg epi-Pregnanol (3)- on (20) F: 147-149° wurden in 20 cm³ Isopropanol gelöst und in der Siedehitze Natrium bis zur Sättigung eingetragen. Nach der Fällung mit Wasser wurde ausgeäthert. Es ließen sich 30 mg epi-Pregnandiol (3,20) F: 234-235° (unkorr.) erhalten, die mit epi-Pregnandiol aus Schwangereharn vom gleichen Schmelzpunkt keine Depression gaben. Aus den Mutterlaugen wurden 12 mg eines Stoffes isoliert, der mit dem Pregnandiol F: 202-203° (unkorr.). Von J. Schmidt(8) keine Depression gibt. F: 201-206° (unkorr.) Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_D^{22} + 45,2^\circ ; \quad [\alpha]_D^{22} + 47,1^\circ ; \quad (\pm 5,9^\circ)$$

Trennung des Hydrierungsgemisches durch Adsorption an Aluminiumoxyd.

Die Hauptmenge der in neutraler Lösung hydrierten Substanz, etwa 4 g, war durch Kristallisation aus verd. Aceton in 3 Gruppen zerfallen. Ein Teil der Fraktionen schmolz zwischen 120 und 140°, ein Teil zwischen 100-120°, der Rest war ölig.

Etwa 1 g Gemisch wurde in 10 cm³ Aceton gelöst und mit Petroläther Kp. 80-90° auf 50 cm³ verdünnt. Diese Lösung filtrierte ich mit mäßiger Geschwindigkeit durch eine mit Petroläther aufgeschlämmte Säule Aluminiumoxyd(9) von etwa 30 cm Höhe und entwickelte das "Chromatogramm" mit reinem Petroläther. Es wurde trockengesaugt und die Säule in 4 Teile zerlegt.

Die Fraktionen vom F: 120-140° enthielten im ersten Viertel der Säule epi-Pregnanol (3)- on (20) F: 148-149°, im zweiten Viertel Iso-epi-pregnanol (3)- on (2)F: 116-119° oder F: 65-80°, die untere Hälfte der Säule und das Filtrat waren leer. Eluiert wurde mit Aceton.

Die Fraktionen vom F: 100-120° ergaben oben wenig epi-Pregnanolon, darunter Iso-epi-pregnanolon, Spuren der gleichen Substanz fanden sich im dritten und vierten Viertel, das Filtrat enthielt Pregnanol (3) - on (20) F: 142-143°. Ölige Mutterlaugen wurden in gleicher Weise in wechselnde Mengen epi- und Iso-epi-pregnanolon zerlegt. Im Filtrat befand sich Pregnandion F: 116-118°.

Durch Adsorption wurden erhalten:

300 mg Pregnanol (3) - on (20) F: 142-143°,
 1320 mg epi-Pregnanol (3)- on (20) F: 148-149°,
 1730 mg Iso-epi-pregnanol (3) - on (20) F: 116-
 119° (82-86°)
 und 120 mg Pregnandion F: 116-118°.

17-Iso-epi-pregnanol (3) - on (20) kristallisiert aus verd. Dioxan in seidigen Nadeln F: 82-86°, aus verd. Äthanol hauptsächlich F: 116-119° aus Aceton gelegentlich F: 114-115° (unkorr.).

Drehungen in abs. Äthanol:

F: 82-86° $[\alpha]_D^{20} = +103,1^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +100,0^\circ$;

$[\alpha]_D^{20} = +101,6^\circ$;

F: 116-119° $[\alpha]_D^{20} = +101,7^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +101,7^\circ$;

$[\alpha]_D^{20} = +104,9^\circ$; ($\pm 1,2^\circ$).

Analyse:

ber. für $C_{21}H_{34}O_2$: 79,17% C ; 10,77% H;

gef. Pregnanolon : 79,05% C ; 10,58% H;

Acetat:

Das Acetat wurde in der üblichen Form bereitet F: 99° (unk.). Es gibt keine Depression mit epi-Pregnanolonacetat.

Oxim:

Die Darstellung des Oxims führte zu einem Rohprodukt F: 160-206°; das nach häufigem Umlösen aus verd. Äthanol bei 170-172° (unkorr.) schmolz.

Analyse:

ber. für $C_{21}H_{35}O_2N$: 4,20 % N;

gef. Pregnanolonoxim : 4,30 % N;

Bromierung des 17-Iso-epi-pregnanol (3)-on(20).

260 mg 17 Iso-epi-pregnanol (3) - on (20) F: 116-119° wurden in Eisessig gelöst und 0,96 Mol Brom in Eisessig nebst 4 Tropfen H Br zugesetzt. Nach 15 Min. war die Lösung entfärbt.



Nach dem Fällern und Ausäthern hinterblieb ein Öl, das schon in Spuren organischer Lösungsmittel löslich war. Es konnte nur als durchkristallisiertes Öl erhalten werden. F: 56-60°(unkorr.).

Oxydation des Brompregnanolons.

180 mg Brompregnanolon wurden mit 45 mg Chromsäure-anhydrid in Eisessig in der Kälte oxydiert. Die Lösung war nach 12 Std. grün. Es wurde mit Wasser gefällt und aufgearbeitet. Das Oxydationsprodukt zersetzt sich bei längerem Stehen an der Luft. F: 65-93° (unkorr.) aus verd. Äthanol. Es konnte kein 4-Brompregnandion (3,20) F: 186-187° erhalten werden.

Isomerisierung des epi-Pregnanol (3) - ons (20).

48 mg epi-Pregnanol (3) - on (20) F: 148-149° wurden 1/2 Std. mit 1n methanolischer KOH gekocht. Daraus ließen sich durch Umlösen aus verd. Aceton 44 mg zurückgewinnen F: 132-134° (unkorr.). Der Stoff wurde in Aceton/Petroläther gelöst und durch eine kleine Säule Aluminiumoxyd filtriert. Ganz oben wurde der unveränderte Stoff F: 130-133° adsorbiert, etwas tiefer fand ich weniger als 1 mg epi-Pregnanolon F: 144-145°. Im Filtrat und im unteren Teil der Säule waren Spuren nicht kristallisierender Substanz enthalten.

Isomerisierung des Iso-epi-pregnanol (3)- on(20).

49 mg 17 - Iso-epi-pregnanol (3) - on (20) F: 83-85°/105-120° wurden 1/2 Std. mit 1n methanolischer KOH gekocht. Nach mehrmaligem Umlösen aus verd. Dioxan wurden 35 mg Ausgangssubstanz erhalten. F: 78-82° (unkorr.) Ausden Mutterlauge gewann ich 11 mg F: 125-132° woraus durch Kristallisation aus verd. Äthanol 6 mg vom Schmelzpunkt 129-132° (unkorr.) dargestellt wurden.

Acetylierung des isomerisierten epi-Pregnanolons.

40 mg des Isomerisierungsprodukts F: 130-133° habe ich wie üblich acetyliert. In der Hauptsache entstand dabei epi-Pregnanol (3)-on (20) - acetat F: 99° (unkorr.).

Aus den Mutterlaugen kristallisierte ein Stoff in sehr schönen, scheinbar einheitlichen flachen Stäbchen. Zur Übersicht gebe ich den Gang der Schmelzpunkte an:

verd. Äthanol F: 91-94° Rest 116°
 " " F: 91-94° " 120°
 " " F: 93-101° " 120°
 " " F: 89-94°/104-124° (4-5 mg).

Umsatz des Pregnanol (3)-on (20) mit Methylmagnesiumjodid.

320 mg Magnesium wurden mit abs. Äther₃ überschichtet und 2 g Methyljodid in 10 cm³ Äther zugetropft. Das Grignardreagenz hatte nach halbstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad ausreagiert. Es wurden 400 mg Pregnanol (3) - on (20) F: 142-143° in 20 cm³ Äther gelöst und innerhalb 10 Min. zugetropft. Der Äther wurde nach 3 stündigem Erhitzen abdestilliert und der Rückstand weitere 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad gehalten.

Das Reaktionsgut wurde bei guter Außenkühlung mit Eis zersetzt und mit Schwefelsäure angesäuert. Nach dem Ausäthern wurde aus Methanol umgelöst. Ausbeute an 20-Methylpregnandiol (3,20) 82% F: 168-171° (unkorr.).

Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_D^{20} + 16,5^\circ; [\alpha]_D^{20} + 15,2^\circ; (\pm 2,1^\circ).$$

Analyse:

ber. für C₂₂ H₃₈ O₂ : 78,96% C; 11,46% H;

gef. Methylpregnandiol: 79,32% C; 11,47% H;

" " " : 79,26% C; 11,23% H;

Darstellung des 20-Methyl- Δ_{17} - pregnen-ol(3).

20-Methylpregnandiol F: 168-171° wurde im Hochvakuum bei etwa 80° sublimiert. Das Sublimat F: 130-133° wurde aus verd. Aceton umgelöst, wobei das Methylpregnenol filzige Nadeln bildet, das Ausgangsmaterial dagegen in körniger Form kristallisiert. Nach einem Tag wurde filtriert. Das Gemisch wird mit Aceton versetzt und rasch filtriert. Das Methylpregnandiol bleibt dabei ungelöst. 20-Methyl- Δ_{17} - pregnen-ol (3) wurde aus Aceton umgelöst. F: 141-142° (unkorr.)
Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_D^{20} = + 14,7^{\circ}; \quad [\alpha]_D^{20} = + 14,8^{\circ}; \quad (\pm 1,8^{\circ}).$$

Analyse:

ber. für $C_{22}H_{36}O$: 83,47% C; 11,48% H;

gef. Methylpregnenol : 83,13% C; 11,56% H;

20-Methylpregnandiol wurde 1 1/2 Std. mit Eisessig gekocht, im Vakuum eingedampft und anschließend 1/2 Std. mit Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Anhydrids im Vakuum verseifte ich 1/2 Std. mit 0,5 n methanolischer Kalilauge auf dem Wasserbad. Die Substanz kristallisiert zum Teil gut. Auch hier bleibt ein Teil des Diols unverändert. Trennung des Gemisches mit Aceton wie oben.

Ozonisierung.

80 mg 20-Methyl- Δ_{17} - pregnen-ol (3) wurden 15 Min. mit Essigsäureanhydrid erhitzt, das Anhydrid zerstört und ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in 15 cm³ Chloroform gelöst und 5 Min. unter Eiskühlung ozonisiert. Der Gasstrom enthielt 5-6 % Ozon und hatte eine Geschwindigkeit von 10 l/Std. Die Chloroformlösung der Substanz wird mit Wasser überschichtet und unter Rückfluß 1/2 Std. gekocht. Das Chloroform wird nach dem Abtrennen vom Wasser getrocknet und abdestilliert. Nimmt

man den Rückstand mit wenig Äthanol auf und filtriert, so bleiben etwa 2 mg ungelöst. F: 215-217° (unkorr.). Das Filtrat habe ich 3 Std. mit einem großen Überschuß von Semicarbazidacetat in Äthanol gekocht. Beim Anspritzen mit Wasser kristallisiert das Aetio-cholan-ol (3)-on (17)-acetat-semikarbazon aus. Nach zweimaligem Umlösen aus Äthanol ist der Schmelzpunkt konstant. Glänzende Blättchen F: 236-238° (unkorr.). Ausbeute 67 %.

Analyse:

ber. für $C_{22}H_{35}O_3H_3$:	67,81% C;	9,06% H;	
			10,80% N	
gef. Semikarbazon	:	67,40% C;	9,34% H;	
" " "	:	67,80% C;	9,99% H;	
			10,19% N.	

Ein Teil des Ozonisierungsprodukts wurde mit Hydroxylamin-acetat in Äthanol 2 Std. gekocht. Durch Umlösen aus verd. Äthanol erhielt ich das Oxim als weißes Pulver. Aetio-cholan-ol (3)-on (17) acetat-oxim schmilzt bei 188-189° (unkorr.).

Analyse:

ber. für $C_{21}H_{33}O_3N$:	4,04 % N
gef. Oximacetat	:	4,30 % N.

Abbau des epi-Pregnanol (3)-ons (20).

epi-Pregnanol (3)-on (20) F: 148-149° habe ich nach der beim Abbau des Pregnanolons F: 142-143° angegebenen Vorschrift mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Das 20-Methyl-epi-pregnanol wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 90 % F: 190-201° (unkorr.) zers. Drehung in abs. Äthanol:

$$[\alpha]_D^{20} = +23,0^\circ; \quad [\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ; \quad (\pm 4,1^\circ).$$

Analyse:

ber. für $C_{22} H_{38} O_2$: 78,97 % C; 11,46% H;
 gef. Methylpregnandiol: 78,86 % C; 11,38% H;
 " " " : 79,03 % C; 11,52% H.

Die Wasserabspaltung wurde mit Eisessig und Essigsäureanhydrid ausgeführt. (siehe oben).

Das 20-Methyl- Δ_{17} - epi-pregnen-ol (3) kristallisiert nach dem Verseifen mit 0,5 n Kalilauge aus Methanol.

Drehung in abs. Äthanol:

$[\alpha]_D^{20} = 45,4^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +45,7^\circ$; ($\pm 1,2^\circ$).

Analyse:

ber. für $C_{22} H_{36} O$: : 83,47 % C; 11,48 % H;
 gef. Methylpregnenol : 83,20 % C; 11,47 % H;

Das 20-Methyl- Δ_{17} - epi-pregnen-ol (3) wurde ebenfalls vor der Ozonisierung acetyliert.

Für den Ozonumsatz gelten die weiter oben angeführten Bedingungen. Es wurde mit Semikarbazidacetat umgesetzt und mit Wasser gefällt. Nach häufigem Umlösen aus Äthanol schmilzt das epi-Aetio-cholan-ol (3) - on (17) - acetat-semikarbazon bei 245- 248° zers. (unkorr.). Ausbeute 64 %.

Analyse:

ber. für $C_{22} H_{35} O_3 N_3$: 67,81 % C; 9,06% H;
 gef. Semikarbazon : 68,07 % C; 9,06% H;

Überführung des 17 Iso-epi-pregnanol (3)- on (20)
zum 20-Methyl-epi-pregnandiol (3,20).

400 mg 17 Iso-epi-pregnanol (3) - on (20) F: 116-119° habe ich wie oben mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt und besonders vorsichtig zersetzt. Durch kaltes Umfällen aus Äthanol und anschließende Kristallisation aus Äthanol erhielt ich 130 mg 20-Methyl-epi-pregnandiol (3,20)

F: 190-201^o und 170 mg eines gelblichen Stoffes
F: 152-165^o.

Die 130 mg 20-Methyl-epi-pregnandiol (3,20)
ergaben nach der Wasserabspaltung mit Eisessig
und Essigsäureanhydrid 70 mg 20 - Methyl- \triangle 17
- epi-pregnen-ol (3) F: 164-165,5^o (unkorr.).

Lebenslauf.

=====

Ich, Georg Müller, bin am 15. 12.1912 in Lodz, Polen geboren. Meine Eltern sind: der Webmeister Hermann Julius Müller und seine Ehefrau Josephine geb. Kares.

Vom 1.9.1919 bis April 1931 besuchte ich das Deutsche Gymnasium in Lodz, woselbst ich im Mai 1931 vor der Staatlichen Prüfungskommission die Reifeprüfung bestand.

Im Oktober 1931 begann ich an der Technischen Hochschule Danzig das Studium der Chemie. Das Vorexamen bestand ich im Mai 1934, die Diplomhauptprüfung im Mai 1936 in Danzig. Vom 1.9.1935 bis zum 30.6.1937 arbeitete ich an der vorliegenden Dissertation.

Tag der mündlichen Prüfung 11.Oktober 1937.



BIBLIOTEKA GŁÓWNA



38699

Politechniki Gdańskiej