

Zum Vergleich wurde Pregnan aus Pregnan-dion-3,20<sup>1)</sup> bereitet. 220 mg Pregnan-dion vom Smp. 123<sup>0</sup> wurden mit 15 g amalgamierter Zinkwolle und 10 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure wie oben 5 Stunden unter Überleiten von Salzsäuregas erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 120 mg aus Aceton umkrystallisiertes Pregnan, das bei 82—83<sup>0</sup> schmolz. Die Mischprobe mit obigem Allo-pregnan schmolz bei 50—71<sup>0</sup>, gab also eine sehr deutliche Depression. Die aus Aceton erhaltenen Pregnankrystalle sind mehr nadelig ausgebildet mit beidseitig zugespitzten Enden.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung Priv. Doz. Dr. M. Furter) ausgeführt.

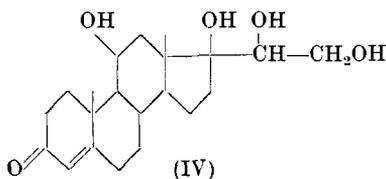
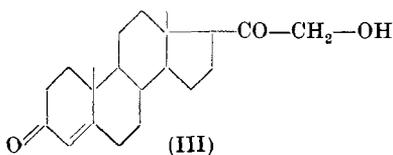
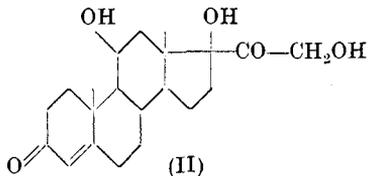
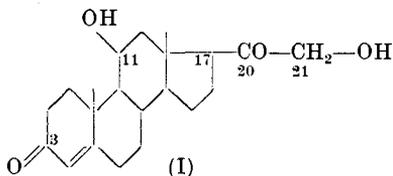
Laboratorium für Organische Chemie,  
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

## 25. Über Bestandteile der Nebennieren-Rinde XVI<sup>2)</sup> und Synthese des $\Delta^4$ -Pregnen-diol-20,21-ons-3

von Marguerite Steiger und T. Relehsstein.

(21. I. 38.)

Aus Rinder-Nebennieren wurden bisher verschiedene Substanzen isoliert, die das Kohlenstoffgerüst des Pregnans enthalten. Einige derselben besitzen im Tierversuch „Cortin-Aktivität“. Der bisher wirksamste Vertreter ist das Cortico-steron, dem mit hoher Wahrscheinlichkeit die Formel (I) zukommt<sup>3)</sup>. Es enthält die Ratteneinheit<sup>4)</sup> ungefähr in 0,8 mg.

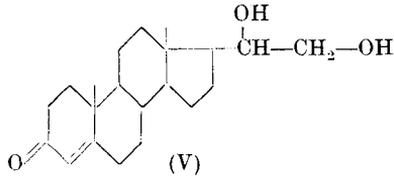


<sup>1)</sup> A. Butenandt, B. **64**, 2529 (1931).

<sup>2)</sup> 15. Mitteilung siehe Helv. **21**, 161 (1938).

<sup>3)</sup> Vgl. <sup>2)</sup>, sowie „Nature“, **141**, 202 (1938).

<sup>4)</sup> Für die Ratteneinheit gilt hier immer der Test nach J. W. R. Everse, P. de Fremery, Acta Brev. Neerl. Physiol. **2**, 152 (1932). Die biologischen Auswertungen wurden von den Herren P. de Fremery und R. W. Spanhoff im Laboratorium der N. V. Organon, Oss, ausgeführt.



Auch der entsprechende Vertreter mit einer Ketogruppe in 11-Stellung besitzt eine ähnliche Wirksamkeit<sup>1)</sup>. Kürzlich wurde über die Isolierung eines weiteren Stoffes (Substanz M dieser Reihe) berichtet, der die Formel (II) besitzt<sup>2)</sup>. Er ist etwa halb so wirksam wie (I), denn im *Everse-de Fremery*-Test entsprachen 1,5 mg Substanz ungefähr einer Ratteneinheit. Auch an Hunden wurde eine provisorische Prüfung durchgeführt, wobei die Substanz als wirksam, aber schwächer als Cortico-steron, befunden wurde. Auch die der Formel (II) entsprechende Verbindung mit einer Ketogruppe in 11-Stellung besitzt eine ähnliche Wirksamkeit wie (II)<sup>3)</sup>. Ferner ist auf künstlichem Wege das Desoxy-cortico-steron (III) bereitet worden, das ungefähr ebenso stark wirkt wie (I); denn 0,8 mg des Acetates entsprechen etwa einer Ratteneinheit<sup>4)</sup>. Festgestellt wurde ferner noch<sup>5)</sup>, dass Progesteron (eine Verbindung entsprechend (III), der aber die Hydroxylgruppe in 21-Stellung fehlt) bis zu einer Dosierung von 4 mg pro Tag und Ratte beim *Everse-de Fremery*-Test kein positives Resultat gibt. Bekannt war ausserdem, dass durch Hydrierung der Doppelbindung in 4-Stellung in allen untersuchten Fällen die Wirksamkeit vernichtet<sup>6)</sup> resp. auf einen sehr geringen Wert herabgesetzt wird<sup>7)</sup>. Diese Resultate sind in einer vorläufig orientierenden Form vor kurzem zusammengefasst worden. Dabei wurde hervorgehoben, dass alle bisher als wirksam befundenen Vertreter die Ketolgruppierung  $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$  in der Seitenkette enthielten, was aus theoretischen Gründen nicht ohne Bedeutung scheint. Nun ist schon vor längerer Zeit aus Nebennieren auch noch eine nicht reduzierende Verbindung (Substanz E dieser Reihe) isoliert worden, für welche die Formel (IV) bis auf wenige Unsicherheiten bewiesen wurde<sup>8)</sup>. Die Substanz E war in der ursprünglich geprüften,

<sup>1)</sup> E. C. Kendall, H. L. Mason, W. M. Höhn, B. F. McKenzie, Proc. Staff Meet. Mayo Clinic **12**, 136 (1937); J. biol. Chem. **120**, 719 (1937).

<sup>2)</sup> T. Reichstein, Helv. **20**, 978 (1937).

<sup>3)</sup> K. L. Mason, C. S. Myers, E. C. Kendall, J. biol. Chem. **116**, 267 (1936).

<sup>4)</sup> M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1164 (1937). Inzwischen wurde gefunden, dass 0,3 mg pro Tag und Ratte noch gut wirksam sind.

<sup>5)</sup> Privatmitteilung der N. V. Organon, Oss.

<sup>6)</sup> E. C. Kendall, H. L. Mason, W. M. Höhn, B. F. McKenzie, J. biol. Chem. **119**, 1vi (1937); Scientific Proc. 31.

<sup>7)</sup> H. L. Mason, W. M. Höhn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. biol. Chem. **120**, 719 (1937).

<sup>8)</sup> Vgl. Anmerkung <sup>2)</sup>, S. 172.

sicherlich zu kleinen Dosierung von 0,4 mg pro Tag und Ratte als inaktiv befunden worden<sup>1)</sup>. Eine genauere Kontrolle wäre aus mehr als einem Grunde sehr erwünscht gewesen, besonders zur Abklärung der Frage, ob die Ketolgruppierung in der Seitenkette für die Wirksamkeit wirklich erforderlich ist; ferner, weil diese Substanz E zu den in Wasser am leichtesten löslichen Körpern der ganzen Gruppe gehört und von verschiedenen Seiten betont wurde<sup>2)</sup>, dass der wirksamste Vertreter dieser Verbindungen möglicherweise noch unbekannt und leichter wasserlöslich ist, als die bisher als wirksam befundenen Stoffe.

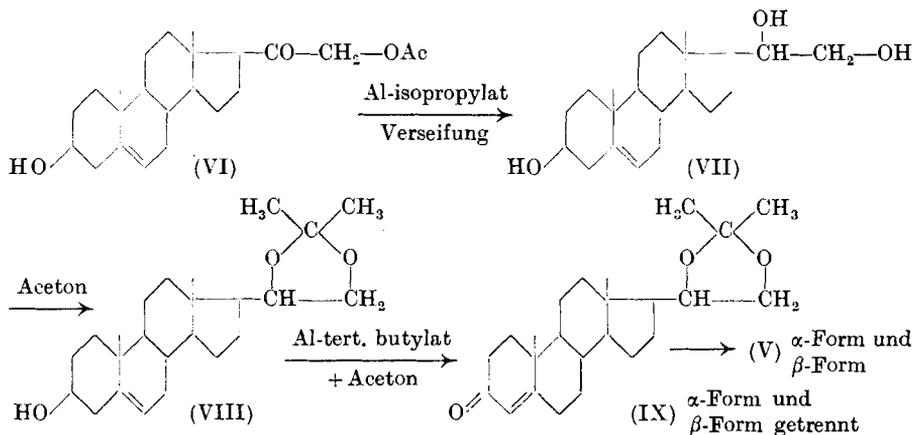
Herr Prof. *E. Laqueur* hatte die Freundlichkeit, die Substanz E nochmals in seinem Institut an Hunden prüfen zu lassen. Da Hunde bedeutend weniger Hormon benötigen als Ratten, war es auf diese Weise eher möglich, mit relativ kleinen Substanzmengen in den wirksamen Bereich zu gelangen. Leider war das zur Verfügung stehende Material für eine definitive Abklärung trotzdem nicht ausreichend, sodass das Resultat mehr als allgemeiner Eindruck wie als exaktes Ergebnis zu werten ist. Der mit dieser Reserve aufzunehmende Befund kann dahin zusammengefasst werden, dass Substanz E wahrscheinlich eine gewisse Aktivität besitzt, die aber etwa noch dreimal kleiner ist als die von Substanz M, mithin etwa sechsmal kleiner als die von Cortico-steron. Bei der Beurteilung musste lediglich auf die klinischen Symptome abgestellt werden, die ähnlich wie nach Verabreichung von unzureichenden Cortinmengen beeinflusst wurden. Der Harnstoffgehalt des Blutes konnte, wahrscheinlich wegen unzureichender Dosierung, nicht auf den normalen Wert gebracht werden. (Bei ausreichenden Dosen von (I) und (III) kann der Harnstoffgehalt des Blutes bei nebennierenlosen Hunden leicht auf den normalen Wert gebracht werden.)

Da keine weitere Substanz E für genauere biologische Auswertungen zur Verfügung stand, so wurde versucht, die Frage durch Herstellung eines geeigneten synthetischen Modells zu klären. Aus obigen Angaben geht hervor, dass die Hydroxylgruppe in 17-Stellung eher eine Erniedrigung der Wirksamkeit hervorruft, denn (II) ist nur halb so wirksam wie (I), und bei den entsprechenden Verbindungen mit einer Ketogruppe in 11-Stellung scheint das Verhältnis ganz ähnlich zu liegen. Ferner scheint der Sauerstoff in 11-Stellung überhaupt keinen grossen Einfluss auf die Wirksamkeit zu haben. Unter der Voraussetzung, dass diese Befunde einer etwas allgemeiner gültigen Regel in dieser Gruppe entsprechen, so sollte zu erwarten sein, dass eine Verbindung der Formel (V) mindestens ebenso oder

<sup>1)</sup> *T. Reichstein*, *Helv.* **19**, 29 (1936).

<sup>2)</sup> *O. Wintersteiner*, *J. J. Pfiffner*, *J. biol. Chem.* **119**, 291 (1936); *E. C. Kendall*, *H. L. Mason*, *W. M. Höhn*, *B. F. McKenzie*, *J. biol. Chem.* **119**, 1vi (1) (1937); *T. Reichstein*, *Helv.* **19**, 1107 (1936); **20**, 983 (1937).

stärker wirksam ist wie Substanz E (IV). Daher wurde (V) wie folgt bereitet:



Als Ausgangsmaterial diente das kürzlich beschriebene  $\Delta^5$ -3-Oxy-21-acetoxy-pregnen-on-20 (VI)<sup>1)</sup>. Durch Erhitzen mit Aluminiumisopropylat in Isopropylalkohol nach der Methode von *Meerwein-Ponndorf*<sup>2)</sup> liess sich dasselbe zum  $\Delta^5$ -Pregnen-triol-3,20,21 (VII) reduzieren, wobei die Acetylgruppe gleichzeitig fast vollständig verseift wurde. Dass auch Ketole nach dieser Methode reduzierbar sind, ist vor einiger Zeit von *Grundmann*<sup>3)</sup> gezeigt worden. Durch die Reduktion wird ein neues Asymmetriezentrum in 20-Stellung gebildet. Wir bezeichnen die 2 Isomeren, die entstehen können, als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form. Da sich isomere Alkohole dieser Gruppe meist schwer trennen lassen, so wurde auf Trennungsversuche hier verzichtet und das unscharf schmelzende Reduktionsprodukt nach Vervollständigung der Verseifung gleich mit Aceton und wasserfreiem Kupfersulfat in die Acetonverbindung (VIII) übergeführt. Auch hier sind 2 Stereoisomere möglich, die aus demselben Grunde nicht getrennt wurden. Um die Verbindungen (VIII) in (IX) überzuführen, wären prinzipiell verschiedene Methoden möglich, doch schien hierfür die neue Oxydationsmethode von *Oppenauer*<sup>4)</sup> besonders prädestiniert zu sein. In der Tat konnte damit eine recht glatte Umwandlung von (VIII) in (IX) erzielt werden, ohne die empfindliche Seitenkette zu beschädigen. Aus dem Oxydationsgemisch konnten die kristallisierten Dehydrierungsprodukte (IX) nach chromatographischer Reinigung in einheitlicher Form erhalten werden. Die Hauptmenge wurde in farblosen Blättchen vom Smp. 126° korr. und einer spezifischen Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +91,5^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,25$  in Aceton) erhalten;

<sup>1)</sup> M. Steiger, T. Reichstein, *Helv.* **20**, 1164 (1937).

<sup>2)</sup> H. Meerwein, R. Schmidt, *A.* **444**, 221 (1925); W. Ponndorf, *Z. angew. Ch.* **32**, 138 (1926).

<sup>3)</sup> Ch. Grundmann, *A.* **524**, 31 (1936).

<sup>4)</sup> R. Oppenauer, *R.* **56**, 137 (1937)

wir nennen sie die  $\alpha$ -Form. Eine kleine Menge einer anderen Substanz erhielten wir in Form farbloser langgestreckter Blättchen vom Smp.  $132^{\circ}$  korr. und einer spezifischen Drehung  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 70,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  ( $c = 1,7$  in Aceton); wir nennen sie die  $\beta$ -Form. Bei der Mischprobe geben sie eine starke Schmelzpunktsdepression. Beide zeigen das für  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Ketone charakteristische U.V.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 1 und 2)<sup>1)</sup> und geben die richtigen Analysenwerte, so dass wir annehmen, dass die erwarteten Stereoisomeren vorliegen.

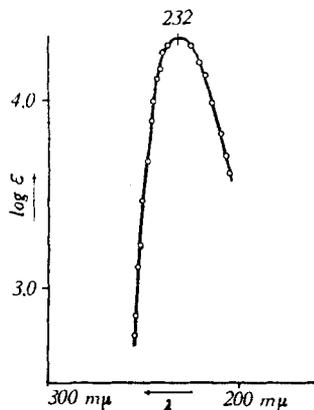


Fig. 1.  
 $\alpha$ -Form.

$c = 0,000119$ -molar in Hexan.

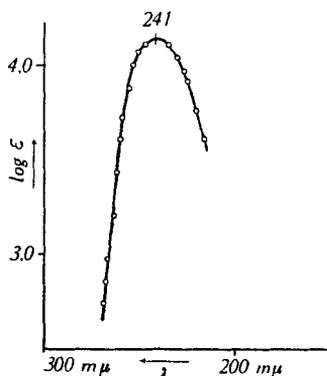


Fig. 2.  
 $\beta$ -Form.

$c = 0,000099$ -molar in Alkohol.

Bei der Abspaltung der Acetonreste durch Erwärmen mit Essigsäure werden aus den zwei Isomeren (IX) die zugehörigen freien Dioxyketone (V) gebildet, die  $\alpha$ -Form zeigte einen Smp. von  $167^{\circ}$  korr. und eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 92,6^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $c = 1,9$  in abs. Alkohol). Die  $\beta$ -Form zeigte einen Smp. von  $185^{\circ}$  korr. und gab mit der  $\alpha$ -Form eine starke Schmelzpunktsdepression bei der Mischprobe.

Für die biologische Prüfung stand nur die  $\alpha$ -Form in knapp ausreichender Menge zur Verfügung. Sie wurde in einer Dosierung von 2 mg pro Tag und Ratte im *Everse-de Fremery*-Test geprüft und erwies sich dabei als unwirksam. Die Substanz wurde in Öl gelöst verabreicht. Um sie in Öllösung überzuführen, wurde in wenig Aceton gelöst und für je 1 mg Substanz 0,5 cm<sup>3</sup> Olivenöl zugegeben, dann wurde das Aceton im Vakuum völlig entfernt. Die Tiere erhielten je 0,5 cm<sup>3</sup> der Lösung zweimal täglich subcutan. Daraus geht hervor, dass wenigstens die  $\alpha$ -Form mindestens dreimal schwächer wirksam ist als Cortico-steron und Desoxy-cortico-steron. Weitere biologische Prüfungen sind vorgesehen.

Wir danken der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, und der *N. V. Organon*, Oss, Holland, für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1)</sup> Wir verdanken die Kurven wiederum Herrn Priv. Doz. Dr. H. Mohler, Zürich.

### Experimenteller Teil.

#### $\Delta^5$ -Pregnen-triol-3, 20, 21 (VII).

1 g  $\Delta^5$ -3-Oxy-21-acetoxy-pregnenon-20 (VI)<sup>1)</sup> wurden zur völligen Trocknung in 5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol gelöst und dieses im Vakuum vollständig entfernt. Zum Trocknen des krystallisierten Rückstandes wurden 10 cm<sup>3</sup> über Bariumoxyd destillierter Isopropylalkohol sowie 1 g im Vakuum destilliertes Aluminium-isopropylat zugegeben. Hierauf wurde im Ölbad langsam destilliert, so dass ca. alle 2 Minuten 1 Tropfen überdestillierte. Zum Reaktionsgemisch wurde trockener Isopropylalkohol in gleichem Tempo zutropfen gelassen. Das Destillat wurde von Zeit zu Zeit durch Zusatz von Natrium-nitroprussiat und etwas Alkali in wässriger Lösung auf Aceton geprüft. Die anfangs stark positive Reaktion war nach 5 Stunden negativ. Es wurde noch weiter 2 Stunden erwärmt und hierauf abgebrochen. Eine Probe der Reaktionsmischung gab nach dieser Zeit auch kaum mehr eine Schwärzung mit alkalischer Silberdiamminlösung.

Der Isopropylalkohol wurde hierauf im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Schütteln mit verdünnter wässriger Salzsäure und Essigester (frisch destilliert) zerlegt. Da eine beträchtliche Menge Material dabei in pulveriger Form als Zwischenschicht ungelöst blieb, wurde dieser Teil für sich abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen, in wenig heissem Alkohol gelöst, die abgekühlte Lösung mit viel Essigester versetzt und hierauf mit verdünnter Salzsäure mehrmals ausgeschüttelt. Alle wässrigen Anteile wurden noch mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigesterlösungen wurden zuerst mit verdünnter Salzsäure, dann mit Sodalösung und schliesslich mit Wasser gewaschen. Sie wurden über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum bei 20—30° Badtemperatur auf ein kleines Volumen eingedampft. Die nach einiger Zeit abgeschiedenen Krystalle wurden abgenutscht, mit Essigester und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie schmolzen unscharf bei 200—218° korr. Aus der Mutterlauge konnte noch eine weitere Menge derselben Reinheit, insgesamt 800 mg, erhalten werden.

Zur Vervollständigung der Verseifung wurden die Krystalle mit 6 cm<sup>3</sup> 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Zusatz von 20 cm<sup>3</sup> Wasser und 1 g Kaliumbicarbonat wurde der Methylalkohol im Vakuum entfernt und die Lösung auf 10 cm<sup>3</sup> eingeeengt. Der dabei ausfallende Niederschlag war sehr fein und schlecht filtrierbar, daher wurde er mit 200 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Essigester ausgeschüttelt und die getrocknete Lösung im Vakuum eingedampft. Es verblieben 720 mg krystallisierter Rückstand in Form von farblosen Körnern, die einen

<sup>1)</sup> M. Steiger und T. Reichstein, Helv. 20, 1164 (1937).

Smp. von 200—211° korr. zeigten. Die gesamte Menge wurde im „Molekularkolben“ bei 0,01 mm und 210—225° Badtemperatur sublimiert. Es verblieb dabei ein Rückstand von ca. 120 mg. Das farblose Destillat wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, wobei 450 mg Körner vom Smp. 204—218° gewonnen wurden. Aus den Mutterlaugen wurden durch Einengen und Zusatz von Aceton noch 120 mg Krystalle erhalten, die bei 206—216° schmolzen. Insgesamt somit 570 mg Triol, das in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan starke Gelbfärbung zeigte, aber alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur nicht schwärzte.

Zur Analyse wurde bei 210—220° Badtemperatur und 0,003 mm sublimiert. Das Produkt ist hygroskopisch.

3,282 mg Subst. gaben 8,99 mg CO<sub>2</sub> und 3,02 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (334,25) Ber. C 75,39 H 10,25%

Gef. „ 74,70 „ 10,29%

#### 20, 21-Mono-aceton- $\Delta^5$ -pregnen-triol-3, 20, 21 (VIII).

570 mg des Triols (VII) wurden in 300 cm<sup>3</sup> frisch über Calciumchlorid destilliertem Aceton gelöst und nach Zusatz von 6 g wasserfreiem Kupfersulfat in einer gut schliessenden Flasche während 6 Tagen auf der Maschine geschüttelt. Die vom Kupfersulfat durch Filtration befreite Lösung wurde eine Stunde mit gepulverter Pottasche geschüttelt, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 140—160° sublimiert, wobei ein beträchtlicher Rückstand hinterblieb. Das in Äther leicht lösliche Destillat krystallisierte aus der eingeengten Ätherlösung nach Zusatz von Pentan in Blättchen, die sich bei 146° und teilweisem Schmelzen in Nadeln umwandelten, die dann bei 166—169° korr. schmolzen. Die Ausbeute betrug 355 mg. Die spezifische Drehung wurde zu  $[\alpha]_D^{21} = -50,8^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 2,737$  in Aceton) gefunden. Die Verbindung gibt, in wenig Chloroform gelöst, eine starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan.

Zur Analyse wurde eine Probe bei 0,01 mm und 160° sublimiert.

1,850 mg Subst. gaben 5,20 mg CO<sub>2</sub> und 1,68 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> (374,3) Ber. C 76,92 H 10,25%

Gef. „ 76,66 „ 10,16%

#### 20, 21-Mono-aceton- $\Delta^4$ -pregnen-diol-20, 21-on-3 (IX).

375 mg Mono-aceton-pregnen-triol (VIII) wurden in einem Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflusskühler in 8 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton gelöst, mit der Lösung von 0,8 g Aluminium-tert.-butylat in 30 cm<sup>3</sup> Benzol versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 14 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde das Aceton im Vakuum entfernt, die Benzollösung mit dem doppelten Volumen Äther verdünnt und im Scheidetrichter zweimal mit konzentrierter Seignette-salzlösung, der etwas Soda zugesetzt worden war, dann mit etwas

Soda und zuletzt mit Wasser gewaschen. Die Waschlösungen passierten noch jeweils zwei weitere Scheidetrichter mit frischem Äther. Die vereinigten Ätherlösungen wurden getrocknet und eingedampft, wobei 550 mg gelbliches Öl hinterblieben, das im Hochvakuum grob fraktioniert wurde. Ein bei 0,005 mm bis 50° Badtemperatur im „Molekularkolben“ übergehender Vorlauf wurde verworfen. Die Hauptmenge ging dann bei einer Badtemperatur bis 170° über, sie wog 390 mg.

Die 390 mg gelbliches Öl wurden in 5 cm<sup>3</sup> Pentan gelöst und über eine mit Pentan hergestellte Säule von 5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde zweimal mit je der doppelten Säulenlänge nachgewaschen. Das Filtrat hinterliess nach dem Abdampfen einen kaum sichtbaren Rückstand, der vernachlässigt wurde. Hierauf wurde zweimal mit einer Mischung von 20% Benzol und 80% Pentan gewaschen, das Filtrat hinterliess ebenfalls nur einen kleinen Rückstand, der zusammen mit den Mutterlaugen der krystallisierten  $\alpha$ -Form verarbeitet wurde. Hierauf wurde so lange mit einer Mischung gleicher Teile Pentan und absolutem Benzol nachgewaschen, bis das Filtrat beim Abdampfen fast keinen Rückstand mehr hinterliess. Diese Anteile krystallisierten, wenn der trockene Rückstand mit wenig Pentan gelöst stehen gelassen wurde. Sie enthalten das gesuchte Oxydationsprodukt. Sie geben eine stark positive braunrote *Jaffé*-Reaktion mit Dinitrobenzol in alkalischer Lösung nach *W. Zimmermann*<sup>1)</sup>, die zur Verfolgung der Trennung mit Vorteil benützt wurde. Die Säule wurde hierauf mit absolutem Äther nachgewaschen, bis dieser nichts mehr eluierte. Die Ätherlösungen hinterliessen etwa 50 mg Rückstand, der bald krystallisierte. Die Krystalle schmolzen bei 135° teilweise unter Umwandlung in Nadeln, die bei 164° korr. fertig schmolzen. Sie stellen offenbar unverändertes Ausgangsmaterial dar und geben die Reaktion nach *Zimmermann* nicht. Es wurde zum Schluss noch mit Aceton eluiert, welches jedoch nur noch eine sehr geringe Menge stark gefärbter Substanz ablöste, die verworfen wurde.

Aufarbeitung des Ketonanteils. Die Anteile, die mit 50-proz. Benzol eluierbar waren, wurden aus Pentan umkrystallisiert und ein Teil in reinen Krystallen vom Smp. 124—125° korr. gewonnen. Die tiefer schmelzenden sowie die klebrigen Anteile wurden nochmals einer chromatographischen Trennung mit 4 g Aluminiumoxyd unterworfen. Das gesamte Material ging allmählich mit 50-proz. Benzol-Pentan ins Filtrat, die einzelnen Fraktionen wurden aber getrennt umkrystallisiert. Im ganzen wurden 245 mg Krystalle vom Smp. 122—124° erhalten. Sie stellen die  $\alpha$ -Form dar. Eine

<sup>1)</sup> *W. Zimmermann*, Z. physiol. Ch. **233**, 257 (1935); vgl. ferner *Koozoo Kaziro*, *Toshio Shimada*, Z. physiol. Ch. **249**, 220 (1937).

Probe wurde für die Analyse nochmals aus Pentan umkrystallisiert, worauf sie bei 126° korr. scharf schmolz, und im Hochvakuum sublimiert.

3,742 mg Subst. gaben 10,60 mg CO<sub>2</sub> und 3,27 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (372,3) Ber. C 77,36 H 9,75%  
 Gef. „ 77,25 „ 9,78%

Die spezifische Drehung betrug  $[\alpha]_D^{20} = +91,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $c = 2,252$  in Aceton). Das Produkt krystallisiert aus Pentan in farblosen Blättchen, die oft dreieckig, mit abgeschnittenen Ecken oder fast quadratisch ebenfalls mit teilweise abgeschnittenen Ecken ausgebildet sind. Manchmal werden auch längliche Blättchen erhalten, deren Ende beidseitig zugespitzt ist. Das Produkt ist in allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther sehr leicht löslich, in Wasser ist es fast unlöslich. Das Spektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben.

Isolierung der  $\beta$ -Form. Die gesamten Mutterlaugen der  $\alpha$ -Form aus zwei Versuchen samt den bei der chromatographischen Trennung erst mit Äther eluierbaren Anteilen, insgesamt 180 mg Material, wurden nochmals wie oben beschrieben mit 4 cm<sup>3</sup> Aceton, 15 cm<sup>3</sup> Benzol und 0,4 g Aluminium-tert.-butylat 15 Stunden lang gekocht und wie oben aufgearbeitet. Die chromatographische Trennung wurde ebenfalls genau gleich durchgeführt, ergab aber als Endprodukt durch Krystallisation aus Pentan farblose Blättchen, die bei 132° scharf schmolzen und mit der oben beschriebenen  $\alpha$ -Form eine starke Depression bei der Mischprobe ergaben. Die Ausbeute betrug 70 mg. Die Blättchen sind meist viel länglicher ausgebildet als die  $\alpha$ -Form und an den Enden oft lanzettförmig (beidseitig rund) zugespitzt. Die Verbindung zeigt ganz ähnliche Löslichkeitseigenschaften wie die  $\alpha$ -Form. Auch die Farbreaktion nach *Zimmermann* ist gleichartig sowie das im theoretischen Teil wiedergegebene Absorptionsspektrum.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

2,684 mg Subst. gaben 7,621 mg CO<sub>2</sub> und 2,358 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (372,3) Ber. C 77,37 H 9,75%  
 Gef. „ 77,43 „ 9,83%

Die spezifische Drehung betrug  $[\alpha]_D^{20} = +70,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  ( $c = 1,701$  in Aceton).

#### $\Delta^4$ -Pregnen-diol-20, 21-on-3 (V).

$\alpha$ -Form. 235 mg  $\alpha$ -20,21-Mono-aceton-pregnen-4-diol-20,21-on-3 (IX) wurden zur Abspaltung des Acetons in 8 cm<sup>3</sup> reinem Alkohol gelöst, mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser und 2,5 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig versetzt und zwei Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und dies nach Zusatz von etwas Wasser noch zweimal wiederholt. Der krystallisierte Rückstand wurde fünfmal mit je 40 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Äther ausgekocht, wobei bis auf einen sehr geringen Rest

alles in Lösung ging. Die Lösung wurde auf 10 cm<sup>3</sup> eingengt, worauf sich beim Stehen glänzende Körner abschieden, die den Smp. 166—167° korr. zeigten. Aus der Mutterlauge wurde durch Einengen noch eine weitere Menge derselben Reinheit gewonnen. Die Ausbeute betrug total 120 mg. Die spezifische Drehung betrug  $[\alpha]_D^{20} = +92,6^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,932$  in absolutem Alkohol).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum im Platinschiffchen zunächst 20 Minuten bei 120° getrocknet und dann noch kurz bis über den Schmelzpunkt erhitzt.

4,058 mg Subst. gaben 11,28 mg CO<sub>2</sub> und 3,47 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (332,3) Ber. C 75,83 H 9,72%

Gef. „ 75,80 „ 9,56%

Das Produkt ist leicht löslich in Alkohol und Aceton, schwer in Äther und fast unlöslich in Petroläther.

$\beta$ -Form. 60 mg  $\beta$ -20,21-Mono-aceton-pregnen-4-diol-20,21-on-3 (IX) wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 3 cm<sup>3</sup> 20-proz. Essigsäure versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Es wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und noch zweimal nach Zusatz von wenig Wasser im Vakuum völlig eingetrocknet. Der Rückstand wurde wieder aus viel Äther durch Einengen umkrystallisiert. Es wurden farblose Körner vom Smp. 183—185° korr. erhalten, wobei meist ein minimaler Rest verblieb, der erst gegen 240° schmolz. Die Mischprobe mit der bei 166—167° korr. schmelzenden  $\alpha$ -Form schmolz bei 138—155° korr. Eine kleine Probe liess sich im Hochvakuum bei etwa 220° Badtemperatur unzersetzt sublimieren. Es wurde hierauf versucht, die Hauptmenge durch Sublimation noch weiter zu reinigen, wobei sich leider fast alles zersetzte, so dass dieser Stoff vorläufig nicht weiter untersucht werden konnte.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung Priv. Doz. Dr. M. Furter) ausgeführt.

Laboratorium für Organische Chemie,  
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

## 26. Eine titrimetrische Methode zur Gipsbestimmung im Zement

von Hermann Schaltegger.

(18. I. 38.)

Die alte klassische Methode der SO<sub>4</sub>''-Bestimmung als Bariumsulfat hat wegen ihrer Umständlichkeit und Langwierigkeit den Wunsch hervorgerufen, eine Methode zur Hand zu haben, welche eine rasche und einfache Ermittlung des Gipsgehaltes im Zement gestattet. Die Anregung zur folgenden Untersuchung verdanken wir Herrn F. Matouschek.