

Dasselbe Produkt wird erhalten, wenn das acetylierte Diazo-
keton (III) direkt mit Eisessig verkocht wird.

Allo-pregnan-ol-(21)-dion-(3,20)-acetat (VII).

200 mg Mono-acetat (VI), wurden mit der Lösung von 150 mg
Chromtrioxyd in 10 cm³ reinem Eisessig vermischt und vier Stunden
bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde bei 30° Bad-
temperatur im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser
versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit
Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Sulfat getrocknet
und eingedampft. Das Rohprodukt schmolz bei 196—198°. Es
wurde aus wenig Methanol umkrystallisiert und gab dabei feine
Nadeln, die bei 197—199° korr. schmolzen. Die Mischprobe mit dem
sehr ähnlich schmelzenden Ausgangsmaterial schmolz bei 180—196°.

Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 105°
getrocknet.

4,727 mg Subst. gaben 12,75 mg CO₂ und 3,90 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₄ (374,50)	Ber. C 73,76	H 9,15%
	Gef. „ 73,55	„ 9,24%

Die Mikroanalysen wurden in der mikroanal. Abteilung der *Gesellschaft für chem.
Industrie* Basel, unter der Leitung von Hrn. Dr. H. Gysel ausgeführt.

Pharmaz. Anstalt der Universität Basel.

148. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe

(29. Mitteilung¹⁾)

Einwirkung von Bleitetra-acetat auf Allopregnanolon-acetat, Pregnenolon-acetat und Progesteron

von T. Reichstein und C. Montigel²⁾.

(28. VIII. 39.)

Veranlassung zu dieser Mitteilung, die als vorläufig anzusehen
ist, gibt uns das Erscheinen des Englischen Patentes 502474 der
I. G. Farbenindustrie A.G., sowie die Mitteilung von *Ehrhart* und
Mitarbeitern³⁾.

Nach *Dimroth* und *Schweizer*⁴⁾ gelingt es, in Ketone eine oder
zwei Acetoxygruppen in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe einzu-
führen, wenn man sie mit Bleitetra-acetat in Eisessiglösung erwärmt.

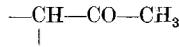
¹⁾ 28. Mitteilung siehe *Helv.* **22**, 1209 (1939).

²⁾ Auszug aus der *Diss. C. Montigel*, die demnächst erscheint.

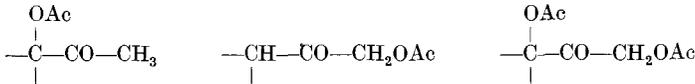
³⁾ *G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller, Z. angew. Ch.* **52**, 363 (1939).

⁴⁾ *O. Dimroth, R. Schweizer, B.* **56**, 1375 (1923).

Diese Autoren haben in dieser Weise Aceton in Oxy-aceton-acetat und sym. Dioxy-aceton-diacetat übergeführt und noch weitere Beispiele angegeben. Es lag an sich nahe, zu versuchen, ob es nicht gelingt, in Pregnan-derivaten mit der Seitenkette



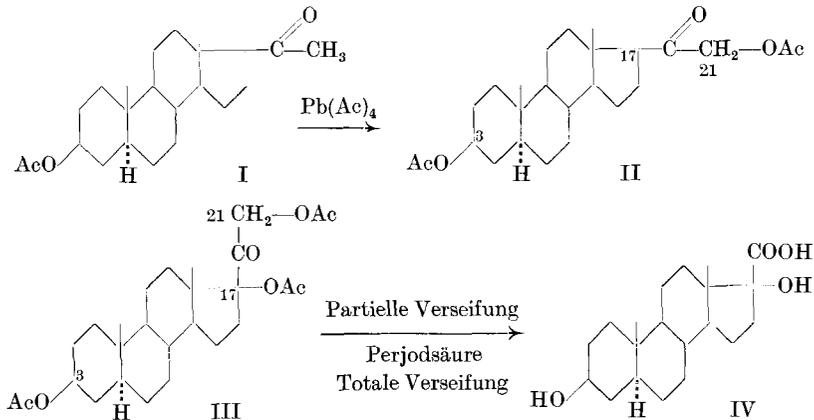
auf diesem Wege Acetoxygruppen einzuführen, um so zu Stoffen zu gelangen, die eine der Teilformeln



besitzen, wie sie in zahlreichen, aus Nebennieren isolierten Stoffen vorkommen.

Das genannte Patent und die Mitteilung von *Ehrhart* und Mitarbeitern befassen sich mit dieser Reaktion. Da wir dasselbe Gebiet seit einiger Zeit ebenfalls untersuchen und dabei zu teilweise anderen Ergebnissen als die genannten Autoren gekommen sind, sehen wir uns veranlasst, unsere vorläufigen Ergebnisse bekanntzugeben.

Um möglichst einfache Verhältnisse zu haben, wurde die Reaktion von uns zunächst am Allo-pregnan-ol-(3)-on-(20)-acetat (I) studiert. Erwärmt man diesen Stoff mit Bleitetra-acetat in Eisessiglösung, zweckmässig unter Zusatz von etwas Essigsäure-anhydrid, so entsteht als Hauptprodukt in relativ guter Ausbeute das Allo-pregnan-diol-(3,21)-on-(20)-diacetat (II). Die Synthese dieses Stoffes auf anderem Wege ist in vorstehender Mitteilung¹⁾ beschrieben. Es scheint, dass unter allen Bedingungen die Acetoxygruppe vorzugsweise in 21-Stellung eintritt. Das Diacetat (II) ist gegen weitere Einwirkung von Bleitetra-acetat weitgehend beständig.



In geringer Menge (ca. 2%) wird bei der beschriebenen Umsetzung jedoch noch ein weiterer Stoff erhalten, der höher schmilzt.

Er besitzt wahrscheinlich die Konstitution (III) eines Allo-pregnantriol-(3 β ,17 β ,21)-on-(20)-triacetates. Dass in 17-Stellung wirklich β -Konfiguration vorliegt, konnte wie folgt gezeigt werden: Zunächst wurde (III) mit Kaliumbicarbonat in wässrigem Methanol bei Zimmertemperatur partiell verseift, wobei, wie früher gezeigt wurde¹), in 21-Stellung befindliche Acetylgruppen verseift werden. Das Rohprodukt wurde mit Perjodsäure oxydiert und die entstandenen sauren Anteile energisch verseift. Dieser Umweg war hier nötig, da Pregnanderivate mit einer Dioxy-aceton-Gruppierung in der Seitenkette gegen Alkali sehr empfindlich sind und andererseits die 17-ständige Acetoxylgruppe recht schwer verseifbar ist. Die entstehende Säure (IV) sowie ihr Methylester waren nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit der vor einiger Zeit bereiteten 3(β),17(β)-Dioxy-ätio-allo-cholansäure²), die auch durch Abbau von Substanz P aus Nebennieren³) erhalten wird. Das hochschmelzende Nebenprodukt sollte somit das Triacetat der Substanz P darstellen, das bisher noch nicht bereitete wurde.

Die besten Ausbeuten (ca. 2%) an diesem Triacetat wurden bei ca. 24-stündigem Erwärmen auf ca. 70° erhalten; es war bisher noch nicht möglich, sie zu erhöhen. Insbesondere gelang es nicht, aus fertigem (II) durch nochmaliges Erwärmen mit Bleitetra-acetat das Triacetat (III) zu erhalten. Die Reaktion scheint somit so zu verlaufen, dass zur Hauptsache ein Acetoxyl in 21-Stellung eintritt. Das entstehende Diacetat ist weitgehend beständig gegen Bleitetra-acetat. In untergeordnetem Masse tritt auch zunächst ein Acetoxylrest in 17-Stellung ein; dieses Produkt nimmt dann noch einen weiteren Acetoxylrest unter Bildung von (III) auf.

Ähnlich wie (I) reagiert auch Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-acetat (V) mit Bleitetra-acetat. Zur Hauptsache bildet sich Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(20)-diacetat (VI)⁴). Dieser Befund steht in Einklang mit den Angaben der genannten Mitteilung von *Ehrhart* und Mitarbeitern⁵). Daneben entsteht auch hier eine kleine Menge eines höher schmelzenden Stoffes, dem möglicherweise die Formel (VII) zukommt, was jedoch noch nicht sichergestellt werden konnte. Auf jeden Fall scheint die Doppelbindung in 5-Stellung sich auch in Gegenwart

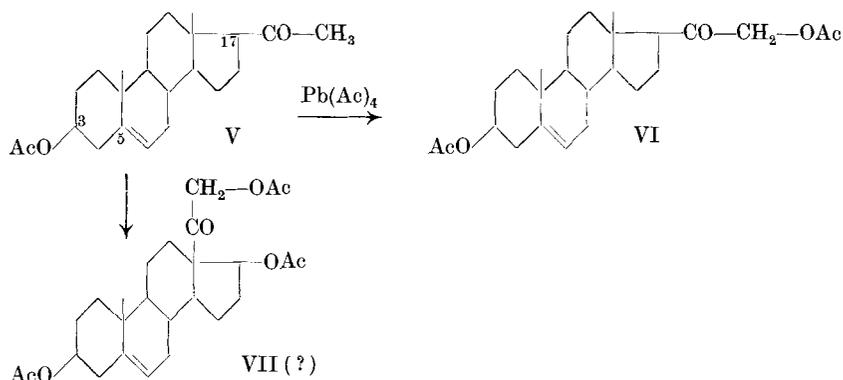
¹) *T. Reichstein, J. v. Euw, Helv. 21, 1181 (1938).*

²) *T. Reichstein, C. Meystre, Helv. 22, 728 (1939).*

³) *T. Reichstein, K. Gützi, Helv. 21, 1185 (1938).*

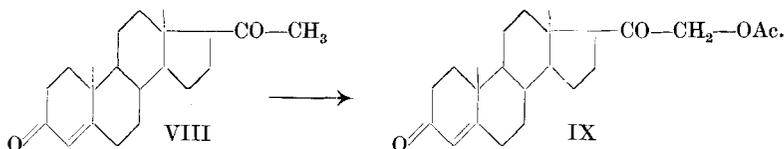
⁴) *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1164 (1937).* Das Diacetat ist in dieser Arbeit formuliert worden, doch wurde vergessen, es im experimentellen Teil zu beschreiben. Es krystallisiert aus Äther-Pentan in hexagonalen Blättchen, die bei 167° korr. schmelzen. Wird eine Probe in wenig reinem Methanol gelöst und mit demselben Volumen alkalischer Silberdiamminlösung versetzt, so tritt nach kurzem Stehen bei Zimmertemperatur Schwarzfärbung auf.

⁵) *G. Erhart, H. Ruschig, W. Aumüller, Z. angew. Ch. 52, 363 (1939).*



von überschüssigem Bleitetra-acetat nicht in merkbarer Weise an der Reaktion zu beteiligen. Soweit stehen unsere Beobachtungen, was die Hauptreaktion anbetrifft, in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Ehrhart* und Mitarbeitern.

Nun geben aber diese weiter an, und dies ist in dem genannten Englischen Patent in Beispielen beschrieben, dass es auch gelingen soll, auf demselben Wege aus Progesteron (VIII) in guter Ausbeute zu Desoxy-corticosteron-acetat (IX) zu gelangen, so dass man es durch Destillation im Hochvakuum und Krystallisation des Reaktionsproduktes direkt rein erhalten kann. *Ehrhart* und Mitarbeiter



schreiben auf S. 366 der zitierten Mitteilung¹⁾ Folgendes:

„Wir haben diese Reaktion auf das Progesteron übertragen, wobei allerdings noch weitere Angriffsmöglichkeiten für die Oxydation gegeben sind, wie sich aus der Konstitution ohne weiteres ergibt; aber überraschenderweise verläuft die Reaktion fast nur in der Richtung: (VIII) \rightarrow (IX) (im Original durch Formeln wiedergegeben), d. h. aus Progesteron entsteht das Desoxy-corticosteron-acetat.“

Ein solches Resultat schien uns aus verschiedenen Gründen unwahrscheinlich. Sobald uns das Englische Patent bekannt wurde, versuchten wir daher, es nachzuarbeiten. Trotz genauer Einhaltung der in den Ausführungsbeispielen angegebenen Arbeitsbedingungen gelang es uns jedoch in keinem Falle, nach den Angaben des Patentbesitzers kristallisiertes Desoxy-corticosteron-acetat (IX) zu erhalten. Wir haben daraufhin speziell die Reaktionsprodukte, die nach Beispiel 3 des Patentbesitzers erhalten werden, genauer untersucht, da die dort angewandten Bedingungen sehr denjenigen ähnlich sind, die wir am Allo-pregnanolon-acetat für günstig befunden haben. Es zeigte sich

¹⁾ G. Erhard, H. Ruschig, W. Aumüller, Z. angew. Ch. **52**, 363 (1939).

dabei, dass durch sorgfältige chromatographische Trennung in der Tat etwas Desoxy-corticosteron-acetat (IX) in reiner Form isoliert werden konnte. Die Ausbeute war jedoch unter 3%. Zur Hauptsache enthält das Reaktionsprodukt, neben unverändertem Ausgangsmaterial, mehrere höher als (IX) schmelzende, stark reduzierende Stoffe, die noch nicht weiter untersucht sind.

Zusammenfassend können wir über die Versuche mit Progesteron folgendes sagen: Es konnte dabei Desoxy-corticosteron-acetat niemals als Hauptprodukt der Reaktion beobachtet werden, und die Isolierung des letzteren aus dem Reaktionsgemisch durch die im Patent beschriebenen Massnahmen gelang nie. Durch verschärfte Trennungsmethoden gelingt zwar die Isolierung kleiner Mengen von (IX) aus dem Reaktionsgemisch. Wegen der geringen Ausbeute (knapp 3%) ist das Verfahren zur praktischen Gewinnung von (IX) nach unserer Meinung jedoch gänzlich ungeeignet. Wir können uns die andersartigen Angaben des Patentes und der Mitteilung von *Ehrhart* und Mitarbeitern nicht erklären und glauben, dass dieselben auf einem Irrtum beruhen müssen.

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

Experimenteller Teil.

Allo-pregnan-diol-(3,21)-on-(20)-diacetat (II) und Allo-pregnan-triol-(3, 17, 21)-on-(20)-triacetat (III) aus Allo-pregnanolon-acetat (I).

0,5 g Allo-pregnanolon-acetat (I) und 1,1 g reines Bleitetraacetat wurden in 15 cm³ reinstem wasserfreiem Eisessig unter Zusatz von 0,25 cm³ Essigsäure-anhydrid gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 24 Stunden auf 68—70° erwärmt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei eine reichliche Menge Bleidioxid ausfiel. Die Suspension wurde mehrmals mit Äther gründlich ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in absolutem Benzol gelöst und nach Zusatz derselben Menge Pentan über eine mit Pentan bereitete Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde so oft mit Benzol-Pentan (1 : 1) nachgewaschen, bis die Filtrate beim Eindampfen keinen Rückstand mehr hinterliessen, wozu ca. 900 cm³ nötig waren. Dann wurde 5mal mit je 50 cm³ Benzol-Äther (1 : 1) eluiert. Weiteres Nachwaschen mit reinem Äther, sowie mit Aceton ergab praktisch keine Substanz mehr.

Die Rückstände der mit Benzol-Pentan erhaltenen Eluate enthielten alle ein und dieselbe Substanz, sie wurden daher vereinigt.

Zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan gab 307 mg Allo-pregnan-diol-(3,21)-on-(20)-diacetat (II) vom Smp. 152—153,5°. Die Mischprobe mit dem gleich schmelzenden, in der vorstehenden Mitteilung beschriebenen Produkt gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

4,628 mg Subst. gaben 12,24 mg CO₂ und 3,93 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₅ (418,55)	Ber. C 71,74	H 9,15%
	Gef. „ 72,14	„ 9,50%

Die mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate lieferten nach dem Eindampfen eine andere Substanz, die aus Äther-Pentan in Nadeln vom Smp. 185—188° krystallisierte. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Äther durch Einengen lieferte 11 mg farbloser Nadeln vom Smp. 190—192° korr. Wird eine kleine Menge in Methanol gelöst und mit stark alkalischer Silber-diammin-Lösung versetzt, so tritt nach knapp einer Minute eine starke Schwarzfärbung auf. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,900 mg Subst. gaben 9,91 mg CO₂ und 2,84 H₂O

C ₂₇ H ₄₀ O ₇ (476,59)	Ber. C 68,03	H 8,46%
	Gef. „ 69,30	„ 8,23%

Die Substanz war demnach noch nicht ganz rein.

Ansätze unter anderen Bedingungen gaben meist schlechtere Ausbeuten. So wurden nach 7 Stunden bei 75° reichliche Mengen unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten. (Dies geht bei der Chromatographierung in die ersten Fraktionen, ist aber nicht ganz leicht von (II) zu trennen). Aus 500 mg (I) wurden bei diesem Versuch 100 mg (I) zurückerhalten und daneben 50 mg (II) und 2 mg (III) gewonnen. Aus einem anderen Versuch mit 300 mg (I) wurden nach 24 Stunden bei 95° nur 80 mg (II) und ca. 1 mg (III) isoliert. Ausgangsmaterial wurde nicht aufgefunden, und das Bleitetra-acetat war in diesem Falle völlig aufgebraucht. Die Temperatur von 70° und eine Erhitzungsdauer von 24 Stunden hat sich bisher am besten bewährt. Ein Versuch mit dem reinen Diacetat (II) ergab nach 24 Stunden bei 70° ausschliesslich Ausgangsmaterial zurück.

3(β), 17(β)-Dioxy-ätio-allo-cholansäure (IV) aus (III).

14 mg des Triacetates (III) wurden in 4 cm³ Methanol warm gelöst (die Substanz ist darin ziemlich schwer löslich) und mit der Lösung von 14 mg Kaliumbicarbonat in 0,4 cm³ Wasser versetzt. Nach 44-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde im Vakuum vom Methanol befreit, mit Wasser versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 12 mg.

Die 12 mg vorverseiftes Produkt wurden in 1,7 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 20 mg Perjodsäure in 0,4 cm³ Wasser versetzt, die mit 1 cm³ Methanol und 0,6 cm³ Wasser nachgespült wurde. Dann wurden noch 0,15 cm³ 2-n. Schwefelsäure zugegeben und die Mischung 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anschliessend wurde im Vakuum vom Methanol befreit, mit etwas Wasser versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit kleinen Portionen Sodalösung ausgeschüttelt, bis sie keine sauren Anteile mehr aufnahmen. Im Äther verblieben 2 mg neutrales, harziges Material. Die Sodauszüge wurden angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 8,5 mg kristalliner Säure, die roh bei 230—262° korr. schmolz.

Die 8,5 mg roher Säure wurden mit der Lösung von 10 mg Kaliumhydroxyd in 1,5 cm³ Methanol 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von etwas Wasser wurde mit Kohlendioxyd neutralisiert und das Methanol im Vakuum entfernt. Dann wurde angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wurden 4 mg roher Säure erhalten, die nach Umkrystallisieren aus Äther bei 272—274° korr. unter Zersetzung schmolz. Die Mischprobe mit 3(β),17(β)-Dioxy-ätio-allo-choleensäure¹), die unter denselben Bedingungen gleich schmolz, gab keine Schmelzpunktsenkung.

Die ganze Säure, inklusive der Mutterlaugen, wurde hierauf 3 Minuten mit ätherischer Diazomethanlösung behandelt. Dann wurde neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft und zweimal aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Der Ester schmolz bei 238—242° korr. Die Mischprobe mit dem früher aus Substanz P, sowie durch Teilsynthese erhaltenen Methylester gab keine Schmelzpunktsenkung.

Pregnen-diol-(3,21)-on-(20)-diacetat (VI) und Pregnen-triol-on-triacetat (VII?) aus Pregnenolon-acetat (V).

0,6 g Pregnenolon-acetat (V) wurden in 30 cm³ reinstem, wasserfreiem Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,5 cm³ Essigsäureanhydrid und 2,4 g Bleitetra-acetat 24 Stunden auf 68—70° erwärmt. Das Oxydationsmittel wurde nicht aufgebraucht, denn bei der Aufarbeitung schied sich eine reichliche Menge Bleidioxyd ab. Es wurde genau wie beim Versuch mit Allo-pregnanolon-acetat getrennt. Die chromatographische Trennung gab: 200 mg unverändertes Ausgangsmaterial, 132 mg einer stark reduzierenden Substanz, die aus Äther-Pentan in hexagonalen Blättchen krystallisierte, die bei 164—165°

¹) Helv. 21, 1185 (1938); 22, 728 (1939).

korr. schmolzen, und schliesslich noch 12 mg einer höher schmelzenden Verbindung, die erst mit Benzol-Äther aus der Säule eluiert wurde.

Die bei 164° korr. schmelzenden Blättchen erwiesen sich nach Mischprobe identisch mit Pregnen-(5)-diol-(3,21)-on-(3)-diacetat (VI). Zur Analyse wurde eine Stunde bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

4,720 mg Subst. gaben 12,55 mg CO ₂ und 3,77 mg H ₂ O
C ₂₅ H ₃₆ O ₅ (416,54) Ber. C 72,18 H 8,71%
Gef. „ 72,51 „ 8,94%

Die höher schmelzende Substanz wurde zuerst aus Äther-Pentan, dann aus reinem Äther umkrystallisiert. Es wurden farblose Nadeln erhalten, die bei 182—185° korr. schmolzen und alkalische Silberdiammin-Lösung stark reduzierten. Es liegt voraussichtlich das Triacetat (VII) vor. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,545 mg Subst. gaben 8,81 mg CO ₂ und 2,665 mg H ₂ O
C ₂₇ H ₃₈ O ₇ (474,57) Ber. C 68,34 H 8,09%
Gef. „ 67,98 „ 8,41%

Desoxy-corticosteron-acetat (IX) aus Progesteron (VIII).

Es sei hier nur ein nach Beispiel 1 und 3 des Englischen Patentes 502474 ausgeführter Versuch beschrieben, der noch die besten Resultate gegeben hat.

1,5 g Progesteron wurden in 45 cm³ reinstem, wasserfreiem Eisessig gelöst und nach Zugabe von 3,24 g Bleitetra-acetat unter Feuchtigkeitsausschluss 7 Stunden auf 75—85° erwärmt. Am Anfang wurde umgeschwenkt, bis das Bleitetra-acetat in Lösung gegangen war. Die Lösung färbte sich nur leicht gelb, aber es fiel eine sehr geringe Menge Bleidioxid allmählich aus. Dann wurde im Vakuum die Hauptmenge des Eisessigs entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrmals mit Äther gründlich ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser und Soda gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 1,5 g eines hellgelben Syrups.

0,4 g dieses Syrups wurden im Molekularkolben bei 0,005 mm und 180—190° Badtemperatur destilliert, wobei fast die ganze Menge überging und nur 50 mg Rückstand verblieben. Es gelang auch nach wiederholtem Impfen bei tiefer Temperatur und unter Verwendung verschiedenster Lösungsmittel nicht, aus dem Destillat Desoxy-corticosteron-acetat zur Krystallisation zu bringen. Schliesslich wurde der Syrup in wenig Äther gelöst, mit Pentan bis zur beginnenden Trübung versetzt und mehrere Tage stehen gelassen. Es schieden sich dann etwas Krystalle ab, die sich als Progesteron erwiesen.

Die verbleibenden 1,1 g nicht destillierter Syrup wurden hierauf einer sorgfältigen chromatographischen Trennung über 33 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) unterworfen, da es auf diese Weise leicht gelingt, auch kleine Mengen von (IX) aus Gemischen zu isolieren. Es wurde jeweils mit 50 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen. Die eingedampften Eluate wurden einzeln mit etwas passendem Lösungsmittel zur Krystallisation gestellt und, falls diese eintrat, mit dem entsprechenden Lösungsmittel gewaschen. Die Schmelzpunktsangaben beziehen sich auf die einmal gewaschenen Rohkrystallisate.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Aussehen und evtl. Schmelzpunkt des Eindampfrückstandes
1.	20% Benzol 80% Pentan	—
2.	20% „ 80% „	Spur Öl
3.	20% „ 80% „	„ „
4.	30% „ 70% „	„ „
5.	40% „ 60% „	Kryst. 130—132°
6.	50% „ 50% „	„ 130—132°
7.	60% „ 40% „	„ 130—132°
8.	70% „ 30% „	„ 130—132°
9.	80% „ 20% „	„ 122—185° Nadeln u. Körn.
10.	90% „ 10% „	„ 90—171°
11.	100% „	„ 185—200°
12.	100% „	„ 138—185°
13.	100% „	„ 176—187°
14.	100% „	„ 130—160° feine Nadeln
15.	100% „	„ 142—177° „ „
16.	100% „	„ 152—185° „ „
17.	100% „	„ 125—145° Nadeln
18.	100% „	„ 153—158° Stäbchen
19.	100% „	„ 116—143° Nadeln
20.	100% „	„ 156—158° „ (grobe)
21.	99% „ 1% Äther	„ 156—160°
22.	98% „ 2% „	„ 158—160° Nadeln
23.	97% „ 3% „	„ 138—158°
24.	95% „ 5% „	„ 140—153° Drusen
25.	92% „ 8% „	„ 140—190° Blättchen
26.	90% „ 10% „	„ 140—170, dann 187—189°
27.	90% „ 10% „	„ Pulver 160—192°
28.	85% „ 15% „	„ 142—150°
29.	80% „ 20% „	„ 152—159° Nadeln
30.	70% „ 30% „	„ 152—157° „
31.	60% „ 40% „	Syrup
32.	50% „ 50% „	„
33.	40% „ 60% „	„
34.	30% „ 70% „	Kryst. 180—200°

Die weiteren Eluate mit reinem Äther und mit Aceton gaben keine Krystalle mehr.

Nach Durchführung der verschiedenen Mischproben wurde festgestellt, welche Produkte miteinander identisch waren. Diese wurden dann vereinigt und zusammen umkrystallisiert. Ebenso wurden die zugehörigen Mutterlaugen, aus welchen die Rohkrystalle erhalten worden waren, vereinigt, um möglichst alle Reste zu gewinnen.

So konnten die folgenden Krystallisate gewonnen werden:

Fraktion 5—8 lieferten 250 mg Progesteron, Smp. 130—132°, das alkalische Silber-diammin-Lösung nach kurzem Stehen nicht reduzierte.

Fraktion 9 gab ca. 3 mg Krystalle vom Smp. 142—149°, die nicht merkbar reduzierten.

Die Fraktionen 10—13 lieferten durch Umkrystallisieren 25 mg Krystalle, die bei 190—200° korr. schmolzen und die Silbersalzlösung nur sehr schwach reduzierten.

Die Fraktionen 14—16 gaben noch 15 mg Krystalle, die bei 188—198° korr. schmolzen und ebenfalls nicht auf einen scharfen Schmelzpunkt gebracht werden konnten. Sie reduzierten auch schwach.

Die Fraktionen 17—24 gaben durch Umkrystallisieren aus Äther 25 mg Desoxy-corticosteron-acetat (IX) vom Smp. 158—160° korr. (Mischprobe ebenso). In dieser Menge ist das Material aller Mutterlaugen inbegriffen, die durch nochmalige Chromatographierung über eine kleine Säule von neuem vorgereinigt werden mussten.

Die Fraktionen 25 und 26 gaben 10 mg Krystalle vom Smp. 180—181° korr., die alkalische Silber-diammin-Lösung stark reduzierten.

Fraktion 27 gab nur unscharf schmelzende Krystalle. 10 mg vom Smp. 160—192° wurden erhalten, die starkes Reduktionsvermögen besaßen.

Die Fraktionen 28—30 gaben trotz mehrmaligem Umkrystallisieren ebenfalls nur unscharf schmelzende Gemische. 15 mg vom Smp. 150—160° wurden schliesslich erhalten. Sie zeigten starkes Reduktionsvermögen und gaben bei der Mischprobe mit (IX) eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

Es entstehen also, wie erwartet, eine ganze Anzahl verschiedener Stoffe. Das gesuchte (IX) ist praktisch vollständig in den Fraktionen 17—24 enthalten, die auch weitgehend krystallisierten. Daher ist die wirklich in dem Gemisch vorhandene Menge von (IX) bestimmt nicht ein Vielfaches der tatsächlich isolierten 25 mg gewesen.

Die Mikroanalysen wurden im Laboratorium der *Gesellschaft für chemische Industrie*, Basel, von Hrn. Dr. H. Gysel ausgeführt.

Pharmaz. Anstalt der Universität Basel.