

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach 15 Minuten wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Petroläther etwa 5 mg kurze Prismen vom Smp. 184–198°. Das Produkt ist nicht weiter untersucht worden.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

56. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

59. Mitteilung¹⁾.

Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20) und Pregnen-(4)-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)

von *H. G. Fuchs* und *T. Reichstein*.

(9. II. 43.)

Von den sechs aus Nebennieren isolierten Steroiden, die das Leben nebennierenloser Ratten zu erhalten vermögen²⁾, zeigen insbesondere diejenigen Vertreter starke Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel („Gluconeogenesis“³⁾), die in 11-Stellung Sauerstoff enthalten, wobei es aber ziemlich gleichgültig zu sein scheint, ob dieser in Form einer Keto- oder Hydroxyl-Gruppe vorliegt⁴⁾.

Zur Prüfung der Frage, wieweit diese Wirkung spezifisch ist und ob sie auch bei Stoffen eintritt, die das Sauerstoffatom des Ringes C in 12-Stellung statt in 11-Stellung tragen, wurden die drei Stoffe (XVI), (XVII) und (XVIII) bereitet. Die Substanzen (XVI) und (XVII) unterscheiden sich von den natürlichen Hormonen 11-Dehydro-corti-

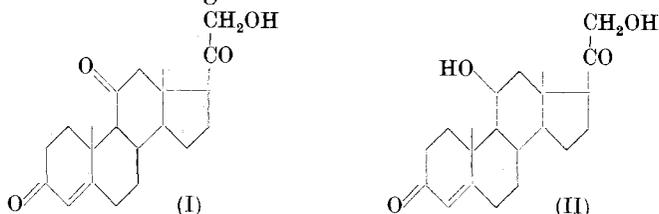
¹⁾ 58. Mitteilung, vgl. *C. W. Shoppee, D. A. Prins*, *Helv.* **26**, 201 (1943).

²⁾ Es sind dies nach unserer Nomenklatur: Corticosteron, 11-Dehydro-corticosteron, 11-Desoxy-corticosteron und die Substanzen Fa, M und S.

³⁾ *C. N. H. Long, B. Katzin, E. G. Fry*, *Endocrinology* **26**, 309 (1940); *D. J. Ingle*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **44**, 176 (1940); *B. B. Wells, E. C. Kendall*, *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* **15**, 565 (1940); *B. B. Wells*, *ibid.* **15**, 294 (1940); *H. Jensen, J. F. Grattan*, *Am. J. Physiol.* **128**, 270 (1940); *J. F. Grattan, H. Jensen*, *J. Biol. Chem.* **135**, 511 (1940).

⁴⁾ Die Substanzen Corticosteron, Fa und M sind beispielsweise im Anti-Insulin-Test nach *J. F. Grattan* und *H. Jensen*, *J. Biol. Chem.* **135**, 511 (1940) mit 0,5 mg pro Maus wirksam. Dehydro-corticosteron dürfte in diesem Test eine ähnliche Wirksamkeit entfalten, während das im Lebenserhaltungstest, sowie im *Everse-de Fremery*-Test viel wirksamere Desoxy-corticosteron-acetat im Anti-Insulin-Test mit 2 mg noch unwirksam ist.

costeron (I) und Corticosteron (II) nur durch die Lage des einen Sauerstoffatoms im Ring C.



Für die Teilsynthese der genannten Stoffe konnten früher ausgearbeitete Methoden¹⁾ benützt werden, die nur in wenigen Einzelheiten den Besonderheiten des neuen Materials anzupassen waren. Die Hauptschwierigkeit bestand in der Beschaffung des nötigen Ausgangsmaterials. Als solches diente die $3\alpha,12\beta$ -Diacetoxy-ätio-cholansäure (III)²⁾, die durch Acetylierung der nach *Hoehn* und *Mason*³⁾ bereiteten Ätio-desoxy-cholsäure⁴⁾ gewonnen wurde.

Durch Einwirkung von Thionylchlorid wurde diese Säure (III) in ihr Chlorid (IV) übergeführt, das bei der Umsetzung mit Diazomethan das 21-Diazo-pregnan-diol-($3\alpha,12\beta$)-on-(20)-diacetat (V) lieferte, das nicht gereinigt, sondern in rohem Zustande weiter verarbeitet wurde. Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge bei Zimmertemperatur lieferte daraus das freie Diazo-dioxy-keton (VI), während bei der Verseifung mit Kaliumcarbonat in Methanol bei Zimmertemperatur zur Hauptsache das 21-Diazo-pregnan-diol-($3\alpha,12\beta$)-on-(20)-monoacetat-(12) (VII) resultierte. Aber sogar unter diesen sehr milden Bedingungen entstand bereits eine kleine Menge (VI). Die relativ leichte Verseifbarkeit der 12β -Acetoxy-Gruppe in (V) ist bemerkenswert, da diese in Desoxy-cholsäure viel schwerer verseift wird. Die sterische Hinderung der 12-Stellung ist bei der Desoxy-cholsäure daher vor allem durch die lange Seitenkette bedingt⁵⁾. Auch diese beiden Diazoketone (VI) und (VII) wurden nicht fertig gereinigt, sondern im rohen Zustand weiter verarbeitet. Durch Erwärmen mit Eisessig wurden sie in Pregnan-triol-($3\alpha,12\beta,21$)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) und Pregnan-triol-($3\alpha,12\beta,21$)-on-(20)-diacetat-(12,21) (IX) übergeführt, die in analysenreinem Zustand isoliert wurden. Durch Acetylierung gaben (VIII) und (IX) dasselbe Triacetat (XX). Oxydation mit Chromsäure lieferte aus (IX) das Pregnan-diol-($12\beta,21$)-dion-(3,20)-diacetat (XII), während aus (VIII) mit überschüssiger Chromsäure das Triketo-monoacetat (X) erhalten wurde.

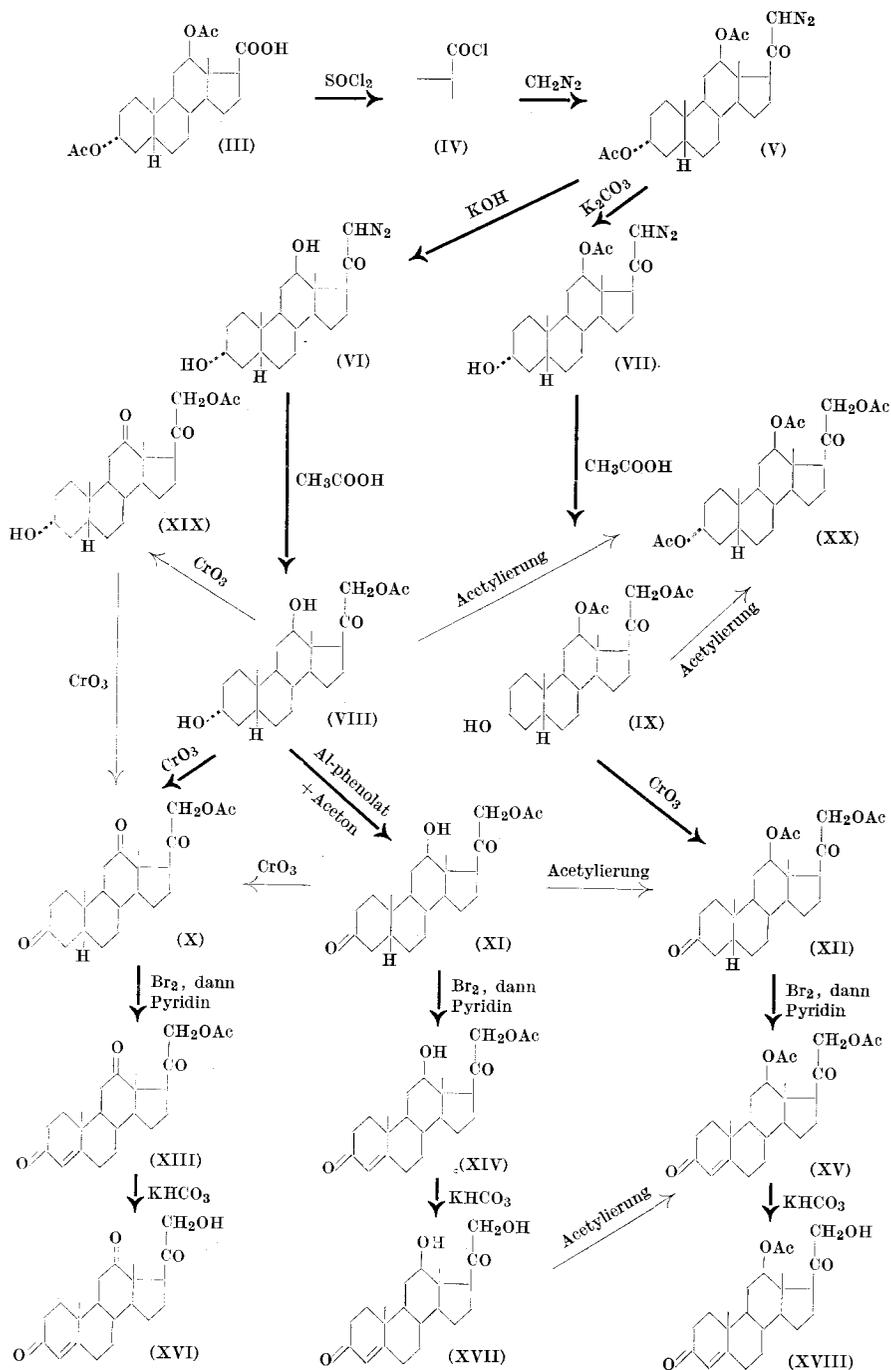
¹⁾ Vgl. besonders *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1164 (1937)*.

²⁾ *T. Reichstein, E. von Arx, Helv. 23, 747 (1940)*.

³⁾ *W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938)*.

⁴⁾ Wir danken hier besonders der *Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel*, die uns eine grössere Menge dieses wertvollen Materials zur Verfügung stellte, wodurch die Beendigung dieser Arbeit erst ermöglicht wurde.

⁵⁾ Vgl. *B. Koechlin, T. Reichstein, Helv. 25, 918 (1942)*.



Der zur präparativen Bereitung der drei Präparate ergiebigste Weg ist durch fette Pfeile angedeutet. Die mit dünnen Pfeilen bezeichneten Umsetzungen betreffen Nebenwege oder sind zur Sicherung der Konstitution durchgeführt worden.

Bei der Einwirkung von nur etwa 1 Äquivalent Chromsäure auf (VIII) entstand ein Gemisch, aus dem sich ein Stoff der vermutlichen Formel (XIX) isolieren liess, der bei erneuter Oxydation mit Chromsäure wieder das Triketon (X) lieferte. Zur Überführung von (VIII) in Pregnan-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) erwies sich die partielle Dehydrierung mit Aluminium-phenolat¹⁾ und Aceton als besonders geeignet²⁾. Die partielle Oxydation der 3-ständigen Hydroxylgruppe in Polyoxy-pregnan-Derivaten mit *Oppenauer's* Reagens³⁾ oder mit Aluminium-isopropylat und Cyclo-hexanon⁴⁾ ist früher von *Miescher* und *Wettstein*⁵⁾, von *Gallagher*⁶⁾ sowie von *Ehrenstein* und *Stevens*⁷⁾ beschrieben worden. Aluminium-phenolat gab aber bessere Ausbeuten. Das Keton (XI) war verschieden von dem mit Chromsäure bereiteten (XIX), lieferte aber wie dieses bei weiterer Oxydation mit Chromsäure das Triketon (X) und durch Acetylierung das Diacetat (XII), wodurch seine Konstitution gesichert ist. Aus den drei Ketonen (X), (XI) und (XII) konnten in üblicher Weise⁸⁾ durch Bromierung und anschliessendes Verkochen mit Pyridin die drei ungesättigten acetylierten Ketone (XIII), (XIV) und (XV) erhalten werden. Sie zeigten im U.V. die für α , β -ungesättigte Ketone charakteristische selektive Absorption mit Maxima bei etwa 240 m μ und $\log \epsilon = 4,12$ (in Alkohol)⁹⁾. Saure oder vorsichtige alkalische Verseifung der drei Acetate (XIII), (XIV) und (XV) lieferte das Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20) (XVI), das Pregnen-(4)-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20) (XVII) und das Pregnen-(4)-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(12) (XVIII).

Zur biologischen Prüfung wurden die drei in 21-Stellung acetylierten Stoffe (XIII), (XIV) und (XV) verwendet. Bisher liegen erst zwei vorläufige Ergebnisse vor. Zunächst wurden (XIV) und (XV) in relativ kleinen Dosen im *Everse-de Fremery-Test*¹⁰⁾ geprüft. Sie erwiesen sich dabei, wie aus folgendem Prüfungsprotokoll hervorgeht, mit 0,5 mg pro Tag und Ratte als unwirksam. Eine gleichzeitig durchgeführte Prüfung von Desoxy-corticosteron-acetat gab ein positives

¹⁾ *S. Kuvada, T. Joyama, J. Pharmac. Soc. Japan* **57**, 247 (1937); *C.* **1938**, II, 1612.

²⁾ Vgl. *H. Reich, T. Reichstein, Arch. int. Pharmacodyn.* **65**, 415 (1941).

³⁾ *R. Oppenauer, R.* **56**, 137 (1937).

⁴⁾ *H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg, A. Serini, B.* **71**, 1032 (1938).

⁵⁾ *K. Miescher, A. Wettstein, Helv.* **22**, 1262 (1939).

⁶⁾ *T. F. Gallagher, J. Biol. Chem.* **133**, Scientif. Proc. xxxvi (1940).

⁷⁾ *M. Ehrenstein, T. O. Stevens, J. Org. Chem.* **5**, 660 (1940).

⁸⁾ *A. Butenandt, J. Schmidt, B.* **67**, 1901 (1934); *A. Butenandt, A. Wolff, B.* **68**, 2091 (1935).

⁹⁾ Die Messungen wurden von Herrn P.-D. Dr. *H. Mohler*, Zürich, mit Substanzenmengen von 1—2 mg ausgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

¹⁰⁾ *J. W. R. Everse, P. de Fremery, Acta Brev. Neerl.* **2**, 152 (1932). Vgl. den Artikel von *R. W. Spanhoff* in *E. Abderhalden's „Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden“*, Abt. V, Teil 3B, S. 1382 (Berlin und Wien 1938).

Resultat mit 0,07 und einmal sogar noch mit 0,04 mg pro Tag und Ratte, unwirksam waren 0,02 mg.

Vergleich der Wirksamkeit von Desoxy-corticosteron-acetat, (XV) und (XIV) im *Everse-de Fremery*-Test.

Datum	Zahl der Ratten	Tägl. Dosis in mg	Präparat	Anzahl der positiv reagierenden Tiere	Ergebnis
30. III. 42	4	0,075	Desoxy-corticosteron-acetat	4	+
30. III. 42	5	0,04	„ „	3	+
17. IV. 42	4	0,04	„ „	2	±
17. IV. 42	6	0,02	„ „	2	—
17. IV. 42	4	0,5	(XV)	0	—*)
24. IV. 42	4	0,5	(XIV)	0	—*)

*) Eine fünfte Ratte starb am letzten Tage des Versuchs; das Tier zeigte sehr starke Insuffizienzerscheinungen.

Die Prüfung von (XIII) und (XV) konnte weiter noch mit etwas grösseren Mengen ausgeführt werden. Über das Resultat orientiert folgendes Prüfungsprotokoll¹⁾.

Weiterer Vergleich der Wirksamkeit von Desoxy-corticosteron-acetat, (XIII) und (XV) im *Everse-de Fremery*-Test.

Datum	Zahl der Ratten	Tägl. Dosis in mg	Präparat	Anzahl der positiv reagierenden Tiere	Ergebnis
22. VI. 42	5	0,075	Desoxy-corticosteron-acetat	5	+
22. VI. 42	5	0,040	„ „	2	—
10. VIII. 42	5	2,5*)	(XIII)	2	—
10. VIII. 42	7	3,0*)	(XV)	1	—
10. VIII. 42	6	0,040	Desoxy-corticosteron-acetat	3	±
10. VIII. 42	4	0,020	„ „	0	—

*) Zu 1 cm³ in Öl gelöst injiziert.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass diese Stoffe im *Everse-de Fremery*-Test zumindest schwächer wirksam sind als Corticosteron, von dem in diesem Prüfungsverfahren ungefähr 1 mg pro Tag und Ratte für ein positives Ergebnis nötig sind.

¹⁾ Die Prüfungen nach *Everse-de Fremery* wurden im Laboratorium der N. V. *Organon*, Oss (Holland) durchgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

Ferner wurde (XV) im Anti-Insulin-Test nach *Jensen* und *Grattan*¹⁾ geprüft und erwies sich, wie aus folgendem Prüfungsprotokoll hervorgeht, in Dosen bis zu 4 mg pro Maus als unwirksam²⁾.

Prüfung von (XV) im Anti-Insulin-Test.

Die Substanz wurde mit Hilfe von etwas Aceton in Sesamöl gelöst und das Aceton im Vakuum abgedampft.

Mäuse		Behandlung	Insulin		Temp.	Resultat			
Zahl	Gewicht		cm ³	g/kg		Zahl der		Summe	%
		krampfenden			toten				
19	15 g	Jede Stunde 0,05 cm ³ = total 0,2 cm ³ Sesamöl	0,1	1	32°	6	8	14	74
17	15 g	Jede Stunde 0,05 cm ³ = total 0,2 cm ³ Lösung enthaltend 2 mg (XV)	0,1	1	32°	4	6	10	59
10	17 g	Jede Stunde 0,1 cm ³ = total 0,4 cm ³ Sesamöl	0,1	1	32°	3	3	6	60
10	17 g	Jede Stunde 0,1 cm ³ = total 0,4 cm ³ Lösung enthaltend 4 mg (XV)	0,1	1	32°	2	5	7	70

Falls auch die Prüfung von (XIII) und XIV ein negatives Ergebnis liefert, so ist zu schliessen, dass sich das Sauerstoffatom in 11-Stellung in seinem Einfluss auf die Wirksamkeit bei diesem Test nicht durch ein solches in 12-Stellung ersetzen lässt.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert (Fehlergrenze $\pm 2^\circ$).

21-Diazo-pregnandiol-(3 α , 12 β)-on-(20)-diacetat (V).

5,05 g Diacetyl-ätio-desoxycholsäure (III) vom Smp. 202—204° wurden in 26,5 cm³ reinstem Thionylchlorid gelöst, 30 Minuten bei 0°, dann 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluss vollständig zur Trockne gedampft. Der krystalline Rückstand (IV) (roher Smp. 68—90°) wurde in 30 cm³ absolutem Benzol gelöst und in die aus 16 g Nitroso-methylharnstoff bereitete und durch nochmaliges Destillieren über festem Kaliumhydroxyd getrocknete Lösung von Diazomethan in etwa 250 cm³ absolutem Äther bei — 15° eingetragen. Die Mischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss (Kalilauge) zunächst 2 Stunden bei 0°, dann noch 22 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann

¹⁾ *H. Jensen, J. F. Grattan, Am. J. Physiol.* **128**, 270 (1940).

²⁾ Wir verdanken die Resultate der *Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel*, in deren Laboratorium diese Prüfung unter der Leitung von Hrn. Prof. *W. Schuler* ausgeführt wurde.

wurde zunächst auf dem Wasserbad stark eingeengt und zum Schluss im Vakuum ganz getrocknet. Der goldgelbe, ölige Rückstand wog 5,87 g und wurde direkt weiter verarbeitet.

21-Diazo-pregnandiol-(3 α , 12 β)-on-(20) (VI).

Das obige Rohprodukt wurde mit der Lösung von 3,37 g Kaliumhydroxyd (= 4,5 Mol) in 5 cm³ Wasser und 75 cm³ Methanol vermischt und 22 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit der Lösung von ca. 6 g Kaliumhydrogencarbonat in 120 cm³ Wasser versetzt, im Vakuum von Methanol befreit und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, zunächst bei 50° Badtemperatur und zum Schluss im Vakuum eingedampft. Das im Vakuum gut getrocknete Rohprodukt wog 4,39 g und wurde nicht weiter gereinigt.

Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII).

4,39 g rohes 21-Diazo-pregnan-diol-(3 α , 12 β)-on-(20) (VI) wurden in 25 cm³ reinstem Eisessig auf 100° erhitzt. Nach 55 Minuten waren etwa 240 cm³ Gas abgespalten (ber. 237 cm³) und die Reaktion beendet. Die hellbraune Lösung wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand (4,4 g) in 400 cm³ absolutem Benzol gelöst, über eine mit Benzol bereitete Säule von 110 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert und nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Mit Benzol und Äther wurde zunächst etwas öliges Material heruntergewaschen (370 mg). Die mit Äther-Chloroform erhaltenen Eluate krystallisierten aus Äther-Methanol (Methanolverbindung?) in Nadelchen, die einen doppelten Smp. 94—110° und nach Wiedererstarren 144—148,5° zeigten. Die Gesamtausbeute an krystallisiertem Monoacetat (VIII) betrug 2,46 g. Mit Chloroform-Essigester-Methanol wurden noch 360 mg amorphes Material erhalten, das auch noch Monoacetat (VIII) enthielt und zusammen mit den Mutterlaugen der Krystalle mit Chromsäure zu (X) oxydiert wurde (vgl. weiter unten). Eine Probe des reinen (VIII) wurde zur Analyse aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und gab wiederum Nadeln vom Smp. 149,5—150,5°. Die spezifische Drehung des im Hochvakuum bei 70° getrockneten Materials betrug: $[\alpha]_D^{18} = +139,7^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,816$ in Aceton).

8,261 mg zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,14^\circ \pm 0,03^\circ$

4,652 mg lufttrockene Subst. verloren im Hochvakuum bei 80° 0,190 mg

$C_{23}H_{36}O_5 \cdot H_2O$ Ber. H_2O 4,38 Gef. 4,08%

4,462 mg trockene Subst. gaben 11,555 mg CO_2 und 3,680 mg H_2O (*Sch.*)

$C_{23}H_{36}O_5$ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%
Gef. „ 70,63 „ 9,23%

Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-triacetat (XX) aus (VIII).

20 mg Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) vom Smp. 144—148° wurden in 0,1 cm³ Acetanhydrid und 0,2 cm³ absolutem Pyridin gelöst und 90 Minuten auf 90° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung und zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden verfilzte Nadeln erhalten, die bei 114—115° schmolzen und zur Analyse im Hochvakuum bei 95° getrocknet wurden.

3,145 mg Subst. gaben 7,865 mg CO₂ und 2,37 mg H₂O (Sch.)

C ₂₇ H ₄₀ O ₇ (476,59)	Ber. C 68,04	H 8,46%
	Gef. „ 68,24	„ 8,43%

21-Diazo-pregnantriol-(3 α , 12 β)-on-(20)-monoacetat-(12) (VII).

5,8 g rohes, aus 4,7 g Diacetyl-ätio-desoxycholsäure (III) gewonnenes 21-Diazo-pregnantriol-(3 α , 12 β)-on-(20)-diacetat (V) wurden mit der Lösung von 2,8 g Kaliumcarbonat und 0,7 g Kaliumhydrogencarbonat in 51 cm³ Wasser und 115 cm³ Methanol vermischt und 44 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum von Methanol befreit und mit viel Äther ausgeschüttelt, wobei flockige Verunreinigungen ungelöst blieben. Die ätherische Lösung wurde gut mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, bei 50° Badtemperatur auf ein kleines Volumen eingengt, dann im Vakuum und zuletzt im Hochvakuum völlig getrocknet. Der braune, amorphe Rückstand wog 4,57 g und bestand, wie der nachstehende Versuch zeigt, zur Hauptsache aus dem Monoacetat (VII), enthielt aber auch geringe Mengen (VI).

Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-diacetat-(12, 21) (IX).

Die obigen 4,57 g rohes (VII) wurden mit 22 cm³ reinstem, wasserfreiem Eisessig auf 105° erhitzt. Nach 30 Minuten waren etwa 240 cm³ Gas abgespalten (ber. 245 cm³) und die Reaktion beendet. Die hellbraune Lösung wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in 100 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 300 cm³ Petroläther verdünnt und durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 130 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Anschliessend wurde mit je 400 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft und zur Krystallisation gebracht.

Die Fraktionen 6—11 wurden zusammen aus Aceton-Äther umkrystallisiert und lieferten 2,05 g Krystalle vom Smp. 154—158°. Die zur Analyse umkrystallisierte Probe schmolz bei 156—158°. In einem analogen Vorversuch wurde eine tiefer schmelzende Modifikation desselben Stoffes (IX) erhalten. Die durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan (1:1) erhaltenen stäbchenförmigen Krystalle

zeigten einen doppelten Schmelzpunkt bei etwa 72—95° und nach Wiedererstarren bei 156—158°. Die höher schmelzende Form ist stabiler, da sich die tiefer schmelzende Modifikation allmählich in die höher schmelzende umwandelt. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{19} = +150,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,301$ in Aceton).

13,000 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +1,96^\circ \pm 0,03^\circ$

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand nach Waschen mit Äther
1	Benzol-Petroläther (1 : 4)	—
2	„ „ (1 : 1)	—
3—4	absolutes Benzol	Wenig Öl
5	Benzol-Äther (20 : 1)	Wenig Krystalle
6	„ „ (10 : 1)	Krystalle (Würfel) Smp. 151—157°
7	„ „ (5 : 1)	Viel Krystalle (Würfel) Smp. 152—157°
8	„ „ (3 : 1)	„ „ „ Smp. 152—157°
9	„ „ (1 : 1)	„ „ „ Smp. 152—157°
10	absoluter Äther	„ „ „ Smp. 152—157°
11	„ „	Wenig „ „ Smp. 152—157°
12—13	„ „	Spuren
14	Äther-Chloroform (1 : 1)	Amorph
15	„ „ (1 : 1)	„
16	Chloroform	„
17	„	Nadeln, Smp. 94—110° u. 143—147°
18—20	Essigester-Chloroform-Methanol (1 : 2 : 1)	Amorph

Zur Analyse wurde 15 Minuten im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,314 mg Subst. gaben 8,395 mg CO₂ und 2,650 mg H₂O (*Sch.*)

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,10 H 8,81%
 Gef. „ 69,13 „ 8,95%

Die Fraktion 16 lieferte beim Umkrystallisieren aus Äther-Methanol farblose Nadeln vom doppelten Smp. 94—110° und 144—148°, die sich nach Mischprobe als Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) erwiesen.

Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-triacetat (XX) aus (IX).

20 mg Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-diacetat-(12, 21) (IX) vom Smp. 156—158° wurden wie bei (XX) aus (VIII) beschrieben acetyliert und lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan farblose feine Nadeln vom Smp. 114—115°, die bei der Mischprobe mit dem analysenreinen Präparat (XX) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) aus (VIII).

a) Aus reinem (VIII).

63 mg reines Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) wurden in 1,61 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 32,2 mg Chromtrioxyd (= 2 Mol) in 1,61 cm³ Eisessig versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die hierauf mit Wasserstoffperoxyd, verdünnter Schwefelsäure und Äther vorgenommene Probe auf überschüssiges Chromation ergab eine deutliche Blaufärbung. Die Mischung wurde nun im Vakuum bei 30° eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser versetzt, in viel Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Benzol-Äther wurden Krystalle erhalten, deren Abscheidung durch Zusatz von Petroläther möglichst vervollständigt wurde. Die Ausbeute betrug 46 mg farblose Prismen, die bei 189—191° schmolzen und zur Analyse nochmals in gleicher Weise umkrystallisiert, mit Petroläther gewaschen und im Hochvakuum bei 95° getrocknet wurden. Der Schmelzpunkt war unverändert. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +153,0^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,6732 in Aceton).

6,816 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{17} = +1,03^\circ \pm 0,02^\circ$

4,010 mg Subst. gaben 10,470 mg CO₂ und 3,010 mg H₂O (E.T.H.)

C ₂₃ H ₃₂ O ₅ (388,49)	Ber. C 71,11	H 8,30%
	Gef. „ 71,25	„ 8,40%

b) Aus unreinem (VIII).

Die Mutterlaugen von (VIII) wurden zusammen mit unreinen Resten von (XIX) und (XI) ebenfalls mit überschüssigem Chromtrioxyd oxydiert (vgl. weiter unten), worauf sich durch Chromatographie noch erhebliche Mengen reines Triketon (X) isolieren liessen.

Pregnantriol-(3 α , 21)-dion-(12, 20)-monoacetat-(21) (XIX) und Nebenprodukte aus (VIII).

140 mg reines Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) wurden mit 3,2 cm³ einer 1-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 32 mg CrO₃) vermischt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeengt. Beim Stehen schieden sich kugelförmige Krystalldrusen ab, die unscharf bei 110 bis 140° schmolzen. Durch Umkrystallisieren aus Benzol-Äther wurden 6 mg einer Spitzenfraktion erhalten, die immer noch unscharf bei 145—148° schmolz und offenbar nicht ganz reines (XIX) darstellte. Die Mutterlauge (124 mg) wurde in 0,5 cm³ Benzol gelöst und nach

Zusatz von 3,5 cm³ Petroläther durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 3,55 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Anschliessend wurde mit je 4 cm³ Lösungsmittel nachgewaschen, jedes Filtrat für sich eingedampft und aus Benzol-Äther-Bentan umkrystallisiert.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Rückstand nach Umkrystallisieren
1	Benzol-Petroläther (1 : 8)	—
2	„ „ (1 : 4)	—
3	„ „ (1 : 1)	—
4	absolutes Benzol	—
5	„ „	Stäbchen, Smp. 189—192°
6—7	„ „	„ Smp. 189—191°
8	Benzol-Äther (400 : 1)	Smp. 182—192°, Sintern von 150° an
9	„ „ (80 : 1)	Smp. 182—192°
10	„ „ (8 : 1)	Smp. 170—183°
11	„ „ (4 : 1)	Nadeln, Smp. 178—188°
12	„ „ (1 : 1)	Nadeln und Körner, Smp. 178—193°
13	absoluter Äther	„ „ „ Smp. 136—177°
14	„ „	lange Nadeln, Smp. 145—147°
15	„ „	„ „ Smp. 145—147°
16	„ „	Nadeln, Smp. 150—154°
17	Äther-Chloroform (100 : 1)	„ Smp. 150—154°
18	„ „ (40 : 1)	„ Smp. 150—154°
19	„ „ (20 : 1)	„ Smp. 150—154°
20	„ „ (7 : 1)	„ Smp. 150—154°
21	„ „ (3 : 1)	„ Smp. 150—154°
22	„ „ (1 : 1)	„ Smp. 150—154°
23	Chloroform	„ Smp. 150—154°
24	„	} „ Smp. 130—180°
25	„	
26	Essigester-Methanol-Chloroform (1 : 1 : 2)	Spur Öl
27	Essigester-Methanol-Chloroform (1 : 1 : 2)	Nadeln aus Methanol-Wasser, Smp. 95—110° und 146—147,5°
28	Essigester-Methanol-Chloroform (1 : 1 : 2)	

Die Fraktionen 5—12 wurden zusammen aus Benzol-Äther umkrystallisiert und die Abscheidung durch Pentanzusatz möglichst vervollständigt. Dabei wurden 22 mg Pregnanol-(21)-trion-(3,12,20)-acetat (X) vom Smp. 185—190° erhalten, die bei der Mischprobe mit reinem (X) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Die Fraktionen 14—23 lieferten beim Umkrystallisieren aus Benzol-Äther 20 mg Pregnan-diol-(3 α ,21)-dion-(12,20)-monoacetat-

(21) (XIX) in Form langer, farbloser Nadeln vom Smp. 149—151°. Die Mutterlauge gab auf Zusatz von Pentan noch weitere, etwas tiefer schmelzende Krystalle. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluss eingewogen.

3,989 mg Subst. gaben 10,350 mg CO₂ und 3,15 mg H₂O (E.T.H.)

C ₂₃ H ₃₄ O ₅ (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. „ 70,81	„ 8,84%

Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 60°: $[\alpha]_D^{19} = +157,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,723$ in Aceton).

8,851 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +1,14^\circ \pm 0,02^\circ$

Der Stoff (XIX) gibt bei der Mischprobe mit dem fast gleich schmelzenden Ausgangsmaterial keine deutliche Schmelzpunktserniedrigung (Mischkrystalle?). Ausser durch die merklich höhere spez. Drehung unterscheidet er sich aber in der Löslichkeit und im Haftvermögen auf der Aluminiumoxydsäule sehr deutlich von diesem. Reines (VIII) löst sich, solange es nicht krystallisiert ist, sehr leicht in Äther und krystallisiert erst auf Zusatz einer Spur Methanol aus. Substanz (XIX) scheidet sich aus Äther leicht in Krystallen aus. In Gegenwart einer Spur Methanol ist (VIII) in Äther erheblich schwerer löslich als (XIX). (VIII) wird von Aluminiumoxyd viel stärker adsorbiert als (XIX).

Die Fraktionen 24 und 25 gaben nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Äther wenig lange Nadeln vom Smp. 187—190°, die nach Mischprobe und sonstigem Verhalten mit dem weiter unten beschriebenen Pregnandiol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) identisch waren.

Die Fraktion 27 lieferte durch Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser etwas unverändertes Ausgangsmaterial (VIII).

Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) aus (XIX).

7,5 mg Pregnandiol-(3 α , 21)-dion-(12, 20)-monoacetat-(21) (XIX) vom Smp. 145—150° wurden in 0,11 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 2,2 mg Chromtrioxyd in 0,11 cm³ Eisessig versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die hierauf vorgenommene Probe auf überschüssiges Chromtrioxyd ergab mit Wasserstoffperoxyd eine deutliche Blaufärbung. Dann wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Umkrystallisieren aus Benzol-Äther lieferte 5 mg stäbchenförmige Krystalle vom Smp. 186,5 bis 191,5°. Die Mischprobe mit dem analysenreinen Triketo-acetat (X) aus (VIII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Pregnandiol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI)
aus (VIII).

2,450 g Pregnantriol-(3 α , 12 β , 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) vom Smp. 146—150° wurden durch Abdampfen mit Benzol im Vakuum bei 50° gut getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluss mit 12,4 g frisch aus Benzol-Petroläther umkrystallisiertem Aluminiumphenolat¹⁾, 500 cm³ absolutem Benzol und 170 cm³ trockenem Aceton 20 Stunden unter Rückfluss auf dem siedenden Wasserbad gekocht. Nach dem Erkalten wurde im Vakuum eingedampft, in viel Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit konz. Seignettesalzlösung, verdünnter Salzsäure, Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Hierauf wurde zunächst das freie Phenol durch Erwärmen im Hochvakuum auf 95° möglichst entfernt. Der krystalline Rückstand, der noch etwas Phenol enthielt, wog 3 g. Er wurde in 120 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit der gleichen Menge Petroläther verdünnt und über eine mit Petroläther bereitete Säule von 72 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographiert.

Mit Benzol-Petroläther (1 : 1) und absolutem Benzol wurden ca. 0,6 g Öl eluiert, das nicht weiter untersucht wurde. Die durch Nachwaschen der Säule mit Benzol-Äther (100 : 1), (50 : 1), (25 : 1), (13 : 1) und (6 : 1) erhaltenen Filtrate gaben beim Eindampfen und Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan unscharf schmelzende Produkte. Die weiteren, mit Benzol-Äther (3 : 1), Äther und Äther-Chloroform (1 : 3) erhaltenen Eluate lieferten beim Eindampfen und Umkrystallisieren aus Benzol 1 g Pregnandiol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) als farblose Nadeln vom Smp. 189—192°. Die Mutterlauge wog 0,34 g. Mit Chloroform und Chloroform-Essigester-Methanol (2 : 1 : 1) wurden noch 1,070 g gelbe amorphe Gemische heruntergewaschen. Diese Anteile, sowie die 0,34 g Mutterlauge wurden mit überschüssiger Chromsäure in Eisessig zum Triketo-acetat (X) oxydiert (vgl. weiter unten).

¹⁾ *J. H. Gladstone, A. Tribe, Soc. 39, 9 (1881); A. N. Cook, Am. Soc. 28, 608 (1906).* Zur Herstellung des Aluminiumphenolats wurden in einem Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflusskühler 3 g trockene Aluminiumspäne mit 50 g Phenol, einer Spur Jod und 50 mg Quecksilber(II)-chlorid unter Feuchtigkeitsausschluss bis zum Einsetzen der Reaktion auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und hierauf die Heizung sofort abgestellt. Nach Abklingen der heftigen, wenn nötig durch Kühlung etwas gemässigten Reaktion wurden 100 cm³ absolutes Benzol zugefügt und die Mischung wieder erhitzt. Nach je 30 Minuten wurden noch viermal je 100 cm³ absolutes Benzol zugegeben und insgesamt 2½ Stunden erhitzt. Dann wurde heiss filtriert, das Filtrat auf 200 cm³ eingengt und langsam mit 200 cm³ Petroläther versetzt, wobei das Phenolat ausfiel. Nach dem Erkalten wurde unter möglichstem Feuchtigkeitsausschluss abgenutscht, mit Benzol-Petroläther (1 : 1) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 30 g.

Das reine Monoacetat (XI) wurde durch Umkrystallisieren aus Benzol in Nadeln oder Prismen gewonnen, die mit Äther und Petroläther gewaschen wurden. Es schmolz bei 190—192° und gab mit dem gleich hoch schmelzenden Triketoacetat (X) eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 60°: $[\alpha]_D^{14} = +146,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,046$ in Aceton).

10,395 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1,53^\circ \pm 0,03^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

5,204 mg Subst. gaben 13,530 mg CO₂ und 4,080 mg H₂O (*Sch.*)

C ₂₃ H ₃₄ O ₅ (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. „ 70,95	„ 8,77%

Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) aus (XI).

a) Aus reinem (XI).

40 mg Pregnan diol-(12 β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) vom Smp. 189—192° wurden in 0,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,6 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 12 mg CrO₃) versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die hierauf vorgenommene Probe auf überschüssiges Chromtrioxyd ergab eine deutliche Blaufärbung. Dann wurde im Vakuum bei 30° fast völlig eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Benzol-Äther wurden 30 mg Nadeln vom Smp. 188—191° erhalten. Das Produkt gab mit dem aus (VIII) hergestellten Triketoacetat (X) keine Schmelzpunktserniedrigung, während mit dem gleich hoch schmelzenden Ausgangsmaterial (XI) eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung beobachtet wurde.

b) Aus unreinen Resten.

Alle unreinen Anteile von (VIII), (XIX) und (XI) (zusammen 4,1 g) wurden analog oxydiert, wobei so viel Chromtrioxyd verwendet wurde, dass sich nach 5-stündigem Stehen bei 18° eben ein kleiner Überschuss nachweisen liess. Das rohe, neutrale Oxydationsprodukt (2,57 g) wurde chromatographisch über Aluminiumoxyd gereinigt. Aus den mit Benzol und Benzol-Äther (1 : 1) eluierbaren Anteilen wurden durch Umkrystallisieren aus Benzol-Äther 1 g reines Triketoacetat (X) vom Smp. 188—192° erhalten.

Pregnan diol-(12 β, 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XII) aus (IX).

1,95 g Pregnantriol-(3 α, 12 β, 21)-on-(20)-diacetat-(12, 21) (IX) wurden in 22,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 22,5 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 450 mg CrO₃) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die hierauf mit Wasserstoffperoxyd, verdünnter Schwefelsäure und Äther vorgenommene Probe auf Chrom-

trioxyd ergab einen deutlich wahrnehmbaren Überschuss. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur fast bis zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und stark eingengt. Durch Zusatz von Petroläther wurden 1,41 g farblose, lange Stäbchen vom Smp. 118—122,5° erhalten. Die Mutterlauge wog 0,5 g. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und ein Produkt vom Smp. 120—122° erhalten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +142,4^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,8709$ in Chloroform).

10,657 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,24^{\circ} \pm 0,04^{\circ}$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

4,844 mg Subst. gaben 12,365 mg CO₂ und 3,650 mg H₂O (Sch.)

C ₂₅ H ₃₆ O ₆ (432,54)	Ber. C 69,42	H 8,39%
	Gef. „ 69,66	„ 8,43%

Alle unreinen Anteile von (IX) (0,66 g) wurden analog oxydiert und das rohe Oxydationsprodukt (0,38 g) mit den 0,5 g Mutterlauge von (XII) vereinigt und chromatographisch über 25 g Aluminiumoxyd gereinigt. Aus den mit Benzol-Äther (10 : 1) eluierbaren Anteilen wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther noch 0,61 g reines (XII) vom Smp. 119—122° gewonnen.

Pregnandiol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XII) aus (XI).

10 mg reines Pregnandiol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) vom Smp. 190—192° wurden in 0,2 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,1 cm³ Acetanhydrid versetzt, 16 Stunden bei 20° stehen gelassen und hierauf noch 40 Minuten auf 90° erwärmt. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand in Äther gelöst, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und völlig eingedampft. Der Rückstand (10 mg) wurde in 0,3 cm³ Benzol gelöst, mit 0,7 cm³ Petroläther verdünnt und die Lösung über 330 mg Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Mit Benzol liess sich das gesuchte Produkt (XII) eluieren, das nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan bei 120—122° schmolz und mit dem oben beschriebenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Durch Nachwaschen mit Benzol-Äther (3 : 1) und mit absolutem Äther konnte in sehr geringer Menge eine weitere Substanz eluiert werden, die aus Äther-Pentan in Nadelchen vom Smp. 202—206° krystallisierte. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (XI) gab eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse reichte die Menge nicht aus.

Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (XIII) aus (X).

947 mg Pregnen-ol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) vom Smp. 188 bis 192° wurden in 9,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 0,2 cm³ einer aus 390 mg trockenem, redestilliertem Brom (= 1 Mol Br₂) und

5 cm³ Eisessig bereiteten Brom-Eisessiglösung versetzt. Nach einer Induktionsperiode von einigen Minuten trat plötzliche Entfärbung ein, worauf unter Kühlung und Umschwenken der Rest der Bromlösung langsam zulaufen gelassen wurde, die fast momentan entfärbt wurde. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, wobei sich durchsichtige Krystalle abschieden, die mit absolutem Äther und Äther-Petroläther (1 : 1) gewaschen wurden. Das Bromid schmolz bei 182—187,5° und wog 946 mg. Die Mutterlaugen gaben nach dem Eindampfen im Vakuum ca. 200 mg amorphes Material, das durch Erwärmen mit Zinkstaub und Natriumacetat in Eisessig zum Ausgangsmaterial (X) reduziert werden konnte.

Die krystallisierte Bromverbindung wurde mit 12 cm³ reinstem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (490 mg) wurde aus Aceton-Äther umkrystallisiert und lieferte 320 mg schwach gelbgefärbte Prismen vom Smp. 166—180°, die mit ähnlich schmelzenden Fraktionen (60 mg) aus einem Vorversuch vereinigt, in 6 cm³ Benzol gelöst, durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 11,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert und nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurden. Zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion 20 cm³ Lösungsmittel.

Die mit Benzol-Petroläther, sowie die ersten mit absolutem Benzol eluierbaren Fraktionen lieferten unscharf bei etwa 160—180° schmelzende Gemische.

Die weiteren mit absolutem Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile lieferten nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 117 mg Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3,12,20)-monoacetat (XIII) als farblose Prismen vom Smp. 182—184°. Die Mutterlauge gab noch 120 mg Krystalle vom Smp. 178—182°. Zur Analyse wurde das reine Material im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,800 mg Subst. gaben 12,585 mg CO₂ und 3,260 mg H₂O (*Sch.*)

C ₂₃ H ₃₀ O ₅ (386,47)	Ber. C 71,48	H 7,83%
	Gef. „ 71,55	„ 7,60%

Die Substanz zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum eine starke Bande mit einem Maximum bei 240 m μ und $\log \epsilon = 4,13$ (in absolutem Alkohol). Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +228,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8574$ in Aceton).

8,569 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1,96^\circ \pm 0,02^\circ$

Pregnene-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20) (XVI).

64 mg Pregnene-(4)-ol-(21)-trion-(3,12,20)-acetat (XIII) vom Smp. 182—184° wurden in 6,5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 74 mg Kaliumhydrogencarbonat in 2,2 cm³ Wasser versetzt und

23 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde noch etwas Wasser zugegeben und das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Das hierbei krystallin ausfallende Material wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Durch Ausschütteln der wässrigen Anteile mit Äther-Chloroform (5 : 1) liess sich noch eine geringe zusätzliche Menge erhalten. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Benzol-Äther gab 18 mg farblose, lange Nadeln, die bei 180—183° schmolzen. Die spez. Drehung des im Hochvakuum bei 70° getrockneten Materials betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +238,9^{\circ} \pm 3^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{22} = +298^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 1,050$ in Dioxan).

10,498 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{22} = +2,51^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{22} = +3,13^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$
 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +215,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{23} = +265,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 2,246$ in Aceton).

22,445 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{23} = +4,83^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{23} = +5,97^{\circ} \pm 0,04^{\circ}$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung 5 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,714 mg Subst. gaben 9,927 mg CO₂ und 2,748 mg H₂O (E.T.H.)

C ₂₁ H ₂₈ O ₄ (344,43)	Ber. C 73,22	H 8,20%
	Gef. „ 72,94	„ 8,28%

Aus der Mutterlauge liessen sich noch 22 mg Krystalle vom Smp. 178—182° gewinnen.

Pregnen-(4)-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21)
(XIV).

367 mg Pregnan-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) vom Smp. 189—192° wurden in 6 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit insgesamt 1,9 cm³ einer normalen Brom-Eisessiglösung (bereitet aus 100 mm³ Brom und 3,9 cm³ Eisessig) wie bei (XIII) beschrieben bromiert. Es wurde hierauf sofort im Vakuum bei 25° eingedampft und der Rückstand mit wenig absolutem Äther versetzt, wobei Krystallisation eintrat. Die mit etwas Äther und Äther-Petroläther gewaschenen Krystalle schmolzen bei 171—172° (Zers.) und wogen 297 mg. Die Mutterlaugen gaben beim Entbromen mit Zinkstaub wieder reines (XI). Das krystallisierte Bromid wurde gut getrocknet und mit 5 cm³ absolutem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluss verköcht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohkrystallisat wog 160 mg und lieferte nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 140 mg unscharf bei 174—185° schmelzende Krystalle. Sie wurden in 14 cm³ Benzol gelöst und über eine Säule von 4,2 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt. Mit reinem Benzol wurde nur wenig öliges Material heruntergewaschen. Die mit Benzol-Äther, absolutem Äther und Äther-Chloroform (bis 1 : 4) erhaltenen Eluate krystallisierten aus

Aceton-Äther in Nadeln, die nach dem Waschen mit Äther bei 182 bis 184° schmolzen und 80 mg wogen. Das Produkt gab bei der Mischprobe mit dem gleich hoch schmelzenden Ausgangsmaterial (XI) sowie mit Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) und Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (XIII) starke Schmelzpunktserniedrigungen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{21} = +203,7^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +251,6^0 \pm 2^0$ ($c = 1,274$ in Aceton).

12,733 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +2,60^0 \pm 0,02^0$; $\alpha_{5461}^{21} = +3,20^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,818 mg Subst. gaben 9,932 mg CO₂ und 2,867 mg H₂O (Sch.)

C ₂₃ H ₃₂ O ₅ (388,49)	Ber. C 71,10	H 8,30%
	Gef. „ 70,99	„ 8,40%

Die Substanz zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum eine starke Bande mit einem Maximum bei 244 m μ und $\log \epsilon = 4,12$ (in absolutem Alkohol).

Pregnen-(4)-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20) (XVII).

60 mg Pregnen-(4)-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XIV) vom Smp 182—185° wurden in 6 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 60 mg Kaliumhydrogencarbonat in 2 cm³ Wasser versetzt und 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde noch etwas mehr Wasser hinzugefügt und das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Das ausgefallene ölige Produkt wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mehrmals mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeeengt, wobei Krystallisation eintrat. Es wurden Bipyramiden vom Smp. 95—124° erhalten. Die Ausbeute betrug 46 mg. Zur Analyse wurde einmal aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Die Krystalle schmolzen weiter sehr unscharf bei 98—124° unter Bläschenbildung. Voraussichtlich handelt es sich um ein Hydrat. Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 70°: $[\alpha]_D^{21} = +186,1^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +221,1^0 \pm 2^0$ ($c = 1,144$ in Dioxan).

11,436 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +2,13^0 \pm 0,02^0$; $\alpha_{5461}^{21} = +2,53^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet, dann kurz im Vakuum bei 120° geschmolzen und unter Feuchtigkeitsausschluss eingewogen.

4,187 mg Subst. gaben 11,115 mg CO₂ und 3,230 mg H₂O (Sch.)

C ₂₁ H ₃₀ O ₄ (346,45)	Ber. C 72,80	H 8,73%
	Gef. „ 72,53	„ 8,64%

Pregnen-(4)-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XV)
aus (XII).

1,963 g Pregnen-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XII) vom Smp. 119—122° wurden in 14 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit

einer normalen Lösung von 738 mg Brom in Eisessig wie bei (XIII) beschrieben bromiert, worauf sofort im Vakuum bei 30° eingedampft wurde. Beim Zusatz von absolutem Äther krystallisierte der Rückstand. Das mit Äther und Äther-Benzin gewaschene Bromid schmolz bei 165—176° (Zers.) und wog 1,842 g. Die Mutterlaugen gaben beim Entbromen mit Zinkstaub wieder reines (XII). Das krystallisierte Bromid wurde mit 18 cm³ reinstem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der krystalline Rückstand wog 1,360 g und wurde einmal aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Die sehr unscharf bei 136—153° schmelzenden Krystalle wurden in 20 cm³ Benzol gelöst, die Lösung mit 80 cm³ Petroläther verdünnt, durch eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert und durch Nachwaschen mit je 100 cm³ Lösungsmittel nach der Durchlaufmethode chromatographisch in Fraktionen getrennt.

Aus den mit absolutem Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierbaren Anteilen wurden durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther-Hexan 0,65 g farblose, glänzende Bipyramiden vom Smp. 156—159° erhalten. Eine Probe wurde zur Analyse aus Benzol-Äther umkrystallisiert und gab Nadeln vom Smp. 158—159°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +197,7^{\circ} \pm 5^{\circ}$ ($c = 1,0674$ in Aceton).

10,669 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +2,11^{\circ} \pm 0,05^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

5,164 mg Subst. gaben 13,205 mg CO₂ und 3,670 mg H₂O (*Sch.*)

C ₂₅ H ₃₄ O ₆ (430,52)	Ber. C 69,74	H 7,96%
	Gef. „ 69,79	„ 7,95%

Die Substanz zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum eine starke Bande mit einem Maximum bei 244 m μ und $\log \epsilon = 4,15$ (in Alkohol). Aus der Mutterlauge liessen sich noch 55 mg etwas weniger reine Krystalle isolieren, die bei 155—159° schmolzen.

Pregnen-(4)-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XV)
aus (XVII).

16 mg freies Diol (XVII) vom Smp. 98—124° wurden mit 0,1 cm³ Acetanhydrid und 0,12 cm³ absolutem Pyridin 1 Stunde auf 95° erwärmt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Auf Zusatz von Pentan krystallisierten leicht gelbgefärbte Nadeln vom Smp. 152—158°, die zusammen mit der Mutterlauge in 5 cm³ Benzol-Petroläther (1 : 4) gelöst und durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 350 mg Aluminiumoxyd filtriert wurden. Mit je

5 cm³ Benzol, Benzol-Äther (1 : 1) und reinem Äther wurden die gesuchten Fraktionen erhalten. Sie wurden zusammen aus Äther-Pentan umkrystallisiert und lieferten 15 mg reines Diacetat (XV) vom Smp. 158—159°. Die Mischprobe mit dem aus (XII) hergestellten Analysenpräparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Pregnen-(4)-diol-(12 β , 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(12)
(XVIII).

70 mg Diacetat (XV) vom Smp. 157,5—161° wurden in 5,5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 120 mg Kaliumhydrogencarbonat in 3 cm³ Wasser versetzt und 17 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde etwas Wasser zugefügt, das Methanol im Vakuum entfernt und der amorphe Rückstand in Äther-Chloroform (9 : 1) aufgenommen. Die Äther-Chloroformlösung wurde mehrmals mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 44 mg und gab nach Umkrystallisieren aus Benzol-Äther und Aceton-Äther 30 mg farbloser Oktaeder, die bei 188—192° schmolzen. Die spez. Drehung der im Hochvakuum bei 70° getrockneten Probe betrug: $[\alpha]_D^{19} = +185,3^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{19} = +226,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,074$ in Aceton).

10,734 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +1,99^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{19} = +2,43^\circ \pm 0,03^\circ$

Zur Analyse wurde 5 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluss gewogen.

3,728 mg Subst. gaben 9,703 mg CO₂ und 2,754 mg H₂O (E.T.H.)

C ₂₃ H ₃₂ O ₅ (388,49)	Ber. C 71,11	H 8,30%
	Gef. „ 71,03	„ 8,27%

Die Mikroanalysen wurden teils bei Herrn Dr. A. Schoeller, Berlin (*Sch.*), teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung H. Gubser) (E.T.H.), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.