

Die Substanz zeigte im *Clauberg*-Test mindestens die halbe Wirksamkeit von Progesteron (vgl. theoretischer Teil).

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

74. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. 61. Mitteilung¹⁾.

11-Keto-progesteron

von *P. Hegner* und *T. Reichstein*.

(13. II. 43.)

11-Keto-progesteron (XII) ist von *Reichstein* und *Fuchs*²⁾ aus Corticosteron bereitet worden. Der Stoff enthält das für viele Nebennieren-Steroide charakteristische Sauerstoffatom in 11-Stellung, besitzt jedoch wahrscheinlich keine Progesteron-Wirkung³⁾. Vor kurzem ist nun eine Methode aufgefunden worden⁴⁾, die es gestattet, in gewissen Steroiden eine Ketogruppe in 11-Stellung einzuführen. Es wird hier die Teilsynthese des 11-Keto-progesterons (XII) nach dieser Methode beschrieben.

Als Ausgangsmaterial diente Pregnanol-(12 β)-dion-(3,20) (I)⁵⁾⁶⁾ 7), das durch Benzoylierung in das Benzoat (II) übergeführt wurde, das gut kristallisierte und bei Einhaltung geeigneter Bedingungen in guter Ausbeute erhältlich war. Bei der thermischen Zersetzung des Benzoats (II) wurde Benzoesäure abgespalten, und es entstand ein Stoff der Zusammensetzung C₂₁H₃₀O₂, der die Struktur (III) besitzen dürfte. Diese Formel wurde zwar nicht bewiesen, doch ist früher in ähnlichen Fällen gezeigt worden⁸⁾, dass bei der thermischen Zersetzung von 12-Benzoxy-Steroiden vorzugsweise Stoffe mit unverändertem Ringsystem und einer Doppelbindung in 11,12-Stellung entstehen.

¹⁾ 60. Mitteilung, vgl. *P. Hegner, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 715 (1943).

²⁾ *T. Reichstein, H. G. Fuchs*, *Helv.* **23**, 684 (1940).

³⁾ 11-Keto-progesteron wurde biologisch noch nicht geprüft, hingegen war 11-Oxyprogesteron²⁾ im *Clauberg*-Test mit 3 mg unwirksam und bei intrauteriner Verabreichung nach *McGinty* zumindest 10mal schwächer wirksam als Progesteron.

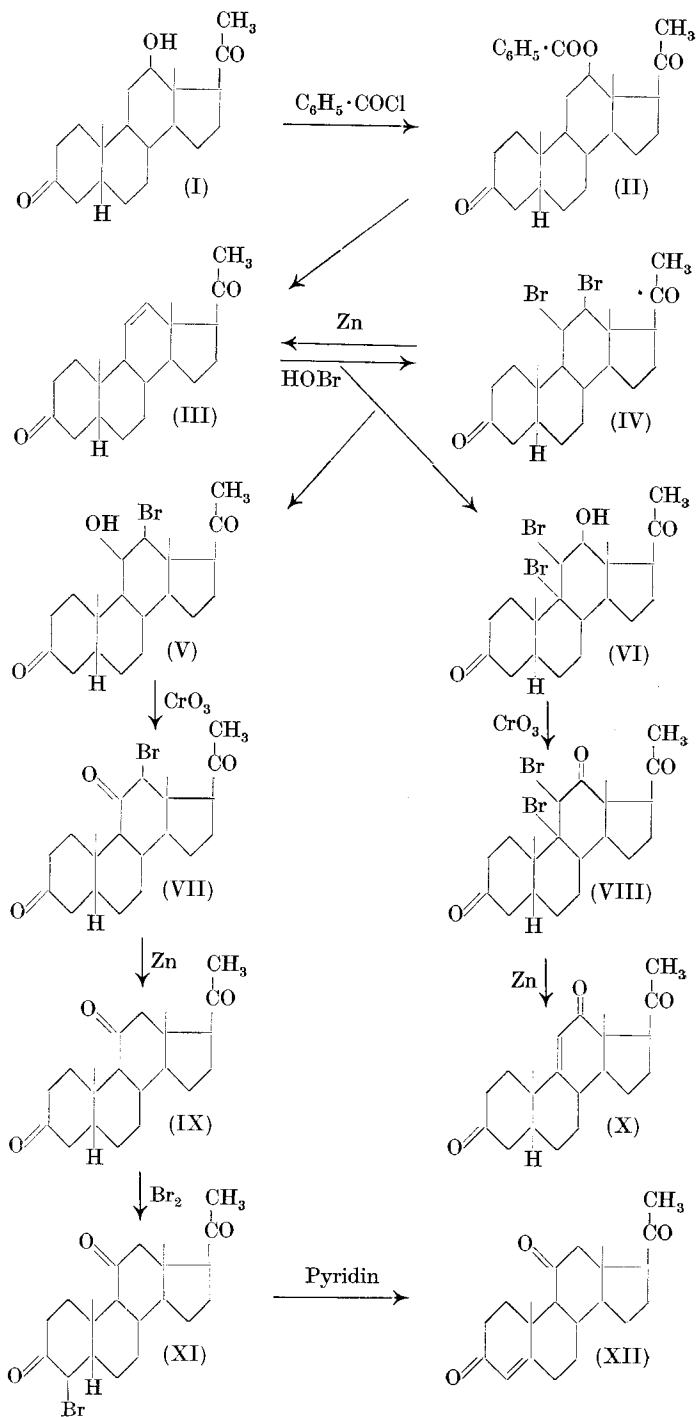
⁴⁾ *H. Reich, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 562 (1943).

⁵⁾ *M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller*, *A. P.* 2142170, *C.* **1939**, II, 170, beschrieben das Acetat.

⁶⁾ *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 351 (1941); vgl. auch *P. Hegner, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 715 (1943).

⁷⁾ Eine grössere Menge dieses Stoffes wurde von der „Ciba“, Basel, freundlichst zur Verfügung gestellt, was die Ausführung dieser Arbeit erst ermöglichte und wofür auch hier bestens gedankt sei.

⁸⁾ *A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 1444 (1942).



Bei der Behandlung von (III) mit unterbromiger Säure entstand zur Hauptsache 12-Brom-pregnanol-(11)-dion-(3,20) (V), das in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich ist und daher leicht in einheitlicher, krystallisierter Form abgeschieden werden konnte. Obgleich bei dieser Reaktion ausser Stellungsisomeren und anderen Nebenprodukten theoretisch vier Raumisomere der Formel (V) entstehen können, scheint die Bildung des einzig gefassten Isomeren stark begünstigt zu sein. Hingegen bilden sich bei dieser Reaktion als Nebenprodukte offenbar noch das Dibromid (IV) und das Oxydibromid (VI), die nicht in reinem Zustand isoliert wurden und auf die noch weiter unten eingegangen wird. Dehydrierung von (V) mit Chromsäure lieferte das ebenfalls krystallisierte 12-Brom-pregnantrion-(3,11,20) (VII), aus dem durch Entbromung mit Zinkstaub das Pregnan-trion-(3,11,20) (IX) resultierte. Die Bromierung dieses Stoffes mit 1 Mol Brom in Eisessig lieferte ein gut krystallisiertes Bromketon, dem in Analogie zu genauer untersuchten Fällen^{1) 2)} die Formel (XI) eines 4-Brom-pregnan-trions-(3,11,20) zugeschrieben wird. Verkochen dieses krystallisierten Bromketons (XI) mit Pyridin lieferte das 11-Keto-progesteron (XII), das sich nach Schmelzpunkt, Mischungprobe und Drehung mit dem aus Corticosteron erhaltenen Produkt als identisch erwies.

Die nicht krystallisiert erhaltenen Nebenprodukte von (V) dürften in Analogie zu anderen Fällen³⁾ vor allem die zwei Stoffe (IV) und (VI) enthalten. Dieses Gemisch, also die Mutterlauge von (V), wurde zunächst ebenfalls mit Chromsäure oxydiert und das Reaktionsgemisch, das nun (IV) und (VIII) sowie Reste von (VII) enthalten dürfte, mit Zinkstaub entbromt. Die chromatographische Trennung dieses bromfreien Gemisches lieferte (III) (aus (IV) entstanden), (IX), wenig (X) und einen weiteren nicht identifizierten Stoff. Die Formel von (X) wurde nicht bewiesen, der Stoff zeigte jedoch im U.V.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 239 $m\mu$ und $\log \epsilon = 4,0$ (in Alkohol⁴⁾), wie es für α, β -ungesättigte Ketone charakteristisch ist.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert.

Pregnanol-(12 β)-dion-(3,20)-benzoat (II).

4,19 g Pregnanol-(12 β)-dion-(3,20)-acetat⁵⁾ vom Smp. 132 bis 133⁰ wurden 2 Stunden mit der Lösung von 1,88 g Kaliumhydroxyd

¹⁾ A. Butenandt, J. Schmidt, B. **67**, 1901 (1934).

²⁾ A. Butenandt, A. Wolff, B. **68**, 2091 (1935).

³⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943).

⁴⁾ Die Messung wurde von Hrn. P.-D. Dr. H. Mohler, Zürich, ausgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

⁵⁾ M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller, A. P. 2142170, C. **1939**, II, 170.

in 5 cm³ Wasser und 10 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde das freie Alkali mit Kohlendioxyd abgestumpft, das Methanol im Vakuum entfernt und das Oxydiketon mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 3,66 g Rückstand, der durch Umkrystallisieren aus Aceton 3 g Pregnanol-(12 β)-dion-(3,20) (I)¹⁾ vom Smp. 182—184° lieferte.

2,4 g Pregnanol-(12 β)-dion-(3,20) (I) wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 30 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 2 cm³ absolutem Pyridin und 2 cm³ frisch im Vakuum destilliertem Benzoylchlorid versetzt und 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anschliessend wurde 1 Stunde auf 60° erwärmt und dann im Vakuum bei 60—70° möglichst vollständig getrocknet. Der Rückstand wurde mit 1 cm³ Pyridin und 5 cm³ Methanol versetzt und 1 Stunde auf 60° erwärmt. Nach erneutem Eindampfen im Vakuum wurde zur Zerstörung von Enoläther in 30 cm³ Eisessig gelöst, mit 10 cm³ Wasser versetzt und 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nun wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft. Beim Stehen krystallisierten 0,8 g Rhomboeder vom Smp. 165—167°. Die eingedampfte Mutterlauge (4 g) wurde über 120 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt.

Die ersten, mit Petroläther eluierbaren Fraktionen enthielten zur Hauptsache Benzoesäure-ester und eventl. andere nicht krystallisierte Stoffe. Die mit Benzol eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther noch 1,45 g Benzoat vom Smp. 165—167°. Die nicht krystallisierenden Anteile wurden nochmals mit wässriger Essigsäure verkocht und gaben nach chromatographischer Trennung noch 0,1 g reines Benzoat; Totalausbeute 2,35 g. Zur Analyse wurde aus Aceton umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die farblosen, rechteckig oder rhombisch begrenzten Platten schmolzen bei 166—167° und zeigten eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{14} = +92,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,123$ in Aceton).

21,220 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1,97^\circ \pm 0,02^\circ$.

3,728 mg Subst. gaben 10,512 mg CO₂ und 2,759 mg H₂O

C ₂₈ H ₃₆ O ₄ (436,57)	Ber. C 77,03	H 8,31%
	Gef. „ 76,95	„ 8,28%

Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III).

2,3 g Pregnanol-(12 β)-dion-(3,20)-benzoat (II) vom Smp. 165 bis 167° wurden in einem Claisen-Kolben mit Wurstanatz im Wasser-

¹⁾ C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. **24**, 351 (1941); vgl. auch P. Hegner, T. Reichstein, Helv. **26**, 715 (1943).

strahlvakuum (12 mm) 45 Minuten auf 308—310° (Metallbadtemperatur) erhitzt, während durch die sehr feine Kapillare Kohlendioxyd geleitet wurde. Die Abspaltung von Benzoesäure konnte dabei sehr deutlich verfolgt werden. Anschliessend wurden alle im Kolben verbleibenden Anteile bis auf einen nicht destillierbaren Rest im Hochvakuum bei 280—300° übergetrieben. Das glasige Destillat wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 1,98 g. Aus der alkalischen Schicht wurden 205 mg Benzoesäure gewonnen. Die 1,98 g Neutralteile gaben auf Zusatz von Äther und Petroläther 507 mg krystallisiertes Benzoat (II). Die Mutterlauge (1,48 g) wurde in 5 cm³ Benzol gelöst, mit 150 cm³ Petroläther versetzt und durch eine mit Petroläther bereitete Säule aus 45 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert und weiter nach der Durchlaufmethode aufgetrennt, wobei zum Durchwaschen für jede Fraktion 150 cm³ Lösungsmittel verwendet wurde. Fünf mit Benzol-Petroläther (1:4) erhaltene Fraktionen lieferten beim Umkrystallisieren aus wenig absolutem Äther 115 mg des neuen Produktes (III) als farblose Krystalle vom Smp. 131—133°. Aus den mit absolutem Benzol eluierbaren Anteilen wurden nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 970 mg reines Benzoat (II) zurückgewonnen, das zusammen mit den oben erwähnten 507 mg für eine neue Zersetzung verwendet wurde. Berücksichtigt man die total zurückgewonnene Menge von 1,475 g, so beträgt die Ausbeute an (III) 19,2% der Theorie. Nimmt man die Zersetzung bei höherer Temperatur vor, so wird viel weniger Ausgangsmaterial zurückerhalten ohne entsprechende Vergrösserung der Menge an Dehydroprodukt (III).

Zur Analyse wurde das Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) aus Aceton-Äther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Es schmolz bei 132—133°, gab in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung und zeigte die spez. Drehung $[\alpha]_D^{18} = +84,7^\circ \pm 3^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{18} = +104^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,43$ in Aceton).

14,217 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,21^\circ \pm 0,03^\circ$; $\alpha_{5461}^{18} = +1,49^\circ \pm 0,03^\circ$
 3,720 mg Subst. gaben 10,925 mg CO₂ und 3,167 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₂ (314,45) Ber. C 80,21 H 9,62%
 Gef. ,, 80,15 ,, 9,53%

12-Brom-pregnanol-(11)-dion-(3,20) (V) und Nebenprodukte.

650 mg Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) vom Smp. 131—133° wurden in 100 cm³ Aceton gelöst, mit 0,6 g N-Brom-acetamid und 40 cm³ Wasser versetzt und 15 Stunden bei 20° stehen gelassen.

Die anfangs farblose Lösung färbte sich nach einigen Stunden gelb, war aber nach 15 Stunden wieder farblos. Nach Zusatz von etwas Wasser wurde das Aceton im Vakuum entfernt, wobei sich die Hauptmenge des organischen Materials als harzige Masse an der Kolbenwand ansetzte. Das Wasser wurde abgegossen und das Harz noch zweimal mit wenig frischem Wasser gewaschen. Die abgegossenen Waschwässer wurden zweimal mit viel Äther ausgeschüttelt und das Harz für sich mit wenig absolutem Äther versetzt, wobei reichliche Mengen von Krystallen ungelöst blieben, die abgenutscht, gut mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet wurden. Es waren meist dreieckige, farblose Plättchen, die bei ca. 238—245° unter Zersetzung schmolzen. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit kalter Sodalösung und Wasser gewaschen, kurz über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingengt, worauf noch etwas der schwer löslichen Verbindung auskrystallisierte. Insgesamt wurden 420 mg reine Krystalle sowie 280 mg Mutterlaugen erhalten. Über die Verarbeitung der letzteren vgl. weiter unten.

Eine Probe der Krystalle wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,798 mg Subst. gaben 2,229 mg AgBr
 $C_{21}H_{31}O_3Br$ (411,38) Ber. Br 19,43 Gef. Br 19,77%

12-Brom-pregnan-trion-(3, 11, 20) (VII).

420 mg krystallisiertes 12-Brom-pregnanol-(11)-dion-(3,20) (V) vom Smp. 238—245° wurden in 25 cm³ möglichst alkoholfreiem Chloroform aufgeschwemmt, mit 10 cm³ reinstem Eisessig und hierauf mit 5 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 100 mg CrO₃) versetzt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde das Chloroform im Vakuum (bei 20° Badtemperatur) möglichst entfernt, der Rückstand mit 10 cm³ Eisessig und 2,5 cm³ 2-proz. Chromsäurelösung versetzt und wieder bei 20° stehen gelassen. Da nach 3 Stunden keine freie Chromsäure mehr nachweisbar war, wurden erneut 2,5 cm³ 2-proz. Lösung zugegeben und dies so oft wiederholt, bis sich nach 3-stündigem Stehen noch deutlich Chromsäure nachweisen liess, wofür insgesamt 21 cm³ der 2-proz.-Lösung (= 420 mg CrO₃) nötig waren. Dann wurde im Vakuum fast zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde bei 40° Badtemperatur auf ein kleines Volumen eingengt, worauf sich beim Stehen 240 mg farbloser Blättchen abschieden, die bei 176—184° schmolzen. Über die Aufarbeitung der Mutterlaugen vgl. weiter unten. Aus den Sodauszügen wurden 38 mg saure Anteile gewonnen, die verworfen wurden.

Pregnan-trion-(3, 11, 20) (IX).

240 mg krystallisiertes 12-Brom-pregnan-trion-(3,11,20) (VII) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst, mit 400 mg Zinkstaub versetzt und unter dauerndem Umschwenken 15 Minuten auf 80° erwärmt. Dann wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum stark eingedampft. Nach Zusatz von Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 216 mg und gab beim Umkrystallisieren aus Äther 188 mg zu Drusen vereinigte Nadeln vom Smp. 154—156°. Nochmaliges Umkrystallisieren änderte den Schmelzpunkt nicht. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{20} = +119,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,03$ in Aceton).

10,293 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +1,23^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

3,753 mg Subst. gaben 10,451 mg CO₂ und 3,109 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15%

Gef. „ 75,99 „ 9,27%

Nebenprodukte.

Die 280 mg Mutterlaugen von (V) wurden analog wie das reine (V) oxydiert und gaben 180 mg oxydiertes Gemisch. Dieses wurde zusammen mit den Mutterlaugen von (VII) entbromt, wobei 200 mg bromfreies Gemisch resultierte, das in 1 cm³ absolutem Benzol gelöst und nach Zusatz von 20 cm³ Petroläther durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 6 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert wurde. Die Säule wurde hierauf mit je 20 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand
1—3	Benzol-Petroläther (1:20)	—
4—12	„ „ (1:4)	Krystalle, Smp. 130—134°
13—18	„ „ (1:1)	„ Smp. 180—182°
19—22	absolutes Benzol	„ Smp. 153—154°
23—28	Benzol-Äther (1:1)	wenig Öl
29—30	absoluter Äther	Krystalle, Smp. 184—186°
31—32	Äther-Methanol (9:1)	„ Smp. 237—239° (Zers.)

Die Fraktionen 4—12 gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 25 mg Pregnen-(11)-dion-(3,20) (III) vom Smp. 130—133°.

Die Fraktionen 13—18 lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther 15 mg farblose Blättchen vom Smp. 180—182°. Sie zeigten nach gutem Trocknen im Hochvakuum eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{21} = +104,5^{\circ} \pm 4^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +123^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,5747$ in Aceton). 5,745 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,60^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{21} = +0,705^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Das von der Drehung regenerierte Material wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,492 mg Subst. gaben 9,71 mg CO₂ und 2,66 mg H₂O

C₂₁H₂₈O₃ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59%
 Gef. „ 75,88 „ 8,52%

Das U.V.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte eine Maximum bei 237 m μ und $\log \varepsilon = 3,81$ (berechnet auf ein Mol.-Gew. von 328,4). Möglicherweise handelt es sich um ein stark verunreinigtes (X).

Die Fraktionen 19—22 gaben beim Umkrystallisieren aus Äther 40 mg farblose Nadeln vom Smp. 153—155°, die sich nach Mischprobe als Pregnan-trion-(3, 11, 20) (IX) erwiesen. Zur Kontrolle wurde noch die spez. Drehung bestimmt und ein U.V.-Absorptionsspektrum aufgenommen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{23} = + 116^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,948 in Aceton).

9,478 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{23} = + 1,10^\circ \pm 0,02^\circ$.

Die alkoholische Lösung zeigte im Gebiet von 240 m μ bis herunter zu einem $\log \varepsilon = 2,5$ keine Messpunkte.

Die Fraktionen 29—30 lieferten beim Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther 2 mg farblose Körnchen, die bei 184—186° schmolzen. Die Mischprobe mit den bei 180—182° schmelzenden Krystallen aus den Fraktionen 13—18 schmolz bei 170—182°, gab also keine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Da die vorhandene Menge für eine Analyse nicht ausreichte, wurde ein U.V.-Absorptionsspektrum davon gemacht. Die alkoholische Lösung zeigte ein Maximum bei 239 m μ und $\log \varepsilon = 4,0$ (ber. auf ein Mol.-Gew. von 328,4). Es ist somit wahrscheinlich, dass Pregnen-(9)-trion-(3, 11, 20) (X) vorliegt.

Die Fraktionen 31—32 gaben aus Aceton-Petroläther 2 mg farblose Körnchen, die bei 237—239° schmolzen und nicht weiter untersucht wurden.

4-Brom-pregnan-trion-(3, 11, 20) (XI).

66 mg Pregnan-trion-(3, 11, 20) (IX) vom Smp. 154—156° wurden in 2 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit einem kleinen Tropfen 30-proz. Bromwasserstoff-Eisessiglösung und hierauf allmählich und unter Umschwenken mit der Lösung von 31,4 mg Brom in 1 cm³ Eisessig versetzt, das fast momentan aufgebraucht wurde. Nach eingetretener Entfärbung wurde im Vakuum bei 20° Badtemperatur zur Trockne gedampft, der Rückstand mit wenig Äther versetzt und im Vakuum nochmals gut getrocknet. Nach erneuter Aufnahme in absolutem Äther schieden sich bald zu Drusen vereinigte Nadeln ab, die nach dem Waschen mit Äther 51 mg wogen und bei 158—160° schmolzen. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (IX) gab eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

Die Mutterlaugen wurden mit Zinkstaub und Eisessig entbromt, wobei krystallisiertes Triketon (IX) zurückerhalten wurde. Dieses wurde zusammen mit frischem Material einer erneuten Bromierung unterworfen. Durch Wiederholung dieses Verfahrens liess sich das Triketon fast vollständig in krystallisiertes Bromid überführen.

11-Keto-progesteron (XII).

127 mg 4-Brom-pregnan-trion-(3,11,20) (XI) wurden mit 2 cm³ absolutem Pyridin 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (52 mg) wurde im Molekularkolben im Hochvakuum bei 170° Badtemperatur destilliert. Das Destillat (29 mg) krystallisierte aus Äther. Da die erhaltenen Körnchen jedoch sehr unscharf bei 135—155° schmolzen, wurde die ganze Menge (29 mg) über eine kleine Säule von 1 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Die ersten mit Benzol-Petroläther (1:4) eluierbaren Anteile gaben zu tief und unscharf schmelzende Krystalle. Die weiteren mit Benzol-Petroläther, sowie mit absolutem Benzol eluierbaren Anteile gaben beim Umkrystallisieren aus Äther 5 mg farblose Stäbchen vom Smp. 173—175°. Das aus Corticosteron bereitete Präparat von 11-Keto-progesteron¹⁾ zeigte unter gleichen Bedingungen denselben Schmelzpunkt. Die Mischprobe gab keine Erniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +243,5^{\circ} \pm 6^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{18} = +283^{\circ} \pm 6^{\circ}$ ($c = 0,382$ in Aceton).

3,815 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{18} = +0,93^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{18} = +1,08^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Für das aus Corticosteron erhaltene Produkt fanden Reichstein und Fuchs¹⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +238,5^{\circ} \pm 8^{\circ}$ (Aceton).

Zur Analyse wurde das für die Polarisation benützte Material regeneriert und im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

2,812 mg Subst. gaben 7,858 mg CO₂ und 2,102 mg H₂O

C₂₁H₂₈O₃ (328,43) Ber. C 76,79 H 8,59%

Gef. „ 76,26 „ 8,36%

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. **23**, 684 (1940).