

## Zusammenfassung.

Die *Hammett*'sche Säurefunktion  $H_0$  wurde für das System Phosphorsäure/Wasser innerhalb eines Konzentrationsbereiches von 0–85% (Gewichtsprozent) Phosphorsäure bestimmt.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 202. Progesteron- und Desoxycorticosteron-Derivate aus Periplogenin.

### Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

83. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **A. Lardon.**

(16. VI. 49.)

Der Abbau digitaloider Lactone zu Ketolen vom Typus der Corticosteroide ist bereits an mehreren Beispielen beschrieben worden<sup>2)a)3)c)4)</sup> und gelingt oft mit guten Ausbeuten. Der Abbau von Periplogenin-acetat (V) zum Monoacetat XIV nach dieser Methode ist von *Speiser* und *Reichstein*<sup>c)</sup> durchgeführt worden. Jetzt wurde auch freies Periplogenin (IV) zum freien Tetraoxyketon XI abgebaut. XI und XIV konnten weiter durch die im folgenden beschriebenen Reaktionen in Progesteron (XXVIII), Desoxycorticosteron-acetat (XXXII), sowie einige Derivate dieser Stoffe übergeführt werden.

Bei der Acetylierung mit überschüssigem Acetanhydrid in Pyridin lieferte XI erwartungsgemäss dasselbe Diacetat XIII wie XIV, hingegen liess sich durch partielle Acetylierung auch leicht das 21-Monoacetat XII gewinnen. Dieses gab nach Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  und kurzem Kochen mit Eisessig das 14-Oxy-14-iso-11-desoxy-corticosteron-acetat VI, das sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Farbreaktion mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  als identisch erwies mit einem Präparat, das von *Meyer* und *Reichstein*<sup>a)</sup> in schlechter Ausbeute aus Digitoxigenin bereitet und dem unter Vorbehalt diese Formel VI zuerteilt worden war. Der Beweis konnte jetzt erbracht werden. Durch milde Verseifung, Abbau mit  $\text{HJO}_4$  und Methylierung der erhaltenen Säure wurde der Methylester I erhalten, der sich mit einem von *Meyer* und *Reichstein*<sup>a)</sup> auf eindeutigem Weg bereiteten

<sup>1)</sup> 82. Mitt. vgl. *J. Salamon*, Helv. **32**, 1306 (1949).

<sup>2)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 1520.

<sup>3)</sup> *K. Meyer* und *T. Reichstein*, Helv. **30**, 1976 (1947).

<sup>4)</sup> *A. Buzas* und *T. Reichstein*, Helv. **31**, 84 (1948).

Präparat als identisch erwies. Der Stoff VI ist isomer mit Corticosteron-acetat und da er in der hier beschriebenen Weise relativ leicht zugänglich ist, konnte er im *Everse-de-Fremery-Test*<sup>1)</sup> biologisch geprüft werden. Er erwies sich dabei jedoch bis zu einer Dosierung von 2 mg pro Tag und Ratte an 7 Tieren als unwirksam. Desoxycorticosteron-acetat gab gleichzeitig mit 0,1 mg pro Tag und Ratte ein positives Resultat an 6 Tieren<sup>2)</sup>.

Durch Kochen von XI mit 1-proz. methanolischer HCl wurde neben unverändertem Ausgangsmaterial ein amorphes, ungesättigtes Produkt erhalten, dessen Diacetat auch nach Chromatographie bisher nicht krystallisierte. Nach den folgenden Reaktionen dürfte ihm Formel XIX zukommen. Es wurde mit PtO<sub>2</sub> in Eisessig hydriert, das Rohprodukt mit CrO<sub>3</sub> reoxydiert, das amorphe, gesättigte Diacetat XXV mit KHCO<sub>3</sub> in wässrigem Methanol partiell verseift und das rohe Monoacetat XXVI mit HJO<sub>4</sub> oxydiert. Die dabei entstehende Säure gab einen krystallisierten Methylester, dessen Analyse mit Formel XXX übereinstimmte. Zum Konstitutionsbeweis wurde alkalisch verseift, mit Diazomethan methyliert, der so erhaltene krystallisierte Methylester XXIX mit CrO<sub>3</sub> dehydriert und das rohe Dehydrierungsprodukt kurz mit Eisessig gekocht. Das dabei entstandene Produkt erwies sich mit dem bekannten Methylester XXXI<sup>4)</sup> als identisch.

Ein ähnlicher Abbau liess sich mit dem Mono-anhydroperilogenin-acetat (X)<sup>c</sup> durchführen. Behandlung dieses Stoffes mit 1 Mol Br<sub>2</sub> lieferte in schlechter Ausbeute ein krystallisiertes Dibromid, dem, wie gleich gezeigt wird, Formel XVIII zukommen muss. Nach Ozonisierung, Behandlung mit Zinkstaub und partieller Hydrolyse mit KHCO<sub>3</sub> in wässrigem Methanol wurde das krystallisierte, ungesättigte Monoacetat XXI erhalten. Für den Strukturbeweis wurde dieser Stoff mit HJO<sub>4</sub> behandelt und die entstehende Säure mit Diazomethan methyliert. Der erhaltene Methylester wurde mit PtO<sub>2</sub> hydriert, wobei Ester XXX erhalten wurde. Damit sind die Formeln von X und XVIII bewiesen.

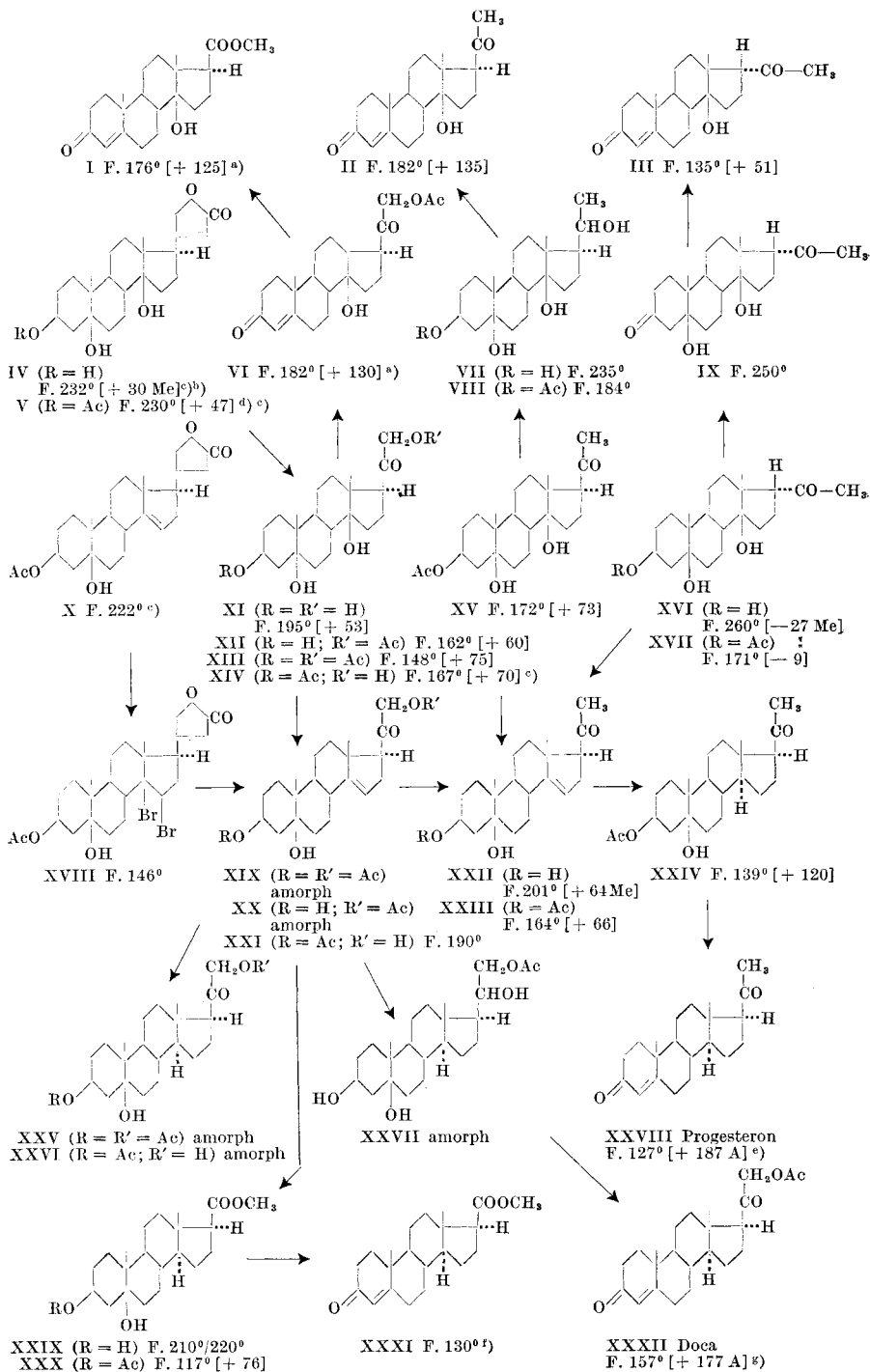
Partielle Acetylierung des rohen, aus XI bereiteten ungesättigten Ketols gab das amorphe Monoacetat XX, das durch Hydrierung ins ebenfalls amorphe Monoacetat XXVII übergeführt wurde. Dieser Stoff gab nach Dehydrierung mit CrO<sub>3</sub> und kurzem Kochen mit Eisessig krystallisiertes Desoxycorticosteron-acetat XXXII<sup>5)</sup>.

In den Monoacetaten XIV und XXI liess sich die Ketolseitenkette zur Methylketongruppe nach dem von *Reichstein* und *Fuchs*<sup>3)</sup> angegebenen Verfahren über die Tosylate und Jodide ohne Isolierung

<sup>1)</sup> *J. W. R. Everse* und *P. de Fremery*, Acta Brev. Neerl. Physiol. **2**, 152 (1932).

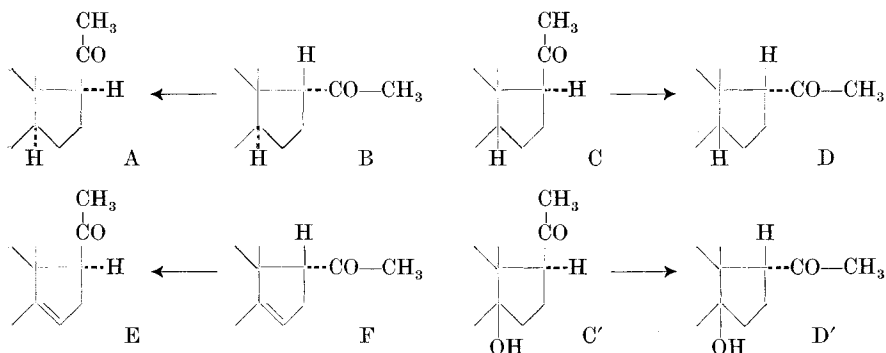
<sup>2)</sup> Die Prüfung wurde in den Laboratorien der *N. V. Organon*, Oss (Holland), ausgeführt. 7 Tiere erhielten während 4 Tagen täglich 2 mg in Öl gelöst injiziert, Resultat negativ.

<sup>3)</sup> *T. Reichstein* und *H. G. Fuchs*, Helv. **23**, 684 (1940).



der Zwischenstufen in guter Ausbeute reduzieren, wodurch die kristallisierten Methylketone XV und XXIII zugänglich wurden. Entsprechend der „normalen“ Konfiguration an C-17 besitzen sie positive Drehung. Dementsprechend gab XXIII bei der Hydrierung mit  $\text{PtO}_2$  in Eisessig nach Reoxydation mit  $\text{CrO}_3$  das kristallisierte gesättigte Keton XXIV mit normaler Konfiguration an C-14, denn nach Verseifung, Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  und kurzem Kochen mit Eisessig wurde das bekannte Progesteron XXVIII<sup>e)</sup> erhalten.

Die im folgenden beobachteten Isomerisierungen der 20-Ketone an C-17 werden durch die folgende Regel beherrscht: Bei den an C-14 normalen Steroiden (Typus A und B) ist die normale  $17\beta$ -Konfiguration der Seitenkette (Typus A) begünstigt (energieärmer). Beim Kochen mit Alkalien oder Säuren bilden sich nur wenig 17-Iso-derivate (Typus B) und letztere lassen sich leicht wieder in die normalen Formen umlagern<sup>1-3)</sup>e).



Analog verhalten sich 20-Ketone mit 14,15-ständiger Doppelbindung (Typus E und F)<sup>4)</sup>. Gerade umgekehrt liegen die Verhältnisse bei den 14-Iso-steroiden (Typus C und D); hier ist die 17-Isoform (Typus D)

Ac =  $\text{CH}_3\text{CO}$ —. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung in folgenden Lösungsmitteln an: A = Äthanol; Me = Methanol; An = Aceton; ohne Angabe = Chloroform.

a) K. Meyer und T. Reichstein, *Helv.* **30**, 1508 (1947).

b) A. Stoll und J. Renz, *Helv.* **22**, 1193 (1939); frühere Literatur daselbst.

c) P. Speiser und T. Reichstein, *Helv.* **30**, 2143 (1947).

d) A. Katz und T. Reichstein, *Pharm. acta Helv.* **19**, 231 (1944).

e) A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé und H. Paul, *B.* **72**, 1112 (1939).

f) M. Steiger und T. Reichstein, *Helv.* **20**, 1040 (1937).

g) M. Steiger und T. Reichstein, *Helv.* **20**, 1164 (1937).

h) A. Butenandt und L. Mamoli, *B.* **68**, 1847 (1935).

i) A. Butenandt und G. Fleischer, *B.* **70**, 96 (1937).

3) Auch die entsprechenden 21-Oxyderivate verhalten sich analog, vgl. C. W. Shoppee und T. Reichstein, *Helv.* **23**, 925 (1940).

4) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser und E. Angliker, *Helv.* **30**, 395 (1947) (vgl. auch *Helv.* **30**, 385 (1947)), erhielten aus  $3\beta$ -Acetoxy-14-oxy-14-iso-17-iso-allo-pregnanon-(20) durch Erhitzen mit  $\text{POCl}_3$  und Pyridin das  $3\beta$ -Acetoxy-allopregnen-(14)-on-(20).

mit 17 $\alpha$ -ständiger Seitenkette stabiler (energieärmer)<sup>1)</sup>. Dies war bisher nur bei den Ketosäuren (Typus C' und D') genauer untersucht<sup>2) c)</sup>), gilt aber, wie aus folgendem hervorgeht, auch für die Methylketone (C und D)<sup>4)</sup>.

Beim Erwärmen von XV mit Alkali trat neben Verseifung daher Isomerisierung an C-17 ein, sodass das 17-Iso-ke-ton XVI erhalten wurde, das durch ein krystallisiertes Acetat XVII charakterisiert wurde. Entsprechend der 17-Isokonfiguration ist die spez. Drehung von XVII gegenüber XV um etwa 80° nach der negativen Seite verschoben. Dehydrierung von XVI mit CrO<sub>3</sub> gab ein krystallisiertes Diketon IX, das bei kurzem Kochen das 14-Oxy-14-iso-17-iso-progesteron (III) lieferte. Zum Vergleich wurde auch der entsprechende Stoff II mit normaler Stellung in C-17 bereitet. Um bei der Verseifung eine Isomerisierung zu verhindern, wurde XV zunächst zu VIII hydriert, dann zum freien, krystallisierten Tetrol VII verseift, dieses mit CrO<sub>3</sub> dehydriert und das rohe Dehydrierungsprodukt kurz mit Eisessig verkocht. Das so erhaltene 14-Oxy-14-iso-progesteron (II) zeigte erwartungsgemäss eine um etwa 80° höhere Drehung als III. Im *Corner-Allen-Test* (am kastrierten weiblichen Kaninchen, nach Vorbehandlung mit Oestron) zeigte es bis zu einer Gesamtdosis von 5 mg keine dem Progesteron ähnliche Wirkung<sup>5)</sup>.

Schliesslich wurde noch die partielle Wasserabspaltung bei XV mit methanolischer Salzsäure untersucht. Es entstand ein Gemisch von XVI und XXII; unverändertes Ausgangsmaterial XV wurde nicht beobachtet. Es ist daher wahrscheinlich, dass XV unter der Wirkung der Säure zunächst rasch zu XVII umgelagert und weiter zu XVI verseift wird und dass dieses dann teilweise anhydriert wird, worauf wieder Isomerisierung an C-17 eintritt, da bei den 14,15-ungesättigten Steroiden wieder die an C-17 normalen Formen die beständigeren sind. Eine zur letzten Stufe ganz analoge Reaktion, nämlich die Entstehung von 3 $\beta$ -Acetoxy-allopregnen-(14)-on-(20) aus 3 $\beta$ -Acetoxy-14-oxy-14-iso-17-iso-allopregnanon-(20) durch Erhitzen mit POCl<sub>3</sub> in Pyridin ist, wie weiter vorne in der Fussnote bereits erwähnt, von *Plattner, Ruzicka* und Mitarbeitern<sup>6)</sup> kürzlich beschrieben

1) *K. Meyer*, Helv. **30**, 2024 (1947); *J. Press* und *T. Reichstein*, Helv. **30**, 2127 (1947).

2) *K. Meyer* und *T. Reichstein*, Helv. **30**, 1976 (1947); frühere Literatur daselbst sowie bei c).

3) *A. Buzas* und *T. Reichstein*, Helv. **31**, 84 (1948).

4) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser* und *E. Angliker*, Helv. **30**, 385 (1947), beschrieben auch das 3 $\beta$ -Acetoxy-14-oxy-14-iso-allopregnanon-(20) (Typus C mit HO-Gruppe an C-14), doch sind keine Umlagerungsversuche beschrieben, der Stoff dürfte leicht in Typus D übergehen.

5) Die Prüfung wurde in den Laboratorien der *Ciba AG.*, Basel, unter Leitung von Herrn Prof. *R. Meier* ausgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

6) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser* und *E. Angliker*, Helv. **30**, 395 (1947); vgl. auch Helv. **30**, 385 (1947).

worden. Ob gleichzeitig ein Teil von XV auch direkt zu XXIII anhydriert und dieses anschliessend zu XXII verseift wird, lässt sich aus den bisherigen Ergebnissen nicht feststellen. Das aus XXII bereitete Acetat XXIII erwies sich als identisch mit dem aus XXI gewonnenen Material.

Ich danke Herrn Prof. T. Reichstein für sein Interesse an dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . Substanzproben zur Drehung und Analyse wurden im Hochvakuum bei der angegebenen Temperatur getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther (oder Chloroform), Waschen mit verd. HCl (bei  $\text{CrO}_3$ -Oxydationen mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), Sodalösung und Wasser, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen. „Schweinchen“ bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde.

#### 3 $\beta$ , 5, 14, 21-Tetraoxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (XI).

1,6 g Periplogenin (IV) vom Smp. 228—232° wurden in 80 cm<sup>3</sup> neutralem Essigester gelöst und bei  $-80^\circ$  während 20 Minuten mit trockenem, ozonhaltigem Sauerstoff (ca. 100 cm<sup>3</sup>/Minute mit ca. 4,5% O<sub>3</sub>) behandelt. Die blauviolette Lösung wurde 20 Minuten bei  $-80^\circ$  stehengelassen, wobei die Farbe etwas heller wurde. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 6 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst und unter Zusatz von kleinen Portionen Zinkstaub ca. 1 Stunde bei 20° geschüttelt (bis ein Tropfen der Lösung auf feuchtem Kaliumjodidstärkepapier keine Blaufärbung mehr zeigte). Übliche Aufarbeitung in Chloroform gab 1,65 g Glyoxylester (Rohprodukt). Sie wurden in 80 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 1,6 g  $\text{KHCO}_3$  in 30 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt und 4mal mit Chloroform-Alkohol (9:1) ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und getrockneten Lösungen hinterliessen beim Eindampfen 1,21 g Rohprodukt. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther oder Chloroform-Äther gab 930 mg farblose, grobe Körner, Smp. 195—205°,  $[\alpha]_D^{18} = +53,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,105$  in Chloroform).

11,083 mg Subst. zu 1,00293 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +0,59^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet, im Schweinchen eingewogen. Kein Gewichtsverlust.

3,923 mg Subst. gaben 9,846 mg CO<sub>2</sub> und 3,235 mg H<sub>2</sub>O (ETH.)

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (366,48) Ber. C 68,82 H 9,35% Gef. C 68,49 H 9,23%

Diese Substanz ist in Aceton schwer, in Äther fast unlöslich, leichter löslich in Chloroform. Sie reduziert alkalische Silberdiamminlösung bei 20° rasch und stark.

#### 21-Acetoxy-3 $\beta$ , 5, 14-trioxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (XII).

930 mg Tetraoxyketon XI vom Smp. 195—205° wurden im Hochvakuum bei 60° getrocknet, in 5 cm<sup>3</sup> abs. Dioxan gelöst, mit 0,6 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,45 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und 16 Stunden bei 0° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab aus Aceton-Äther 750 mg farblose Körner, Smp. 162—166°,  $[\alpha]_D^{19} = +60,0^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,249$  in Chloroform).

12,607 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,75^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet, im Schweinchen eingewogen. 3,748 mg gaben 0,020 mg Gewichtsverlust.

3,728 mg Subst. gaben 9,192 mg CO<sub>2</sub> und 2,992 mg H<sub>2</sub>O (ETH.)

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> (408,52) Ber. C 67,62 H 8,88% Gef. C 67,28 H 8,98%

3  $\beta$ , 21-Diacetoxy-5, 14-dioxy-14-iso-pregnanon-(20) (XIII).

Die 280 mg Mutterlauge vom Monoacetat XII wurden zur vollständigen Acetylierung mit 2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 1,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 18 Stunden bei 18° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und chromatographische Reinigung des Rohproduktes an 12 g alkalifreiem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gab aus Äther-Petroläther 160 mg dicke Nadeln, Smp. 148–151°,  $[\alpha]_D^{18} = +75,1^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $c = 2,102$  in Chloroform).

21,222 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +1,58^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Gewichtsverlust 0,054 mg.

4,627 mg Subst. gaben 11,296 mg CO<sub>2</sub> und 3,549 mg H<sub>2</sub>O (O.A.B.)

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub> (422,30) Ber. C 66,64 H 8,44% Gef. C 66,62 H 8,52%

## 14-Oxy-14-iso-11-desoxy-corticosteron-acetat (VI).

505 mg Monoacetat XII vom Smp. 162–166° wurden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 5 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Es wurden noch 1,5 cm<sup>3</sup> derselben Lösung zugegeben. Nach 5 Stunden war noch Chromsäure nachweisbar. Die übliche Aufarbeitung gab 580 mg Rohprodukt. Dieses wurde mit 3 cm<sup>3</sup> Eisessig 40 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Eisessigs im Vakuum wurde der Rückstand über 8 g alkalifreies Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Die mit Benzol eluierten Fraktionen gaben aus Aceton-Äther 370 mg farblose Plättchen, Smp. 180–182°,  $[\alpha]_D^{15} = +123,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,381$  in Chloroform).

13,946 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +1,71^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet; 3,974 mg Substanz gaben 0,040 mg Gewichtsverlust.

3,367 mg Subst. gaben 8,84 mg CO<sub>2</sub> und 2,51 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (388,48) Ber. C 71,11 H 8,30% Gef. C 71,64 H 8,34%

Die Substanz löste sich in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> orangebraun mit grüner Fluoreszenz. Sie reduzierte in Methanol eine alkalische Silberdiamminlösung. Die Ergebnisse der biologischen Prüfungen sind im theoretischen Teil erwähnt. Die Mischprobe mit dem von Meyer und Reichstein<sup>a)</sup> aus Digitoxigenin bereiteten Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

## 3-Keto-14-oxy-14-iso-ätiocolen-(4)-säure-methylester (I) aus VI.

40 mg Acetat VI vom Smp. 180–182° wurden in 3 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 40 mg KHCO<sub>3</sub> in 1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Abdampfen des Methanols im Vakuum wurde mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 35 mg Rohprodukt.

Zur Oxydation wurde in 1 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, 50 mg Perjodsäure, in 0,4 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, zugegeben und 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Abdampfen des Dioxans im Vakuum wurde der Rückstand mit 2 cm<sup>3</sup> Wasser aufgenommen und 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt, diese Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Aceton-Äther wurden Krystalle vom Smp. 235–245° erhalten. Die Krystalle und die Mutterlauge wurden zusammen mit Diazomethan methyliert. Der Rückstand wurde über 200 mg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Die mit Benzol eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther 13 mg Nadeln vom Smp. 169–172°. Die Mischprobe mit dem von Meyer und Reichstein<sup>a)</sup> beschriebenen 3-Keto-14-oxy-14-iso-ätiocolen-(4)-säure-methylester (I) gab keine Depression.

3  $\beta$ , 21-Diacetoxy-5-oxy-pregnen-(14)-on-(20) (XIX).

160 mg Tetrol XI vom Smp. 195—205° wurden in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 0,3 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure versetzt und  $\frac{1}{2}$  Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurden 3 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben und noch 5 Minuten auf 100° erhitzt. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 156 mg rohes Neutralprodukt, das zur Acetylierung mit 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,8 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 16 Stunden bei 18° und 1 Stunde bei 50—60° gehalten wurde. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt über 5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert.

Mit Benzol und Benzol-Äther-Gemischen wurden 8 Fraktionen eluiert (total 101 mg XIX), die alle ungesättigt waren (Tetranitromethan-Probe positiv). Sie konnten weder aus Äther-Petroläther noch aus Methanol zur Krystallisation gebracht werden.

Die mit Äther und Äther-Chloroform eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther acetyliertes Ausgangsmaterial XIII vom Smp. 149—151°.

3  $\beta$ , 21-Diacetoxy-5-oxy-pregnanon-(20) (XXV).

Die obigen ungesättigten Fraktionen, insgesamt 101 mg XIX, wurden in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 24 mg PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O hydriert. Nach 2 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet. Sie betrug 20,4 cm<sup>3</sup> (für den Katalysator ber. 4,4 cm<sup>3</sup>, für eine Doppelbindung 5,6 cm<sup>3</sup>). Dann wurde das Platin abfiltriert und mit Äther gewaschen. Übliche Aufarbeitung mit Äther gab 99 mg rohes Neutralprodukt. Es wurde in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 1,5 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt und 18 Stunden stehengelassen. Dann wurden noch 0,3 cm<sup>3</sup> derselben Lösung zugegeben und nach 3 Stunden wie üblich aufgearbeitet. Der rohe gelbe Rückstand wurde in 2 cm<sup>3</sup> Methanol und 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und 16 Stunden stehengelassen. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt (85 mg) über 2,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert.

Alle Fraktionen bis zu Benzol mit 10% Äther waren amorph und konnten nicht zur Krystallisation gebracht werden. Ausbeute 74 mg XXV, farbloses Glas. Die nächste Fraktion (Benzol mit 35% Äther) gab Spuren Krystalle vom Smp. 225—247°.

3  $\beta$ -Acetoxy-5, 21-dioxy-pregnanon-(20) (XXVI).

115 mg amorphes, chromatographisch gereinigtes Diacetat XXV (aus zwei Versuchen) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 120 mg KHCO<sub>3</sub> in 2,5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft. Es blieben 104 mg farbloser Rückstand XXVI, der nicht krystallisierte.

3  $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-ätiocolansäure-methylester (XXX) aus XXVI.

104 mg Monoacetat XXVI wurden in 3 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit der Lösung von 130 mg Perjodsäure in 1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Abdampfen des Dioxans im Vakuum wurde der Rückstand mit wenig Wasser verdünnt und 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Methylierung des Rückstandes mit ätherischem Diazomethan wurden 108 mg Rohprodukt erhalten, die über eine Säule von 3 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert wurden.

Die mit Benzol-Petroläther (1:1), Benzol und Benzol-Äther (4:1) eluierten Anteile (zusammen 80 mg) gaben aus Methanol bei -10° und dann aus Äther-Petroläther 36 mg farblose, lange Nadeln, Smp. 117—120°,  $[\alpha]_D^{16} = +76,0^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,526$  in Chloroform).

5,309 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,40^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° im Schiffchen getrocknet, dann kurz bei 120° geschmolzen. (O. A. B.)

2,903 mg Subst. gaben 7,520 mg CO<sub>2</sub> und 2,390 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> (392,52) Ber. C 70,41 H 9,19% Gef. C 70,69 H 9,21%



3  $\beta$ , 5-Dioxy-ätiocholansäure-methylester (XXIX).

21 mg Acetat XXX vom Smp. 117—120° wurden mit 30 mg Kalilauge in 1 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Nach Verdünnung mit Wasser wurde das Methanol im Vakuum abgedampft und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Lösung hinterliess nach dem Eindampfen 19 mg Rohprodukt, das mit ätherischer Diazomethanolösung methyliert wurde. Aus Aceton-Äther wurden Nadeln erhalten, die nach Umwandlung in Prismen bei 210°, definitiv bei 221—222° schmolzen.

## 3-Keto-ätiocholen-(4)-säure-methylester (XXXI).

16 mg Ester XXIX (Rohprodukt) wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,25 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 15 mg Rohprodukt, die in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig ½ Stunde gekocht wurden (Badtemp. 140°). Nach Abdampfen des Eisessigs im Vakuum wurde der Rückstand über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Die mit Petroläther-Benzol und Benzol eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther 5 mg Körnchen vom Smp. 129—131°. Der Mischschmelzpunkt mit dem gleich hoch schmelzenden 3-Keto-ätiocholen-(4)-säure-methylester (XXXI)<sup>1</sup> gab keine Depression.

Die 54 mg Mutterlauge des Acetats XXX wurden in gleicher Weise wie die Krystalle mit 100 mg Kalilauge in Methanol verseift, mit Diazomethan methyliert, dann mit 0,5 cm<sup>3</sup> Chromsäurelösung oxydiert und schliesslich ½ Stunde in Eisessig gekocht. Das Rohprodukt wurde mit der Mutterlauge der ersten Versuche über 1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Es wurden noch 14 mg 3-Keto-ätiocholen-(4)-säure-methylester vom Smp. 129—131° erhalten.

## Anhydro-periplogeninacetat-dibromid (XVIII).

860 mg Anhydro-periplogenin-acetat vom Smp. 220—223° wurden in 5 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und bei 0° langsam mit der Lösung von 0,2 cm<sup>3</sup> Brom in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt, wobei langsam Entfärbung eintrat. Nach Eindampfen im Vakuum wurde noch 2mal mit wenig Benzol zur Trockne eingedampft. Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther gab 240 mg farblose, kleine Plättchen vom Smp. 146—148°. Eine Probe zersetzte sich bei mehrwöchigem Liegen unter Schwarzfärbung.

3  $\beta$ -Acetoxy-5, 21-dioxy-pregnen-(14)-on-(20) (XXI).

210 mg Dibromid XVIII vom Smp. 146—148° wurden in 30 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und bei –80° während 10 Minuten trockener ozonhaltiger Sauerstoff (ca. 100 cm<sup>3</sup>/Minute mit ca. 4,5% Ozon) eingeleitet. Nach 20 Minuten Stehen bei –80° war die Lösung noch blau. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 3 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst und unter Zusatz von kleinen Portionen Zinkstaub während ca. 1 Stunde bei 18° geschüttelt (bis ein Tropfen der Lösung auf feuchtem Kaliumjodidstärkepapier keine Blaufärbung mehr zeigte). Nach Abdampfen im Vakuum wurde der Sirup in Chloroform aufgenommen, filtriert und die Lösung mit Wasser, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 125 mg Rohprodukt. Sie wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 120 mg KHCO<sub>3</sub> in 5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chloroform-Äther wurden aus Aceton-Äther, dann aus Methanol 85 mg farblose Nadeln vom Smp. 190—195° erhalten. Sie reduzierten in Methanol eine alkalische Silberdiamminlösung und gaben eine positive Tetranitromethan-Probe. Auch durch Acetylierung einer Probe dieser Krystalle mit Pyridin und Acetanhydrid konnte kein krystallisierendes Diacetat XIX erhalten werden.

3  $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-ätiocholansäure-methylester (XXX) aus XXI.

35 mg Monoacetat XXI vom Smp. 190—195° wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit der Lösung von 50 mg Perjodsäure in 0,5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 4 Stunden bei 18° stehengelassen. Nach Abdampfen des Dioxans im Vakuum wurde der Rückstand mit wenig Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden

mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und in üblicher Weise mit Diazomethan methyliert. Es wurden 31 mg roher Ester erhalten, die über 1 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert wurden. Jede Fraktion wurde in wenig Methanol gelöst und 2 Tage bei  $-15^\circ$  stehengelassen, aber keine konnte zur Krystallisation gebracht werden. Sie wurden wieder vereinigt und mit 15 mg  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  in 1  $\text{cm}^3$  Eisessig hydriert. Nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden waren 5,5  $\text{cm}^3$  Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung war beendet. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt über 1 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert. Die mit Benzol-Petroläther-Gemischen und reinem Benzol eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther Nadeln vom Smp. 116–119°, die bei der Mischprobe mit dem oben beschriebenen Analysenpräparat des Esters XXX keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Mit Äther-Benzol-Gemischen wurde noch ein wenig Substanz eluiert, die aus Äther-Petroläther einige Krystalle vom Smp. 155–158° gab.

#### 21-Acetoxy-3 $\beta$ , 5-dioxy-pregnen-(14)-on-(20) (XX).

153 mg Triol (Rohprodukt aus XI durch partielle Wasserabspaltung mit HCl erhalten) wurden im Hochvakuum bei  $60^\circ$  getrocknet, in 1  $\text{cm}^3$  Dioxan gelöst, mit 0,1  $\text{cm}^3$  Pyridin und 0,08  $\text{cm}^3$  Acetanhydrid versetzt und 16 Stunden bei  $18^\circ$  stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt über 5 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert. Die mit Benzol und Benzol-Äther-Gemischen bis 50% Äthergehalt eluierten Fraktionen gaben alle eine positive (gelbe) Tetranitromethan-Probe. Sie wogen 102 mg und waren amorph. Mit Äther wurde noch ein wenig Diacetat XIII eluiert.

#### 21-Acetoxy-3 $\beta$ , 5, 20-trioxy-pregnan (XXVII).

Die obigen 102 mg Monoacetat XX, chromatographisch gereinigt, aber amorph und ungesättigt, wurden mit 20 mg  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  in Eisessig hydriert. Nach 1  $\frac{1}{2}$  Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet. Sie betrug 12,7  $\text{cm}^3$ . Filtration und Eindampfen im Vakuum gaben 104 mg hydriertes Produkt, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

#### Desoxycorticosteron-acetat (XXXII) aus XXVII.

104 mg Acetat XXVII (obiges amorphes Hydrierungsprodukt) wurden in 2  $\text{cm}^3$  Eisessig gelöst, mit 2  $\text{cm}^3$  2-proz.  $\text{CrO}_3$ -Eisessig-Lösung versetzt und 16 Stunden bei  $18^\circ$  stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 95 mg Rohrückstand, der in 2  $\text{cm}^3$  Eisessig  $\frac{1}{2}$  Stunde gekocht wurde (Badtemp.  $140^\circ$ ). Dann wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und das Rohprodukt über 1 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Fraktionen gaben aus Aceton-Äther 39 mg farblose, kleine Nadeln, Smp. 155–158°;  $[\alpha]_D^{20} = +187,2^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,833$  in abs. Alkohol).

8,414 mg Subst. zu 1,0094  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = +1,56^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit dem Desoxycorticosteron-acetat vom Smp. 154–157° gab keine Depression.

#### 3 $\beta$ -Acetoxy-5, 14-dioxy-14-iso-pregnanon-(20) (XV).

185 mg Monoacetat XIV vom Smp. 167–174° wurden mit 230 mg Tosylchlorid im Hochvakuum  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $40^\circ$  getrocknet. Es wurde in 1,5  $\text{cm}^3$  eines Gemisches von 10 Vol.% abs. Pyridin und 90 Vol.% trockenem und alkoholfreiem Chloroform gelöst und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde mit Äther verdünnt und die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 283 mg Rohprodukt, die mit der Lösung von 400 mg Natriumjodid in 5  $\text{cm}^3$  Aceton 5 Minuten leicht gekocht wurden. (Fällung von Natriumtosylat.) Nach Abdampfen des Acetons im Vakuum wurde der Rückstand mit 1  $\text{cm}^3$  Eisessig übergossen (Jodausscheidung). Es wurde ein wenig Zinkstaub zugegeben und bis zur Entfärbung leicht geschüttelt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser und Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 175 mg Rohprodukt, die über 6 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert wurden.

Die mit Benzol-Petroläther-Gemischen und reinem Benzol eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther 104 mg farblose Nadeln vom Smp. 172—174°,  $[\alpha]_D^{16} = +73,2^0 \pm 1,5^0$  ( $c = 1,815$  in Chloroform).

18,323 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +1,33^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum getrocknet (Schweinechen).

3,205 mg Subst. gaben 8,29 mg CO<sub>2</sub> und 2,66 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (392,52) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,58 H 9,29%

3  $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-pregnen-(14)-on-(20) (XXIII) aus XXI.

28 mg Acetat XXI vom Smp. 190—195° wurden mit 50 mg Tosylchlorid im Hochvakuum  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 40° getrocknet, in 0,5 cm<sup>3</sup> Chloroform (trocken und alkoholfrei) und 0,05 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Dann wurde mit Äther verdünnt, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 80 mg Natriumjodid in 2 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und 5 Minuten leicht gekocht. Nach Abdampfen des Acetons im Vakuum wurde der Rückstand in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst (Jodausscheidung), mit etwas Zinkstaub versetzt und bis zur Entfärbung leicht geschüttelt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser und Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rohrückstand (23 mg) wurde an 1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Fraktionen (21 mg) gaben aus Äther-Petroläther einige mg Nadeln vom Smp. 162—167°. Die Mischprobe mit dem aus XV über XXII bereiteten Acetat XXIII gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3  $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-pregnanon-(20) (XXIV).

74 mg Acetat XXIII vom Smp. 164—168° wurden in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 20 mg PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 2 Stunden beendet und betrug 14,9 cm<sup>3</sup>. Das Platin wurde abfiltriert und mit Chloroform-Äther gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (74 mg) wurde in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 1 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 70 mg neutrales Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 47 mg farblose Blättchen, Smp. 139—141°;  $[\alpha]_D^{16} = +120,2^0 \pm 4^0$  ( $c = 0,491$  in Chloroform).

4,932 mg Subst. zu 1,00293 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,59^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 2  $\frac{1}{2}$  Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

2,179 mg Subst. gaben 0,017 mg Asche

2,162 mg Subst. gaben 5,703 mg CO<sub>2</sub> und 2,000 mg H<sub>2</sub>O (O.A.B.)

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (376,51) Ber. C 73,36 H 9,63% Gef. C 71,97 H 10,35%

Progesteron (XXVIII) aus XXIV.

63 mg Acetat XXIV (Rohprodukt) wurden mit 120 mg Kalilauge in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung (mit Essigester) gab 60 mg Rohprodukt, die in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst wurden. Nach Zugabe von 1 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung wurde 6 Stunden stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 56 mg Rohprodukt, die mit 2 cm<sup>3</sup> Eisessig  $\frac{1}{2}$  Stunde unter Rückfluss gekocht wurden. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand über 1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Die mit Benzol-Petroläther und Benzol allein eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther 23 mg farblose Prismen vom Smp. 118—120°;  $[\alpha]_D^{20} = +203,3^0 \pm 2^0$  ( $c = 2,085$  in Chloroform).

20,920 mg Subst. zu 1,00293 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = +4,24^0 \pm 0,04^0$

Die Mischprobe mit authentischem Progesteron (XXVIII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3  $\beta$ , 5, 14-Trioxo-14-iso-17-iso-pregnanon-(20) (XVI).

85 mg Acetat XV vom Smp. 172—174° wurden in 4 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 100 mg Kalilauge in wenig Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmer-temperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Essigester gab 72 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther wurden 24 mg farblose Nadeln vom Smp. 260—264° erhalten;  $[\alpha]_D^{18} = -27,1^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,738$  in Methanol).

7,453 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = -0,20^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3  $\beta$ -Acetoxy-5, 14-dioxy-14-iso-17-iso-pregnanon-(20) (XVII).

40 mg Trioxo-ke-ton XVI vom Smp. 260—264° wurden in 0,3 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 44 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 34 mg feine Nadeln, Smp. 171—173°;  $[\alpha]_D^{18} = -9,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,990$  in Chloroform).

10,000 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = -0,09^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Der Mischschmelzpunkt mit dem 3  $\beta$ -Acetoxy-5, 14-dioxy-14-iso-pregnanon-(20) vom Smp. 172—173° gab eine starke Depression.

Verseifung. 10 mg Krystalle wurden mit 3 cm<sup>3</sup> 3-proz. methanolischer Kalilauge 1 Stunde gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Die aus Aceton-Äther erhaltenen Krystalle schmolzen bei 260—264° und gaben bei der Mischprobe mit dem 3  $\beta$ , 5, 14-Trioxo-14-iso-17-iso-pregnanon-(20) (XVI) keine Depression.

## 5, 14-Dioxy-14-iso-17-iso-pregnandion-(3, 20) (IX) und

## 14-Oxy-14-iso-17-iso-pregnen-(4)-dion-(3, 20) (III).

42 mg Trioxo-ke-ton XVI vom Smp. 260—264° wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,75 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt und 6 Stunden bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung (Chloroform-Äther) gab 38 mg neutrales Rohprodukt IX, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther bei 250—256° schmolz. Die 38 mg Substanz (Krystalle und Mutterlaugen) wurden in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und 1 Stunde unter Rückfluss gekocht (Badtemp. 140°). Nach Abdampfen des Eisessigs im Vakuum wurde der Rückstand über 1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Die mit Benzol und mit Äther-Benzol-Gemischen (bis zu 35% Äther) eluierten Fraktionen (17 mg) gaben aus Äther-Petroläther 7 mg dicke Nadeln, Smp. 135—138°,  $[\alpha]_D^{16} = +51,8^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,540$  in Chloroform).

5,454 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,28^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

2,782 mg Subst. gaben 7,84 mg CO<sub>2</sub> und 2,27 mg H<sub>2</sub>O (S.W.)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (330,45) Ber. C 76,32 H 9,10% Gef. C 76,90 H 9,13%

3  $\beta$ -Acetoxy-5, 14, 20-trioxy-14-iso-pregnan (VIII).

135 mg Acetat XV wurden in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 30 mg PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O hydriert. Nach 2 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet. Sie betrug 11,7 cm<sup>3</sup>. Das Platin wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in viel Äther gelöst, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Aceton-Äther 125 mg Körner vom Smp. 184—188°.

3  $\beta$ , 5, 14, 20-Tetraoxy-14-iso-pregnan (VII).

115 mg Monoacetat VIII (Krystalle und Mutterlaugen) wurden mit 150 mg Kalilauge in 4 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und 16 Stunden bei 18° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung (mit Essigester) gab 104 mg Rohprodukt vom Smp. 235—255°.

## 14-Oxy-14-iso-progesteron (II).

104 mg Tetrol VII vom Smp. 235—255° wurden in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 3 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt und 6 Stunden bei 20° stehengelassen. Die übliche

Aufarbeitung gab 101 mg Rohprodukt. Dieses wurde mit 2 cm<sup>3</sup> Eisessig 1 Stunde unter Rückfluss gekocht (Badtemp. 140°). Nach Abdampfen des Eisessigs im Vakuum wurde der Rückstand über 1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Die mit Benzol eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther 43 mg Plättchen, Smp. 182—186°;  $[\alpha]_D^{20} = +135,0^0 \pm 2^0$  ( $c = 0,970$  in Chloroform).

9,731 mg Subst. zu 1,00293 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = +1,31^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

4,184 mg Subst. gaben 11,650 mg CO<sub>2</sub> und 3,274 mg H<sub>2</sub>O (O.A.B.)

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 75,99 H 8,76%

3 β, 5-Dioxy-pregnen-(14)-on-(20) (XXII) gus XV.

150 mg Acetat XV vom Smp. 172—174° wurden in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 0,3 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure versetzt und ½ Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Dann wurden ca. 5 cm<sup>3</sup> Alkohol im Vakuum abgedampft, 3 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben und 5 Minuten weiter erhitzt. Nach Abdampfen des Alkohols im Vakuum wurde mit Essigester ausgeschüttelt. Die neutral gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Lösung hinterliess nach dem Eindampfen 132 mg Rohrückstand. Durch fraktionierte Krystallisation aus Aceton-Äther konnten 24 mg Trioxy-keton XVI erhalten werden. Die Mutterlauge gab ebenfalls aus Aceton-Äther das gesuchte Produkt XXII, 54 mg Nadeln vom Smp. 201—206°;  $[\alpha]_D^{18} = +63,9^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,048$  in Methanol).

10,585 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +0,67^0 \pm 0,02^0$

Die Krystalle gaben in möglichst wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine gelbe Färbung. Es blieben 52 mg Mutterlauge.

3 β-Acetoxy-5-oxy-pregnen-(14)-on-(20) (XXIII) aus XXII.

40 mg Dioxy-keton XXII vom Smp. 201—202° wurden in 0,2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,15 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 42 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 16 mg dicke Nadeln, Smp. 164—168°;  $[\alpha]_D^{16} = +66,5^0 \pm 3^0$  ( $c = 0,691$  in Chloroform).

6,936 mg Subst. zu 1,00293 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,46^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,041 mg Subst. gaben 10,926 mg CO<sub>2</sub> und 3,385 mg H<sub>2</sub>O (O.A.B.)

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,78 H 9,37%

52 mg Mutterlauge von XXII wurden wie die Krystalle mit Pyridin und Acetanhydrid acetyliert und das erhaltene Rohprodukt mit der Mutterlauge von XXIII (26 mg) an 2,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther-Gemischen und Benzol allein eluierten Fraktionen gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther noch 40 mg Acetat XXIII vom Smp. 164—168°.

### Zusammenfassung.

Periplogenin wird in 3β,5,14,21-Tetroxy-14-iso-pregnanon-(20) übergeführt. Ausgehend von diesem Tetrol sowie dem bereits beschriebenen 3-Monoacetat wird eine Reihe von Pregnanderivaten bereitet, unter anderem Progesteron, Desoxycorticosteron-acetat, 14-Oxy-14-iso-11-desoxy-corticosteron-acetat. Der letztgenannte Stoff wurde in kleiner Ausbeute bereits früher aus Digitoxigenin bereitet. Er ist mit Corticosteron isomer, erwies sich aber im *Everse-de-Fremery*-Test als unwirksam.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.