

## 46. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

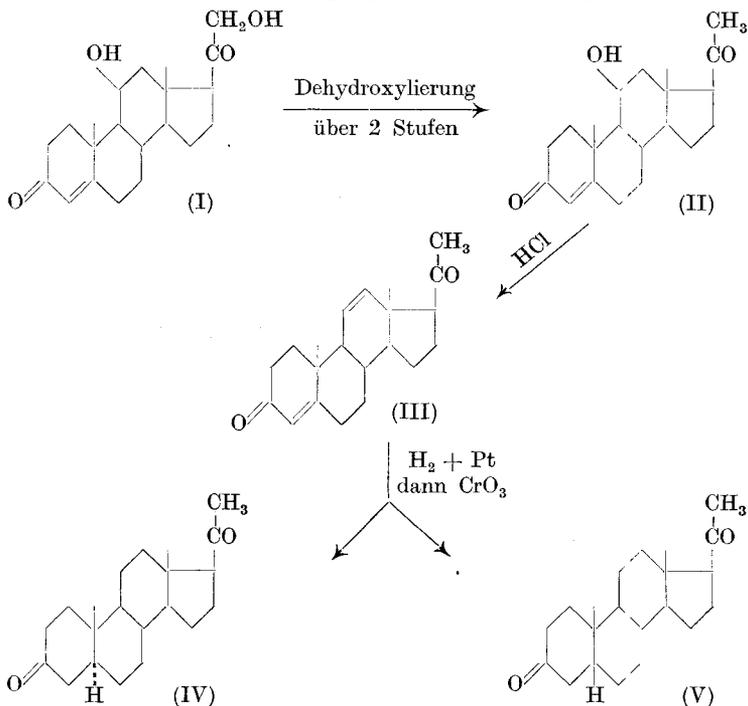
44. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### 11-Dehydro-progesteron

von C. W. Shoppee<sup>2)</sup> und T. Reichstein.

(22. III. 41.)

In der 39. Mitteilung<sup>3)</sup> wurde gezeigt, dass sich bei Sterinderivaten eine in 11-Stellung befindliche Hydroxylgruppe durch Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren besonders leicht abspalten lässt. Dieser Reaktion kommt für exakte Konstitutionsbestimmungen bei den aus Nebennieren isolierten Stoffen besondere Bedeutung zu, da sie es häufig erlaubt, das in 11-Stellung befindliche Sauerstoffatom, das gegenüber anderen Reagenzien aussergewöhnlich träge ist, zu entfernen, ohne die Molekel sonst zu verändern, und in dieser Weise zu Stoffen von bekannter Konstitution zu gelangen. Die Reaktion wurde nun auch auf 11-Oxy-progesteron (II) angewandt.



<sup>1)</sup> 43. Mitteilung, D. A. Prins, T. Reichstein, *Helv.* **23**, 1490 (1940).

<sup>2)</sup> Rockefeller Research Fellow at the University of Basel.

<sup>3)</sup> C. W. Shoppee, *Helv.* **23**, 740 (1940).

Die Überführung von Corticosteron (I) in 11-Oxy-progesteron (II) durch Entfernung der Hydroxylgruppe in 21-Stellung ist früher beschrieben worden<sup>1)</sup>. Die Dehydratisierung des Letzteren gab Dehydroprogesteron (III) in einer Ausbeute von 65%. Auch hier ist die Lage der neuen Doppelbindung nicht gesichert; sie erwies sich aber als leicht hydrierbar.

Der sterische Verlauf der Hydrierung ungesättigter Sterinketone vom Typus (III) ist anscheinend von sonstigen in der Molekel vorhandenen Substituenten stark abhängig. Während bei Koprostenon<sup>2)</sup> sowie bei Gallensäureabkömmlingen<sup>3)4)</sup> bisher ausschliesslich die Bildung von Verbindungen der cis-Reihe beobachtet wurde, ist für Androsten-(4)-Derivate (Testosteron und Androsten-dion<sup>5)</sup>) das Gegenteil der Fall; es konnten hier nur Verbindungen der trans-Reihe erhalten werden. Progesteron gibt nach *Butenandt* und Mitarbeitern<sup>6)</sup> Gemische, in denen die allo-Verbindung etwas überwiegt. 21-Acetoxy-progesteron<sup>7)</sup> verhält sich gleich, liefert aber mehr cis-Derivat. Dagegen gaben die in 11-Stellung mit Sauerstoff substituierten Produkte bisher immer ausschliesslich trans-Derivate<sup>8)9)</sup>. Es war daher interessant zu prüfen, wie sich (III) bei der Hydrierung verhalten würde. Zu diesem Zwecke wurde Dehydroprogesteron (III) zunächst in Eisessig mit Platinoxid und Wasserstoff vollständig hydriert und das entstandene Gemisch von Diolen mit Chromsäure zurückoxydiert. Die Aufarbeitung lieferte zur Hauptsache Allo-pregnandion-(3,20) (IV) und in kleiner Menge etwas Pregnandion-(3,20) (V). Die Doppelbindung im Ring C beeinflusst also den sterischen Verlauf der Hydrierung immer noch erheblich und begünstigt die Bildung der Allo-Verbindung.

Das Resultat des Abbaus und der Hydrierung stellt ferner einen neuen Beweis für das Vorhandensein zweier Sauerstoffatome in 3- und 20-Stellung im Corticosteron dar, was bereits schon früher gesichert war<sup>10)11)</sup>. Ausserdem ist es als weitere Stütze für die Lage der ursprünglichen Doppelbindung im Corticosteron (I)<sup>12)</sup> zu betrachten, da nur bei dieser Stellung die gleichzeitige Entstehung der zwei isomeren Diketone (IV) und (V) leicht erklärbar ist. Schliesslich ist mit

<sup>1)</sup> *T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 684 (1940).*

<sup>2)</sup> *H. Grasshof, Z. physiol. Ch. 223, 249; 225, 197 (1934).*

<sup>3)</sup> *A. Butenandt, L. Mamoli, B. 68, 1854 (1935).*

<sup>4)</sup> *J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. 20, 992 (1937).*

<sup>5)</sup> *A. Butenandt, K. Tscherning, G. Hanisch, B. 68, 2097 (1935).*

<sup>6)</sup> *A. Butenandt, G. Fleischer, B. 68, 2094 (1935).*

<sup>7)</sup> *A. Wettstein, F. Hunziker, Helv. 23, 764 (1940).*

<sup>8)</sup> *E. C. Kendall, H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, J. Biol. Chem. 120, 719 (1937).*

<sup>9)</sup> *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 817 (1937); 21, 161, 828 (1938).*

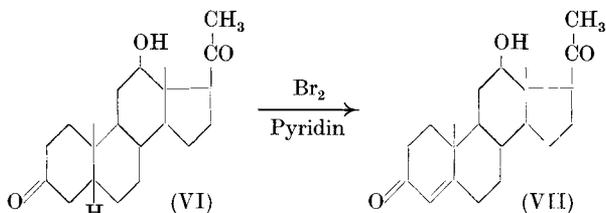
<sup>10)</sup> *T. Reichstein, Helv. 20, 953 (1937).*

<sup>11)</sup> *C. W. Shoppee, Helv. 23, 740 (1940).*

<sup>12)</sup> *T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 676 (1940).*

der genannten Reaktionsfolge gleichzeitig eine direkte Überführung von Corticosteron (I) in Progesteron realisiert, da die Umwandlung von Pregnandion (V) in Progesteron leicht durchführbar ist<sup>1)2)</sup>. Obwohl die nahe Verwandtschaft dieser zwei Hormone schon längere Zeit vermutet wurde und kürzlich auch gesichert worden ist, konnte ein experimenteller Weg für eine direkte Umwandlung bisher nicht angegeben werden.

Schliesslich wurde noch versucht, ob sich die Verbindung (III) nicht auch aus 12-Oxy-progesteron (VII) bereiten lässt. Die Herstellung von 12-Oxy-progesteron (VII) aus Desoxy-cholsäure ist im amerikanischen Patent 2 142 170<sup>3)</sup> beschrieben. Wir haben den Stoff in geringer Abänderung dieses Weges wie folgt gewonnen. Das nach *Hoehn* und *Mason*<sup>4)</sup> aus Desoxy-cholsäure bereitete 3( $\alpha$ ),12-Diacetoxy-pregnanon-(20) wurde zunächst partiell zum 3( $\alpha$ )-Oxy-12-acetoxy-pregnanon-(20)<sup>3)5)</sup> verseift und dieses mit Chromsäure zum 12-Acetoxy-pregnandion-(3,20)<sup>3)5)</sup> dehydriert. Alkalische Verseifung lieferte 12-Oxy-pregnandion-(3,20) (VI), das durch Bromierung und Abspaltung von Bromwasserstoff nach der Methode von *Butenandt* und *Schmidt*<sup>6)</sup> in 12-Oxy-progesteron (VII) übergeführt wurde. Das Produkt zeigte den von den deutschen Autoren<sup>3)</sup> angegebenen Schmelzpunkt und die richtige Absorption im U.V.-Spektrum<sup>7)</sup>. Über die damit durchgeführten Wasserabspaltungsversuche wird später berichtet.



Eine vorläufige, biologische Prüfung des Dehydro-progesterons (III) im *Corner*-Test auf Progesteron-Wirkung ergab, dass dieser Stoff bei einer Dosierung von 4 mg voll wirksam ist<sup>8)</sup>. Kleinere

<sup>1)</sup> *A. Butenandt, J. Schmidt, B. 67, 1901 (1934).*

<sup>2)</sup> *A. Butenandt, U. Westphal, B. 67, 2085 (1934).*

<sup>3)</sup> *Winthrop Chem. Co. Inc., New York, übertragen von M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller, C. 1939, II. 170.*

<sup>4)</sup> *W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938).*

<sup>5)</sup> *T. Reichstein, E. von Arx, Helv. 23, 747 (1940).*

<sup>6)</sup> *A. Butenandt, J. Schmidt, B. 67, 1901 (1934).*

<sup>7)</sup> Die Aufnahme verdanken wir Herrn P.D. Dr. *H. Mohler*, Zürich.

<sup>8)</sup> Die Prüfung wurde im Laboratorium der *N. V. Organon*, Oss, vorgenommen, wofür auch hier bestens gedankt sei. Sie wurde nach *Corner* an zwei Kaninchen ausgeführt. Jedem Tier wurden total 4 mg des Präparates subcutan injiziert. Beide Tiere zeigten am Ende des Versuches eine vollständig ausgebildete Sekretionsphase des Endometriums. Bei Progesteron sind zur Erreichung desselben Effektes etwa 2 mg nötig.

Dosen wurden noch nicht versucht. Es ist aber bereits aus diesem Resultat ersichtlich, dass dem Stoff erhebliche Progesteronwirkung zukommt. Auch eine isomere Verbindung, das 6-Dehydro-progesteron<sup>1)</sup>, gehört zu den wenigen Stoffen, die ausser Progesteron selbst diese Wirkung besitzen, während ein anderes Isomeres, das 16-Dehydro-progesteron<sup>2)</sup>, unwirksam ist.

Erratum.

Helv. **23**, 928 (1940), Zeile 22 von oben, lies: „in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol“ statt „in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin“.

**Experimenteller Teil.**

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Pregnadien-(4, 11)-dion-(3, 20) (III).

30 mg 11-Oxy-progesteron (II)<sup>3)</sup> (Smp. 187—189<sup>0</sup>) wurden mit 0,5 cm<sup>3</sup> einer Mischung von 80 Vol.-Proz. Eisessig und 20 Vol.-Proz. konz. wässriger Salzsäure 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, in Äther-Chloroform gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und durch eine mit Pentan bereitete Säule von 1 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert.

Nr.	Lösungsmittel	Rückstand	Smp.
1—3	Pentan	—	
4	Benzol-Pentan (1 : 4)	—	
5	„ „ (1 : 1)	Spur Öl	
6	„ „ „	wenig Kryst.	117—122 <sup>0</sup>
7	„ „ „	„ „	122—126 <sup>0</sup>
8	„ „ „	„ „	120—122 <sup>0</sup>
9	abs. Benzol	kryst. Nadeln	120—122 <sup>0</sup>
10	„ „	„ „	116—118 <sup>0</sup>
11	„ „	wenig Kryst.	112—126 <sup>0</sup> trübe
12	„ „	„ „ 114—140 <sup>0</sup> „	148 <sup>0</sup> klar
13	„ „	„ „	158 <sup>0</sup> „
14	Äther-Benzol (1 : 1)	Kryst.	110—150 <sup>0</sup> „
15	abs. Äther	„	184—187 <sup>0</sup>
16	„ „	„	188—189 <sup>0</sup>
17	„ „	Spur Kryst.	187—189 <sup>0</sup>
18	„ „	—	

<sup>1)</sup> A. Wettstein, Helv. **23**, 388 (1940).

<sup>2)</sup> A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. **72**, 182 (1939).

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

Es wurde mit je 10 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen und jede Fraktion für sich eingedampft. Die Fraktionen 6—13 wurden durch Zusatz von Pentan leicht zur Krystallisation gebracht und mit wenig kaltem Pentan gewaschen. Die Fraktionen 14—16 krystallisierten spontan aus Äther und wurden mit Äther-Pentan und Pentan gewaschen.

Die Fraktionen 6—10 wurden vereinigt; sie wogen 10 mg und wurden aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es wurden 5 mg zu Drusen vereinigte Nadeln vom Smp. 120—122° (stark zerrieben Smp. 117—122°) erhalten. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{18} = +145^{\circ} \pm 5^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{5461}^{18} = +184,5^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  ( $c = 0,3793$  in Aceton).

$$3,839 \text{ mg Subst. zu } 1,0125 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{18} = +0,55^{\circ} \pm 0,02^{\circ};$$

$$\alpha_{5461}^{18} = +0,70^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$$

Die Mutterlauge gab noch 5 mg von fast derselben Reinheit. Die Fraktionen 10—13 wurden in kaltem Äther gelöst, wobei eine Spur unlösliches Material (vielleicht 11-Oxy-progesteron) an den Glaswänden blieb; die vereinigten Ätherextrakte wurden eingedampft und das Produkt aus Pentan mit einer Spur Äther umkrystallisiert; es wurden noch 2 mg Krystalle (Smp. ca. 120°) erhalten.

Das von der Drehung zurückgewonnene Material wurde zusammen mit den 5 mg aus Mutterlauge und den 2 mg aus Fraktionen 10—13 im Molekularkolben bei 150—160° Badtemperatur und 0,015 mm destilliert. Das Destillat wurde aus Äther-Pentan umkrystallisiert und zur Analyse bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Es schmolz bei 120—122°.

$$3,639 \text{ mg Subst. gaben } 10,765 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 2,860 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (312,43)	Ber. C 80,73	H 9,03%
	Gef. „ 80,73	„ 8,80%

Die Fraktionen 14—16 enthielten unverändertes Ausgangsmaterial. Sie wurden vereinigt und aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es wurden 10 mg 11-Oxy-progesteron vom Smp. 187—189° zurückerhalten. Berücksichtigt man diese, so war die Ausbeute an Wasserabspaltungsprodukt 60%.

In zwei weiteren gleichen Ansätzen, aber bei halbstündiger Kochdauer, wurden Ausbeuten von 70% erhalten. In einem Versuch mit nur 10 Vol.-Proz. Salzsäure und ebenfalls halbstündigem Kochen wurden wenig (III) und grössere Mengen des unveränderten 11-Oxy-progesterons (II) erhalten.

Pregnadien-(4,11)-dion-(3,20) ist in Pentan wenig löslich, leicht jedoch in kaltem Äther. Es gibt mit Tetranitromethan eine schwache, aber deutliche Gelbfärbung.

Allo-pregnandion-(3, 20) (IV) und Pregnandion-(3, 20) (V)  
aus (III).

35 mg Pregnadien-(4,11)-dion-(3,20) (III) wurden in 1 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst und mit 35 mg Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre bei 18° geschüttelt. Nach 1 Stunde waren 17,2 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung stand still. (Ber.: für Katalysator 6,4 cm<sup>3</sup>, für 4 Mol Äquiv. H<sub>2</sub> 10,1 cm<sup>3</sup>; total 16,5 cm<sup>3</sup>). Es wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der krystallinische Rückstand wog 35 mg und gab in wenig Chloroform gelöst keine Färbung mit Tetranitromethan. Zur Entfernung von letzten Spuren Eisessig wurde 48 Stunden im Exsikkator über Kaliumhydroxyd stehen gelassen. Dann wurde zur Verseifung teilweise acetylierter Hydroxylgruppen mit 0,75 cm<sup>3</sup> 4-proz. methylalkoholischer Kalilauge 5 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz einiger Tropfen Wasser wurde durch Einleiten von Kohlendioxyd neutralisiert und das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Die krystallinische Fällung wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Diol-Gemisch (35 mg) wurde in 1,1 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst, mit 1,10 cm<sup>3</sup> 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 22 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 5 Stunden bei 15° stehen gelassen. Dann wurde bei 20° im Vakuum eingedampft und nach Zusatz von Wasser und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure mit Äther dreimal extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeeengt. Beim Impfen mit Allo-pregnandion-(3,20) krystallisierte ein Teil sofort aus. Nach Waschen mit wenig Äther und Äther-Pentan (1:1) schmolzen die Krystalle aber unscharf gegen 186° nach vorherigem Erweichen. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Äther erhöhte den Schmelzpunkt auf ungefähr 192°. Er war aber nicht scharf, obgleich das Produkt mit authentischem Allo-pregnandion keine Schmelzpunkts-Erniedrigung gab. Wegen der unscharfen Schmelzpunkte wurde das ganze Produkt, die eingedampften Mutterlaugen inbegriffen, in möglichst wenig Benzol gelöst, mit Pentan verdünnt und durch eine mit Pentan bereitete Säule von 1 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde mit je 10 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle S. 357 genannten Lösungsmittel durchgewaschen und jede Fraktion für sich eingedampft.

Die Krystalle aus den Fraktionen 8—15 wurden mit Äther und dann mit Pentan gewaschen. Diejenigen aus den Fraktionen 8—10 wurden vereinigt, in viel Äther gelöst und stark eingeeengt; es wurden 6 mg dünne Platten vom Smp. 201° (nach Erweichen bei 195°) erhalten. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte reines Allo-pregnandion-(3,20) vom Smp. 200—201° (Mischprobe).

Nr.	Lösungsmittel	Rückstand	Smp.
1	Pentan	Spur Öl	
2	„	Spur Kryst. aus Pentan	100—110°
3	Benzol-Pentan (1 : 9)	wenig „ „ „	105—110°
4	„ „ „	Spur „ spontan aus Pentan	145—155°
5	„ „ „	—	
6—7	„ „ (1 : 4)	wenig „ Smp. unscharf	klar 160°
8—10	„ „ (1 : 1)	viel „	195—201°
11—13	abs. Benzol	„ „	180—190°
14—15	„ „	wenig „ Smp. unscharf	150—190°
16—17	„ „	—	
18	„ Äther	wenig Öl, erstarrte teilweise beim Stehen	
19	Aceton	—	

Die Fraktionen 11—13 gaben in ähnlicher Weise 5 mg fast reines Produkt vom Smp. 195—200°. Die Fraktionen 14 und 15 gaben noch 2 mg etwas weniger reines Allo-produkt. Die letzten Mutterlaugen der Fraktionen 8—13 (nach Entfernung von weiteren kleinen Mengen der Allo-Verbindung) und die ursprünglichen Wasch-Ätherlösungen von diesen Fraktionen wurden mit den Fraktionen 6 und 7 vereinigt und das Ganze aus Äther-Pentan fraktioniert krystallisiert. Sie gaben eine kleine Menge tief schmelzender Krystalle, die bei anschließendem Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol etwas weniger als 1 mg reines Pregnandion-(3,20) vom Smp. 118—120° lieferten. Die Mischprobe mit authentischem Pregnandion gab keine Depression. Die Fraktionen 2 und 3 waren in Pentan ziemlich löslich, konnten jedoch aus Pentan bei  $-80^{\circ}$  umkrystallisiert werden. Es wurden Nadeln vom Smp. 110—115° erhalten, die mit Pregnandion-(3,20) eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die Fraktionen 4 und 18 waren sehr klein und wurden nicht weiter untersucht.

### 12-Acetoxy-pregnandion-(3, 20) aus 3( $\alpha$ )-Oxy-12-acetoxy-pregnanon-(20).

160 mg 3( $\alpha$ )-Oxy-12-acetoxy-pregnanon-(20) (Smp. 208—210°)<sup>1)</sup> wurden in 2,15 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst, mit 43 mg Chromtrioxyd in 2,15 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach der Aufarbeitung wurden 158 mg neutrales Produkt erhalten, das durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 135 mg Büschel prismatischer Nadeln lieferte, die bei 132—134°<sup>2)</sup> schmolzen. Die

<sup>1)</sup> T. Reichstein, E. v. Arx, Helv. **23**, 747 (1940).

<sup>2)</sup> Diese Zahl stimmt gut mit dem früher von M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller (C. **1939**, II. 170) angegebenen Wert von 132,5° überein, während Reichstein und v. Arx (Helv. **23**, 747 (1940)) 121—122° fanden.

Mutterlauge gab noch 14 mg weniger reine Krystalle vom Smp. 130—133°.

12-Oxy-pregnandion-(3, 20) (VI).

135 mg 12-Acetoxy-pregnandion-(3,20) wurden mit der Lösung von 60 mg Kaliumhydroxyd (= 3 Mol) in 1,5 cm<sup>3</sup> reinstem Methanol 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser und Einleiten von Kohlendioxyd wurde das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit Äther-Chloroform ausgeschüttelt, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde rasch in wenig Äther gelöst, worauf sehr bald Krystallisation eintrat. Es wurden Drusen von Nadeln erhalten, die nach dem Waschen mit Äther und Pentan 99 mg wogen und bei 182—184° schmolzen. Die Mutterlauge gab noch 10 mg Krystalle vom Smp. 176—182°. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{17} = +135^\circ \pm 2,5^\circ$ ,  $[\alpha]_{5461}^{17} = +164^\circ \pm 2,5^\circ$  ( $c = 0,829$  in Alkohol).

$$8,394 \text{ mg Subst. zu } 1,0125 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{17} = +1,12^\circ \pm 0,01^\circ; \\ \alpha_{5461}^{17} = +1,36^\circ \pm 0,01^\circ$$

Zur Analyse wurde sehr gründlich bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,071 mg Subst. gaben 8,540 mg CO<sub>2</sub> und 2,630 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> (332,46)	Ber. C 75,86	H 9,70%
	Gef. „ 75,89	„ 9,59%

12-Oxy-progesteron (VII) aus 12-Oxy-pregnandion-(3, 20) (VI).

105 mg 12-Oxy-pregnandion-(3,20) wurden in 1 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 40 mg Brom (also etwas weniger als der für 1 Mol berechneten Menge von 51 mg) in Eisessig<sup>1)</sup> und 1 mm<sup>3</sup> 30-proz. Bromwasserstoff-Eisessiglösung versetzt. Nach einer kurzen Induktionsperiode verschwand die gelbe Farbe, worauf sofort im Vakuum bei 30° eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in wenig Äther aufgenommen und im Vakuum mehrmals zu Schaum getrocknet. Dann wurde nochmals in Äther-Chloroform gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das gelbliche Öl gab beim Anfeuchten mit Äther Krystalle, die nach dem Waschen mit Äther bei 156—160° (Zers.) schmolzen; sie wogen 53 mg. Die Mutterlauge gaben nach Eindampfen im Vakuum 80 mg amorphes Material (A).

Die krystallisierte Bromverbindung wurde mit 2 cm<sup>3</sup> reinstem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wurde

<sup>1)</sup> Diese Lösung wurde durch Vermischen von 50 mm<sup>3</sup> getrocknetem redestilliertem Brom mit 1,00 cm<sup>3</sup> Eisessig bereitet.

im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (33 mg) krystallisierte beim Erwärmen mit einigen Tropfen Äther. Die Krystalle, die einen Schmelzpunkt von 160—164° (nach Erweichen) zeigten, wurden in 1 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und durch eine mit Pentan bereitete Säule von 1 g Aluminiumoxyd (*Merk*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde mit je 20 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel durchgewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft. Die Fraktionen 13—17 wurden vor den Schmelzpunkts-Bestimmungen mit Pentan gewaschen.

Nr.	Lösungsmittel	Rückstand	Smp.
1—3	Pentan	—	
4	Benzol-Pentan (1 : 9)	—	
5	„ „ (1 : 4)	—	
6	„ „ (1 : 1)	—	
7, 8	abs. Benzol	Spur Öl	
9—11	Äther-Benzol (1 : 4)	„ gelbes Öl	
12	„ „ (1 : 1)	„ Öl, kryst. nicht beim Impfen	
13	abs. Äther	Kryst. spontan beim Einengen	160—167°
14	„ „	„ „ „ „	{ 160—168° u. ca. 196°
15	„ „	„ „ „ „	162—168°
16	„ „	„ „ „ „	200—202°
17	„ „	„ „ „ „	{ 160—165° u. ca. 195°
18	Aceton-Äther (1 : 1)	Kryst. beim Impfen	{ 167—170° u. ca. 198°
19	Aceton	Spur amorphes Material	

12-Oxy-progesteron befand sich in den Fraktionen 13—18; die letzte war aber etwas gelb und wurde für sich behandelt. Die Fraktionen 13—17 wurden vereinigt und aus Äther umkrystallisiert. Erhalten wurden 5 mg lange, farblose Nadeln, die einen doppelten Schmelzpunkt zeigten. Sie schmolzen zunächst bei 164—167°, worauf bald Wiedererstarren eintrat unter Bildung charakteristischer Prismen, die an beiden Enden doppelt zugespitzt waren und endgültig bei 195—198°<sup>1)</sup> schmolzen. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{15} = +205^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ,  $[\alpha]_{5461}^{15} = +239^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,502$  in Aceton).

$$5,082 \text{ mg Subst. zu } 1,0125 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{15} = +1,03^{\circ} \pm 0,02^{\circ},$$

$$\alpha_{5461}^{15} = +1,20^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$$

Zur Analyse wurde das von der Drehung zurückerhaltene Material nochmals aus Äther umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt war

<sup>1)</sup> Früher wurde von *M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller* (*C.* 1939, II. 170) ein Smp. von 195° angegeben.

unverändert. Die Probe wurde sehr gründlich bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

2,557 mg Subst. gaben 7,160 mg CO<sub>2</sub> und 2,080 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{21}H_{30}O_3$  (330,45) Ber. C 76,33 H 9,15%  
 Gef. „ 76,41 „ 9,10%

Die Fraktion 18 (5,5 mg) war gelblich gefärbt und wurde mit den Mutterlaugen der Fraktionen 13—17 vereinigt und im Molekularkolben bei 180—190° Badtemperatur und 0,01 mm destilliert. Nach Umkrystallisieren des Destillates aus Äther und Waschen mit Äther-Pentan (1:1) und Pentan wurden 8 mg lange Nadeln vom Smp. 162 bis 166° und nach Wiedererstarren vom Smp. 190—194° erhalten.

Der nicht krystallinische Bromidrest (A) wurde ähnlich mit Pyridin behandelt und chromatographiert. Nach Destillation im Hochvakuum und Umkrystallisieren des Destillates aus Äther wurden 12 mg Nadeln erhalten, die bei 158—160° und nach Wiedererstarren bei 186° schmolzen.

12-Oxy-progesteron zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 242 m $\mu$  und log  $\epsilon$  = 4,02 ( $c$  = 0,0000736-molar in Alkohol<sup>1</sup>).

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. Ing. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 47. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

45. Mitteilung<sup>2</sup>).

### Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)

von W. Schindler, H. Frey und T. Reichstein.

(22. III. 41.)

Aus den in der 41. Mitteilung<sup>3</sup>) dargelegten Gründen, insbesondere zur Prüfung der Frage, ob Oxyaldehyde der Pregnan-Reihe „Cortinwirksamkeit“ besitzen, wurde die Teilsynthese des Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21) (VIII) durchgeführt<sup>4</sup>).

Ausgangspunkt war das Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-dimethylacetal (I)<sup>5</sup>). Durch Reduktion mit Aluminium-isopropylat

<sup>1</sup>) Wir danken Herrn P.D. Dr. H. Mohler, Zürich, für die Ausführung der Messung.

<sup>2</sup>) 44. Mitteilung vgl. C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. **24**, 351 (1941).

<sup>3</sup>) J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **23**, 1114 (1940).

<sup>4</sup>) Diese Arbeiten wurden zunächst unabhängig voneinander in der Pharmazeutischen Anstalt der Universität und in den Laboratorien der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel durchgeführt. Die Resultate werden daher gemeinsam publiziert.

<sup>5</sup>) H. Reich, T. Reichstein, Helv. **22**, 1124 (1939).