

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

2,557 mg Subst. gaben 7,160 mg CO₂ und 2,080 mg H₂O
C₂₁H₃₀O₃ (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 Umkristallisieren 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 Umkristallisieren 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 μ und $\log \varepsilon = 4,02$ ($c = 0,0000736$ -molar in Alkohol¹⁾.

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. Mitteilung²⁾.

Pregnен-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)

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

(22. III. 41.)

Aus den in der 41. Mitteilung³⁾ dargelegten Gründen, insbesondere zur Prüfung der Frage, ob Oxyaldehyde der Pregnan-Reihe „Cortinwirksamkeit“ besitzen, wurde die Teilsynthese des Pregnен-(4)-ol-(20)-on-(3)-als-(21) (VIII) durchgeführt^{4).}

Ausgangspunkt war das Pregnен-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-dimethylacetal (I)^{5).} Durch Reduktion mit Aluminium-isopropylat

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

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

³⁾ J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **23**, 1114 (1940).

⁴⁾ 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.

⁵⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. **22**, 1124 (1939).

und Isopropylalkohol nach *Ponndorf-Meerwein*¹⁾ liess sich die Ketogruppe reduzieren. Von den zwei theoretisch möglichen Diolen (IIa) und (IIb) wurde nur eine Form in reinem Zustand isoliert. Sie wird willkürlich entsprechend (IIa) formuliert, ebenso die weiteren daraus entstehenden Umsetzungsprodukte. Milde Acetylierung dieses Diols gibt das 3-Monoacetat (III), während unter energischeren Bedingungen das Diacetat (IV) erhalten wird. Durch partielle Verseifung mit Kaliumcarbonat bei Zimmertemperatur lässt sich aus letzterem das 20-Monoacetat (V) gewinnen. Dieses liefert bei der Oxydation nach *Oppenauer*²⁾ durch Kochen mit Aluminium-tert.butylat und Aceton in Benzollösung das Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal-acetat (VI). Durch alkalische oder saure Verseifung wird daraus das freie Oxyacetal (VII) erhalten. Dieses lässt sich einfacher auch direkt aus (II) durch partielle Oxydation nach *Oppenauer* gewinnen³⁾. Durch Acetylierung wird es erwartungsgemäß wieder in (VI) übergeführt. In Übereinstimmung mit der Konstitution zeigen die α , β -ungesättigten Ketone (VI) und (VII) im U.V.-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption. Im Kurvenbild (Fig. 1) wird das Absorptionsspektrum von (VII) in Alkohol wiedergegeben, als Vergleich ferner die Kurven der Verbindungen (I) und (II). Bei (I) findet sich nur die flache Bande der Ketogruppe, bei (II) wird lediglich Endabsorption beobachtet⁴⁾.

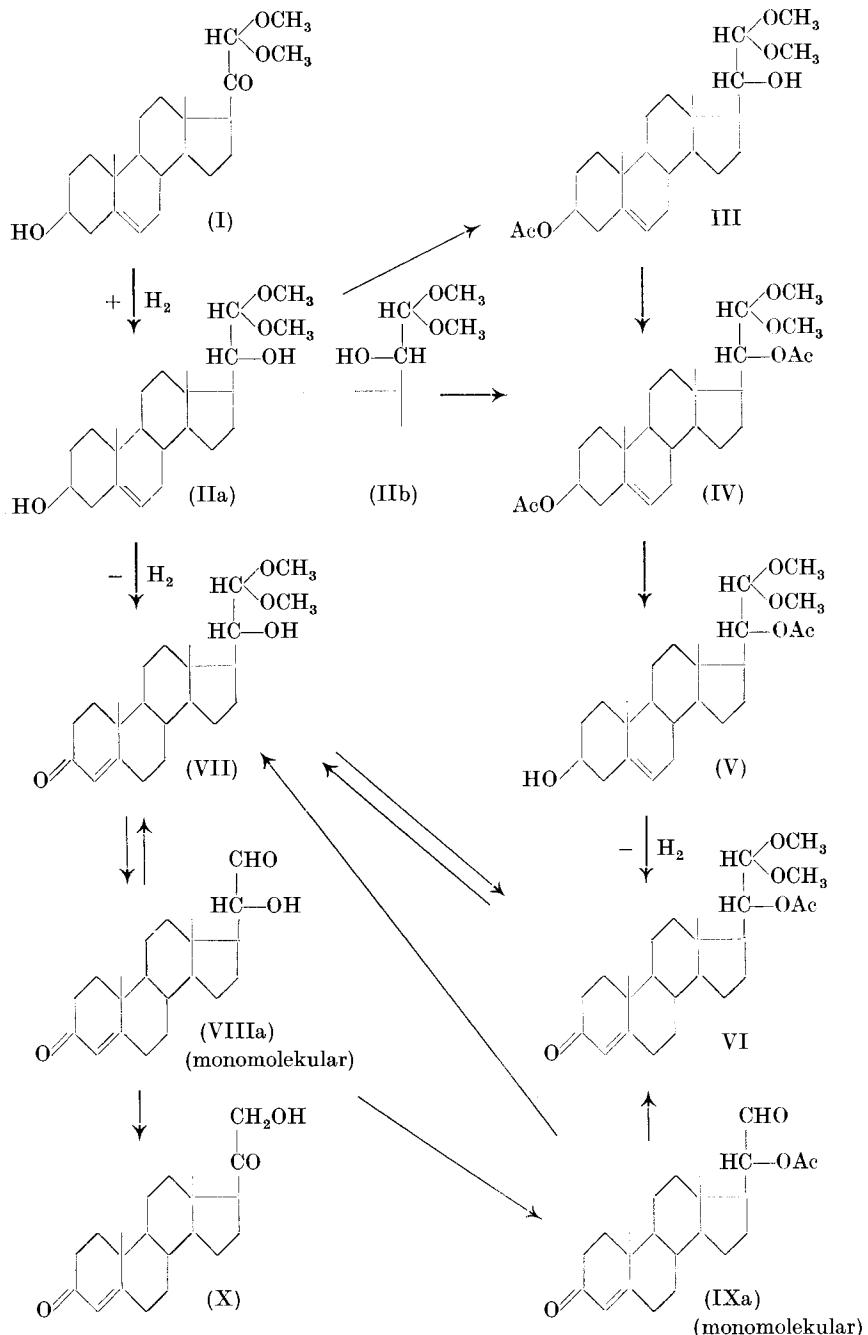
Durch Hydrolyse mit Salzsäure in wässriger Essigsäure lässt sich das Acetal (VII) spalten und der freie Aldehyd (VIII) in krystallisierter Form gewinnen. Es ist wahrscheinlich, dass der krystallisierte Aldehyd nicht die monomolekulare Formel (VIIIa) besitzt, sondern entweder dimolekular als Dioxanderivat (VIIIb) oder trimolekular entsprechend Formel (VIIIc) gebaut ist. In Lösung dürfte ein Gleichgewicht zwischen der monomolekularen Form (VIIIa) und den polymeren Formen bestehen. Dafür spricht, dass mit methylalkoholischer Salzsäure das monomolekular gebaute Acetal (VII) zurückerhalten wird, ferner der Umstand, dass durch Kochen mit Pyridin Isomerisierung zu Desoxy-corticosteron (X) eintritt, das in Form seines Acetates isoliert wurde. Durch Acetylierung des Aldehyds wird das „Monoacetat“ (IX) in farblosen Krystallen erhalten, dem aber mit Sicherheit ebenfalls nicht die monomolekulare Formel (IXa) zukommt. Darauf deutet schon der hohe Schmelzpunkt von

¹⁾ W. Ponndorf, Z. angew. Chem. **39**, 138 (1926); H. Meerwein, R. Schmidt, A. **244**, 221 (1925).

²⁾ R. Oppenauer, R. **56**, 137 (1937).

³⁾ Über partielle Oxydationen mit Aluminaten vgl. K. Miescher und A. Wettstein, Helv. **22**, 1263 (1939), sowie 33. Mitteilung, H. Reich und T. Reichstein, „Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie“, eingesandt am 8. März 1940, erscheint voraussichtlich demnächst.

⁴⁾ Wir verdanken die Messungen Herrn P.D. Dr. F. Almasy, Zürich.



oder (IXb) (dimolekular) entspr. VIIIb mit -OAc statt -OH
oder (IXc) (trimolekular) entspr. VIIIc mit -OAc statt -OH

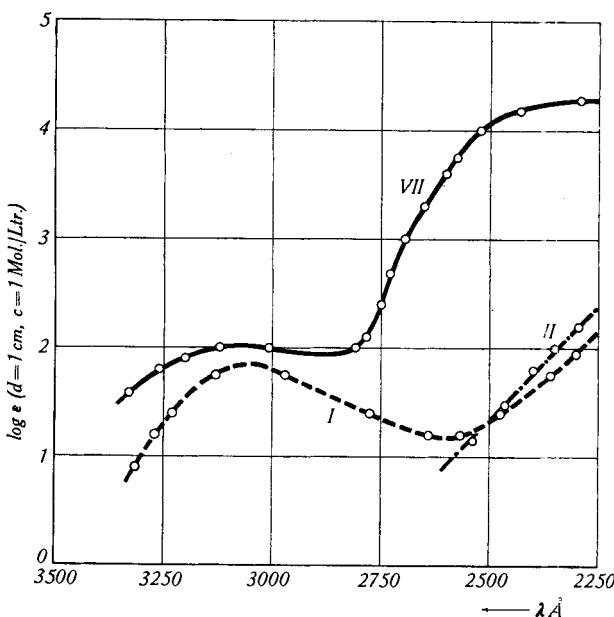
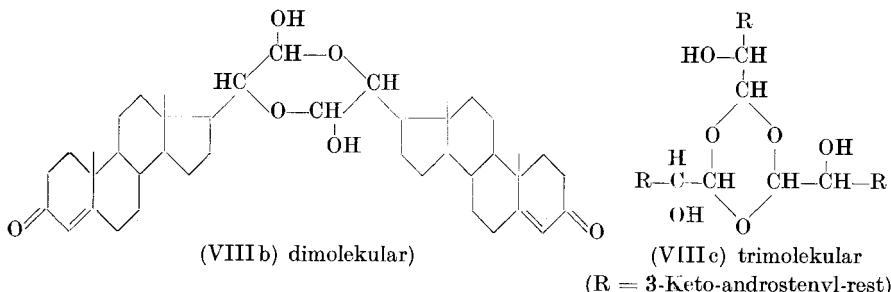


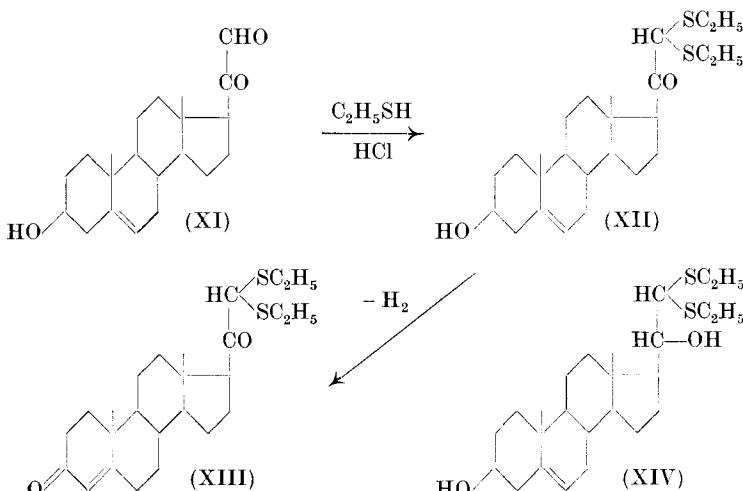
Fig. 1.

I = Δ^5 -Pregnen-(3)-ol-(20)-on-(21)-al-dimethylacetal.
II = Δ^5 -Pregnen-(3,20)-diol-(21)-al-dimethylacetal.
VII = Δ^4 -Pregnen-(3)-on-(20)-ol-(21)-al-dimethylacetal.

255° und die geringe Löslichkeit in Äther, Alkohol und Aceton, vor allem aber die Tatsache, dass dieses Acetat im Hochvakuum bis 230° nicht sublimierbar ist, während das isomere Desoxy-corticosteron (X) und sein Acetat schon bei etwa 180° glatt sublimieren. Die Molekulargewichtsbestimmung in Campher nach Rast ergab wenig übereinstimmende Werte zwischen 995 und 1345, die also eher für eine trimolekulare Formel (IXc) sprechen, die dimolekulare (IXb) aber nicht sicher ausschliessen. Für die trimolekulare Formel (IXc) spricht der Umstand, dass aus dem acetylierten Aldehyd mit methylalkoholischer Salzsäure unter milden Bedingungen neben dem Oxy-acetal (VII) auch etwas Acetoxy-acetal (VI) gebildet wird. Bei einem Dioxan-

derivat (IXb) müsste eine gleichzeitige Verschiebung der Acetylgruppe aus 21- in 20-Stellung eintreten, was durchaus möglich, jedoch weniger wahrscheinlich ist.

Der freie Aldehyd (VIII) und sein Acetat (IX) reduzieren alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur, wenn auch weniger schnell als Desoxy-corticosteron (X) und sein Acetat. Sie geben die rote Aldehydreaktion beim Erwärmen mit 1,4-Dioxynaphthalin in Eisessig und Salzsäure nach *Raudnitz* und *Puluj*¹⁾ sehr deutlich. Diese Reaktion fällt auch bei allen Oxyaldehyd-acetalen (II)—(VII) positiv aus, während das Ketoaldehyd-acetal (I), wie früher erwähnt, mit diesem Reagens nur eine Gelbfärbung zeigt, ebenso wie (X) und sein Acetat auch höchstens nur eine leichte Gelbfärbung liefern.



Bevor die hier beschriebene Reaktionsfolge abgeschlossen war, wurde gleichzeitig noch ein zweiter Weg zur Erreichung desselben Ziels versucht. Das Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)²⁾ (XI) wurde mit Äthyl-mercaptopan und Salzsäuregas umgesetzt und lieferte das Diäthyl-mercaptal (XII), das in Form farbloser Krystalle erhalten werden konnte. Daneben trat teilweise Spaltung und Bildung von 3-Oxy-äthiocholen-(5)-säure ein. Das Mercaptal (XII) liess sich zwar leicht nach *Oppenauer* zum entsprechenden Keton (XIII) oxydieren, hingegen stiess die Reduktion zum Dioxymercaptal (XIV) durch Kochen mit Aluminium-isopropylat und Isopropylalkohol auf Schwierigkeiten. Die Mercaptalgruppen hindern die benachbarte Ketogruppe offenbar viel stärker als die Acetalreste in (I). Von weiteren Versuchen wurde daher abgesehen.

¹⁾ *H. Raudnitz, G. Puluj*, B. **64**, 2212 (1939).

²⁾ *H. Reich, T. Reichstein*, Helv. **22**, 1124 (1939).

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Mikroanalysen wurden teils im Laboratorium der *Ciba* in Basel, teils von Herrn Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.)

Pregnен-(5)-diol-(3,20)-al-(21)-dimethylacetal (II).

840 mg Pregnен-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-dimethylacetal (I) wurden in einem 100 cm³ fassenden Destillierkolben in Toluol gelöst und durch vollständiges Eindampfen im Vakuum getrocknet. Dann wurden 20 cm³ absoluter Isopropylalkohol und 1,2 g frisch im Hochvakuum destilliertes Aluminium-isopropylat zugegeben und unter Feuchtigkeitsausschluss langsam destilliert, so dass pro Minute etwa 1—2 Tropfen übergingen. Im selben Tempo wurde frischer absoluter Isopropylalkohol zugetropft, um das Volumen der siedenden Flüssigkeit ungefähr konstant zu halten. Das Destillat wurde von Zeit zu Zeit mit verdünnter, wässriger Natriumnitroprussiat-Lösung und etwas Alkali auf Aceton geprüft. Die Reaktion war am Anfang stark positiv, wurde dann schwächer und war nach 6 Stunden völlig negativ. Es wurde noch 2 Stunden weiter gekocht (insgesamt also 8 Stunden), hierauf im Vakuum fast zur Trockne eingedampft, in viel Äther aufgenommen und mit gesättigter Seignettesalzlösung, der etwas Soda zugesetzt wurde, dann mit Wasser gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Der Rückstand krystallisierte und schmolz roh bei 96—116°. Durch öfteres Umkristallisieren konnte daraus das reine Diol (II) vom Smp. 134° erhalten werden. Leichter ist es über das Diacetat (IV) zu gewinnen.

Pregnен-(5)-diol-(3,20)-al-(21)-dimethylacetal-diacetat (IV).

Das obgenannte Rohprodukt wurde in 2 cm³ Pyridin gelöst, mit 1 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt, 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend noch 2 Stunden auf 70° erwärmt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure in Gegenwart von Eis, Soda-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan nicht ganz bis zur Trübung versetzt. Es trat bald reichliche Abscheidung von farblosen, flachen Nadeln ein, die nach dem Waschen mit Pentan bei 180—182° schmolzen und 350 mg wogen. Die Mutterlaugen wurden über 15 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch nach der Durchlaufmethode gereinigt. Aus den mit absolutem Benzol eluierbaren Anteilen wurden nochmals 350 mg Krystalle erhalten, die zusammen mit den Obgenannten durch Lösen in absolutem Äther, starkes Einengen und Zusatz von Pentan umkristallisiert wurden. Der Schmelzpunkt erhöhte sich dabei auf 185—186° und wurde durch

weiteres Umkristallisieren nicht mehr geändert. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = -21,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,301$ in Aceton).

13,0 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,28^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

4,717 mg Subst. gaben 12,125 mg CO₂ und 3,85 mg H₂O (Schoeller)

2,089 mg Subst. gaben 2,15 mg AgJ (Zeisel) (Schoeller)

C₂₇H₄₂O₆ (462,61) Ber. C 70,09 H 9,15 — OCH₃ 13,4%
Gef. „ 70,14 „ 9,13 „ 13,6%

Das Acetal gibt beim Erwärmen mit etwas Dioxynaphthalin in Eisessig und einem Tropfen Salzsäure eine starke Rotfärbung.

Freies Diol (II). 200 mg des obigen Diacetats (IV) wurden mit 8 cm³ Methanol und 2,4 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 1 cm³ Wasser wurde mit Kohlendioxyd gegen Resorcingelb neutralisiert, das Methanol im Vakuum entfernt, etwas Wasser zugegeben und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingengegt, worauf bald Krystallisation eintrat. Die mit etwas Äther gewaschenen Krystalle schmolzen bei 127—128° und wogen 160 mg. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol wurden lange, feine Nadeln vom Smp. 135—136° erhalten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = -48^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,125$ in Methanol).

21,3 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -1,02^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und unter Feuechtigkeitsausschluss gewogen und zur Verbrennung gebracht.

4,934 mg Subst. gaben 13,20 mg CO₂ und 4,40 mg H₂O (Schoeller)

C₂₃H₃₈O₄ (378,53) Ber. C 72,98 H 10,18%
Gef. „ 73,01 „ 9,98%

Die Substanz gibt bei der Aldehydprobe mit Dioxynaphthalin nach Raudnitz und Puluž eine himbeerrote Färbung. Durch Acetylierung in der Wärme wird das oben beschriebene Diacetat zurück erhalten.

Pregnens-(5)-diol-(3, 20)-al-(21)-dimethylacetal-mono-acetat-(3) (III).

Eine Probe freies Diol (II) wurde in wenig absolutem Pyridin gelöst und mit der 2,5 Mol-Äquiv. entsprechenden Menge Essigsäure-anhydrid 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung geschah wie beim Diacetat (IV) beschrieben. Das Rohprodukt wurde chromatographiert. Die ersten mit Benzol-Petroläther erhaltenen Eluate lieferten wenig Diacetat (IV) vom Smp. 185°. Die weiteren mit Benzol und mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate gaben aus Äther-Petroläther durch Einengen Krystalle, die bei 122,5—123° schmolzen

und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -21,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,594$ in Aceton) zeigten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° über Phosphorpentooxyd getrocknet.

4,770 mg Subst. gaben 12,47 mg CO₂ und 4,00 mg H₂O (Ciba)
C₂₅H₄₀O₅ (420,57) Ber. C 71,40 H 9,59%
Gef. „ 71,34 „ 9,38%

Die Substanz gibt bei der Aldehydprobe mit Dioxynaphthalin eine himbeerrote Färbung. Durch Acetylierung in der Wärme wird sie in das Diacetat (IV) vom Smp. 185° übergeführt.

Pregnen-(5)-diol-(3, 20)-al-(21)-dimethylacetal-mono-acetat-(20) (V).

730 mg Pregnen-(5)-diol-(3, 20)-al-(21)-dimethylacetal-diacetat (IV) wurden in 75 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 220 mg Kaliumcarbonat in 4 cm³ Wasser vermischt. Nach 24-stündigem Stehen bei 20° wurde mit 10 cm³ Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt und die ausfallenden Krystalle in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt, worauf bald reichliche Krystallisation eintrat. Die mit Äther und Pentan gewaschenen Krystalle schmolzen bei $148-150^\circ$. Aus den Mutterlaugen konnte noch eine weitere Menge, im ganzen 470 mg, gewonnen werden. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden farblose Nadeln vom Smp. $151-152^\circ$ erhalten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = -17^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,423$ in Methanol).

14,3 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,24^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° über Phosphorpentooxyd getrocknet.

3,895 mg Subst. gaben 10,17 mg CO₂ und 3,30 mg H₂O (Ciba)
C₂₅H₄₀O₅ (420,57) Ber. C 71,40 H 9,59%
Gef. „ 71,26 „ 9,47%

Das Produkt gibt bei den Mischproben mit (III) und mit (IV) starke Schmelzpunktserniedrigungen. Die Reaktion mit Dioxynaphthalin ist positiv.

Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal-acetat-(20) (VI).

670 mg Pregnen-(5)-diol-(3, 20)-al-(21)-dimethylacetal-monoacetat-(20) (V) wurden durch Lösen in Benzol und Eindampfen im Vakuum getrocknet und mit 2,2 g Aluminium-tert.butylat, 35 cm³ trockenem Aceton und 55 cm³ absolutem Benzol 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in viel Äther aufgenommen, mit soda-alkalischer Seignettesalzlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog

700 mg. Er wurde über eine Säule von 21 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt. Aus den mit Benzol-Pentan (1 : 1) sowie mit absolutem Benzol erhaltenen Eluaten konnten nach Umkristallisieren aus wenig Äther mit Pentan 450 mg Krystalle vom Smp. 110—112° erhalten werden. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus verdünntem Methanol wurden farblose Nadelchen vom Smp. 112—113° erhalten. Sie besaßen nach gutem Trocknen eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{15} = +111^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 1,432$ in Methanol).

14,5 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{15} = +1,59^\circ \pm 0,03^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,861 mg Subst. gaben 12,77 mg CO₂ und 4,03 mg H₂O (*Schoeller*)

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15%
Gef. „ 71,69 „ 9,27%

Die Substanz zeigte in alkoholischer Lösung im U.V.-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 242 m μ und log $\varepsilon = 4,16^1$). Dieselbe Substanz wird aus (V) auch durch 1 1/4-stündiges Kochen mit Cyclohexanon und Aluminium-isopropylat in Toluol erhalten. Sie lässt sich im Molekularkolben bei 0,01 mm und 135° Badtemperatur unzersetzt destillieren. Die Aldehydreaktion mit Dioxynaphtalin in Eisessig und Salzsäure liefert eine deutliche Rotfärbung.

Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal (VII).

a) Aus dem Diol (II) durch partielle Oxydation. 400 mg Pregnen-(5)-diol-(3,20)-al-(21)-dimethylacetal (IIa) wurden durch Lösen in absolutem Benzol und Eindampfen im Vakuum getrocknet und mit 1,3 g Aluminium-tert.butylat, 21 cm³ trockenem Aceton und 33 cm³ absolutem Benzol 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit viel Äther und sodaalkalischer Seignettesalzlösung gründlich geschüttelt, die Ätherlösung mit Seignettesalz, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine Säule von 12 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt. Aus den mit absolutem Benzol und Benzol-Äther (3 : 1) erhaltenen Eluaten wurden durch Krystallisieren aus Pentan 240 mg Krystalle erhalten, die bei 128—132° schmolzen. Die späteren, mit absolutem Äther erhaltenen Eluate gaben noch eine merkliche Menge von Krystallen, die ebenfalls etwa bei 130° schmolzen, aber mit den obigen bei der Mischprobe eine starke Schmelzpunktserniedrigung ergaben. Sie erwiesen sich als unverändertes Diol (IIa). Die 240 mg des oxydierten

¹⁾ Wir danken Herrn Priv.-Doz. D. H. Mohler, Zürich, für die Ausführung der Messung.

Produktes wurden nochmals aus Äther-Pentan umkristallisiert und gaben farblose Krystalle vom Smp. 135—136° und einer spez. Drehung von $[\alpha]_D^{18} = +62,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,173$ in Aceton).

22,0 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,35^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

5,113 mg Subst. gaben 13,77 mg CO₂ und 4,53 mg H₂O (Ciba)

C₂₃H₃₈O₄ (376,51) Ber. C 73,37 H 9,64%

Gef. „ 73,45 „ 9,91%

Auch durch 1 $\frac{1}{4}$ -ständiges Kochen von 1,94 g Diol (IIa) mit 2 g Aluminium-isopropylat, 20 cm³ Cyclohexanon und 150 cm³ absolutem Toluol wurde dasselbe Produkt in einer Ausbeute von 1 g erhalten. Es gibt die rote Farbreaktion mit Dioxynaphthalin und zeigt im U.V.-Absorptionsspektrum selektive Absorption (vgl. Kurve, theoretischer Teil). Es lässt sich im Hochvakuum bei 135° Badtemperatur und 0,01 mm Druck unzersetzt sublimieren.

b) Aus dem Acetat (VI) mit Alkali. 30 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal-acetat-(20) (VI) wurden mit der Lösung von 20 mg Kaliumhydroxyd in 6 cm³ reinem Methanol 30 Minuten unter Rückfluss gekocht, wobei leichte Gelbfärbung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde 1 cm³ Wasser zugesetzt, mit Kohlendioxyd gegen Resorcin gelb neutralisiert, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 28 mg. Er wurde in Benzol-Äther (5:1) gelöst, durch eine Säule von 200 mg Aluminiumoxyd filtriert und mehrmals mit demselben Gemisch nachgewaschen. Das eingedampfte Filtrat gab aus Äther-Pentan 20 mg farbloser, zu Büscheln vereinigter Nadeln vom Smp. 134—135°. Sie erwiesen sich nach Mischprobe als identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

c) Aus dem Acetat (VI) mit methylalkoholischer Salzsäure. 50 mg Acetat (VI) wurden mit 21 cm³ einer 1-proz. methylalkoholischen Salzsäure 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit wässriger Kaliumcarbonatlösung leicht alkalisch gemacht, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen einen ölichen Rückstand, aus dem durch chromatographische Trennung 20 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal isoliert werden konnten. Das Produkt schmolz bei 135—135,5° und gab mit dem nach a) bereiteten bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung.

Acetylierung. Durch Acetylierung mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei 60° wird das Monoacetat (VI) vom Smp. 112 bis 113° erhalten (Mischprobe).

Semicarbazon. 0,1 g Semicarbazid-hydrochlorid und 0,15 g krystallisiertes Natriumacetat wurden bis zur Verflüssigung verrieben, mit 15 cm³ absolutem Alkohol versetzt und das ausfallende Natriumchlorid durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde mit der Lösung von 100 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal (VII) in 5 cm³ heissem absolutem Alkohol versetzt und die Mischung 1½ Stunden zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde der Alkohol im Vakuum teilweise entfernt, etwas Wasser zugegeben und bis zur bleibenden Trübung bei schwachem Vakuum weiter eingedampft. Beim Erkalten krystallisierte das Semicarbazon in Blättchen aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser bei 220 bis 222° unter Zersetzung schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

1,234 mg Subst. gaben 0,108 cm³ N₂ (23°, 745 mm) (*Ciba*)
C₂₄H₃₉O₄N₃ (433,54) Ber. N 9,70; Gef. N 9,89%

Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21) (VIII).

0,5 g Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal (VII) wurden in 40 cm³ Eisessig gelöst, bei Zimmertemperatur mit 30 cm³ 2-n. wässriger Schwefelsäure versetzt und 16 Stunden bei 0° stehen gelassen. Die klare Lösung wurde hierauf in Wasser eingegossen und die dadurch ausgeschiedenen Flocken abzentrifugiert, mit etwas Kaliumhydrogencarbonatlösung und viel Wasser gewaschen und im Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Das farblose Pulver wurde in möglichst wenig heissem Dioxan gelöst und mit Äther bis zur eben beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehen über Nacht schied sich der Oxy-aldehyd (VIII) in kugeligen Drusen aus. Sie wurden mit Aceton-Äther gewaschen und schmolzen bei 204 bis 206° (unter Zersetzung). Eine zweite Fraktion wurde beim Eindunsten der Mutterlauge erhalten. Die Ausbeute betrug 200 mg. Aus den übrig bleibenden Mutterlaugen liessen sich durch Petroläther noch 100 mg eines amorphen, pulverigen Produktes ausfällen. Zur Reinigung wurden die Krystalle in Dioxan gelöst, die filtrierte Lösung im Vakuum rasch zum Sirup eingedampft und dieser mit etwas Aceton verflüssigt. Die bald einsetzende Krystallisation wurde durch Ätherzusatz möglichst vervollständigt. Es wurden farblose, doppelt zugespitzte, zu Rosetten vereinigte Prismen erhalten, die bei 206 bis 208° (Zersetzung) schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $\alpha_D^{20} = +84^\circ \pm 2^\circ$ (*c* = 0,96 in Dioxan). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° über Phosphorpentoxid getrocknet.

2,661 mg Subst. gaben 7,43 mg CO₂ und 2,22 mg H₂O (*Ciba*)
C₂₁H₃₀O₃ (330,44) Ber. C 76,31 H 9,16%
Gef. „, 76,21 „, 9,34%

Der Oxy-aldehyd ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln wie Äther, Aceton und Alkohol schwer löslich, relativ gut lösen Chloro-

form und Dioxan. Gegen alkalische Silberdiamminlösung zeigt er starkes Reduktionsvermögen und gibt mit Dioxynaphthalin eine positive Aldehydreaktion. Im Hochvakuum ist er nicht unzersetzt sublimierbar. Eine kleine Probe wurde im Molekularkolben bei 0,005 mm längere Zeit auf 220—240° erhitzt, wobei unter allmählicher Zersetzung teilweise Verflüchtigung eintrat. Das Destillat gab aus wenig Aceton-Äther Krystalle, die bei 146—150° schmolzen.

Disemicarbazone. 50 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 75 mg krystallisiertes Natriumacetat wurden bis zur Verflüssigung verrieben, mit 15 cm³ absolutem Alkohol versetzt und das ausfallende Natriumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wurde mit der Lösung von 50 mg Oxy-aldehyd (VIII) in 5 cm³ absolutem Alkohol versetzt und die Mischung 2½ Stunden gekocht, wobei sich das Disemicarbazone abschied. Es wurde abgenutscht, mit Alkohol und Äther gewaschen, zweimal mit Wasser ausgekocht und wieder mit Alkohol und Äther gewaschen. Die Ausbeute betrug etwa 40 mg. Der Stoff ist, wie zu erwarten, in den meisten Lösungsmitteln praktisch unlöslich. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsrörchen färbt er sich von 200° an allmählich braun, ist aber bei 300° noch nicht geschmolzen. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 110° im Hochvakuum über Phosphorpentooxyd getrocknet.

0,964 mg Subst. gaben 0,158 cm³ N₂ (23°, 737 mm) (*Ciba*)
C₂₃H₃₅O₃N₆ (444,56) Ber. N 18,91; Gef. N 18,33%

Rück-acetalisierung des Aldehyds (VIII). 180 mg Oxyaldehyd (VIII) wurden mit 20 cm³ Methanol aufgekocht, wobei nur teilweise Lösung eintrat. Dann wurden 0,8 cm³ einer 24-proz. methylalkoholischen Salzsäure zugefügt und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es trat dabei fast vollständige Lösung ein. Hierauf wurde mit wässriger Pottaschelösung leicht alkalisch gemacht, das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand lieferte durch chromatographische Reinigung und Umkrystallisieren aus Äther-Hexan 55 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetal (VII) vom Smp. 131—131,5°. Die Mischprobe mit authentischem Material zeigte keine Schmelzpunkterniedrigung.

Desoxy-corticosteron (X) aus Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21) (VIII). 37 mg Oxy-aldehyd (VIII) wurden mit 0,65 cm³ absolutem Pyridin 5½ Stunden in Kohlendioxydatmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden weitere 0,5 cm³ Pyridin sowie 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid zugegeben und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde in Wasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit ver-

dünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der teilweise krystallisierte Rückstand wurde über eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die aus Benzol-Äther (3 : 1) eluierten Anteile gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Methanol 10 mg farbloser Krystalle vom Smp. 161 bis 162,5°. Die Mischprobe mit reinem Desoxy-corticosteron-acetat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-acetat (IX).

250 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21) (VIII) wurden in 10 cm³ trockenem Pyridin gelöst, mit 2,5 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde in Wasser gegossen, die ausgeschiedenen Flocken abfiltriert mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentooxyd getrocknet. Sie wurden in wenig Dioxan unter Erwärmung in siedendem Wasserbad gelöst und die erkaltete Lösung mit Äther und Petroläther bis zur eben beginnenden Trübung versetzt, worauf sich beim Stehen das Acetat (IX) in farblosen, gut ausgebildeten Kryställchen ausschied, die bei 255—256° unter Gelbfärbung schmolzen. Die Ausbeute betrug etwa 200 mg. Der Stoff ist in den meisten organischen Lösungsmitteln etwas leichter löslich als der freie Oxy-aldehyd und gibt wie dieser mit Dioxynaphthalin in Eisessig und Salzsäure eine Rotfärbung, die allerdings etwas langsamer eintritt als beim freien Aldehyd. Zur Analyse wurde 15 Stunden im Hochvakuum bei 90° über Phosphorpentooxyd getrocknet.

4,388 mg Subst. gaben	11,91 mg CO ₂	und 3,49 mg H ₂ O (<i>Ciba</i>)
0,174; 0,134 mg Subst. in	3,710; 3,360 mg Campher	gaben $\Delta = 1,4^\circ$; 1,6° (<i>Schoeller</i>)
C ₂₃ H ₃₂ O ₄ (372,48)	Ber. C 74,14	H 8,66% Mol.-Gew. dimolekular 745
" "	" "	trimolekular 1117
Gef. „ 74,02 „ 8,90%	" "	1345; 950

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,990$ in Dioxan). Auch dieser Stoff liess sich im Hochvakuum nicht sublimieren.

Acetalisierung. 80 mg des acetylierten Aldehyds (IX) wurden in 2 cm³ heissem Dioxan gelöst, nach Zugabe von 24 cm³ absoluten Methanol auf Zimmertemperatur abgekühlt, dann mit 1 cm³ einer 24-proz. methylalkoholischen Salzsäure versetzt und 16 Stunden bei dieser Temperatur stehen gelassen. Nach Zugabe der zur Neutralisation nötigen Menge von Kaliumcarbonat in viel Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab bei der chromatographischen Trennung 13 mg relativ leicht eluierbares Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-dimethylacetat-(20) (VI) vom Smp. 112—113° (Mischprobe). Ferner als schwerer eluierbaren Anteil 35 mg Pregnen-(4)-ol-(20)-on-(3)-al-(21)-

dimethylacetal (VII) vom Smp. 133—134° (Mischprobe). Wurde die Acetalisierung durch einstündiges Kochen vorgenommen, so ergab die Aufarbeitung neben amorphen Anteilen nur freies Oxy-acetal (VII) in einer Ausbeute von ca. 20 %. Schmelzpunkt und Mischprobe 133—134°.

Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-diäthylmercaptal (XII).

2,3 g Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21) (XI) (es wurde ein rohes, nicht krystallisiertes Produkt verwendet) wurden in einer geräumigen Ampulle in absolutem Benzol gelöst, durch völliges Eindampfen im Vakuum getrocknet und mit 16 g Äthyl-mercaptan übergossen. Die Substanz ging beim Umschwenken bald in Lösung, worauf unter Kühlung 450 mg trockenes Salzsäuregas eingeleitet wurden; es trat dabei leichte Trübung ein. Die Ampulle wurde verschmolzen und 4 Tage bei 16° stehen gelassen, wobei sich ein geringer Niederschlag absetzte. Es wurde nun viel Äther zugegeben, zunächst mit starker wässriger Pottaschelösung in Gegenwart von Eis, dann noch mehrmals mit wässriger Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Neutralteile verblieben 2,4 g eines gelben, dicken Sirups. Aus den alkalischen Auszügen liessen sich 420 mg einer krystallisierten Säure erhalten, die bei 264—266° schmolz und in Form des bei 166—168° schmelzenden Methylesters als 3-Oxy-äthiocholen-(5)-säure identifiziert wurde.

Der Neutralteil wurde zur Reinigung über eine Säule von 72 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographiert. Aus den mit Benzol eluierbaren Anteilen wurden durch Umkristallisieren aus Äther-Pentan 780 mg farbloser Blättchen erhalten, die bei 124—125° schmolzen und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{21} = +137,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 2,0712$ in Aceton) zeigten.

20,7 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +2,85^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

5,262 mg Subst. gaben 13,220 mg CO₂ und 4,22 mg H₂O (*Schoeller*)

7,267 mg Subst. gaben 8,06 mg BaSO₄ (*Schoeller*)

C₂₅H₄₀O₂S₂ (436,69) Ber. C 68,75 H 9,23 S 14,68%
Gef. „, 68,56 „, 8,98 „, 15,23% „

Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-diäthylmercaptal-acetat-(3).

50 mg Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-diäthylmercaptal (XII) wurden in 100 mg Pyridin gelöst, mit 50 mg Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure unter Eiszusatz, dann mit Soda und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Die sich beim Stehen aus-

scheidenden Krystalle wurden abgenutscht und nochmals aus Äther-Pentan umkristallisiert. Sie schmolzen bei 130—132° und zeigten eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{17} = + 149,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,975$ in Aceton).

20,0 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = + 2,95^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

4,812 mg Subst. gaben 11,935 mg CO₂ und 3,80 mg H₂O (*Schoeller*)

6,751 mg Subst. gaben 6,82 mg BaSO₄ (*Schoeller*)

C₂₇H₄₂O₃S₂ (478,73) Ber. C 67,73 H 8,84 S 13,40%

Gef. „ 67,70 „ 8,83 „ 13,88%

Pregnen-(4)-dion-(3, 20)-al-(21)-diäthylmercaptal (XIII).

160 mg Pregnen-(5)-ol-(3)-on-(20)-al-(21)-diäthylmercaptal (XII) wurden in absolutem Benzol gelöst und durch völliges Eindampfen getrocknet. Nach Zusatz von 500 mg Aluminium-tert.butylat, 10 cm³ trockenem Aceton und 15 cm³ absolutem Benzol wurde 30 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Äther und gesättigter Seignettesalzlösung zerlegt, die Ätherschicht mit Seignettesalzlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 160 mg eines Sirups, der über eine Säule von 5 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Aus den mit Benzol-Pentan (10 : 3) erhaltenen Eluaten wurden durch Umkristallisieren aus Äther-Pentan 105 mg farblose, lange Nadeln gewonnen, die bei 94—96° schmolzen und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = + 258,2^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 1,581$ in Aceton) zeigten.

15,8 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = + 4,08^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

4,852 mg Subst. gaben 12,285 mg CO₂ und 3,70 mg H₂O (*Schoeller*)

3,258 mg Subst. gaben 3,580 mg BaSO₄ (*Schoeller*)

C₂₅H₃₈O₂S₂ (434,55) Ber. C 69,07 H 8,81 S 14,76%

Gef. „ 69,07 „ 8,46 „ 15,14%

Die Substanz zeigt im U.V.-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 242 m μ und $\log \varepsilon = \text{ca. } 4,2$ (in Alkohol)¹⁾.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.
Laboratorium der *Ciba* in Basel, Pharmazeutische
Abteilung.

¹⁾ Wir danken Herrn Priv.-Doz. Dr. *H. Mohler*, Zürich, für die Ausführung dieser Messung.