

Gemische	1. Zone	2. Zone	Trennschärfe
K <sup>+</sup> —Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup> violett	Na <sup>+</sup> rotviolett	gut
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> —Na <sup>+</sup>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> violett	Na <sup>+</sup> rotviolett	gut
K <sup>+</sup> —NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	K <sup>+</sup> violett	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> violett	schlecht
K <sup>+</sup> —Mg <sup>++</sup>	K <sup>+</sup> violett	Mg <sup>++</sup> ziegelrot	gut
Mg <sup>++</sup> —Na <sup>+</sup>	Mg <sup>++</sup> ziegelrot	Na <sup>+</sup> rotviolett	mässig
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> —Mg <sup>++</sup>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> violett	Mg <sup>++</sup> ziegelrot	gut
Ba <sup>++</sup> —Ca <sup>++</sup>	Ba <sup>++</sup> violettrot	Ca <sup>++</sup> rot	gut
Ba <sup>++</sup> —Sr <sup>++</sup>	Ba <sup>++</sup> violettrot	Sr <sup>++</sup> violettrot	schlecht
Sr <sup>++</sup> —Ca <sup>++</sup>	Sr <sup>++</sup> violettrot	Ca <sup>++</sup> rot	gut
Cu <sup>++</sup> —Hg <sup>++</sup>	Cu <sup>++</sup> grün	Hg <sup>++</sup> gelblich	gut
Pb <sup>++</sup> —Hg <sup>++</sup>	Pb <sup>++</sup> braun	Hg <sup>++</sup> gelblich	gut
Cu <sup>++</sup> —Pb <sup>++</sup>	Cu <sup>++</sup> grün	Pb <sup>++</sup> braun	gut

Wie wir in einer späteren Mitteilung zeigen werden, besteht zwischen der Zonenlänge und der Menge der aufgetragenen Ionen eine einfache Abhängigkeit, so dass sich sowohl im makro- wie im mikrochemischen Massstabe auf diese Weise quantitative Bestimmungen<sup>1)</sup> z. B. von K<sup>+</sup> neben Na<sup>+</sup> durchführen lassen.

Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

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

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

### 17 $\beta$ -Oxy-progesteron

von J. von Euw und T. Reichstein.

(28. VI. 41.)

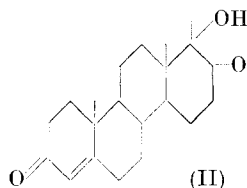
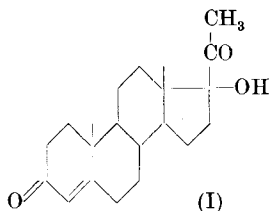
17  $\beta$ -Oxy-progesteron (I) wurde erstmals von *Pfiffner* und *North*<sup>3)</sup> aus Nebennieren isoliert. Inzwischen haben auch wir diesen Stoff aus Nebennieren-Extrakten erhalten und beschreiben nachstehend die Isolierung sowie einige seiner Eigenschaften, da ausser der erwähnten kurzen Notiz von *Pfiffner* und *North*, in der nur äusserst knappe experimentelle Daten angeführt werden, keine weitere Publikation über diesen interessanten Stoff erfolgt ist.

<sup>1)</sup> Über quantitative anorganische Chromatographie siehe: *G. M. Schwab*, „Physikal. Methoden der analytischen Chemie“, 3. Teil (1934), S. 71, und *Z. angew. Ch.* **52**, 666 (1939) und **53**, 39 (1940).

<sup>2)</sup> 50. Mitteilung vgl. *P. Hegner*, *T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 828 (1941).

<sup>3)</sup> *J. J. Pfiffner*, *H. B. North*, *J. Biol. Chem.* **132**, 459 (1940).

Als Ausgangsmaterial dienten die als „Ä-Rest A II“ und „Ä-Rest A III“ bezeichneten Fraktionen der 6. Mitteilung<sup>1)</sup>, die zunächst zur Spaltung eventuell vorhandener Ester einer Behandlung mit Kaliumhydrogencarbonat in wässrigem Methanol bei Zimmertemperatur unterworfen wurden. Dann wurde entweder acetyliert und direkt chromatographiert oder eine Vorreinigung mit Bernsteinsäure-anhydrid unter den in der 20. Mitteilung<sup>2)</sup> beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Wie dort erwähnt ist, bewirkt sie eine weitgehende Trennung von Oxyketonen und „hydroxylfreien“ Ketonen, die aber nicht quantitativ ist. Nur die eigentlichen Ketole mit der Seitenkette  $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$  reagieren praktisch vollständig, während Hydroxylgruppen in 3-Stellung nur teilweise succinyliert wurden. Die gewonnenen „hydroxylfreien“ Ketone enthalten somit noch kleine Mengen solcher Oxyketone, beispielsweise Substanz L, doch ist die Anreicherung so weit vorgeschritten, dass ein grösserer Teil 17  $\beta$ -Oxyprogesteron aus derart vorgereinigtem Material durch direkte Krystallisation abgetrennt werden kann. Der Rest wurde dann acetyliert und chromatographiert, wobei noch die folgenden Nebenprodukte erhalten wurden: Allo-pregnan-ol-(3  $\beta$ )-on-(20)<sup>3)</sup>, Progesteron<sup>3)</sup>, Androsten-(4)-dion<sup>4)</sup>, Androstan-diol-(3  $\beta$ , 11)-on-(17)<sup>5)</sup>, Adrenosteron<sup>6)</sup>, sowie weitere Substanzen, deren Identifizierung wegen zu kleiner Mengen nicht gelang. Aus 500 kg Nebennieren wurden etwa 50 mg 17  $\beta$ -Oxyprogesteron (I) isoliert.



<sup>1)</sup> T. Reichstein, Helv. **19**, 1107 (1936).

<sup>2)</sup> T. Reichstein, J. v. Euv, Helv. **21**, 1197 (1938).

<sup>3)</sup> Die Isolierung dieser beiden Stoffe ist bereits früher beschrieben worden: D. Beall, T. Reichstein, Nature **142**, 479 (1938); D. Beall, Biochem. J. **32**, 1957 (1938). Sie sind weit reichlicher in den weniger wasserlöslichen Anteilen der Nebennieren-Extrakte enthalten, die bei der Verteilung zwischen 30-proz. Methanol und Pentan in der Pentanschicht verbleiben. Aus dieser können sie nach eventueller Vorreinigung durch anschliessendes Ausschütteln mit 90-proz. Methanol und weitere Anreicherung mit Girard's Reagens T leicht gewonnen werden.

<sup>4)</sup> Diese Substanz ist bisher noch nicht aus Nebennieren-Extrakten, zu deren androgener Wirksamkeit sie beitragen dürfte, isoliert worden. Die erhaltene Menge war allerdings sehr gering, sodass es nicht ausgeschlossen ist, dass dieser Stoff durch Luftoxydation aus Substanz S oder ähnlichen Verbindungen entstanden ist. Etwas grössere Mengen dürften sich in der oben erwähnten, weniger wasserlöslichen Fraktion befinden, aus der Progesteron und Allo-pregnanolon erhalten worden waren.

<sup>5)</sup> T. Reichstein, J. v. Euv, Helv. **21**, 1197 (1938).

<sup>6)</sup> T. Reichstein, Helv. **19**, 29, 223 (1936).

Das so gewonnene Produkt liess sich im Hochvakuum unzersetzt sublimieren, krystallisierte aus Alkohol oder Aceton in farblosen, rhombischen oder 6-eckigen Blättchen (vgl. Figur),



zeigte eine spez. Drehung von:  $[\alpha]_D^{17} = +105,6^\circ \pm 2^\circ$  (Chloroform) und schmolz bei nicht zu langsamem Erhitzen bei  $222\text{--}223^\circ$  korr. Stark verriebene Proben schmolzen jedoch, besonders bei langsamem Erhitzen, meist nur teilweise bei etwa  $220^\circ$  und wandelten sich dann partiell in Nadeln um, die über ein langes Intervall schmolzen, bis bei etwa  $276^\circ$  völlige Verflüssigung eintrat (Kofler-Block). Diese Erscheinung beruht auf einer thermischen Isomerisierung (vgl. weiter unten). Die gefundenen Daten stimmen gut mit den entsprechenden Werten der amerikanischen Autoren überein. Die Konstitution des Stoffes ist von diesen bereits durch Bereitung eines Disemicarbazons und Dioxims, Aufnahme des U.V.-Absorptionsspektrums und Abbau zu Androsten-dion bewiesen worden, hingegen bedurfte die Konfiguration in 17-Stellung noch eines Beweises. *Pfiffner* und *North* schrieben dem Stoff 17 $\beta$ -Konfiguration zu auf Grund der Tatsache, dass er verschieden war von dem Hydratisierungsprodukt des 17 $\alpha$ -Äthinyl-testosterons von *Ruzicka* und *Meldahl*<sup>1)</sup>, das ursprünglich als 17 $\alpha$ -Oxy-progesteron angesehen wurde. Inzwischen konnte aber mit Sicherheit festgestellt werden, dass es eine andere Konstitution besitzt<sup>2)</sup> und ein Chrysen-Derivat darstellt, das nach dem letzten Vorschlag von *Ruzicka* und *Meldahl*<sup>3)</sup> entsprechend (II) zu formulieren ist. Zwecks Materialersparnis verzichteten wir aber auf die analytische Abklärung der Konfiguration des natürlichen Oxy-progesterons, da die 17 $\beta$ -Verbindung inzwischen auf sterisch eindeutigem Wege teilsynthetisch erhalten werden konnte<sup>4)</sup> und mit dem Naturprodukt völlig identisch war. Die Formulierung nach *Pfiffner* und *North* ist also richtig, d. h. der Stoff hat dieselbe Konfiguration wie alle anderen aus Nebennieren isolierten Steroide mit einer Hydroxylgruppe in 17-Stellung, soweit deren Konfiguration bisher gesichert werden konnte.

Wegen der oben erwähnten Schmelzpunktsanomalie wurde das Verhalten des 17 $\beta$ -Oxy-progesterons beim Erhitzen untersucht. Erwärmt man den Stoff im evakuierten Röhrchen einige Minuten bis über den Schmelzpunkt, so tritt teilweises Erstarren ein. Aus der Schmelze lässt sich dann leicht das Chrysen-Derivat (II) vom Smp.  $288^\circ$  isolieren, ferner noch ein zweiter Stoff vom Smp.  $162\text{--}164^\circ$ , der nach dem Resultat der Analyse ebenfalls mit (I) und (II) isomer ist, aber nicht weiter untersucht wurde.

1) *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 21, 1760 (1938).*

2) *L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).*

3) *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 23, 364 (1940).*

4) Vgl. die demnächst erscheinende Mitteilung.

Eine weitgehende Isomerisierung zu denselben zwei Produkten tritt auch beim Erwärmen mit Aluminium-tert. butylat in Benzol-Aceton auf 100° ein, also unter den Bedingungen der *Oppenauer*-Oxydation. Dieser Versuch wurde ausgeführt, da es sich vor kurzem gezeigt hatte, dass bei der Oxydation von 17  $\beta$ -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3  $\beta$ )-on-(20) nach *Oppenauer* u. a. auch das Chrysen-Derivat (II) gebildet wird<sup>1)</sup>.

Nach Angaben von *Stavelly*<sup>2)</sup> tritt eine ähnliche Umlagerung auch beim 17  $\alpha$ -Oxy-pregnen-(5)-ol-(3  $\beta$ )-on-(20) durch Erwärmen mit Alkali ein. Dadurch, dass es uns früher gelang, 17  $\beta$ -Oxy-allo-pregnanol-(3  $\beta$ )-on-(20)-acetat (Acetat von Substanz L) mit verdünntem Alkali zum freien Oxyketon zu verseifen<sup>3)</sup>, ohne dass eine solche Umlagerung zu einem Chrysen-Derivat erfolgte, ist die falsche Vorstellung erweckt worden, dass 17  $\beta$ -Oxy-ketone überhaupt gegen Alkali beständig sind. Dies ist jedoch nicht der Fall, da auch (I) durch längeres Kochen mit genügend starker methylalkoholischer Kalilauge weitgehend in (II) übergeführt wird. Daneben entsteht noch ein zweiter Stoff vom Smp. 182°, der nach dem Resultat der Analyse mit (I) und (II) isomer ist. Es ist durchaus möglich, dass 17  $\beta$ -Oxy-ketone vom Typus (I) gegen Alkali etwas stabiler sind als die 17  $\alpha$ -Isomeren, doch kann dies nur durch genauen Vergleich festgestellt werden. Jedenfalls zeigen sie qualitativ dasselbe Verhalten.

Beständiger ist (I) gegen Säuren. Bei 5 Minuten langem Kochen mit einer Mischung von Eisessig und konz. Salzsäure (10:1) blieb die Hauptmenge unverändert, während ein Teil in das auch mit Lauge erhältliche Isomerisierungsprodukt vom Smp. 182° umgelagert wurde.

Wir danken der *Ciba*, Basel, der *Haco-Gesellschaft*, Gmülden, und der *N. V. Organon*, Oss, für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

#### Isolierung von 17 $\beta$ -Oxy-progesteron.

a) Ohne Trennung mit Bernsteinsäure-anhydrid. Der Extrakt aus 480 kg Rindernebennieren gab bei der Anreicherung, die in der früher beschriebenen Weise<sup>4)</sup> durchgeführt wurde, 4,97 g „Ä-Rest“. Dieser lieferte bei der ersten Trennung mit *Girard's* Reagens T:

2,09 g „Ä-Rest A-Keton-frei“

0,90 g „Ä-Rest A I“ (1. Ketofraktion)

<sup>1)</sup> *P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 24, 828 (1941).*

<sup>2)</sup> *H. E. Stavelly, Am. Soc. 62, 489 (1940).*

<sup>3)</sup> *T. Reichstein, K. Gützi, Helv. 21, 1497 (1938).* Solche Verseifungen werden übrigens besser mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol durch 3tägiges Stehen bei Zimmertemperatur durchgeführt, wodurch jede Gefahr von Umlagerungen vermieden wird (vgl. *P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 24, 828 (1941)*). Es wäre daher wohl zu prüfen, ob die 17  $\alpha$ -Oxy-Derivate nicht auch unter diesen Bedingungen ohne Umlagerung verseifbar sind.

<sup>4)</sup> *T. Reichstein, Helv. 19, 1107 (1936).*

1,56 g „Ä-Rest A II und III“ (2. und 3. Ketofraktion)

0,17 g „Ä-Rest A IV“ (4. Ketofraktion)

0,25 g Verlust

Die 2,09 g A-Keton-freies gaben bei der 2. Behandlung mit *Girard's* Reagens in der Wärme: 1,6 g „Ketonfreien Ä-Rest“, 65 mg „Ä-Rest B I“ und 15 mg „Ä-Rest B II“.

Vorreinigung. Die 1,56 g „Ä-Rest A II und III“ wurden in wenig Methanol gelöst und einige Zeit bei 0° stehen gelassen. Es krystallisierten 80 mg rohe Substanz L aus, die im Hochvakuum bei 0,01 mm und 190° Badtemperatur sublimiert und aus absolutem Alkohol umkrystallisiert wurde. Es wurden farblose, sechseckige und rhombische Blättchen erhalten, die grösstenteils bei 258—260° schmolzen, sich dann teilweise in Nadeln umwandelten, die sich erst bei 275° völlig verflüssigten. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{25} = +31,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,397$  in Dioxan). Die Acetylierung gab sofort reines L-Acetat.

Die vereinigten, getrockneten Mutterlaugen (1,5 g) wurden in 55 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 1 g Kaliumhydrogencarbonat in 20 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 200 cm<sup>3</sup> Essigester, dann noch zweimal mit je 60 cm<sup>3</sup> Essigester und einmal mit Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden in derselben Reihenfolge nacheinander viermal mit je 20 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung und dreimal mit je 25 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es verblieb ein neutraler Rückstand von 1,160 g, während die Sodauszüge 210 mg Säure gaben. Aus dem gereinigten, neutralen Material schieden sich beim Stehen in wenig Aceton unter Zusatz von Äther 110 mg Krystalle ab. Die amorphen Mutterlaugen wogen 1,05 g.

Verarbeitung der Krystalle. Die 110 mg roher Krystalle wurden mit 0,6 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 0,4 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das rohe Acetat wog 118 mg und wurde über 3 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die ersten, mit Benzol-Pentan (3:1) erhaltenen Eluate lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wenig farblose Nadeln vom Smp. 178—179°, die nach der Mischprobe identisch waren mit dem früher von *Reichstein* und *Gützi*<sup>1)</sup> beschriebenen, unaufgeklärten Nebenprodukte von Substanz L.

Die mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther (98:2) erhaltenen Eluate lieferten 14 mg reines L-Acetat vom Smp. 187°.

<sup>1)</sup> T. Reichstein, K. Gützi, *Helv.* 21, 1502 (1938).

Die weiteren Eluate gaben noch verschiedene kleine Krystallfraktionen, die nicht identifiziert werden konnten. Lediglich die aus den Eluaten mit Äther-Aceton (7 : 3) sowie mit Äther-Alkohol-Essigester (7 : 1,5 : 1,5) erhaltenen Krystalle (ca. 2 mg) vom Smp. 216—219° erwiesen sich auf Grund der Mischprobe und der roten Schwefelsäurereaktion als identisch mit dem Acetat der Substanz S.

Verarbeitung des amorphen Materials. Die 1,05 g amorphe Mutterlaugen wurden mit 5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 3,4 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 1,235 g acetyliertes Material, das über 30 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde. Einige mit absolutem Benzol eluierbare Fraktionen lieferten wenig Krystalle vom Smp. 149—153°. Weitere Krystalle wurden erst aus den mit Benzol-Äther (9 : 1 bis 4 : 6) eluierbaren Fraktionen erhalten. Sie wurden im Molekularkolben bei 0,03 mm Druck und 170° Badtemperatur sublimiert, anschliessend aus Aceton-Äther umkrystallisiert und gaben 35 mg farbloser, sechseckiger oder rhombischer Blättchen, die meistens bei 222—223° scharf schmolzen. Sehr stark verriebene Proben schmolzen nur teilweise bei etwa 220° und wandelten sich dabei partiell in Nadeln um, die über ein langes Intervall schmolzen und sich erst bei etwa 276° völlig verflüssigten. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{17} = +105,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0417$  in Chloroform).

10,548 mg Subst. zu 1,0125 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +1,10^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,694 mg Subst. gaben 10,355 mg CO<sub>2</sub> und 2,99 mg H<sub>2</sub>O (Schoeller)

C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> (330,45)	Ber. C 76,32	H 9,15%
	Gef. „ 76,50	„ 9,06%

Wird eine Probe der Substanz auf dem Objektträger mit wenig konz. Schwefelsäure befeuchtet und mit einem möglichst nicht ganz aufliegenden Deckgläschen bedeckt, so entsteht nach kurzer Zeit eine gelbe Lösung, die auf schwarzer Unterlage hellgrün aussieht, aber nicht die Fluoreszenz zeigt wie sie mit Corticosteron etc. erhalten wird<sup>1)</sup>.

b) Nach Trennung mit Bernsteinsäure-anhydrid. Die von früher her vorhandenen 770 mg „hydroxyl-freien Ketone“ aus „Ä-Rest A III“<sup>2)</sup> krystallisierten aus Aceton-Äther nur teilweise. Die Krystalle schmolzen bei etwa 220° und erwiesen sich als fast reines 17β-Oxy-progesteron. Eine weitere Menge konnte aus den analog gewonnenen „hydroxylfreien Ketonen“ aus „Ä-Rest A II“ erhalten werden. Die Krystalle wurden durch Sublimation im Moleku-

<sup>1)</sup> O. Wintersteiner, J. J. Pfiffner, J. Biol. Chem. **116**, 291 (1936); T. Reichstein, Helv. **20**, 953 (1937).

<sup>2)</sup> T. Reichstein, J. v. Euw, Helv. **21**, 1197, insbesondere 1201 (1938).

larkolben und Krystallisation wie oben gereinigt und waren mit dem analysenreinen Material identisch. Die vereinigten Mutterlaugen aus mehreren Ansätzen wurden bei Zimmertemperatur acetyliert und das acetylierte Material (3,3 g) über 90 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographiert; es wurde mit je 400 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Frakt. Nr.	Lösungsmittel		Aus dem Eindampfrückstand gewonnene Krystalle
1	30%	Benzol 70% Petroläther . . .	5 mg Allo-pregnanolon-acetat
2	45%	„ 55% „ . . .	
3	60%	„ 40% „ . . .	
4	75%	„ 25% „ . . .	
5	100%	„ . . . . .	15 mg Progesteron
6	100%	„ . . . . .	
7	100%	„ . . . . .	
8	100%	„ . . . . .	
9	100%	„ . . . . .	5 mg Androsten-dion
10	100%	„ . . . . .	
11	100%	„ . . . . .	
12	100%	„ . . . . .	
13	100%	„ . . . . .	2 mg sechseckige Blättchen aus Aceton Smp. 277—278°
14	100%	„ . . . . .	
15	99%	„ 1% Äther . . . . .	
16	99%	„ 1% „ . . . . .	
17	98%	„ 2% „ . . . . .	3 mg farblose Stäbchen aus Ace- ton-Äther Smp. 234—236°
18	98%	„ 2% „ . . . . .	
19	97%	„ 3% „ . . . . .	
20	96%	„ 4% „ . . . . .	
21	94%	„ 6% „ . . . . .	2 mg Smp. 242—245° (aus Äther) 15 mg Allo-pregnan-diol-3,11-on- 17-acetat-3
22	92%	„ 8% „ . . . . .	
23	88%	„ 12% „ . . . . .	
24	85%	„ 15% „ . . . . .	40 mg Adrenosteron
25	80%	„ 20% „ . . . . .	
26	70%	„ 30% „ . . . . .	
27	50%	„ 50% „ . . . . .	
			6 mg feine Blättchen aus Aceton Smp. 259—261°
28	100%	Äther . . . . .	60 mg 17β-Oxy-progesteron
29	100%	„ . . . . .	
30	99%	„ 1% Aceton . . . . .	
31	98%	„ 2% „ . . . . .	
32	96%	„ 4% „ . . . . .	80 mg 17a-Methyl-D-homo-an- drosten-(4)-ol-(17a)-dion- (3,17) (II)
33	92%	„ 8% „ . . . . .	
34	85%	„ 15% „ . . . . .	
35	70%	„ 30% „ . . . . .	
36	40%	„ 60% „ . . . . .	wenig Krystalle Smp. 265—285°
			wenig Krystalle Smp. 285—310°

Die Fraktionen 1—3 lieferten wenig Krystalle, die nach Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol 5 mg farbloser Blättchen vom Smp. 136—141° gaben. Die Mischprobe mit Allo-pregnanolon-acetat gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Fraktionen 5 und 6 gaben aus Äther-Pentan 15 mg farbloser Prismen vom Smp. 122—123°, die sich nach Mischprobe als die tiefschmelzende Form von Progesteron erwiesen und die leicht in die hochschmelzende Form (129°) übergeführt werden konnten. Die Fraktionen 8—10 lieferten etwa 5 mg farbloser Nadeln vom Smp. 166—169°, die nach Mischprobe identisch mit Androsten-(4)-dion-(3,17) waren. Die Fraktionen 11—13 gaben aus Aceton sechseckige Blättchen vom Smp. 277—278°, die nicht identifiziert werden konnten. Die Fraktionen 14—17 gaben aus Aceton-Äther etwa 3 mg farbloser Stäbchen vom Smp. 234—236° (ebenfalls nicht identifiziert). Die Fraktion 18 gab 2 mg Krystalle vom Smp. 242—245° (nicht identifiziert). Die Fraktionen 19 und 20 gaben aus Aceton-Äther 15 mg farbloser Spiesse vom Smp. 227—229°, die sich nach Mischprobe als identisch mit Allo-pregnan-diol-(3,11)-on-(17)-monoacetat-(3) erwiesen. Die Fraktionen 21 und 22 gaben aus wenig Alkohol 40 mg farbloser Blättchen vom Smp. 217—222°, nach Mischprobe identisch mit Adrenosteron. Fraktion 23 gab aus Aceton 6 mg farbloser feiner Blättchen vom Smp. 259—261° (nicht identifiziert). Die Fraktionen 24 und 25 gaben etwa 60 mg reines 17 $\beta$ -Oxy-progesteron. Die Fraktionen 26 und 27 gaben aus Alkohol etwa 80 mg farbloser Prismen vom Smp. 288—291°, die nach äusserer Krystallform, Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit dem Chrysen-Derivat (II) waren. Die Fraktionen 28 und 29 gaben wenig Krystalle vom Smp. 320 bis 340°. Die folgenden Fraktionen lieferten ebenfalls noch kleine Mengen hochschmelzender Krystalle, die nicht identifiziert wurden.

Auffallend ist die Isolierung des Chrysen-Derivates (II). Wir vermuten, dass es sekundär aus 17 $\beta$ -Oxy-progesteron entstanden ist, und zwar entweder bei dem langen Kontakt mit der grossen Menge Aluminiumoxyd oder bereits früher bei einer der verschiedenen Vorbehandlungen, die das Material durchgemacht hat. Um Umlagerungen sicher zu vermeiden, werden Verseifungen mit Kaliumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat (auch diejenigen der Bernsteinsäureester) jetzt ausschliesslich durch längeres Stehen bei Zimmertemperatur durchgeführt.

#### Einwirkung von Kaliumhydroxyd.

a) 20 mg 17 $\beta$ -Oxy-progesteron (I) wurden mit der Lösung von 20 mg Kaliumhydroxyd in 2 cm<sup>3</sup> Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 1 cm<sup>3</sup> Wasser wurde mit Kohlendioxyd behandelt und im Vakuum eingengt. Das in feinen Nadelchen ausfallende Material wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen



und im Vakuum getrocknet. Es schmolz roh bereits bei 215—223°. Die Mutterlauge wurde noch mit Äther ausgeschüttelt und der mit der Hauptmenge vereinigte Ätherrückstand aus Aceton umkrystallisiert. Es wurden farblose Blättchen erhalten, die bei 217—221° schmolzen, eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{15} = +103,2^\circ \pm 4^\circ$  (Chloroform) besaßen und bei der Mischprobe mit 17 $\beta$ -Oxy-progesteron keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Es wurde somit unter diesen Bedingungen keine wesentliche Umlagerung erzielt.

b) 20 mg 17 $\beta$ -Oxy-progesteron wurden mit der Lösung von 50 mg Kaliumhydroxyd in 2 cm<sup>3</sup> Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt und die Suspension mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen einen krystallinen Rückstand, der bei 235—280° schmolz. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton gab 2 mg Krystalle, die immer noch unscharf bei 260—280° schmolzen. Die Mutterlauge wurde daher über 600 mg Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Es wurde mit je 3 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Frakt. Nr.	Lösungsmittel		Krystalle aus Eindampfrückstand
1	50%	Benzol 50% Petroläther . . .	Farblose Spiesse vom Smp. 182—184°
2	100%	„ . . . . .	
3	100%	„ . . . . .	
4	99%	„ 1% Äther . . . . .	
5	98%	„ 2% „ . . . . .	
6	96%	„ 4% „ . . . . .	
7	92%	„ 8% „ . . . . .	
8	85%	„ 15% „ . . . . .	
9	70%	„ 30% „ . . . . .	17 $\beta$ -Oxy-progesteron
10	40%	„ 60% „ . . . . .	
11	100%	„ . . . . .	
12	100%	„ . . . . .	Chrysenderivat vom Smp. 285—290°
13	90%	Äther 10% Aceton . . . . .	
14	80%	„ 20% „ . . . . .	
15	60%	„ 40% „ . . . . .	
16	100%	Aceton . . . . .	

Die Fraktionen 2—8 gaben nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 7 mg farblose, flache Spiesse vom Smp. 179 bis 182°. Diese wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm und 160° Badtemperatur sublimiert und nochmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Der Smp. lag jetzt bei 182—184°, wobei manchmal eine Umwandlung und erneutes Schmelzen bei 187° beobachtet

wurde. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,560 mg Subst. gaben 9,981 mg CO<sub>2</sub> und 2,865 mg H<sub>2</sub>O (E.T.H.)

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (330,45) Ber. C 76,32 H 9,19%

Gef. „ 76,51 „ 9,01%

Es handelt sich demnach um ein Isomeres von (I) und (II), das nicht weiter untersucht wurde. Das Produkt gibt mit Tetra-nitro-methan keine Gelbfärbung.

Die Fraktionen 9—11 gaben 2,5 mg 17  $\beta$ -Oxy-progesteron (unverändertes Ausgangsmaterial). Die Fraktionen 12—15 lieferten 3 mg Krystalle vom Smp. 285—290°, die sich nach äusserer Krystallform, Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem Chrysen-Derivat (II) erwiesen.

### Thermische Umlagerung.

15 mg 17  $\beta$ -Oxy-progesteron wurden im Vakuum eingeschmolzen, in einem Ölbad innerhalb 10 Minuten auf 250° erwärmt und 5 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Dann wurde abgekühlt und die glasig erstarrte, aber farblose Schmelze aus Aceton umkrystallisiert. Die Krystalle schmolzen bei 270—288°. Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton gab 4 mg Prismen vom Smp. 288—291°. Die Mischprobe mit dem Chrysen-Derivat (II) gab keine Schmelzpunkts-erniedrigung. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{14} = + 66,1^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,5293 in Chloroform).

5,36 mg Subst. zu 1,0125 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{14} = + 0,35^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zum Vergleich wurde die Drehung einer authentischen Probe (II) in Chloroform bestimmt, sie betrug:  $[\alpha]_D^{14} = + 63,1^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,8545 in Chloroform).

8,652 mg Subst. zu 1,0125 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{14} = + 0,54^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Die Mutterlaugen der Krystalle aus 2 Ansätzen wurden chromatographisch über 0,65 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode getrennt. Die ersten mit absolutem Benzol sowie mit Benzol unter Zusatz von 2% Äther erhaltenen Eluate gaben aus wenig Aceton-Äther etwa 4 mg farbloser Rhomboeder vom Smp. 162—164°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,743 mg Subst. gaben 10,451 mg CO<sub>2</sub> und 3,036 mg H<sub>2</sub>O (E.T.H.)

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (330,45) Ber. C 76,32 H 9,19%

Gef. „ 76,20 „ 9,08%

Es handelt sich somit um ein weiteres Isomeres von (I) und (II), das ebenfalls nicht untersucht wurde.

Die letzten, mit Benzol-Äther sowie mit Äther-Aceton erhaltenen Eluate gaben noch weitere 3 mg Krystalle des Chrysen-Derivates (II) vom Smp. 285—290°.

## Umlagerung mit Aluminium-tert. butylat.

20 mg 17  $\beta$ -Oxy-progesteron wurden mit 100 mg Aluminium-tert. butylat, 1,5 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 0,6 cm<sup>3</sup> Aceton im partiellen Vakuum eingeschmolzen und 21 Stunden im Dampfbad auf 100° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde in Äther aufgenommen, mit Seignettesalzlösung, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde direkt über 600 mg Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert, wobei die folgenden zwei Stoffe aus den entsprechenden Fraktionen wie beim Erhitzungsversuch erhalten wurden: ca. 3 mg Rhomben (aus Aceton-Pentan) vom Smp. 157—161°; nach Mischprobe identisch mit der etwa gleich schmelzenden Substanz aus dem Erhitzungsversuch. 6 mg Prismen (aus Chloroform-Aceton) vom Smp. 289—292°; nach Mischprobe identisch mit dem Chrysen-Derivat (II).

Die Mikroanalysen wurden teils von Hrn. Dr. Ing. A. Schoeller, Berlin, teils im mikroanalyt. Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung H. Gubser), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 99. Etude critique des réactifs qualitatifs des cations.

## Réactifs des cations du nickel\*)

par Paul Wenger et Roger Duckert.

(Collaboratrice M.-L. Busset.)

(30. VI. 41.)

Nous avons donné dans le dernier numéro des *Helvetica chimica acta* les résultats de nos recherches concernant les réactifs qualitatifs des cations du cobalt; nous avons indiqué dans cet article les raisons pour lesquelles nous estimons utile de compléter par un exposé de nos recherches le prochain rapport de la « Commission Internationale des Réactions et Réactifs Analytiques Nouveaux » qui, lui, ne fournira que quelques réactions par ion étudié.

Nous publions aujourd'hui l'étude critique des réactifs des cations du nickel et comme précédemment nous avons subdivisé ce travail en deux parties:

1. Les réactifs dont l'utilisation ne peut pas être recommandée.
2. Les réactifs qui peuvent être utilisés dans les multiples cas qui se présentent au cours de l'analyse.

\*) Première étude sur le cobalt, voir *Helv.* **24**, 657 (1941).