

189. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

78. Mitteilung¹⁾.Überführung digitaloider Lactone in Ketole vom
Typus der Corticosteroide

von K. Meyer und T. Reichstein.

(20. VI. 47.)

Die Überführung von Ketol-acetaten vom Typus der Corticosteroide (I) in digitaloide Lactone (II) ist zuerst von *Ruzicka* und Mitarbeitern²⁾ sowie kurz darauf von *Elderfield* und Mitarbeitern³⁾ und seither vielfach⁴⁾ beschrieben worden. Hingegen scheint die umgekehrte Reaktion bisher noch wenig untersucht worden zu sein. Über negative Versuche in dieser Richtung wird von *Paist* und Mitarbeitern⁵⁾ berichtet. Hingegen ist von *Ruzicka* in einem Patent⁶⁾ der Abbau des Anhydro-uzarigenins und Digoxigenins kurz erwähnt worden. Im folgenden wird an drei Beispielen, die alle von Digitoxigenin ausgehen, ein einfacher Weg für diese Umwandlung angegeben.



Digitoxigenin-acetat (VII) wurde in Essigester bei -80° mit ca. 1 bis 2 Mol Ozon behandelt und das rohe Ozonid mit Zinkstaub reduziert. Es entstanden nur Spuren saurer Bestandteile. Das Hauptreaktionsprodukt war neutral, liess sich krystallisieren und gab bei der Analyse Werte, die auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ passten. Es zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei etwa $272 \text{ m}\mu$ und $\log \varepsilon = 2,44$ (siehe Kurve). Ferner reduzierte es in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei 18° rasch und stark und lieferte bei der Oxydation mit CrO_3 das schon früher^{e)} ⁷⁾ beschriebene 3 β -Acetoxy-14-oxy-20-keto-14-*iso*-pregnan-21-säure-

¹⁾ 77. Mitt. A. Lardon, S. Lieberman, *Helv.* **30**, 1373 (1947).

²⁾ L. Ruzicka, T. Reichstein, A. Fürst, *Helv.* **24**, 76 (1941).

³⁾ J. Fried, R. G. Linville, R. C. Elderfield, *J. Org. Chem.* **7**, 362 (1942).

⁴⁾ Vgl. die Zusammenstellung in *Ann. Rev. Biochem.* **15**, 177 (1946).

⁵⁾ W. D. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle, R. C. Elderfield, *J. Org. Chem.* **6**, 279 (1941).

⁶⁾ L. Ruzicka, Franz. Patent 882377 vom 27. 5. 1942, ausgeg. 1. 6. 1943; C. 1944, I, 567.

⁷⁾ Die mit den Buchstaben a) bis e) bezeichneten Fussnoten siehe auf der Formelseite.

lacton-(21→14)¹). Somit dürfte es sich bei dem erwähnten Neutralprodukt um den Glyoxylsäure-ester (VIII) handeln, der sich mit KHCO_3 in wässrigem Methanol verseifen liess, wobei das krystallisierte, stark reduzierende Monoacetat (IX) erhalten wurde. Seine Konstitution ist dadurch gesichert, dass es bei der Oxydation mit Perjodsäure die bekannte Säure (XIII)^e) lieferte, die noch als Methylester (XIV) charakterisiert wurde²). Das Monoacetat (IX) wurde ferner in das krystallisierte Diacetat (V) übergeführt, das sich leicht chromatographisch reinigen liess und das alkalische Silberdiamminlösung

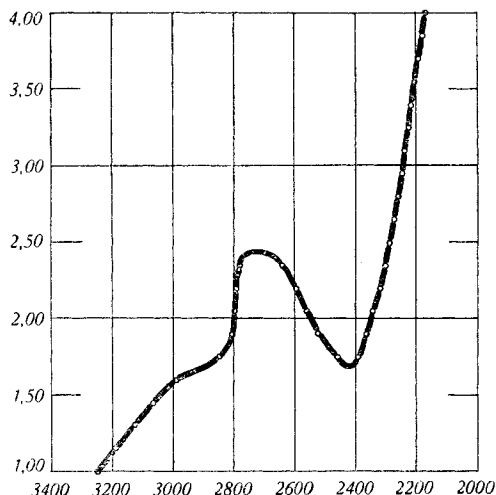


Fig. 1.

3 β -Acetoxy-14-oxy-21-glyoxyloxy-14-iso-pregnanon-(20) (VIII) in Alkohol.

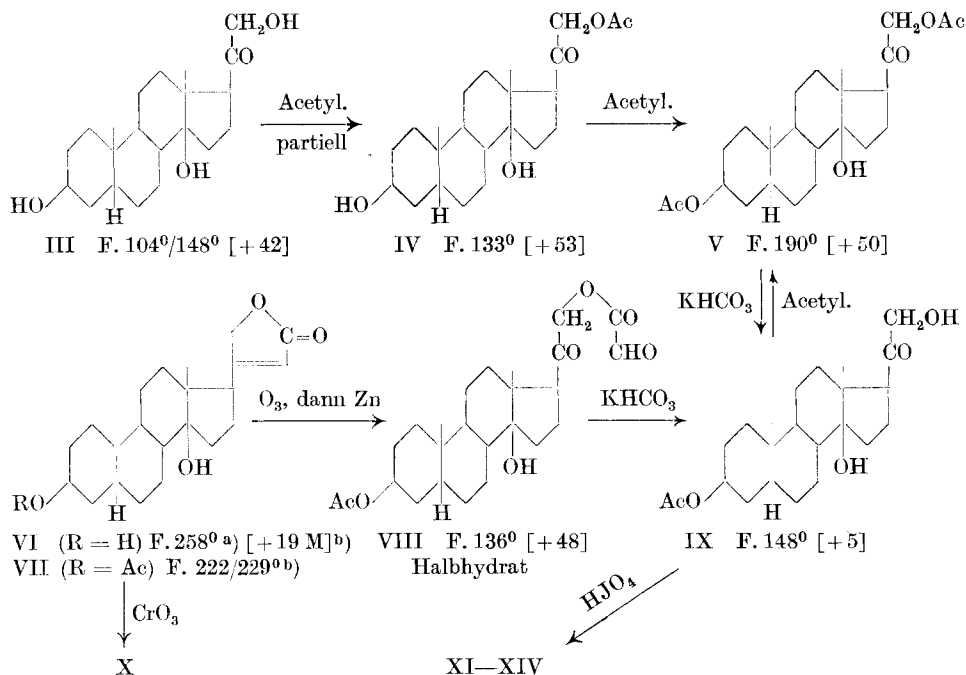
bei 18° ebenfalls rasch und stark reduzierte. Für die präparative Bereitung von (V) ausgehend von (VII) war es nicht notwendig, die Zwischenprodukte (VIII) und (IX) zu reinigen. Die Ausbeute betrug dann 72 % der Theorie. Umgekehrt liess sich (V) durch partielle Verseifung in (IX) überführen.

In gleicher Weise wurde auch freies Digitoxigenin (VI) mit Ozon abgebaut. Das nach reduktiver Spaltung mit Zinkstaub erhaltene rohe Neutralprodukt lieferte nach Verseifung mit KHCO_3 das krystallisierte Trioxyketon (III), das sich partiell acetylieren liess, wobei in relativ guter Ausbeute das krystallisierte 21-Monoacetat (IV) ent-

¹) Diejenigen Derivate, die in 14-Stellung eine Oxy-Gruppe besitzen, werden aus den früher mitgeteilten Gründen (vgl. *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 29, 1218 (1946)*) hier als 14-iso-Steroide formuliert. Die genauere Begründung folgt in einer späteren Arbeit.

²) Die Ausbeute an Säure (XIII) und Methylester (XIV) ist auf diesem Wege merklich besser als bei direkter Oxydation von (VII) mit KMnO_4 °, so dass dieser kombinierte Ozon-Perjodsäure-Abbau auch für die Überführung digitaloider Lactone in die entsprechenden Ätiosäuren präparativ vorteilhaft ist.

stand. Dieses gab bei energischerer Acetylierung das oben erwähnte Diacetat (V).

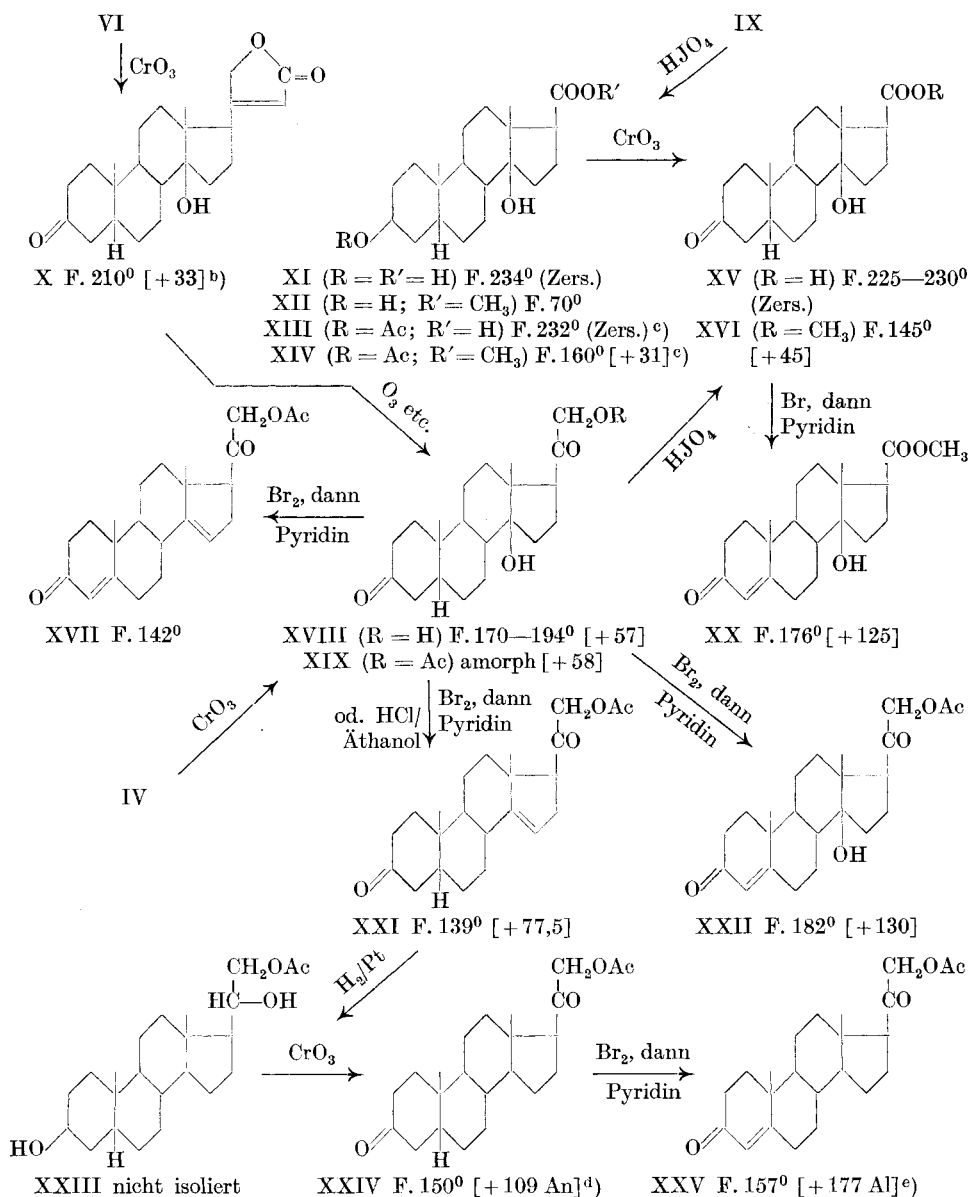


Ganz ähnlich, wenn auch weniger glatt, liess sich Digitoxigenon (X)^b) abbauen¹⁾. Nach Ozonisierung, reduktiver Spaltung und milder Verseifung des vermutlich auch hier auftretenden Glyoxylsäure-esters wurde ein stark reduzierendes Rohprodukt (XVIII) erhalten. Nach Acetylierung liess sich durch Krystallisation etwas unverändertes Ausgangsmaterial (X) abtrennen und das Acetat (XIX) durch Chromatographie reinigen. Allerdings krystallisierte es bisher nicht, sondern schied sich immer in Form von Gallerten ab, war also vielleicht nicht ganz einheitlich. Ein gleiches amorphes Produkt (XIX) entstand auch aus (IV) durch Oxydation mit CrO₃. Nach milder Verseifung von (XIX) wurde ein Präparat von (XVIII) erhalten, aus dem sich etwa 40 % unscharf schmelzende Krystalle abschieden. Die Oxydation mit Perjodsäure in Methanol gab neutrale (ca. 30 %)²⁾ und saure (ca. 70 %) Anteile, die sich beide als jodhaltig erwiesen. Nach Entjodung mit Zinkstaub in Eisessig konnte aus den Neutralteilen

¹⁾ Mit 3-Keto-12 α -acetoxy-cholansäure-methylester³⁾ als Modellsubstanz wurde zunächst festgestellt, dass dieser Stoff bei der Ozonisierung unter den angewandten Bedingungen nicht verändert wird.

²⁾ Die Bildung des Methylesters beim Perjodsäure-Abbau erfolgte hier offenbar wegen der Verwendung von relativ viel Methanol als Lösungsmittel.

³⁾ T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. 25, 797 (1942).



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Bezeichnung = Chloroform; Al = Alkohol; An = Aceton; M = Methanol.

a) Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

b) A. Windaus, G. Stein, B. **61**, 2436 (1928).

c) F. Hunziker, T. Reichstein, Helv. **28**, 1472 (1945).

d) T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. **23**, 658 (1940).

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

leicht der Ester (XVI) und aus den sauren Anteilen die entsprechende Säure (XV) isoliert werden, die aber beide noch von Nebenprodukten begleitet waren. Der Methylester (XVI) wurde zum Vergleich auch aus (XIV) durch Verseifung, Methylierung und Dehydrierung mit CrO_3 , also über die Zwischenstufen (XI) und (XII) bereitet.

Zur Einführung einer Doppelbindung wurde das amorphe Acetat (XIX) mit 1 Mol Brom in Eisessig bromiert und das rohe Bromierungsprodukt mit Pyridin erhitzt. Aus dem entstandenen Gemisch liessen sich nach Chromatographie in schlechter Ausbeute 3 krystallisierte Stoffe isolieren. Der erste schmolz bei 139° , und seine Analysenwerte passten gut auf die Bruttoformel $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$. Da er eine positive Tetranitromethan-Probe gab, glauben wir, dass ihm die Konstitution (XXI) zukommt. Er reduzierte in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei 18° rasch und stark. Die alkoholische Lösung zeigte allerdings im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei $229\text{ m}\mu$ und $\log \varepsilon = \text{ca. } 3,2$ (siehe Kurve I). Ein α, β -ungesättigtes Keton wird dadurch zwar ausgeschlossen, doch enthielt das Präparat möglicherweise eine kleine Menge einer stark absorbierenden Verunreinigung. Es löste sich in konz. H_2SO_4 mit gelbbrauner Farbe und zeigte auf dunkler Unterlage keine grüne Fluoreszenz. Derselbe Stoff liess sich auch aus (XIX) durch Erwärmen mit HCl in Äthanol und Nachacetylierung erhalten.

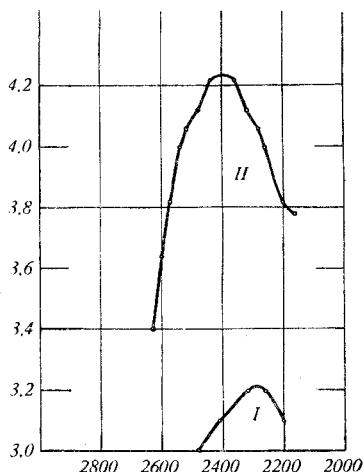


Fig. 2.

I 21-Acetoxy-pregnen-(14)-dion-(3,20) (XXI) in Alkohol

II 14-Oxy-21-acetoxy-14-iso-pregnen-(4)-dion-(3,20) (XXII) in Alkohol

Ein zweiter Stoff schmolz bei $142\text{--}144^\circ$, also fast gleich wie der obige, doch gab die Mischprobe mit diesem eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Für eine Analyse reichte die Menge nicht aus. In konz. H_2SO_4 löste er sich mit gelbbrauner Farbe, und die Lösung

zeigte auf dunkler Unterlage stark grüne Fluoreszenz, genau wie Corticosteron-acetat. Da er ausserdem mit Tetranitromethan in wenig Chloroform eine gelbe Färbung gab, besitzt dieser Stoff möglicherweise die Formel (XVII).

Der dritte Stoff schmolz bei 182—185° und besass, wie sich aus folgendem ergibt, die Formel (XXII). Er ist also mit Corticosteron-acetat isomer. In konz. H_2SO_4 löste er sich orangebraun mit starker grüner Fluoreszenz, und in Methanol reduzierte er alkalische Silberdiamminlösung bei 18° rasch und stark. Die Analyse stimmte auf die Bruttoformel $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$. Die alkoholische Lösung zeigte im Ultraviolett starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 240 m μ und $\log \varepsilon = \text{ca. } 4,22$ (siehe Kurve II)¹⁾.

Leider reichte das erhaltene Material von (XXII) nicht für einen Abbau mit Perjodsäure, wobei die dem Methylester (XX) entsprechende Säure hätte entstehen sollen. (XX) wurde aus (XVI) durch Bromierung und anschliessendes Erhitzen mit Pyridin erhalten.

Zum Konstitutionsbeweis von (XXI) wurde dieser Stoff mit PtO_2 in Eisessig hydriert und das rohe Hydrierungsprodukt (XXIII) mit CrO_3 dehydriert. Der entstandene krystallisierte Stoff erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem bekannten 21-Acetoxy-pregnandion-(3,20) (XXIV)^{a)}. Da die Überführung des letzteren in Desoxy-corticosteron-acetat bereits beschrieben ist^{a)}, ist damit erstmals eine direkte Überführung eines pflanzlichen digitaloiden Glykosids in ein natürliches Nebennierenhormon realisiert.

Der eine von uns (K. M.) dankt der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* für ein Stipendium, das ihm die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Analyse und Drehung wurden, wenn nichts anderes erwähnt, 1 Stunde im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Schweinchen bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde.)

3 β -Acetoxy-21-glyoxyloxy-14-oxy-14-iso-pregnanon-(20) (VIII).

270 mg Digitoxigenin-acetat (VII) vom Doppel-Smp. 222—225°/229—230° wurden in 15 cm³ reinem, neutralem Essigester gelöst und bei –80° während 6 Minuten²⁾ trockener ozonhaltiger Sauerstoff (ca. 100 cm³/Min. mit ca. 4,5% O_3 entsprechend ca. 2,4 Mol O_3) eingeleitet. Die blauviolette Lösung wurde 20 Minuten bei –80° stehen gelassen, wobei die Farbe bestehen blieb. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der farblose Rückstand in ca. 3 cm³ Eisessig gelöst und unter Schütteln mit kleinen Portionen Zinkstaub versetzt wobei Selbsterwärmung auf ca. 35° eintrat. Es wurde ca. 5 Minuten geschüttelt, bis ein Tropfen der Lösung auf feuchtem Kaliumjodidstärkepapiert keine Blaufärbung mehr

¹⁾ Wir danken Herrn P. D. Dr. H. Mohler für die Ausführung dieser Messung.

²⁾ Will man nicht den krystallisierten Glyoxylsäure-ester (VIII) isolieren, sondern direkt das Ketolacetat (V), so ist es vorteilhafter, nur 2½ Minuten zu ozonisieren. Zwar wird unter diesen Bedingungen etwas Ausgangsmaterial zurückerhalten, doch entstehen dabei keine amorphen Nebenprodukte.

zeigte. Dann wurde filtriert, mit Chloroform nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung einmal mit Wasser und Eis, zweimal mit verdünnter Sodalösung und Eis und zweimal mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. (Aus der angesäuerten Sodalösung liessen sich nur Spuren einer Säure isolieren.) Eine Probe des rohen Neutralproduktes (273 mg) krystallisierte beim Anreiben mit Methanol. Die Hauptmenge gab aus wenig Aceton mit viel Äther nach Animpfen mit obiger Probe 150 mg Krystalle. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte farblose rechteckige Plättchen vom Smp. 136—138°. Die spez. Drehung einer bei 50—60° getrockneten Probe betrug $[\alpha]_D^{18} = +48,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,982$ in Chloroform).

20,001 mg Subst. zu $1,0094 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{18} = +0,96^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,862 mg Subst. gaben 9,26 mg CO_2 und 2,82 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (457,55) Ber. C 65,62 H 8,15%

Gef. „ 65,44 „ 8,17%

Das Produkt reduzierte in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung bei 18° rasch und stark.

Das U. V.-Absorptionsspektrum siehe im theoretischen Teil, Fig. 1.

Oxydation von (VIII) mit CrO_3 .

100 mg krystallisierter Glyoxylsäure-ester (VIII) vom Smp. 136—138° wurden in 2 cm^3 Eisessig gelöst, innerhalb von 7 Stunden portionsweise mit insgesamt $1,4 \text{ cm}^3$ 4-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (= 56 mg CrO_3 , entsprechend 3,75 Mol) versetzt und anschliessend noch 14 Stunden bei 18° stehen gelassen, worauf das CrO_3 vollständig verbraucht war. Es wurde im Vakuum bei 20° zum Sirup eingedampft, mit Eis und verdünnter H_2SO_4 versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die übliche Trennung mit Soda gab 78 mg neutrale und 11 mg saure Anteile.

Die Säure krystallisierte aus Aceton-Äther in flachen Nadeln vom Smp. 230—240° (Zers.) und gab bei der Mischprobe mit 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-*iso*-ätio-cholansäure (XIII) vom Smp. 232—238° ^c) keine Schmelzpunktniedrigung. Der mit Diazomethan bereitete Methylester schmolz bei 156—161°, die Mischprobe mit authentischem Vergleichsmaterial (XIV)^c) ebenso.

Die neutralen Anteile gaben aus Äther 24 mg farblose Nadeln vom Smp. 235—238°. Sie erwiesen sich nach Mischprobe als identisch mit dem 3 β -Acetoxy-14-oxy-20-keto-14-*iso*-pregnan-21-säure-lacton-(21 \rightarrow 14)^c).

In einem Vorversuch, bei dem nur 1 Mol CrO_3 zur Oxydation verwendet wurde, blieb die Hauptmenge des Glyoxylsäure-esters unverändert.

3 β -Acetoxy-14,21-dioxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (IX).

70 mg Glyoxylsäure-ester (VIII) vom Smp. 136—138° wurden in 4 cm^3 Methanol gelöst, mit der kalt bereiteten Lösung von 55 mg KHCO_3 in $1,75 \text{ cm}^3$ Wasser versetzt und 40 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde in Chloroform-Äther aufgenommen, mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (59 mg) gab aus wenig Äther kleine zu Rosetten vereinigte Plättchen vom Smp. 148—149°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +4,9 \pm 1^\circ$ ($c = 2,059$ in Chloroform).

20,620 mg Subst. zu $1,0015 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{20} = +0,10^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 80° getrocknet (Schweinchen).

3,747 mg Subst. gaben 9,63 mg CO_2 und 3,06 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%

Gef. „ 70,14 „ 9,14%

3 β , 21-Diacetoxy-14-oxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (V).

a) Aus (IX). 36 mg rohes Monoacetat (IX) vom Smp. 144–148° wurden in 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid gelöst, 16 Stunden bei 35° stehen gelassen und hierauf im Vakuum zum Sirup eingedampft. Nach Aufnehmen in Äther wurde mit verdünnter HCl, verdünnter Sodalösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierten 36 mg neutrales Diacetat, das nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther bei 186–188° schmolz. Die Mischprobe mit dem Analysenpräparat (siehe unten) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Aus der angesäuerten Sodalösung liessen sich durch Ausschütteln mit viel Äther ca. 3 mg einer Säure isolieren, die aus Aceton-Äther in feinen Nadelchen krystallisierte. Smp. 225–236° (Zers.). Der mit einigen Tropfen ätherischer Diazomethanolösung bereitete Methylester zeigte den Smp. 150–156°. Die Mischprobe mit authentischem Ester (XIV)^e schmolz bei 153–158°.

b) aus (VII). 200 mg reines Digitoxigenin-acetat (VII) wurden wie oben, jedoch nur während 2½ Minuten ozonisiert (ca. 1 Mol O₃). Die ursprünglich blauviolette Lösung entfärbte sich beim Stehen bei –80° nach 10 Minuten. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung gab 190 mg farbloses Neutralprodukt (VIII), das noch etwas Ausgangsmaterial (VII) enthält. Es wurde in 15 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 350 mg KHCO₃ in 8 cm³ Wasser 20 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 163 mg rohes Monoacetat (IX), das noch (VII) enthält. Dieses Material wurde in 0,6 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ Acetanhydrid versetzt und 16 Stunden bei 35° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung (mit Chloroform-Äther) gab 180 mg Rohprodukt, das über 5 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Anteile lieferten aus Aceton-Äther 116 mg reines Diacetat (V) in Form farbloser, dicker Prismen vom Smp. 190–191°. $[\alpha]_D^{15} = +50,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,3075$ in Chloroform).

23,11 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1,155^\circ \pm 0,02^\circ$

3,769 mg Subst. gaben 9,56 mg CO₂ und 2,98 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,10 H 8,80%

Gef. „ 69,22 „ 8,85%

Mit Benzol-Chloroform-Gemischen liessen sich noch 46 mg reines Ausgangsmaterial (VII) gewinnen. Unter Berücksichtigung dieser Menge betrug die Ausbeute an (V) 72% der Theorie.

3 β -Acetoxy-14, 21-dioxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (IX) aus (V).

88 mg Diacetat (V) vom Smp. 186–188° wurden in 8 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 110 mg KHCO₃ in 3,5 cm³ Wasser versetzt. Dabei krystallisierte ein grosser Teil von (V) aus, der durch Zufügen von 4 cm³ reinstem Dioxan und längeres Schütteln in Lösung gebracht werden konnte. Es wurde hierauf 45 Std. bei 18° stehengelassen. Nach Entfernen des Dioxans im Vakuum wurde mit Chloroform ausgezogen, die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wog 84 mg und bestand zur Hauptsache aus Ausgangsmaterial (V). Er wurde deshalb erneut in 8 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 110 mg KHCO₃ in 3,5 cm³ Wasser versetzt, wobei nur schwache Opaleszenz eintrat, aber nichts mehr auskrystallisierte. Nach 48 Stunden (bei 18°) wurde wie oben aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wog 61 mg und gab aus wenig Äther zunächst ein feines Krystallpulver (33 mg) und nach Umkrystallisieren aus Äther kleine zu Rosetten vereinigte Plättchen vom Smp. 146–148°. Die Mischprobe mit dem Analysenpräparat von (IX) schmolz ebenso.

3 β -Acetoxy-14-oxy-14-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XIV) aus (IX).

20 mg reines Ketol (IX), Smp. 146–148°, wurden in 1,0 cm³ reinsten Dioxan gelöst, mit der Lösung von 40 mg Perjodsäure in 0,3 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zufügen von 1 cm³ Wasser wurde im Vakuum

stark eingengt, mit 3 Tropfen verdünnter H_2SO_4 versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete, filtrierte und im Vakuum eingedampfte Chloroformlösung gab 18 mg Säure (XIII), die aus Aceton-Äther in dünnen, flachen Prismen vom Smp. 220–236° (Zers.) krystallisierte. Der mit ätherischer Diazomethanolösung bereitete Methylester krystallisierte in flachen Nadelchen vom Smp. 156–160°. Die Mischprobe mit 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XIV)^c vom Smp. 159–161° schmolz bei 158–160°.

3 β , 14, 21-Trioxo-14-*iso*-pregnanon-(20) (III).

400 mg reines Digitoxigenin (VI) vom Smp. 258–261° wurden in 30 cm³ Essigester warm gelöst, auf –80° abgekühlt und 5 Minuten trockener ozonisierter Sauerstoff (100 cm³/Minute mit ca. 4,5% O_3 entsprechend ca. 1 Mol O_3) eingeleitet. Die Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 385 mg amorphes Neutralprodukt. Dieses wurde in 20 cm³ Methanol gelöst, mit der kalt bereiteten Lösung von 400 mg KHCO_3 in 10 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde 5mal mit dem 5-fachen Volumen Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 304 mg Rückstand. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Aceton gab 70 mg reines Triol in farblosen glänzenden Blättchen mit dem Doppelschmelzpunkt 104–110° und 148–154°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +42,4 \pm 2^\circ$ ($c = 1,440$ in Chloroform).

14,42 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{16} = +0,61^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurden 3,511 mg Subst. 4 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet (Schweinchen). Gewichtsverlust 0,391 mg = 11,1%.

3,120 mg Subst. gaben 8,17 mg CO_2 und 2,82 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (350,48)	Ber. C 71,96	H 9,78%
	Gef. „ 71,46	„ 10,12%

Die Mutterlaugen von (III) wurden für die folgende partielle Acetylierung verwendet.

21-Acetoxy-3 β , 14-dioxy-14-*iso*-pregnanon-(20) (IV).

234 mg rohes Trioxoketon (III) wurden im Hochvakuum bei 60° getrocknet, in 0,7 cm³ absolutem Dioxan gelöst, mit 0,12 cm³ Pyridin und 0,1 cm³ Acetanhydrid (= ca. 1,5 Mol) versetzt und 28 Stunden bei 0° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 270 mg Rohprodukt, das über 8 g alkalifreiem Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform (4:1) eluierten Anteile (120 mg) gaben nach dreimaligem Umkrystallisieren aus wenig Aceton-Äther 83 mg farblose, zu Rosetten vereinigte Nadeln, die sich bereits bei ca. 80° verflüssigten. Nach Trocknung im Hochvakuum schmolzen sie scharf bei 133–134°. $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = +52,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,4614$ in Chloroform).

24,65 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{15} = +1,30^\circ \pm 0,02^\circ$

3,661 mg Subst. gaben 9,57 mg CO_2 und 3,09 mg H_2O (Schweinchen)

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,25%
	Gef. „ 71,34	„ 9,45% ¹⁾

Aus den folgenden mit Benzol-Chloroform (4:1) und (2:1) eluierten Anteilen liessen sich noch 50 mg Digitoxigenin vom Smp. 245–255° isolieren. Die Mischfraktionen gaben nach erneuter Chromatographie noch 30 mg reines Monoacetat, so dass die totale Ausbeute 113 mg betrug.

¹⁾ Diese Werte stimmen besser auf das vorher beschriebene Trioxoketon (III), doch kann dieses nicht vorgelegen haben, da bei der Oxydation mit CrO_3 (XIX) erhalten wurde (siehe unten).

3 β , 21-Diacetoxy-14-oxy-14-iso-pregnanon-(20) (V) aus (IV).

25 mg Mutterlaugen der reinsten Krystallfraktion von (IV) wurden nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 60° mit 0,2 cm³ absolutem Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid acetyliert (16 Stunden bei 35°). Die übliche Aufarbeitung gab 27 mg Diacetat (V) vom Smp. 186–188°; Mischprobe mit dem Analysenpräparat (siehe oben) ebenso.

3-Keto-14-oxy-14-iso-ätio-cholansäure-methylester (XVI) aus Digitoxigenin-acetat (VII).

400 mg Digitoxigenin-acetat (VII) wurden unter den bei der Herstellung von (III) angewandten Bedingungen ozonisiert und das Rohprodukt wie oben beschrieben mit KHCO₃ verseift. Das so erhaltene Material (355 mg) wurde in 10 cm³ Methanol gelöst, mit 600 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser versetzt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 170 mg Neutrales und 170 mg Säure (XIII). Die Säure wurde mit ätherischer Diazomethanolösung methyliert. Aus Äther wurden 100 mg flache, dünne Nadelchen vom Smp. 160–161° (XIV) erhalten. Die Mutterlaugen gaben nach chromatographischer Reinigung noch 50 mg (XIV) vom Smp. 158–159°. Die 170 mg Neutrales wurden nachacetyliert und chromatographiert. Chloroform-Benzol (1:19) und (1:9) eluierten 40 mg. Aus Äther dünne, glänzende Nadeln vom Smp. 156–158°. Die Mischprobe mit (XIV) gab keine Schmelzpunktserniedrigung¹. $[\alpha]_D^{16} = +29,8^\circ \pm 2,0^\circ$ ² (c = 1,675 in Chloroform).

16,80 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,50^\circ \pm 0,02^\circ$

3,742 mg Subst. gaben 9,65 mg CO₂ und 3,08 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%

Gef. „ 70,38 „ 9,21%

Chloroform-Benzol (1:4) und (1:1) und Chloroform eluierten 100 mg Digitoxigenin-acetat (VII) vom Smp. 220–228°.

Die Ausbeuten betragen somit unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials 74,5% für den rohen bzw. 67,5% für den analysenreinen Ester (XIV).

100 mg (XIV) vom Smp. 159–161° wurden mit 4 cm³ Methanol und 0,4 cm³ 25-proz. KOH 48 Stunden bei 35° stehengelassen. Zufügen von 1 cm³ Wasser, Eindampfen im Vakuum auf ein kleines Volumen, Ansäuern, Ausschütteln mit Chloroform und Umkrystallisieren aus Aceton gab 80 mg prismatischer Platten vom Smp. 234–238° (Zers.) (XI). Der aus dieser Säure mit ätherischer Diazomethanolösung bereitete Methylester (XII) krystallisierte aus Methanol-Wasser in flachen Nadeln vom Smp. 70–72°.

70 mg Oxy-ester (XII) wurden in 0,8 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,6 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 1½ Stunden bei 18° stehen gelassen. Hierauf wurden noch 0,3 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung zugegeben und 1 Stunde stehen gelassen. Analoge Aufarbeitung wie bei (X) gab 66 mg Rückstand, der aus wenig Aceton unter Zusatz von Äther in gelb gefärbten kleinen Prismen krystallisierte. Smp. 145–146°. Sublimation im Molekularkolben bei 140° gab ein rein weisses Produkt, das aus Aceton-Äther in farblosen, zu Rosetten vereinigten Prismen krystallisierte. Smp. unverändert. $[\alpha]_D^{16} = +44,9^\circ \pm 1,0^\circ$ (c = 1,6935 in Chloroform).

16,96 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,76^\circ \pm 0,02^\circ$

3,869 mg Subst. gaben 10,24 mg CO₂ und 3,16 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₄ (348,47) Ber. C 72,37 H 9,26%

Gef. „ 72,23 „ 9,14%

¹) Die Bildung des Methylesters von (XIII) beim Perjodsäure-Abbau erklärt sich aus der Verwendung von relativ viel Methanol als Lösungsmittel.

²) Hunziker und Reichstein⁹) fanden $[\alpha]_D^{15} = +30,7^\circ$ (in Chloroform).

3-Keto-14-oxy-14-iso-ätio-cholansäure (XV). 30 mg Ester (XVI) wurden in 1,5 cm³ Methanol gelöst und nach Zugabe von 0,16 cm³ 25-proz. KOH 48 Stunden bei 35° stehen gelassen. Die Aufarbeitung wie bei (XI) und Umkrystallisieren aus Aceton gab längliche Plättchen vom Smp. 225—230° (Zers.).

3-Keto-14-oxy-14-iso-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XX).

84 mg reiner Ester (XVI) vom Smp. 144—146° wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit 2,0 cm³ einer 2-proz. Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Gegen Ende der Bromierung trat jeweils fast momentane Entfärbung ein. Einengen im Vakuum bei 25° auf ca. 1 cm³, Aufnehmen in Äther, Neutralwaschen mit KHCO₃-Lösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen gab 108 mg Rückstand. Zur HBr-Abspaltung wurde er mit 1 cm³ Pyridin in eine evakuierte Ampulle eingeschmolzen und 30 Minuten auf 135° erhitzt (Xyloldampf). Dann wurde im Vakuum zum Sirup eingedampft, in Chloroform aufgenommen und die dunkelgelbe Lösung 2mal mit verdünntem HCl und Eis gewaschen. Beim Ausschütteln mit KHCO₃-Lösung und Eis färbte sich die Chloroformlösung viel dunkler, nahm aber beim Neutralwaschen mit Wasser wieder ihre ursprüngliche Farbe an. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen wurde ein dunkelbrauner Rückstand (47,5 mg) erhalten, aus dem sich nach chromatographischer Reinigung 20 mg Krystalle gewinnen liessen, die nach Umkrystallisieren aus wenig Aceton und viel Äther bei 174—177° schmolzen. Sublimation im Hochvakuum bei 110° Badtemperatur und Umlösen aus Aceton-Äther gab ein analysenreines Produkt, das in schön ausgebildeten, langen prismatischen Nadeln vom Smp. 176—178° krystallisierte. $[\alpha]_D^{18} = +125,20 \pm 2^\circ$ ($c = 0,8547$ in Chloroform).

8,56 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,07^\circ \pm 0,02^\circ$

3,558 mg Subst. gaben 9,49 mg CO₂ und 2,81 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₄ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73%

Gef. „ 72,79 „ 8,83%

Der Ester (XX) zeigte im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei $\lambda = 238 m\mu$ und $\log \epsilon = 4,32$ (in Alkohol) und löste sich in konz. H₂SO₄ mit rein gelber Farbe, die auf dunkler Unterlage lebhaft grüne Fluoreszenz zeigte.

Einwirkung von O₃ auf 3-Keto-12 α -acetoxy-cholansäure-methylester.

In die auf -80° abgekühlte Lösung von 200 mg 3-Keto-12 α -acetoxy-cholansäure-methylester (Smp. 124—125°)¹⁾ in 10 cm³ Essigester wurde während 2½ Minuten ozonhaltiger Sauerstoff (ca. 1 Mol) eingeleitet. Die stark violettblaue Färbung war auch nach 15 Minuten langem Stehen bei -80° nicht verändert. Nach Eindampfen im Vakuum bei 20° und Aufnehmen des Rückstandes in Eisessig färbte die Lösung Kaliumjodidstärkepapier kaum. Dann wurde mit wenig Zn-Staub versetzt, geschüttelt, filtriert, eingedampft und in Äther neutral gewaschen. Der Rückstand (195 mg) gab aus Äther 180 mg prismatische Platten vom Smp. 125°, die sich nach Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial als identisch erwiesen.

Digitoxigenon (X) aus Digitoxigenin (VI).

1,58 g rohes Digitoxigenin (VI) vom Smp. 230—260° wurden in 16 cm³ Eisessig gelöst, mit 12 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nachdem alles CrO₃ verbraucht war, wurden portionsweise noch weitere 12 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung im Laufe von 3 Stunden zugegeben. Dann wurde bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chloroform auf-

¹⁾ T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. 25, 797 (1942).

genommen. Die orangerote Chloroformlösung wurde so lange mit verdünnter H_2SO_4 und Wasser gewaschen, bis die wässrige Phase farblos blieb. Ausschütteln der Chloroformlösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen gab 1,77 g orangerot gefärbtes Rohprodukt, das über 50 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Chloroform-Benzol (1:9) eluierte 1,4 g Material, das noch stark gefärbt war. Aufnehmen in Aceton und Filtrieren durch wenig Al_2O_3 brachte weitgehende Entfärbung. Nochmaliges Filtrieren durch Aktiv-Kohle und Al_2O_3 entfärbte fast völlig. Aus Aceton-Äther wurden 1,2 g dünne Plättchen vom Smp. 210–212° erhalten.

Rohes 14-Oxy-21-acetoxy-14-*iso*-pregnan-dion-(3,20) (XIX).

a) Aus Digitoxigenon (X). 400 mg Digitoxigenon (X) vom Smp. 205–210° wurden in 20 cm³ Essigester wie bei (III) ozonisiert und das neutrale Reaktionsprodukt mit KHCO_3 verseift. Es wurden 360 mg rohes (XVIII) in Form eines farblosen Schaums erhalten, der zur Acetylierung mit 1,5 cm³ Pyridin und 1,0 cm³ Acetanhydrid 20 Stunden bei 35° stehen gelassen wurde. Die übliche Aufarbeitung gab 410 mg Rohprodukt, das in Benzol gelöst wurde. Die mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzte Lösung wurde durch eine Säule von 12 g Al_2O_3 (mit Benzol-Petroläther (1:3) bereitet) filtriert. Benzol-Chloroform (19:1) eluierte 247 mg farbloses Material, das in wenig Methanol gelöst alkalische Silberdiamminlösung stark und rasch reduzierte. Bei längerem Stehen in Äther schied sich die Substanz als Gallerte ab, aus der jedoch keine Krystalle erhalten werden konnten. Die Elution mit Benzol-Chloroform (1:1) gab 27 mg krystallisiertes Ausgangsmaterial (X).

Ein analog durchgeführter Versuch mit 600 mg (X) gab 600 mg rohes Acetat. Nach Auflösen in Aceton-Äther und Impfen mit (X) wurden 70 mg von diesem erhalten. Die chromatographische Reinigung der Mutterlauge lieferte noch 25 mg (X) sowie 340 mg stark reduzierendes rohes (XIX) als farbloses Harz.

b) Aus (IV). 140 mg Monoacetat (IV) vom Smp. 133° wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, innerhalb von 2 Stunden portionsweise mit 0,6 cm³ 4-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (= 24 mg entsprechend 1 Mol CrO_3) versetzt und anschliessend noch 2 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 131 mg hellgelbes neutrales Rohprodukt, das auch nach chromatographischer Reinigung nicht krystallisierte.

14, 21-Dioxy-14-*iso*-pregnan-dion-(3,20) (XVIII).

330 mg amorphes, chromatographisch gereinigtes Acetat (XIX) wurden in 28 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 300 mg KHCO_3 in 12 cm³ Wasser versetzt und 40 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 290 mg Rohprodukt. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte 120 mg feine Plättchen vom Smp. 170–194°; $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +57,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,5936$ in Chloroform).

15,96 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{16} = +0,91^\circ \pm 0,02^\circ$

3,739 mg Subst. gaben 9,90 mg CO_2 und 3,11 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (348,47) Ber. C 72,37 H 9,26%

Gef. „ 72,26 „ 9,31%

Reines 14-Oxy-21-acetoxy-14-*iso*-pregnan-dion-(3,20) (XIX) aus (XVIII).

120 mg (XVIII) vom Smp. 170–194° wurden in 1 cm³ absolutem Pyridin und 0,7 cm³ Acetanhydrid gelöst und 16 Stunden bei 35° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 130 mg rohes Acetat (XIX), das auch nach chromatographischer Reinigung keine Krystalle lieferte.

Für die Bestimmung der spez. Drehung und die Analyse wurden die mit Benzol-Chloroform (24:1) und (12:1) eluierten Anteile verwendet. $[\alpha]_D^{15} = +57,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 3,102$ in Chloroform).

31,065 mg Subst. zu $1,0015 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{15} = +1,79^\circ \pm 0,02^\circ$

3,572 mg Subst. gaben 9,25 mg CO_2 und 2,78 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,77%

Gef. „ 70,67 „ 8,71%

3-Keto-14-oxy-14-iso-ätio-cholansäure-methylester (XVI) aus (XVIII).

a) 36 mg kristallisiertes (XVIII) vom Smp. $170-194^\circ$ wurden in 8 cm^3 Methanol gelöst, mit 150 mg Perjodsäure in $1,0 \text{ cm}^3$ Wasser versetzt und 15 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Zufügen von 1 cm^3 Wasser wurde das Methanol im Vakuum bei 30° abgedampft. Dann wurde mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 11 mg neutrale Anteile erhalten. Die angesäuerten Sodalösungen lieferten nach dem Ausschütteln mit Chloroform 29 mg Säure. Neutralteil und Säure waren jodhaltig. Sie wurden gesondert in Eisessig mit Zn-Staub entjodet. Hierauf kristallisierte die Säure aus Aceton-Äther in langen, flachen Nadeln vom Smp. $210-225^\circ$ (Zers.); Mischprobe mit (XV) ebenso. Mit ätherischer Diazomethanolösung methyliert und aus Äther-Pentan umkristallisiert gab die Säure prismatische Nadelchen vom Smp. $140-144^\circ$. Die Mischprobe mit (XVI) schmolz bei $142-146^\circ$. Untersuchung des entjodeten Neutralteiles siehe weiter unten.

b) 80 mg Mutterlauge von (XVIII) (grösstenteils ölig) wurden in $3,0 \text{ cm}^3$ Methanol mit 70 mg Perjodsäure in $0,5 \text{ cm}^3$ Wasser wie oben oxydiert. Es wurden 36 mg Neutralteil und 58 mg Säure erhalten, die gesondert in Eisessig mit Zn-Staub entjodet wurden. Die Säure kristallisierte hierauf aus Aceton-Äther in Nadeln vom Smp. $205-225^\circ$ (Zers.). Methylierung mit ätherischer Diazomethanolösung und Umkristallisieren aus Äther gab feine Prismen vom Smp. $140-144^\circ$ (XVI). Die Mutterlauge wurde zusammen mit derjenigen der methylierten Säure aus Versuch a) (total 75 mg) chromatographiert. Benzol und Benzol-Chloroform (19:1) eluierten 20 mg (XVI) vom Smp. $145-147^\circ$. Benzol-Chloroform (9:1) und (4:1) gaben 47 mg eines Gemisches, aus dem sich durch fraktionierte Kristallisation noch 17 mg (XVI) vom Smp. $140-145^\circ$ gewinnen liessen. Ausserdem wurden Fraktionen erhalten, die zwischen $155-174^\circ$ schmolzen und nicht weiter untersucht wurden.

Die mit Zn-Staub entjodeten Neutralteile aus a) und b) wurden vereinigt (total 35 mg) und gaben nach chromatographischer Reinigung neben öiligen Fraktionen noch wenig Ester (XVI).

21-Acetoxy-pregnen-(14)-dion-(3,20) (XXI),

21-Acetoxy-pregnadien-(4,14)-dion-(3,20) (XVII) (?) und

14-Oxy-21-acetoxy-14-iso-pregnen-(4)-dion-(3,20) (XXII) aus (XIX).

340 mg amorphes, chromatographisch gereinigtes Acetat (XIX) wurden in 1 cm^3 Eisessig gelöst und nach dem Abkühlen auf 0° tropfenweise mit $2,5 \text{ cm}^3$ 4-proz. Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Gegen Ende der Bromierung trat jeweils fast momentan Entfärbung ein. Nach dem Einengen im Vakuum bei 25° wurde bei 0° mit gesättigter wässriger KHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (400 mg) wurde zur HBr-Abspaltung mit 3 cm^3 Pyridin in einer evakuierten Ampulle 30 Minuten auf 135° (Xyloldampf) erwärmt. Dann wurde im Vakuum zum Sirup eingedampft, in Chloroform aufgenommen und die dunkelgelbe Lösung 3mal mit verdünnter HCl und Eiswasser gewaschen. Beim Ausschütteln mit frisch bereiteter KHCO_3 -Lösung färbte sich die Chloroformlösung tieforange, nahm aber nach dem Waschen mit Wasser wieder ihre ursprüngliche Farbe an. Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Abdampfen des Chloroforms

gab einen dunkelbraunen Rückstand (240 mg), der in Benzol gelöst und über eine Säule von 8,0 g Al_2O_3 nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde.

Frakt.	Lösungsmittel je 25 cm ³	Menge	Aussehen, Smp.	Färbung mit konz. H_2SO_4	Tetra- nitro- methan
1-2	100% Benzol	wenig	Öl, pentanlös.	—	—
3-5	96% Benzol + 4% CHCl_3	38 mg	Nadeln, 134–140°	gelb, ohne Fluoreszenz	gelb
6	92% Benzol + 8% CHCl_3	30 mg	flache Nadeln, 134–142°	orange mit stark grüner Fluoreszenz ¹⁾	gelb
7	92% Benzol + 8% CHCl_3	44 mg	gelbes Öl mit Spur Kry- stallen	—	—
8	92% Benzol + 8% CHCl_3	30 mg	gelbes Öl und Krystalle 174–182°	orange mit stark grüner Fluoreszenz ¹⁾	farblos
9-17	92% Benzol + 8% CHCl_3 bis 100% CHCl_3	30 mg	gelbes bis braunes Öl	—	—

Die Krystalle aus den Fraktionen 3–5 wurden mehrmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert und gaben 11 mg Nadelchen vom Smp. 139,5–140,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +77,5^\circ \pm 2,0^\circ$ ($c = 1,0455$ in Chloroform).

10,47 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{16} = +0,81^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,729 mg Subst. gaben 10,13 mg CO_2 und 2,84 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66%

Gef. „ 74,14 „ 8,52%

Im Ultraviolett zeigte die Substanz, in Alkohol gelöst, selektive Absorption mit einem Maximum bei $\lambda = \text{ca. } 229 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = \text{ca. } 3,2$. Da dieser Stoff auch durch Wasserabspaltung von (XIX) entsteht (siehe unten), entspricht seine Konstitution der Formel (XXI).

Die Fraktion 6 gab aus Aceton-Äther umkrystallisiert kurze, prismatische Platten vom Smp. 142–144°, die bei der Mischprobe mit (XXI) bei 115–125° schmolzen. Leider reichte die Menge an reinen Krystallen nicht für die Ausführung einer Analyse. Auf Grund der grünen Fluoreszenz mit konz. H_2SO_4 dürfte diesem Stoff die Formel (XVII) zukommen.

Die Fraktion 8 gab aus Aceton etwa 12 mg flache Krystalle, die nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther bei 182–185° schmolzen und fiederförmige Platten darstellten. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +129,8^\circ \pm 2,0^\circ$ ($c = 1,1403$ in Chloroform).

11,42 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{18} = +1,48^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,780 mg Subst. gaben 9,86 mg CO_2 und 2,76 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388,49) Ber. C 71,11 H 8,30%

Gef. „ 71,18 „ 8,17%

Das U. V.-Absorptionsspektrum siehe im theoretischen Teil, Fig. 2.

¹⁾ Gleich wie bei Corticosteron-acetat.

Dieser Stoff ist somit isomer mit Corticosteron-acetat und besitzt die Konstitution entsprechend Formel (XXII).

In einem zweiten HBr-Abspaltungsversuch wurden 343 mg durch Bromierung von (XIX) erhaltenes Reaktionsprodukt in 5 cm³ Pyridin 10 Minuten auf 135° erhitzt. Die Aufarbeitung gab 256 mg amorphes, gelbbraun gefärbtes Rohprodukt. Bei der chromatographischen Reinigung liessen sich aber nur 55 mg Krystalle vom Smp. 132—138° (XXI) isolieren, dagegen kein (XVII) und (XXII).

21-Acetoxy-pregnen-(14)-dion-(3,20) (XXI) aus (XIX).

85 mg amorphes Acetat (XIX) (acetylierte Mutterlaugen von (XVIII)) wurden mit 4 cm³ Äthanol und 0,2 cm³ konz. HCl 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Einengen im Vakuum auf etwa das halbe Volumen wurden ca. 0,5 cm³ Wasser zugegeben und noch 3 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde wieder unter Zusatz von 1 cm³ Wasser im Vakuum eingeeengt und mit Äther ausgeschüttelt. Die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Abdampfen 67 mg gelb gefärbten Rückstand, der mit 0,5 cm³ absolutem Pyridin und 0,35 cm³ Acetanhydrid acetyliert wurde (48 Stunden bei 18°). Die chromatographische Reinigung des Rohproduktes gab 26 mg Nadeln vom Smp. 134—139°. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther stieg der Schmelzpunkt auf 139—140°; Mischprobe mit dem obigen Analysenpräparat von (XXI) vom Smp. 140° ebenso.

21-Acetoxy-pregnandion-(3,20) (XXIV) aus (XXI).

29 mg 21-Acetoxy-pregnen-(14)-dion-(3,20) (XXI) vom Smp. 136—139° wurden in 1 cm³ Eisessig mit 30 mg PtO₂·H₂O hydriert. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,8 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (= 16 mg CrO₃ = ca. 3 Mol) versetzt und 4½ Stunden bei 18° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden aus Äther 25,5 mg feine Nadelchen vom Smp. 140—150° erhalten, die aus wenig Aceton-Äther prismatische Nadelchen vom Smp. 149—150° gaben; Mischprobe mit authentischem (XXIV)^d vom Smp. 150—153° ebenso (Sintern ab 147°).

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. *F. Weiser*, Basel, die Aufnahmen der U. V. Absorptionsspektren, wenn nichts anderes erwähnt, im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.
