

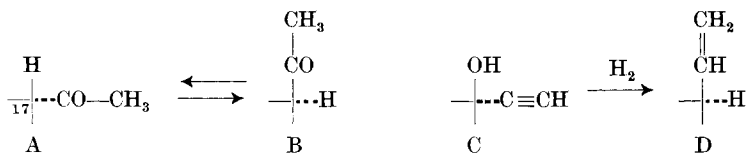
86. 17-Iso-allopregnan.

Steroide, 1. Mitteilung¹⁾²⁾³⁾

von R. Casanova und T. Reichstein.

(28. XII. 48.)

Für Vergleichszwecke wurde der im Titel genannte Kohlenwasserstoff XVIII benötigt, der sich vom bekannten Allopregnan (XIII)⁴⁾⁵⁾ durch Raumisomerie an C-17 unterscheidet. Allopregnan (XIII) wird am leichtesten durch Reduktion von Allopregnanon-(3,20) oder Allopregnanon-(20) nach *Clemmensen* oder nach *Wolff-Kishner* erhalten. Diese Methoden sind für die Bereitung von XVIII nicht brauchbar. 17-Iso-20-ketone der Pregnan- und Allopregnanreihe (Typus A) sind zwar bekannt⁴⁾, sie lagern sich jedoch sowohl mit Alkalien als auch mit Säuren äusserst leicht und weitgehend⁵⁾ in die normalen Formen (Typus B) um⁶⁾, so dass zu erwarten ist, dass sie unter den Bedingungen der zwei oben genannten Methoden Kohlenwasserstoffe mit normaler Konfiguration an C-17 liefern würden. Auch die Hydrierung von 17-ungesättigten Steroiden führt vorwiegend oder ausschliesslich zur normalen Konfiguration an



C-17^{b)7)}. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang auch, dass *Ruzicka* und Mitarbeiter⁸⁾ bei der Reduktion eines Stoffes vom

¹⁾ Mit dieser Mitteilung wird die Numerierung einer neuen Serie von Arbeiten über Steroide begonnen, die sich nicht ohne Willkür in die bisherigen Serien über Hormone der Nebennierenrinde, Gallensäuren und herzwirksame Glykoside einreihen liessen.

²⁾ Auszug aus der Diss. *R. Casanova*, Basel, die demnächst erscheint.

³⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe S. 649.

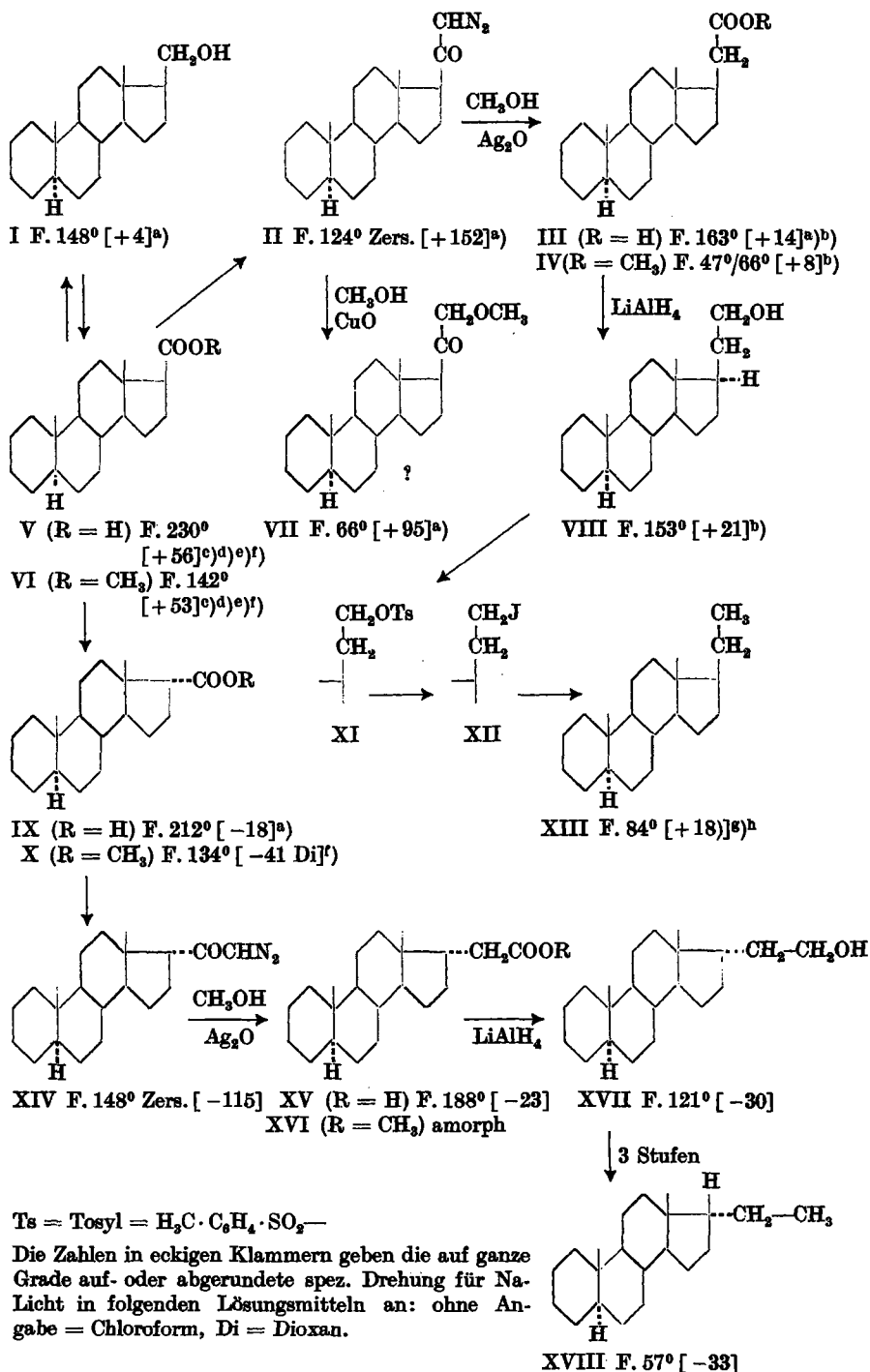
⁴⁾ *A. Butenandt* und *L. Mamoli*, B. **68**, 1847 (1935); *A. Butenandt* und *G. Fleischer*, B. **70**, 96 (1937); *A. Butenandt*, *J. Schmidt-Thomé* und *H. Paul*, B. **72**, 1112 (1939); *R. E. Marker*, *E. L. Wittle* und *L. Plambeck*, Am. Soc. **61**, 1333 (1939); *C. W. Shoppee* und *T. Reichstein*, Helv. **23**, 729 (1940).

⁵⁾ Das Gleichgewicht liegt bei etwa 10—20% der 17-iso-Form.

⁶⁾ Das Umgekehrte gilt für die 14-Iso-steroiden; hier sind die 20-Ketone mit 17-Iso-Konfiguration beständiger. Über diese Isomeren vgl. *Pl. A. Plattner*, *L. Ruzicka*, *H. Heusser* und *E. Angliker*, Helv. **30**, 385, 395 (1945); *K. Meyer*, Helv. **30**, 2024 (1947); *P. Speiser* und *T. Reichstein*, Helv. **30**, 2143 (1947); *J. Press* und *T. Reichstein*, Helv. **30**, 2127 (1947).

⁷⁾ *Pl. A. Plattner* und *W. Schreck*, Helv. **22**, 1178 (1939); *H. G. Fuchs* und *T. Reichstein*, Helv. **24**, 804 (1941).

⁸⁾ *L. Ruzicka*, *M. W. Goldberg*, *E. Hardegger*, Helv. **22**, 1294 (1939).



Typus C, also mit α -ständiger Seitenkette, mit Natrium und Alkohol in Xylol unter reduktiver Eliminierung der tertiären HO-Gruppe und Inversion an C-17 ein Derivat des Allopregnans (Typus D) erhielten.

Zur Bereitung von XVIII wurde daher ein neuer Weg eingeschlagen und zunächst für das normale Allopregnan ausprobiert. In dieser Reihe sind die letzten Stufen bereits bekannt^{b)} gewesen, es musste also nur für die ersten Stufen ein Verfahren gewählt werden, das auch in der 17-Iso-reihe Aussicht auf Erfolg bot. Als Ausgangsmaterial diente Ätioallocholansäure (V)^{c)}^{e)}^{f)}, die über das Chlorid mit Diazomethan ins Diazoketon II übergeführt wurde. Dieses Diazoketon blieb beim Kochen mit Ag_2O in Methanol nach *Arndt-Eistert*¹⁾ weitgehend unverändert. Wir versuchten eine von *Erlenmeyer* und *Aeberli*²⁾ empfohlene Variante, nämlich Kochen mit CuO und Methanol. Es entstand in guter Ausbeute ein krystallisierter Stoff, dessen Analysen auf die erwartete Formel $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$ mit einer Methoxygruppe passten, der aber vom bekannten Ester IV^{b)} eindeutig verschieden war. Dem Stoff kommt möglicherweise Formel VII zu, was noch genauer geprüft und worüber später berichtet wird. Die Überführung von II in IV liess sich aber in brauchbarer Ausbeute durch Kochen mit Ag_2O in Methanol durchführen, wenn eine kleine Menge Formaldehyd zugefügt wurde. Sie gelang auch ohne solchen Zusatz, wenn das Gemisch einige Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt wurde³⁾. Der so gewonnene Ester IV und die durch Verseifung daraus leicht erhältliche freie Säure III erwiesen sich nach Mischprobe als identisch mit den von *Plattner* und Mitarbeitern^{b)} auf anderem Wege bereiteten Stoffen⁴⁾. Der Ester IV konnte auch noch in einer neuen, tiefschmelzenden Krystallmodifikation erhalten werden. Die Reduktion des Esters IV mit LiAlH_4 ⁵⁾⁶⁾ lieferte das ebenfalls bereits bekannte 21-Oxy-allopregnan (VIII)^{b)}, das in bekannter Weise^{b)} über das Tosylat XI, Jodid XII und katalytische Ent-

^{a)} Exp. Teil dieser Arbeit.

^{b)} *Pl. A. Plattner, H. Bucher und E. Hardegger, Helv. 27, 1177 (1944).*

^{c)} *R. Tschesche, B. 68, 7 (1935).*

^{d)} *R. E. Marker, Am. Soc. 62, 2543 (1940).*

^{e)} *Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. 26, 2266 (1943).*

^{f)} *J. v. Euw und T. Reichstein, Helv. 27, 1851 (1944).*

^{g)} *M. Steiger und T. Reichstein, Helv. 21, 161 (1938).*

^{h)} *L. Ruzicka, M. W. Goldberg und E. Hardegger, Helv. 22, 1294 (1939).*

¹⁾ *F. Arndt und B. Eistert, B. 68, 200 (1935).*

²⁾ *H. Erlenmeyer und M. Aeberli, Helv. 31, 28 (1948).*

³⁾ Inzwischen ist eine Arbeit von *A. L. Wilds* und *A. L. Meader jr.*, *J. Org. Chem.* **13**, 763 (1948) erschienen, worin zur Erzielung von guten Ausbeuten an Säureestern Erhitzen der Diazoketone mit Benzylalkohol und einem tertiären Amin empfohlen wird.

⁴⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. *Pl. A. Plattner* auch hier für die Überlassung von Vergleichsmaterial.

⁵⁾ *A. E. Finholt, A. C. Bond jr. und H. J. Schlesinger, Am. Soc. 69, 1199 (1947).*

⁶⁾ *R. F. Nystrom und W. G. Brown, Am. Soc. 69, 1197 (1947).*

jodung mit *Raney*-Nickel in Allopregnan (XIII) übergeführt wurde, das sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als mit authentischem Material identisch erwies.

Auf Grund dieser Vorversuche konnte die Synthese von XVIII ausgehend von der 17-Iso-ätio-allocholansäure IX¹⁾ in Angriff genommen werden. Diese Säure stellten wir jetzt durch Kochen des normalen Esters VI mit NaOCH₃ in Methanol und anschliessende Verseifung¹⁾ her. Die mühsame Trennung von V und IX geschah teilweise über die Natriumsalze, dann durch fraktionierte Krystallisation der freien Säuren und schliesslich durch Chromatographie der Methyl-ester. Die reine 17-iso-Säure IX zeigte einen Smp. 212° und $[\alpha]_D^{19} = -17,9^\circ$ (in Chloroform). Das über ihr Chlorid mit Diazomethan bereitete Diazo-keton XIV liess sich krystallisieren und zeigte sehr starke Linksdrehung. Umsetzung mit Ag₂O in Methanol bei 100° im Bombenrohr gab einen öligen Ester XVI, aus dem sich aber durch milde Verseifung die krystallisierte Säure XV bereiten liess. Sie schmolz etwas höher als das normale Isomere III, zeigte erwartungsgemäss jedoch Linksdrehung. Reduktion des Methyl-esters XVI mit LiAlH₄ lieferte das krystallisierte 21-Oxy-17-iso-allopregnan (XVII), das noch etwas stärkere Linksdrehung zeigte als XV. Die Eliminierung der HO-Gruppe in XVII erfolgte wieder über das Tosylat, Jodid und anschliessende katalytische Entjodung. Der so erhaltene und in üblicher Weise mit konz. H₂SO₄ gereinigte Kohlenwasserstoff XVIII krystallisierte nach längerem Stehen mit Methanol bei -10°. Er wurde zunächst durch Pressen auf Ton bei -10°, dann bei +20° vorgereinigt und krystallisierte aus Äther-Methanol sowie aus Aceton in farblosen Nadeln vom Smp. 57—58°. Der Unterschied in der spez. Drehung gegenüber dem normalen Allopregnan (XIII) betrug ca. 50° nach der negativen Seite. In der ganzen Reaktionsfolge ist unseres Erachtens nur die *Arndt-Eistert*-Umlagerung von XIV → XVI mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da bei dieser Reaktion unerwartete Ergebnisse nie ausgeschlossen sind. Da aber diese Stufe genau gleich wie in der normalen Reihe verlief und da der entstandene Ester XVI sich leicht zur freien Säure XV verseifen liess, so glauben wir, dass die gegebenen Formeln richtig sind.

In einem Versuch zur Umlagerung von VI wurde dieser Ester in Methanol direkt mit Natrium behandelt. Ausser den Säuren V und IX entstand hier das 17β-Oxymethyl-androstan (I). Zum Beweis dass es an C-17 noch die normale Konfiguration besitzt, wurde es mit CrO₃ oxydiert, wobei die normale Säure V entstand.

Wir danken der *Ciba Aktiengesellschaft* Basel für die freundliche Überlassung von 3 β-Acetoxy-ätiocholensäure sowie Herrn Dr. *H. Dahn* für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

¹⁾ Vgl. analoge Umlagerungen bei *M. Sorkin* und *T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 1209 (1946).

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei $60\text{--}70^\circ$ getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 2 Stunden bei der angegebenen Temperatur. „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther, Waschen mit verdünnter Salzsäure (bei CrO_3 -Oxydationen H_2SO_4), Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

Ätioallocholansäure (V).

15,5 g 3 β -Acetoxy-ätiocholen-(5)-säure-methylester vom Smp. $152\text{--}154^\circ$ wurden in 3 Portionen mit je 150 mg PtO_2 , H_2O in je 30 cm^3 reinstem Eisessig hydriert. Das Rohprodukt gab nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther $10,81\text{ g}$ 3 β -Acetoxy-ätioallocholansäure-methyl-ester vom Smp. $150\text{--}152^\circ$. Die Mutterlaugen ($4,7\text{ g}$) wurden nach *Sorkin* und *Reichstein*¹⁾ durch partielle Verseifung getrennt und lieferten nach Chromatographie noch $2,397\text{ g}$ 3 β -Oxy-ätioallocholansäure-methylester vom Smp. $173\text{--}175^\circ$ sowie $1,344\text{ g}$ 3 β -Acetoxy-ätiocholansäure-methylester vom Smp. $126\text{--}128^\circ$. Das Hauptprodukt wurde in üblicher Weise durch Verseifung und Remethylierung in 3 β -Oxy-ätioallocholansäure-methylester vom Smp. $173\text{--}176^\circ$ übergeführt. Zur Entfernung der 3-ständigen HO-Gruppe wurde das Verfahren von *Plattner* und *Fürst*^{e)} benützt.

$9,2\text{ g}$ Ester lieferten bei der Tosylierung^{e)} $11,6\text{ g}$ Tosylat (85%) vom Smp. $143\text{--}145^\circ$ (Lit.^{e)} 147°). $11,5\text{ g}$ 3 β -Tosyloxy-ätioallocholansäure-methylester wurden in 3 Portionen mit je 10 cm^3 absolutem Pyridin in 3 evakuierten Ampullen eingeschmolzen und 3 Stunden auf 170° erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab $5,26\text{ g}$ (= 70%) Ätioallocholen-(2)-säure-methylester; nach Umkrystallisieren aus Methanol, Doppel-Smp. $118\text{--}121^\circ/126\text{--}128^\circ$ (Lit.^{e)} $129\text{--}131^\circ$). Die Hydrierung^{e)} lieferte $4,19\text{ g}$ Ätioallocholansäure-methylester vom Smp. $143\text{--}145^\circ$ und $0,39\text{ g}$ von geringerer Reinheit.

17-Iso-ätioallocholansäure (IX) aus VI.

$2,3\text{ g}$ Ätioallocholansäure-methylester (V) vom Smp. $143\text{--}145^\circ$ wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet und unter H_2O -Ausschluss mit der Lösung von 11 g Natrium in 100 cm^3 absolutem Methanol 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurden 20 cm^3 Wasser zugegeben, 15 Minuten gekocht, in der Hitze noch 200 cm^3 Wasser zugetropft, noch 5 Minuten auf 70° erwärmt, dann abgekühlt und das ausgefallene kristallisierte Natriumsalz auf der Glasfilternutsche scharf abgenutscht und mit wenig wässriger Natronlauge gewaschen. Das Filtrat gab nach Ansäuern, Ausäthern, Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen 58 mg kristallinen Rückstand vom Smp. $140\text{--}210^\circ$ (siehe unten). Das feste Salz wurde mit verdünnter HCl stark verrieben, die freie Säure abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen, in Benzol-Methanol aufgenommen und diese Lösung im Vakuum stark eingengt. Es fielen $1,23\text{ g}$ kristallisierte normale Säure V vom Smp. $225\text{--}230^\circ$ aus (Mischprobe). Die Mutterlaugen wurden im Vakuum getrocknet, der Rückstand (1 g) in 20 cm^3 Methanol und 8 cm^3 2-n. wässriger NaOH heiss gelöst, abgekühlt und das ausgeschiedene Natriumsalz wieder abgenutscht. (Verarbeitung der alkalischen Mutterlauge siehe unten.) Das feste Salz wurde zerlegt; aus der freien Säure liessen sich aus Benzol-Methanol noch 300 mg und aus den Mutterlaugen aus Äther noch 137 mg normale Säure V vom Smp. $226\text{--}230^\circ$ abtrennen. Die verbleibenden Mutterlaugen (300 mg) gaben aus 40 cm^3 Methanol und 15 cm^3 2-n. wässriger NaOH noch etwas festes Natriumsalz, das beim Zerlegen mit HCl noch 254 mg rohe normale Säure V vom Smp. $215\text{--}225^\circ$ lieferte.

Die vereinigten alkalischen Salz-Mutterlaugen wurden mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 190 mg kristallinen Rück-

1) *M. Sorkin* und *T. Reichstein*, Helv. **29**, 1209 (1946).

stand. Umkrystallisieren aus Äther gab 40 mg reine 17-iso-Säure IX vom Smp. 212—214°; $[\alpha]_D^{19} = -17,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,1772$ in Chloroform).

11,79 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,21^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

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

3,654 mg Subst. gaben 10,56 mg CO₂ und 3,44 mg H₂O (*F. W.*)

C₂₀H₃₂O₂ (304,46) Ber. C 78,90 H 10,59% Gef. C 78,86 H 10,53%

Die Mischprobe mit der normalen Säure V schmolz bei 184—208°.

Aus 5 solchen Isomerisierungen wurden neben der reinen Säure IX noch 1,03 g eines an IX stark angereicherten Gemisches von IX und V erhalten, die sich durch direkte Krystallisation schwer trennen liessen. Sie wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und das rohe Methylstergemisch an 30 g Al₂O₃ chromatographiert. Pentan eluierte zunächst 407 mg reinen iso-Ester Xf) vom Smp. 134—136°, dann noch 115 mg Gemisch vom Smp. 130—145°. Mit Pentan-Petroläther (4:1) wurden noch 180 mg reiner normaler Ester VI vom Smp. 145—146° erhalten.

21-Diazo-allopregnanon-(20) (II).

1 g Ätioallocholensäure (V) vom Smp. 229—231° wurden in 17 cm³ reinstem Thionylchlorid gelöst und unter H₂O-Ausschluss 4½ Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde das krystalline Chlorid in wenig absolutem Benzol gelöst, nochmals im Vakuum eingedampft und 20 Minuten bei 50° und 12 mm getrocknet. Dann wurde in wenig absolutem Äther gelöst und bei -10° in eine trockene, aus 10 g Nitrosomethylharnstoff bereitete Diazomethanlösung eingetragen. Es wurde unter H₂O-Ausschluss 30 Minuten bei 0°, dann noch 3 Stunden bei 18° stehen gelassen, durch Einengen im Vakuum von überschüssigem Diazomethan befreit und dann durch eine mit Äther bereitete Säule aus 10 g Al₂O₃ filtriert und gut mit Äther nachgewaschen. Das eingedampfte Filtrat gab aus Äther-Petroläther 683 mg Krystalle, Smp. 122—125° (Zers.). Die Mutterlauge (300 mg) wurde nochmals an 9 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (2:1) eluierbaren Anteile gaben aus Äther-Petroläther noch 124 mg Diazoketon von derselben Reinheit. Total 807 mg = 75%. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Äther-Pentan umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Lange, blass-gelbliche Nadeln, Smp. 124—125° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +152,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,7281$ in Chloroform).

7,350 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +1,11^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,706 mg Subst. gaben 10,41 mg CO₂ und 3,28 mg H₂O (*F. W.*)

2,370 mg Subst. gaben 0,183 cm³ N₂ (21°; 736 mm) (*F. W.*)

C₂₁H₃₂ON₂ Ber. C 76,78 H 9,82 N 8,53%
(328,48) Gef. „ 76,66 „ 9,90 „ 8,68%

Umsetzung von 21-Diazo-allopregnanon-(20) mit CuO in Methanol.

200 mg 21-Diazo-allopregnanon-(20) (II) vom Smp. 122—125° wurden in 4 cm³ absolutem Methanol unter Rückfluss gekocht und unter ständigem mechanischem Rühren innerhalb 2 Stunden mit 100 mg CuO in 4 Portionen versetzt. Dann wurde noch weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Die anfänglich gelbe Lösung entfärbte sich vollständig. Nach Filtrieren gab die übliche Aufarbeitung 200 mg neutrales Rohprodukt, das an 6 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Äther (2:1) eluierbaren Anteile gaben aus Methanol 144 mg = 71% Krystalle vom Smp. 59—62°. Zur Reinigung wurde im Hochvakuum (Molekularkolben) destilliert und aus Pentan umkrystallisiert. Quadratische Platten, Smp. 66—68°; $[\alpha]_D^{18} = +95,3^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,9501$ in Chloroform).

19,685 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,86^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Vakuum kurz geschmolzen.

3,743 mg Subst. gaben 10,90 mg CO₂ und 3,64 mg H₂O (*F. W.*)

3,962 mg Subst. gaben 2,853 mg AgJ (*F. W.*)

C ₂₂ H ₃₆ O ₂	Ber. C 79,46	H 10,91	—OCH ₃ 9,33%
(332,50)	Gef. „ 79,47	„ 10,87	„ 9,52%

Die Mischprobe mit Allopregnansäure-methylester (IV) vom Smp. 64—66° schmolz von 48—60°, gab also eine deutliche Depression. Auch die spez. Drehung war stark verschieden.

Allopregnansäure-(21)-methylester (IV) aus II.

a) 200 mg 21-Diazo-allopregnanon-(20) (II) vom Smp. 122—125° wurden in einem Schliffkölbchen in 3 cm³ absolutem Methanol gelöst, mit frisch aus 100 mg AgNO₃ gefälltem und mehrmals mit Wasser und Methanol gewaschenem Ag₂O und 1 Tropfen 40-proz. Formaldehydlösung versetzt und unter ständigem Rühren und Feuchtigkeitsschluss 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurden nochmals 20 mg Ag₂O und 1 Tropfen Formaldehydlösung zugegeben und weitere 2 Stunden gekocht. Nach Filtration gab die übliche Aufarbeitung 200 mg neutrales Rohprodukt, das an 6 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol (3 : 1) eluierbaren Anteile gaben aus Methanol 50 mg farblose Kristalle; Smp. 48—50°. Mit absolutem Benzol wurden noch 95 mg reines Ausgangsmaterial II vom Smp. 124—127° (Zers.) eluiert.

b) 200 mg Diazoketon, frisch aus 200 mg AgNO₃ gefälltes und wie oben gewaschenes Ag₂O wurden mit 2 cm³ Methanol in ein evakuiertes Bombenrohr eingeschmolzen und 16 Stunden auf 100° erhitzt. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 198 mg neutrales Rohprodukt, das an 6 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol (3 : 1) eluierbaren Anteile gaben 96 mg Ester IV vom Smp 48—50°. Ausgangsmaterial wurde hier nicht erhalten.

Beide Esterproben gaben beim Animpfen mit einem bei 65° schmelzenden Präparat^{b)}, das auf anderem Wege erhalten wurde¹⁾, sofort lange Nadeln vom Smp. 64—66°; die Mischprobe schmolz ebenso.

Verseifung. Zur weiteren Kontrolle wurden 78 mg Ester in 5 cm³ Methanol mit 70 mg KOH in 0,7 cm³ Wasser 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab 16 mg Neutralprodukt (verworfen) und 60 mg kristallisierte Säure III, die roh bei 164—167° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° sublimiert und aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Smp. 168—169°; $[\alpha]_D^{15} = +12,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,9718$ in Chloroform)²⁾.

9,746 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,12^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse Trocknung bei 75°.

3,732 mg Subst. gaben 10,84 mg CO₂ und 3,59 mg H₂O (*F. W.*)

C₂₁H₃₄O₂ (318,48) Ber. C 79,19 H 10,76% Gef. C 79,26 H 10,76%

21-Oxy-allopregnan (VIII)^{b)}.

95 mg Allopregnansäure-(21)-methylester (IV) vom Smp. 64—66° in 3 cm³ absolutem Äther wurden in die siedende Lösung von 150 mg LiAlH₄ in 6 cm³ absolutem Äther eingetropft und anschliessend noch 40 Minuten gekocht. Dann wurde unter Kühlung mit 2 cm³ Wasser zerlegt, getrennt und die wässrige Schicht noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die neutral gewaschene und getrocknete Lösung wurde eingedampft und der Rückstand an 3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (1 : 1) eluierbaren Anteile gaben 85 mg (= 95%) 21-Oxy-allopregnan vom Smp. 150—153°.

¹⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. *Pl. A. Plattner* für dieses Material.

²⁾ In guter Übereinstimmung mit den Literaturangaben^{b)} Smp. 163°; $[\alpha]_D = +14^{\circ}$ (in Chloroform).

Allopregnan (XIII) aus VIII.

80 mg 21-Oxy-allopregnan wurden auf bekanntem Wege^{b)} in das Tosylat (92 mg rohes Öl) und dieses in das Jodid (85 mg gelbliches Öl) verwandelt. Die Hydrierung des Jodids in 10 cm³ Alkohol mit *Raney*-Nickel unter Zusatz von 1 cm³ 5-proz. methanolischer KOH lieferte 42 mg Allopregnan; nach Sublimation im Hochvakuum und Umkrystallisieren aus Äther-Methanol und aus Aceton Smp. 80—81°; $[\alpha]_D^{19} = +18,4^0 \pm 1,5^0$ ($c = 1,6874$ in Chloroform).

16,923 mg. Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm: $\alpha_D^{19} = +0,31^0 \pm 0,02^0$

Die Mischprobe mit authentischem Allopregnan^{a)} vom Smp. 81—83° schmolz ebenso.

21-Diazo-17-iso-allopregnanon-(20) (XIV).

250 mg annähernd reine 17-Iso-ätioallocholansäure (IX) vom Smp. 205—210° wurden genau wie bei II beschrieben in das Diazoketon übergeführt, wobei ätherische Diazomethanolösung aus 5 g Nitrosomethylharnstoff verwendet wurde. Das Rohprodukt wurde direkt chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol und mit reinem Benzol eluierbaren Anteile gaben 221 mg (= 82%) hellgelbe Krystalle, Smp. 142—147° (Zers.). Aus Äther-Petroläther lange, blassgelbe Spiesse, Smp. 148—149° (Zers.); $[\alpha]_D^{16} = -115,2^0 \pm 2^0$ ($c = 1,1202$ in Chloroform).

11,234 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm: $\alpha_D^{16} = -1,29^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse Trocknung bei 50°.

3,685 mg Subst. gaben 10,402 mg CO₂ und 3,284 mg H₂O (O.A.B.)

3,206 mg Subst. gaben 0,249 cm³ N₂ (23°: 735 mm) (O.A.B.)

C ₂₁ H ₃₂ ON ₂	Ber. C 76,78	H 9,82	N 8,53%
(328,48)	Gef. „ 77,03	„ 9,97	„ 8,66%

17-Iso-allopregnansäure-(21)-methylester (XVI).

150 mg 21-Diazo-17-iso-allopregnanon-(20) (XIV) vom Smp. 145—148° (Zers.) wurden mit dem frisch aus 170 mg AgNO₃ gefällten und mit Wasser und Methanol gewaschenen Ag₂O und mit 7 cm³ absolutem Methanol im evakuierten Bombenrohr 13 Stunden auf 100—105° erhitzt. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 145 mg neutrales Rohprodukt, das an 4 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Petroläther-Benzol (1:1) eluierte 97 mg farblosen Ester XVI, der nicht krystallisierte.

17-Iso-allopregnansäure-(21) (XV).

32 mg chromatographierter Ester XVI wurden mit der Lösung von 120 mg KOH in 7 cm³ Methanol 2½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 1 cm³ Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand, der ein schwer wasserlösliches, krystallisiertes Natriumsalz enthielt, mit Äther und viel Wasser und stark verdünnter Sodalösung getrennt. Aus dem Äther wurden 4 mg Neutralteile erhalten (verworfen). Die alkalischen, wässrigen Lösungen wurden mit HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 25 mg krystallinen Rückstand. Sublimation im Hochvakuum und zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab farblose, rhombisch begrenzte Plättchen, Smp. 186—188°; $[\alpha]_D^{17} = -23,4^0 \pm 2^0$ ($c = 1,111$ in Chloroform).

11,143 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,26^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 6 Tage bei 20° ohne Vakuum über P₂O₅ getrocknet.

3,139 mg Subst. gaben 9,120 mg CO₂ und 3,000 mg H₂O (O.A.B.)

C ₂₁ H ₃₄ O ₂ (318,48)	Ber. C 79,19	H 10,76%	Gef. C 79,28	H 10,70%
---------------------------------------------------------	--------------	----------	--------------	----------

Die Mischprobe mit der bei 168° schmelzenden normalen Säure III schmolz bei 143–183°. Auch der aus der kryst. Säure XV mit Diazomethan bereitete, als farbloses Öl erhaltene Methylester XVI konnte auch nach längerem Stehen bei –15° nicht kristallisiert werden.

21-Oxy-17-iso-allopregnan (XVII).

160 mg chromatographisch gereinigter 17-Iso-allopregnensäure-(21)-methylester (XVI) wurden genau wie bei VIII beschrieben mit LiAlH_4 reduziert und das rohe Neutralprodukt (150 mg) an 4,5 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (1 : 1) eluierbaren Anteile gaben 126 mg (= 86%) Krystalle vom Smp. 118–122°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert und aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Farblose, lange Spiesse, Smp. 121–123°; $[\alpha]_D^{22} = -30,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,0898$ in Chloroform).

11,000 mg Subst. zu 1,0094 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{12} = -0,33^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse Trocknung bei 70°.

3,249 mg Subst. gaben 9,846 mg CO_2 und 3,516 mg H_2O (O.A.B.)

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}$ (304,50) Ber. C 82,82 H 11,92 Gef. C 82,70 H 12,11%

17-Iso-allopregnan (XVIII).

100 mg 21-Oxy-17-iso-allopregnan (XVII) vom Smp. 118–122° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 2 cm^3 absolutem Pyridin gelöst, unter H_2O -Ausschluss mit 190 mg reinem p-Toluolsulfochlorid versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Zusatz von 5 Tropfen Eiswasser wurde nochmals 3 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 112 mg rohes Tosylat als farbloses Öl. Es wurde auf zwei kleine Bombenröhren verteilt mit je 1 cm^3 Aceton und 50 mg NaJ 15 Stunden auf 160° erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 100 mg rohes Jodid als rotbraunes Öl. Dieses wurde in 10 cm^3 absolutem Äthanol (Feinsprit) gelöst, mit 1 cm^3 5-proz. methanolischer KOH und dem frisch aus 1 g Nickel-Aluminium-Legierung bereiteten Raney-Nickel versetzt und 16 Stunden bei 18° in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Filtration, Nachwaschen mit etwas absolutem Alkohol und Pentan wurde das Filtrat mit Wasser verdünnt und 3-mal mit je 15 cm^3 reinstem Pentan ausgeschüttelt. Die Pentanlösung wurde zunächst nochmals mit Wasser, dann mit kalter, reiner konz. H_2SO_4 und schliesslich nochmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. — Der farblose Rückstand (55 mg) wurde an Al_2O_3 chromatographiert und die mit Pentan eluierbaren Anteile (40 mg) mit etwas Methanol überschichtet gut verschlossen längere Zeit bei –15° stehen gelassen, worauf das Öl kristallin erstarrt war. Es wurde auf einen vorgekühlten Tonscherben gepresst und in einem kleinen Exsikkator zunächst bei –10° stehen gelassen, dann allmählich auf 18° gebracht. Nach 2 Tagen schmolz das abgeschabte Material bei 43–53°. Sublimation im Hochvakuum und Umkristallisieren aus Äther-Methanol, dann aus Aceton gab farblose Nadeln, Smp. 57–58°; $[\alpha]_D^{18} = -32,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,4639$ in Chloroform).

14,682 mg Subst. zu 1,00293 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,48^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde bei leichtem Vakuum kurz geschmolzen.

2,490 mg Subst. gaben 7,99 mg CO_2 und 2,83 mg H_2O (S. W.)

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}$ (288,50) Ber. 87,42 H 12,58% Gef. C 87,56 H 12,72%

Der Stoff ist leicht löslich in Benzol, Äther und Petroläther, schwer in Aceton und Alkohol, sehr schwer in Methanol, unlöslich in Wasser.

17 β -Oxymethyl-androstan (I).

Bei einem Versuch zur Umlagerung des Esters VI wurden 2,3 g davon in 100 cm^3 absolutem Methanol gelöst und 11 g metallisches Natrium zugegeben. Dann wurde wie bei IX beschrieben verfahren. Ausser den Säuren V und IX wurde noch Neutralprodukt

erhalten, das an Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Äther (1 : 1) eluierbaren Anteile schmolzen bei 144—146°. Aus Äther durch Einengen lange, farblose Nadeln, Smp. 147—148°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,7^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,5442$ in Chloroform).

5,451 mg Subst. zu 1,0015 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{20} = +0,02^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung bei 70°.

3,423 mg Subst. gaben 10,35 mg CO_2 und 3,60 mg H_2O (*F. W.*)

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$ (290,47) Ber. C 82,69 H 11,80% Gef. C 82,51 H 11,77%

Eine Probe wurde mit CrO_3 in Eisessig oxydiert und gab Ätioallocholansäure (V) vom Smp. 228—230°; die Mischprobe schmolz genau gleich.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Organ.-chem. Anstalt Basel (O.A.B.), teils bei Herrn *F. Weiser* (*F. W.*), teils bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Dr. *E. Wiesenberger*, Graz (*S. W.*), ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Synthese des 17-Iso-allopregnans wird beschrieben. 17-Iso-ätio-allocholansäure wird über das Säurechlorid in 21-Diazo-17-iso-allopregnanon-(20) und dieses in 17-Iso-allopregnansäure-(21) übergeführt, die über drei Stufen zum gesuchten Kohlenwasserstoff reduziert wird. Bei der *Wolff'schen* Umlagerung des Diazoketons tritt somit keine Isomerisierung an C-17 ein. Aus normaler Ätio-allocholansäure wird über das 21-Diazo-allopregnanon-(20) die bekannte normale Allopregnansäure-(21) erhalten, die sich in bekannter Weise analog in Allopregnan überführen lässt.

Bürgerspital-Notlaboratorium
der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel.

87. Sur l'aptitude réactionnelle du groupement méthylique XI¹). Méthyl-9-acridine et nitrosodérivés

par Louis Chardonens et Peter Heinrich.

(28 XII 48)

La condensation de la méthyl-9-acridine (I) avec les nitrosodérivés a déjà fait l'objet de recherches de la part de divers auteurs.

A. Porai-Koschitz, *J. Auschkap* et *N. Amster*²) utilisèrent la méthode classique de *Sachs*³); ils condensèrent la méthyl-9-acridine, soit avec la p-nitroso-diméthylaniline, soit avec la p-nitroso-diéthylaniline, en chauffant à l'ébullition la solution alcoolique des composants en quantités équimoléculaires en présence de quelques gouttes d'une solution aqueuse concentrée de carbonate de sodium. Dans le premier cas, ils isolèrent un produit rouge, très peu soluble, F. 231—232°, qu'ils ne purent cristalliser; l'analyse, comme le

¹) Xème communication: *Helv.* **29**, 872 (1946).

²) *Ж.* **43**, 518 (1911); *C.* **1911**, II, 289.

³) *F. Sachs* et *R. Kempf*, *B.* **35**, 1224 (1902).