

139. Über Steroide und Sexualhormone.

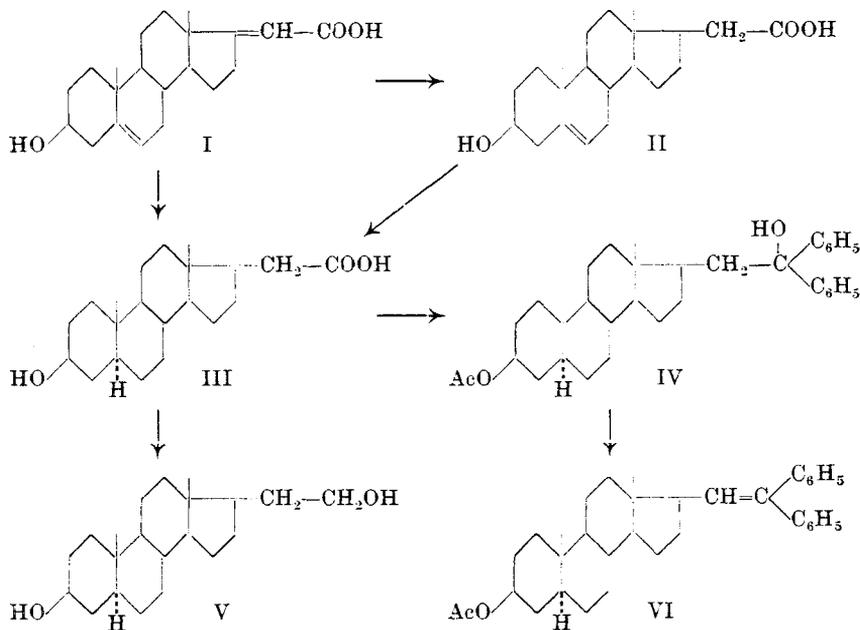
(103. Mitteilung¹⁾).

Über den sterischen Verlauf der Hydrierung von Doppelbindungen in 17, 20-Stellung der Steroide

von Pl. A. Plattner, H. Bucher und E. Hardegger.

(29. VI. 44.)

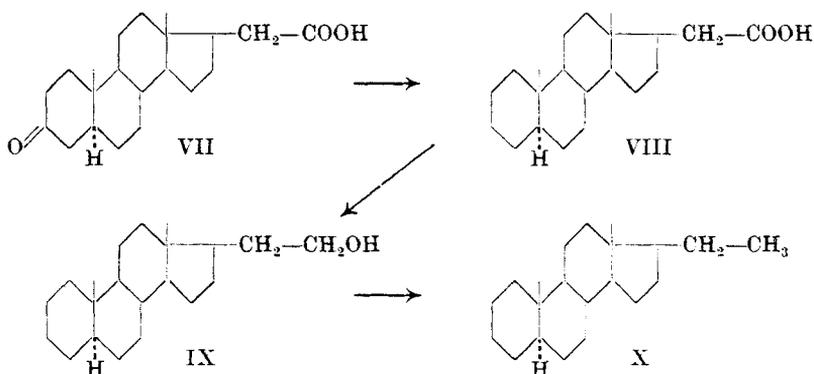
Wir haben vor einiger Zeit die Δ^5 -3 β -Oxy-pregnen-(21)-säure (II) beschrieben, welche durch partielle Hydrierung der aus trans-Dehydro-androsteron und Bromessigester hergestellten doppelt ungesättigten $\Delta^{5,17}$ -3 β -Oxy-pregnadien-21-säure (I) leicht erhalten werden kann²⁾. Die einfach ungesättigte Säure (II), sowie deren Hydrierungsprodukt, die 3 β -Oxy-allo-pregnan-21-säure (III) sind seither als Ausgangsmaterial für verschiedene Synthesen verwendet worden. Es interessierte uns deshalb die Frage, ob diese Verbindungen in bezug auf das C-Atom 17 die gleiche sterische Konfiguration besitzen, wie die natürlichen Sterine, oder ob bei der Hydrierung der Doppelbindung zwischen C 17 und C 20 die entgegengesetzte Konfiguration an C 17 auftritt.



¹⁾ 102. Mitt. Helv. **27**, 1173 (1944).

²⁾ Pl. A. Plattner und W. Schreck, Helv. **22**, 1178 (1939).

In diesem Sinne wurde deshalb versucht, die 3β -Oxy-allo-pregnan-21-säure (III) in eine Verbindung mit bekannter sterischer Konfiguration überzuführen. Zuerst strebten wir eine Umwandlung der Säure (III) in die 3β -Oxy-allo-ätiocholansäure mit Hilfe des *Wieland'schen* Abbaus an¹). Das erste Zwischenprodukt dieser Umwandlungsreihe, das $3\beta,21$ -Dioxy-21,21-diphenyl-allo-pregnan bzw. sein 3-Mono-acetat (IV) liess sich leicht erhalten. Auch die Wasserabspaltung zum Δ^{20} - 3β -Acetoxy-21,21-diphenyl-allo-pregnen (VI) war noch glatt durchführbar, jedoch gab die oxydative Spaltung des letzteren keine charakterisierbaren Produkte²).



Anschliessend wurde der Methylester der 3β -Oxy-allo-pregnan-21-säure nach *Bouveault-Blanc* in das 3β -21-Dioxy-allo-pregnan (V) übergeführt. Hier stiess aber die gleichzeitige reduktive Eliminierung der beiden Oxy-Gruppen, die zu Allo-pregnan (X) führen sollte, auf Schwierigkeiten. Die Umwandlung der Oxy-säure (III) in Allo-pregnan (X) gelang aber schliesslich bei stufenweisem Vorgehen, d. h. über die 3 -Keto-allo-pregnan-21-säure (VII), die Allo-pregnan-21-säure (VIII) und das Allo-pregnanol-(21) (IX).

Durch diese Umwandlungen ist demnach gezeigt, dass den Säuren (II) und (III) die gleiche Konfiguration am C-Atom 17 zukommt wie dem aus natürlichen Steroiden hergestellten Allo-pregnan. Da sich bei der Hydrierung der $\Delta^{5,17}$ - 3β -Oxy-pregnadien-säure beinahe ausschliesslich die beiden erwähnten Säuren (II) und (III) bilden, so scheint also die zur natürlichen Konfiguration führende Art der Wasserstoff-Anlagerung weitaus bevorzugt zu sein³). Auch beim Homo-(ω)-pregnadien-(5,17)-triol-($3\beta,21\alpha,22$) verläuft übrigens die

¹) Bearbeitet von W. Schreck, Diss. E. T. H. Zürich (1941).

²) W. Schreck, Diss. E. T. H. Zürich 1941.

³) Erst in neuerer Zeit ist es gelungen, aus den Mutterlaugen der Säure (III) in geringer Menge ein Isomeres abzuscheiden, dem an C 17 die entgegengesetzte Konfiguration zukommen dürfte.

Hydrierung sterisch im gleichen Sinne, da die Oxydation des Hydrierungsproduktes zur 3-Keto-allo-pregnan-21-säure (VII) führt¹⁾.

Von anderen Verbindungen der Steroid-Reihe mit einer Doppelbindung zwischen C 17 und C 20 scheint bis jetzt nur das $\Delta^{5,17}$ -3 β -Oxy-pregnadien in bezug auf den sterischen Verlauf der katalytischen Hydrierung untersucht zu sein²⁾. Es wurden daraus 3 β -Oxy-allo-pregnan und schliesslich, wie oben, Allo-pregnan (X) selbst erhalten. Auch hier tritt also die Anlagerung des Wasserstoffs sterisch im gleichen Sinne ein.

Wir haben vor einiger Zeit³⁾, ausgehend von der Säure (I) das entsprechende Methylketon und daraus durch partielle Hydrierung mit *Raney*-Nickel und anschliessende Oxydation der Oxy-Gruppe an C 3, ein Homologes des Progesterons hergestellt. Auf Grund der vorstehend beschriebenen Resultate kann angenommen werden, dass auch diesem letzteren die natürliche Konfiguration der Seitenkette an C 17 zukommt, eine Frage, die seinerzeit offen gelassen wurde.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁴⁾.

3 β -Oxy-allo-pregnan-21-säure (III).

Acetoxy-säure: 5,0 g rohe $\Delta^{5,17}$ -3 β -Acetoxy-pregnadien-21-säure (I) wurden in 200 cm³ Eisessig gelöst und unter Zusatz von 250 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. Die Hydrierung dauert ungefähr 70 Stunden, die gesamte Wasserstoffaufnahme betrug 630 cm³ (ber. 0°, 760 mm: 690 cm³ H₂).

Nach Beendigung der Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und der Eisessig im Vakuum abgedampft. Der Rückstand liess sich aus Essigester-Hexan umkristallisieren. Das reine Produkt, das bei 190° schmolz, wurde zur Analyse 20 Stunden bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{15} = +5,5^{\circ} \quad (c = 1,176 \text{ in Chloroform})$$

3,880 mg Subst. gaben 10,425 mg CO₂ und 3,359 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₄	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. ,, 73,32	,, 9,69%

Acetoxy-säure-methylester: Dieser wurde sowohl durch Hydrierung von reinem 3 β -Acetoxy-pregnadien-21-säure-methylester mit Platinoxid als auch durch Acetylierung des unten beschriebenen 3 β -Oxy-allo-pregnan-21-säure-methylesters hergestellt.

Das Analysenpräparat wurde 16 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet. Das reine Produkt schmolz bei 150°. Der Schmelzpunkt mit dem früher hergestellten Präparat⁵⁾ zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,814 mg Subst. gaben 10,298 mg CO₂ und 3,274 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₈ O ₄	Ber. C 73,80	H 9,81%
	Gef. ,, 73,68	,, 9,61%

¹⁾ *H. G. Fuchs* und *T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 815 (1941).

²⁾ *L. Ruzicka*, *M. W. Goldberg* und *E. Hardegger*, *Helv.* **22**, 1294 (1939).

³⁾ *Pl. A. Plattner* und *W. Schreck*, *Helv.* **24**, 472 (1941).

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. ⁵⁾ *Helv.* **22**, 1184 (1939).

Oxy-säure: 1 g 3 β -Acetoxy-*allo*-pregnan-21-säure wurde mit 10 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge eine Stunde am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde nach Zusatz von 50 cm³ Wasser zur Entfernung von Neutralteilen mit Äther ausgeschüttelt.

Aus den wässrigen, alkalischen Fraktionen wurden nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure 970 mg krystallisierte Säure erhalten. Diese wurde aus Methanol umkrystallisiert und zur Analyse 10 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet. Das reine Produkt schmolz bei 233—234°.

$$[\alpha]_D^{14} = +12,0^{\circ} \quad (c = 1,04 \text{ in Dioxan})$$

3,584 mg Subst. gaben 9,897 mg CO₂ und 3,291 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O ₃	Ber. C 75,40	H 10,25%
	Gef. ,, 75,36	,, 10,28%

Oxy-säure-methylester: 970 mg rohe 3 β -Oxy-*allo*-pregnan-21-säure wurden in 50 cm³ Äther gelöst und mit Diazomethan verestert. Das Rohprodukt (1010 mg) krystallisierte aus Methanol in feinen Nadeln. Für die Analyse wurde eine Probe an Aluminiumoxyd (Aktivität II—III¹⁾) chromatographiert und erneut aus Methanol umkrystallisiert. Der reine Ester schmolz bei 124°. Das Analysenpräparat wurde vor dem Verbrennen geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{15} = +6,8^{\circ} \quad (c = 3,432 \text{ in Chloroform})$$

3,422 mg Subst. gaben 9,479 mg CO₂ und 3,273 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₆ O ₃	Ber. C 75,81	H 10,41%
	Gef. ,, 75,59	,, 10,70%

3 β ,21-Dioxy-*allo*-pregnan (V).

2,1 g 3 β -Acetoxy-*allo*-pregnan-21-säure-methylester wurde nach *Bouveault-Blanc* reduziert. Der Ester wurde, in 150 cm³ absolutem Alkohol gelöst, zu 20 g Natrium gegeben. Nachdem alles Natrium umgesetzt war, wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Soda und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wurden daraus 600 mg Neutralkörper erhalten, der in feinen Nadelchen krystallisierte.

Aus dem wässrigen, alkalischen Teil konnten durch Ansäuern und Ausäthern 1,3 g Oxy-*allo*-pregnan-21-säure zurückgewonnen werden.

Das rohe Dioxy-*allo*-pregnan wurde in das Diacetat übergeführt (s. u.) und letzteres an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den reinsten Fraktionen des Diacetates wurde dann durch Verseifen 3 β ,21-Dioxy-*allo*-pregnan gewonnen, das aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend sublimiert wurde. Das analysenreine Präparat schmolz bei 183—184°.

$$[\alpha]_D^{14} = +15,3^{\circ} \quad (c = 0,718 \text{ in Chloroform})$$

3,744 mg Subst. gaben 10,768 mg CO₂ und 3,818 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₆ O ₂	Ber. C 78,69	H 11,32%
	Gef. ,, 78,49	,, 11,40%

Diacetat: Rohes 3 β ,21-Dioxy-*allo*-pregnan (190 mg) wurde mit 3 cm³ absolutem Pyridin und 3 cm³ Essigsäure-anhydrid 8 Stunden stehen gelassen. Das Acetylierungsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in einer Mischung von Petroläther-Benzol 1:1 gelöst und an 9 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Mit Benzol wurden 160 mg Diacetat eluiert. Aus Essigester krystallisierte das Produkt in feinen, Krystall-Lösungsmittel enthaltenden Nadeln. Das

¹⁾ H. Brockmann und H. Schodder, B. 74, 73 (1941).

Analysenpräparat wurde zur Entfernung des Krystall-Essigesters sublimiert und schmolz dann bei 135—135,5°.

$$[\alpha]_D^{15} = +2,5^{\circ} \quad (c = 1,15 \text{ in Chloroform})$$

3,838 mg Subst. gaben 10,422 mg CO₂ und 3,397 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 74,21 \quad \text{H } 9,97\% \\ \text{Gef. } \text{, } 74,11 \quad \text{, } 9,90\% \end{array}$$

3β-Acetoxy-21-oxy-21,21-diphenyl-allo-pregnan (IV).

Es wurde aus 1,2 g Magnesium, 40 cm³ Äther und 5 g Brombenzol eine Lösung von Phenyl-magnesium-bromid bereitet. In das siedende Reagens liess man die Lösung von 850 mg 3β-Acetoxy-allo-pregnan-21-säure-methylester in 20 cm³ Äther eintropfen. (Der Ester war zur völligen Trocknung vorher in absolutem Toluol gelöst und die Lösung im Vakuum eingedampft worden.) Nach dem Zulaufen wurde noch eine Stunde gekocht, hierauf mit Eis und Ammoniumchlorid zerlegt, mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,75 g) wurde ½ Stunde mit einer Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxyd in 50 cm³ Methanol gekocht. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Neutralprodukt wog 1,6 g und wurde direkt weiter verarbeitet. Die alkalische Lösung lieferte nach dem Ansäuern und Ausäthern 100 mg Säure zurück.

1,6 g rohes, öliges Diol wurden mit 7 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid vermischt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,5 g) wurde in Hexan gelöst und chromatographisch gereinigt. Die Hauptfraktion (900 mg) war nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Pentan rein und schmolz bei 167—168°. Zur Analyse wurde bei 100° 12 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,770 mg Subst. gaben 11,287 mg CO₂ und 3,026 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 81,67 \quad \text{H } 9,01\% \\ \text{Gef. } \text{, } 81,70 \quad \text{, } 8,98\% \end{array}$$

Δ²⁰-3β-Acetoxy-21.21-diphenyl-allo-pregnen (VI).

200 mg 3β-Acetoxy-21-oxy-21,21-diphenyl-allo-pregnan wurden mit 0,8 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid in ein kleines Rohr eingeschmolzen und 16 Stunden in siedendem Xylol auf 134° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, in Äther gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft (210 mg). Der Rückstand wurde in Hexan gelöst und über eine Säule von 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptfraktion war nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Methanol rein und schmolz bei 182—183°. Zur Analyse wurde bei 150° 20 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +70,7^{\circ} \quad (c = 0,311 \text{ in Dioxan})$$

3,702 mg Subst. gaben 11,492 mg CO₂ und 2,970 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 84,63 \quad \text{H } 8,92\% \\ \text{Gef. } \text{, } 84,71 \quad \text{, } 8,98\% \end{array}$$

Ein Versuch, durch oxydativen Abbau der Verbindung zu einer Oxy-ätiocolan-säure zu gelangen, verlief negativ¹⁾.

3-Keto-allo-pregnan-21-säure (VII).

Methylester²⁾: 220 mg 3β-Oxy-allo-pregnan-21-säure-methylester wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 90 mg Chromtrioxyd in 1 cm³ 90-proz.

¹⁾ W. Schreck, Diss. E. T. H. Zürich, 1941.

²⁾ Vgl. H. G. Fuchs und T. Reichstein, Helv. **24**, 815 (1941).

Eisessig versetzt. Nach 4 Stunden wurde das überschüssige Chromtrioxyd durch Zugabe von 0,5 cm³ Methanol zerstört. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Salzsäure, Soda und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde aus Methanol umkrystallisiert. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum sublimiert. Es schmolz dann bei 140,5°.

$$[\alpha]_D^{14} = +29,3^{\circ} \quad (c = 1,024 \text{ in Chloroform})$$

3,652 mg Subst. gaben 10,200 mg CO₂ und 3,220 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 76,26 \quad \text{H } 9,89\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{, } 76,22 \quad \quad \text{, } 9,87\% \end{array}$$

Säure: 50 mg des 3-Keto-*allo*-pregnan-21-säure-methylesters wurden 1½ Stunden mit 10-proz. methanolischer Kalilauge gekocht. Die Lösung wurde hierauf mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausgeschiedene Säure in Äther aufgenommen. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand liess sich aus Essigester schlecht umkrystallisieren. Die Säure wurde deshalb bei 160° im Hochvakuum sublimiert. Das dabei erhaltene Produkt wurde analysiert. Es schmolz zwischen 187 und 188°.

$$[\alpha]_D^{14} = +25,2^{\circ} \quad (c = 1,256 \text{ in Chloroform})$$

3,750 mg Subst. gaben 10,426 mg CO₂ und 3,268 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 75,86 \quad \text{H } 9,70\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{, } 75,87 \quad \quad \text{, } 9,74\% \end{array}$$

Allo-pregnan-21-säure (VIII).

Reduktion des Hydrazons des 3-Keto-*allo*-pregnan-21-säuremethylesters nach *Wolff-Kishner*: 780 mg 3-Keto-*allo*-pregnan-21-säure-methylester wurden in 50 cm³ absolutem Alkohol gelöst und 2 Stunden mit 2,5 cm³ Hydrazinhydrat gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt in 30 cm³ Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein öliges Rückstand von 820 mg, der einige Male in absolutem Benzol aufgenommen und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft wurde. Der Rückstand liess sich nicht krystallisieren. Er wurde direkt zur Reduktion verwendet. Um unnötiges Umgiessen zu vermeiden, wurde im Einschlussrohr selbst unter Feuchtigkeitsausschluss aus 600 mg Natrium und 8,5 cm³ absolutem Alkohol eine Lösung von Natriumäthylat hergestellt. Zu dieser Lösung wurden 400 mg Hydrazon, gelöst in 10 cm³ absolutem Alkohol, gegeben und dann noch 0,6 cm³ Hydrazinhydrat zugefügt¹⁾. Das Einschlussrohr wurde sodann zugeschmolzen und im Bombenofen 8 Stunden auf 200° erhitzt.

Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit 5 cm³ Wasser versetzt, hierauf mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (375 mg) wurde in 20 cm³ Äther gelöst und mit Diazomethan verestert. Der erhaltene Ester wurde an 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Mit Benzol konnten 210 mg Allo-pregnan-21-säure-methylester, mit Benzol-Äther 1 : 1 25 mg 3-Keto-*allo*-pregnan-21-säure-methylester und mit Äther 60 mg 3β-Oxy-*allo*-pregnan-21-säure-methylester aus dem Chromatogramm eluiert werden.

Methylester: Der Allo-pregnan-21-säure-methylester wurde aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann scharf bei 66°. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +8,2^{\circ} \quad (c = 1,098 \text{ in Chloroform})$$

3,646 mg Subst. gaben 10,610 mg CO₂ und 3,553 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 79,46 \quad \text{H } 10,91\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{, } 79,41 \quad \quad \text{, } 10,90\% \end{array}$$

¹⁾ Am. Soc. 61, 1992 (1939).

Säure: 50 mg Allo-pregnan-21-säure-methylester wurden am Rückfluss mit 10 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge während 2 Stunden gekocht. Hierauf wurde die Lösung mit Wasser versetzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand von 45 mg krystallisierte aus Methanol nur sehr schlecht. Das Analysenpräparat wurde bei 160° im Hochvakuum sublimiert. Die Substanz sublimierte in Nadeln und schmolz bei 163°.

$$[\alpha]_D = +14^{\circ} \quad (c = 0,356 \text{ in Chloroform})$$

3,008 mg Subst. gaben 8,726 mg CO₂ und 2,905 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O ₂	Ber. C	79,19	H	10,76%
	Gef. „	79,17	„	10,81%

21-Oxy-allo-pregnan (IX).

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 400 mg Allo-pregnan-21-säure-methylester in 30 cm³ absolutem Alkohol, dem 1 cm³ Ameisensäureäthylester zugesetzt worden waren, gelöst. Zu dieser Lösung wurden 4 g Natrium in Portionen zugegeben. Um alles Natrium umzusetzen musste das Reaktionsgemisch beim Abklingen der Reaktion noch etwas erwärmt werden. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Es wurden 300 mg Neutralkörper erhalten, die sofort krystallisierten. Das 21-Oxy-allo-pregnan wurde viermal aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann scharf bei 153°. Aus den wässrigen, alkalischen Fraktionen konnten durch Ansäuern und Ausäthern 30 mg Allo-pregnan-21-säure zurückgehalten werden. Das 21-Oxy-allo-pregnan wurde zur Analyse bei 150° im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_D^{15} = +21,4^{\circ} \quad (c = 1,145 \text{ in Chloroform})$$

3,602 mg Subst. gaben 10,927 mg CO₂ und 3,827 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₆ O	Ber. C	82,83	H	11,92%
	Gef. „	82,79	„	11,89%

Reduktion des 21-Oxy-allo-pregnan-tosylesters zu Allo-pregnan (X).

300 mg 21-Oxy-allo-pregnan wurden in 4 cm³ absolutem Pyridin gelöst und mit 600 mg p-Toluolsulfochlorid unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 3 g Eis versetzt und in Äther aufgenommen. Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (350 mg) wurde in Äther gelöst und durch eine Säule von 2 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) filtriert. Das nun farblose Öl krystallisierte nicht. Es wurde direkt weiter verarbeitet.

50 mg desselben wurden in 20 cm³ Feinsprit in Gegenwart von Nickel-Katalysator (aus 300 mg *Raney*-Nickel-Legierung) unter Zusatz von 2 cm³ 10-proz. alkoholischer Kalilauge bei etwa 60° 6 Stunden hydriert. Das erhaltene rohe Allo-pregnan (43 mg) wurde an 3 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Mit Petroläther wurde ein farbloses Öl eluiert, das aber nur teilweise krystallisierte. Mit Tetranitromethan zeigte das Produkt eine deutliche Gelbfärbung. Das Destillat wurde in Pentan aufgenommen und mit konz. Schwefelsäure ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand von 18 mg liess sich aus Aceton krystallisieren. Er zeigte mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr. Das Rohprodukt hatte einen Smp. von 78—82°. Die weitere Reinigung wurde gemeinsam mit dem über das Jodid gewonnenen Allo-pregnan durchgeführt (s. u.).

Reduktion von 21-Jod-allo-pregnan zu Allo-pregnan (X).

100 mg des rohen 21-Oxy-allo-pregnan-tosylesters wurden in 5 cm³ Aceton gelöst und mit 100 mg Natriumjodid während 12 Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der weisse Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde direkt für die Hydrierung benützt.

Das rohe 21-Jod-allo-pregnan (110 mg) wurde in 10 cm³ Feinsprit gelöst und mit 0,5 cm³ alkoholischer 5-proz. Kalilauge versetzt. Diese Lösung wurde in Gegenwart von 50 mg Palladium-Kohle-Katalysator bei Zimmertemperatur 8 Stunden hydriert. Nach der Reduktion wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Soda-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wurden 63 mg eines gelblichen Öles erhalten, das mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung zeigte. Es wurde wie vorne beschrieben zur Entfernung der ungesättigten Verunreinigungen mit konz. Schwefelsäure behandelt. Das so gereinigte Produkt (43 mg) zeigte mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr, liess sich zuerst aus Aceton, dann aus Aceton-Methanol umkrystallisieren und schmolz schliesslich bei 84—85°. Der Mischschmelzpunkt mit dem von *Ruzicka, Goldberg* und *Hardegger*¹⁾ bereiteten Allo-pregnan zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch der für die Drehung gefundene Wert stimmte mit dem von obigen Autoren angegebenen überein.

$$[\alpha]_D = +18,1^\circ \quad (c = 0,496 \text{ in Chloroform})$$

Das Präparat enthielt jedoch auch nach weiterem Umkrystallisieren aus Aceton und Sublimation stets etwa 1% Sauerstoff, der weder durch Kochen mit 10-proz. methanolischer Kalilauge, noch durch Chromatographieren und Sublimieren entfernt werden konnte.

20 mg dieses noch sauerstoffhaltigen Allo-pregnans wurden im Bombenrohr 2 Stunden mit Pyridin-hydrobromid in Pyridin-Wasser-Lösung auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, Soda-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther gelöst und an 1,8 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Die mittleren Fraktionen des mit Petroläther eluierten Allo-pregnans wurden zweimal im Hochvakuum sublimiert und analysiert. Der Schmelzpunkt des Präparates war bei dieser Reinigung nicht mehr gestiegen.

1,615 mg Subst. gaben 5,159 mg CO₂ und 1,783 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₆	Ber. C 87,42	H 12,58%
	Gef. „ 87,18	„ 12,34%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ *Ruzicka, Goldberg* und *Hardegger* (Helv. **22**, 1300 (1939)) bestimmten für ihr Präparat einen Smp. von 84—85° und eine spez. Drehung in Chloroform von $[\alpha]_D = +18,0^\circ$.