

162. Nachtrag zur Abhandlung

„Oxydation von Desoxycholsäure-methylester-diacetat mit Chromsäure.

III. Untersuchung der „ketonfreien“ Anteile“

von H. Reich¹⁾.

(5. IX. 45.)

Das bei der obigen Reaktion erhaltene Abbauprodukt mit 16 C-Atomen erwies sich als Δ^2 -2,13-Dimethyl-dodekahydro-phenanthrol-(7 α)-on-(1). Es wurde gesagt, dass analoge Stoffe ausser dem genannten 2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthrol-(7 β)-on-(1) von Achtermann²⁾ bisher beim Abbau von Sterinen nicht gefunden wurden, was jedoch nicht den Tatsachen entspricht. Leider habe ich übersehen, dass Köster und Logemann³⁾ aus den Mutterlaugen der CrO₃-Oxydation von Cholesteryl-acetat-dibromid das analog gebaute 1-Oxo-2,13-dimethyl- $\Delta^{9,14}$ -dodekahydro-phenanthrol-(7 β)-on-(1) isolieren konnten.

Basel, Pharmazeutische Anstalt der Universität.

163. Über Steroide.

(42. Mitteilung⁴⁾).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zur Methylketonstufe II

von Ch. Meystre, L. Ehmman, R. Neher und K. Miescher.

(7. IX. 45.)

In der 1. Mitteilung dieser Reihe⁵⁾ beschrieben wir einen neuen, ganz wesentlich vereinfachten Weg zur Überführung einer Gallensäure in das entsprechende Steroid-methylketon. Ausgehend von der Desoxy-cholsäure stellten wir das Δ^{23} -3 α ,12 β -Diacetoxy-24,24-diphenyl-cholen (I) her, bromierten es in α -Stellung zur Äthylenlücke mit Bromsuccinimid unter Bildung von Δ^{23} -3 α ,12 β -Diacetoxy-22-brom-24,24-diphenyl-cholen (II), spalteten HBr ab, oxydierten das entstandene Dien (III) mit Chromsäure und erhielten nach partieller Verseifung das 3 α -Oxy-12 β -acetoxy-pregnanon-(20) (IV).

Trotzdem wir bei der Bromierung das Bromsuccinimid im Überschuss verwandten, verlief die Umsetzung nur teilweise in der gewünschten Richtung. Auch bei günstigstem Verlauf der Reaktion

¹⁾ Helv. **28**, 892 (1945).

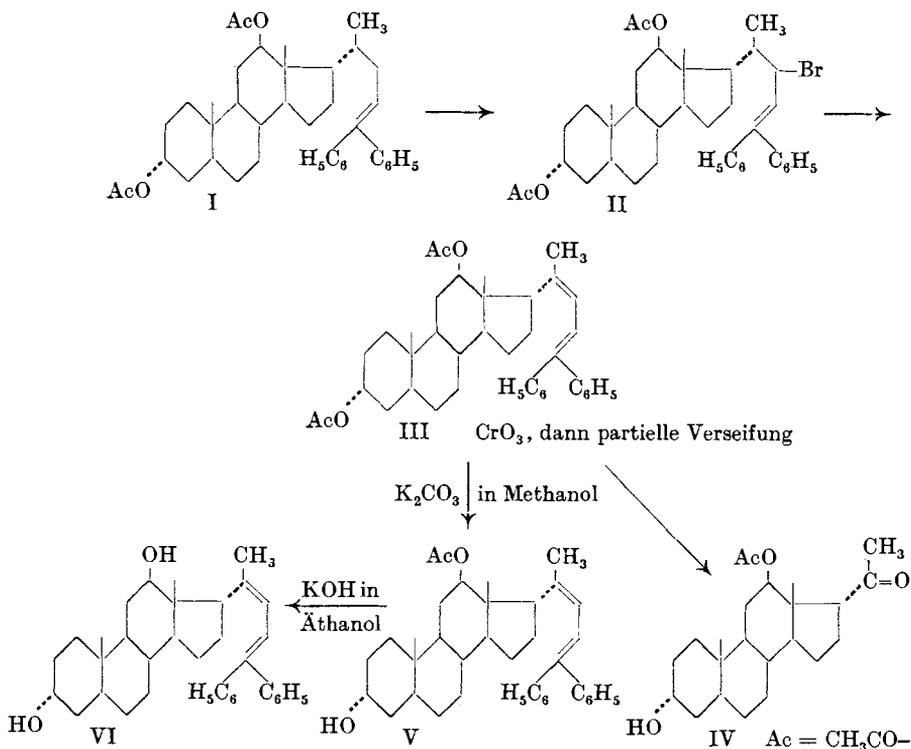
²⁾ Z. physiol. Ch. **225**, 141 (1934).

³⁾ B. **73**, 298 (1940).

⁴⁾ 41. Mitteilung, siehe Helv. **28**, 991 (1945).

⁵⁾ Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. **27**, 1815 (1944).

wurde etwa 74% des Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Dabei betrug die Ausbeute an Dien 10% ohne oder 38% mit Berücksichtigung des regenerierten Ausgangsstoffs.



Es gelang nun insbesondere die Halogenierungsstufe in erheblichem Masse zu verbessern, nachdem sich gezeigt hatte, dass Licht die Bromierung wesentlich erleichtert.

Erhitzt man nämlich die Äthylenverbindung (I) mit der berechneten Menge Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff unter starker Belichtung, z. B. mit einer Quecksilberdampfampe oder einfacher mit einer starken Glühbirne, so ist das Bromsuccinimid nach 10 bis 15 Minuten Kochen schon vollständig umgesetzt und die sich sonst abspielenden Nebenreaktionen treten stark zurück.

Unsere erneuten Bemühungen, auf Grund der verbesserten Methodik die Bromverbindung (II) in reiner Form zu isolieren, führten jetzt, wenigstens teilweise, zum Erfolg. Unter möglichst schonender Aufarbeitung erhielten wir sie in Form eines nahezu farblosen Pulvers, dessen Analyse allerdings, wohl infolge der leichten Zersetzlichkeit, nur angenäherte Werte lieferte.

Alle Versuche, ausgehend von dieser Bromverbindung doppelte Umsetzungen mit verschiedenen Reagentien zu erzielen, schlugen trotz vorsichtiger Arbeitsweise fehl¹⁾. In jedem Fall wurde unter Dienbildung bloss Bromwasserstoff abgespalten, woraus sich ohne weiteres die Schwierigkeit der Reindarstellung des Bromderivates erklärt. So erhielten wir mit Natriumacetat in Eisessig-Acetanhydrid oder auch schon in Eisessig allein bei gewöhnlicher Temperatur das Diacetoxy-dien (III). Verwendeten wir eine kalte alkoholische Lösung von Natriumäthylat, so wurde gleichzeitig durch Umesterung die Acetylgruppe an C₃ entfernt unter Bildung des Monoacetoxy-diens (V), während in Alkohol allein ein Gemisch der acetylierten mit der in 3-Stellung nicht acetylierten Verbindung (III und V) erhalten wurde, indem offenbar der freiwerdende Bromwasserstoff ebenfalls teilweise umesternd wirkte. Bei dieser Gelegenheit liess sich auch die höher schmelzende Modifikation des Diacetoxy-diens (III) isolieren.

Wie wir fanden, kann die Bromwasserstoffabspaltung aus der 22-Bromverbindung (II) auch schon durch einfaches Kochen ihrer Lösungen bewerkstelligt werden. Man braucht nach Einwirkung des Bromsuccinimids in Tetrachlorkohlenstoff bloss das Kochen fortzusetzen, um zum Dien zu gelangen. Die Abspaltung fängt etwa 15 Minuten nach Beginn der Reaktion an und ist nach einigen Stunden beendigt.

Diese leichte Abspaltbarkeit von Bromwasserstoff aus der 22-Bromverbindung (II) erklärt auch den Umstand, dass wir früher ohne Lichtenwendung geringere Ausbeuten erhielten. Wegen der Trägheit der Reaktion beginnt nämlich die Bromwasserstoffabspaltung schon, bevor sich alles Bromsuccinimid umgesetzt hat. Auf dieses wirkt aber der gebildete Bromwasserstoff zerstörend unter Bildung von freiem Brom, welches sich sofort an vorhandene Doppelbindungen anlagert.

Nach dem verbesserten Verfahren erhielten wir das krystallisierte Dien-diacetat (III) aus Aceton in einer Ausbeute von 75,6% der Theorie. Die Mutterlaugen gaben nach dem Kochen mit Dimethylanilin und folgender Reacetylierung noch 6,4% Dien-diacetat, so dass die totale Ausbeute an Dien 82% der Theorie betrug. Sie erreichte also das 8fache der Ausbeute ohne Anwendung von Licht und immer noch über das Doppelte, wenn man beim alten Verfahren das Regenerat in Rechnung zieht.

Unter Berücksichtigung der früheren Befunde beträgt jetzt die Gesamtausbeute an Methylketon-monoacetat (IV) 48% der Theorie in Bezug auf die Äthylenverbindung (I) und 35,5% in Bezug auf Desoxycholsäure-methylester, also rund 5 mal mehr als nach *Hoehn* und *Mason*²⁾ unter Verwendung des *Wieland*'schen Abbaus.

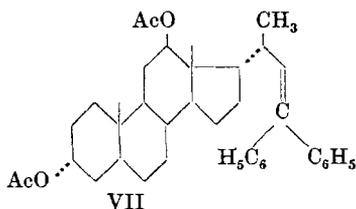
¹⁾ Die in unserer letzten Mitteilung erwähnte Methoxylverbindung konnte bei der jetzigen Versuchsanordnung nicht mehr reproduziert werden.

²⁾ *W. M. Hoehn* und *H. L. Mason*, *Am. Soc.* **60**, 1493 (1938) (weitere Literaturangaben in unserer ersten Mitteilung).

Auch mit Bromphtalimid, das von *Ziegler*¹⁾ als weniger geeignetes Bromierungsmittel erachtet wurde, konnten in Gegenwart von Licht ähnliche Ausbeuten wie mit Bromsuccinimid erzielt werden.

Während die totale Verseifung von $\Delta^{20,23}$ -3 α -Oxy-12 β -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (V) in kochendem Methanol nicht gelingt, lässt sie sich in Äthanol glatt durchführen. $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 β -Dioxy-24,24-diphenyl-choladien (VI) krystallisierte aus Methanol in feinen Nadeln, die unscharf bei 124° schmolzen und vermutlich noch Wasser enthielten, $[\alpha]_D^{21} = +101^\circ \pm 4^\circ$.

Nur bemerkt sei, dass die Bromierung von Δ^{22} -3 α ,12 β -Diacetoxy-23,23-diphenyl-norcholen (VII) analog derjenigen der Verbindung I trotz Belichtung nicht gelang. Dies steht in Übereinstimmung mit der Feststellung von *Ziegler*, dass ein tertiäres Wasserstoffatom von Bromsuccinimid nur schwer angegriffen wird.



Die verbesserte Abbaumethode hat sich dagegen in anderen Fällen sehr günstig ausgewirkt, worüber demnächst berichtet werden soll.

Experimenteller Teil²⁾.

1. Umsetzung von Δ^{23} -3 α ,12 β -Diacetoxy-24,24-diphenyl-cholen (I) mit Bromsuccinimid unter Belichtung und Abspaltung von HBr.

100 g Δ^{23} -3 α ,12 β -Diacetoxy-24,24-diphenyl-cholen und 30 g Bromsuccinimid übergoss man in einem Glaskolben mit 1000 cm³ Tetrachlorkohlenstoff. Die Lösung wurde mit einer Glühbirne von unten zugleich bestrahlt und erhitzt. Nach etwa 15 Minuten Kochen am Rückflusskühler entwickelte sich Bromwasserstoff. Die Lösung wurde abgekühlt und das gebildete Succinimid abgenutscht.

Das erhaltene klare Filtrat wurde unter Calciumchloridverschluss 4 Stunden lang am Rückflusskühler bis zum Aufhören der Bromwasserstoffentwicklung gekocht und hierauf eingedampft.

2. Isolierung des 3 α ,12 β -Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladiens (III).

Den erhaltenen, im Vakuum getrockneten Rückstand löste man in Aceton auf. Beim Stehen krystallisierte das Dien-diacetat (III) aus. Erhalten wurden 75,4 g. Wie früher erwies sich das Diacetat als dimorph; es schmolz bei 140—142° und bei nochmaligem Umkrystallisieren bei 144—146°, erstarrte dann wieder zu kleinen Nadeln und schmolz endgültig bei 184°.

¹⁾ *K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann und E. Winkelmann, A. 551, 80 (1942).*

²⁾ Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* unter dem Mikroskop thermoelektrisch bestimmt und sind somit korrigiert.

Die Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedampft, 10 Minuten lang in 30 cm³ Dimethylanilin gekocht und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wusch man mit Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde 1 Stunde auf dem Wasserbad mit 50 cm³ Pyridin und 30 cm³ Essigsäure-anhydrid reacctyliert. Die Lösung dampfte man im Vakuum ein, löste in Äther, wusch die Lösung mit 2-n. Salzsäure und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte wieder ein. Aus Aceton und wenig Wasser erhielten wir weiter 6,4 g Dien-diacetat, so dass die totale Ausbeute 82% der Theorie betrug.

3. Umsetzung der Cholenverbindung mit Bromphtalimid.

10 g Δ^{23} -3 α ,12 β -Diacetoxy-24,24-diphenyl-cholen (I) und 4,02 g 94,5-proz. Bromphtalimid (aus Benzol umkrystallisiert) wurden in 150 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gemäss dem vorbergehenden Beispiel zugleich belichtet und erhitzt. Auch die Aufarbeitung geschah in gleicher Weise. So erhielten wir 6,90 g oder 69,2% der Theorie an reinem Dien-diacetat.

Die gelben Mutterlaugen des Dien-diacetats wurden in wässrigem Methanol 1 Stunde lang mit 1 g Pottasche am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Hierauf dampfte man den Alkohol im Vakuum ein, nahm in Äther-Chloroform auf, wusch mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Aus der ätherischen Lösung des Rückstandes erhielten wir 1,1 g oder 11,8% der Theorie an gut krystallisierendem Dien-monoacetat (V). Die Totalausbeute an Dien betrug somit 81% der Theorie.

4. $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 β -Dioxy-24,24-diphenyl-choladien (VI).

1 g $\Delta^{20,23}$ -3 α -Oxy-12 β -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (V) versetzte man in 25 cm³ Äthanol mit 5 cm³ einer wässrigen Kaliumhydroxydlösung und kochte 2 Stunden am Rückfluss. Nun dampfte man im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete und dampfte sie ein. Zur Reinigung wurde das erhaltene Öl in ätherischer Lösung mit etwas Kohle behandelt, dann über wenig Aluminiumoxyd filtriert und aus Methanol umkrystallisiert. Die erhaltenen feinen Nadeln schmolzen unscharf ab 124° und enthielten vermutlich etwas Wasser. Zur Analyse musste daher 4 Stunden lang bei 120° im Hochvakuum getrocknet werden.

3,554 mg Subst. gaben 11,02 mg CO₂ und 2,91 mg H₂O

$C_{36}H_{46}O_2$ Ber. C 84,65 H 9,07%
Gef. „ 84,62 „ 9,16%

$[\alpha]_D^{21} = +101^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,02 in Chloroform)

Das freie Dien (VI) ist im Gegensatz zum Monoacetat (V) sehr leicht in Äther löslich und krystallisiert nicht mehr aus diesem Lösungsmittel aus.

5. Δ^{23} -3 α ,12 β -Diacetoxy-22-brom-24,24-diphenyl-cholen (II).

Isolierungs- und Umsetzungsversuche.

a) Isolierung. 5 g Δ^{23} -3 α ,12 β -Diacetoxy-24,24-diphenyl-cholen (I) wurden mit 2,3 g Bromsuccinimid in 70 cm³ Tetrachlorkohlenstoff unter Belichtung (7 Minuten) zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen saugte man ab und dampfte bei Raumtemperatur im Vakuum ein. Der Rückstand bestand aus einem hellgelben Pulver, welches in 100 cm³ Hexan aufgenommen wurde. Nach Abfiltrieren von Ungelöstem liess man die Lösung durch eine kleine Säule Floridin XS laufen und erhielt nach Abjagen des Hexans bei Raumtemperatur im Vakuum das Δ^{23} -3 α ,12 β -Diacetoxy-22-brom-24,24-diphenyl-cholen (II) als ein nahezu farbloses Pulver. Unter Erweichen zersetzte es sich zwischen 85° und 90°.

3,865 mg Subst. gaben 10,24 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O

3,825 mg Subst. verbrauchten 0,86 cm³ 0,1-n. NH₄CNS, f = 0,55

$C_{40}H_{51}O_4Br$ Ber. C 71,09 H 7,61 Br 11,83%
Gef. „ 72,29 „ 8,15 „ 12,28%

Eine weitere Reinigung gelang nicht, da sich offenbar das sehr labil gebundene 22-Bromatom als Bromwasserstoff unter Bildung von $\Delta^{20,23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-}24,24\text{-diphenyl-choladien (III)}$ allzu leicht abspaltete.

b) Umsetzung von $\Delta^{23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-}22\text{-brom-}24,24\text{-diphenyl-cholen (II)}$ mit Natriumäthylat und Äthanol. Aus 5 g $\Delta^{23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-}24,24\text{-diphenyl-cholen (I)}$ hergestelltes rohes Bromid (II) wurde in Hexanlösung zu einer alkoholischen Natriumäthylatlösung (0,17 g Na) gegeben. Nach mehrstündigem Stehen wurde vom Natriumbromid abgesaugt, im Vakuum bei niedriger Temperatur eingeeengt, der teilweise krystallinische Rückstand mit Alkohol behandelt und abgesaugt. Aus Alkohol krystallisierte 3-Oxy-12-acetoxy-dien (V) vom Smp. 222—226° aus. Neben vollständiger HBr-Abspaltung war Umesterung an der 3-Oxy-Gruppe eingetreten.

c) Umsetzung mit Äthylalkohol allein. Man übergoss 4,7 g Rohprodukt (II) mit 20 cm³ absol. Alkohol und filtrierte von Ungelöstem ab. Das aus dem stark sauren Ansatz bald auskrystallisierende Produkt wurde nach mehrstündigem Stehen abgesaugt und mit wenig Alkohol nachgewaschen. Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Hexan chromatographierte man die Substanz in Benzol-Hexan über Aluminiumoxyd und gewann aus dem ersten Eluat mit Alkohol Krystalle vom doppelten Smp. 144—146° und 179—180°, identisch mit $\Delta^{20,23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-}24,24\text{-diphenyl-choladien (III)}$. Aus dem 2. und 3. Eluat erhielt man nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol eine Verbindung vom Smp. 173—175°, die mit (III) identisch sein musste:

4,716 mg Subst. gaben 13,83 mg CO ₂ und 3,66 mg H ₂ O	
Dien: C ₄₀ H ₅₀ O ₄ (III)	Ber. C 80,76 H 8,47%
22-Äthoxyverb.: C ₄₂ H ₅₆ O ₅	Ber. „ 78,71 „ 8,81%
	Gef. „ 80,13 „ 8,69%

$$[\alpha]_D^{22} = +184^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,774 \text{ in Chloroform})$$

Der etwas niedere Schmelzpunkt, die zu tiefe Drehung und der nicht ganz übereinstimmende Kohlenstoffwert deuten auf eine schwer abtrennbare Verunreinigung hin. In allen seinen Reaktionen stimmte aber das Produkt mit der reinen Verbindung überein. Auch gab die Zeisel-Bestimmung ein negatives Resultat. Nachacetylierung brachte keine weitere Reinigung hervor, was beweist, dass das Nebenprodukt nicht etwa dem Monoacetat (V) entsprach.

d) Umsetzung mit Eisessig-Acetanhydrid und Natriumacetat oder Eisessig allein. Das aus 5 g $\Delta^{23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-}24,24\text{-diphenyl-cholen (I)}$ hergestellte rohe Bromid (II) wurde in Hexan bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,7 g Natriumacetat in 30 cm³ Eisessig und 10 cm³ Acetanhydrid 6 Stunden geschüttelt. Natriumbromid schied sich in Form eines feinen Niederschlages ab. Es wurde vorsichtig in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Ätherlösung neutralgewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers trocknete man den Rückstand im Vakuum und unterwarf das hellgelbe Pulver einer fraktionierten Krystallisation aus Methanol-Wasser und hierauf aus Aceton-Wasser. Neben geringen, noch etwas halogenhaltigen Anteilen erhielt man die niedriger schmelzende Modifikation des Diacetoxy-diens (III):

3,680 mg Subst. gaben 10,89 mg CO ₂ und 2,88 mg H ₂ O	
C ₄₀ H ₅₀ O ₄ (III)	Ber. C 80,76 H 8,47%
	Gef. „ 80,79 „ 8,76%

Die partielle Verseifung führte wieder zu $\Delta^{20,23}\text{-}3\alpha\text{-Oxy-}12\beta\text{-acetoxy-}24,24\text{-diphenyl-choladien (V)}$. Auch die Lösung des rohen Bromids in Eisessig allein ergab nach einigem Stehen Diacetoxy-dien (III).

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung.