

193. Über Steroide.

44. Mitteilung¹⁾.

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zur Methylketonstufe III.

Der Abbau der Cholsäure und der allo-Cholansäure

von Ch. Meystre und K. Miescher.

(15. X. 45.)

a) Abbau der Cholsäure.

Der systematische Abbau von Cholsäure zum Methylketon wurde schon von *H. Morsman*, *M. Steiger* und *T. Reichstein* nach der Methode von *Barbier* und *Loquin* ausgeführt und beschrieben²⁾. Diese Autoren gelangten damals zum 3, 7, 12-Triacetoxy-pregnan-20-on (V) in 14 Reaktionsstufen mit einer Ausbeute von 2,5 % der Theorie, berechnet auf die eingesetzte Cholsäure³⁾. Unsere neue, viel einfachere Abbaumethode⁴⁾ ergibt dagegen ein entsprechendes Monoacetat, vermutlich das 12-Monoacetat (VI), das sich besonders gut isolieren lässt, in einer Ausbeute von etwa 30 % der Theorie ausgehend von Cholsäure.

Das für die Umsetzung mit Bromsuccinimid erforderliche $\Delta^{23-3\alpha, 7\alpha, 12\beta}$ -Triacetoxy-24, 24-diphenyl-cholen (I) stellten wir in ähnlicher Weise her, wie es von *Reichstein* und Mitarbeitern beschrieben wird, doch begnügten wir uns zur Acetylierung der Trioxyverbindung mit dreistündigem Erhitzen der Pyridin-Acetanhydrid-Lösung auf dem Wasserbad. Das Triacetoxy-Derivat krystallisiert nicht wasserfrei, verwandelt sich aber bei längerem Stehen im Exsikkator in ein amorphes Pulver. Wir erhielten es aus Cholsäure in einer Ausbeute von 76 % der Theorie.

Die Umsetzung von $\Delta^{23-3\alpha, 7\alpha, 12\beta}$ -Triacetoxy-24, 24-diphenyl-cholen (I) mit Bromsuccinimid geschah wie bei den früheren Versuchen in Tetrachlorkohlenstoff unter starker Belichtung. Das erhaltene, ebenfalls wenig beständige und nicht isolierte 22-Bromid (II) spaltete beim Kochen in Tetrachlorkohlenstoff oder beim Erhitzen mit Dimethylanilin Bromwasserstoff ab.

Wegen seiner schlechten Krystallisierbarkeit liess sich das so gebildete Triacetoxy-dien (III) nicht direkt isolieren. Das Rohprodukt wurde daher in äthanolischem Kaliumhydroxyd verseift. Aus wasserfreien Lösungsmitteln krystallisierte das $\Delta^{20, 23-3\alpha, 7\alpha, 12\beta}$ -Trioxy-24, 24-diphenyl-choladien (IV) erst auf Zusatz von etwas Wasser, da-

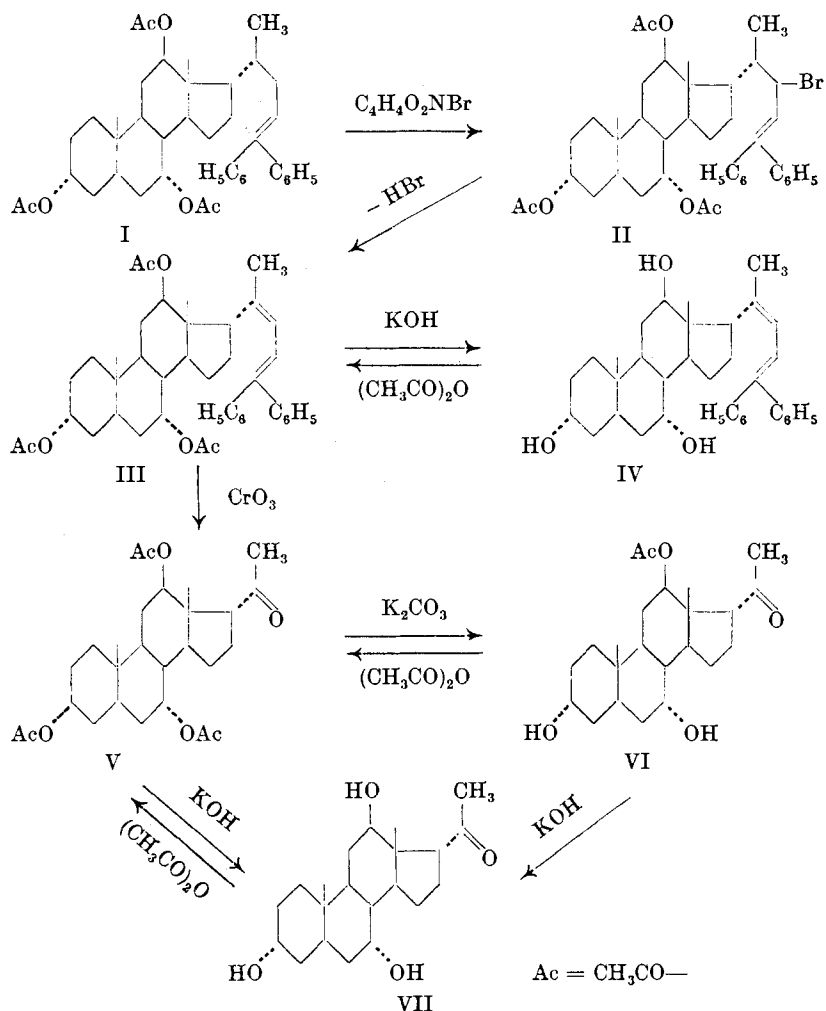
¹⁾ 43. Mitt. siehe *Helv.* **28**, 1342 (1945).

²⁾ *H. Morsman*, *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 3 (1937); siehe auch *Shimizu* und *Kazuno*, *Z. physiol. Ch.* **244**, 167 (1936).

³⁾ l. c. Nach Anm. 1, S. 16, betrug die Ausbeute ca. 2,8 g Triacetylketon aus 100 g Cholsäure.

⁴⁾ *Ch. Meystre*, *H. Frey*, *A. Wettstein* und *K. Miescher*, *Helv.* **27**, 1815 (1944); *Ch. Meystre*, *L. Ehmann*, *R. Neher* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1252 (1945).

gegen erhielten wir es mit Hilfe von verdünntem Methanol in Nadeln vom Smp. 134—138°. Erst nach 6stündigem Trocknen im Hochvakuum waren diese wasserfrei, $[\alpha]_D^{26} = +87^\circ$.



Das Trioxy-dien gab nach der Reacetylierung ein gleichfalls ohne Wasser nicht krystallisierbares Triacetoxy-dien (III). Aus Methanol fiel es auf Zugabe von viel Wasser in Flocken aus, die nach dem Trocknen zwischen 106—116° schmolzen.

Das Triacetoxy-dien (III) gab in Chloroform-Lösung mit Tetranitromethan eine braune, mit geschmolzener Trichloressigsäure eine grüne und nach *Liebermann-Burchard* sofort eine orange Färbung. Hingegen zeigte die Triacetoxy-äthylenverbindung (I) im ersten Fall

bloss eine kanariengelbe, im zweiten gar keine und im dritten eine schwach gelblichgrüne Färbung.

Die Oxydation des amorphen reacctylierten Triacetoxy-diens mit Chromtrioxyd, die ähnlich wie früher erfolgte, führte, nach Verseifung des Oxydationsgemisches mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol, zu einem Monoacetat, das wir aus Analogiegründen als $3\alpha,7\alpha$ -Dioxy- 12β -acetoxy-pregnan-20-on (VI) ansprechen¹). Aus seiner Lösung in Isopropyläther krystallisierte es beim Stehen langsam aus. Nach erneutem Umkrystallisieren erhielten wir durchsichtige Nadeln, die bei 140° undurchsichtig wurden und bei 232 — 234° schmolzen.

Beim Verseifen von (VI) oder auch direkt von (V) mit Kaliumhydroxyd in wässrigem Äthanol entstand das schon bekannte $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Trioxy-pregnan-20-on (VII), das aus Aceton-Wasser Krystalle bildete, die unscharf bei 120 — 127° unter Aufblähen schmolzen. Dagegen gelang die totale Verseifung des Triacetyl-ketons (V) mit Kaliumhydroxyd in wässrigem Methanol früher nur mit schlechter Ausbeute²). Auch wir erhielten dabei nur geringe Mengen des Trioxyketons. Offenbar reicht die Reaktionstemperatur nicht aus, konnten wir doch grössere Mengen des 12 -Monoacetates (VI) isolieren.

Die Reacctylierung des Methylketon-monoacetates (VI) in Pyridin-Essigsäure-anhydrid führte wieder zum $3\alpha,7\alpha,12\beta$ -Triacetoxy-pregnan-20-on (V), das sich aus Äther-Pentan in Form der bekannten wasserhaltigen Krystalle vom Smp. 134 — 135° ausschied, während es aus Hexan allein in wasserfreier Form vom Smp. 156 — 161° erhalten werden konnte.

Der Abbau der Äthylenverbindung (I) zum Methylketon-monoacetat (VI) kann ohne Reinigung der Zwischenstufen durchgeführt werden. Wir erhielten es auf diese Weise in einer Ausbeute von $39,3\%$ der Theorie.

b) Abbau der allo-Cholansäure.

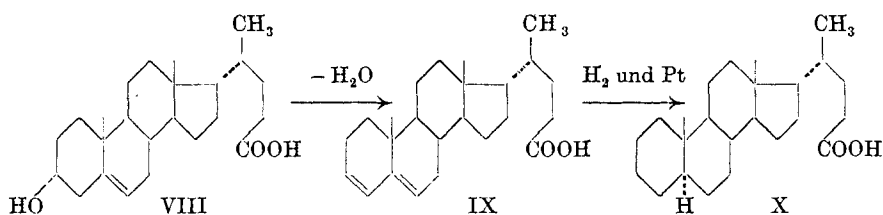
Im Gegensatz zur Cholansäure ist die allo-Cholansäure bisher noch nicht der stufenweisen Degradation nach *Barbier* und *Loquin* unterworfen worden. Wir wandten daher unser neues direkteres Abbauverfahren auf sie an.

Für die Darstellung der allo-Cholansäure gingen wir von Δ^5 - 3β -Oxycholansäure (VIII) aus. Diese wurde zunächst im Vakuum erhitzt

¹) Am Beispiel des $\Delta^{20,22}$ - $3,12$ -Diacetoxy- $24,24$ -diphenyl-choladiens haben wir in der zweiten Arbeit dieser Reihe gezeigt, dass die 12 -Acetyl-Gruppe beim Kochen in Methanol noch nicht, sondern erst in Äthanol mit KOH vollständig verseifbar ist. Aus der Literatur geht auch hervor, dass von den 3 Hydroxylgruppen der Cholsäure diejenige in 12 -Stellung am trügsten reagiert. Siehe z. B. *H. Wieland* und *W. Kupitel*, Z. physiol. Ch. **212**, 269 (1932).

²) Siehe *H. Morsman*, *M. Steiger* und *T. Reichstein*, l. c.

und dann abdestilliert, wobei sich, ähnlich wie es z. B. bei der Lithocholsäure¹⁾ beschrieben worden ist, Wasser abspaltete. Die durch Umkrystallisieren des Destillats aus wässrigem Alkohol erhaltene Choladiensäure (IX) schmolz unscharf bei 138—148° und enthielt vermutlich noch isomere Formen. Diese Säure wurde in Äther und Eisessig mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin hydriert. Die entstandene rohe allo-Cholansäure (X) wurde in ätherischer Lösung mit Diazomethan methyliert und der resultierende Methylester aus Aceton umkrystallisiert. Er schmolz unscharf bei 79—89° und gab mit Tetrannitromethan in Chloroform-Lösung noch eine Gelbfärbung. Dies liess auf eine unvollkommene Absättigung der Doppelbindungen schliessen. Der Methylester wurde daher in essigsaurer Lösung mit etwas Chromtrioxyd behandelt und hierauf der neutrale Anteil aus Aceton umkrystallisiert. Der so gewonnene allo-Cholansäure-methylester (XI) färbte Tetrannitromethan nicht mehr und schmolz bei 92—94°²⁾.



Den Ester (XI) behandelten wir in bekannter Weise nach *Grignard* und erhielten das 24,24-Diphenyl-24-oxy-allo-cholan (XII) vom Smp. 148—156°. Wir gewannen daraus durch Wasserabspaltung das $\Delta^{23,24}$ -24,24-Diphenyl-allo-cholen (XIII) vom Smp. 171—177°.

Die Umsetzung von (XIII) mit Bromsuccinimid nahmen wir wieder unter Belichtung vor und spalteten aus der Bromverbindung (XIV) ohne deren Isolierung, sei es durch längeres Kochen in Tetrachlorkohlenstoff, sei es durch kurzes Kochen in Dimethylanilin, Bromwasserstoff ab. Die Isolierung des reinen $\Delta^{20,23,24}$ -24,24-Diphenyl-allo-choladiens (XV) gestaltete sich zunächst schwierig, da es aus den meisten Lösungsmitteln zusammen mit nicht umgesetzter Äthylenverbindung (XIII) auskrystallisierte. Durch Sublimation und darauf folgende fraktionierte Krystallisation erhielten wir aber das Dien in Form von farblosen Nadeln vom Smp. 160—162°, $[\alpha]_D^{23} = +48^{\circ}$.

Das Dien (XV) gab in Chloroform-Lösung mit Tetrannitromethan eine braune, mit geschmolzener Trichloressigsäure eine rot-violette

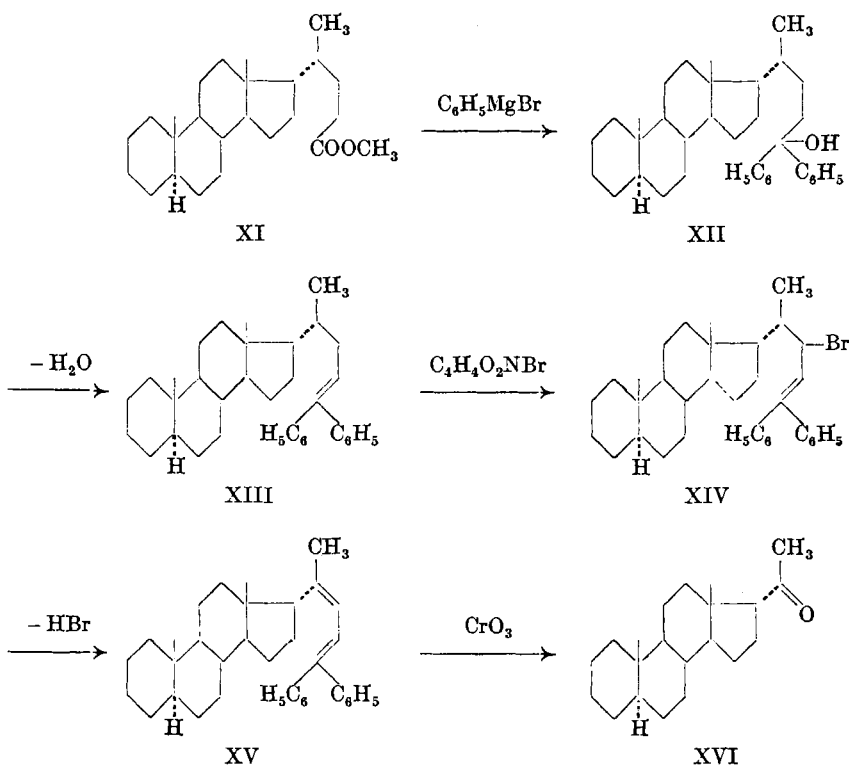
¹⁾ H. Wieland und P. Weyland, Z. physiol. Ch. 110, 136 (1920).

²⁾ A. Stoll, A. Hofmann und A. Helfenstein, Helv. 18, 646 (1935) geben einen Schmelzpunkt von 94° an.

Färbung, während diejenige nach *Liebermann-Burchard* über Rosa, Bordeaux, Violett nach Grün führte. Hingegen färbte sich die Äthylen-Verbindung (XIII) in Chloroform mit Tetranitromethan Kanariengelb, mit Trichloressigsäure oder dem *Liebermann-Burchardschen* Gemisch aber überhaupt nicht.

Die Oxydation des rohen Diens mit Chromtrioxyd gab ein gelb gefärbtes, rohes Methylketon. Es wurde im Hochvakuum sublimiert und mehrmals umkristallisiert. Wir erhielten so das schon früher von *R. E. Marker* und *E. J. Lawson*¹⁾ aus allo-20 α -Oxy-pregnan-3-on durch Reduktion nach *Clemmensen* und nachfolgende Oxydation gewonnene allo-Pregnan-20-on (XVI). Es schmolz bei 136—139°, während die amerikanischen Autoren den Schmelzpunkt zu 129° angeben. Hingegen zeigte das Semicarbazon den übereinstimmenden Smp. von 260°. Die optische Drehung des Ketons betrug $[\alpha]_D^{26} = +102^\circ$.

Wurde auf die Reinigung der Zwischenprodukte verzichtet, so betrug die Ausbeute an Methylketon 44,4% der Theorie berechnet auf eingesetzte Cholenverbindung (XIII).



¹⁾ *R. E. Marker* und *E. J. Lawson*, *Am. Soc.* **61**, 852 (1939).

Experimenteller Teil¹⁾.

a) Cholsäurereihe.

1. Umsetzung von $\Delta^{23-3\alpha,7\alpha,12\beta}$ -Triacetoxy-24,24-diphenylcholen (I) mit Bromsuccinimid zum $\Delta^{23-3\alpha,7\alpha,12\beta}$ -Triacetoxy-22-brom-24,24-diphenylcholen (II).

10 g amorphes $\Delta^{23-3\alpha,7\alpha,12\beta}$ -Triacetoxy-24,24-diphenylcholen und 2,72 g Bromsuccinimid wurden in einem Glaskolben mit 150 cm³ Tetrachlorkohlenstoff übergossen und unter Bestrahlung am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach 15 Minuten entwickelte sich Bromwasserstoff, worauf die Lösung abgekühlt und das gebildete Succinimid abgenutscht wurde.

2. Abspaltung von Bromwasserstoff unter Bildung von Triacetoxydien (III).

Die erhaltene klare Tetrachlorkohlenstofflösung kochten wir unter Calciumchloridverschluss 8 Stunden lang am Rückflusskühler²⁾, wobei die Bromwasserstoffabspaltung zu Ende ging. Nach dem Eindampfen des Tetrachlorkohlenstoffs wog das amorphe rohe $\Delta^{20,23-3\alpha,7\alpha,12\beta}$ -Triacetoxy-24,24-diphenylcholadien (III) 10,15 g.

3. Totale Verseifung des rohen Triacetoxydiens (III) zum $\Delta^{10,27-3\alpha,7\alpha,12\beta}$ -Trioxy-24,24-diphenylcholadien (IV).

Das rohe Dien-triacetat wurde in Äthanol mit 10 cm³ einer 50-proz. wässrigen Kaliumhydroxyldlösung 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum nahmen wir den Rückstand in einem Gemisch von Äther und Chloroform auf, wuschen die Lösung mit Wasser, trockneten sie mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Der neutrale Rückstand wog 7,85 g. Aus ätherischer Lösung krystallisierten beim Versetzen mit wenig Wasser allmählich 2,66 g vom Smp. 134—138°. Das erhaltene $\Delta^{20,23-3\alpha,7\alpha,12\beta}$ -Trioxy-24,24-diphenylcholadien (IV) wurde aus Methanol-Wasser umkrystallisiert. Die gebildeten Nadeln enthielten Krystallwasser. Der Schmelzpunkt änderte sich nicht. Ohne Zusatz von Wasser konnte das Trioxydien aus keinem Lösungsmittel krystallin erhalten werden. Erst nach 6stündigem Trocknen bei 130° im Hochvakuum erhielten wir richtige Analysenwerte.

3,763 mg Subst. gaben 11,29 mg CO₂ und 2,90 mg H₂O

C₃₆H₄₆O₃ Ber. C 82,08 H 8,80%

Gef. „ 81,87 „ 8,62%

$[\alpha]_D^{26} = +87^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,009 in Chloroform)

4. Reacetylierung des Trioxydiens (IV) zum Triacetoxydien (III).

1 g des krystallisierten Trioxydiens wurde 3 Stunden lang mit 5 cm³ Pyridin und 3 cm³ Essigsäure-anhydrid auf dem Wasserbad erhitzt.

Nach dem Eindampfen im Vakuum nahmen wir den Rückstand in Äther auf, wuschen die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser, trockneten mit Natriumsulfat und dampften sie ein. Das erhaltene amorphe $\Delta^{20,23-3\alpha,7\alpha,12\beta}$ -Triacetoxy-24,24-diphenylcholadien (III) wurde in benzolischer Lösung über 20 g Aluminiumoxyd filtriert. Nach dem Eindampfen erhielten wir ein hellgelbes, amorphes Pulver, welches ohne Wasser aus keinem organischen Lösungsmittel krystallisierte. Aus Methanol fiel dieses Triacetat beim Zutropfen von Wasser in Flocken aus, welche nach dem Trocknen im Exsikkator unscharf bei 106—116° schmolzen.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* unter dem Mikroskop thermoelektrisch bestimmt und sind somit korrigiert.

²⁾ Die Abspaltung von Bromwasserstoff konnte ebensogut durch 15minütiges Kochen des Bromderivates in Dimethylanilin erfolgen.

5. Oxydation des reinen Dien-triacetates (III) mit Chromtrioxyd und partielle Verseifung des Oxydationsproduktes zum 3 α ,7 α -Dioxy-12 β -acetoxy-pregnan-20-on (VI).

1 g des amorphen Dien-triacetates wurde in 20 cm³ reinem Chloroform und 20 cm³ 80-proz. Essigsäure gelöst. Die Lösung kühlte man mit Eiswasser ab und versetzte sie unter Rühren innerhalb 30 Minuten mit einer Lösung von 700 mg Chromtrioxyd in 20 cm³ 80-proz. Essigsäure. Es wurde noch 2½ Stunden bei 20° weitergerührt, hierauf die Lösung gekühlt und das unverbrauchte Chromtrioxyd mit Hydrogensulfid langsam zersetzt. Nun dampfte man im Vakuum ein, löste die Chromsalze in heissem Wasser und schüttelte mit Äther-Chloroform aus.

Die Äther-Chloroform-Lösungen wusch man mit Soda und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der neutrale Rückstand wog 1,07 g. Er wurde 2 Stunden durch Kochen auf dem Wasserbad mit 1 g Kaliumcarbonat in 20 cm³ Methanol und etwas Wasser verseift. Die Lösung dampfte man im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Äther-Chloroform auf, wusch mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte ein.

Aus Isopropyläther krystallisierte langsam das 3 α ,7 α -Dioxy-12 β -acetoxy-pregnan-20-on (VI) in einer Ausbeute von 230 mg aus. Nach nochmaligem Umkrystallisieren erhielten wir feine, durchsichtige Nadeln, die bei 140° trüb wurden und bei 232—234° schmolzen. Für die Analyse trockneten wir die Krystalle 1 Stunde lang bei 120° im Hochvakuum.

4,115 mg Subst. gaben 10,59 mg CO₂ und 3,40 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ Ber. C 70,39 H 9,24%

Gef. „ 70,25 „ 9,25%

$[\alpha]_D^{23} = +58 \pm 4^\circ$ (c = 0,714 in Chloroform)

6. Verseifung des Methylketon-monoacetates (VI) zum Trioxy-methylketon (VII).

200 mg Monoacetat des Methylketons wurden mit 200 mg Kaliumhydroxyd in 5 cm³ Äthanol und etwas Wasser 2 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum löste man den Rückstand in Äther, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der Rückstand gab aus Aceton und etwas Wasser 140 mg Krystalle des bekannten 3 α ,7 α ,12 β -Trioxy-pregnan-20-ons (VII), die unscharf unter Aufblähen bei 120—127° schmolzen.

7. Acetylierung des Methylketon-monoacetates (VI) zum Triacetat (V).

1 g Methylketon-monoacetat wurde 1 Stunde lang mit 5 cm³ Pyridin und 3 cm³ Essigsäure-anhydrid auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum löste man den Rückstand in Äther, wusch die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus Äther-Pentan erhielten wir beim Stehen an der Luft 930 mg rohes, krystallisiertes 3 α ,7 α ,12 β -Triacetoxy-pregnan-20-on (V). Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus den gleichen Lösungsmitteln schmolz das wasserhaltige Triacetat bei 134—135°.

Aus Hexan konnte es in einer neuen Modifikation als feine, durchsichtige Nadeln vom Smp. 156—161° erhalten werden. Diese wurden für die Analyse 6 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 9,45 mg CO₂ und 2,90 mg H₂O

C₂₇H₄₀O₇ Ber. C 68,02 H 8,46%

Gef. „ 68,05 „ 8,56%

$[\alpha]_D^{25} = +126,5 \pm 4^\circ$ (c = 0,638 in Äthanol)

8. Methylketon-monoacetat (VI) aus dem Diphenyl-cholen (I) über das Dien-triacetat (III) ohne Reinigung der Zwischenprodukte.

Das aus 10 g Δ^{23} -3 α ,7 α ,12 β -Triacetoxy-24,24-diphenyl-cholen nach der Umsetzung mit Bromsuccinimid und nach der Abspaltung von Bromwasserstoff erhaltene rohe Dien-

triacetat wurde mit Acetanhydrid-Pyridin wie unter 4. angegeben nachacetyliert und aufgearbeitet. Das rohe Dien wog 10,8 g.

Die Oxydation wurde nach 5. mit 6,1 g Chromtrioxyd in 200 cm³ Chloroform und 360 cm³ 80-proz. Essigsäure ausgeführt. Wir erhielten so 9,54 g eines amorphen, rohen Methylketon-triacetates.

Dieses wurde zur partiellen Verseifung mit 5 g Kaliumcarbonat 2 Stunden lang in 100 cm³ Methanol und 10 cm³ Wasser am Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum löste man den Rückstand in einem Äther-Chloroform-Gemisch, wusch die Lösung mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Die 8,2 g Rückstand gaben aus Isopropyläther 1,63 g krystallisiertes Methylketon-monoacetat (VI) vom Smp. 220 bis 234°.

Die Mutterlaugen wurden mit Hilfe von 5 g *Girard*-P-Reagens in eine ketonfreie Fraktion von 4,31 g und eine Ketonfraktion von 1,42 g getrennt. Letztere Fraktion gab aus Isopropyläther noch weitere 820 mg Methylketon-monoacetat (VI) wie oben. Nach Umkrystallisieren der Rohketonanteile aus Isopropyläther stieg der Schmelzpunkt auf 232—234°.

Die totale Ausbeute an 3 α ,7 α -Dioxy-12 β -acetoxy-pregnan-20-on (VI) betrug 2,36 g oder 39,3% der Theorie, bezogen auf die eingesetzte Äthylenverbindung (I).

b) Allo-Cholansäurereihe.

1. Darstellung von allo-Cholansäure-methylester (XI).

125 g Δ^5 -3 β -Oxy-cholensäure wurden in Portionen von 25 g in einem Destillierkolben im Vakuum einer Wasserstrahlpumpe etwas über den Schmelzpunkt erhitzt, wobei sich Wasser abspaltete. Hierauf destillierte man den Rückstand im Hochvakuum bei 350° ab, wobei total 72,4 g rohe Choladiensäure erhalten wurden. Diese krystallisierten wir aus 80-proz. Alkohol um und erhielten 31,5 g Choladiensäure (IX) vom Smp. 138—148°.

Die erhaltene Säure lösten wir in 500 cm³ Äther auf, versetzten die Lösung mit 50 cm³ Eisessig und schüttelten sie nach Zugabe von 1 g Platinoxid in Gegenwart von Wasserstoff. Nach 2½ Stunden wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen (Aufnahme 4,05 Liter).

Wir filtrierten die Lösung und destillierten ab. Den Rückstand nahmen wir in Äther auf, wuschen gründlich mit Wasser und versetzten langsam mit einer ätherischen Diazomethanlösung. Die mit Salzsäure und Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Lösung dampften wir ein und krystallisierten den Rückstand aus Aceton um. Wir erhielten rund 25 g rohen allo-Cholansäure-methylester (XI) vom Smp. 79—89°. Mit Tetranitromethan in Chloroform färbte er sich gelb. Den Ester versetzten wir in 90-proz. Essigsäurelösung mit 3 g Chromtrioxyd und liessen 15 Stunden bei 20° stehen. Den Überschuss von Chromtrioxyd zersetzten wir vorsichtig durch Zugabe von etwas Hydrogensulfit und dampften die Lösung nach mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die verbliebene wässrige Suspension wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Soda und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Aceton krystallisierte nun der allo-Cholansäure-methylester in reiner Form. Wir erhielten 20 g. Der Schmelzpunkt betrug 92—94°. Tetranitromethan ergab keine Färbung mehr.

2. 24,24-Diphenyl-24-oxy-allo-cholan (XII).

Eine *Grignard*-Lösung wurde wie üblich in Äther mit 9 g Magnesium und 58 g Brombenzol vorbereitet. Allmählich tropften wir eine Lösung von 10 g allo-Cholansäure-methylester (XI) vom Smp. 92—94° in 150 cm³ trockenem Benzol zu. Nach dem Abdampfen des Äthers erhitzen wir weiter 15 Stunden zum Sieden, kühlten ab, gossen die trübe Lösung in ein Gemisch von 120 cm³ konz. Salzsäure und 500 g Eis und extrahierten mit Chloroform. Nach dem Waschen der Chloroformlösung mit Wasser wurde sie mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 20,2 g und wurde in Methanol 1 Stunde lang mit 2,4 g Kaliumhydroxyd auf dem Wasserbad gekocht, die Lösung mit Wasserdampf behandelt und die wässrige, zurückbleibende Suspension in Chloroform aufgenommen. Nun

wuschen wir mit Wasser, trockneten und dampften ein. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol und hierauf aus Aceton erhielten wir das 24,24-Diphenyl-24-oxy-allo-cholan (XII). Es schmolz unscharf bei 148—156°.

3,418 mg Subst. gaben 10,85 mg CO₂ und 3,06 mg H₂O

C ₃₆ H ₅₀ O	Ber. C 86,68	H 10,10%
	Gef. „ 86,64	„ 10,02%

3. Δ²³-24,24-Diphenyl-allo-cholen (XIII).

Die Abspaltung von Wasser aus (XII) geschah durch 1stündiges Kochen der benzolischen Lösung mit einem Krystall Jod. Das erhaltene Δ²³-24,24-Diphenyl-allo-cholen (XIII) lösten wir aus Chloroform-Aceton um und erhielten etwa 8 g vom Smp. 171—177°.

4,752 mg Subst. gaben 15,62 mg CO₂ und 4,34 mg H₂O

C ₃₆ H ₄₈	Ber. C 89,93	H 10,06%
	Gef. „ 89,71	„ 10,20%

4. Umsetzung mit Bromsuccinimid und Abspaltung von Bromwasserstoff aus (XIV) zum Δ^{20,23}-24,24-Diphenyl-allo-choladien (XV).

1 g Diphenyl-allo-cholen (XIII) und 370 mg Bromsuccinimid wurden in 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff unter Bestrahlung am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Nach ca. 12 Minuten entwickelte sich Bromwasserstoff. Die Lösung wurde abgekühlt, das gebildete Succinimid abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Zur Bromwasserstoffabspaltung erhitzte man den Rückstand 15 Minuten lang in 5 cm³ Dimethylanilin zum Sieden. Nach dem Abkühlen gab man Äther zu, wusch die ätherische Lösung mit Salzsäure und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte sie ein.

Der Rückstand wurde zuerst im Hochvakuum bei einer Temperatur von 220—240° sublimiert, wobei ein kleiner gelber Teil zurückblieb. Das Sublimat löste man in wenig Chloroform, setzte etwas warmes Äthanol zu und liess stehen. Ein Teil der Ausgangs-äthylen-Verbindung krystallisierte zuerst aus. Nach dem Abnutschen liess man die Lösung weiter ruhig stehen, wobei sich langsam schön gebildete Nadeln vom Δ^{20,23}-24,24-Diphenyl-allo-choladien ausschieden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren schmolz das Dien bei 160—162°.

3,294 mg Subst. gaben 10,90 mg CO₂ und 2,81 mg H₂O

C ₃₆ H ₄₆	Ber. C 90,31	H 9,68%
	Gef. „ 90,31	„ 9,55%

$[\alpha]_D^{23} = +48^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,798 in Chloroform)

Es wurden so 220 mg reines Dien und 150 mg reine Ausgangsverbindung erhalten. Die Mutterlaugen wogen 470 mg und enthielten ein tief schmelzendes Gemisch, das nicht weiter untersucht wurde.

5. Allo-Pregnan-20-on (XVI) aus dem Diphenylcholen (XIII) über das Dien (XV) ohne Reinigung der Zwischenprodukte.

2 g Diphenyl-äthylen-Verbindung wurden mit 740 mg Bromsuccinimid umgesetzt und die abfiltrierte Tetrachlorkohlenstofflösung 3 Stunden lang am Rückflusskühler zum Abspalten von Bromwasserstoff erhitzt. Nach dem Eindampfen lösten wir den Rückstand in 40 cm³ reinem Chloroform und 40 cm³ 80-proz. Essigsäure und kühlten mit Eiswasser ab. Nun tropften wir unter Rühren eine Lösung von 2 g Chromtrioxyd in 40 cm³ 80-proz. Essigsäure zu und rührten die Lösung dann weiter 3 Stunden bei 20°. Den Chromtrioxyd-Überschuss zersetzten wir vorsichtig bei 0—10° mit etwas Hydrogensulfid, dampften die Lösung im Vakuum ein und schüttelten mit Chloroform-Äther aus. Die Chloroform-Ätherlösung wuschen wir mit Soda und Wasser, trockneten mit Natriumsulfat und dampften ein, wobei 1,76 g hinterblieben. Diesen Rückstand sublimierten wir im

Hochvakuum bei 140—150° und krystallisierten das Sublimat mehrmals aus Methanol und aus Aceton um. Wir erhielten derart 560 mg allo-Pregnan-20-on (XVI), was einer Ausbeute von 44,4% der Theorie entspricht. Das reine Methylketon schmolz bei 136 bis 139° und sein Semicarbazon bei 260° u. Z.

3,239 mg Subst. gaben 9,88 mg CO₂ und 3,19 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O	Ber. C	83,38	H	11,32%
	Gef. „	83,26	„	11,03%

$[\alpha]_D^{26} = +102^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,926 in Chloroform)

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.

194. Über Steroide.

45. Mitteilung¹⁾.

Darstellung homologer Bisdehydro-foisynolsäuren. Über oestrogene Carbonsäuren V

von **J. Heer** und **K. Miescher**.

(19. X. 45.)

In unserer letzten Mitteilung²⁾ berichteten wir über eine Total-synthese der beiden diastereoisomeren Bisdehydro-foisynolsäuren der Formel (VI 4), in welcher R₁ = C₂H₅ und R₂ = CH₃ bedeuten, wobei wir annehmen, dass bei der „normalen“ Säure der Substituent R₁ zur Carboxylgruppe in trans- und bei der „iso“-Säure in cis-Stellung steht³⁾.

Die überraschende Tatsache der ausserordentlich hohen Wirksamkeit der normalen Bisdehydro-foisynolsäure veranlasste uns, am Beispiel der Homologen die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirksamkeit unter Variierung der Substituenten R₁ und R₂ etwas eingehender zu untersuchen. In Tabelle 1 haben wir die beiden racemischen Bisdehydro-foisynolsäuren und ihre neuen Homologen und deren Derivate unter Angabe der Schmelzpunkte zusammengefasst.

Nur erwähnt sei, dass sich alle Verbindungen mit freiem Hydroxyl in 7-Stellung gleich dem Equilenin mit diazotierter Sulfanilsäure dunkelrot färben. Dagegen lösen sich nur die Carbinole (II), sowie die ungesättigten Verbindungen (III) und (IV) in konz. Schwefelsäure mit blutroter Farbe.

¹⁾ 44. Mitt. siehe *Helv.* **28**, 1497 (1945).

²⁾ *J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv.* **28**, 1342 (1945).

³⁾ In der Reihe der Strukturformeln wurde aus Raumersparnis von der jeweiligen Wiedergabe der Isomeren abgesehen.