

135. Über Steroide.(65. Mitteilung¹.)**Ein einfacher Abbau der Gallensäure-Seitenkette VIII¹).
Überführung der Desoxy-cholsäure in 3,12-disubstituierte
Ketole vom Typus der Nebennierenrinden-Hormone**von **Ch. Meystre** und **A. Wettstein**.

(9. V. 47.)

In einer unlängst erschienenen vorläufigen Mitteilung²) berichteten wir über einen neuen Seitenkettenabbau von Gallensäuren. Er liefert, nach entsprechender Umwandlung der Seitenkette, bei oxydativer Entfernung dreier ursprünglicher Kohlenstoffatome direkt 20-Keto-21-oxy-pregnane vom Typus der Nebennierenrinden-Hormone bzw. ihre Ester oder Äther.

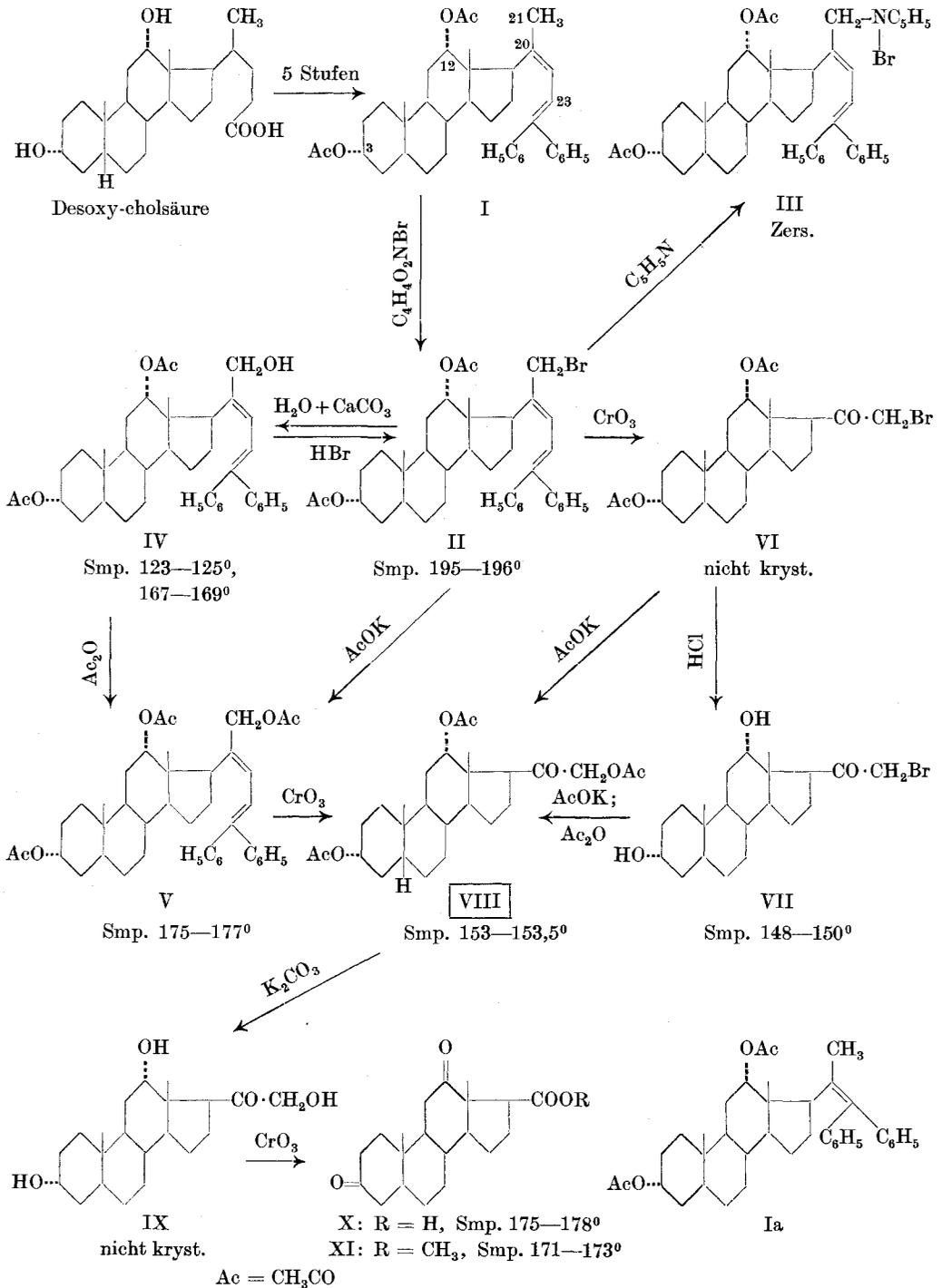
In dieser Arbeit werden die experimentellen Unterlagen zur Gewinnung von 3,12-disubstituierten Ketolen gegeben. Das eigentliche Ausgangsmaterial bildet das aus Desoxy-cholsäure in 5 Stufen zugängliche $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien (I)³), ein Zwischenprodukt des einfachen direkten Abbaus zur Methylketonstufe. Dieses Dien liess sich, im Gegensatz zum einfachen Diphenyläthylen Ia, mit N-Brom-succinimid in Gegenwart oder unter Ausschluss von Licht sehr leicht in der α -ständigen Methylgruppe bromieren. Das 21-Bromid II ist verhältnismässig beständig und konnte aus hydroxylfreien Lösungsmitteln wie Aceton oder Äther umkristallisiert werden. Seine Konstitution ergab sich aus der Tatsache, dass es z. B. mit Pyridin keinen Bromwasserstoff abspaltete, vielmehr ein Pyridiniumsalz III bildete, sowie aus seinen weiteren Umsetzungen.

Für die Umwandlung in Ketole war besonders wichtig, dass II mit wasserfreien Salzen organischer Säuren, z. B. Kaliumacetat in Aceton oder besser Eisessig, gegebenenfalls unter Zusatz von Acetanhydrid, 21-Acyloxy-diene wie das $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-24,24-diphenyl-choladien (V) ergab. Die gleiche Verbindung liess sich auch erhalten, wenn das Bromatom in 21-Stellung zuerst mit Wasser oder wässerigen Alkalien in eine Hydroxylgruppe umgewandelt, und das primäre Carbinol IV anschliessend acetyliert wurde.

¹) 64. Mitt. „Über Steroide“ sowie VII. Arbeit „Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette“ siehe Helv. **30**, 1022 (1947).

²) Ch. Meystre und A. Wettstein, Exper. **3**, 185 (1947).

³) Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. **27**, 1815 (1944); Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. **23**, 1252 (1945). Zur sterischen Lage der Substituenten vgl. M. Sorkin und T. Reichstein, Helv. **29**, 1218 (1946).



Da die Hydrolyse des Bromids mit Wasser reversibel ist, neutralisierte man zweckmässig den entstandenen Bromwasserstoff in der Reaktionslösung, z. B. mit Calciumcarbonat, Natronlauge oder Pottasche. Andererseits konnte IV mit Bromwasserstoff in Eisessig in II zurückverwandelt werden.

Durch Oxydation mit Chromtrioxyd lieferte das 21-Acetoxydien V in glatter Reaktion $3\alpha, 12\alpha, 21$ -Triacetoxy-pregnan-20-on (VIII)¹⁾. Dieses stimmte in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit einem authentischen Präparat²⁾ überein und ergab nach der Verseifung (IX) und Oxydation mit Chromtrioxyd die bekannte 3,12-Diketo-ätiolcholsäure (X)³⁾ bzw. nach Methylierung ihren Methylester XI²⁾⁴⁾.

Ersatz des Bromatoms in 21-Stellung und Aboxydation der Seitenkette lassen sich, allerdings unter Verschlechterung der Gesamtausbeute, auch in umgekehrter Reihenfolge ausführen. Wir erhielten so aus II mit Chromtrioxyd das nicht krystallisierende $3\alpha, 12\alpha$ -Diacetoxy-21-brom-pregnan-20-on (VI), das bei der Umsetzung mit Kaliumacetat ebenfalls VIII lieferte. Nach saurer Verseifung von VI liess sich das entsprechende freie Dioxybromid VII krystallisieren. Es konnte mit Kaliumacetat und Acetanhydrid gleichfalls in VIII übergeführt werden.

Aber nicht nur durch Hydroxyl- oder Acyloxy-Gruppen, auch durch Alkoxy-Gruppen liess sich das 21-Bromatom in den Seitenketten-Dienen glatt ersetzen. Behandelte man II mit Äthanol — unter Neutralisieren des Bromwasserstoffs, denn auch diese Reaktion ist reversibel — oder Alkoholat, so entstand das $\Delta^{20,23}$ - $3\alpha, 12\alpha$ -Diacetoxy-21-äthoxy-24,24-diphenyl-choladien (XII). Dieses wurde einerseits alkalisch zur freien 3,12-Dioxy-Verbindung XIII verseift und anschliessend zum 21-Äthoxy-pregnan-3,12,20-trion (XVI) oxydiert. Umgekehrt liess sich XII auch zuerst in der Seitenkette zu XIV oxydieren, dessen Acyloxygruppen man erst nachträglich verseifte (XV) und oxydierte, um ebenfalls XVI zu erhalten.

Schliesslich untersuchten wir die Bromierung von Ringketogruppen-haltigen Choladienen. Hier wurde I vorerst in bekannter Weise partiell in 3-Stellung verseift (XVII)⁵⁾ und dann zum $\Delta^{20,23}$ -3-Keto- 12α -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XVIII) dehydriert.

¹⁾ H. G. Fuchs und T. Reichstein, Helv. **26**, 511 (1943); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **27**, 988 (1944).

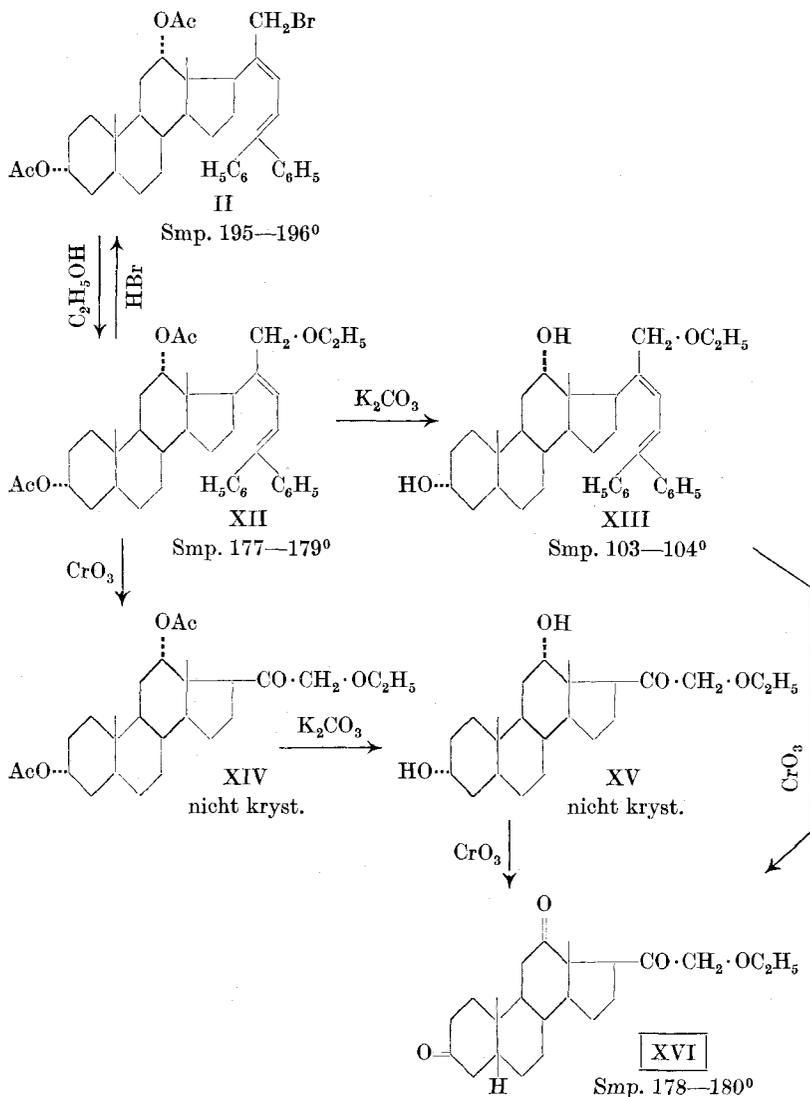
²⁾ Für die Überlassung eines solchen Präparates zu Vergleichszwecken sind wir Hrn. Prof. Reichstein sehr zu Dank verpflichtet.

³⁾ W. M. Hoehn und H. L. Mason, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

⁴⁾ H. L. Mason und W. M. Hoehn, Am. Soc. **60**, 2824 (1938).

⁵⁾ Siehe Anm. 3, S. 1037.

Behandelte man dieses mit 1 Mol N-Brom-succinimid unter Belichtung, so erfolgte ebenfalls glatte Bromierung in 21-Stellung, ohne dass

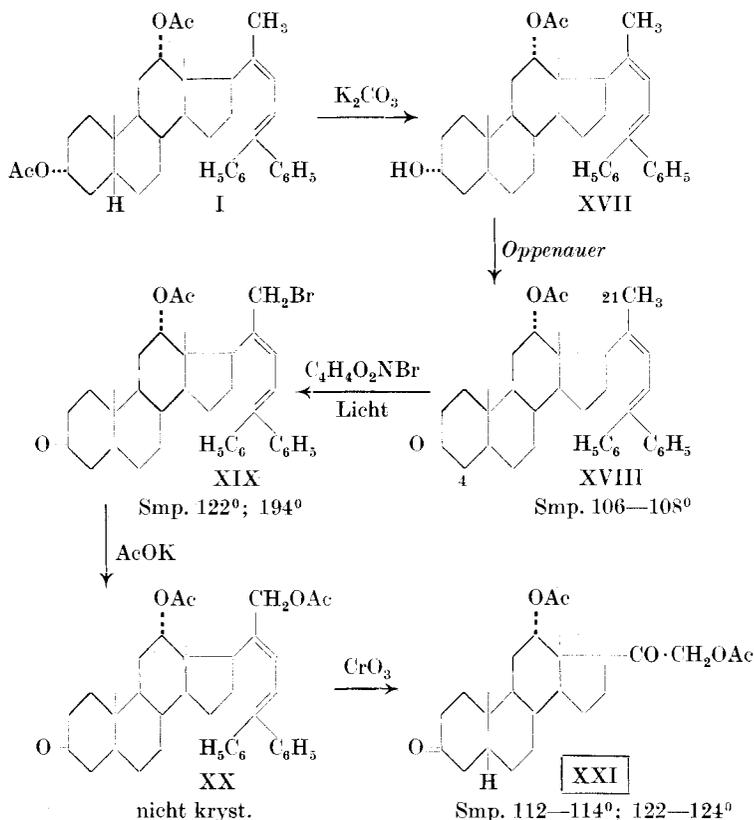


Stellung 4 wesentlich angegriffen wurde¹⁾. Das 21-Bromatom in XIX liess sich hierauf, analog wie oben beschrieben, durch eine Acetoxy-Gruppe ersetzen und das erhaltene XX mit Chromsäure zum bekannten 12 α ,21-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XXI)²⁾ abbauen. Im

¹⁾ Siehe dazu *C. Djerassi* und *C. R. Scholz*, *Exper.* **3**, 107 (1947).

²⁾ *H. G. Fuchs* und *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 511 (1943).

Gemisch mit einem authentischen Präparat¹⁾ zeigte auch diese Verbindung keine Schmelzpunktserniedrigung.



Wurde früher der direkte Abbau der Seitenkette der Gallensäuren bis zur Methylketonstufe, z. B. des Progesterons durchgeführt, so wird hier bewiesen, dass man darüber hinaus in einfacher Weise bis zur Ketolstufe der Nebennierenrinden-Hormone gelangen kann. In weiteren Arbeiten soll u. a. die Anwendung der neuen Abbaumethode auf praktisch wichtigere, auch kernungesättigte Verbindungen beschrieben werden.

Experimenteller Teil²⁾.

A. 3α,12α,21-Triacetoxy-pregnan-20-on (VIII).

^{120,23}.3α,12α-Diacetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (II).

25 g ^{120,23}.3α,12α-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien (I)³⁾ und 7,5 g N-Bromsuccinimid wurden mit 250 cm³ Tetrachlorkohlenstoff übergossen. Die Suspension erhitzte

¹⁾ Vgl. Fussnote 2, S. 1039.

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

³⁾ Siehe Anm. 3, S. 1037.

man unter starker Belichtung¹⁾ 10 Minuten zum Sieden, kühlte sie und nutschte das gebildete Succinimid ab. Die klare Tetrachlorkohlenstoff-Lösung dampfte man im Vakuum ein und löste den Rückstand in warmem Isopropyläther. Aus dieser Lösung krystallisierten 17,0 g II vom Smp. 188—192°. Die eingeeengten Mutterlaugen gaben noch 3 g des gleichen, aber etwas tiefer schmelzenden 21-Brom-diens. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Aceton schmolzen die farblosen Nadeln bei 195—196° ohne merkliche Zersetzung.

$C_{40}H_{49}O_4Br$	Ber. C 71,31	H 7,33	Br 11,86%
	Gef. „ 71,68	„ 7,45	„ 11,48%

Pyridiniumsalz des $\Delta^{20,23}$ -3 α , 12 α -Diacetoxy-21-brom-24, 24-diphenyl-choladiens (III).

1 g $\Delta^{20,23}$ -3 α , 12 α -Diacetoxy-21-brom-24, 24-diphenyl-choladien (II) wurde in 20 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst, die Lösung mit 2 cm³ Pyridin versetzt und 45 Minuten auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Allmählich fiel das Pyridiniumsalz aus. Nach dem Abkühlen verdünnte man die Suspension mit Äther und nutschte ab. Das so gewonnene Krystallinat wurde in wenig Äthanol gelöst, die Lösung mit etwas Aktiv-Kohle behandelt und mit Äther versetzt. Nach 3-maligem Umfällen schmolz das reine Pyridiniumsalz III ab 182° und zersetzte sich dann allmählich unter Braunfärbung; erst über 200° war es klar geschmolzen.

$C_{45}H_{54}O_4NBr$	Ber. N 1,86	Br 10,62%
	Gef. „ 1,82	„ 10,59%

$\Delta^{20,23}$ -3 α , 12 α , 21-Triacetoxy-24, 24-diphenyl-choladien (V) aus II.

10 g $\Delta^{20,23}$ -3 α , 12 α -Diacetoxy-21-brom-24, 24-diphenyl-choladien (II) wurden mit 10 g wasserfreiem Kaliumacetat in 100 cm³ reinem Eisessig 1 Stunde zum Sieden erhitzt (oder 3 Stunden auf 100° erwärmt). Diese Lösung dampfte man hierauf im Vakuum ein, versetzte den Rückstand mit Wasser, schüttelte die Suspension mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde aus Aceton-Methanol umkrystallisiert. Es wurden so 7,49 g $\Delta^{20,23}$ -3 α , 12 α , 21-Triacetoxy-24, 24-diphenyl-choladien (V) erhalten, die rein bei 175—177° schmolzen.

$C_{42}H_{52}O_6$	Ber. C 77,26	H 8,02%
	Gef. „ 77,34	„ 7,99%

$$[\alpha]_D^{25} = +274,5^0 \pm 4^0 \quad (c = 1,057 \text{ in Chlorof.})$$

$\Delta^{20,23}$ -3 α , 12 α -Diacetoxy-21-oxy-24, 24-diphenyl-choladien (IV) aus II.

3 g $\Delta^{20,23}$ -3 α , 12 α -Diacetoxy-21-brom-24, 24-diphenyl-choladien (II) und 3 g Calciumcarbonat wurden mit 90 cm³ Aceton und 10 cm³ Wasser übergossen. Diese Suspension erhitzte man 1 Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden und dampfte dann das Aceton im Vakuum ab. Die wässrige Suspension zog man mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand krystallisierte aus Methanol und gab 700 mg $\Delta^{20,23}$ -3 α , 12 α -Diacetoxy-21-oxy-24, 24-diphenyl-choladien (IV). Es schmolz zuerst bei 123—125° unter Zähwerden; in der Schmelze bildeten sich allmählich Nadeln, die dann bei 167—169° schmolzen.

$C_{40}H_{50}O_5$	Ber. C 78,65	H 8,25%
	Gef. „ 78,68	„ 8,11%

$$[\alpha]_D^{20} = +221^0 \pm 4^0 \quad (c = 0,859 \text{ in Chlorof.})$$

¹⁾ Ohne Licht war die Umsetzung mit Brom-succinimid erst nach einer Stunde beendet, die Ausbeute an reinem Bromid etwas kleiner.

Rückverwandlung von IV in II.

50 mg des $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-21-oxy-24,24-diphenyl-choladiens (IV) wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst. Die Lösung versetzte man mit einer Mischung von 1 cm³ konz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig und 1 cm³ Eisessig, liess sie 3 Stunden bei 20° stehen und dampfte sie dann im Vakuum bei 40° ein. Der Rückstand krystallisierte beim Versetzen mit Isopropyläther und lieferte so 25 mg Krystalle vom Smp. 192—194°. Ihre Mischprobe mit dem 21-Bromid II zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

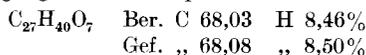
 $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-24,24-diphenyl-choladien (V) aus IV.

1 g des rohen $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-21-oxy-24,24-diphenyl-choladiens (IV) erhitzen wir 1 Stunde auf dem Wasserbad mit 2 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid, dampften die Lösung im Vakuum ein und nahmen den Rückstand in Äther auf. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus einem Gemisch von Aceton und Methanol krystallisierte das $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-24,24-diphenyl-choladien (V) aus. Es schmolz bei 175—177° und zeigte im Gemisch mit dem direkt aus II erhaltenen Triacetoxy-dien V keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-pregnan-20-on (VIII) aus V.

2 g $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-24,24-diphenyl-choladien (V) wurden in 25 cm³ Äthylchlorid, 25 cm³ Eisessig und 2,5 cm³ Wasser gelöst. Man kühlte die Lösung auf -5° ab, versetzte sie mit 1,25 g Chromtrioxyd, gelöst in 2,5 cm³ Wasser und 25 cm³ Eisessig, und liess 20 Stunden bei 0° stehen. Der Chromsäure-Überschuss wurde unterhalb 0° durch Zugabe von etwas Hydrogensulfit-Lösung zersetzt, die Lösung mit Wasser verdünnt und im Vakuum eingengt. Die wässrige Suspension schüttelte man mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus Hexan umkrystallisiert, gab der Rückstand 1,0 g 3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-pregnan-20-on (VIII) vom Smp. 153—153,5°.

Die mittels Aluminiumoxyd chromatographierten Mutterlaugen gaben durch Umkrystallisieren des ersten Benzol-Eluats aus Hexan noch weitere 50 mg des gleichen Triacetats. Im Gemisch mit einem von Hrn. Prof. Reichstein auf anderem Wege hergestellten und uns freundlicherweise überlassenen 3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-pregnan-20-on zeigte es keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.



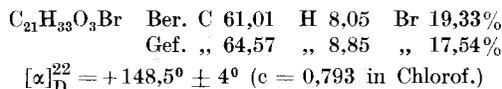
$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +159,5^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 1,030 \text{ in Aceton})$$

3 α ,12 α -Dioxy-21-brom-pregnan-20-on (VII) aus II.

4 g $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (II) wurden in einem Gemisch von 50 cm³ Äthylchlorid, 45 cm³ Eisessig und 5 cm³ Wasser gelöst. Diese Lösung kühlte man auf ca. -5° ab, versetzte sie langsam mit einer Lösung von 2,4 g Chromtrioxyd in 5 cm³ Wasser und 45 cm³ Eisessig und liess sie 20 Stunden bei 0° stehen. Hierauf wurde der Chromsäure-Überschuss unterhalb 0° vorsichtig mit etwas Hydrogensulfit-Lösung zersetzt, die Reaktions-Lösung mit Wasser verdünnt und im Vakuum eingengt. Die erhaltene Suspension schüttelte man mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 aus, wusch die Äther-Chloroform-Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Das zurückbleibende Öl stellt rohes 3 α ,12 α -Diacetoxy-21-brom-pregnan-20-on (VI) dar. Es liess sich nicht ohne Zersetzung im Hochvakuum sublimieren.

VI wurde in 40 cm³ Methanol und 2 cm³ konz. Salzsäure 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Die Lösung versetzte man hierauf mit Wasser und engte sie im Vakuum ein. Die erhaltene wässrige Suspension wurde mit Äther-Chloroform 4:1 ausgeschüttelt, die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet

und eingedampft. Den Rückstand löste man in Isopropyläther, versetzte die Lösung mit Petroläther, dekantierte sie vom gebildeten dicken Öl ab und dampfte sie im Vakuum ein. Den Rückstand liess man aus wenig Isopropyläther krystallisieren. Es wurden so 570 mg Krystalle vom Smp. 135—147° erhalten, die man in Acetonlösung mit etwas Kohle behandelte und hierauf weiter aus Isopropyläther umkrystallisierte. Der Schmelzpunkt des 3 α ,12 α -Dioxy-21-brom-pregnan-20-on (VII) lag danach bei 148—150°. Die farblosen Nadeln waren aber nicht analysenrein; wahrscheinlich zersetzte sich das Bromid beim Umkrystallisieren.



3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-pregnan-20-on (VIII) aus VII.

390 mg 3 α ,12 α -Dioxy-21-brom-pregnan-20-on (VII) wurden mit 500 mg wasserfreiem Kaliumacetat in 5 cm³ reinem Eisessig 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Die im Vakuum eingedampfte Lösung versetzte man mit Wasser, schüttelte die erhaltene Suspension mit Äther aus, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Den Rückstand erhitzte man hierauf eine Stunde in 1 cm³ Acetanhydrid und 0,5 cm³ Pyridin auf dem siedenden Wasserbad. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das rohe 3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-pregnan-20-on löste man in Benzol, filtrierte die Lösung durch wenig Aluminiumoxyd und dampfte sie ein. Aus Hexan krystallisierten 90 mg reines Triacetat VIII vom Smp. 153—153,5°. Im Gemisch mit der aus V erhaltenen Verbindung zeigte es keine Schmelzpunktserniedrigung.

3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-pregnan-20-on (VIII) aus rohem VI.

4 g ^{20, 23}-3 α ,12 α -Diacetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (II) wurden, wie oben beschrieben, mit 2,5 g Chromtrioxyd oxydiert. Das erhaltene rohe 3 α ,12 α -Diacetoxy-21-brom-pregnan-20-on (VI) setzte man, ebenfalls analog wie oben beschrieben, mit 4 g Kaliumacetat in 40 cm³ Eisessig um und erhielt nach Aufarbeitung 3,76 g rohes 3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-pregnan-20-on (VIII). Dieses wurde mit Aluminiumoxyd chromatographiert und dabei zuerst mit Hexan, dann mit Benzol eluiert. Aus dem Rückstand der ersten Benzol-Eluate liessen sich durch Umkrystallisation aus Hexan 300 mg Krystallit vom Smp. 150—152° isolieren. Diese gaben keine Erniedrigung des Schmelzpunktes im Gemisch mit den früher erhaltenen Triacetoxy-ketonen VIII.

3,12-Diketo-ätio-cholansäure (X) und ihr Methylester (XI) aus VIII.

200 mg 3 α ,12 α ,21-Triacetoxy-pregnan-20-on (VIII) löste man in 9 cm³ Methanol, versetzte die Lösung mit einer solchen von 200 mg Kaliumcarbonat in 2 cm³ Wasser und liess 15 Stunden bei 20° stehen. Die nach Zusatz von Wasser im Vakuum eingeeengte Lösung wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 ausgeschüttelt, die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das als Rückstand erhaltene rohe 3 α ,12 α ,21-Trioxo-pregnan-20-on (IX) (ca. 100 mg) oxydierte man abschliessend ohne weitere Reinigung. Dazu wurde es in 10 cm³ 90-proz. Essigsäure gelöst, mit einer Lösung von 100 mg Chromtrioxyd in etwas Wasser und Essigsäure versetzt und 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Den Chromsäure-Überschuss zersetzte man vorsichtig unter Abkühlen mit etwas Hydrogensulfit-Lösung und engte die Reaktionslösung nach Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die wässrige Suspension wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 ausgeschüttelt und die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser gewaschen und mit verdünnter Sodalösung extrahiert. Die Sodalösungen wurden mit Salzsäure angesäuert und hierauf mit Äther-Chloroform ausgeschüttelt, die Äther-Chloroform-Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und ein-

gedampft. Die erhaltenen 50 mg Rückstand krystallisierten aus Äther und schmolzen bei 175–178°. Sie stellen 3,12-Diketo-ätio-cholansäure (X)¹⁾ dar.

Zur weiteren Charakterisierung wurden 20 mg der Säure mit Diazomethan in einem Benzol-Äther-Gemisch methyliert. Der Methylester der 3,12-Diketo-ätio-cholansäure (XI) krystallisierte aus Äther in Nadeln vom Smp. 171–173°. Im Gemisch mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat von demselben Schmelzpunkt, das Hr. Prof. Reichstein zur Verfügung stellte, gab er keine Schmelzpunktserniedrigung.

B. 21-Äthoxy-pregnan-3,12,20-trion (XVI).

$\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-21-äthoxy-24,24-diphenyl-choladien (XII).

2 g $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (II) wurden in 40 cm³ Äthanol 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die stark sauer gewordene Lösung neutralisierte man mit einer Natriumäthylat-Lösung, versetzte sie mit etwas Wasser, dampfte sie im Vakuum ein und nahm den Rückstand in Äther auf. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der als Rückstand gewonnene rohe Äthyläther XII wurde 1 Stunde auf dem Wasserbad in 2 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid reacetyliert. Die Lösung engte man hierauf unter Wasserzusatz im Vakuum ein, extrahierte die wässrige Suspension mit Äther, wusch die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand (1,84 g) wurde aus Aceton umkrystallisiert, die Mutterlauge aus einem Gemisch von Aceton und Methanol. Wir erhielten so schliesslich 1,76 g XII vom Smp. 177–179°.

$C_{42}H_{54}O_5$ Ber. C 78,95 H 8,51 OC_2H_5 7,05%
Gef. „ 78,86 „ 8,71 „ 6,84%

$[\alpha]_D^{22} = +232^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,113 in Chlorof.)

Die 1-stündige Umsetzung des Bromides II mit Äthanol auf dem Wasserbad, in Gegenwart eines Überschusses von Natriumäthylat oder Calciumcarbonat, gab etwas niedrigere Ausbeuten als das beschriebene Verfahren mit nachträglichem Neutralisieren.

Rückwandlung des $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-21-äthoxy-24,24-diphenyl-choladiens (XII) in das 21-Bromid II und sein Pyridiniumsalz III.

260 mg reiner 21-Äther XII wurden in 30 cm³ Eisessig gelöst. Die Lösung versetzte man mit 10 cm³ mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig, liess sie 3 Stunden bei 20° stehen und dampfte sie hierauf im Vakuum ein. Das erhaltene rohe $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (II) wurde in 2 cm³ Pyridin 15 Stunden bei 15° stehen gelassen, das Pyridin hierauf im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen und durch Zusatz von Äther ausgefällt. Das getrocknete Pyridiniumsalz des $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladiens (III) wog 220 mg, zersetzte sich ab 182° unter Braunwerden und war bei 202° geschmolzen. Es gab im Gemisch mit dem früher erhaltenen Pyridiniumsalz III keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

21-Äthoxy-pregnan-3,12,20-trion (XVI) aus XII über XIV und XV.

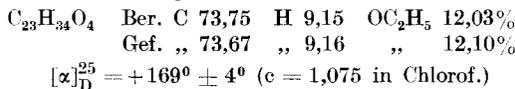
3 g Dien XII wurden in 30 cm³ Äthylenchlorid, 30 cm³ Eisessig und 3 cm³ Wasser gelöst, unter 0° abgekühlt, mit einer Lösung von 1,9 g Chromtrioxyd in 30 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und 20 Stunden bei 0° stehen gelassen. Nach Zerstören des Chromsäure-Überschusses mit etwas Hydrogensulfit-Lösung engte man die mit Wasser verdünnte Lösung im Vakuum ein, extrahierte die wässrige Suspension mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1, wusch die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein.

Das 3 α ,12 α -Diacetoxy-21-äthoxy-pregnan-20-on (XIV) konnte nicht krystallin erhalten werden und wurde anschliessend roh in 50 cm³ Methanol gelöst und mit einer wässrigen Lösung von 1,5 g Kaliumcarbonat eine Stunde auf dem Wasserbad verseift. Die unter Zusatz von Wasser im Vakuum eingeengte Lösung extrahierte man mit Äther,

¹⁾ W. M. Hoehn und H. L. Mason, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

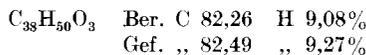
wusch die ätherische Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Das so gewonnene 3 α ,12 α -Dioxy-21-äthoxy-pregnan-20-on (XV) liess sich ebenfalls nicht krystallin erhalten.

XV wurde weiter mit 1 g Chromtrioxyd in 50 cm³ 90-proz. Essigsäure 3 Stunden bei 15° oxydiert. Die Aufarbeitung des Oxydationsgemisches geschah wie oben beschrieben. Das neutrale, rohe Oxydationsprodukt chromatographierte man an 60 g Aluminiumoxyd. Aus den Benzol-Pentan- und den ersten Benzol-Eluaten konnten durch Benetzen mit Isopropyläther Krystalle des 21-Äthoxy-pregnan-3,12,20-trions (XVI) erhalten werden, die, aus Essigester-Isopropyläther umkrystallisiert, bei 178–180° schmolzen. Zur Analyse wurde bei 120° im Hochvakuum getrocknet.



$\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Dioxy-21-äthoxy-24,24-diphenyl-choladien (XIII) aus XII.

2 g $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Diacetoxy-21-äthoxy-24,24-diphenyl-choladien (XII) versetzte man mit 500 mg Kaliumcarbonat, gelöst in etwas Wasser und Methanol, kochte die erhaltene Lösung 2 Stunden am Rückflusskühler, versetzte sie mit Wasser und engte sie im Vakuum ein. Die zurückbleibende wässrige Suspension wurde mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Dioxy-21-äthoxy-24,24-diphenyl-choladien (XIII) krystallisierte aus Aceton oder Methanol und Wasser in feinen Nadeln, die bei 103–104° unter Zählerwerden schmolzen.



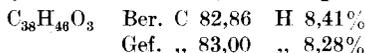
21-Äthoxy-pregnan-3,12,20-trion (XVI) aus XIII.

3 g rohes $\Delta^{20,23}$ -3 α ,12 α -Dioxy-21-äthoxy-24,24-diphenyl-choladien (XIII) wurden in 50 cm³ 90-proz. Essigsäure gelöst, bei 15° mit einer Lösung von 2,5 g Chromtrioxyd in 50 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und 3 Stunden bei derselben Temperatur stehen gelassen. Den Chromsäure-Überschuss zersetzte man vorsichtig, unter Abkühlung, mit etwas Hydrogensulfit-Lösung und engte die Reaktionslösung unter mehrmaligem Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die erhaltene wässrige Suspension wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 ausgezogen, die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab, aus Isopropyläther umkrystallisiert, 200 mg 21-Äthoxy-pregnan-3,12,20-trion (XVI). Es erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem aus XV erhaltenen Triketon.

C. 12 α ,21-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XXI).

$\Delta^{20,23}$ -3-Keto-12 α -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XVIII).

50 g $\Delta^{20,23}$ -3 α -Oxy-12 α -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XVII)¹⁾ löste man in 1 Liter Toluol und 200 cm³ Cyclohexanon und destillierte zum Trocknen der Lösung 200 cm³ Toluol wieder ab. Innerhalb ½ Stunde wurde dann eine Lösung von 20 g Aluminium-isopropylat in 200 cm³ Toluol unter weiterem langsamem Destillieren zugetropfelt. Die abgekühlte Lösung versetzte man mit 200 cm³ einer konz. Seignettesalz-Lösung und behandelte sie 1 Stunde lang mit Wasserdampf. Die zurückbleibende wässrige Suspension wurde mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab, aus Äthanol umkrystallisiert, 29,0 g $\Delta^{20,23}$ -3-Keto-12 α -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XVIII) vom Smp. 106–108°.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +204,5^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,99 \text{ in Chlorof.})$$

¹⁾ Siehe Anm. 3, S. 1037.

$\Delta^{20,23}$ -3-Keto-12 α -acetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (XIX).

10 g $\Delta^{20,23}$ -3-Keto-12 α -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XVIII) und 3,23 g N-Brom-succinimid versetzte man mit 200 cm³ Tetrachlorkohlenstoff. Die Suspension wurde unter starker Belichtung und zugleich Erwärmung mit einer Glühlampe 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung nutschte man vom gebildeten Succinimid ab und dampfte sie im Vakuum ein. Durch Umkrystallisieren des Rückstandes aus Aceton wurden 7,85 g $\Delta^{20,23}$ -3-Keto-12 α -acetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (XIX) erhalten, die zuerst bis 122° schmolzen, dann erstarrten und schliesslich definitiv bis 194° schmolzen.

$C_{38}H_{45}O_3Br$	Ber. C 72,48	H 7,20	Br 12,69%
	Gef. „ 72,07	„ 7,49	„ 12,25%

12 α ,21-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XXI) aus XIX über XX.

2 g entwässertes Kaliumacetat wurden in 40 cm³ Eisessig und 20 cm³ Essigsäureanhydrid 30 Minuten unter Calciumchlorid-Verschluss am Rückfluss gekocht. Hierauf gab man 2 g $\Delta^{20,23}$ -3-Keto-12 α -acetoxy-21-brom-24,24-diphenyl-choladien (XIX) zu und kochte die Lösung weiter 1 Stunde. Man kühlte ab, versetzte die Lösung mit Wasser und engte sie im Vakuum ein. Die wässrige Suspension wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das rohe $\Delta^{20,23}$ -3-Keto-12 α ,21-diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien (XX) oxydierten wir anschliessend 20 Stunden bei 0° in einer Lösung von 100 cm³ 90-proz. Essigsäure und 50 cm³ Äthylenchlorid mit 1 g Chromtrioxyd. Den Chromsäure-Überschuss zerstörte man unterhalb 0° mit etwas Hydrogensulfit-Lösung und engte die Reaktionslösung unter Zusatz von Wasser im Vakuum ein. Die erhaltene wässrige Suspension wurde mit einem Äther-Chloroform-Gemisch 4:1 extrahiert, die Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand löste man in 50 cm³ Benzol und extrahierte die Benzollösung 8-mal mit je 10 cm³ 60 Vol.-proz. Schwefelsäure. Die Extrakte wurden sofort mit dem 10-fachen Volumen Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösungen wusch man mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus kaltem Alkohol krystallisierten 405 mg einer Substanz vom Smp. ca. 58–63°. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan-Gemischen wurden derbe Krystalle erhalten, die bei 112–114° schmolzen. Es handelt sich um 12 α ,21-Diacetoxy-pregnan-3,20-dion (XXI), das aus demselben Lösungsmittelgemisch beim Animpfen in Krystallen vom Smp. 122–124° anfällt¹⁾. Die Verbindung ergab keine Schmelzpunktniedrigung im Gemisch mit einer von Hrn. Prof. Reichstein zur Verfügung gestellten Probe; ihre spezifische Drehung war dagegen etwas tiefer. Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 125° getrocknet:

$C_{25}H_{36}O_6$	Ber. C 69,42	H 8,39%
	Gef. „ 69,55	„ 8,38%
$[\alpha]_D^{21} = +127^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,620 in Chlorof.)		

Die eingedampften Mutterlaugen wurden an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den Benzol-Eluaten konnten so noch weitere 85 mg der gleichen Verbindung XXI erhalten werden.

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

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ H. G. Fuchs und T. Reichstein, Helv. **26**, 511 (1943).