

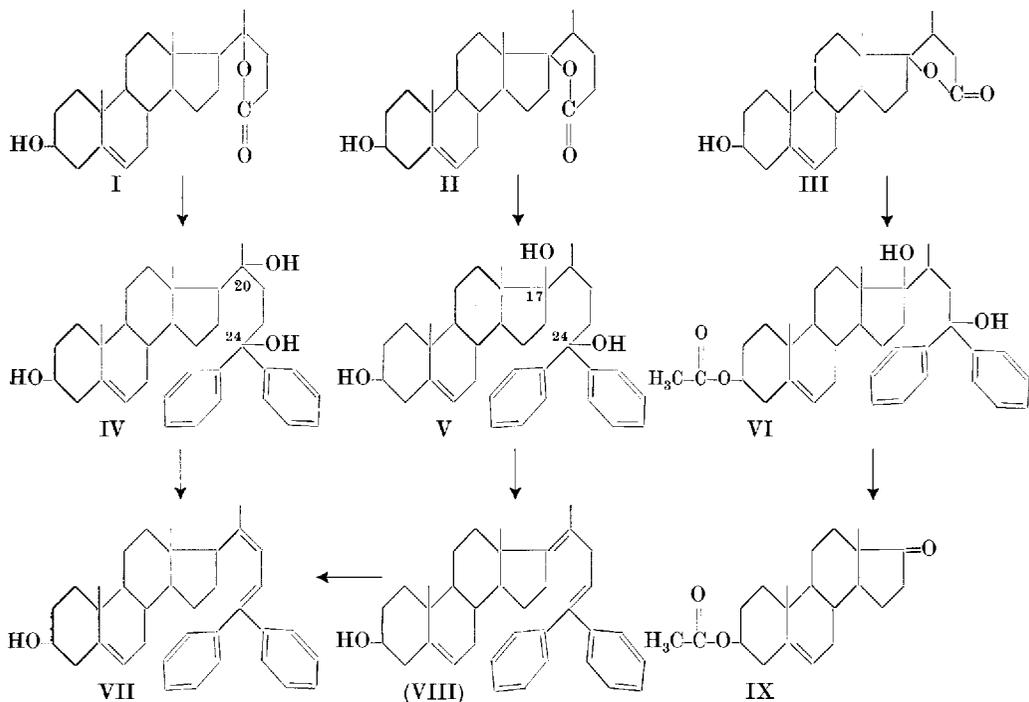
71. Über Steroide.

84. Mitteilung¹⁾.Abbauprodukte der Cholesterinoxydation V²⁾. Konstitutionsaufklärung des Δ^5 -3 β ,17-Dioxy-cholensäure-Lactons-(24 \rightarrow 17)

von J. R. Billeter und K. Miescher.

(I. II. 49.)

In einer früheren Mitteilung³⁾ haben wir für das von *K. Miescher* und *W. H. Fischer*⁴⁾ aus den neutralen Produkten der Chromsäureoxydation von Cholesterinacetat-dibromid isolierte Lacton, unter den drei zur Diskussion gestellten Konstitutionsformeln (I, II und III), diejenige eines 20-Lactons der Δ^5 -3 β ,20-Dioxy-cholensäure (I) angenommen. Wir stützten uns dabei auf die Öffnung des heterocyclischen Rings mit Phenylmagnesiumbromid und zweifache Wasserab-



¹⁾ 83. Mitteilung, siehe *Helv.* **31**, 2173 (1948).

²⁾ IV siehe *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **31**, 629 (1948).

³⁾ *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1409 (1947).

⁴⁾ *K. Miescher* und *W. H. Fischer*, *Helv.* **22**, 155 (1938).

spaltung aus dem erhaltenen Triol (anscheinend IV), was zum bekannten $\Delta^{5,20,23}$ - 3β -Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (VII)¹⁾ führte. Damit wurde das Lacton als Derivat der Δ^5 - 3β -Oxy-cholensäure erkannt und die Formel III schied aus. Dass sich bei obigen Reaktionen u. a. eine 20,22-ständige Doppelbindung ausbildete, sprach ferner für einen ursprünglichen Lactonring nach C₂₀.

Zur gleichen Annahme führte auch der Abbau des im Kern hydrierten Lactons. Nach analoger Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid zum entsprechenden Triol und Dien wurde durch Oxydation mit Chromsäure 3β -Oxy-allo-pregnan-on-(20) gewonnen. Ebenfalls durch Chromsäure-Oxydation erhielten wir ferner, u. a. aus dem Triol-3-monoacetat, eine Oxido-Verbindung, welcher, entsprechend der für das Lacton aufgestellten Formel, ein 20,24-Oxydring zugeschrieben wurde.

Zu einem anderen Schluss waren *Veer* und *Goldschmidt*²⁾ gekommen. Auch diese holländischen Forscher hatten den Lactonring mit Phenylmagnesium-bromid aufgespalten. Bei energischer Oxydation des Triol-monoacetats, welchem sie die Konstitution VI zuschrieben, erhielten sie aber kein Oxyd, sondern t-Dehydro-androsteron-acetat (IX), in allerdings sehr geringer Ausbeute. Daraus leiteten sie ab, dass das Lacton nach C₁₇ geschlossen sei und betrachteten es, ohne einen Beweis für die Seitenkettenlänge erbracht zu haben, als ein Lacton der Δ^5 - 3β ,17-Dioxy-norcholensäure (III).

Hatten wir also das Lacton mit Sicherheit als Derivat der Δ^5 - 3β -Oxy-cholensäure erkannt, so war die Lage der den Ring schliessenden Hydroxylgruppe nicht absolut sicher. Wie in unserer Arbeit bereits bemerkt³⁾, ist auch ein Lactonring nach C₁₇ mit unseren Ergebnissen vereinbar: Bei der Wasserabspaltung aus dem Triol, dem in diesem Fall die Formel V zukommen würde, ist nämlich eine Verschiebung der primär in 17,20-Stellung entstehenden Doppelbindung von VIII in 20,22-Stellung, d. h. in Konjugation zur zweiten Doppelbindung und den beiden Phenylkernen, durchaus möglich. Auch so lässt sich also die beobachtete Bildung von VII erklären. Dies veranlasste uns, die Entscheidung zwischen den Konstitutionsformeln I und II auf Grund weiterer Versuche herbeizuführen. Dazu wurden 24,24-Dimethyl-cholane hergestellt, bei denen die 23,24-ständige Doppelbindung leicht hydrierbar ist. Wir setzten zuerst das aus der Cholesterinoxydation stammende, nachträglich hydrierte Lacton-acetat X⁴⁾ mit Methylmagnesium-jodid zum 3β ,17,24-Trioxy-24,24-dimethyl-allo-cholan (XI) um, welches das Monoacetat XII ergab. Zur Eliminierung der 24-Hydroxylgruppe wurde XI mit Eisessig gekocht und die rohe Reaktionslösung mit Platinoxid hydriert. So gelangten wir zum 3β -Acetoxy-17-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholan (XIII), das wir mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol verseiften. Das freie 3β ,17-Dioxy-24,24-dimethyl-allo-cholan (XIV) wurde durch

1) *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher*, *Helv.* **29**, 631 (1946).

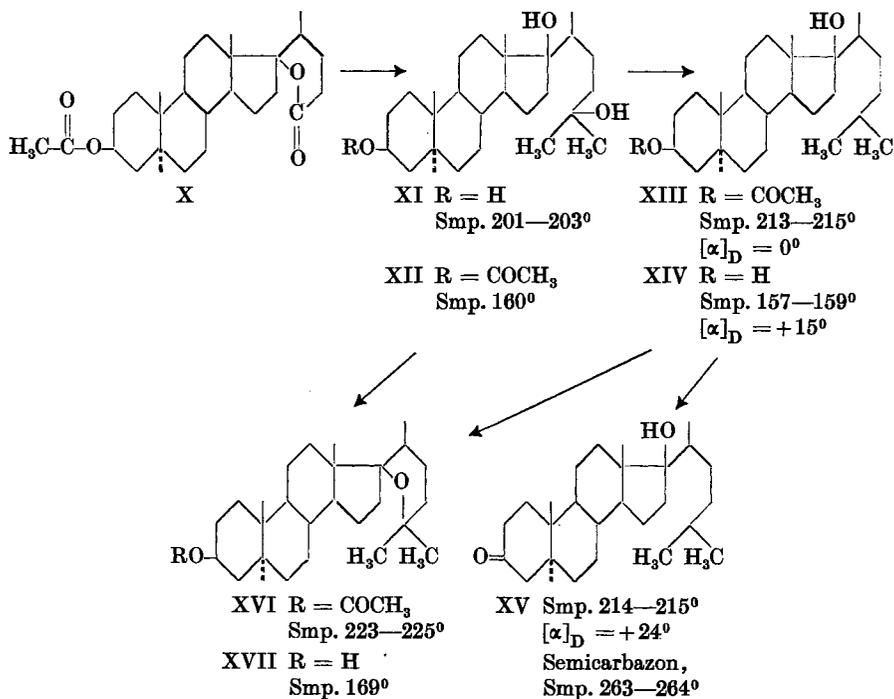
2) *W. L. C. Veer und St. Goldschmidt*, *R.* **66**, 75 (1947).

3) *J. R. Billeter und K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1416 (1947), Fussnote 2.

4) Wir formulieren die folgenden Verbindungen jeweils mit der später als richtig erkannten Konstitution.

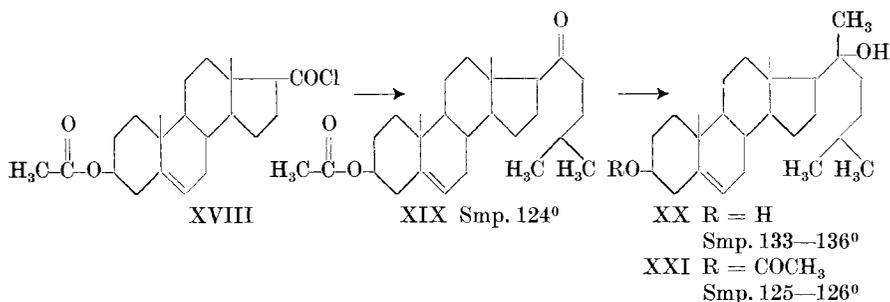
vorsichtige Oxydation mit Chromsäure in das 3-Keto-17-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholan (XV) übergeführt, aus welchem sich ein Semicarbazon gewinnen liess.

Andererseits unterwarfen wir auch das Triol-monoacetat XII und das Diol-monoacetat XIII einer etwas energischeren Oxydation mit Chromsäure. Beide ergaben das gleiche Acetat $C_{28}H_{46}O_3$, das sich zum freien Carbinol $C_{26}H_{44}O_2$ verseifen liess und aus letzterem leicht durch Acetylierung zurückgewonnen werden konnte. Es bildete kein Semicarbazon, und Kochen mit wasserentziehenden Mitteln bewirkte keine Wasserabspaltung. Das dritte Sauerstoffatom dieser Verbindungen liegt also wahrscheinlich in einem Oxydring vor. Damit käme dem Oxyd-acetat Formel XVI, seinem Verseifungsprodukt Formel XVII zu.



Zum Vergleich mit XIII, XIV und XV und um die Lage der den Lactonring schliessenden Hydroxylgruppe festzulegen, stellten wir nun auf synthetischem Wege zuerst analoge Derivate des Δ^5 -3 β -Oxy-24,24-dimethyl-allo-cholens her, die die Hydroxylgruppe in 20-Stellung tragen. Dabei wurde das Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätio-cholensäure-chlorid (XVIII) mit Di-isoamyl-cadmium umgesetzt und auf das erhaltene Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-(1'-oxo-isohexyl)-androsten (XIX) Methylmagnesium-jodid einwirken gelassen. So kamen wir zu einem Δ^5 -3 β ,20-Dioxy-24,24-dimethyl-cholen (XX), das ein Monoacetat XXI

lieferte. Es gelang uns aber nicht das zweite, in 20-Stellung isomere Carbinol zu isolieren.



Günstiger gestalteten sich dagegen die Verhältnisse in der gesättigten Reihe. Ausgehend vom 3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholansäure-chlorid (XXII)¹⁾ stellten wir, wiederum mit Di-isoamyl-cadmium, das 3 β -Acetoxy-17-(1'-oxo-isohexyl)-androstan (XXIII) her, das mit Methylmagnesium-jodid die beiden, in 20-Stellung isomeren 3 β ,20-Dioxy-24,24-dimethyl-allo-cholane (XXIV und XXV) lieferte, deren Trennung leicht gelang. Die Diöle wurden acetyliert und die erhaltenen Monoacetate XXVI und XXVII mit Chromsäure oxydiert. Aus dem neutralen Anteil der Oxydationsprodukte liess sich mit Semicarbazid das Semicarbazon des 3 β -Acetoxy-allo-pregnanons-(20) isolieren. Dieses wurde mit Chlorwasserstoff in Methanol zum freien Oxyketon XXVIII gespalten und letzteres zum bekannten Allo-pregnanon-(3,20) (XXX) vom Smp. 200–202°²⁾ oxydiert. Die bei der Oxydation von XXVI als saures Abbauprodukt angefallene Isovaleriansäure (XXIX) wurde als Amid charakterisiert.

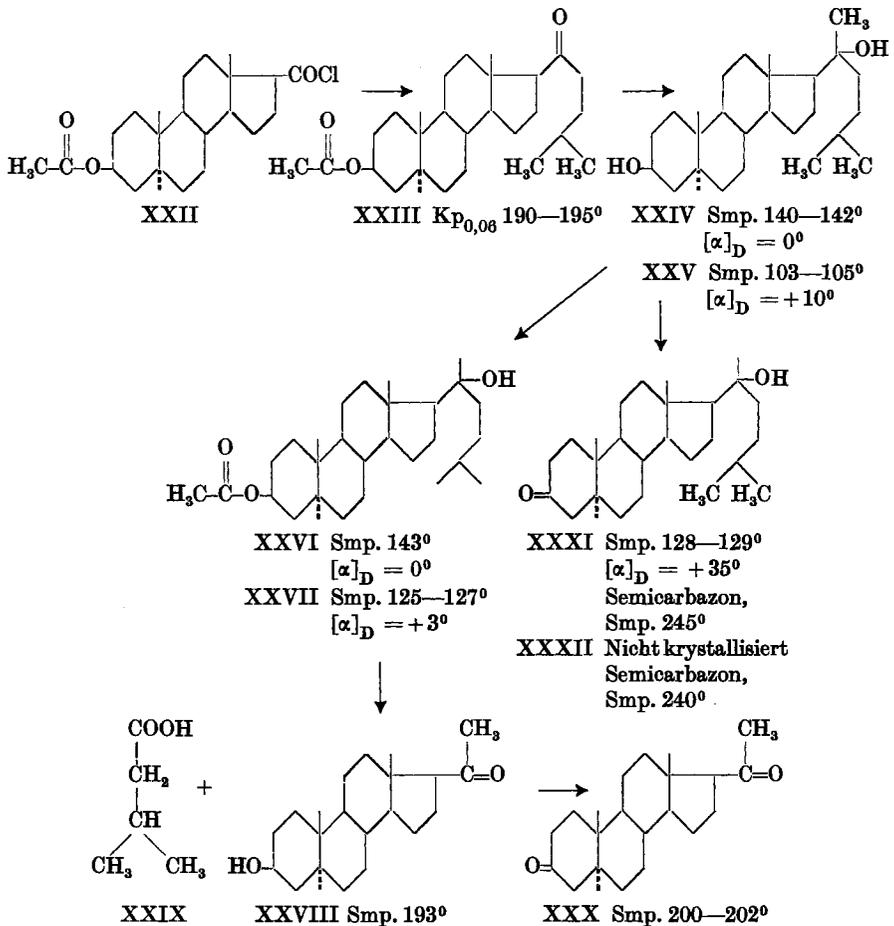
Eine vorsichtige Oxydation der beiden stereoisomeren Diöle XXIV und XXV mit Chromsäure bei 0° führte zu den beiden Oxyketonen XXXI und XXXII, welche Semicarbazone ergaben.

Beim Vergleich der oben angeführten Umwandlungsprodukte des hydrierten Acetoxy-allo-lactons X, dem Diol XIV, seinem Monoacetat XIII, dem Oxy-keton XV und seinem Semicarbazon mit den synthetisch hergestellten Derivaten der epimeren 20-Oxy-24,24-dimethyl-allocholane, wie den beiden Diolen XXIV und XXV, ihren Monoacetaten XXVI und XXVII, den Oxy-ketonen XXXI und XXXII sowie ihren Semicarbazonen, ergibt sich offensichtliche Verschiedenheit der drei Verbindungsreihen. Auch die Oxydation in der Seitenkette zeigt jeweils auffallende Unterschiede: Lassen sich die beiden 3 β -Acetoxy-20-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholane (XXVI und XXVII) zu Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (XXVIII) abbauen, so führt die Oxydation des entsprechenden XIII zur Oxidoverbindung XVI. Die

¹⁾ Säure siehe *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 1049 (1937).

²⁾ *M. Hartmann* und *P. Locher*, *Helv.* **18**, 160 (1935).

tertiäre Hydroxylgruppe muss somit in den Verbindungen aus dem Lacton der Cholesterin-Oxydation eine andere Stellung besetzen als in den beiden synthetischen Reihen.



Liegt sie in den letzteren in 20-Stellung, so muss sie in der ersteren 17-ständig sein. Damit ist für das zuerst von *Miescher* und *Fischer* isolierte Lacton die Konstitution eines Δ^5 -3 β ,17-Dioxycholensäure-Lactons-(24→17) (II) bewiesen. Die Formeln der daraus hergestellten Verbindungen, wie der Carbinole und Oxidverbindungen, die in unseren ersten Arbeiten beschrieben wurden, sind entsprechend zu ändern. Ungelöst bleibt lediglich noch die sekundäre Frage nach der Konfiguration am Kohlenstoffatom 17.

Durch die endgültige Aufklärung der Konstitution des Lactons wird schliesslich auch der Reaktionsweg II→VII bewiesen, insbeson-

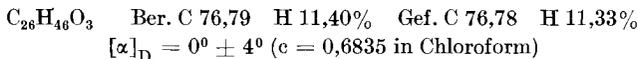
dere die Verschiebung der bei der Wasserabspaltung aus dem Diol V primär entstehenden 17, 20-Doppelbindung (in VIII) in Konjugation zur äusseren Doppelbindung.

Experimenteller Teil¹⁾.

I. Derivate des Lactons.

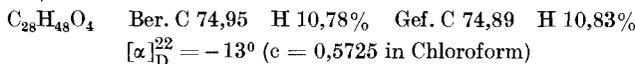
3 β , 17, 24-Trioxo-24, 24-dimethyl-allo-cholan (XI).

Zu einer aus 7,2 g Magnesium und 50 g Methyljodid in 250 cm³ Äther dargestellten Methylmagnesiumjodid-Lösung tropften wir 20 g 3 β -Acetoxy-17-oxy-allo-cholansäure-Lacton-(24 \rightarrow 17) (X), in 300 cm³ Benzol gelöst, wobei sich ein dicker Niederschlag bildete. Wir kochten 6 Stunden unter ständigem Rühren auf dem Wasserbad, kühlten dann ab und zersetzten mit eisgekühlter Salzsäure. Das Umsetzungsprodukt wurde mit Äther und Essigester ausgezogen und die vereinigten Lösungen getrocknet und eingedampft. Wir krystallisierten den Rückstand zuerst aus wässrigem und dann aus reinem Methanol um und erhielten das 3 β , 17, 24-Trioxo-24, 24-dimethyl-allo-cholan in 75-proz. Ausbeute. Zur Analyse wurde eine Probe aus Essigester umgelöst. Sie schmolz nach kurzem Sintern bei 201—203.



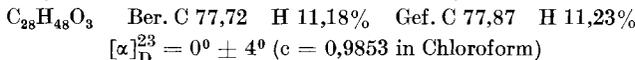
3 β -Acetoxy-17, 24-dioxy-24, 24-dimethyl-allo-cholan (XII).

1 g des obigen Triols XI wurde 5 Stunden mit 5 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid stehen gelassen. Darauf dampften wir im Vakuum ein, nahmen in Äther auf, wuschen neutral, trockneten und konzentrierten. Das aus Essigester-Hexan umkrystallisierte 3 β -Acetoxy-17, 24-dioxy-24, 24-dimethyl-allo-cholan wies einen Smp. von 160^o auf (nach kurzem Sintern).



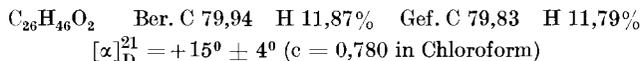
3 β -Acetoxy-17-oxy-24, 24-dimethyl-allo-cholan (XIII).

Wir kochten während 3 Stunden eine Lösung von 4,7 g des Triols XI in 100 cm³ Eisessig und kühlten dann ab. Die Lösung zeigte eine starke Braunfärbung mit Tetranitromethan. Wir setzten 300 mg Platinoxid zu und hydrierten. Es wurden 259 cm³ Wasserstoff aufgenommen. (Berechnet für eine Doppelbindung: 259 cm³.) Nach Abfiltrieren wurde die Lösung im Vakuum konzentriert, der Rückstand in Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen krystallisierten wir das 3 β -Acetoxy-17-oxy-24, 24-dimethyl-allo-cholan zuerst aus Methanol, dann aus Äthanol und zuletzt aus Essigester um. Smp. 213—215^o. Ausbeute 3 g.



3 β , 17-Dioxy-24, 24-dimethyl-allo-cholan (XIV).

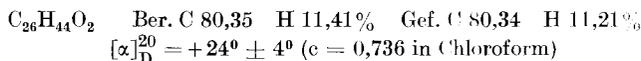
1,18 g des obigen Diol-monoacetats XIII wurden in 75 cm³ Methanol mit 1,2 g Kaliumcarbonat und 2,4 cm³ Wasser 30 Minuten gekocht. Darauf wurde die Lösung konzentriert, mit Wasser versetzt und die ausgefällte Substanz abgenutscht. Aus Methanol umgelöst schmolz das 3 β , 17-Dioxy-24, 24-dimethyl-allo-cholan bei 157—159^o nach kurzem Sintern.



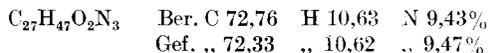
¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

3-Keto-17-oxy-24, 24-dimethyl-allo-cholan (XV).

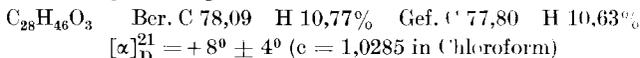
Wir lösten 0,68 g von XIV in 20 cm³ Eisessig und 20 cm³ Methylenchlorid und tropften bei 0° innerhalb 30 Minuten eine Lösung von 0,24 g Chromsäure in 0,24 cm³ Wasser und 2,5 cm³ Eisessig zu. Wir rührten noch eine halbe Stunde bei 0° weiter, zersetzten die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfit und dampften im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Äther und Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung noch mit Äther ausgezogen. Wir wuschen die vereinigten ätherischen Auszüge neutral und dampften sie nach Trocknen ein. Das 3-Keto-17-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholan erstarrte sofort krystallinisch und wies nach Umlösen aus Essigester einen Smp. von 214—215° auf.



Das in üblicher Weise hergestellte, aus Chloroform und Methanol umkrystallisierte Semicarbazon schmolz bei 263—264°.

3 β -Acetoxy-17, 24-oxido-24, 24-dimethyl-allo-cholan (XVI).1. Aus dem 3 β -Acetoxy-17-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholan (XIII).

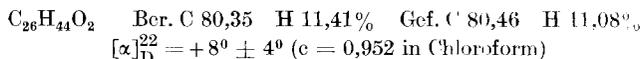
0,86 g Diol-monoacetat XIII, in 30 cm³ Eisessig und 10 cm³ Äthylenchlorid gelöst, wurden bei Raumtemperatur innerhalb von 20 Minuten mit der Lösung von 0,4 g Chromsäure in 0,4 cm³ Wasser und 4 cm³ Eisessig versetzt. Wir rührten noch 1½ Stunden weiter und dampften, nach der Zersetzung der überschüssigen Chromsäure mit Natriumhydrogensulfit, im Vakuum ein. Den Rückstand nahmen wir in Äther und Wasser auf und engten die ätherische Lösung nach Neutralwaschen und Trocknen ein. Das schwer lösliche 3 β -Acetoxy-17,24-oxido-24,24-dimethyl-allo-cholan wurde aus Alkohol umgelöst und schmolz bei 223—225°. Es wurde nach 6-stündigem Kochen mit Semicarbazid-acetat in methanolischer Lösung unverändert zurückgewonnen. Kochen mit Ameisensäure (1 Stunde), mit Acetanhydrid (6 Stunden) und mit der zweifachen Menge wasserfreier Oxalsäure in der zehnfachen Menge Eisessig liess es ebenfalls unverändert.

2. Aus dem 3 β -Acetoxy-17, 24-dioxy-24, 24-dimethyl-allo-cholan (XII).

300 mg des Triol-monoacetats XII wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,13 g Chromsäure in 0,2 cm³ Wasser und 2 cm³ Eisessig bei Raumtemperatur oxydiert. Nach 3 Stunden wurde, wie unter 1. angegeben, aufgearbeitet und 130 mg 3 β -Acetoxy-17,24-oxido-24,24-dimethyl-allo-cholan vom Smp. 222—225° erhalten, das mit dem oben beschriebenen keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

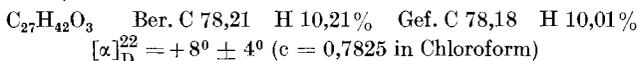
3 β -Oxy-17, 24-oxido-24, 24-dimethyl-allo-cholan (XVII).

Zur Verseifung kochten wir 1 Stunde die Lösung von 200 mg XVI in 15 cm³ Metanol mit 200 mg Kaliumcarbonat und 1 cm³ Wasser. Wir fällten das Verseifungsprodukt mit Wasser und krystallisierten es aus Methanol um. Das 3 β -Oxy-17,24-oxido-24,24-dimethyl-allo-cholan schmolz bei 169°.

II. Derivate des Δ^5 -3 β , 20-Dioxy-24, 24-dimethyl-cholens. Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-(1'-oxo-isohehyl)-androsten (XIX).

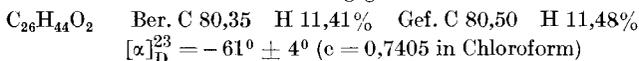
10 g Acetoxy-ätiocolensäure wurden in 50 cm³ Benzol gelöst und mit 10 g Oxalylchlorid versetzt. Wir erwärmten auf 40° bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung, dampften im Vakuum zur Trockne ein, lösten wieder in 50 cm³ Benzol auf, engten

noch einmal ein und lösten schliesslich das Säurechlorid XVIII in 100 cm³ Benzol auf. Diese Lösung wurde dann zu einer aus 1,35 g Magnesium, 50 cm³ Äther, 9,5 g Isoamylbromid und 5,6 g Cadmiumchlorid hergestellten Di-isoamyl-cadmium-Lösung bei 0° unter Stickstoff zugetropft. Wir rührten 30 Minuten bei 0°, 30 Minuten bei Raumtemperatur und schliesslich 30 Minuten auf dem kochenden Wasserbad weiter und zersetzten bei 0° mit verdünnter Salzsäure. Aus der Äther-Benzol-Lösung erhielten wir, nach Waschen, Trocknen und Eindampfen 8,6 g Δ^5 -3 β -Acetoxy-17-(1'-oxo-isohehexyl)-androsten entsprechend einer 75-proz. Ausbeute. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol lag der Smp. bei 124°, nach kurzem Sintern.



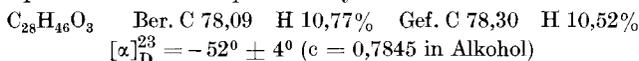
Δ^5 -3 β , 20-Dioxy-24, 24-dimethyl-cholen (XX).

Zu einer aus 8 g Methyljodid und 1,2 g Magnesium in 100 cm³ Äther bereiteten Methylmagnesiumjodid-Lösung tropften wir 5 g des Ketons XIX in 30 cm³ Benzol ein. Wir rührten 2 Stunden und versetzten bei 0° mit verdünnter Salzsäure. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir 2,5 g Δ^5 -3 β ,20-Dioxy-24,24-dimethyl-cholen, welches nach Umlösen aus Methanol einen Smp. von 133–136° aufwies. Aus den Mutterlaugen konnten wir aber keine einheitliche isomere Verbindung gewinnen.



Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-oxy-24, 24-dimethyl-cholen (XXI).

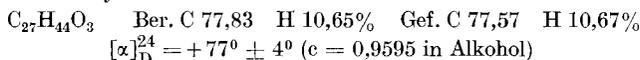
Das Monoacetat wurde durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin-Lösung bei Raumtemperatur erhalten. Smp. nach Krystallisation aus Methanol 125–126°.



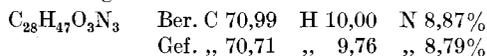
III. Derivate des 3 β -Oxy-24, 24-dimethyl-allo-cholans.

3 β -Acetoxy-17-(1'-oxo-isohehexyl)-androstan (XXIII).

Dieses Keton wurde wie das schon beschriebene Δ^5 -ungesättigte Keton XIX hergestellt. Ausgehend von 10 g 3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholansäure erhielten wir über das Chlorid XXII 7,7 g XXIII, das durch Destillation gereinigt wurde. Das Keton zeigte einen Siedepunkt von 190–195° unter 0,06 mm und erstarrte zu einer wachsartigen Masse, die nicht zu krystallisieren war.



Das aus Methanol umgelöste Semicarbazon hatte einen Smp. von 236–238°.



3 β ,20-Dioxy-24,24-dimethyl-allo-cholane (XXIV und XXV).

7 g des Ketons XXIII, in 30 cm³ Benzol gelöst, tropften wir zu einer aus 1,6 g Magnesium und 11 g Methyljodid in 75 cm³ Äther hergestellten Methylmagnesiumjodid-Lösung. Es bildete sich ein dicker Niederschlag, der in der Wärme zerfiel. Wir trockneten 4 Stunden, kühlten mit Eis ab und zersetzten mit verdünnter Salzsäure. Nach Abtrennen der Äther-Benzol-Lösung, Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen betrug der Rückstand 8 g. Er wurde aus Methanol umkrystallisiert und ergab eine erste Fraktion, die nach weiterem Umlösen 3,4 g des 3 β ,20a-Dioxy-24,24-dimethyl-allo-cholans¹⁾ vom Smp. 140–142° (XXIV) lieferte. Die Mutterlaugen wurden mit Wasser

¹⁾ Zur willkürlichen Benennung von in der Seitenkette stereoisomeren Verbindungen vgl. *L. F. Fieser* und *M. Fieser*, Exper. **4**, 285 (1948).

versetzt und die ausgefällte Verbindung in Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Eindampfen erhielten wir das epimere 3 β ,20b-Dioxy-24,24-dimethyl-allo-cholan (XXV), das in Essigester gelöst, bei Zusatz von Hexan langsam auskrystallisierte und bei 103—105^o schmolz.

$C_{26}H_{46}O_2$	Ber.	C 79,94	H 11,87%
	Gef. (XXIV) „	79,71	„ 11,87%
	„ (XXV) „	79,89	„ 11,83%
[α] _D ²⁴ (XXIV) = 0 ^o \pm 4 ^o (c = 1,0215 in Chloroform)			
[α] _D ²² (XXV) = +10 ^o \pm 4 ^o (c = 0,319 in Alkohol)			

3 β -Acetoxy-20-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholane (XXVI und XXVII).

Die beiden Diole XXIV und XXV wurden durch 24-stündiges Stehenlassen in Pyridin-Acetanhydrid-Lösung acetyliert; XXIV lieferte dabei das ziemlich schwerlösliche 3 β -Acetoxy-20a-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholan (XXVI) mit dem Smp. 143^o und XXV das epimere 3 β ,20b-Diol-3-monoacetat XXVII, das bei 125—127^o schmolz. Beide Verbindungen wurden durch Umlösen aus Methanol gereinigt.

$C_{28}H_{48}O_3$	Ber.	C 77,72	H 11,18%
	Gef. (XXVI) „	77,89	„ 11,40%
	„ (XXVII) „	77,78	„ 11,28%
[α] _D ²⁴ (XXVI) = 0 ^o \pm 4 ^o (c = 1,089 in Chloroform)			
[α] _D ²³ (XXVII) = +3 ^o \pm 4 ^o (c = 1,0135 in Alkohol)			

Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (XXVIII) und Isovaleriansäure (XXIX) aus XXVI.

Wir oxydierten 1,35 g des Diol-monoacetats XXVI, in 50 cm³ Eisessig gelöst, durch langsames Zutropfen der Lösung von 0,8 g Chromsäure in 1 cm³ Wasser und 10 cm³ Eisessig bei Raumtemperatur und liessen über Nacht stehen. Nach Zersetzung der überschüssigen Chromsäure mit Natriumhydrogensulfid dampften wir im Vakuum ein und nahmen den Rückstand in Äther und Wasser auf. Nach gründlichem Ausziehen der wässrigen Lösung wurden die vereinigten ätherischen Auszüge mit Natriumcarbonat gewaschen. Aus dieser alkalischen Lösung isolierten wir nach Ansäuern und Extraktion mit Äther eine saure Fraktion, die durch Behandlung mit Oxalylechlorid ein Säurechlorid lieferte, welches mit Ammoniak in Dioxan in das entsprechende Amid übergeführt wurde. Dieses schmolz nach Umlösen aus Äther-Hexan bei 132^o und gab keine Depression in der Mischprobe mit Isovaleriansäureamid vom Smp. 135^o. Im sauren Oxydationsprodukt lag also die Isovaleriansäure XXIX vor.

$C_5H_{11}ON$	Ber.	C 59,37	H 10,96	N 13,85%
	Gef. „	58,95	„ 10,78	„ 13,98%

Die neutralen ätherischen Auszüge wurden zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 10 cm³ einer normalen methanolischen Semicarbazid-acetat-Lösung gekocht. Nach kurzer Zeit schied sich das Semicarbazon des 3 β -Acetoxy-allo-pregnanons-(20) aus, das wir aus Chloroform und Methanol umkrystallisierten. Smp. 268—270^o. Ausbeute 380 mg.

$C_{24}H_{39}O_3N_3$	Ber.	C 69,03	H 9,41	N 10,06%
	Gef. „	68,83	„ 9,43	„ 10,01%

Zur Spaltung kochten wir 0,2 g des Semicarbazons mit 1 cm³ konzentrierter Salzsäure in 5 cm³ Methanol 1 Stunde auf dem Wasserbad, wobei es schnell in Lösung ging. Daraufhin setzten wir einige Tropfen Wasser zu und das freie Oxyketon fiel krystallinisch aus. Das Allopregnanol-(3 β)-on-(20) wurde aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert, zeigte einen Smp. von 193^o und keine Depression mit einem authentischen Vergleichspräparat.

$C_{21}H_{34}O_2$	Ber.	C 79,19	H 10,76%	Gef.	C 78,84	H 10,43%
-------------------	------	---------	----------	------	---------	----------

Allo-pregnan-dion-(3,20) (XXX).

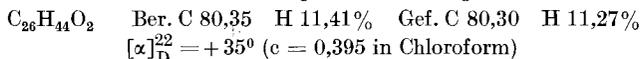
40 mg des Oxyketons wurden in 3 cm³ Eisessig gelöst und bei Raumtemperatur mit der Lösung von 15 mg Chromsäure in 0,1 cm³ Wasser und 1 cm³ Eisessig oxydiert. Wir liessen einen Tag stehen, fällten das Oxydationsprodukt vorsichtig mit Wasser und sublimierten es im Hochvakuum bei 130—140°. Das Allo-pregnan-dion-(3,20) schmolz bei 200—202° und gab keine Depression mit authentischem Diketon.

Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) aus XXVII.

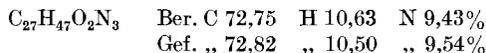
0,7 g des Diol-monoacetats XXVII wurden in 50 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,8 g Chromsäure in 0,8 cm³ Wasser und 4 cm³ Eisessig unter den für den Abbau von XXVI angegebenen Bedingungen oxydiert. Nach gleicher Aufarbeitung erhielten wir dasselbe Semicarbazon mit dem Smp. 267—270° und aus ihm wiederum Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20), das bei 190—192° schmolz. Die Mischprobe mit dem aus XXVI erhaltenen Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) vom Smp. 193° zeigte keine Depression.

3-Keto-20-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholane (XXXI und XXXII).

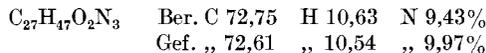
Man löste 2 g des Diols XXIV in 25 cm³ Eisessig und 25 cm³ Äthylenchlorid auf und tropfte innerhalb 30 Minuten unter Eiswasserkühlung eine Lösung von 0,5 g Chromsäure in 0,5 cm³ Wasser und 5 cm³ Essigsäure zu. Nach 3-stündigem Rühren bei der gleichen Temperatur wurde mit Natriumhydrogensulfid die überschüssige Chromsäure zersetzt und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand erhielten wir nach Aufnehmen in Äther, Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen 1,9 g 3-Keto-20a-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholan XXXI, das, aus wässrigem Aceton umgelöst, bei 128—129° schmolz.



Der Schmelzpunkt des aus Chloroform und Methanol umkrystallisierten Semicarbazons lag bei 240°.



Wir oxydierten in der gleichen Weise 320 mg des Diols XXV, in 10 cm³ Eisessig und 5 cm³ Methylenchlorid gelöst, mit der Lösung von 0,08 g Chromsäure in 0,1 cm³ Wasser und 3 cm³ Eisessig. Nach analoger Aufarbeitung erhielten wir das 3-Keto-20b-oxy-24,24-dimethyl-allo-cholan XXXII als ein in den üblichen Lösungsmitteln spielend lösliches Öl, das nicht umkrystallisiert werden konnte. Nach Umlösen aus Chloroform-Methanol schmolz sein Semicarbazon bei 239—240°.



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

Zusammenfassung.

Der Vergleich einiger Umwandlungsprodukte des bei der Oxydation von Cholesterin-acetat-dibromid entstehenden Lactons mit analogen, synthetisch gewonnenen, in 20-Stellung epimeren 20-Oxy-24,24-dimethyl-allo-cholanen zeigt keine Übereinstimmung ihrer Eigenschaften. In Verbindung mit unseren früheren Befunden ergibt sich daraus für das Lacton die Konstitution eines Δ^5 -3 β ,17-Dioxy-cholensäure-Lactons-(24 \rightarrow 17).

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.