

112. Über Steroide.

116. Mitteilung¹⁾.

Abbau der Gallensäuren-Seitenkette XIII²⁾.

Eine vereinfachte Darstellung von $\Delta^{20,22;23}$ -21-Brom-choladienen

von J. Heer und A. Wettstein.

(13. V. 53.)

$\Delta^{20,22;23}$ -21-Brom-24,24-diphenyl-choladiene vom Typus II sind wichtige Zwischenprodukte bei der direkten Herstellung von 20,21-Ketolen der Nebennierenrindenhormon-Reihe durch Abbau der Gallensäuren-Seitenkette nach dem heute meistbenutzten Verfahren von K. Miescher und Mitarb. Dabei führte man bisher die Δ^{23} -24,24-Diphenyl-cholene vom Typus I durch Bromierung in Allylstellung mittels N-Brom-succinimid (NBS) in Tetrachlorkohlenstoff in die entsprechenden 22-Bromverbindungen (Typus III) über und spaltete aus letzteren Bromwasserstoff ab³⁾. Nachträglich wurden die erhaltenen $\Delta^{20,22;23}$ -24,24-Diphenyl-choladiene (Typus IV) erneut mit NBS behandelt und die gebildeten 21-Brom-choladiene (Typus II) nach Acetoxylierung mit einem essigsäuren Salz (zu Va) oxydativ zu den 20-Keto-21-acetoxy-pregnan-Derivaten vom Typus VIa abgebaut⁴⁾. Wegen der Schwerlöslichkeit des Bromierungsmittels erfolgten die zwei genannten Bromierungen in inhomogener Phase und wurden vorteilhaft durch Belichtung beschleunigt, was ihre technische Anwendung verfahrensmässig und apparativ erschwerte.

Es wurde nun gefunden⁵⁾, dass es bei der Wahl eines geeigneteren Lösungsmittels möglich ist, drei dieser Verfahrensstufen, nämlich beide Bromierungen und die dazwischenliegende Bromwasserstoff-Abspaltung, auf einen einzigen Arbeitsgang zu reduzieren, der ausserdem in homogener Phase verläuft und bei dem auf Belichtung oder Zugabe von Katalysatoren verzichtet werden kann. Als besonders günstiges Lösungsmittel hat sich Allylbromid erwiesen; ähnliche Ergebnisse, aber schlechtere Ausbeuten lieferte die Verwendung z. B. von Dichlor- oder Trichlor-äthylen.

¹⁾ 115. Mitt. s. Helv. **36**, 652 (1953).

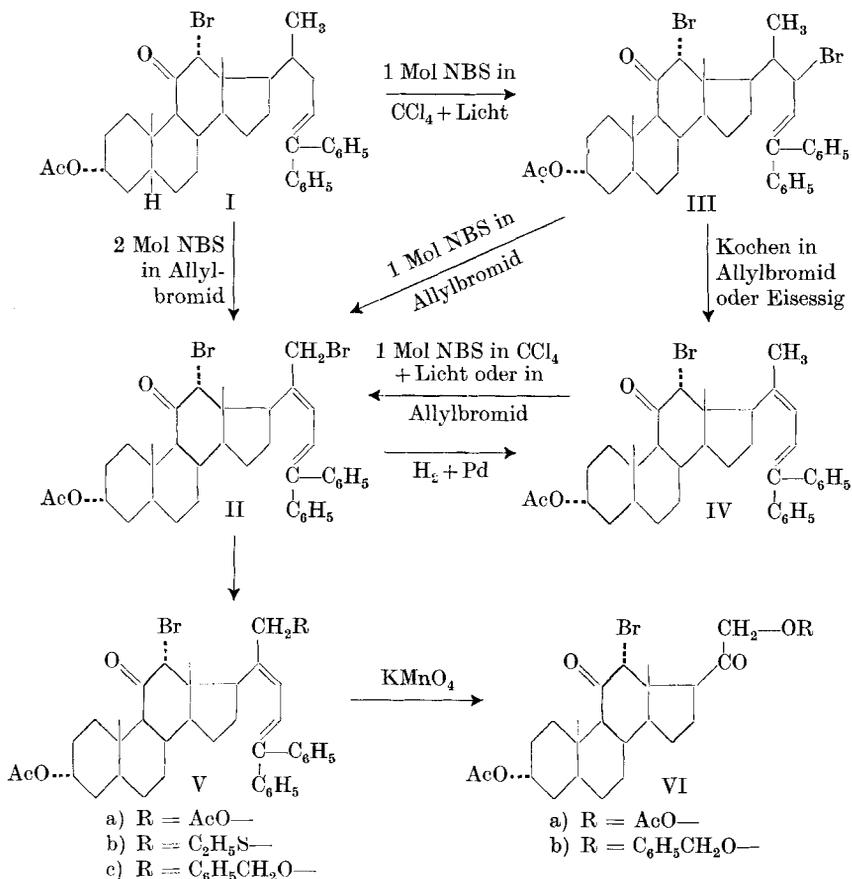
²⁾ XII (dort irrtümlich als XI nummeriert), s. Helv. **30**, 1876 (1947). XI, s. Helv. **30**, 1405 (1947).

³⁾ Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein & K. Miescher, Helv. **27**, 1815 (1944) und spätere Arbeiten.

⁴⁾ Ch. Meystre & A. Wettstein, Exper. **3**, 185 (1947); Helv. **30**, 1037, 1256, 1263 (1947).

⁵⁾ Vgl. Schweiz. Pat.-Anmeldung vom 20. Dezember 1951.

Liessen wir 2 Mol NBS in siedendem Allylbromid während etw. 10 Min. auf 1 Mol Δ^{23} -3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-24,24-diphenylcholen (I)¹⁾ einwirken, so erhielten wir in mindestens 70-proz. Ausbeute direkt das $\Delta^{20,22;23}$ -3 α -Acetoxy-11-keto-12,21-dibrom-24,24-diphenylcholadien (II) – im folgenden als „21-Bromid“ bezeichnet. Überraschenderweise wurde während der Reaktion kein Bromwasserstoff frei. Dafür liess sich aus dem Lösungsmittel ein höher siedende Öl abtrennen, welches der Analyse nach ein Gemisch von Di- und Tribrompropanen darstellt. Offenbar lagert sich also der bei der Dien-Bildung entstehende Bromwasserstoff unter diesen Bedingungen sofort an das Allylbromid an.



Zum gleichen 21-Bromid II gelangten wir, wenn wir zunächst aus I nach dem klassischen Verfahren das ölige 22-Bromid III darstellten und letzteres dann mit 1 Mol NBS in Allylbromid behandelten.

¹⁾ V. Mattox & E. C. Kendall, J. Biol. Chem. **185**, 589 (1950).

Auch hier trat kaum freier Bromwasserstoff auf. Erwärmte man dagegen das 22-Bromid III lediglich mit Allylbromid, so ging es unter Abspaltung von freiem Bromwasserstoff in das $\Delta^{20,22;23}$ -3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-24,24-diphenyl-choladien (IV) über. Letzteres liess sich in Allylbromid mittels 1 Mol NBS, ähnlich wie früher in Tetrachlorkohlenstoff unter Belichtung, zum 21-Bromid II bromieren.

Nach diesen Versuchen verläuft auch der neue „direkte“ Übergang von I zu II wohl über die Zwischenstufen III und vielleicht IV. Die Geschwindigkeiten der beiden letzten Reaktionen sind aber derart gross, dass das Choladien IV nicht gefasst werden kann. So erhält man bei Einwirkung von nur 1 Mol NBS in Allylbromid auf I neben dem 21-Bromid II nur Ausgangsmaterial, aber kein Choladien IV.

Das neuerdings in einer Verfahrensstufe gewonnene 21-Bromid II erwies sich als völlig identisch mit dem nach dem üblichen Verfahren erhaltenen Produkt und zeigte z. B. die typische Absorption bei 325 m μ ($\epsilon = 26800$). Durch Wasserstoff und Palladium-Tierkohle liess es sich zum Choladien IV reduzieren. Umsetzung mit Natriumacetat in Eisessig führte zum 21-Acetat Va, mit Mercaptan zum 21-Thioäther Vb und mit Benzylalkohol zum Benzyläther Vc. Letzterer wurde mittels Kaliumpermanganat oxydativ zum 3 α -Acetoxy-11,20-diketo-12-brom-21-benzylloxy-pregnan (VIb) abgebaut.

Experimenteller Teil¹⁾.

$\Delta^{20,22;23}$ -3 α -Acetoxy-11-keto-12, 21-dibrom-24, 24-diphenyl-choladien (II): a) Eine Lösung von 63 g (0,1 Mol) Δ^{23} -3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-24,24-diphenyl-cholen (I) in 500 cm³ frisch destilliertem Allylbromid wurde zum schwachen Sieden erhitzt (ca. 75°) und unter Rühren mit 40 g N-Brom-succinimid (0,22 Mol) versetzt. Nach ca. 6 Min. war Lösung erfolgt. Man erwärmte insgesamt 12 Min.; dabei wurde kein Bromwasserstoff abgespalten. Dann kühlte man die Reaktionslösung ab, nutschte das ausgefallene Succinimid (18,2 g) ab und engte das gelbe Filtrat bei 60° im Vakuum weitgehend ein. Der Rückstand wurde in 100 cm³ Isopropyläther aufgeköcht und 12 Std. bei 22° stehengelassen. Dabei kristallisierten 49 g platte Nadeln aus, die sich zwischen 195—205° zersetzten. Umgelöst aus Essigester schmolz das reine II zwischen 215—220° unter starker Zersetzung; Misch-Smp. mit authentischem Material ebenso.

$C_{38}H_{44}O_3Br_2$	Ber. C 64,41	H 6,26	Br 22,56%
	Gef. „ 64,72	„ 6,57	„ 22,62%
	$\lambda_{max.} = 325\text{ m}\mu; \log \epsilon = 4,395$ in CCl_4 .		

Das Filtrat vom rohen II wurde eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Aus einem Bad von 110—150° gingen bei 0,5 mm 16,4 g farbloses Öl über, welche nochmals fraktioniert destilliert wurden. Die Hauptfraktion (ca. 12 g) destillierte nun zwischen 86—89°/12 mm und besass die Dichte $d_4^{23} = 2,265$. Es handelt sich anscheinend um ein Gemisch von Dibrom- mit wenig Tribrompropan.

$C_3H_6Br_2$	Ber. Br 79,16%	Gef. Br 81,39%
--------------	----------------	----------------

1) Sämtliche Smp. sind korrigiert.

Aus den dunklen Destillationsrückständen konnten durch sorgfältige Umkristallisation aus Aceton-Methanol noch 5,5 g Ausgangsmaterial vom Smp. 170—174° zurückgewonnen werden. Es zeigte eine schwache Extinktion bei 325 μ ($\log \epsilon = 3,68$), welche auf Anwesenheit von etwas Dien schliessen lässt.

b) Ein Gemisch von 620 mg I, 200 mg NBS und 6 cm³ Tetrachlorkohlenstoff wurde 8 Min. über einer 500-Watt-Photolampe gekocht. Dann dampfte man das Reaktionsgemisch im Vakuum ein, löste den Rückstand (III) in 6 cm³ Allylbromid, versetzte erneut mit 200 mg NBS und erwärmte 10 Min. im Bad von 78°. Hernach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und in Wasser-Äther aufgenommen. Die übliche Aufarbeitung ergab 720 mg Rohkristallisat. Dieses wurde aus 5 cm³ Eisessig umgelöst. Man erhielt 470 mg II vom Smp. 210—211° (Zers.). $\log \epsilon = 4,395$ bei 325 μ .

c) Aus 620 mg I wurde, wie im obigen Versuch beschrieben, das III bereitet. Letzteres kochte man 10 Min. in 6 cm³ Eisessig, wobei Bromwasserstoff abgespalten wurde. Nach dem Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum wurde der Rückstand (IV) in 6 cm³ Allylbromid mit 200 mg NBS bei 78° behandelt. Nach 10 Min. war das NBS verbraucht und die weitere Aufarbeitung erfolgte wie in Versuch b). Das Rohkristallisat (780 mg) lieferte, aus 6 cm³ Eisessig umgelöst, 420 mg II vom Smp. 209—211° (Zers.). $\log \epsilon = 4,395$ bei 325 μ .

$\Delta^{20,22;23}$ -3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-24,24-diphenyl-choladien (IV):
Aus I: Ein Gemisch von 620 mg I, 200 mg NBS und 6 cm³ Tetrachlorkohlenstoff wurde wie in Versuch b) 8 Min. über der 500-Watt-Lampe gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Den Rückstand kochte man 10 Min. in 6 cm³ Allylbromid. Dabei spaltete sich Bromwasserstoff ab. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand wie oben aufgearbeitet und das Rohprodukt (700 mg) aus 4 cm³ Eisessig umgelöst. Das anfallende Kristallisat (400 mg) schmolz bei 169—170° und zeigte mit auf anderem Wege erhaltenem $\Delta^{20,22;23}$ -3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-24,24-diphenyl-choladien (IV) keine Depression des Smp.

$C_{38}H_{45}O_3Br$ Ber. C 72,48 H 7,20 Br 12,69%
Gef. „ 71,71 „ 6,92 „ 12,92%

$\lambda_{max.} = 310 \mu$; $\log \epsilon = 4,42$ in $CHCl_3$

Daneben erhielt man noch ca. 5% an 21-Bromid II.

Aus II: Durch eine Mischung von 1,40 g II und 200 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle in 20 cm³ Propionsäure leitete man Wasserstoff und bestimmte in einer Vorlage den entstehenden Bromwasserstoff durch Fällung mit Silbernitrat. Bei einer Reaktionstemperatur von 95—105° wurden innert 45 Min. 55% d. Th. Bromwasserstoff abgespalten, entsprechend 210 mg Silberbromid. Man filtrierte vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und löste den Rückstand (1,24 g) aus 10 cm³ Eisessig um. Nach langem Stehen kristallisierten 450 mg (35% d. Th.) $\Delta^{20,22;23}$ -3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-24,24-diphenyl-choladien (IV) vom Smp. 168—171° aus.

$C_{38}H_{45}O_3Br$ Ber. C 72,48 H 7,20 Br 12,69%
Gef. „ 72,21 „ 7,21 „ 12,56%

$\lambda_{max.} = 310 \mu$; $\log \epsilon = 4,44$ in Äthanol

Die Mutterlauge wurde eingedampft. Der Rückstand (810 mg) stellte ein gelbes Harz mit einer relativ hohen Extinktion ($\log \epsilon = 4,26$ bei 310 μ) dar. Nach Gegenstromverteilung und Chromatographie wurden noch 100 mg Choladien IV vom Smp. 163—167° erhalten.

$\Delta^{20,22;23}$ -3 α , 21-Diacetoxy-11-keto-12-brom-24,24-diphenyl-choladien (Va): Eine Mischung von 1,40 g II, 3 g fein pulverisiertem Natriumacetat und 15 cm³ Eisessig wurde 2 Std. auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 1,50 g Rohprodukt, welches aus Methanol-Methylchlorid (10:1) umkristallisiert wurde. Das $\Delta^{20,22;23}$ -3 α , 21-Diacetoxy-11-keto-12-brom-24,24-diphenyl-choladien (Va) (850 mg) kristallisierte in Nadeln vom Smp. 179—181° aus. Eine dimorphe Form schmolz bei 140—142°.

$C_{40}H_{47}O_5Br$ Ber. C 69,86 H 6,89% Gef. C 69,58 H 7,02%

$\lambda_{max.} = 310 \mu$; $\log \epsilon = 4,48$ in Äthanol

$[\alpha]_D^{26} = +90^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,98 in Aceton)

$\Delta^{20,22;23}$ -3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-21-thioäthyl-24,24-diphenylcholadien (Vb): Eine Mischung von 4 g II, 8 g Calciumcarbonat und 20 cm³ Äthylmercaptan wurde 16 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann filtrierte man vom anorganischen Niederschlag ab und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Schliesslich dampfte man die Ätherlösung zur Trockene und kristallisierte den Rückstand (3,9 g) nochmals aus 15 cm³ Alkohol um. Der reine Thioäther Vb schmolz bei 180–181° und zeigte im UV. eine starke Extinktion bei 315 m μ (log ϵ = 4,42) in CHCl₃.

C₄₀H₄₉O₃BrS Ber. C 69,65 H 7,16 Br 11,59 S 4,65%
Gef. „ 69,44 „ 7,39 „ 11,28 „ 5,02%

$$[\alpha]_D^{23} = +181^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,89 \text{ in Dioxan})$$

$\Delta^{20,22;23}$ -3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-21-benzyloxy-24,24-diphenylcholadien (Vc): Eine Mischung von 7,1 g II und 15 cm³ Benzylalkohol wurde bis zum Aufhören der HBr-Entwicklung auf 80° erhitzt. Hernach dampfte man die Reaktionslösung im Vakuum ein und kristallisierte den Rückstand mehrmals aus Aceton-Methanol um: feine, gelbliche Nadelchen vom Smp. 165–167°.

C₄₅H₅₁O₄Br Ber. C 73,45 H 6,99 Br 10,86%
Gef. „ 73,43 „ 6,91 „ 10,97%

$$\lambda_{\text{max.}} = 312 \text{ m}\mu; \log \epsilon = 4,47 \text{ in Äthanol}$$

$$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ \pm 3^\circ \quad (c = 1,06 \text{ in Chloroform})$$

3 α -Acetoxy-11,20-diketo-12-brom-21-benzyloxy-pregnan (VIb): Eine Lösung von 3,60 g Benzyläther Vc in 60 cm³ Aceton und 2 cm³ Wasser wurde portionenweise innert ½ Std. mit 2,60 g fein gepulvertem Kaliumpermanganat versetzt. Durch Kühlung hielt man die Reaktionstemperatur auf 20–24°. Zur Aufarbeitung wurde der Braunstein mittels Wasserstoffsperoxyd in verd. Schwefelsäure zerstört und das Reaktionsprodukt in Äther-Wasser aufgenommen. Neben 300 mg einer Carbonsäure erhielten wir 3,21 g neutrales Harz, aus welchem sich nach der Behandlung mit Girard-Reagens T 1,32 g harziges Keton isolieren liessen. Letzteres kristallisierte nach längerem Stehen unter 5 cm³ Alkohol durch und schmolz nach dem Umkristallisieren bei 117–119°.

C₃₀H₃₉O₅Br Ber. C 64,39 H 7,03 Br 14,28%
Gef. „ 64,22 „ 6,92 „ 14,09%

$$[\alpha]_D^{22} = +38^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,977 \text{ in Dioxan})$$

Die Analysen, Drehungsbestimmungen und Aufnahmen der UV.-Spektren wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

SUMMARY.

By treating a Δ^{23} -24,24-diphenylcholene with 2 moles of N-bromo-succinimide in allylbromide the corresponding $\Delta^{20,22;23}$ -21-bromo-24,24-diphenylcholadiene is obtained directly in a 70% yield. Thus three of the usual reactions in the side chain degradation of bile acids to adrenal cortical hormones are concentrated into one, experimentally very simple step. Some conversions connected with this reaction are described.

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