

Aldazin VIII des β,β -Diphenyl-acroleins bei der Aufarbeitung von rohem Oxydationsgemisch aus $\Delta^{4,20,23,3}$ -Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV) mit Girard-Reagens P.

Die Aufarbeitung des mittels Chromtrioxyd aus IV erhaltenen Oxydationsgemisches¹⁾ mit Girard-Reagens P liefert bei der Hydrolyse intensiv gelbe Krystalle eines Neutralkörpers vom Smp. 200–202°. Er erwies sich nach Analyse, Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem von Wittig und Kethur²⁾ beschriebenen Aldazin des β,β -Diphenyl-acroleins.

$C_{30}H_{24}N_2$	Ber. C 87,34	H 5,86	N 6,79%
	Gef. „ 87,36	„ 5,91	„ 6,79%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

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

177. Über Steroide.

(70. Mitteilung³⁾).

Über das Δ^5 -3 β , 20-Dioxy-cholensäure-lacton-(20). Abbauprodukte der Sterinoxydation II⁴⁾

von J. R. Billeter und K. Miescher.

(23. VI. 47.)

A. Konstitutionsaufklärung.

Aus dem neutralen Anteil der Oxydationsprodukte des Cholesterinacetat-dibromids mit Chromsäure nach Ruzicka isolierten 1938 K. Miescher und W. H. Fischer⁴⁾ eine Verbindung vom Smp. 252 bis 254°, die der Analyse nach die Zusammensetzung $C_{23-24}H_{34-36}O_3$ besass⁵⁾.

Gegen Brom und Tetränitromethan erwies sich die Verbindung als ungesättigt. Von den drei Sauerstoffatomen muss das eine als sekundäre Hydroxylgruppe vorliegen, denn durch Acetylierung oder Benzoylierung wurden leicht Monoester gewonnen und durch Oxydation mit Chromsäure unter Schutz der Doppelbindung mit Brom entstand ein Keton, das durch ein Semicarbazon charakterisiert wurde. Nach Kochen mit alkoholischer Kalilauge, unter Verbrauch von ungefähr 1 Mol Lauge liess sich ein schwer lösliches Salz fassen, aus welchem der Ausgangsstoff durch Ansäuern zurückgebildet wurde. Dies führte zur Annahme, dass die beiden restlichen Sauerstoffatome lactonartig gebunden sind.

Auf Grund dieser Tatsachen wurde angenommen, dass eine durch partiellen Abbau der Sterinseitenkette entstandene Carboxylgruppe mit einer oxydativ an C_{17} oder C_{20} gebildeten Oxygruppe einen Lacton-

¹⁾ Mitteilung V dieser Serie, l. c.

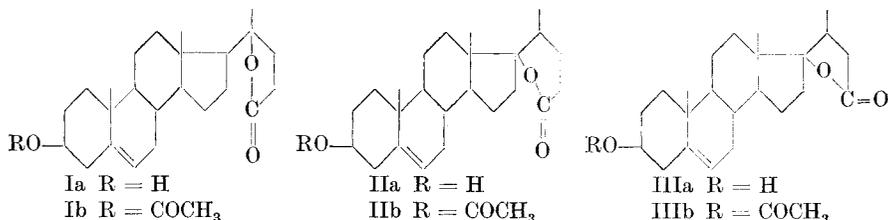
²⁾ G. Wittig und R. Kethur, l. c.

³⁾ 69. Mitteilung siehe K. Miescher und J. Schmidlin, *Helv.* **30**, 1405 (1947).

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

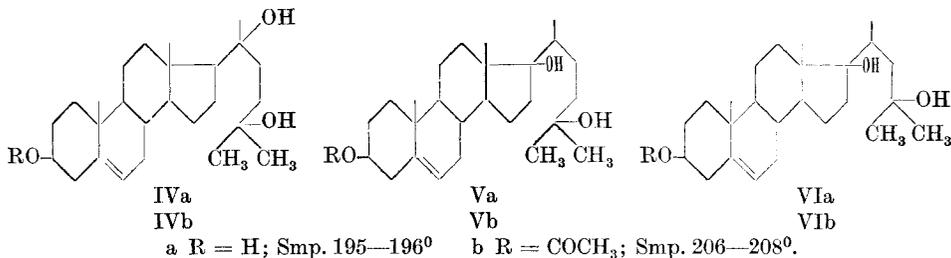
⁵⁾ Die optische Drehung der Oxyverbindung beträgt: $[\alpha]_D^{19} = -25^0$, diejenige ihres Acetats: $[\alpha]_D^{19} = -44^0$.

ring geschlossen habe. Es müsste ein Lacton einer $\Delta^5\text{-}3\beta,20\text{-}$ oder $\Delta^5\text{-}3\beta,17\text{-}$ Dioxy-cholensäure (Ia oder IIa) oder einer $\Delta^5\text{-}3\beta,17\text{-}$ Dioxy-nor-cholensäure (IIIa) vorliegen.



Der Entscheid zwischen diesen Formeln blieb noch offen.

Um nun eine Abklärung der Konstitution des Lactons zu bringen, versuchten wir es mit Hilfe von *Grignard*'schen Verbindungen aufzuspalten. Wir setzten zuerst sein Acetat (Ib, IIb oder IIIb) mit dem leicht reagierenden Methyl-magnesium-jodid um und erhielten eine Verbindung C₂₅₋₂₆H₄₂₋₄₄O₃ (IVa, Va oder VIa), die drei aktive Wasserstoffatome besass, sich leicht zu einem Monoacetat (IVb, Vb oder VIb) verestern liess und mit Alkalien keine Salze mehr gab.

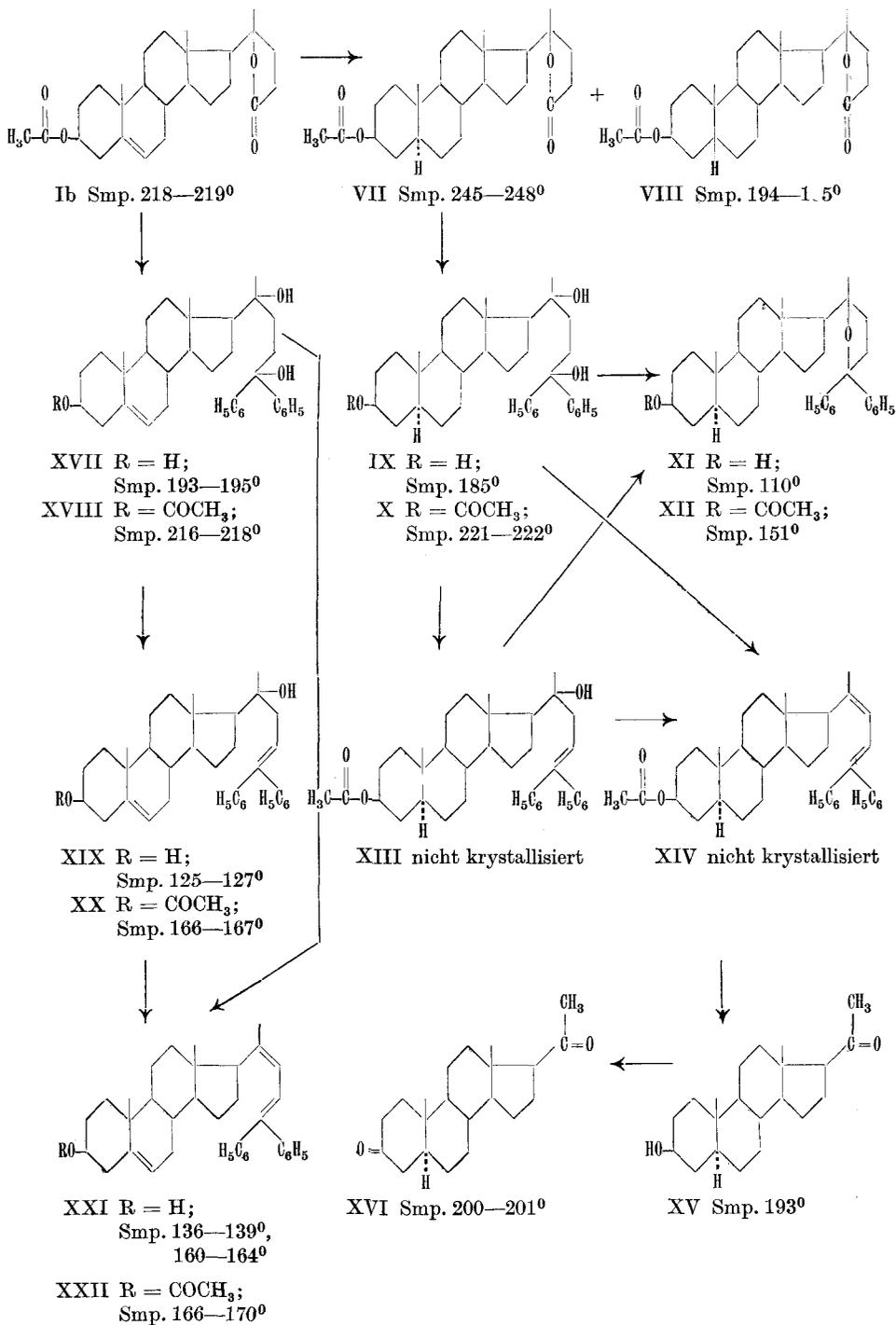


Es hatte sich also erwartungsgemäss unter Aufspaltung des Lactonrings eine Trioxyverbindung mit einer sekundären und zwei tertiären Hydroxylgruppen gebildet.

Die Ringöffnung durch Reaktion nach *Grignard* studierten wir auch am Kern-gesättigten Derivat VII¹⁾. Wir erhielten es durch Hydrierung von Ib mit Platin in Eisessig-Lösung. Das Allo-lacton-acetat VII fiel dabei kurz vor Hydrierungsende krystallinisch aus. Nach Umkrystallisation aus Essigester schmolz es bei 245—248°. Aus den Mutterlaugen isolierten wir in untergeordneter Menge eine zweite Verbindung (VIII) der gleichen Zusammensetzung, vom Smp. 194—195°, die offenbar die isomere Cholan-Konfiguration aufweist.

Nun setzten wir das gesättigte Allo-lacton-acetat VII mit einer *Grignard*-Verbindung, diesmal dem Phenyl-magnesiumbromid, um und gelangten zu einer schön krystallisierenden Verbindung C₃₅₋₃₆H₄₈₋₅₀O₃ (IX), die leicht ein Monoacetat C₃₇₋₃₈H₅₀₋₅₂O₄ (X)

¹⁾ Wir verzichten fortan auf die Wiedergabe paralleler Formeln.



ergab. Seine Ausbeute war besonders gut, wenn schon das rohe Umsetzungsprodukt der *Grignard*'schen Reaktion acetyliert wurde, denn das ausgezeichnet krystallisierende Acetat (X) liess sich mit geringeren Verlusten isolieren und reinigen als das Triol IX.

Eine Reihe von Wasserabspaltungsversuchen, sei es aus dem Triol IX oder seinem Monoacetat X, mit Acetanhydrid oder Ameisensäure führte zu keinen wohldefinierten Verbindungen. Durch Kochen mit Jod in Chloroform blieben die Ausgangsstoffe unverändert. Dagegen bewirkte Eisessig bei mehrstündigem Kochen sicher eine, zum mindesten teilweise, Wasserabspaltung wohl unter Bildung von XIII, denn die Lösung mit Tetranitromethan zeigte danach eine braune Färbung. Wir konnten aber kein Wasserabspaltungsprodukt in reiner, krystallisierter Form erhalten. Deshalb wurde das Umsetzungsprodukt mit Wasser ausgefällt und mit Chromsäure in Eisessig-Methylenchloridlösung behandelt. So gewannen wir eine in schön ausgebildeten, langen Prismen krystallisierende Verbindung $C_{37-38}H_{48-50}O_3$; sie entstand auch durch Einwirkung von Chromsäure auf das Acetat X unter den gleichen Bedingungen. Aus Äthanol umgelöst schmolz sie bei 151° . Sie bildete kein Semicarbazon, blieb beim Kochen mit Acetanhydrid unverändert, war gegen Tetranitromethan gesättigt und besass kein aktives Wasserstoffatom. Verseifung führte zu einem Carbinol $C_{35-36}H_{46-48}O_2$. Von den drei Sauerstoffatomen des Acetates liegen somit zwei in einer Acetoxygruppe, das dritte wahrscheinlich als Glied eines ätherartigen Ringes vor. Es entspräche ihm also Formel XII und der freien 3β -Oxy-Verbindung Formel XI. Die Bildungstendenz dieses inneren Äthers muss gross sein, entsteht er doch selbst durch Behandlung von XIII mit Chromsäure. Auffallenderweise wirkt letztere in einen Falle bloss wasserabspaltend, im andern umlagernd.

Zu einem anderen Wasserabspaltungsprodukt gelangten wir, indem wir das Acetat X mit Oxalsäure in Eisessiglösung kochten. Zwar konnte das Reaktionsprodukt nicht in krystallisierter Form erhalten werden. Für die Bildung einer konjugierten Doppelbindung sprach aber schon die Reaktion mit 90-proz. Trichloressigsäure, die eine violette Färbung gab. Entscheidend war der Verlauf der Oxydation mit Chromsäure, die zu einem Keton führte, das wir als Semicarbazon vom Smp. 270° isolierten. Wir spalteten es durch Kochen mit Salzsäure in Alkohol und erhielten das bekannte Allo-pregnanol-(3β)-on-(20) (XV) vom Smp. 193^{01} , das wir zur endgültigen Identifizierung mit Chromsäure zum Allo-pregnandion (XVI)²⁾ oxydierten. Letzteres schmolz bei 199° und erwies sich nach Mischschmelzpunkt und Drehung mit einem authentischen Präparat als völlig identisch. Damit ist bewiesen, dass dem zweiten Wasserabspaltungsprodukt die Konstitution eines Diens XIV zukommt. Derartigen Dienen begeg-

¹⁾ *Ch. Meystre* und *K. Miescher*, Helv. **29**, 35 (1946).

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

neten wir mehrfach bei unserem neuen Abbauverfahren der Gallensäuren mit Hilfe von N-Brom-succinimid. Dem Ausgangsstoff der Reaktionsreihe kommt also die Konstitution eines Δ^5 -3 β ,20-Dioxy-cholensäure-lactons-(20) (Ia) zu. Die Δ^5 -3 β -Oxy-cholensäure gehört bekanntlich zu den normalen Produkten der Oxydation des Cholesterins mit Chromsäure¹).

Nachdem wir die Konstitution des hydrierten Lactons festgelegt hatten, versuchten wir, auch das ungesättigte Acetoxy-lacton Ib in ähnlicher Weise abzubauen. Wir setzten es mit Phenyl-magnesiumbromid um und gelangten zu dem Δ^5 -3 β ,20,24-Trioxo-24,24-diphenylcholen (XVII), aus welchem wir das sehr schwer lösliche 3-Monoacetat (XVIII) herstellten. Erhitzen mit Jod in Chloroformlösung spaltete weder aus XVII noch aus XVIII Wasser ab. Acetanhydrid, Ameisensäure und *p*-Toluolsulfochlorid ergaben nur unkrystallisierbare, gegen Tetranitromethan stark ungesättigte Gemische.

Dagegen konnten wir durch mehrstündiges Kochen mit Eisessig sowohl aus XVII wie aus XVIII das schön krystallisierende Δ^5 ,²³-3 β -Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenylcholadien (XX) erhalten, welches sich zum ebenfalls gut krystallisierten Δ^5 ,²³-3 β ,20-Dioxy-24,24-diphenylcholadien (XIX) verseifen liess. Mit Tetranitromethan gab das Diol-monoacetat XX eine strohgelbe Färbung, die essigsäure Wasserabspaltungslösung dagegen eine stark braune, was auf das Vorhandensein einer weiter dehydratisierten Verbindung in der Mutterlauge hindeutete.

Kochte man statt einige Stunden 5 Tage mit Eisessig, so erhielt man nach chromatographischer Trennung neben dem Dien XX in ungefähr gleicher Menge das bekannte Δ^5 ,^{20,23}-3 β -Acetoxy-24,24-diphenylcholatrien (XXII)² in vorerst noch unreiner Form. Letzteres entstand auch allein, als wir das Triol XVII mit Oxalsäure in Eisessig kochten. Mit Tetranitromethan gab es eine dunkelbraune, mit 90-proz. Trichloressigsäure eine hell-rosa Färbung, die bald über violett nach blau umschlug. Bei der Verseifung lieferte es reines Δ^5 ,^{20,23}-3 β -Oxy-24,24-diphenylcholatrien (XXI)², das auch hier, aus Hexan umkrystallisiert, den Smp. 136—139°, aus Alkohol den Smp. 160 bis 164° aufwies. Die Mischschmelzpunktversuche mit Substanzproben beider Schmelzpunkte gaben keine Erniedrigung. Auch die optische Drehung zeigte die volle Identität der gewonnenen Verbindung mit authentischem Material. Durch Reacetylierung erhielten wir aus XXI das Δ^5 ,^{20,23}-3 β -Acetoxy-24,24-diphenylcholatrien (XXII) nun in reiner Form mit dem Smp. 166—170°. Es erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung als identisch mit dem bereits

¹) L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 987 (1935).

²) Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. **29**, 631 (1946).

bekanntem. Dieser zweite Abbauweg, ausgehend von Ib, bestätigt somit vollständig die Schlüsse, die aus dem ersten gezogen wurden.

Die Überführung von XXI in Progesteron wurde kürzlich beschrieben¹). Die Erkennung der Konstitution des beim Cholesterinabbau entstehenden Δ^5 -3 β ,20-Dioxy-cholensäure-lactons-(20) (Ia) eröffnet somit einen neuen Zugangsweg zum Hormon des Gelbkörpers.

B. Vorgänge beim Cholesterinabbau.

Beim klassischen Abbau der Sterine mit Chromsäure nach *Ruzicka* entstehen hauptsächlich Carbonsäuren und Ketone. Es war von vorneherein wahrscheinlich, dass der Angriff an den verschiedenen tertiären Kohlenstoffatomen, zunächst unter Bildung tertiärer Carbinole, erfolgen werde, wobei sich diese primär oder auch erst sekundär (aus bereits vorhandenen Oxydationsstufen) bilden können. Die Aufklärung der Konstitution des aus dem Cholesterinabbau gewonnenen Lactons gibt uns erwünschte Bestätigung dieser Annahme. Wegen der leichten Lactonbildung wird hier offenbar ein Teil des Carbinols der weiteren Oxydation entzogen.

Es ist weiterhin anzunehmen, dass dem Abbau unter den relativ energischen Reaktionsbedingungen eine Abspaltung tertiärer Hydroxylgruppen in Form von Wasser vorausgeht unter Entstehung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. In der Tat lernten wir oben die wasserentziehende Wirkung der Chromsäure erkennen. Die Wasserabspaltung wird wenn möglich unter Bildung ditertiärer Doppelbindungen, in zweiter Linie von sekundär-tertiären, und erst zuletzt von primär-tertiären erfolgen. Dabei können von einem einzelnen Carbinol verschiedenartige Derivate in unterschiedlichen Mengen entstehen.

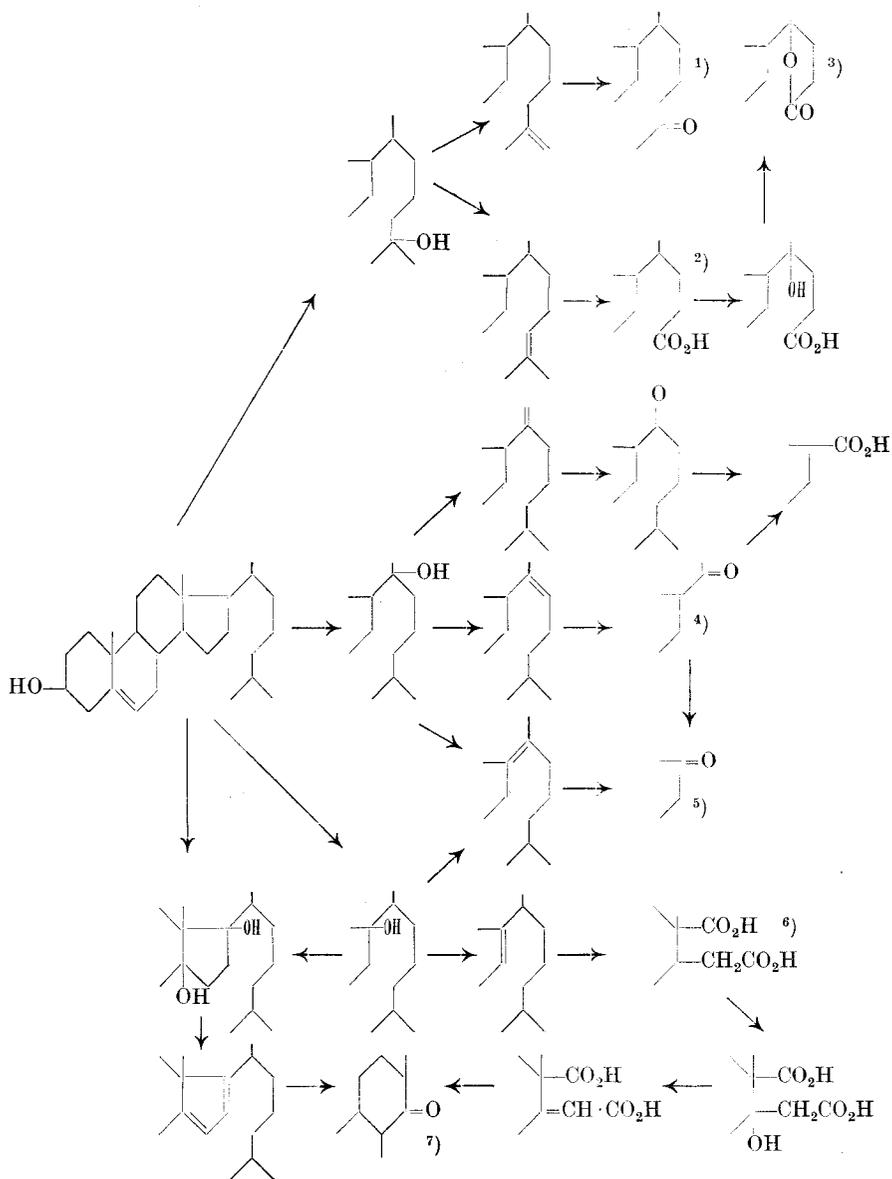
Wenn die Hydroxylierung gleichzeitig an zwei tertiären Kohlenstoffatomen erfolgt, so ist in bestimmten Fällen an doppelte Wasserabspaltung unter Bildung von Dienen mit konjugierten Doppelbindungen zu denken, was den Abbau erleichtern würde. Ferner ist es möglich, dass schon gebildete Ketone weiterhin in α -Stellung oxydativ, wohl ebenfalls unter vorangehender Hydroxylierung, gespalten werden.

Nachstehendes Schema gibt einige Reaktionsgänge wieder²), deren Endprodukte fast alle festgestellt sind. Nach diesem Schema lassen sich noch mannigfache weitere Abbauprodukte voraussehen. Hierauf werden wir später zurückkommen.

Jedenfalls stützt der Nachweis der Bildung des Δ^5 -3 β ,20-Dioxy-cholensäure-lactons-(20) bei der Oxydation des Cholesterins nach

¹) *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. 29, 627 (1946).*

²) Hydroxylgruppe und Doppelbindung des Cholesterins sind geschützt zu denken.



¹⁾ L. Ruzicka und W. H. Fischer, Helv. **20**, 1292 (1937).

²⁾ L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 987 (1935).

³⁾ K. Miescher und W. H. Fischer, Helv. **22**, 155 (1938). Nebenbei könnte die Wasserabspaltung unter Bildung von Äthylenverbindungen erfolgen.

⁴⁾ K. Fujii und T. Matsukava, J. Pharm. Soc. Japan **56**, April 1936; L. Ruzicka und W. H. Fischer, Helv. **20**, 1293 (1937).

⁵⁾ L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 986 (1937).

⁶⁾ S. Kuwada, J. Pharm. Soc. Japan **56**, 14 (1936).

⁷⁾ H. Köster und W. Logemann, B. **73**, 298 (1940).

Ruzicka die Annahme, dass ganz allgemein der Abbau der Sterine zunächst über tertiäre Carbinole und weiterhin infolge Wasserverlustes über verschiedene Äthylenverbindungen führt, die dann der oxydativen Spaltung unter Keton- oder Carbonsäurebildung verfallen. Man erhält damit ein befriedigendes Bild der komplexen Vorgänge bei der Chromsäureoxydation der Sterine.

Nachtrag bei der Korrektur (4. VIII. 1947):

Erst nach Einreichung unserer Arbeit erhielten wir Kenntnis einer dasselbe Gebiet behandelnden Publikation von *Veer* und *Goldschmidt*¹⁾. Leider gelangte das betreffende Heft der holländischen Zeitschrift nur mit mehrmonatiger Verspätung in unsere Hände. Die Autoren öffnen den O-Ring des Lactons von *Miescher* und *Fischer* ebenfalls mit *Grignard*-Reagens. Durch Oxydation des Diphenyltriol-monoacetat-dibromides mit Chromsäure erhielten sie in geringer Ausbeute (unter 1%) *t*-Dehydro-androsteron-acetat. Daraus leiten sie ab, dass das ursprüngliche Lacton ein *Nor*-cholensäure-Derivat darstelle, dessen Lactonring nach C₁₇ geschlossen sei (Formel IIIa). Die erste Annahme ist sicher falsch, wie sich u. a. aus der oben beschriebenen Überführung des Lactons in die bekannten Cholatrien-Derivate XXI und XXII ergibt. Aber auch der Ringschluss nach C₁₇ ist von den holländischen Autoren keineswegs bewiesen, da dasselbe Oxydationsprodukt auch auf Grund unserer Formel Ia bzw. IVa entstehen könnte, wobei vorangehende Abspaltung des 20-ständigen tertiären Hydroxyls mit dem Wasserstoffatom an C₁₇ anzunehmen wäre. Die von uns vorgeschlagene Lactonformel Ia erlaubt es dagegen, alle bekannten Reaktionen in befriedigender Weise zu beschreiben²⁾.

Während *Veer* und *Goldschmidt* eine Reduktion des Lactons mit Natrium und Alkohol nicht gelang, wurde eine solche vor längerer Zeit in unseren Laboratorien von *A. Wettstein* mittels Natrium und *n*-Propylalkohol³⁾ oder besser Natrium in Xylol und Äthanol⁴⁾ durchgeführt. Das entstandene primär-sekundär-tertiäre Triol liess sich als Triol-diacetat C₂₈H₄₄O₆ vom Smp. 172–173° charakterisieren.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Umsetzung des Lacton-acetates Ib mit Methyl-magnesiumjodid.

Δ^5 -3 β , 20, 24-Trioxy-24, 24-dimethyl-cholen (IVa).

10 g Lacton-acetat Ib [Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-oxy-cholensäure-lacton-(20)], gelöst in 150 cm³ Benzol, wurden in eine aus 7 g Magnesium, 50 g Methyljodid und 300 cm³ Äther hergestellte *Grignard*'sche Lösung auf dem siedenden Wasserbad schnell eingetroppt. Der

¹⁾ *W. L. C. Veer* und *St. Goldschmidt*, R. **66**, 75 (1947).

²⁾ Bei der immerhin noch möglichen Annahme eines 17-ständigen Hydroxyls müsste mit der Wasserabspaltung eine Verschiebung der Doppelbindung von 17, 20- in 20, 22-Stellung verbunden sein, wofür aber zur Zeit keine Anhaltspunkte vorliegen.

³⁾ *F. W. Semmler*, B. **39**, 2851 (1906).

⁴⁾ *L. Ruzicka* und *H. Jacobs*, R. **57**, 511 (1938).

⁵⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

Äther wurde dann abgedampft, wobei der beim Eintropfen entstandene, dicke Niederschlag in Lösung ging. Wir kochten noch über Nacht, kühlten mit Eiswasser ab und versetzten mit einer Lösung von 50 g Ammoniumchlorid in 150 cm³ Wasser. Das Umsetzungsprodukt fiel in fester Form aus. Wir nutschten es ab, trockneten es und krystallisierten es aus Essigester um. Die erhaltenen 7,6 g Δ^5 -3 β ,20,24-Trioxo-24,24-dimethyl-cholen vom Smp. 195–196° entsprechen einer Ausbeute von 72% der Theorie.

$C_{25}H_{42}O_3$	Ber. C	76,84	H	10,84	akt. H	0,75%
$C_{26}H_{44}O_3$	„ „	77,17	„	10,96	„ „	0,75%
	Gef. „	77,18	„	10,86	„ „	0,80%
$[\alpha]_D^{23} = -46^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,435 in Alkohol)						

Δ^5 -3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-dimethyl-cholen (IVb).

Wir erwärmten eine Lösung von 0,5 g des Triols IVa in 0,5 cm³ Acetanhydrid und 2,5 cm³ Pyridin 1 Stunde auf dem Wasserbad und dampften sie dann ein. Den Rückstand lösten wir in Chloroform, wuschen die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Natriumcarbonat-Lösung neutral und engten sie stark ein. Das so gewonnene Δ^5 -3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-dimethyl-cholen (IVb) schmolz, aus Essigester umkrystallisiert, bei 206–208°.

$C_{27}H_{44}O_4$	Ber. C	74,95	H	10,25%
$C_{28}H_{46}O_4$	„ „	75,29	„	10,38%
	Gef. „	75,01	„	10,50%
$[\alpha]_D^{23} = -58,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,615 in Chloroform)				

Hydrierung des Lacton-acetates Ib.

3 β -Acetoxy-20-oxy-allo-cholansäure-lacton-(20) (VII)
und 3 β -Acetoxy-20-oxy-cholansäure-lacton-(20) (VIII).

100 g Lacton-acetat Ib [Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-oxy-cholansäure-lacton-(20)] wurden in 3 Liter Eisessig in Gegenwart von 3 g Platinoxid hydriert. Nach 1 Stunde war bereits 1 Mol Wasserstoff aufgenommen und das Hydrierungsprodukt zum grössten Teil auskrystallisiert. Wir brachten es durch Erwärmen wieder in Lösung, filtrierten die Lösung vom Katalysator ab und dampften sie im Vakuum zur Trockene ein. Den Rückstand nahm man in 5 Liter Essigester auf, engte die Lösung auf 750 cm³ ein und kühlte sie ab. Es wurden so 84 g 3 β -Acetoxy-20-oxy-allo-cholansäure-lacton-(20) (VII) vom Smp. 245–248° erhalten. Bei weiterem Einengen der Mutterlaugen krystallisierten 5,15 g 3 β -Acetoxy-20-oxy-cholansäure-lacton-(20) (VIII), die, aus Alkohol umgelöst, bei 194–195° schmolzen.

$C_{25}H_{38}O_4$	Ber. C	74,59	H	9,52%
$C_{26}H_{40}O_4$	„ „	74,96	„	9,68%
VII	Gef. „	75,19	„	9,55%
VIII	„ „	74,92	„	9,69%
(VII): $[\alpha]_D = +25^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,726 in Chloroform)				
(VIII): $[\alpha]_D = +30^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,05 in Chloroform)				

Abbau des 3 β -Acetoxy-20-oxy-allo-cholansäure-lactons-(20) (VII).

3 β ,20,24-Trioxo-24,24-diphenyl-allo-cholan (IX).

15 g des hydrierten Acetoxy-lactons VII, in 350 cm³ Benzol gelöst, wurden auf dem siedenden Wasserbad in eine aus 5,16 g Magnesium (6 Atome) und 35 g Brombenzol in 150 cm³ Äther vorbereitete Phenyl-magnesiumbromidlösung eingetropft. Es bildete sich sofort ein voluminöser Niederschlag. Wir destillierten den Äther ab, wobei der Niederschlag sofort in Lösung ging, kochten die Lösung über Nacht und zersetzten sie unter Eiskühlung mit Eis und 2-n. Schwefelsäure. Das Umsetzungsprodukt wurde abgenutscht und,

nach Umlösen aus wässrigem Methanol, das 3 β ,20,24-Trioxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (IX) vom Smp. 185° in 44-proz. Ausbeute erhalten.

[C ₃₅ H ₄₈ O ₃	Ber. C	81,35	H	9,36%
C ₃₆ H ₅₀ O ₃	,,	,,	,,	9,50%
	Gef. ,,	81,21	,,	9,60%

$[\alpha]_D^{23} = +5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ (c = 1,004 in Chloroform)

3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (X).

1 g des Triols IX wurde in üblicher Weise durch Stehenlassen über Nacht mit 1,5 cm³ Acetanhydrid und 3 cm³ Pyridin acetyliert. Das sehr schwer lösliche 3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) krystallisierte bereits aus der Pyridin-Acetanhydrid-Lösung. Wir fällten es vollständig mit Eiswasser und lösten es aus Essigester um. Smp. 221–222°.

[C ₃₇ H ₅₀ O ₄	Ber. C	79,53	H	9,02%
C ₃₈ H ₅₂ O ₄	,,	,,	,,	9,15%
	Gef. ,,	79,52	,,	9,01%

$[\alpha]_D^{23} = 0 \pm 0,04^{\circ}$ (c = 1,062 in Chloroform)

Die Ausbeute an Acetat X war wesentlich besser, wenn man das Benzol und das bei der Darstellung der *Grignard*'schen Lösung entstandene Diphenyl mit Wasserdampf abdestillierte, das Rohprodukt abnutschte, trocknete und acetylierte. Nach Umlösen aus Essigester erhielten wir dann das Acetat X in 70-proz. Ausbeute.

3 β -Acetoxy-20,24-oxydo-24,24-diphenyl-allo-cholan (XII).

a) Über Δ^{23} -3 β -Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (XIII).

5 g X wurden über Nacht mit 50 cm³ Eisessig gekocht. Die Lösung zeigte dann mit Tetranitromethan eine stark braune Färbung. Wir kühlten sie ab, setzten noch 50 cm³ Eisessig zu und tropften bei 10–12° innerhalb 60 Minuten eine Lösung von 2,3 g Chromtrioxyd in 2,5 cm³ Wasser und 20 cm³ Eisessig ein. Es wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur und eine weitere bei 45° gerührt. Das Umsetzungsprodukt fällte man mit Wasser aus, nutschte es ab, trocknete es und löste es in Äther auf. Die Lösung engten wir auf ca. 30 cm³ ein und versetzten sie mit 50 cm³ Methanol. Nach kurzer Zeit krystallisierte das 3 β -Acetoxy-20,24-oxydo-24,24-diphenyl-allo-cholan (XII) aus. Es wurde aus Alkohol bis zum konstanten Smp. von 151° umkrystallisiert. Ausbeute 3,3 g.

[C ₃₇ H ₄₈ O ₃	Ber. C	82,12	H	8,45	akt. H	0%
C ₃₈ H ₅₀ O ₃	,,	,,	,,	9,08	,,	,,
	Gef. ,,	81,94	,,	8,90	,,	,,

$[\alpha]_D^{26} = +10^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ (c = 0,676 in Alkohol)

b) Direkt aus 3 β -Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-allo-cholan (X).

Wir lösten 7,3 g X in 200 cm³ Eisessig und 75 cm³ Äthylenchlorid und liessen zu dieser Lösung eine solche von 3,35 g Chromtrioxyd (entsprechend 4 Atomen Sauerstoff) in 3,5 cm³ Wasser und 35 cm³ Eisessig bei Raumtemperatur innerhalb einer Stunde zutropfen. Dann rührte man 2 Stunden bei der gleichen Temperatur und noch weitere 2 Stunden bei 60°. Die überschüssige Chromsäure wurde mit Methanol zersetzt und die Lösung im Vakuum zur Trockne eingengt. Den Rückstand versetzten wir mit Wasser, zogen mehrmals mit Äther aus, wuschen die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung, trockneten sie über Natriumsulfat und dampften sie ein. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkrystallisiert und so das 3 β -Acetoxy-20,24-oxydo-24,24-diphenyl-allo-cholan (XII) erhalten, das sich in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit der unter a) beschriebenen Verbindung erwies. Ausbeute: 4,5 g.

3β -Oxy-20, 24-oxydo-24, 24-diphenyl-allo-cholan (XI).

Wir lösten 1 g des Acetats XII in 25 cm³ Alkohol und versetzten durch Kochen mit einer Lösung von 0,5 g Ätzkali in 5 cm³ Wasser. Aus Alkohol kristallisierte das 3β -Oxy-20, 24-oxydo-24, 24-diphenyl-allo-cholan (XI) mit dem Smp. 110° aus.

$C_{35}H_{46}O_2$	Ber. C	84,29	H	9,30%
$C_{36}H_{48}O_2$	„ „	84,32	„	9,44%
	Gef. „	84,14	„	9,44%
$[\alpha]_D^{25} = +16^0 \pm 0,5^0$ (c = 0,947 in Alkohol)				

Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (XV).

4 g des Triol-monoacetats X wurden 8 Stunden mit 4 g Oxalsäure in 40 cm³ Eisessig gekocht. Die Lösung wurde dann in Wasser gegossen, das ausgefällte Umsetzungsprodukt abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in wenig Propylalkohol aufgenommen. Diese Lösung gossen wir in 50 cm³ Methanol und liessen über Nacht im Kühlschrank stehen. Das $\Delta^{20,23}$ -3 β -Acetoxy-24, 24-diphenyl-allo-choladien (XIV) schied sich als amorphe, pulverförmige Substanz aus, die bei 90° erweichte und gegen 120° flüssig wurde. Die erhaltenen 2,5 g wurden in 50 cm³ Äthylenchlorid und 50 cm³ Eisessig gelöst und unter Eiswasserkühlung innerhalb 1 Stunde mit 2 g Chromtrioxyd in 2 cm³ Wasser und 20 cm³ Eisessig versetzt. Wir rührten noch 1 Stunde bei 0° und 2 Stunden bei 10–15°, kühlten wieder auf 0° ab, zersetzten die überschüssige Chromsäure mit Hydrogensulfid-Lösung, dampften im Vakuum ein und nahmen den Rückstand in Äther und Wasser auf. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft, der ölige Rückstand mit einer methanolischen Semicarbazidlösung versetzt. Wir kochten 2 Stunden, wobei bald Krystalle ausfielen. Es wurden so 1,4 g 3 β -Acetoxy-allo-pregnanon-(20)-semicarbazon erhalten. Nach Umlösen aus Chloroform-Methanol schmolz das Semicarbazon bei 270–271°.

$C_{24}H_{39}O_3N_3$	Ber. C	69,03	H	9,41	N	10,06%
	Gef. „	69,24	„	9,66	„	10,22%

0,3 g des Semicarbazons wurde in 10 cm³ Alkohol mit 1 cm³ konz. Salzsäure auf dem Wasserbad gekocht. Es ging schnell in Lösung. Nach 2 Stunden wurde tropfenweise mit Wasser versetzt, wobei das Hydrolysenprodukt auskristallisierte. Es wurde 2-mal aus wässrigem Methanol umgelöst und im Hochvakuum (0,05 mm) bei 160° sublimiert. Das erhaltene Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (XV) schmolz bei 193°.

$C_{21}H_{34}O_2$	Ber. C	79,19	H	10,76%
	Gef. „	78,94	„	10,74%

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

0,2 g Allo-pregnanol-(3 β)-on-(20) (XV) wurde in 3 cm³ Eisessig gelöst und mit der Lösung von 57 mg Chromtrioxyd in 5 Tropfen Wasser und 2 cm³ Eisessig bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Oxydationsprodukt wurde mit Wasser langsam gefällt und abgenutscht. Aus Methanol und Wasser umkristallisiert sowie im Hochvakuum (0,05 mm) bei 140° sublimiert, schmolz das Allo-pregnan-dion-(3, 20) bei 200–201°. Die Mischprobe mit authentischem Allo-pregnan-dion-(3, 20) vom Smp. 199–200° gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

$C_{21}H_{32}O_2$	Ber. C	79,70	H	10,19%
	Gef. „	79,60	„	10,23%
$[\alpha]_D^{21} = +106^0 \pm 4^0$ (c = 0,458 in Alkohol)				

$[\alpha]_D^{21}$ (Vergleichspräparat) = +107° ± 4° (c = 0,649 in Alkohol)

Abbau des Δ^5 -3 β -Acetoxy-20-oxy-cholensäure-lactons-(20) (Ib). Δ^5 -3 β , 20, 24-Trioxy-24, 24-diphenyl-cholen (XVII).

In eine siedende, aus 10,5 g Magnesium und 75 g Brombenzol in 400 cm³ Äther hergestellte Phenyl-magnesiumbromidlösung liessen wir 20 g des Lacton-acetats Ib, gelöst in 300 cm³ Benzol, rasch einfließen. Es bildete sich sofort ein voluminöser Niederschlag.

Wir destillierten den Äther ab, wobei der Niederschlag in Lösung ging, kochten über Nacht und versetzten unter Eiskühlung mit einer Lösung von 30 g Ammoniumchlorid in 250 cm³ Wasser. Das Benzol sowie das gebildete Diphenyl wurde mit Wasserdampf abdestilliert und das *Δ*⁵-3β,20,24-Trioxy-24,24-diphenyl-cholen abgenutscht. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol erhielten wir 17 g XVII vom Smp. 193—195°. Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 100° getrocknet.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 81,77 \quad \text{H } 9,15\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad, 81,49 \quad \quad, 9,14\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = -38^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1,008 \text{ in Chloroform}) \end{array}$$

*Δ*⁵-3β-Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-cholen (XVIII).

1 g des Triols XVII wurde mit 2,5 cm³ Acetanhydrid und 5 cm³ Pyridin 45 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Das sehr schwer lösliche XVIII schmolz bei 216—218°.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 79,96 \quad \text{H } 8,83\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad, 79,95 \quad \quad, 8,94\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = -35^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 0,734 \text{ in Chloroform}) \end{array}$$

Δ^{5,23}-3β-Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX).

a) Aus *Δ*⁵-3β,20,24-Trioxy-24,24-diphenyl-cholen (XVII).

Wir kochten 10,4 g des Triols XVII mit 100 cm³ Eisessig über Nacht, kühlten die Lösung ab, gossen sie in Wasser ein und nutschten das ausgefällte Reaktionsprodukt ab. Letzteres wurde reichlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert. Es wurden 6,8 g *Δ*^{5,23}-3β-Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX) vom Smp. 166—167° erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 63%. Reaktion mit Tetranitromethan: stark gelbe Färbung.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 82,56 \quad \text{H } 8,75\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad, 82,21 \quad \quad, 8,63\% \end{array}$$

b) Aus dem *Δ*⁵-3β-Acetoxy-20,24-dioxy-24,24-diphenyl-cholen (XVIII).

Dasselbe *Δ*^{5,23}-3β-Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX) wurde erhalten, als wir statt des Triols XVII sein Monoacetat XVIII über Nacht mit Eisessig kochten. Das so gewonnene XX stimmte in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit der oben beschriebenen Verbindung überein.

Δ^{5,23}-3β,20-Dioxy-24,24-diphenyl-choladien (XIX).

2 g XX wurden in 100 cm³ Methanol gelöst und auf dem siedenden Wasserbad durch Zusatz von 1 g Ätzkali in 3 cm³ Wasser verseift. Wir destillierten dann 25 cm³ Methanol ab, wobei das sehr schwer lösliche *Δ*^{5,23}-3β,20-Dioxy-24,24-diphenyl-choladien (XIX) bereits in der Wärme auskrystallisierte. Nach Umlösen aus Äthanol schmolz es bei 125 bis 127°. Ausbeute: 1,7 g.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 84,66 \quad \text{H } 9,08\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad, 84,72 \quad \quad, 9,37\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{23} = -37^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1,158 \text{ in Alkohol}) \end{array}$$

Δ^{5,20,23}-3β-Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII).

a) Aus *Δ*⁵-3β,20,24-Trioxy-24,24-diphenyl-cholen (XVII) mit Eisessig.

2 g XVII wurden 5 Tage in 20 cm³ Eisessig gekocht. Die Lösung, die mit Tetranitromethan eine dunkelbraune Färbung zeigte, wurde in Wasser gegossen, die ausgefällte Verbindung reichlich mit Wasser gewaschen, getrocknet, in 60 cm³ Hexan gelöst und an 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Durch Eluieren mit insgesamt 500 cm³ Hexan und 300 cm³ Benzol trennten wir in 2 Fraktionen auf. Die aus dem Benzol erhaltene (0,8 g) schmolz nach Umlösen aus Alkohol bei 167° und war identisch mit dem bereits

- durch kürzeres Kochen von XVII oder XVIII hergestellten $\Delta^{5,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX)}$.

Die mit Hexan eluierte Fraktion (0,99 g) wurde in 15 cm³ Isopropyläther gelöst und langsam mit 20 cm³ Methanol versetzt. Im Kühlschrank schieden sich Krystalle ab, die nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol bei 160–162° schmolzen. Sie gaben mit Tetranitromethan eine dunkelbraune Färbung und mit 90-proz. Trichloressigsäure zuerst eine hellrose Färbung, die nach einigen Minuten über violett langsam nach blau umschlug. Sie erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem nach b) ebenfalls aus XVII erhältlichen XXII.

- b) Aus $\Delta^{5,23}\text{-}3\beta,20,24\text{-Trioxy-24,24-diphenyl-cholen (XVII)}$ mit Oxalsäure und Eisessig.

3 g XVII wurden mit 3 g Oxalsäure in 30 cm³ Eisessig über Nacht gekocht. Die Lösung wurde in Wasser gegossen, das ausgefällte Produkt abgenutscht, getrocknet und in warmem Alkohol gelöst. Es schied sich zuerst eine amorphe, braune, harzige Substanz aus. Wir dekantierten die Lösung davon ab und kühlten sie stark. Nun fielen Krystalle aus, die nach weiterem Umlösen aus Alkohol bei 145° sinterten und bei 158° schmolzen. Auf Grund ihrer Farbreaktionen mit Tetranitromethan und Trichloressigsäure und ihrer Bildungsweise ist die Substanz als rohes $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII)}$ (siehe unten) zu bezeichnen. Zur gleichen Verbindung gelangten wir auch, indem wir statt XVII sein Monoacetat XVIII in ähnlicher Weise behandelten.

- c) Aus $\Delta^{5,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-20-oxy-24,24-diphenyl-choladien (XX)}$.

Wir erhielten XXII auch durch 12-stündiges Kochen von XX mit Oxalsäure in Eisessig unter den bei b) angeführten Bedingungen.

$\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXI)}$.

1,48 g rohes $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII)}$ aus XVII wurden in 40 cm³ Alkohol gelöst und mit 5 cm³ 2-n. Natronlauge gekocht. Die Lösung wurde von ausgefallten Verunreinigungen filtriert und stark abgekühlt. Nach einigem Stehen schieden sich Krystalle aus, die nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol bei 160–164° schmolzen. Sie erwiesen sich im Mischschmelzpunkt als identisch mit $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXI)}$ ¹⁾.

Beim Umkrystallisieren aus Hexan erhielten wir die ebenfalls schon beschriebene¹⁾, bei 136–139° schmelzende Form derselben Verbindung. Auch diese stimmte in der Mischung mit einem authentischen Präparat überein.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O} \text{ Ber. C } 87,75 \quad \text{H } 9,00\% \\ \text{Gef. } \text{ „ } 87,60 \quad \text{ „ } 8,77\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = 0^{\circ} \pm 0,04^{\circ} \text{ (c = 1,00 in Chloroform)} \end{array}$$

$\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII)}$ aus XXI.

350 mg $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Oxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXI)}$ wurden mit 0,5 cm³ Acetanhydrid in 2 cm³ Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Aus Propylalkohol umkrystallisiert schmolz das nun reine $\Delta^{5,20,23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24,24-diphenyl-cholatrien (XXII)}$ bei 166–170° und gab mit einem authentischen Präparat¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_2 \text{ Ber. C } 85,34 \quad \text{H } 8,67\% \\ \text{Gef. } \text{ „ } 85,55 \quad \text{ „ } 8,95\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{22} = 0^{\circ} \pm 0,04^{\circ} \text{ (c = 1,00 in Chloroform)} \end{array}$$

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⁾ Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, loc. cit.