

215. Über Steroide.

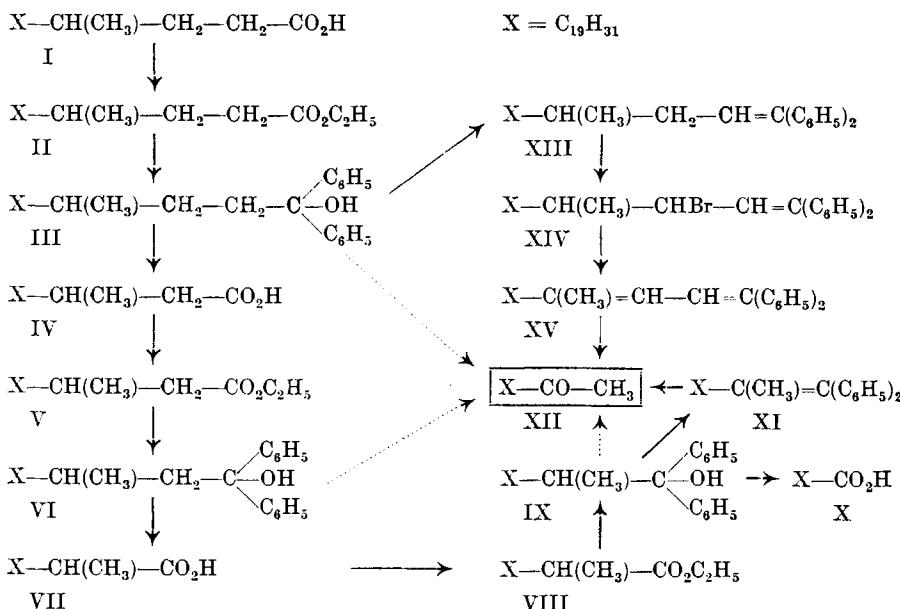
(39. Mitteilung<sup>1</sup>).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette  
zur Methylketonstufe

von Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher.

(27. X. 44.)

Bereits 1936 beschrieben *Wieland*, *Schlichting* und *Jakobi*<sup>2</sup>) in einer klassisch gewordenen Arbeit den stufenweisen Abbau der Cholansäure I über die Nor-cholan-säure IV, die Bisnor-cholan-säure VII zur Aetio-cholan-säure X und weiterhin zu einer Dicarbonsäure, der Aetio-bilian-säure. Dabei beschritten sie einen zuerst von *Barbier* und *Locquin*<sup>3</sup>) empfohlenen Weg, nach dem jeweils die Carboxylgruppe zuerst verestert, der Ester (z. B. II) mit Phenyl- oder Methyl-magnesium-bromid umgesetzt und das erhaltene tertiäre Carbinol (z. B. III) bzw. die durch Wasserabspaltung daraus gewonnene Äthylenverbindung (z. B. XIII) mit Chromsäure oxydiert wird.



<sup>1</sup>) 38. Mitteilung siehe *Helv.* **27**, 1803 (1944).

<sup>2</sup>) *H. Wieland, O. Schlichting und R. Jakobi*, *Z. physiol. Ch.* **161**, 80 (1926).

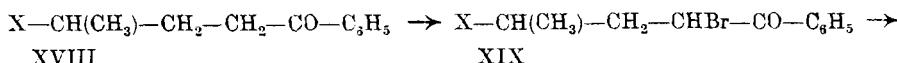
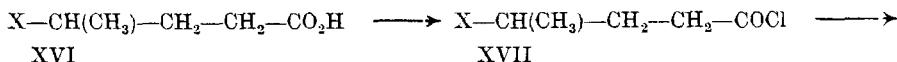
<sup>3</sup>) *Ph. Barbier und R. Locquin*, *C. r.* **156**, 1443 (1913).

Neben den Säuren erhielten *Wieland* und Mitarbeiter eine Reihe von Ketonen; insbesondere beschrieben sie die Bildung des Methylketons XII. Es entstand in geringer Menge als Nebenprodukt bei der Oxydation des tertiären Carbinols IX mit Chromsäure, aber auch der beiden Carbinole III und VI.

Methylketone erhält man auch in geringem Masse bei der direkten Oxydation der Sterine mit Chromsäure nach dem Verfahren von *Ruzicka*<sup>1)</sup> zur Gewinnung von Verbindungen der Androsteronreihe. Dieser Weg ist aber wenig ergiebig.

Da die Methylketone der Pregnanreihe wichtigen Hormonen, wie dem Progesteron und den Nebennierenrindenhormonen, zugrunde liegen, ist ihre Gewinnung aus Gallensäuren durch stufenweisen Abbau mehrfach unternommen worden. Die Bildung des Methylketons aus dem Carbinol IX wird naturgemäß verbessert, wenn vorerst Wasser abgespalten und die Äthylenverbindung XI mit Ozon oxydiert wird. Die Abtrennung von je 1 C-Atom der Seitenkette erfordert 3—4 Reaktionen und der Gesamtabbau von der Cholansäure zum Methylketon 10—12 Reaktionen. Dieses Vorgehen ist somit ausserordentlich umständlich und verlustreich.

Mehrfach wurden Anstrengungen unternommen, den Abbauweg zu verkürzen. Nach einem Vorschlag von *E. Bergmann*<sup>2)</sup> soll man durch Überführen von Lithocholsäure in die  $\alpha$ -bromierte Säure nach Abspaltung von HBr in 5 Reaktionen zur Bisnor-lithocholsäure gelangen. Da der weitere Abbau 4 Reaktionen erfordert, so beträgt die Gesamtzahl bis zur Methylketonstufe 9. Über dieses Verfahren ist nichts weiteres bekannt geworden. Nach unseren schon früher unabhängig ausgeführten Versuchen bewährt es sich aber in der Tat nicht. Kürzlich erschien eine Notiz von *Jacobsen*<sup>3)</sup>, wonach man ausgehend von der Cholsäure (XVI) über die Zwischenprodukte XVII—XXII zur Bisnor-cholsäure (XXIII) gelangen könne. Die Ausbeute bis zur Diketonstufe XXI betrage etwa 45 %. Die Oxydation zur Bisnorsäure scheint noch nicht durchgeführt. Jedenfalls sind auch hier schon 7 Reaktionen nur bis zu dieser Stufe und im ganzen 11 bis zum Methylketon erforderlich<sup>4)</sup>.

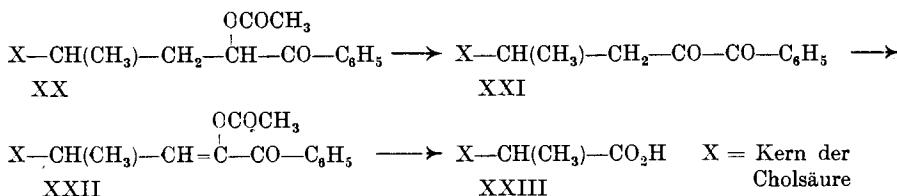


<sup>1)</sup> *L. Ruzicka* und *W. H. Fischer*, *Helv.* **20**, 1291 (1937).

<sup>2)</sup> *E. Bergmann*, E.P. 544 051 vom 19. 9. 40.

<sup>3)</sup> *R. Jacobsen*, *Am. Soc.* **66**, 682 (1944).

<sup>4)</sup> Selbstredend könnte in diesem wie im vorigen Fall von der Nor-säure ausgegangen werden; dies berührt aber unsere prinzipiellen Erörterungen nicht.



Die vorliegenden Abbauwege befriedigen somit noch keineswegs. Vorzuziehen wäre ein Verfahren, das auf einen Schlag die Abtrennung einer Dreikohlenstoffkette erlauben würde. Wäre es möglich, in der  $\alpha$ -Stellung zur Äthylenlücke der Verbindung **XIII** Halogen einzuführen, so erhielte man aus der so gewonnenen Verbindung **XIV** durch Halogenwasserstoffabspaltung das Dien **XV**. Seine Oxydation müsste direkt das gewünschte Methylketon **XII** neben Benzophenon und Oxalsäure ergeben. Ausgehend von der freien Cholansäure erfordert dies nur 6 Reaktionen. Wie *Ziegler* und Mitarbeiter<sup>1)</sup> kürzlich gezeigt haben, ist es prinzipiell möglich, mit Hilfe von Bromsuccinimid in  $\alpha$ -Stellung von analogen ungesättigten Systemen, z. B. in 1,1-Diphenyl-propylen-(1) und -n-butylen-(1) Brom einzuführen; auch die Umwandlung ins Dien liess sich in bestimmten Fällen realisieren.

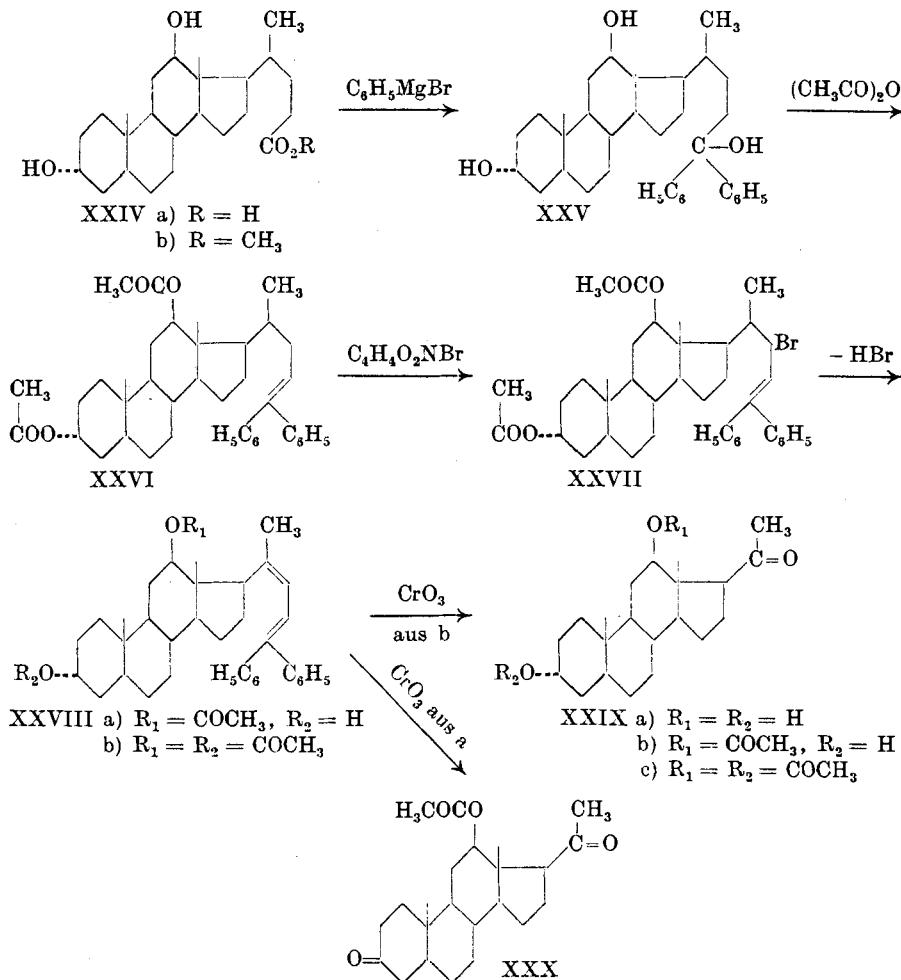
Da für synthetische Zwecke grössere Mengen an  $3\alpha,12\beta$ -Dioxy-pregn-20-on (**XXIX**) erforderlich waren, untersuchten wir zunächst den Abbau der Desoxy-cholsäure (**XXIVa**). Nach *Wieland* war er bereits 1938 durch *Hoehn* und *Mason*<sup>2)</sup> durchgeführt worden. Sie erhielten das Diacetat des Methylketons (**XXIXc**) in einer Ausbeute von 7,1% (bezogen auf den Methylester der Desoxy-cholsäure als Ausgangsmaterial) über etwa 17 Zwischenglieder.

Als Ausgangsstoff verwendeten wir das von ihnen über das Carbinol (**XXV**) hergestellte  $4^{23}\text{-}3\alpha,12\beta$ -Diacetoxy-24,24-diphenylcholen (**XXVI**). Schon der Publikation von *Ziegler* und Mitarbeiter ist zu entnehmen, dass die Einwirkung von Bromsuccinimid nicht überall glatt verläuft. In der Tat gelang es uns bisher nicht, die gewünschte Bromverbindung **XXVII** zu isolieren. Bromwasserstoff konnte zwar aus dem Rohprodukt gut mit Basen abgespalten werden, das erwartete Dien (**XXVIIIb**) liess sich aber zunächst trotz Entfernung von noch unverändertem Ausgangsmaterial mit Aceton nicht rein abtrennen. So oxydierten wir den Acetonrückstand direkt mit Chromsäure und unterwarfen das Oxydationsprodukt der partiellen Verseifung mit Kaliumcarbonat, wobei nach *Reichstein* und

<sup>1)</sup> *K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaß, W. Schumann und E. Winkelmann, A. 551, 80 (1942).*

<sup>2)</sup> *W. M. Hoehn und H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938); siehe auch J. Sawlewicz Roczniki Chem. 18, 755 (1938) und P. Hegner und T. Reichstein, Helv. 26, 715 (1943).* Nach den Angaben letzterer Autoren berechnet sich die Ausbeute an Methylketon sogar bloss zu 3,8%.

von Arx<sup>1)</sup> bloss die 3-Acetylgruppe abgespalten wird. Zur Reinigung wurde das Gemisch mit Girard-Reagens P behandelt und die er-



haltene Girard-Verbindung gespalten. Durch Umkrystallisieren der so erhaltenen Ketonfraktion aus Isopropyläther konnte das gesuchte  $3\alpha$ -Oxy- $12\beta$ -acetoxy-pregn-20-on (XXIXb) isoliert werden. Aus der Mutterlauge liess sich noch eine weitere Menge des Methylketons isolieren. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol krystallisierte es in farblosen Nadeln vom Smp. 212—214° und zeigte eine Drehung von  $[\alpha]_D^{21} = +148,5 \pm 4^\circ$ . Es erwies sich als identisch mit einem nach Reichstein und von Arx dargestellten Produkt<sup>2)</sup>. Die Ausbeute

<sup>1)</sup> T. Reichstein und E. von Arx, Helv. 23, 747 (1940).

<sup>2)</sup> Sie geben einen Schmelzpunkt von 208—210° an.

betrug 25 % berechnet auf umgesetzte Äthylenverbindung. Damit war das gesuchte Ziel in relativ einfacher Weise erreicht<sup>1)</sup>.

Da wir die Äthylenverbindung XXVI mit 74 % Ausbeute aus Desoxy-cholsäure-methylester (XXIVb) gewonnen hatten, beträgt die Gesamtausbeute an Methylketon-monoacetat bezogen auf dieses Ausgangsmaterial 18,5 %, also mehr als das Zweieinhalfache derjenigen von *Hoehn* und *Mason*, die als Endprodukt das Diacetat erhielten.

Durch Acetylierung des Methylketon-monoacetats (XXIXb) gewonnenes Diacetat (XXIXc), sowie durch Verseifung bereitetes freies Dioxy-methylketon (XXIXa) waren ebenfalls identisch mit von anderer Seite dargestellten Präparaten.

Die direkte Überführung der Äthylenverbindung XXVI ohne Isolierung der Zwischenprodukte in das Methylketon XXIX stellt einerseits eine Vereinfachung des Verfahrens dar, anderseits erschwert sie aber die Kontrolle des Reaktionsgangs. Es bedeutete daher einen Fortschritt, als es gelang, durch partielle Verseifung des rohen, nur vom Ausgangsmaterial befreiten Diens mit  $K_2CO_3$  in kochendem Methanol, es in Form seines Monoacetats XXVIIIa zu isolieren. Das  $\Delta^{20,23}$ -3  $\alpha$ -Oxy-12  $\beta$ -acetoxy-24,24-diphenyl-choladien ist in Methanol schwer löslich und krystallisiert schon während der Verseifung aus. Durch Umlösen aus Benzol erhält man es in feinsten Nadelchen vom Smp. 232—234°,  $[\alpha]_D^{21} = +197^\circ \pm 4^\circ$ . Durch Acetylieren wurde daraus das reine dimorphe Diacetat (XXVIIIb) in feinen Nadeln erhalten. Es schmolz bei 140—142° bzw. 184°,  $[\alpha]_D^{26} = +197^\circ \pm 4^\circ$ . In Methanol ist es ebenfalls relativ schwer löslich.

Der Einfluss einer neuen konjugierten Doppelbindung beim Dien tritt besonders deutlich beim Vergleich der Ultraviolettspektren<sup>2)</sup> der Verbindungen XXVI und XXVIIIb hervor. Bei leicht erhöhter Extinktion zeigt die Absorptionsbande beim Übergang vom Diphenyl-äthylen- zum Diphenyldienderivat eine starke Verschiebung um etwa 600 Å nach dem langwelligen Gebiet (siehe Fig. 1, Kurven A und B).

Im Unterschied zur Äthylenverbindung (XXVI) und zum Methylketon (XXIXb), die keine ausgesprochene Farbreaktion ergeben, färben sich die Acetate des Dien (XXVIIIa und b) nach *Liebermann-Burchard* von Rosa über Rot bis Bordeaux und mit Trichloressigsäure ohne oder mit Zusatz von wenig Eisessig Rosa bis Hellblau. Die Färbungen sind aber nicht sehr intensiv. Hingegen werden Lösungen der Acetate des Dien mit Tetranitromethan in Chloroform tiefbraun, während die Äthylenverbindung nur eine citronengelbe Farbe ergibt.

<sup>1)</sup> Das neue Verfahren wurde am 18. Aug. 1942 in der Schweiz zum Patent angemeldet.

<sup>2)</sup> Für ihre Ausführung sprechen wir Hrn. Prof. *Almasy* unseren besten Dank aus.

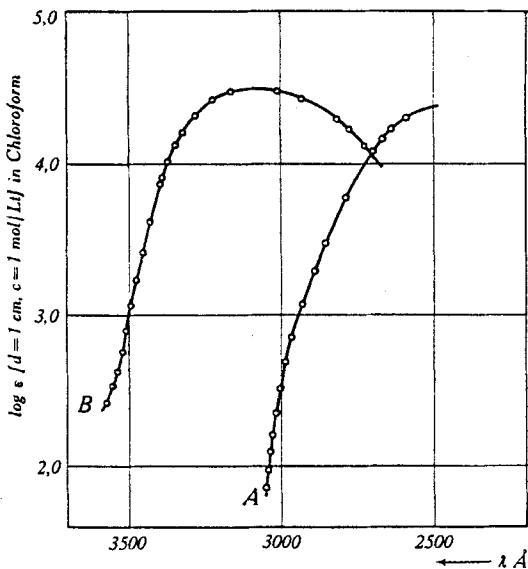


Fig. 1.

A:  $\Delta^{23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-24,24-diphenyl-cholen}$  (XXVI);  
B:  $\Delta^{20,23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien}$  (XXVIIIb).

In Bestätigung unserer ohne Isolierung des Dienls durchgeführten Versuche zeigte es sich, dass die Ausbeute an Dien massgeblich bestimmt wird durch die Zeitdauer der Einwirkung des Bromsuccinimids, das vorteilhaft entgegen der allgemeinen Vorschrift von *Ziegler* im Überschuss anzuwenden ist. Längeres Kochen der Reaktionslösung in Tetrachlorkohlenstoff erhöht die Ausbeute, lässt aber die Menge des regenerierbaren Ausgangsmaterials unverhältnismässig rasch absinken. Relativ am günstigsten erwies es sich, wenn die Reaktionsdauer beschränkt blieb. Bei längerem Kochen spaltet sich bereits Bromwasserstoff ab. Dadurch wird Brom in Freiheit gesetzt, das sich an vorhandene Doppelbindungen anlagert. Dies lässt sich auch schon bei kürzerem Kochen nicht ganz vermeiden. Wendet man nämlich zur HBr-Abspaltung milde Mittel, wie z. B. Acetanilid, an, so wird zwar die Hauptmenge Halogen entfernt, es bleiben aber stets noch bromhaltige Verbindungen zurück. Nachdem sich gezeigt hatte, dass das Dibromid der Verbindung XXVI durch kochendes Dimethylanilin quantitativ in die freie Äthylenverbindung übergeführt werden kann, empfiehlt sich dieses Mittel ganz besonders. Es kann aber selbstredend auch durch andere ersetzt werden. Die leichte Abspaltung von HBr aus der Monobromverbindung XXVII ergab sich auch daraus, dass schon beim Kochen des Rohproduktes in Methanol ein Methoxyderivat entstand, worauf wir später zurückkommen werden.

Das reine Dien-diacetat (XXVIIb) unterwarfen wir nun der Oxydation mit Chromsäure in Chloroform-Eisessig. Auch hier erfolgte die Abtrennung des Methylketons mit *Girard*-Reagens. Die Ketonfraktion ergab nach partiellem Verseifen das Monoacetat des Methylketons (XXIXb) in einer Ausbeute von 58,5 %. Oxydierte man in gleicher Weise das Dien-monoacetat (XXVIIa), so entstand das dimorphe 12-Acetoxy-pregnan-3,20-dion (XXX) vom Smp. 130—131° sowie 136°. Nach Schmelzpunkt und Mischprobe erwies es sich als identisch mit einem von *Hegner* und *Reichstein* aus 3 $\alpha$ -Oxy-12 $\beta$ -acetoxy-pregn-20-on gewonnenen Diketon<sup>1)</sup>.

Über ergänzende Versuche und die Übertragung des neuen Verfahrens auf andere Gallensäuren werden wir demnächst berichten. Abschliessend lässt sich sagen, dass der von uns durchgeführte Abbau einer Gallensäure zum Methylketon über die Dienverbindung, unter auf einmal erfolgender Ablösung von 3 C-Atomen der Valeriansäure-Seitenkette, gegenüber dem bisherigen Stand einen wesentlichen Fortschritt darstellt. Diese Methode dürfte sich auch in anderen ähnlich gelagerten Fällen als vorteilhaft erweisen.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### 1. Abbau von $\Delta^{23}$ -3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Diacetoxy-24,24-diphenyl-cholesterol (XXVI) zur Methylketonstufe, ohne Isolierung der Zwischenprodukte.

a) Umsetzung mit Bromsuccinimid. Zu einer siedenden Lösung von 100 g trockenem  $\Delta^{23}$ -3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Diacetoxy-24,24-diphenyl-cholesterol in 500 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff fügte man 40 g reines Bromsuccinimid und kochte 10 Minuten. Nun kühlte man durch Eintauchen des Kolbens in Eiswasser und nutzte das überschüssige Bromsuccinimid, sowie das gebildete Succinimid ab und wusch mit Tetrachlorkohlenstoff gut aus.

b) Abspaltung von Bromwasserstoff mit Dimethylanilin. Die erhaltene klare gelbe Lösung wurde mit 100 cm<sup>3</sup> Dimethylanilin versetzt und der Tetrachlorkohlenstoff abdestilliert. Die zurückbleibende Lösung erhitzte man 10 Minuten lang zum Sieden und kühlte wieder ab. Die Lösung wurde hierauf mit Äther verdünnt und das Dimethylanilin durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure und Wasser entfernt. Man trocknete mit Natriumsulfat und vertrieb den Äther. Rückstand: 100 g einer zum Teil krystallisierenden Substanz.

Zur Abtrennung des unverbrauchten Ausgangsmaterials wurde der Rückstand in 1 Liter Aceton gelöst und in der Wärme unter Rühren mit Wasser verdünnt. Bald krystallisierte das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial aus. Nach dem Abkühlen wurde es abgenutscht und mit 200 cm<sup>3</sup> kaltem 75-proz. Aceton gewaschen und getrocknet. Es wurden 68 g Ausgangssubstanz erhalten, die ohne weiteres für einen folgenden Ansatz Verwendung finden konnte. Die erhaltene Lösung engte man ein und zog mit Äther aus. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde auf dem Wasserbad mit Acetanhydrid in Pyridin nachacetyliert. Pyridin und Acetanhydrid dampfte man hierauf im Vakuum ab, löste in Äther, wusch die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte ein. Durch nochmalige Behandlung mit wässrigem Aceton konnten noch weitere 6 g Ausgangssubstanz gewonnen werden (total 74 g).

<sup>1)</sup> *P. Hegner* und *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 723 (1943).

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

Die Mutterlaugen konzentrierte man im Vakuum, extrahierte mit Äther, trocknete mit Natriumsulfat und vertrieb das Lösungsmittel. Das so erhaltene amorphe gelbe Pulver enthielt das rohe  $\Delta^{20,23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-24,24-diphenyl-choladien}$  (XXVIIIb) und wog 28 g.

c) Oxydation mit Chromsäure. Man löste das Pulver in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig. Unter Eiskühlung gab man hiezu langsam eine abgekühlte Lösung von 20 g Chromtrioxyd in 20 cm<sup>3</sup> Wasser und 100 cm<sup>3</sup> Eisessig, hielt eine Stunde bei 0° und hierauf 15 Stunden bei 20°. Den Chromsäure-Überschuss zersetze man durch Zusatz von 50 cm<sup>3</sup> Methanol, dampfte ein, nahm den Rückstand nach Zusatz von Wasser in Äther auf, wusch mit verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete und dampfte ein. Der 24,5 g wiegende ölige Rückstand enthielt das rohe  $3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-pregn-20-on}$  (XXIXc) neben Benzophenon und anderen Produkten.

d) Partielle Verseifung. Das erhaltene ölige Roh-Diacetat wurde in 500 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit einer Lösung von 6 g Kaliumcarbonat in 100 cm<sup>3</sup> Wasser und 250 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt und 15 Stunden stehen gelassen. Nach Zugabe von 100 cm<sup>3</sup> Wasser engte man das Methanol bei gelinder Temperatur im Vakuum ein, schüttelte mit Äther aus, wusch mit verdünnter Sodalösung und Wasser, trocknete und dampfte wieder ein.

e) Trennung mit *Girard*-Reagens und Isolierung von  $3\alpha\text{-Oxy-12}\beta\text{-acetoxy-pregn-20-on}$  (XXIXb). Aus dem erhaltenen Öl trennte man mit Hilfe von 16 g *Girard*-Reagens P eine Ketonfraktion von 6,7 g ab und erhielt nach Umkristallisieren aus Isopropyläther 3,8 g des gesuchten Methylketons. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch weitere 340 mg isolieren (total 4,14 g = 25% berechnet auf umgesetztes Ausgangsprodukt). Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Monoacetats aus Methanol erhielten wir es in analysenreiner Form vom Smp. 212—214°.

3,838 mg Subst. gaben 10,30 mg CO<sub>2</sub> und 3,31 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 73,38 H 9,63%  
Gef. „ 73,23 „ 9,65%

$[\alpha]_D^{21} = +148,5^\circ \pm 4^\circ$  (c = 1,035 in Aceton)

Die Mischprobe mit einem nach dem früheren stufenweisen Abbau erhaltenen Methylketon-monoacetat gab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

f) Acetylierung und Verseifung des Methylketon-monoacetats XXIXb. Die Acetylierung des Methylketon-monoacetats mit Acetanhydrid in Pyridin führte zum Diacetat (XXIXc) vom Smp. 116—118°. Ein von *T. Reichstein* freundlichst überlassenes Präparat schmolz genau gleich<sup>1)</sup>, während *Hoehn* und *Mason* (l. c.) einen Schmelzpunkt von 121—122,5° angeben. Durch völlige Verseifung des Monoacetats mit äthanolischer Kalilauge gewannen wir auch das freie Dioxymethylketon (XXIXa) vom Smp. 167—170° (*Hoehn* und *Mason* 165—166°; *Reichstein* und *Arx* 166—168°).

g) Entbromierung des Dibromids von  $\Delta^{23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-24,24-diphenyl-cholen}$ . Eine Chloroformlösung von 1 g der Äthylenverbindung XXVI wurde mit einem kleinen Überschuss von Brom versetzt. Die Entfärbung trat sofort ein. Den nach Vertreibung des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand des Dibromids kochte man mit Dimethylanilin 10 Minuten lang, nahm in Äther auf, zog mit Salzsäure die Base aus und wusch mit Wasser nach. Durch Umkristallisieren des Ätherrückstandes aus Äther-Methanol gewannen wir die Äthylenverbindung XXVI vom Smp. 163—165° mit guter Ausbeute wieder zurück.

## 2. Isolierung des Diens und seiner Derivate.

a)  $\Delta^{20,23}\text{-}3\alpha\text{-Oxy-12}\beta\text{-acetoxy-24,24-diphenyl-choladien}$  (XXVIIIa).

22,8 g einer aus 100 g Cholen-Verbindung (XXVI) nach Abtrennung von Ausgangsmaterial erhaltenen rohen Dienfraktion nahm man in 400 cm<sup>3</sup> Methanol auf und kochte nach Zugabe einer Lösung von 5,3 g Kaliumcarbonat in 20 cm<sup>3</sup> Wasser während 3 Stunden

<sup>1)</sup> Die Mischprobe ergab keine Schmelzpunktserniedrigung.

am Rückfluss. Innert 10—20 Minuten trat allmählich Lösung ein und nach 20—30 Minuten begann das Verseifungsprodukt langsam in fein krystalliner Form auszufallen. Es wurde abgenutscht, mit wenig Äther gewaschen und getrocknet. Man erhielt 8,1 g Dien-monoacetat, das zwischen 220—223° schmolz. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Benzol gewannen wir es in feinsten Nadelchen vom Smp. 232—234°. Die Ausbeute betrug 37,8% berechnet auf 23,2 g umgesetzte Cholen-Verbindung.

3,688 mg Subst. gaben 14,16 mg  $\text{CO}_2$  und 3,73 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_3$  Ber. C 82,56 H 8,75%

Gef. „ 82,43 „ 8,90%

$[\alpha]_D^{21} = +197^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,926 in Chloroform)

b)  $\Delta^{20,23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-}24,24\text{-diphenyl-choladien}$  (XXVIIIb).

20 g Dien-monoacetat wurden zusammen mit 100 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid und 200 cm<sup>3</sup> Pyridin während 60 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum löste man den Rückstand in Chloroform und wusch den Extrakt nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser. Die Chloroformlösung wurde getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (21,9 g) löste man in 500 cm<sup>3</sup> Aceton und filtrierte nach Zusatz von etwas Norit. Aus dem Filtrat kristallisierte das Diacetat nach Zusatz von 200 cm<sup>3</sup> Methanol in feinen verfilzten Nadeln aus (20 g). Offenbar besteht Dimorphie; denn es schmolz bei 140—142°, erstarrte wieder in Form langer Nadeln und schmolz endgültig bei 184°.

Das reine Diacetat ist selbst in kochendem Methanol nur zu etwa 1% löslich.

4,189 mg Subst. gaben 12,42 mg  $\text{CO}_2$  und 3,18 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_4$  Ber. C 80,76 H 8,47%

Gef. „ 80,74 „ 8,48%

$[\alpha]_D^{28} = +197 \pm 4^\circ$  (c = 1,08 in Chloroform)

Die Drehung der Ausgangssubstanz, des  $\Delta^{23}\text{-}3\alpha,12\beta\text{-Diacetoxy-}24,24\text{-diphenyl-cholens}$  XXVI, betrug dagegen:  $[\alpha]_D^{21} = +96^\circ \pm 4^\circ$  (c = 1,00 in Chloroform).

3. Oxydation der reinen Dien-acetate (XXVIII) mit Chromsäure zu Methylketonen (XXIX).

a)  $3\alpha\text{-Oxy-}12\beta\text{-acetoxy-pregn-20-on}$  (XXIXb).

5,9 g Dien-diacetat löste man in 10 cm<sup>3</sup> Chloroform und 60 cm<sup>3</sup> Eisessig und liess innerhalb 60 Minuten bei 15—20° eine Lösung von 4 g Chromtrioxyd in 3 cm<sup>3</sup> Wasser und 17 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig langsam zutropfen. Nach weiteren 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen. Man gab etwas Hydrogentsulfit zu und schüttelte anschliessend mit Äther aus. Die neutral gewaschene Lösung lieferte nach dem Eindampfen 5,7 g eines rötlichen Harzes, das man zusammen mit 40 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol, 5 g Girard-Reagens P und 4 cm<sup>3</sup> Eisessig während 30 Minuten zum Sieden erhitzte. Die klare Reaktionslösung wurde nun gekühlt und nach Zugabe von 400 cm<sup>3</sup> gekühlter 0,15-n. Natronlauge sofort zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Nun säuerte man die wässrige Phase mit Schwefelsäure an und extrahierte nach einigem Stehen die freigesetzte Keton-Fraktion mit Äther. Die neutral gewaschene Lösung lieferte nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 4,0 g eines gelbbraunen Harzes.

Zur partiellen Verseifung wurde das Rohprodukt in 100 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 1,7 g Kaliumcarbonat in 20 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt und etwa 20 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann gab man 20 cm<sup>3</sup> Wasser zu und vertrieb weitgehend das Methanol, wobei das Methylketon krystallin ausfiel. Nun nahm man in Äther auf, wusch mit Wasser neutral, trocknete und dampfte auf ein kleines Volumen ein. Die ausgefallenen Krystalle wurden abgenutscht, mit etwas Äther von der gelbgefärbten Mutterlauge befreit und getrocknet. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das  $3\alpha\text{-Oxy-}12\beta\text{-acetoxy-pregn-20-on}$  zwischen 208—210°. Die Ausbeute betrug 2,2 g = 58,5% d. Th.

b.  $12\beta$ -Acetoxy-pregnan-3,20-dion (XXX).

5,5 g Dien-monoacetat löste man in 30 cm<sup>3</sup> Chloroform und 100 cm<sup>3</sup> Eisessig und liess innerhalb einer Stunde bei 15—20° eine Lösung von 5 g Chromtrioxyd in 4 cm<sup>3</sup> Wasser und 23 cm<sup>3</sup> Eisessig zutropfen. Nach 3 Stunden wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und nach Zugabe von etwas Hydrogensulfit mit Äther ausgeschüttelt. Die neutral gewaschene Lösung lieferte nach dem Eindampfen 5,0 g eines rötlichen Harzes, das man in üblicher Weise mit *Girard*-Reagens behandelte. Die auf diese Weise gewonnene Ketonfraktion krystallisierte nach Zusatz von etwas Isopropyläther in Form eines feinen Pulvers, das bei 126,5—127° schmolz. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton wurden feine, zu Drusen verwachsene lanzettförmige Nadelchen erhalten. Auch dieses Diketon erwies sich als dimorph: denn es schmolz zuerst bei 130—131°, erstarrte wieder zu breiten Prismen und schmolz endgültig bei 136°.

Die Mischprobe mit einem von *Hegner* und *Reichstein* in anderer Weise gewonnenen Präparat zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen wurden unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel.  
Pharmazeutische Abteilung.

---

216. Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren  
im tierischen Organismus.

4. Über den oxydativen Abbau der Aminosäuren im Gehirn  
von S. Edlbacher und O. Wiss.

(25. X. 44.)

In unserer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir über den Abbau verschiedener Aminosäuren durch Gehirnhackbrei berichtet. In Erweiterung der ursprünglichen Versuche von *Weil-Malherbe*<sup>2)</sup> konnte gezeigt werden, dass unter den gewählten Versuchsbedingungen zerkleinertes Gehirngewebe nicht nur *l*-Glutaminsäure, sondern auch *l*- und *d*-Alanin, *l*- und *d*-Valin, *l*- und *d*-Leucin, *l*- und *d*-Asparaginsäure oxydativ desaminiert. In Fortsetzung dieser Untersuchungen haben wir nun festgestellt, dass durch Gehirngewebe auch *l*- und *d*-Isoleucin, *l*- und *d*-Phenylalanin, *d*-Histidin, *l*-Arginin, *l*-Ornithin, *l*-Lysin und *l*-Tryptophan oxydativ desaminiert werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer letzten Mitteilung zeigte es sich auch hier, dass die unnatürlichen *d*-Formen der Aminosäuren viel intensiver desaminiert werden als ihre optischen Antipoden. Als Mass für den Abbau haben wir wieder die Ammoniakbestimmung nach der *Conway*'schen Diffusionsmethode verwendet. In manchen Fällen ist bei den Atmungsversuchen kein Sauerstoff-Mehrverbrauch

<sup>1)</sup> *Helv.* **27**, 1060 (1944).

<sup>2)</sup> *Biochem. J.* **30**, 665 (1936).