

le CO_2 formé dans un absorbeur pesé. On a obtenu 0,1809 gr. de CO_2 (calculé 0,179 gr.) et 2 gr. de produit de réaction neutre (calc. 1,985 gr.).

Ce dernier fut traité à l'hydrogénosulfite pour enlever une petite quantité de cétone aliphatique iodée. Il nous resta alors 1,92 gr. de produit neutre avec un IA. 8,3 et un IE. 288. Après saponification, on a pu isoler 0,85 gr. de cyclo-hexadécane presque pure, fondant à 55° . Elle donne facilement 1,05 gr. de semicarbazone, fondant à $180-182^\circ$.

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*,
(succ. de *Chuit, Naef & Cie*).

176. Über Steroide.

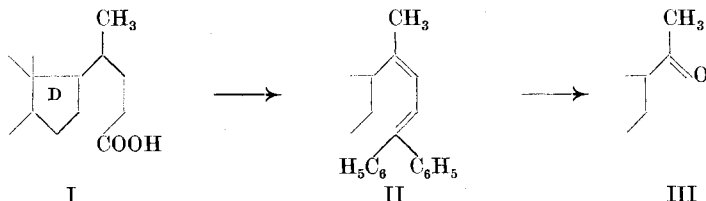
(69. Mitteilung¹).

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zur Methylketonstufe XI¹). Diphenyl-acrolein als Oxydationsprodukt der $\Delta^{20,23}$ -24, 24-Diphenyl-choladiene

von K. Miescher und J. Schmidlin.

(20. VI. 47.)

In vorangegangenen Mitteilungen²) wurde über einen vereinfachten Abbau von Cholansäuren (I) berichtet, wobei die als Zwischenprodukte gebildeten Diene vom Typus II mit Chromsäure zu Methylketonen III oxydiert wurden.

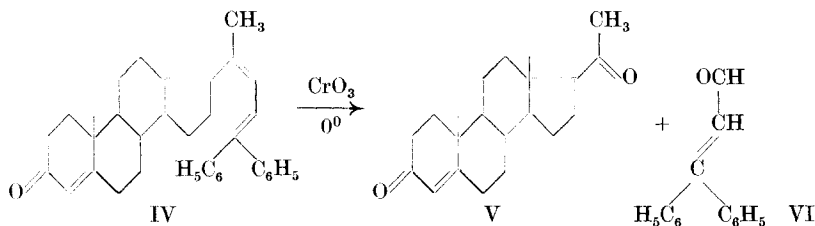


Es war zu erwarten, dass bei der Oxydation neben dem Methylketon Oxalsäure bzw. Kohlendioxyd und Benzophenon entstehen. Letzteres konnte in der Tat wiederholt nachgewiesen werden. Daneben traten aber noch andere neutrale Nebenprodukte auf, die bei der Isolierung der gewünschten Methylketone, namentlich auch bei derjenigen des Progesterons, störend wirkten. Dies veranlasste uns, den Oxydationsvorgang eingehender zu analysieren. Nachfolgend berichten wir insbesondere über unsere Ergebnisse beim Abbau des Seitenkettendiens IV zu Progesteron (V).

¹) 68. Mitteilung und X. siehe A. Wettstein und Ch. Meystre, *Helv.* **30**, 1262 (1947).

²) Ch. Meystre, A. Wettstein und K. Miescher, *Helv.* **30**, 1022 (1947) und frühere Arbeiten.

Das früher beschriebene Oxydationsgemisch¹⁾ behandelten wir zu diesem Zweck mit Semicarbazid. Dabei fiel das in Alkohol schwer lösliche Disemicarbazon des Progesterons (V) bei geeigneter Verdünnung allein aus. Bei starkem Einengen der Mutterlauge krystallisierte ein zweites Semicarbazon, das zu unserer Überraschung dasjenige des bekannten β, β -Diphenyl-acroleins (VI) darstellte²⁾. Durch schonende Hydrolyse setzten wir den Aldehyd in Freiheit. Er schmolz bei 40—41° und erwies sich mit einer nach *Kohler* und *Larsen*³⁾ synthetisch gewonnenen Probe als identisch.



Mengenmässig wurden pro Mol isoliertes Methylketon bis zu 0,7 Äquivalente an diesem tiefschmelzenden Aldehyd erhalten. Die oxydative Spaltung der Dien-Seitenkette erfolgt demnach im wesentlichen nach der in den Formeln IV—VI ausgedrückten Weise, indem Chromtrioxyd unter den angewandten milden Bedingungen (Temperatur 0° C) vorwiegend die 20, 22-Doppelbindung angreift, während die mit den beiden Phenylgruppen konjugierte 23, 24-Doppelbindung ungewöhnlich inert erscheint.

Zum selben Resultat gelangten wir auch bei der Nacharbeitung der früher beschriebenen Oxydation des kerngesättigten $\Delta^{20,23-3} \beta$ -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choladiens⁴⁾. Auch hier entstand als Nebenprodukt vorwiegend Diphenyl-acrolein. Der Chromsäureverbrauch entsprach, bei einer Ausbeute von 78% der Theorie an Methylketon, nur 2,65 Äquivalenten Sauerstoff. Damit ist das unterschiedliche Verhalten der Seitenketten-Doppelbindungen in einem weiteren Beispiel belegt.

Die Erkennung des Diphenyl-acroleins (VI) als mengenmässig vorherrschendes Oxydations-Nebenprodukt ist für die Abscheidung von Progesteron und ähnlichen durch Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zugänglichen Methylketonen von erheblicher praktischer Bedeutung, da sich die Ketone — nach Abtrennung des Aldehyds als krystallisierte Hydrogensulfit-Additionsverbindung⁵⁾ — leicht rein gewinnen lassen.

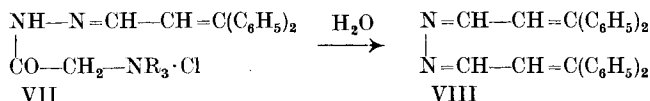
¹⁾ *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, Helv.* **29**, 633 (1946), Mitteilung V dieser Serie.

²⁾ Das wesentlich leichter lösliche Benzophenon-semicarbazon bleibt in der Mutterlauge.

³⁾ *E. P. Kohler und R. G. Larsen, Am. Soc.* **57**, 1451 (1935).

⁴⁾ Mitteilung V, l. c. ⁵⁾ *E. P. Kohler und R. G. Larsen, l. c.*

Schon früher war aufgefallen, dass bei der Isolierung der Methylketone aus den Oxydationsgemischen mit quaternär-basischsubstituierten Essigsäure-hydraziden¹⁾ und darauffolgender Hydrolyse eine schwer lösliche, stickstoffhaltige, gelbe Verbindung entsteht. Wie es sich nun herausgestellt hat, handelt es sich dabei um das Aldazin VIII²⁾ des β,β -Diphenyl-acroleins. Bei der Hydrolyse der Girard-Verbindung VII resultiert demnach nicht in gewohnter Weise die freie Carbonylfunktion, sondern das Aldazin dieses α,β -ungesättigten Aldehyds.



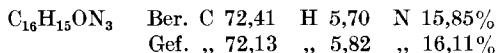
Experimenteller Teil³⁾.

Oxydation von 4^{4,20,23}-3-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien (IV) zu Progesteron (V) und β,β -Diphenyl-acrolein (VI).

a) Aufarbeitung mit Semicarbazid.

3,80 g eines nach früher veröffentlichten Angaben⁴⁾ aus 4^{4,20,23}-Keto-24,24-diphenyl-cholatrien mit Chromtrioxyd erhaltenen Oxydationsgemisches wurden in 16 cm³ Äthanol gelöst und mit einer alkoholischen Lösung von Semicarbazid-acetat (4,22 g Semicarbazid-hydrochlorid und 5,17 g Natriumacetat-trihydrat in 50 cm³ Äthanol) versetzt. Nach viertägigem Stehen bei Raumtemperatur saugte man das als mikrokristallines gelbes Pulver ausgefallene Progesteron-disemicarbazon ab.

Die gelbe Mutterlauge der Semicarbazid-Fällung ergab nach dem Einengen i. V. und mehrtägigem Stehen grössere Mengen weisser Krystalle, die nach dem Absaugen und Abpressen zur Reinigung mit 60 cm³ 80°-warinem Wasser digeriert wurden. Den getrockneten Rückstand lösten wir aus heissem Äthanol um und erhielten insgesamt 760 mg des β,β -Diphenyl-acrolein-semicarbazons in farblosen glänzenden Plättchen vom Smp. 208–210°.



Hydrolytische Spaltung von β,β -Diphenyl-acrolein-semicarbazon: 540 mg β,β -Diphenyl-acrolein-semicarbazon wurden mit 14 cm³ Schwefelsäure (d = 1,335) und 150 cm³ Äther 5 Tage bei Raumtemperatur geschüttelt, wobei die Substanz vollständig in Lösung ging. Die gelbe Ätherlösung wurde hierauf zusammen mit zwei weiteren Ätherauszügen nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, 0,2-n. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen ergaben nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen 485 mg gelben Sirup. Wurde in 2 cm³ Benzol aufgenommen, so kristallisierten nach Versetzen mit Petroläther noch 75 mg unverändertes Semicarbazon aus.

Die Mutterlauge wurde i. V. eingedampft und anschliessend mit 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität II–III) chromatographiert. Nach Elution mit Petroläther-Benzol (1:1) erhielten wir ein hellgelbes Öl, woraus auf Zusatz von Petroläther-Pentan und mehrstündiges Stehen bei –10° insgesamt 210 mg blassgelbe feine Prismen von β,β -Diphenyl-acrolein (VI) vom Smp. 40–41° auskristallisierten.

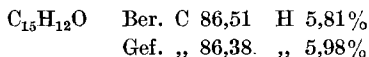
¹⁾ A. Girard und G. Sandulesco, *Helv.* **19**, 1095 (1936).

²⁾ G. Wittig und R. Kethur, *B.* **69**, 2086 (1936).

³⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁴⁾ Mitteilung V dieser Reihe, I. c.

Zur Analyse wurde nochmals in der beschriebenen Weise umgelöst und 8 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.



Der erhaltene Aldehyd war nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit synthetischem β, β -Diphenyl-acrolein, das wir zum Vergleich nach den Angaben von *Kohler* und *Larsen*¹⁾ herstellten.

b) Unter Abtrennung des β, β -Diphenyl-acroleins mit Natriumhydrogensulfid-Lösung.

4,90 g $\Delta^{4,20,23,3}$ -Keto-24,24-diphenyl-choleatrien (IV) vom Smp. 106—108° wurden in einer Mischung von 120 cm³ Äthylenchlorid, 120 cm³ reiner Essigsäure und 20 cm³ Wasser gelöst und innert 25 Minuten mit 4,00 g Chromtrioxyd in 60 cm³ Eisessig und 10 cm³ Wasser unter mechanischem Rühren bei -10° versetzt. Dann rührten wir noch weitere 6 Stunden bei 0—2°.

Nach vorsichtigem Zerstören des überschüssigen Oxydationsmittels mit 7 cm³ 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung bei -10° wurden die Lösungsmittel i. V. unter Wasserzusatz abdestilliert. Die in Äther aufgenommenen Oxydationsprodukte ergaben nach üblicher Aufarbeitung 4,26 g Neutralstoffe als zähes orangefarbenes Öl. Es wurde in 50 cm³ Äther-Benzol (1:1) aufgenommen und zur Befreiung von β, β -Diphenyl-acrolein 36 Stunden mit 20 cm³ 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung geschüttelt. Nach dem Absaugen und gründlichen Auswaschen der ausgefallenen Aldehydhydrogensulfid-Verbindung mit warmem Benzol und Äther wurde das Filtrat in eine organische und wässrige Phase getrennt, letztere noch dreimal mit wenig Äther-Benzol ausgezogen und die vereinigte Äther-Benzol-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 2,91 g und lieferte aus Isopropyläther direkt 1,48 g Progesteron in weissen Krystallen vom Smp. 123—126°. Aus den Mutterlaugen konnten durch Umsetzung mit Semicarbazid und nachfolgende Hydrolyse mittels 43-proz. Schwefelsäure in Gegenwart von Äther noch weitere 335 mg krystallisiertes Progesteron erhalten werden. Die Gesamtausbeute betrug somit 58% der Theorie.

Die Zerlegung der Aldehydhydrogensulfid-Verbindung mit 3-proz. Natriumcarbonat-Lösung ergab nach dem Aufnehmen des Aldehyds in Äther und üblicher Aufarbeitung 840 mg eines gelben zähflüssigen Öls, das nach Impfen mit β, β -Diphenyl-acrolein alsbald vollständig krystallisierte. Berechnet auf erhaltenes Methylketon wurden somit 0,7 Äquivalente Aldehyd (VI) isoliert.

Chromsäureverbrauch bei der Oxydation von $\Delta^{20,23,3}$ - β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choleadien zu β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on²⁾ und β, β -Diphenyl-acrolein (VI).

11,42 g $\Delta^{20,23,3}$ - β -Acetoxy-5-chlor-24,24-diphenyl-choleadien²⁾ wurden in einer Mischung von 240 cm³ Äthylenchlorid, 240 cm³ reiner Essigsäure und 48 cm³ Wasser gelöst und innert 45 Minuten 9,00 g Chromtrioxyd in 120 cm³ Eisessig und 24 cm³ Wasser unter mechanischem Rühren bei 0—3° zugetropft. Nach 3 Stunden wurde auf 18° erwärmt und noch weitere 2½ Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zur Bestimmung des verbrauchten Oxydationsmittels wurde hierauf ein aliquoter Teil bei 0—3° jodometrisch titriert: Es waren noch 5,47 g Chromtrioxyd vorhanden, was einem Verbrauch von 2,65 Atomen Sauerstoff entspricht.

Die Aufarbeitung erfolgte in der früher²⁾ angegebenen Weise. Aus Äther erhielten wir 6,18 g β -Acetoxy-5-chlor-pregnan-20-on vom Smp. 178—180°, entsprechend einer Ausbeute von 78% der Theorie. Aus der Mutterlauge ließ sich das mitentstandene β, β -Diphenyl-acrolein nach den oben, unter b), gemachten Angaben isolieren.

¹⁾ l. c.

²⁾ Mitteilung V dieser Serie, l. c.

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 Tetranitromethan 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 Koehen 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: $[\alpha]_D^{19} = -44^0$.