

Mischung (1:1) eluieren 90 mg Ausgangsmaterial. 400 cm³ Benzol-Äther-Mischung (1:1) eluieren 160 mg einer aus Methylenchlorid-Methanol in Nadeln krystallisierenden Substanz. Smp. 212—213°.

Zur Analyse wird das Produkt im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,713 mg Subst. gaben 11,413 mg CO₂ und 4,085 mg H₂O

C₃₀H₅₂O Ber. C 84,04 H 12,23%

Gef. „ 83,88 „ 12,31%

[α]_D = +38° (c = 1,450)

Es liegt das epi-Lupanol-4 (XII) vor.

Oxydation von epi-Lupanol-4 (XII) zu Lupanon-4 (X).

90 mg epi-Lupanol-4 werden in 3 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 180 mg Chromtrioxyd, gelöst in 5 cm³ 90-proz. Essigsäure, versetzt und 40 Stunden bei Zimmer-temperatur geschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 90 mg neutrales Produkt, das durch eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd (Aktivität I-II) chromatographiert wird. 50 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) eluieren 90 mg Substanz, die aus Methylen-chlorid-Methanol umkristallisiert werden. Prismatische Nadeln vom Smp. 186—187°.

Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 175° Blocktemperatur sublimiert.

3,696 mg Subst. gaben 11,448 mg CO₂ und 3,946 mg H₂O

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44 H 11,81%

Gef. „ 84,53 „ 11,95%

[α]_D = +37° (c = 0,914)

Es liegt nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung das Lupanon-4 (X) vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

234. Über Steroide.

72. Mitteilung¹⁾

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette XI²⁾.

Weitere Versuche zum Abbau der Seitenkette der

3β -Oxy-allo-cholansäure

von P. Wieland und K. Miescher.

(10. IX. 47.)

In einer früheren Arbeit³⁾ wurde die Gewinnung von Δ^{23} - 3β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (I) aus 3β -Oxy-allo-cholansäure und seine Überführung mit N-Brom-succinimid unter Belichtung in das unbeständige Allylbromid II und anschliessend in $\Delta^{20,23}$ - 3β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-choladien (III) beschrieben. Wir versuchten nun,

¹⁾ 71. Mitt. siehe G. Aner und K. Miescher, Helv. **30**, 1422 (1947).

²⁾ X. siehe A. Weltstein und Ch. Meystre, Helv. **30**, 1262 (1947).

³⁾ Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. **29**, 42 (1946).

aus I über II den Δ^{20} - 3β -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (IX)¹⁾ herzustellen und damit für diese Verbindung einen direkteren Zugangsweg zu eröffnen.

In erster Stufe war das nicht isolierbare Bromid II durch Oxydation mit Chromsäure in die 3β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure (VIIa) überzuführen. Bei dieser Oxydation entstand aber überraschenderweise neben VIIa stets eine, mit den Versuchsbedingungen wechselnde Menge einer halogenfreien Säure. Sie war, nach alkalischer Verseifung, in ihren Konstanten und der Analyse identisch mit 3β -Oxy-bisnor-allo-cholansäure (VIa)²⁾. Der Acetat-methylester (VIb)²⁾ gab darüber hinaus im Gemisch mit einem authentischen Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Die Bildung der 3β -Oxy-bisnor-allo-cholansäure (VIa) lässt sich über die nicht isolierten Zwischenprodukte IV oder V erklären. Bei Anwesenheit von viel Wasser während der Oxydation entsteht nach Verseifung der sauren Anteile fast ausschliesslich VIa, anscheinend über V. Wird jedoch die Oxydation in Acetanhydrid-Eisessig durchgeführt, so bilden sich trotzdem neben VIIa erhebliche Mengen des Acetates von VIa, was für IV als Zwischenprodukt spricht. Die Art der Entstehung von VIa ist also noch unklar.

Die besten Ausbeuten an 3β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure (VIIa) wurden erhalten, wenn die Oxydation bei Zimmertemperatur in Tetrachlorkohlenstoff-Eisessig-Lösung mit möglichst wenig Wasserzusatz statt hatte. Wir isolierten VIIa nach Umsetzung mit Diazomethan als bisher nicht beschriebenen 3β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure-methylester (VIIb).

Auf verschiedene Arten wurde nun versucht, Bromwasserstoff aus VIIb abzuspalten: Mit Chinolin ergaben sich keine definierten Produkte. Mit Dimethylanilin³⁾ oder Diäthylanilin trat Reduktion zum 3β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester (VIII)⁴⁾ ein. Die Herstellung von Δ^{20} - 3β -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (IX) gelang schliesslich durch kurzes Erhitzen von VIIb mit einem Gemisch von Kalium- und Natriumhydroxyd auf 200—210° im Vakuum. Die nach Wiederveresterung und Reacetylierung der sauren Reaktionsprodukte erhaltene Verbindung war identisch mit einem nach L. Ruzicka und Mitarbeitern⁵⁾ hergestellten Vergleichspräparat.

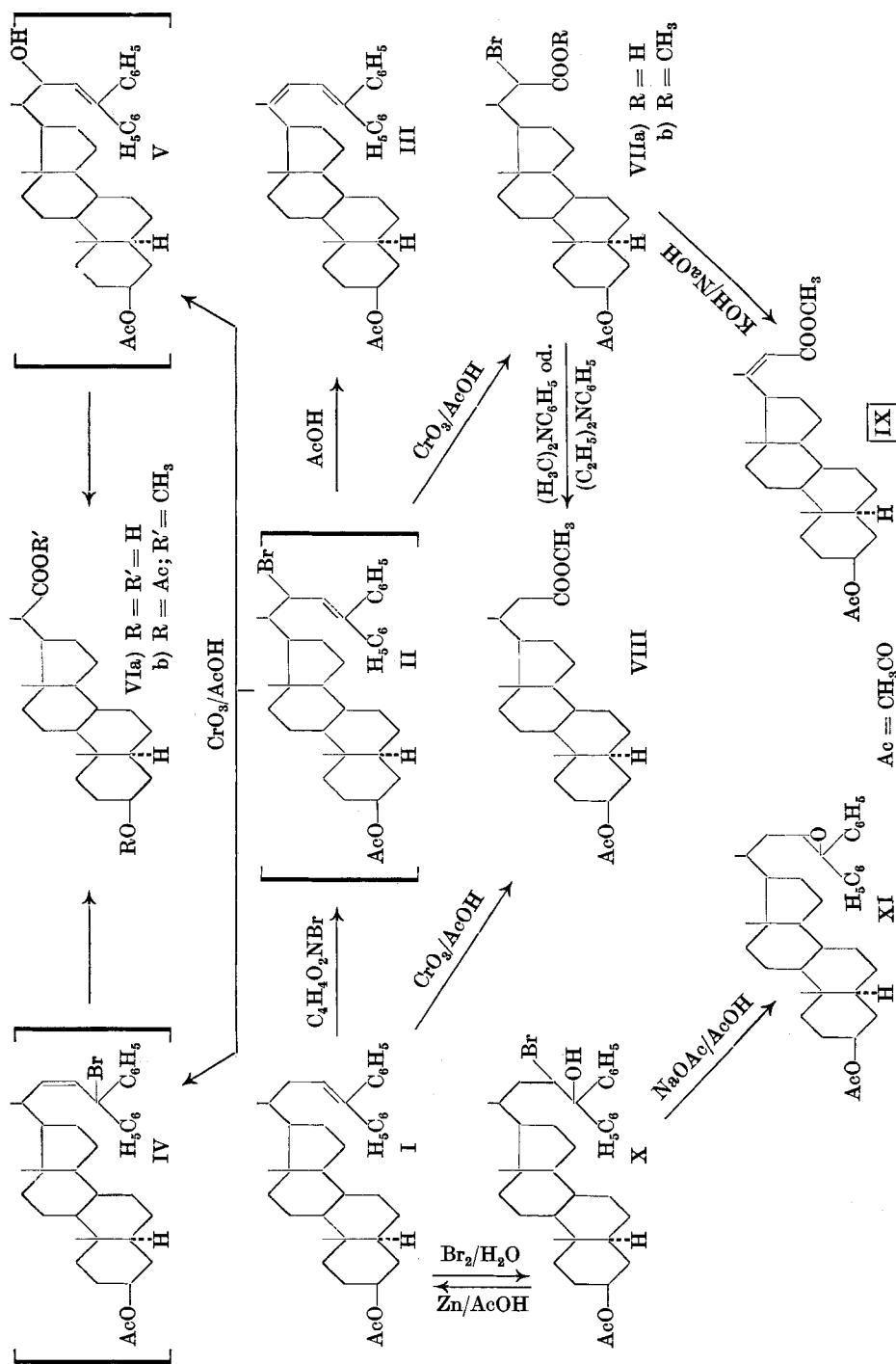
¹⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **25**, 433 (1942).

²⁾ E. Fernholz, A. **507**, 134 (1933).

³⁾ Nach dem E. P. 544051 (E. Bergmann) soll aus 23-Brom-lithocholsäure durch Kochen mit Pyridin oder Dimethylanilin die entsprechende α, β -ungesättigte Säure erhalten werden. Dieses Verfahren bewährte sich uns aber nicht (siehe Ch. Meystre, H. Frey, A. Weltstein und K. Miescher, Helv. **27**, 1816 (1944)).

⁴⁾ E. Fernholz und P. N. Chakravorty, B. **67**, 2025 (1934); E. Fernholz und W. L. Ruigh, Am. Soc. **63**, 1159 (1941); Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **26**, 1244, 1249 (1943).

⁵⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **25**, 433 (1942).



Bei der Bromierung von I mit N-Brom-succinimid und anschliessenden Oxydation mit Chromsäure entstand immer in geringer Menge ein schwerlösliches bromhaltiges, gegen Tetranitromethan gesättigtes Nebenprodukt. Durch die folgenden Reaktionen konnte es als $\Delta^{23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24-oxy-23-brom-24,24-diphenyl-allo-cholan}$ (X) identifiziert werden: Bei der Behandlung mit Zink in siedendem Eisessig wurde es in I zurückverwandelt, während mit Natriumacetat in Eisessig eine Brom-freie, ebenfalls gesättigte, Carbonylgruppen-freie und gegen Chromsäure resistente Verbindung, offensichtlich das Oxyd XI entstand. X liess sich in guter Ausbeute aus I durch Anlagerung von 1 Mol Brom in Chloroform und anschliessende Hydrolyse des erhaltenen Dibromids mit Eisessig-Wasser und einigen Tropfen Salzsäure gewinnen. Das auf diese Weise erhaltene Präparat war nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung identisch mit der als Nebenprodukt gewonnenen Verbindung. Letztere verdankt also ihre Entstehung der Tatsache, dass II teilweise Bromwasserstoff abspaltet, welcher aus Brom-succinimid Brom freisetzt¹⁾. Dieses lagert sich an die Doppelbindung von noch unumgesetztem I an, worauf das Dibromid bei der nachfolgenden Behandlung mit Chromsäure in Eisessig-Wasser zum Bromhydrin X hydrolysiert wird.

Nach dem oben Gesagten ist zu erwarten, dass das Bromhydrin X auch bei der Herstellung von III aus I auftritt. Dass es dabei bis jetzt nicht beobachtet wurde, ist wohl darauf zurückzuführen, dass sich X und III in ihrer Löslichkeit kaum von einander unterscheiden und III mengenmässig stark überwiegt.

Experimenteller Teil²⁾.

Oxydation von $\Delta^{23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-22-brom-24,24-diphenyl-allo-cholen}$ (II).

a) Oxydation in Eisessig mit wenig Wasser.

Zur Herstellung des Ausgangsstoffes II wurden 4 g $\Delta^{23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholen}$ (I) und 1,33 g N-Brom-succinimid mit 200 cm³ Tetrachlorkohlenstoff übergossen. Das Reaktionsgemisch erhitzten wir während 5 Minuten unter starker Belichtung zum Sieden, kühlten es darauf mit Eis-Kochsalz und nutschten das gebildete Succinimid ab. Das klare, gelb gefärbte Filtrat, enthaltend das $\Delta^{23}\text{-}3\beta\text{-Acetoxy-22-brom-24,24-diphenyl-allo-cholen}$ (II), wurde im Vakuum bei 15° auf 100 cm³ eingeengt.

Zur Oxydation wurde mit 200 cm³ reinem Eisessig versetzt und bei einer Temperatur von 20° unter Röhren und Wasserkühlung rasch eine Lösung von 4 g Chromtrioxyd in 2,5 cm³ Wasser und 100 cm³ Eisessig eingetropft, wobei die Temperatur auf 23° stieg. Durch Zusatz von weiteren 100 cm³ Eisessig konnte eine Ausscheidung von Chromsäure weitgehend verhindert werden. Darauf wurde die Reaktionslösung über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, am folgenden Tage auf 5° gekühlt und mit 15 cm³ einer gesättigten Natriumhydrogensulfat-Lösung versetzt. Wir verdünnten nun mit Wasser, schüttelten mit Äther aus und dampften die mit Wasser gewaschenen und getrockneten äthe-

¹⁾ Bei der Bromierung von I mit Brom-succinimid sind die Tetrachlorkohlenstoffdämpfe schwach gelb gefärbt und reagieren sauer, was auf die Anwesenheit von Brom und Bromwasserstoff schliessen lässt.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

rischen Lösungen bis zur beginnenden Krystallisation ein. Es wurden so 1,56 g eines farblosen Gemisches acetylierter Säuren erhalten. Aus der Mutterlauge wurde durch Aufnehmen in Äther und Ausschütteln mit Natriumcarbonat-Lösung der Rest der sauren Anteile, 170 mg, gewonnen. Aufarbeitung der Neutralteile siehe unten!

Die erhaltenen Säuren veresterten wir mit Diazomethan und chromatographierten die Methylester an Aluminiumoxyd (Aktivität II–III¹), neutral). In den ersten, mit Benzol-Petroläther 1:4 erhaltenen Eluaten war 3β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure-methylester (VIIb) angereichert. Er krystallisierte aus Essigester in farblosen Blättchen vom Smp. 182°. Die späteren Eluate bestanden zur Hauptsache aus 3β -Acetoxy-bisnor-allo-cholansäure-methylester (VIb)²) (Blättchen vom Smp. 128–129° aus Methanol oder Äthanol).

VIIb: $C_{26}H_{41}O_4Br$ Ber. C 62,77 H 8,31 Br 16,06%
Gef. „ 62,62 „ 8,18 „ 15,80%

$$[\alpha]_D^{24} = +4^\circ \pm 2^\circ (c = 1,141 \text{ in Chloroform})$$

VIb: $C_{25}H_{40}O_4$ Ber. C 74,21 H 9,97%
Gef. „ 73,98 „ 9,92%

$$[\alpha]_D^{24} = -7^\circ \pm 2^\circ (c = 1,022 \text{ in Chloroform})$$

Die von den sauren Anteilen durch Ausschütteln mit Natriumcarbonat-Lösung befreiten Äther-Chloroform-Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Beim Versetzen des ölichen Rückstandes mit Methanol schieden sich farblose Krystalle von 3β -Acetoxy-24-oxy-23-brom-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) aus. Sie wurden zur Analyse aus Aceton umgelöst. Smp. 217–218° (Zersetzung unter Braunfärbung und Blasenbildung).

$C_{38}H_{51}O_3Br$ Ber. C 71,79 H 8,09 Br 12,57%
Gef. „ 71,88 „ 8,04 „ 12,68%

$$[\alpha]_D^{24} = +97^\circ \pm 3^\circ (c = 0,951 \text{ in Chloroform})$$

b) Oxydation in wässrigem Eisessig.

4 g Δ^{23} - 3β -Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (I) wurden, wie oben beschrieben, mit 1,325 g N-Brom-succinimid bromiert. Die vom gebildeten Succinimid befreite Tetra-chlorkohlenstoff-Lösung von II dampften wir auf 120 cm³ ein.

Zur Oxydation wurde mit 100 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und dann langsam eine Lösung von 2 g Chromtrioxyd in 2 cm³ Wasser und 100 cm³ Eisessig zugegeben. Nach 40 Minuten zersetzen wir die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfit, verdünnten die Reaktionslösung mit Wasser und schüttelten sie mit einer Äther-Chloroform-Mischung aus. Die gründlich mit Wasser gewaschene organische Lösung wurde mehrmals mit 5-proz. Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, wobei sich ein schwer lösliches Natriumsalz abschied. Durch Ansäuern der Natriumcarbonat-Lösung, Ausschütteln mit Äther-Chloroform, Waschen der Äther-Chloroform-Lösung mit Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielten wir eine farblose, krystalline und halogenfreie Säure (Neutralteil siehe unten!). Sie wurde zur Verseifung während 1½ Stunden mit einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 50 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Die Verseifungslösung gossen wir in Wasser, versetzten sie mit Salzsäure und schüttelten mit Äther-Chloroform aus. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der organischen Lösung verblieb ein krystalliner Rückstand, welcher aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert wurde. Smp. 271–271,5°. Zur Analyse trockneten wir diese 3β -Oxy-bisnor-allo-cholan-säure (VIa)²⁾ 15 Stunden im Hochvakuum bei 100°.

$C_{22}H_{36}O_3$ Ber. C 75,81 H 10,41%
Gef. „ 75,82 „ 10,26%

¹⁾ H. Brockmann und H. Schodder, B. **74**, 73 (1941).

²⁾ E. Fernholz, A. **507**, 134 (1933).

Acetat: 3β -Oxy-bisnor-allo-cholansäure (VIa) wurde mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert und mit ätherischer Diazomethan-Lösung verestert. Der aus Methanol in farblosen Blättchen erhaltene 3β -Acetoxy-bisnor-allo-cholansäure-methylester (VIb)¹⁾ schmolz bei 126–127°.

$C_{25}H_{40}O_4$ Ber. C 74,21 H 9,97%
Gef. „ 74,27 „ 10,26%

$[\alpha]_D^{22} = -6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,021 in Chloroform)

Aus den neutralen Anteilen von der Oxydation liess sich, wie früher beschrieben, 3β -Acetoxy-24-oxy-23-brom-24, 24-diphenyl-allo-cholan (X) gewinnen, dessen Eigenschaften mit den bekannten übereinstimmten.

3β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester (VIII).

a) Aus 3β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure-methylester (VIIb): 180 mg VIIb wurden mit 10 cm³ frisch destilliertem Dimethylanilin 3 Stunden im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht. Darauf versetzten wir die schwach violett gefärbte Lösung mit Äther und schüttelten mit verdünnter Salzsäure und Wasser aus. Die getrocknete ätherische Lösung hinterliess beim Eindampfen einen farblosen Rückstand, welcher aus Essigester in feinen Nadeln krystallisierte. Zur Analyse wurde VIII bis zum konstanten Schmelzpunkt von 158–159° aus Essigester umgelöst und 18 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{26}H_{42}O_4$ Ber. C 74,60 H 10,11%
Gef. „ 74,27 „ 10,07%
 $[\alpha]_D^{23} = +9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,005 in Chloroform)

b) Aus $\Delta^{23}\text{-}3\beta$ -Acetoxy-24, 24-diphenyl-allo-cholen (I)²⁾: 500 mg reines I wurden in 5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff und 50 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 250 mg Chromtrioxyd in 0,5 cm³ Wasser und 25 cm³ Eisessig versetzt. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden in üblicher Weise die sauren Bestandteile abgetrennt. Das mit Diazomethan veresterte und aus Essigester umgelöste Produkt gab im Gemisch mit dem nach a) erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung. Smp. 155–156°. Zur Analyse wurde es 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{26}H_{42}O_4$ Ber. C 74,60 H 10,11%
Gef. „ 74,39 „ 9,95%
 $[\alpha]_D^{23} = +10^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,820 in Chloroform)

$\Delta^{20}\text{-}3\beta$ -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester (IX).

Durch 20-minütiges Erhitzen von 100 mg 3β -Acetoxy-22-brom-nor-allo-cholansäure-methylester (VIIb) mit 600 mg einer pulverisierten Mischung von gleichen Teilen Natriumhydroxyd und Kaliumhydroxyd bei Wasserstrahlvakuum auf 200–210° wurde Bromwasserstoff abgespalten. Darauf wurde rasch abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wässriger-alkalischen Lösung isolierten wir die sauren Bestandteile durch Ansäuern und Ausschütteln mit Äther und veresterten sie dann mit Diazomethan. Mit Acetanhydrid in Pyridin wurde reacetyliert und an 2,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. In den ersten Benzolfraktionen befand sich der $\Delta^{20}\text{-}3\beta$ -Acetoxy-

¹⁾ E. Fernholz, A. 507, 134 (1933).

²⁾ E. Fernholz und P. N. Chakravorty, B. 67, 2024 (1934), oxydierten rohes I, welches sie durch Dehydratisierung von 3β -Acetoxy-24-oxy-24, 24-diphenyl-allo-cholan mit Acetanhydrid erhalten hatten.

nor-allo-cholensäure-methylester (IX)¹⁾, den wir zur Analyse aus Aceton-Methanol umlösten. Er krystallisierte in farblosen Nadeln vom Smp. 164—165°.

C ₂₆ H ₄₀ O ₄	Ber. C 74,96	H 9,68%
	Gef. „ 74,89	„ 9,80%
$[\alpha]_D^{24} = +4^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,74 in Chloroform)		

3β-Acetoxy-24-oxy-23-brom-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) aus I.

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,08 g Δ^{23} -3β-Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholen (I) in 15 cm³ Chloroform und 20 cm³ 90-proz. Eisessig gaben wir 320 mg Brom in 3,3 cm³ Chloroform. Darauf wurden, unter Röhren und Kühlung mit Eis, 20 cm³ 90-proz. Essigsäure, welche 2 Tropfen konz. Salzsäure enthielten, zugegeben. Nach 20 Minuten entfernten wir das Eis und fügten weitere 5 cm³ Eisessig hinzu, um eine homogene Lösung zu erhalten. Bereits nach einer halben Stunde setzte Krystallisation ein. Nach weiteren 30 Minuten wurde filtriert und mit Eisessig nachgewaschen. Das farblose X schmolz bei 214—215° (Zers.).

Zur Analyse wurde aus Chloroform-Aceton umgelöst und 8 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

C ₃₈ H ₅₁ O ₃ Br	Ber. C 71,79	H 8,09	Br 12,57%
	Gef. „ 71,64	„ 8,02	„ 12,74%
$[\alpha]_D^{27} = +98^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,579 in Chloroform)			

Durch 2-stündiges Kochen einer Suspension von 1 g X in 100 cm³ Eisessig mit 6 g Zinkstaub wurde I zurückhalten. Es schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 170—171° und gab mit einem authentischen Präparat keine Schmelzpunktsterniedrigung.

Oxyd des Δ^{23} -3β-Acetoxy-24,24-diphenyl-allo-cholens (XI).

Eine Lösung von 320 mg 3β-Acetoxy-24-oxy-23-brom-24,24-diphenyl-allo-cholan (X) und 2 g wasserfreiem Natriumacetat in 50 cm³ Eisessig wurde 2 Stunden gekocht. Nach Verdünnen mit Äther und Wasser wurde die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Aceton-Methanol umkrystallisiert schmolz XI bei 163—164°.

C ₃₈ H ₅₀ O ₃	Ber. C 82,26	H 9,08%
	Gef. „ 82,31	„ 8,92%
$[\alpha]_D^{23} = -78^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,633 in Chloroform)		

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⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. **25**, 433 (1942).