

## 60. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

23. Mitteilung <sup>1)</sup>).Ester der 3,11-Diketo-cholansäure, 3 $\alpha$ -Oxy-11-keto-cholansäure  
und 3 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -Dioxy-cholansäure

von A. Lardon und T. Reichstein.

(12. II. 43.)

Vor kurzem wurde über ein Verfahren berichtet, mit dem es gelingt, ausgehend von  $\Delta^{11,12}$ -ungesättigten Steroiden zu solchen mit einer Ketogruppe in 11-Stellung zu gelangen<sup>1)</sup>. Wir beschreiben im Nachfolgenden die Herstellung von einigen Cholansäure-Abkömmlingen, die in 3- und 11-Stellung mit Sauerstoff substituiert sind und die nach dieser Methode gewonnen wurden, sowie die gleichzeitig entstehenden Nebenprodukte.

Als Ausgangsmaterial für die erste Versuchsreihe diente der 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (I)<sup>2)3)</sup>. Durch Behandlung mit unterbromiger Säure lieferte er ein Gemisch, das zur Hauptsache voraussichtlich die drei Stoffe (V), (II) und (VI) enthielt. Der letztgenannte, der nicht isoliert wurde und dessen Vorhandensein nur aus dem weiteren Reaktionsverlauf gefolgert wird, dürfte über die Zwischenstufe (IV) entstanden sein. Bei dem Versuch zur chromatographischen Trennung dieses Gemisches an Aluminiumoxyd wurde das kristallisierte Dibromid (II), sowie ein bromfreier, kristallisierter Stoff vom Smp. 122° erhalten, der die Bruttoformel C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> besitzt und wahrscheinlich den aus dem Bromhydrin (V) durch Bromwasserstoff-Abspaltung entstandenen 3-Keto-11 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -oxydo-cholansäuremethylester (III) darstellt, aber noch nicht weiter untersucht wurde. Als dritter Stoff wurde dabei noch ein amorphes, stark bromhaltiges Produkt gewonnen, das nach Oxydation mit Chromsäure und anschließender Entbromung mit Zinkstaub den ungesättigten Diketoester (X) lieferte, das also voraussichtlich das Dibromhydrin darstellt.

Für die präparative Bereitung des 3,11-Diketo-cholansäuremethylesters (IX) wurde das rohe Gemisch direkt mit Chromsäure oxydiert, wobei das Dibromid (II) im wesentlichen unverändert bleibt, die beiden Bromhydrine (V) und (VI) jedoch zu den Bromketoestern (VII) und (VIII) dehydriert werden. Durch anschließendes Erwärmen mit Zinkstaub lässt sich das Gemisch der Oxydationsprodukte leicht entbromen, worauf durch chromatographische Tren-

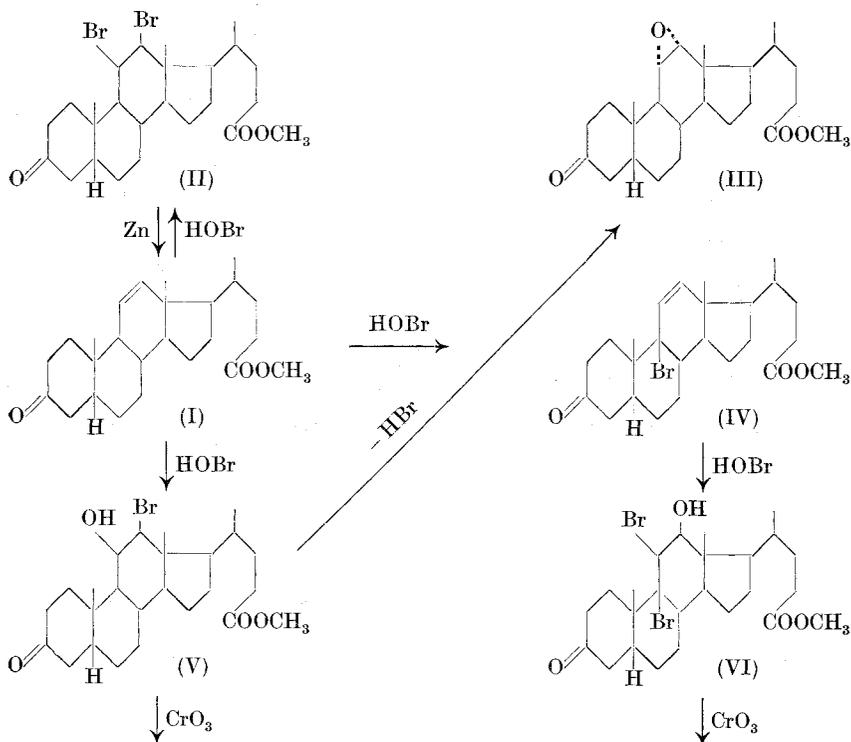
<sup>1)</sup> 22. Mitteilung vgl. H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943).

<sup>2)</sup> V. Burckhardt, T. Reichstein, Helv. **25**, 821 (1942).

<sup>3)</sup> A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein, Helv. **25**, 1444 (1942).

nung ausser dem aus (II) regenerierten Ausgangsmaterial (I) die beiden Diketo-ester (IX) und (X) resultierten.

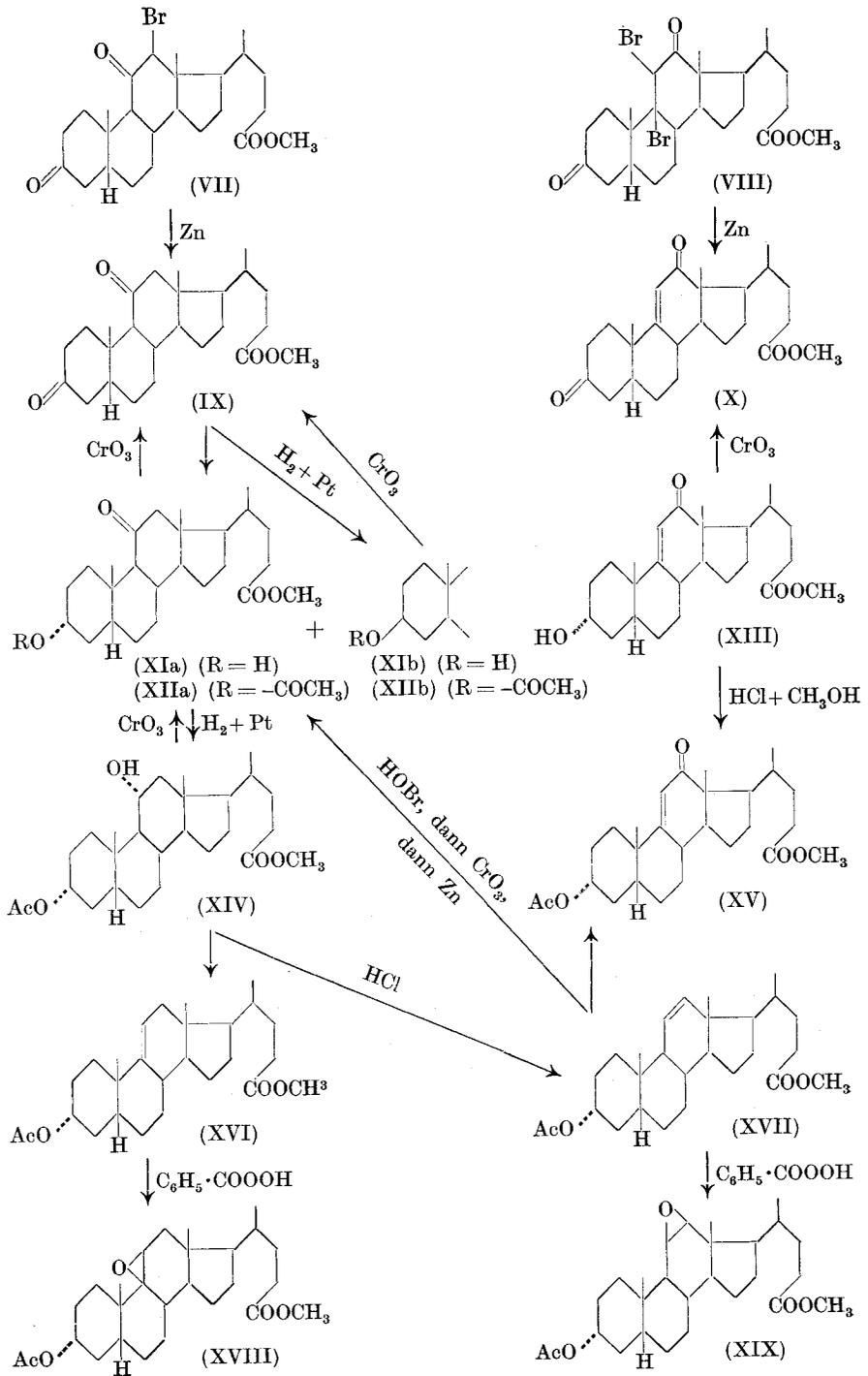
Die Konstitution des so erhaltenen 3,11-Diketo-cholansäure-methylesters (IX) folgt wiederum daraus, dass die Lage der Doppelbindung im Ausgangsmaterial (I) gesichert ist und dass der neue Stoff einen gesättigten Diketo-ester darstellt, der mit dem bekannten 3,12-Diketo-cholansäure-methylester nicht identisch ist. Nicht ganz leicht war die Konstitutionsaufklärung des zweiten Endprodukts (X)<sup>1)</sup>. Dieses schmolz bei 131<sup>o</sup>, also genau gleich wie der gesättigte 3,12-Diketo-cholansäure-methylester<sup>3)</sup> und gab mit diesem bei der Mischprobe keine Schmelzpunktniedrigung, sodass ursprünglich angenommen wurde, dass der gesättigte Diketo-ester vorliegt. Die Analyse gab allerdings Werte, die besser auf eine um zwei Wasserstoffatome ärmere Formel C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> stimmten, auch die spez. Drehung war merklich niedriger, und schliesslich konnte durch Bestimmung



<sup>1)</sup> Die Entstehung von 9,11-ungesättigten 12-Keto-Derivaten bei der beschriebenen Reaktionsfolge wurde erstmalig in diesem Fall sichergestellt. Die analoge Bildung<sup>2)</sup> des 12-Keto-cholen-(9)-säure-methylesters, die erst etwas später beobachtet wurde, hat dieses Ergebnis bestätigt.

<sup>2)</sup> H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943).

<sup>3)</sup> T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. **25**, 797 (1942).



des U.V.-Absorptionsspektrums eine eindeutige Klärung herbeigeführt werden. Der entstandene Stoff gab in alkoholischer Lösung eine sehr starke selektive Absorption mit einem Maximum bei  $238\text{ m}\mu$  und  $\log \epsilon = 3,92$ , woraus hervorgeht, dass es sich um weitgehend reinen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Keto-ester (X) handelt. Derselbe Stoff wurde durch Oxydation des bekannten  $3\alpha$ -Oxy-12-keto-cholen-(9)-säure-methylesters (XIII)<sup>1)</sup> mit Chromsäure bereitet.

Eine ganz analoge Versuchsserie wurde ausgehend von  $3\alpha$ -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XVII)<sup>2)3)</sup> durchgeführt. Nach Behandlung mit unterbromiger Säure, Oxydation mit Chromsäure und anschließender Entbromung mit Zinkstaub wurden über entsprechende, nicht mehr formulierte Zwischenprodukte durch chromatographische Trennung neben etwas unverändertem Ausgangsmaterial (XVII) die zwei Keto-ester (XIIa) und (XV) erhalten. Der letztere zeigte wiederum auffallende Ähnlichkeit mit dem gesättigten  $3\alpha$ -Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester<sup>4)</sup>, er schmolz praktisch gleich, gab bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung und zeigte eine sehr ähnliche spez. Drehung. Hingegen gab die Analyse wiederum Werte, die besser auf die um zwei Wasserstoffatome ärmere Formel  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5$  passten, und das U.V.-Absorptionsspektrum in Alkohol gab ein Maximum bei  $241\text{ m}\mu$  und  $\log \epsilon = 3,91$ , woraus hervorgeht, dass es sich um den ungesättigten Keto-ester (XV) handelt. Wie in einer folgenden Mitteilung gezeigt wird, gelingt es durch partielle Hydrierung, aus dem 3,11-Diketo-ester (IX) zu einem Gemisch von  $3\alpha$ -Oxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIa) und  $3\beta$ -Oxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIb) zu gelangen, die sich mit Digintonin trennen lassen. Durch Acetylierung von (XIa) wird (XIIa) erhalten, das sich mit dem aus (XVII) gewonnenen Material als identisch erwies.

Energische Hydrierung des Keto-esters (XIIa) lieferte den  $3\alpha$ -Acetoxy-11- $\alpha$ -oxy-cholansäure-methylester (XIV). Die Konfiguration dieses Stoffes in 11-Stellung ist allerdings nicht gesichert, sondern stützt sich auf analoge Versuche beim 11-Keto-cholansäure-methylester<sup>5)</sup>. Die 11-ständige Hydroxylgruppe in diesem Ester (XIV) ist wiederum sehr schwer acetylierbar, wird dagegen durch Erwärmen mit Salzsäure leicht abgespalten, wobei ein schwer trennbares Gemisch entsteht, das, wie von *E. Seebeck* durch Überführung in die Oxyde (XVIII) und (XIX) und deren Trennung festgestellt wurde<sup>6)</sup>,

1) *E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. 26, 536 (1943).*

2) *J. Press, T. Reichstein, Helv. 25, 878 (1942).*

3) *A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein, Helv. 25, 1444 (1942).*

4) *T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. 25, 797 (1942).*

5) *H. Reich, T. Reichstein, Helv. 26, 562 (1943).*

6) *E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. 26, 536 (1943).*

zur Hauptsache aus den Estern (XVI) und (XVII) besteht, wobei (XVI) vorwiegt.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel*, der *Haco-Gesellschaft* Gümligen und der *N. V. Organon*, Oss, für die Unterstützung dieser Arbeit, ferner Hrn. P.-D. Dr. *H. Mohler*, Zürich, für die Ausführung der U.V.-Absorptionsspektren.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert.

3,11-Diketo-cholansäure-methylester (IX) und 3,12-Diketo-cholen-(9)-säure-methylester (X) aus (I).

6 g 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (I) vom Smp. 120—122° wurden in 250 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, mit der Lösung von 4,2 g N-Bromacetamid (= 2 Mol) in 80 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die anfangs farblose Lösung färbte sich vorübergehend gelb und war am Schluss wieder fast farblos. Nach Zusatz von Wasser wurde das Aceton im Vakuum bei 30° Badtemperatur abgedampft und die Suspension mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen (zum Schluss im Vakuum) 7 g Rückstand als fast farbloses Harz. Dieses wurde in 60 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure beständigem Eisessig gelöst, innerhalb 10 Minuten mit der Lösung von 1,2 g Chromtrioxyd in 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 30 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen<sup>1)</sup>. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschene Ätherlösung wurde direkt mit 5 g wasserfreiem Natriumacetat, 5 g Zinkstaub und 15 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt, unter ständigem Umschwenken durch Destillation auf dem Wasserbad vom Äther befreit und der Rückstand unter fortwährendem Umschwenken noch 20 Minuten weiter erwärmt.

Hierauf wurde der Eisessig im Vakuum bei 40° Badtemperatur möglichst abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 5 g fast farblosen Rückstand als dickes Öl, das beim Stehen teilweise kristallisierte. Zur Trennung wurde nach der Durchlaufmethode über eine mit Petroläther bereitete Säule von 150 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographiert, wobei zum Nachwaschen je 250 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel verwendet wurden.

<sup>1)</sup> Eine Probe der Mischung soll beim Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure, Wasserstoffperoxyd und Äther eine deutliche Blaufärbung der Ätherschicht ergeben. Verläuft die Probe negativ, so sind zur Hauptmenge noch so oft kleine Mengen Chromsäure zuzugeben, bis nach mehrstündigem Stehen noch Chromationen nachweisbar sind.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Rückstand	
		Menge	Smp.
1	Benzol-Petroläther (1 : 4)	35 mg	Öl
2	„ „ (1 : 4)	8 mg	„
3	„ „ (1 : 4)	5 mg	„
4	„ „ (1 : 4)	18 mg	„
5	„ „ (1 : 4)	157 mg	120—122°
6	„ „ (7 : 3)	173 mg	120—122°
7	„ „ (7 : 3)	210 mg	120—122°
8	„ „ (7 : 3)	182 mg	120—122°
9	„ „ (7 : 3)	90 mg	120—122°
10	„ „ (7 : 3)	105 mg	118—121°
11	„ „ (1 : 1)	90 mg	99—111°
12	„ „ (1 : 1)	125 mg	98—108°
13	Benzol	418 mg	81—83°
14	„	482 mg	81—83°
15	„	215 mg	81—83°
16	„	80 mg	82—101°
17	„	141 mg	83—105°
18	Benzol-Äther (9 : 1)	132 mg	104—107°
19	„ „ (9 : 1)	188 mg	116—121°
20	„ „ (4 : 1)	123 mg	120—123°
21	Äther	95 mg	123—126°
22	„	213 mg	123—126°
23	„	230 mg	123—126°
24	„	355 mg	127—129°
25	„	134 mg	127—129°
26	„	40 mg	amorph
27	„	52 mg	„
28	Äther-Methanol (1 : 1)	—	„

Die Fraktionen 5—10 lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 780 mg Ausgangsmaterial (I) vom Smp. 120—122°. Aus den Fraktionen 13—15 wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 950 mg reiner 3,11-Diketo-cholansäure-methylester (IX) vom Smp. 81—83° erhalten. Die Fraktionen 21—25 gaben nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 450 mg 3,12-Diketo-cholen-(9)-säure-methylester (X) vom Smp. 129—131°.

Die Fraktionen 16—18 wurden mit den Mutterlaugen der Fraktionen 13—15 vereinigt und nochmals chromatographiert, worauf noch 155 mg reiner 3,11-Diketo-ester (IX) herauskrystallisiert werden konnten. Die Ausbeute an diesem Stoff war somit total 1,105 g = 17,7 % bzw. 20 %, wenn man das zurückgewonnene (I) berücksichtigt.

In einem zweiten Versuch wurde als Lösungsmittel bei der Umsetzung tert. Butylalkohol statt Aceton verwendet, wobei etwas

weniger (IX) und etwas mehr (X) erhalten wurde, das Resultat aber sonst sehr ähnlich war.

3,11-Diketo-cholansäure-methylester (IX). Eine Probe wurde zur Analyse nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und lieferte farblose Blättchen vom Smp. 82—84°, die im Hochvakuum bei 60° getrocknet wurden. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{17} = +61,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,239$  in Aceton).

12,392 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +0,765^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,750 mg Subst. gaben 10,24 mg CO<sub>2</sub> und 3,15 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub> (402,55) Ber. C 74,59 C 9,52%  
Gef. „ 74,51 „ 9,40%

Die Substanz gab, mit wenig Chloroform verflüssigt, auf Zusatz von Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Die alkoholische Lösung zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum bis herunter zu 220 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 2,5$  keine Messpunkte.

3,12-Diketo-cholen-(9)-säure-methylester (X). Das zur Analyse nochmals aus viel Äther durch Einengen umkrystallisierte und im Hochvakuum bei 80° getrocknete Material bildete farblose Nadeln, die bei 130—131° schmolzen. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{15} = +71,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,22$  in Aceton).

12,196 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +0,875^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,583 mg Subst. gaben 9,86 mg CO<sub>2</sub> und 2,90 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (400,54) Ber. C 74,96 C 9,06%  
Gef. „ 75,10 „ 9,06%

Die Mischprobe mit dem fast gleich schmelzenden gesättigten 3,12-Diketo-cholansäure-methylester, der allerdings eine um etwa 20° höhere spez. Drehung besitzt<sup>1)</sup>, gab keine Schmelzpunktserniedrigung; ebenso verhielt sich ein aus (XIII) mit Chromsäure gewonnenes Vergleichspräparat<sup>2)</sup>, mit dem natürlich das hier beschriebene Material ebenfalls keine Erniedrigung gab. In alkoholischer Lösung zeigte die Substanz starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 238 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 3,92$ . In wenig Chloroform gelöst wurde auf Zusatz von Tetranitromethan keine Gelbfärbung erhalten.

Chromatographische Trennung des Rohproduktes und Isolierung des 3-Keto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -oxydo-cholansäure-methylesters (III) (?<sup>3)</sup>).

0,5 g 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (I) wurden wie oben beschrieben mit 0,35 g N-Bromacetamid umgesetzt, wobei 0,625 g Reaktionsprodukt resultierten. Dieses wurde in 50 cm<sup>3</sup> Benzol-Petroläther (1:3) gelöst und nach der Durchlaufmethode über eine Säule

<sup>1)</sup> T. Reichstein, M. Sorokin, Helv. **25**, 797 (1942). Für ein reines Präparat wurde gefunden:  $[\alpha]_D^{18} = +89,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,026$  in Aceton).

<sup>2)</sup> E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. **26**, 536 (1943).

<sup>3)</sup> Dieser Versuch wurde von Hrn. Dr. P. Grandjean ausgeführt.

von 20 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Zum Nachwaschen dienten je 50 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand
1	Benzol-Petroläther (1 : 3)	Spuren
2	„ „ (3 : 7)	„
3	„ „ (2 : 3)	„
4	„ „ (1 : 1)	„
5	Benzol	Smp. 132—137°
6	Benzol-Äther (99 : 1)	Smp. 132—137°
7	„ „ (49 : 1)	Smp. 132—137°
8	„ „ (19 : 1)	Smp. 120—123°
9	„ „ (4 : 1)	Smp. 121—124°
10	„ „ (1 : 1)	Smp. 122—124°
11	Äther	Smp. 119—124°
12	„	Spuren Öl
13	„	„ „
14	Äther-Methanol (9 : 1)	83 mg Öl
15	„ „ (1 : 1)	Spuren
16	Methanol	„
17	„	„

Die Fraktionen 5—7 gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 120 mg 3-Keto-11,12-dibrom-cholansäure-methylester (II) vom Smp. 132—137°. Nochmaliges Umkrystallisieren lieferte farblose Nadeln vom Smp. 136—138°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurden.

6,476 mg Subst. gaben 4,380 mg AgBr  
 $C_{25}H_{38}O_3Br_2$  (546,39) Ber. Br 29,25 Gef. Br 28,78%

Das Produkt gab beim Entbromen mit Zinkstaub den Ester (I), wodurch seine Konstitution gesichert ist.

Die Fraktionen 9—11 gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 125 mg (= 24 % der Theorie) farblose, bromfreie Krystalle vom Smp. 119—122°, die bei der Mischprobe mit (I) eine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Nach nochmaligem Umkrystallisieren schmolz das Produkt bei 122—124°. Eine Probe wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,714 mg Subst. gaben 10,153 mg CO<sub>2</sub> und 3,152 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{25}H_{38}O_4$  (402,55) Ber. C 74,59 H 9,52%  
 Gef. „ 74,60 „ 9,50%

Es scheint somit ein Oxydo-keto-cholansäure-methylester vorzuliegen. Aus Analogiegründen<sup>1)</sup> vermuten wir, dass es sich um den

<sup>1)</sup> H. Reich, T. Reichstein, Helv. 26, 562 (1943).

$\alpha$ -Oxydo-ester (III) handelt, obwohl der Stoff bei der Mischprobe mit dem fast gleich schmelzenden 3-Keto-11  $\beta$ ,12  $\beta$ -oxydo-cholansäure-methylester<sup>1)</sup> keine deutliche Schmelzpunktserniedrigung gab. Das Produkt muss noch genauer untersucht werden.

Die 83 mg amorphes Material aus Fraktion 14 wurden mit 38 mg Chromtrioxyd in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig 16 Stunden bei 20° oxydiert und das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene neutrale Oxydationsprodukt (60 mg) mit 40 mg Zinkstaub in 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig entbromt, wobei 48 mg bromfreies Material resultierten, das nach chromatographischer Reinigung und Umkrystallisieren aus Äther 8 mg 3,12-Diketo-cholen-(9)-säure-methylester (X) vom Smp. 128—131° lieferte. Die Mischprobe mit dem analysenreinen Material gab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3 $\alpha$ -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIIa) und  
3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-cholen-(9)-säure-methylester (XV)  
aus (XVII).

1 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XVII)<sup>1)</sup> vom Smp. 117—118° wurden in 100 cm<sup>3</sup> Aceton<sup>2)</sup> gelöst, mit der Lösung von 720 mg N-Brom-acetamid in 20 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach Zusatz von etwas mehr Wasser wurde das Aceton im Vakuum entfernt, die Suspension mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, bei 40—50° eingedampft und im Vakuum getrocknet. Der krystalline Rückstand (1,2 g) wurde in 5 cm<sup>3</sup> alkoholfreiem Chloroform und 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 20 cm<sup>3</sup> einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 0,4 g CrO<sub>3</sub>) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Da die Chromsäure nach dieser Zeit völlig verbraucht war, wurden nochmals 5 cm<sup>3</sup> 2-proz. Lösung zugegeben und erneut 12 Stunden stehen gelassen, worauf sich noch Chromsäure nachweisen liess. Nun wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, bei 50° Badtemperatur eingedampft und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand (1,2 g) wurde in 8 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,7 g Zinkstaub und 0,5 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und unter ständigem Schütteln 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete

<sup>1)</sup> *J. Press, T. Reichstein, Helv. 25, 878 (1942).*

<sup>2)</sup> Statt 100 cm<sup>3</sup> Aceton können mit ähnlichem Erfolg auch 60 cm<sup>3</sup> tert. Butanol verwendet werden.

Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 1,02 g krystallinen Rückstand, der roh bei etwa 90—130° schmolz. Zur Trennung wurde nach der Durchlaufmethode über 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

Die mit Petroläther sowie mit Benzol-Petroläther (1 : 2) eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren 250 mg Ausgangsmaterial (XVII) vom Smp. 117—118°.

Die mit Benzol-Petroläther (1 : 1), sowie die ersten mit absolutem Benzol abgelösten Fraktionen gaben beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 200 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIIa) als farblose Blättchen vom Smp. 132—133°, die im Hochvakuum bei 80° getrocknet wurden. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{17} = +67,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,557$  in Aceton).

15,563 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +1,045^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,918 mg Subst. gaben 10,45 mg CO<sub>2</sub> und 3,31 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>27</sub> H <sub>42</sub> O <sub>5</sub> (446,6)	Ber. C 72,61	H 9,48%
	Gef. „ 72,79	„ 9,45%

Das Präparat zeigte in alkoholischer Lösung im U.V.-Absorptionsspektrum bis zu 220 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 2,5$  herunter keine Messpunkte.

Die weiteren mit absolutem Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile lieferten nach Umkrystallisieren aus Aceton 70 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-cholen-(9)-säure-methylester (XV) als farblose Blättchen vom Smp. 149—150°. Sie wurden im Hochvakuum bei 80° getrocknet, die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{17} = +102,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  ( $c = 1,979$  in Aceton).

19,788 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +2,03^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$

3,870 mg Subst. gaben 10,37 mg CO<sub>2</sub> und 3,10 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub> (444,59)	Ber. C 72,94	H 9,07%
	Gef. „ 73,13	„ 8,96%

Die alkoholische Lösung zeigte im U.V. starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 241 m $\mu$  und  $\log \epsilon = 3,91$ . Das Produkt gab bei der Mischprobe mit einem gleich schmelzenden, auf anderem Wege bereiteten Präparat<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung. Es gab aber auch wie dieses<sup>1)</sup> mit dem gesättigten 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester, der ebenfalls fast gleich schmilzt und eine sehr ähnliche spez. Drehung zeigte, keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,11-Diketo-cholansäure-methylester (IX) aus (XIIa).

70 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIIa) vom Smp. 132—133° wurden  $\frac{1}{2}$  Stunde mit der Lösung von 70 mg Kaliumhydroxyd in wenig Wasser und 4 cm<sup>3</sup> Methanol gekocht. Dann wurde mit Wasser verdünnt, das freie Alkali mit Kohlendioxyd abgestumpft, das Methanol im Vakuum entfernt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser ge-

<sup>1)</sup> E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. 26, 536 (1943).

waschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 62 mg der rohen 3 $\alpha$ -Oxy-11-keto-cholansäure, die in diesem Zustand bei 218—223 $^{\circ}$  schmolz.

Zur Überführung in den Methylester (XIa) wurde sie in wenig Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 5 Minuten wurde mit mehr Äther verdünnt, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der rohe Ester (XIa) (55 mg) wurde mit der Lösung von 14 mg Chromtrioxyd in 1,4 cm $^3$  Eisessig 16 Stunden bei 20 $^{\circ}$  stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 45 mg rohes Neutralprodukt, das aus Äther-Petroläther in farblosen Blättchen krystallisierte, die bei 82—84 $^{\circ}$  schmolzen. Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Analysenprodukt gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

### 3,12-Diketo-cholen-(9)-säure-methylester (X) aus (XV).

75 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-cholen-(9)-säure-methylester (XV) (wie oben beschrieben aus (XVII) gewonnen) vom Smp. 149—150 $^{\circ}$  wurden genau gleich verseift und die 66 mg rohe, amorphe Säure in den Methylester (XIII) übergeführt, von dem 65 mg Rohprodukt erhalten wurden. Diese gaben bei der Oxydation mit 16,5 mg CrO $_3$  65 mg rohes Oxydationsprodukt, aus dem durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 25 mg farblose Nadeln vom Smp. 130—131 $^{\circ}$  erhalten wurden. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{19} = +73,6^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,855$  in Aceton).

21,4 mg  $\pm$  0,2 mg Subst. zu 2,5012 cm $^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,63^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Analysenpräparat (X) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

### 3 $\alpha$ -Acetoxy-11 $\alpha$ -oxy-cholansäure-methylester (XIV).

102 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIIa) vom Smp. 131—133 $^{\circ}$  wurden in 3 cm $^3$  Eisessig mit 74 mg Platinoxid bei 20 $^{\circ}$  hydriert. Unter Verbrauch von 1 Mol Wasserstoff war die Hydrierung nach 8 Stunden beendet, jedoch wurde zur Sicherheit noch weitere 8 Stunden geschüttelt. Hierauf wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Beim Stehen krystallisierten 80 mg lange farblose Nadeln, die bei 146—148 $^{\circ}$  schmolzen. Die Mutterlauge gab noch 12 mg etwas tiefer schmelzende Krystalle. Zur Analyse wurde nochmals aus viel Äther durch Einengen umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 80 $^{\circ}$  getrocknet. Der Schmelzpunkt war unverändert 146—148 $^{\circ}$ , die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{17} = +70,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,018$  in Aceton).

10,176 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +0,72^\circ \pm 0,02^\circ$

4,020 mg Subst. gaben 10,68 mg CO<sub>2</sub> und 3,50 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub> (448,62)	Ber. C 72,28	H 9,89%
	Gef. „ 72,50	H 9,74%

3 $\alpha$ -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIIa)  
aus (XIV).

14 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-11 $\alpha$ -oxy-cholansäure-methylester (XIV) vom Smp. 146—148° wurden in 0,3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,31 cm<sup>3</sup> 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 6,2 mg CrO<sub>3</sub> = 2 Mol) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 13 mg neutrales Oxydationsprodukt und daraus durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 11 mg farblose Blättchen vom Smp. 131—133°, die bei der Mischprobe mit dem analysenreinen (XIIa) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

3 $\alpha$ -Acetoxy-cholen-(9)-säure-methylester (XVI)  
und 3 $\alpha$ -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XVII)  
aus (XIV).

53 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-11 $\alpha$ -oxy-cholansäure-methylester (XIV) vom Smp. 146—148° wurden mit 0,6 cm<sup>3</sup> Eisessig und 0,15 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure 15 Minuten unter Rückfluss gekocht und die Mischung anschliessend im Vakuum zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und die Lösung nach 10 Minuten mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zur Nachacetylierung in 1 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, mit 0,5 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 51 mg Rohprodukt resultierten, das durch eine kleine Säule von 1,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Anteile gaben 40 mg Krystalle, sonst wurden nur Spuren Öl erhalten. Alle Eluate zeigten beim Umkrystallisieren denselben Schmelzpunkt und wurden daher vereinigt und aus Petroläther umkrystallisiert, wobei 15 mg farblose Blättchen vom Smp. 135—137° resultierten, die zur Analyse im Hochvakuum bei 80° getrocknet wurden. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{15} = +59,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,937$  in Aceton).

9,367 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +0,56^\circ \pm 0,02^\circ$

4,041 mg Subst. gaben 11,17 mg CO<sub>2</sub> und 3,56 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>27</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub> (430,6)	Ber. C 75,31	C 9,83%
	Gef. „ 75,43	„ 9,86%

Die Substanz gab in wenig Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Sie machte einen durchaus ein-

heitlichen Eindruck und schmolz fast  $20^{\circ}$  höher als der  $3\alpha$ -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XVII), mit dem sie allerdings bei der Mischprobe den Schmelzpunkt nicht erniedrigte. Trotzdem dürfte ein Gemisch von (XVI) und (XVII) vorliegen, wie es von *E. Seebeck* auf anderem Wege erhalten wurde<sup>1)</sup>. Es gab mit diesem bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung und lieferte nach der Behandlung mit Benzopersäure neben dem  $3\alpha$ -Acetoxy-9,11-oxydocolansäure-methylester (XVIII) auch etwas (allerdings wenig)  $3\alpha$ -Acetoxy-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxydocolansäure-methylester (XIX).

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 61. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

24. Mitteilung<sup>2)</sup>.

### Ester der $3\beta$ -Oxy-11-keto-cholansäure und $3\beta$ ,11 $\alpha$ -Dioxy-cholansäure

von *J. Press*, *P. Grandjean* und *T. Reichstein*.

(12. II. 43.)

In der vorstehenden Mitteilung<sup>2)</sup> wurde die Einführung von Sauerstoff in 11-Stellung beim 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester und  $3\alpha$ -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester nach einem jüngst aufgefundenen neuen Verfahren<sup>3)</sup> beschrieben. Es wird nunmehr auch über analoge Umsetzungen mit dem  $3\beta$ -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (I)<sup>4)</sup> berichtet.

Bei der Anlagerung von unterbromiger Säure liefert (I) wieder ein Gemisch, das voraussichtlich zur Hauptsache aus (II), (V) und (IV) besteht. In diesem Fall krystallisierte das Gemisch sogar weitgehend, doch zeigte das Krystallisat auch nach öfterem Umkrystallisieren einen sehr unscharfen Schmelzpunkt und enthielt erheblich mehr Brom als dem Monobromhydrin (V) entspricht, was wir als Stütze für die Anwesenheit von (II) und (IV) ansehen. (IV) dürfte sich über ein weiteres, nicht isoliertes Zwischenprodukt (III) bilden. (II) ist zum Vergleich auch aus (I) mit Brom bereitet und in krystallisierter Form erhalten worden.

<sup>1)</sup> *E. Seebeck*, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 536 (1943).

<sup>2)</sup> *A. Lardon*, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 586 (1943).

<sup>3)</sup> *H. Reich*, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 562 (1943).

<sup>4)</sup> *J. Press*, *T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 878 (1942).