

127. Über Steroide und Sexualhormone.

(86. Mitteilung ¹⁾).

Über die Hydrierungsprodukte der $\Delta^{5,6;20,22}$ - 3β -Oxy-nor-choladiensäure

von Pl. A. Plattner und J. Pataki.

(14. V. 43.)

R. Tschesche erhielt bei der Hydrierung des Anhydro-uzarigenins zwei isomere Tetrahydro-Verbindungen²⁾, die sich durch die Konfiguration am C-Atom 20 unterscheiden müssen, da sich beide in Allo-ätiocolansäure überführen lassen³⁾. Auch bei anderen Digitalis-Geninen sind ähnliche Beobachtungen gemacht worden und vor kurzem wurde in diesem Institut bei der Hydrierung des synthetischen Lactons (I) die Bildung von 2 isomeren Tetrahydro-Verbindungen (II) beobachtet, die mit den beiden Hydrierungsprodukten des Anhydro-uzarigenins weitgehende Übereinstimmung zeigten⁴⁾.

In der Gruppe der Scilla- und Krötengift-Genine dürften die Verhältnisse ähnlich liegen. Von *H. Wieland* sind beispielsweise zwei Reihen von Derivaten des Bufotalins mit gesättigtem Lactonring beschrieben, deren Isomerie zwar nicht vollständig abgeklärt ist, aber voraussichtlich auf ähnlicher Grundlage beruhen dürfte⁵⁾. In dieser Gruppe sind ausserdem neben den gesättigten δ -Lactonen als Hydrierungsprodukte auch Säuren mit 24 C-Atomen isoliert worden. Auch im letzteren Falle scheinen sich aber meist Gemische von Isomeren zu bilden, die recht schwierig zu trennen sind. Während in dieser Weise *Stoll* und *Renz*⁶⁾ aus Scillaren A eine Säure erhielten, die eindeutig mit der bekannten 3β -Oxy-allo-cholansäure identifiziert werden konnte, so gelang *Wieland* und Mitarbeitern⁷⁾ beim Bufotalin nur die Isolierung einer Oxy-cholansäure, die mit keinem der bekannten Isomeren identisch ist. Es ist jedoch zu vermuten, dass auch dieses letztere Hydrierungsprodukt sich nur durch die Konfiguration an C 20 von den bisher beschriebenen Verbindungen unterscheidet.

Es schien uns von Interesse, diese Art der Isomerie am C-Atom 20 an einem einfachen Beispiel zu untersuchen. Wir verwendeten dazu die vor kurzem⁸⁾ aus Pregnenolon neu hergestellte $\Delta^{5,6;20,22}$ - 3β -Oxy-nor-choladiensäure (III). Hydriert man diese Säure bzw. Derivate

¹⁾ 85. Mitt., Helv. **26**, 1142 (1943).

²⁾ Z. physiol. Ch. **222**, 50 (1933); *Tschesche* und *Bohle*, B. **68**, 2252 (1935).

³⁾ *Tschesche* und *Knick*, Z. physiol. Ch. **229**, 219 (1934); B. **68**, 7 (1935).

⁴⁾ Helv. **24**, 716 (1941).

⁵⁾ Vgl. z. B. *Wieland* und *Behringer*, A. **549**, 209 (1941).

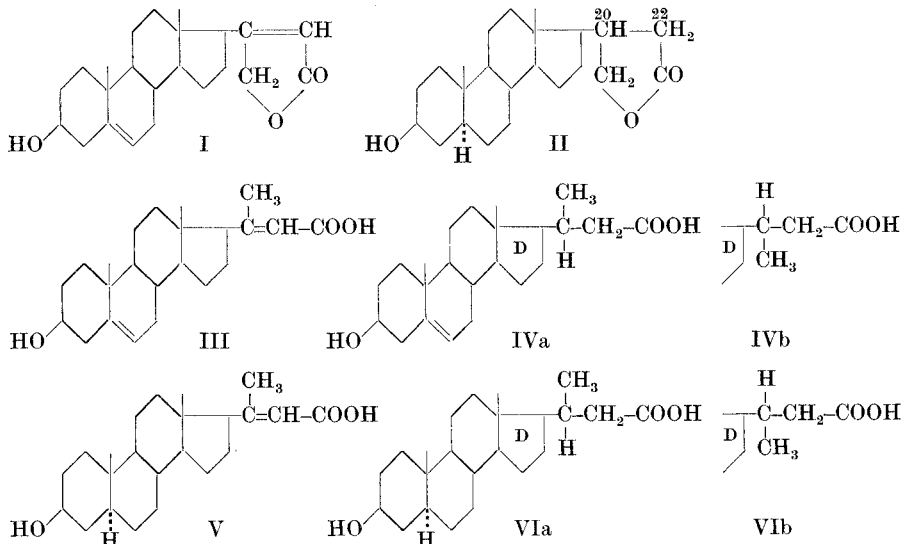
⁶⁾ Helv. **24**, 1380 (1941).

⁷⁾ *Wieland*, *Hesse* und *Meyer*, A. **493**, 272 (1932).

⁸⁾ Helv. **25**, 425 (1942).

derselben, so werden stets recht schwierig trennbare Gemische von zwei Isomeren erhalten. Das eine dieser Isomeren, welches in unseren Versuchen meist in etwas grösserer Menge entstand, besitzt am C-Atom 20 die Konfiguration der bekannten „natürlichen“ Verbindungen. So wurde aus dem Acetat-methylester der Säure (III) bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig in erster Linie der Acetat-Methylester (Smp. 161—163°) der 3 β -Oxy-nor-allo-cholansäure (VIa) erhalten. Diese Säure, die bereits früher als Abbauprodukt von Sterinen beschrieben worden ist¹⁾, wurde von uns aus $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-cholensäure für den Vergleich erneut hergestellt. Die dem zweiten Produkt der Hydrierung zugrunde liegende Säure (VIb) kann sich von der 3 β -Oxy-nor-allo-cholansäure (VIa) nur durch die Konfiguration am Kohlenstoff-Atom 20 unterscheiden. Eine andere Isomerie scheint ausgeschlossen, da die Säure (VIb) auch aus den Hydrierungsprodukten von $\Delta^{20,22}$ -3 β -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester isoliert werden konnte.

Wie bei der Totalhydrierung mit Platin bilden sich 2 isomere Säuren auch bei der partiellen Hydrierung der $\Delta^{5,6;20,22}$ -3 β -Oxy-nor-choladiensäure (III) in der Seitenkette, die mit *Raney*-Nickel erzielt werden kann. Auch hier konnte das eine der entstandenen Hydrierungsprodukte mit der Säure „natürlicher“ Konfiguration an C 20 identifiziert werden, die zum Vergleich ebenfalls durch Abbau der $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-cholensäure hergestellt wurde. Die dabei entstehende $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-nor-cholensäure (IVa) war bereits, einerseits als Zwischenprodukt des *Wieland*'schen Abbaus von $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-cholensäure zur



¹⁾ *Fernholz* und Mitarbeiter, B. **67**, 2021 (1934); Am. Soc. **63**, 1157 (1941); *Dürscherl*, Z. physiol. Ch. **237**, 268 (1935).

entsprechenden Bis-norsäure, anderseits als Nebenprodukt des Abbaus von Cholesterin mit Chromsäure, beschrieben worden¹⁾.

Zur Unterscheidung der beiden isomeren Reihen bezeichnen wir diejenigen Verbindungen, die eine vom Cholesterin abweichende Konfiguration des C-Atoms 20 besitzen, als 20-Iso-Verbindungen.

Die spez. Drehungen der 20-Iso-Derivate (IVb, VIb) unterscheiden sich von denen der entsprechenden Verbindungen der normalen Reihe (IVa, VIa) um den konstanten, aber geringen Wert von -3° . Auch der Übergang von den ungesättigten Säuren (III, V²⁾) und ihren Derivaten mit der Doppelbindung in Stellung 20, 22 zu den entsprechenden gesättigten Derivaten ist durch eine konstante Drehungsänderung von $+9^\circ$ für die normalen Verbindungen und entsprechend $+6^\circ$ für die 20-Iso-Verbindungen charakterisiert.

An Hand solcher Betrachtungen kann aber vorläufig nicht entschieden werden, welchem der beiden erwähnten $3\beta, 21$ -Dioxy-nor-allo-cholansäure-lactone (II) die natürliche und welchem die 20-Iso-Konfiguration zukommt, da, wie zu erwarten, die Oxy-Gruppe bzw. der an C 21 anschliessende Lactonring auf den Drehungsbeitrag des Asymmetrie-Zentrums C 20 einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss ausübt.

Der Rockefeller Foundation in New York und der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Hydrierung des $\Delta^{5,6; 20,22}$ - 3β -Acetoxy-nor-choladiensäuremethylesters.

a. Mit Platin in Eisessig. 1 g des Acetoxy-methylesters von (III) wurde in 45 cm³ Eisessig gelöst und in Gegenwart von Platin (aus 200 mg Oxyd) hydriert. In 50 Minuten wurden 110 cm³ (korr.) Wasserstoff aufgenommen (ber. für 2 Mol 109 cm³, 0°, 760 mm), worauf die Hydrierung aussetzte. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde der Eisessig im Vakuum verdampft. Der krystallisierte Rückstand wurde in Essigester gelöst. Beim Erkalten fielen 480 mg eines lange Nadeln bildenden Produktes vom Smp. 158—160° aus. Eine durch Einengen gewonnene zweite Fraktion (45 mg) schmolz bereits unter 140°. Diese Mittelfraktion wurde nicht weiter verwendet. Die Aufarbeitung der in der Mutterlauge verbleibenden leicht löslichen Anteile auf die isomere Säure ist weiter unten beschrieben.

¹⁾ Schering, Schwz. P. 200522, C. 1939, I, 5009; *Organon*, Schwz. P. 203131, C. 1940, I, 428; *Fujii und Matsukawa*, C. 1936, II, 3305; J. pharm. Soc. Japan, 56, 93 (1936). *Dalmer und Mitarbeiter*, B. 68, 1817 Anm. 11 (1935).

²⁾ Die spez. Dreh. der $\Delta^{20,22}$ - 3β -Oxy-nor-allo-cholensäure, die früher mit $+0,5^\circ$ angegeben worden war [*Helv.* 25, 434 (1942)], wurde neuerdings zu $12,4^\circ$ ($c = 0,897$ in Alkohol) bestimmt.

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

3 β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester. Der oben erwähnte, bei 158—160° schmelzende Anteil (480 mg) wurde noch zweimal aus Essigester umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 161—163° stieg.

3,677; 3,980 mg Subst. gaben 10,018; 10,90 mg CO₂ und 3,398; 3,58 mg H₂O

C₂₆H₄₂O₄ Ber. C 74,60 H 10,11%
Gef. „ 74,35; 74,74 „ 10,34; 10,06%

$[\alpha]_D^{16} = +11,6^{\circ}$; 11,7° (c = 1,788; 1,561 in Chloroform)

Mit dem durch oxydativen Abbau erhaltenen Präparat¹⁾ wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

3 β -Oxy-nor-allo-cholansäure (VIa). 200 mg des obigen Acetats wurden mit 10 cm³ 2-proz. methanolischer Kalilauge 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Einengen des Methylalkohols wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt, wobei sich ein unlösliches Kaliumsalz ausschied, das in der wässerigen Phase verblieb. Die letztere wurde nun mit verdünnter Salzsäure kurz aufgekocht und die freie Säure in viel Äther aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther verdampft. Die so erhaltene krystallisierte 3 β -Oxy-nor-allo-cholansäure schmolz bei 216—219°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Essigester zeigte sie einen Schmelzpunkt von 225—226°. Die Mischprobe mit der beim Abbau erhaltenen Säure zeigte den gleichen Schmelzpunkt.

$[\alpha]_D^{14,5} = +22,9^{\circ}$ (c = 0,742 in Alkohol)

3 β -Oxy-nor-allo-cholansäure-methylester. 100 mg 3 β -Oxy-nor-allo-cholansäure aus der obigen Verseifung wurden mit Diazomethan verestert. Der rohe Ester wurde in Benzol gelöst und durch 500 mg Aluminiumoxyd filtriert. Das so gereinigte Produkt schmolz bei 157—158°. Umkrystallisieren aus Methanol änderte den Schmelzpunkt nicht mehr.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum 16 Stunden bei 60° getrocknet.

3,697 mg Subst. gaben 10,376 mg CO₂ und 3,552 mg H₂O

C₂₄H₄₀O₃ Ber. C 76,55 H 10,71%
Gef. „ 76,59 „ 10,75%

$[\alpha]_D^{15} = +19,1^{\circ}$ (c = 1,409 in Chloroform)

Die Mischprobe mit 3 β -Oxy-nor-allo-cholansäure-methylester aus den Abbauseruchen schmolz bei 156,5—157,5°.

Die oben erwähnten in Essigester leicht löslichen Anteile der Hydrierungsprodukte (450 mg) wurden vom Lösungsmittel befreit und darauf einmal aus Methanol umkrystallisiert, worauf sie bei 108—110° schmolzen. Sie wurden versuchsweise über 9 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei jedoch keine Trennung erzielt werden konnte.

3 β -Oxy-20-iso-nor-allo-cholansäure (VIb). 360 mg dieses Gemisches wurden mit 20 cm³ 2-proz. methanolischer Kalilauge vier

¹⁾ Vgl. S. 1249.

Stunden am Rückfluss gekocht. Die durch verdünnte Salzsäure gefällte Säure wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen schmolz sie bei 229—237°. Nach viermaliger Umkristallisation wurde ein konstanter Schmelzpunkt von 249—251° erreicht. Es konnten 215 mg mit diesem Schmelzpunkt erhalten werden, während die in den Mutterlaugen verbleibenden 63 mg unterhalb 210° schmolzen. Sie stellten wahrscheinlich ein Gemisch der beiden Isomeren dar.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Das getrocknete Präparat zeigte dann den Smp. 264—265°.

4,060; 3,660 mg Subst. gaben 11,36; 10,222 mg CO₂ und 3,80; 3,468 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₈ O ₃	Ber. C 76,19	H 10,56%
	Gef. „ 76,36; 76,22	„ 10,47; 10,60%
[α] _D ¹⁷ = +18,2°; 17,9° (c = 0,862; 1,079 in Alkohol)		

Methylester. 150 mg der Säure vom Smp. 249—251° wurden mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung verestert. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Sodalösung geschüttelt, mit verdünnter Salzsäure und Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen der Äther abgedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt lag bei 169—171°. Weiteres Umkristallisieren änderte ihn nicht mehr.

3,685 mg Subst. gaben 10,340 mg CO₂ und 3,529 mg H₂O

C ₂₄ H ₄₀ O ₃	Ber. C 76,55	H 10,71%
	Gef. „ 76,58	„ 10,72%

[α]_D^{15,5} = +16,4 (c = 1,217 in Chloroform)

Eine Mischprobe mit dem Methylester der 3-Oxy-nor-allo-cholansäure schmolz bei 137—141°.

Acetyl-methylester. Dieses Derivat schmolz nach Umkristallisierung aus Methanol bei 135—137°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,798 mg Subst. gaben 10,370 mg CO₂ und 3,463 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₂ O ₄	Ber. C 74,60	H 10,11%
	Gef. „ 74,51	„ 10,20%

[α]_D^{15,5} = +8,2° (c = 1,486 in Chloroform)

b. Hydrierung mit *Raney*-Nickel in Gegenwart von Alkali. 328 mg $\Delta^{5,6;20,22}$ -3β-Oxy-nor-choladiensäure (III) wurden in 35 cm³ Feinsprit und 4 cm³ Wasser, die 90 mg Natriumhydroxyd enthielten, gelöst und mit *Raney*-Nickel aus 400 mg Legierung in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 20 Stunden waren 23,1 cm³ Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam (ber. für 1 Mol H₂ 20,5 cm³, 0°, 760 mm). Nach dem Abfiltrieren des Nickels wurde der Feinsprit im Vakuum abgedampft und die abgekühlte alkalische Lösung mit verdünnter Salzsäure kongosauer gemacht. Die ausgeschiedene Säure wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers blieb ein kristalliner Rück-

stand (314 mg) zurück, der bei 222,5—226,5° schmolz. Er wurde aus etwa 15 cm³ Aceton umkrystallisiert. Nach Stehen über Nacht schied sich ein Teil (63 mg) aus. Er wurde abgenutscht und schmolz bei 258—259°. Nach weiterer zweimaliger Umkrystallisation schmolzen die Krystalle konstant bei 263—264°. Zur Analyse wurde nochmals umkrystallisiert und im Hochvakuum 12 Stunden bei 100° getrocknet. Es handelt sich um die $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-20-iso-nor-cholensäure (IVb).

3,835 mg Subst. gaben 10,771 mg CO₂ und 3,455 mg H₂O

$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. C 76,62 H 10,07%

Gef. „ 76,66 „ 10,08%

$[\alpha]_D^{16,8} = -44,7^\circ$ (c = 0,458 in Alkohol)

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-nor-cholensäure (IVa). Nach Einengen der Acetonmutterlauge auf etwa $\frac{1}{3}$ ihres Volumens wurden 168 mg Krystalle erhalten, die bei 238—240,5° schmolzen. Nochmaliges Umkrystallisieren erhöhte den Schmelzpunkt auf 244—245°. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Aceton umkrystallisiert. Es zeigte dann einen scharfen Schmelzpunkt von 244,5—245°.

Getrocknet wurde im Hochvakuum 12 Stunden bei 100°.

3,778 mg Subst. gaben 10,594 mg CO₂ und 3,386 mg H₂O

$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. C 76,62 H 10,07%

Gef. „ 76,52 „ 10,03%

$[\alpha]_D^{16} = -41,2^\circ$ (c = 0,741 in Alkohol)

Der Mischschmelzpunkt mit dem reinen Vergleichsprodukt von $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-nor-cholensäure (Smp. 245—246°) lag bei 244,5—245,5°. Der Schmelzpunkt der durch weiteres Einengen der Acetonmutterlauge gewonnenen Krystalle konnte auch durch mehrmalige Umkrystallisation nicht über 232° gebracht werden. Es liegt ein schwer trennbares Gemisch der beiden Isomeren vor.

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-nor-cholensäure-methylester. 80 mg $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-nor-cholensäure vom Smp. 244,5—245° wurden mit Diazomethan verestert. Die aus Methylalkohol umkrystallisierten Krystalle schmolzen bei 143—145°. Die Mischprobe mit dem Ester aus dem Abbau der $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-cholensäure gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

$[\alpha]_D^{16} = -42,5^\circ$ (c = 0,873 in Chloroform)

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-nor-cholensäure-methylester. Dieses Derivat schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 132—134°. Es gibt keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem entsprechenden Acetylmethylester mit natürlicher Konfiguration an C 20.

Hydrierung von $\Delta^{20,22}$ -3 β -Acetoxy-nor-allo-cholensäure-methylester.

a. Mit Platin in Eisessig. 100 mg Ester wurden mit 40 mg vorhydriertem Platinoxid in 15 cm³ Eisessig hydriert. Es wurden 5,4 cm³ Wasserstoff aufgenommen (ber. für 1 Mol 5,3 cm³, 0°, 760 mm).

Nach Abfiltrieren des Platins und Abdampfen des Eisessigs im Vakuum wurde der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Er schmolz bei 157—160° und gab mit dem durch Abbau gewonnenen 3 β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester keine Schmelzpunktserniedrigung.

b. Mit Platin in Alkohol. 105 mg Ester wurden mit 35 mg vorhydriertem Platinoxid in 35 cm³ Feinsprit hydriert. Der Wasserstoffverbrauch betrug nach 17 Minuten 5,0 cm³, worauf die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand kam (ber. für 1 Mol 5,6 cm³, 0°, 760 mm). Das Platin wurde jetzt abfiltriert und nach Abdampfen des Alkohols wurde der Rückstand zweimal aus Methanol umkrystallisiert. Das Produkt schmolz dann bei 158—160°. Eine Mischprobe mit reinem 3 β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester schmolz bei 159—161°. Erst nach weiterem dreimaligem Umkrystallisieren wurde jedoch der höchste Schmelzpunkt von 161—163° erreicht.

3,732 mg Subst. gaben 10,181 mg CO₂ und 3,430 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₂ O ₄	Ber. C 74,60	H 10,11 %
	Gef. „ 74,45	„ 10,28 %

c. Hydrierung mit Raney-Nickel.

Das aus 400 mg Legierung hergestellte Nickel wurde in 6 cm³ Feinsprit vorhydriert. Nachher wurden 250 mg 2²⁰, 2²²-3 β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester in 25 cm³ Feinsprit gelöst und 0,8 cm³ 50-proz. wässriger Kalilauge zugegeben. In 5 Stunden wurden 14,1 cm³ Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung aussetzte (ber. für 1 Mol 13,5 cm³ H₂, 0°, 760 mm). Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde vom Nickel abfiltriert, die Lösung mit etwas Wasser versetzt und der Alkohol zum grössten Teil abgedampft. Dann wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt und der Niederschlag in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Sie wurde dann auf ein kleines Volumen eingedampft und die abgekühlte Lösung mit ätherischem Diazomethan versetzt. Nach Abdampfen des gesamten Äthers blieb ein krystallines Produkt (235 mg) zurück. Es wurde mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin 16 Stunden bei Zimmertemperatur behandelt. Nach Aufarbeitung blieb ein Rückstand von 241 mg, der bei 107—113° schmolz. Durch systematische fraktionierte Krystallisation aus Methanol wurden zwei Präparate erhalten. Die schwerer lösliche Fraktion schmolz bei 150—151°. Die Mischprobe mit 3 β -Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester (Smp. 163°) schmolz bei 149—151,5°. Zur Analyse wurde bei 135° im Hochvakuum sublimiert.

3,866 mg Subst. gaben 10,603 mg CO₂ und 3,523 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₂ O ₄	Ber. C 74,60	H 10,11 %
	Gef. „ 74,84	„ 10,20 %

$[\alpha]_D^{14,7} = +12,5^\circ$ (c = 1,13 in Chloroform)

Die leichter lösliche Fraktion schmolz bei 114—116°. Zur Analyse wurde bei 95 bis 105° im Hochvakuum sublimiert.

3,738 mg Subst. gaben 10,230 mg CO₂ und 3,390 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₂ O ₄	Ber. C 74,60	H 10,11 %
	Gef. „ 74,69	„ 10,15 %

$[\alpha]_D^{14,6} = +7,75^\circ$ (c = 1,573 in Chloroform)

Es handelt sich um ein Gemisch, in welchem die 20-Iso-Form vorherrscht. Nach Verseifung konnte reine 3 β -Oxy-20-iso-nor-allo-cholansäure vom Smp. 249—251° (Mischprobe) erhalten werden.

3 β -Oxy-nor-allo-cholansäure (Via) durch Abbau.

[$\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-nor-cholenyl]-dimethyl-carbinol. In eine Methyl-magnesium-bromid-Lösung (hergestellt aus 20 g Magnesium, 300 cm³ Äther und Methylbromid) wurde eine Lösung von 24 g $\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-cholensäure-methylester in 200 cm³ Benzol rasch eingetropft. Dann wurde noch 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Beim Zersetzen mit Eis und Salzsäure bildete sich ein unlöslicher Niederschlag. Dieser wurde abfiltriert. Die Benzol-Äther-Schicht ihrerseits wurde gewaschen und dann zur Trockne verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde zusammen mit dem obigen abfiltrierten Anteil in 350 cm³ Methanol gelöst und mit 12 g Kalilauge in 30 cm³ Wasser durch längeres Kochen am Rückfluss verseift. Nach Verdünnen mit Wasser fiel beim Erkalten das schwerlösliche Diol aus. Es wurde abgenutscht und dann mehrmals aus Essigester umkrystallisiert. Ausbeute 15 g. Das analysenreine Produkt schmolz bei 181,5—182,5⁰ 1).

3,762 mg Subst. gaben 11,074 mg CO₂ und 3,876 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₄ O ₂	Ber. C 80,35	H 11,41 %
Gef. „	80,33	„ 11,53 %

$[\alpha]_D = -34,4^0$ (Alkohol)

[$\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-nor-cholenyl]-dimethyl-carbinol¹⁾. 7,2 g des Carbinols wurden in 30 cm³ Pyridin gelöst und mit 10 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt. Nach 16-stündigem Stehen wurde mit Wasser verdünnt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure und nachher dreimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurde der krystalline Rückstand zuerst aus Methanol, dann dreimal aus Essigester umkrystallisiert. Smp. 165,5 bis 166,5⁰.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,754 mg Subst. gaben 10,718 mg CO₂ und 3,556 mg H₂O

C ₂₈ H ₄₆ O ₃	Ber. C 78,09	H 10,77 %
Gef. „	77,91	„ 10,60 %

$[\alpha]_D^{15,7} = -41,6^0$ (c = 1,292 in Chloroform)

[3 β -Acetoxy-nor-allo-cholanyl]-dimethyl-carbinol. 7,34 g [$\Delta^{5,6}$ -3 β -Acetoxy-nor-cholenyl]-dimethyl-carbinol wurden mit 440 mg vorhydriertem Platinoxid in 350 cm³ Eisessig bei 50⁰ hydriert. In 8 Stunden wurden 415 cm³ Wasserstoff aufgenommen (Ber. für 1 Mol H₂ 348,3 cm³, 0⁰, 760 mm). Nun wurde vom Platin abfiltriert und der Eisessig durch Destillation zur Hälfte entfernt. Danach krystallisierten 5,1 g in Form von schönen Nadeln vom Smp. 148—151⁰ aus. Die Mutterlauge gab durch Einengen noch 1,3 g des gleichen Produktes. Der Rest blieb ölig. Durch Umkrystallisieren aus Eisessig stieg der Schmelzpunkt auf 151—154⁰. Ein schärferer Schmelzpunkt

¹⁾ *Fuji* und *Matsukawa* (C. 1936, II, 3305) geben für das Carbinol einen Smp. von 192⁰ an und beschreiben ein Diacetat vom Smp. 136⁰.

konnte auch nach fortgesetzter Umkrystallisation nicht erhalten werden. Eine kleine Probe wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 140—145° sublimiert. Das Präparat zeigte dann einen scharfen Smp. von 161—162°.

3,798; 3,732 mg Subst. gaben 10,823; 10,628 mg CO₂ und 3,818; 3,716 mg H₂O

C ₂₈ H ₄₈ O ₃	Ber. C 77,72	H 11,18%
	Gef. „ 77,77; 77,72	„ 11,25; 11,14%

$[\alpha]_D^{14} = +5,6^{\circ}$ (c = 3,145 in Chloroform)

3β-Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester. Zu der Lösung von 5,9 g Carbinol in 200 cm³ Eisessig wurden 6,6 g Chromsäure, in 65 cm³ Eisessig und 6,5 cm³ Wasser gelöst, bei 80° unter Rühren im Laufe von 1 1/4 Stunden zugetropft. Man setzt das Rühren noch 4 Stunden bei gleicher Temperatur fort. Der Eisessig wurde nun zum grössten Teil im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Hierauf wurden die ätherischen Lösungen mit verdünnter Schwefelsäure gewaschen und anschliessend mit verdünnter Natronlauge geschüttelt. Das im Wasser unlösliche Natriumsalz wurde abgenutscht und mit Salzsäure aufgeköcht. Die in Freiheit gesetzte Säure wurde in Essigester aufgenommen und die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2,5 g) wurde mit Diazomethan verestert. Nach Entfernen des Äthers wurde der Methylester mit Acetanhydrid und Pyridin 20 Stunden behandelt. Der rohe Acetoxy-nor-allo-cholansäure-methylester wurde aus Essigester krystallisiert. Die erhaltenen Krystalle (2,16 g) schmolzen bei 158,5—160°. Ein Analysen-Präparat konnte bis auf einen Schmelzpunkt von 162,5 bis 163° gebracht werden.

Zur Analyse wurde 16 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 10,346 mg CO₂ und 3,408 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₂ O ₄	Ber. C 74,60	H 10,11%
	Gef. „ 74,50	„ 10,06%

$[\alpha]_D^{14,5} = +11,9^{\circ}$ (c = 1,072 in Chloroform)

Die aus den Ätherlösungen gewonnenen Neutralteile (2,1 g) wurden mit Essigsäureanhydrid und Pyridin nachacetyliert. Sie gaben aus Eisessig umkrystallisiert 970 mg Krystalle, die sich als Ausgangsmaterial erwiesen.

3β-Oxy-nor-allo-cholansäure(VIa). 700 mg Acetyl-methylester wurden mit 35 cm³ 2-proz. methanolischer Kalilauge 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Versetzen mit wenig Wasser wurde der Methylalkohol entfernt. Das ausgefallene Salz wurde noch mit etwas Wasser versetzt und mit Äther geschüttelt. Es wurde nachher abfiltriert und mit verdünnter Salzsäure aufgeköcht. Nach Erkalten wurde die freie Säure abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Der so erhaltene und getrocknete Niederschlag wog 560 mg und schmolz bei 219—222°. Er wurde aus Essigester umkrystallisiert und schmolz

dann bei 223,5—225,5°. Nach weiterer zweimaliger Umkrystallisation schmolz die Säure konstant bei 225—226°.

Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,697 mg Subst. gaben 10,304 mg CO₂ und 3,528 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₃ Ber. C 76,19 H 10,56%

Gef. „ 76,06 „ 10,68%

$[\alpha]_D^{14} = +22,2^{\circ}$ (c = 0,581 in Alkohol)

3β-Oxy-nor-allo-cholensäure-methylester. 300 mg der Säure wurden mit Diazomethan verestert und, in Benzol gelöst, über 3 g Aluminiumoxyd filtriert. Das so gereinigte Produkt schmolz bei 154—156°. Nach Umkrystallisieren aus Methylalkohol stieg der Schmelzpunkt auf 156,5—157,5°. Weiteres Umkrystallisieren veränderte den Schmelzpunkt nicht.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 135° sublimiert.

3,645 mg Subst. gaben 10,232 mg CO₂ und 3,526 mg H₂O

C₂₄H₄₀O₃ Ber. C 76,55 H 10,71%

Gef. „ 76,61 „ 10,82%

$[\alpha]_D^{14} = +19,9^{\circ}$ (c = 3,231 in Chloroform)

Δ^{5,6}-3β-Oxy-nor-cholensäure (IVa) durch Abbau.

Δ^{5,6}; 23,24 -3β-Acetoxy-24,24-diphenyl-choladien. 18 g Δ^{5,6}-3β-Acetoxy-cholensäure-methylester wurden in 200 cm³ Benzol mit einem 5-fachen Überschuss von Phenyl-magnesium-bromid-Reagens in Äther wie vorne beschrieben umgesetzt. Das rohe Reaktionsprodukt wurde mit methanolischer Kalilauge vollständig verseift und dann die neutralen Anteile wie üblich gewonnen. Diese wurden mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid acetyliert und durch Umkrystallisieren aus Essigester gereinigt. Dabei wurden nur Präparate erhalten, deren Analysen auf Gemische des Carbinols mit seinem Wasserabspaltungsprodukt hindeuten. Zur weiter unten beschriebenen Oxydation wurde ein solches Präparat vom Smp. 166—167° verwendet. Erst nach Sublimation im Hochvakuum erhielten wir für das reine Wasserabspaltungsprodukt stimmende Analysen. Smp. 172—173°.

3,746 mg Subst. gaben 11,656 mg CO₂ und 3,036 mg H₂O

C₃₈H₄₈O₂ Ber. C 85,02 H 9,01%

Gef. „ 84,93 „ 9,07%

Δ^{5,6}-3β-Acetoxy-nor-cholensäure-methylester. 4,8 g des Gemisches von Carbinol und seinem Wasserabspaltungsprodukt wurden in 30 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 1,8 g Brom (ca. 1,2 Mol) in 10 cm³ Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Nach 5 Minuten wurden 50 cm³ Eisessig zugegeben und der Tetrachlorkohlenstoff im Vakuum bei 50° Badtemperatur verdampft. Der Rückstand wurde mit weiteren 50 cm³ Eisessig verdünnt, auf 47° erwärmt und mit einer Lösung von 6 g Chromsäure in 60 cm³ Eisessig und 6 cm³ Wasser unter Rühren innert einer Stunde versetzt. Das Reaktions-

gemisch wurde weitere 5 Stunden auf der gleichen Temperatur gehalten. Nach Zerstören der überschüssigen Chromsäure mit Methanol wurde die Lösung im Vakuum auf etwa $\frac{1}{3}$ ihres Volumens eingedampft, mit Wasser und wenig verdünnter Schwefelsäure versetzt und mehrmals mit Äther extrahiert. Diese Lösung wurde mit 6 g Zinkstaub versetzt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 cm³ heissem Eisessig gelöst und $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verdünnt, filtriert und das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure gewaschen und dann mit verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt. Dabei schieden sich unlösliche Natriumsalze aus. Sie wurden vom Äther abgetrennt und nach Behandlung mit verdünnter Salzsäure sofort in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung der sauren Anteile wurde mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers blieb ein öliges Rückstand zurück, der 1,3 g wog und nach Zugabe von einigen Tropfen Methylalkohol langsam krystallisierte. Er wurde mit Diazomethan versetzt und darauf mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin nachacetyliert. Das so erhaltene Produkt wurde dann über 25 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol und Benzol-Äther (80 : 20) konnten 670 mg eluiert werden, die nach Zugabe von Methanol sofort krystallisierten, während die später herausgelösten Teile ölig blieben. Die Krystalle schmolzen bei 128—132°. Nach weiterem Umkrystallisieren aus Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 133,5—135,5°.

Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

3,710 mg Subst. gaben 10,195 mg CO₂ und 3,242 mg H₂O

C₂₆H₄₀O₄ Ber. C 74,96 H 9,68%

Gef. „ 74,99 „ 9,78%

$[\alpha]_D^{22} = -45,7^{\circ}$ (c = 2,935 in Chloroform)

Aus der Ätherlösung der Neutralteile wurde ein Öl (3 g) erhalten, das mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin nachacetyliert, durch Umkrystallisieren aus Essigester 1,9 g unverändertes Ausgangsmaterial lieferte.

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-nor-cholensäure (IVa). 300 mg des Acetoxymethylesters wurden mit methanolischer Kalilauge verseift. Das Rohprodukt (250 mg) wurde aus Aceton dreimal umkrystallisiert und erreichte dabei den konstanten Schmelzpunkt von 245—246°.

Zur Analyse wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,738 mg Subst. gaben 10,478 mg CO₂ und 3,373 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₃ Ber. C 76,62 H 10,07%

Gef. „ 76,50 „ 10,10%

$[\alpha]_D^{13.5} = -41,5$ (c = 0,626 in Alkohol)

$\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-nor-cholensäure-methylester. 105 mg der Säure wurden mit Diazomethan verestert. Der rohe Ester wurde in Benzol gelöst und über 1 g Aluminiumoxyd filtriert. Die erhaltenen Krystalle (92 mg) wurden aus Methanol umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 143—145° stieg.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Das sublimierte Produkt schmolz bei 143,5—145°.

3,840 mg Subst. gaben 10,818 mg CO₂ und 3,473 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₃ Ber. C 76,96 H 10,23%

Gef. „ 76,88 „ 10,12%

$[\alpha]_D^{14} = -41,7^{\circ}$ (c = 1,052 in Chloroform)

Die Analysen wurden in unserer mikrochemischen Abteilung von den Herren Hs. Gubser und W. Manser ausgeführt.

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

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Schweiz. Gesellschaft für das Studium der Motorbrennstoffe, Bericht Nr. 9. Betriebsvorschriften und Anleitung zur Aufklärung und Behebung von Störungen für Fahrzeug-Holzkohlengasanlagen, von J. Tobler, E. Huber, M. Walder und R. Weber. 102 Seiten Taschenformat. Selbstverlag der Schweiz. Gesellschaft für das Studium der Motorbrennstoffe, Bahnhofplatz 5, Bern, 1943. Preis Fr. 2.50.

Lehrbuch der Mineralogie und Kristallchemie, von Paul Niggli, Professor der Mineralogie und Petrographie an der Eidg. Technischen Hochschule und an der Universität Zürich. Dritte, vollständig umgearbeitete Auflage. Teil II mit 122 Textabbildungen. Kristalloptik und Strukturbestimmung. VIII und 214 SS. Gebrüder Bornträger, Berlin-Zehlendorf, 1942. Gbd. RM. 8.80.

Pophysikalische Chemie, von Dr. Werner Kuhn, o. Prof. an der Universität Basel. Zweite, verbesserte Auflage. Verlag von Quelle & Meyer in Leipzig, 1942, XII und 368 SS.

Onderzoekingen over een synthese van indoolderivaten, Proefschrift door Ernest Franz Julius Janetzky, 146 SS., Naamloze Vennootschap W. D. Meinema, Delft 1943.

Chimie physique médicale, Eléments de chimie physique appliqués à la physiologie et à la médecine, par W. Bladergroen, Dr. ès sc.; préface de M. Roch, Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Genève. 421 pages. 1943, B. Wepf & Co, éditeurs, Bâle.

Dr. de Marval et Dr. Guisan, Guide du Samaritain, 7^e édition, revue et considérablement augmentée, avec une préface du Colonel Remund, Médecin en chef de la Croix-Rouge suisse. XII et 135 pages, 6 planches en couleurs, 96 illustrations. Editions Victor Attinger, Neuchâtel 1943, relié fr. 3.90.
