

Die durch Zentrifugieren von der Fällung befreite Mutterlauge wurde im Vakuum eingetrocknet, in 6 cm³ absolutem Pyridin gelöst und mit 100 cm³ absolutem Äther zersetzt. Aus der vom Digitonin befreiten ätherischen Lösung schieden sich beim Eindampfen farblose Nadeln (30 mg) vom Smp. 155—160° aus. Zur Analyse lösten wir die Verbindung aus Aceton um und sublimierten sie bei 0,01 mm und 105—110°. Das Präparat schmolz bei 168—169° und zeigte mit D-Homo-androstan-on-(3) eine starke Schmelzpunkts-erniedrigung.

$$[\alpha]_D^{17} = +6,4^{\circ} (\pm 2^{\circ}) \quad (c = 0,72 \text{ in Chloroform})$$

3,779 mg Subst. gaben 11,440 mg CO₂ und 3,970 mg H₂O

C ₂₀ H ₃₄ O	Ber. C 82,69	H 11,80%
	Gef. „ 82,61	„ 11,77%

Durch Zersetzen des unlöslichen Digitonids erhielten wir 20 mg D-Homo-androstan-ol-(3β).

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

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

212. Über Steroide und Sexualhormone.

(121. Mitteilung¹).

Über die Hydrierung der Oxyde von Apocholsäure und Δ^{14,15}-Dioxy-cholensäure

von Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und S. Holtermann.

(31. X. 45.)

Die katalytische Hydrierung von Epoxyden ist in neuester Zeit häufig zur Einführung von Oxy-Gruppen in bestimmte Stellen des Sterin-Gerüsts verwendet worden. So gelingt nach Reichstein und Mitarbeitern²) die Überführung von 12β-Oxy-Verbindungen der Gallensäure-Reihe in die 11α-Oxy-Derivate durch Wasserabspaltung, Herstellung der 11α,12α-Epoxyde und Hydrierung derselben. Andererseits ist für die Einführung einer tertiären Oxy-Gruppe in Stellung 5 des Sterin-Skeletts die Hydrierung der 5α,6α-Epoxyde³) bis heute der einzige praktisch gangbare Weg.

Da im Zusammenhang mit Synthesen in der Reihe der digitaloiden Aglykone ein Verfahren zur Einführung einer Oxy-Gruppe in Stellung 14 des Steroid-Kernes wertvoll wäre, versuchten wir die obige Methodik auf geeignete Oxyde anzuwenden. Die als Ausgangsmaterial in Frage kommenden Δ^{8,14}- bzw. Δ^{14,15}-Verbindungen

¹) 120. Mitt., Helv. **28**, 1651 (1945).

²) Vgl. G. H. Ott und T. Reichstein, Helv. **26**, 1799 (1943).

³) L. Ruzicka und A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944); Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

der Sterin-Reihe sind alle recht schwierig zugänglich. Eine relativ einfach in etwas grösserer Menge erhältliche $\Delta^{8,14}$ -Verbindung schien dagegen, die nach dem Verfahren von *Boedecker*¹⁾ aus Cholsäure herstellbare Apocholsäure (I).

Die Konstitution der Apocholsäure (I) als $\Delta^{8,14}$ -Verbindung scheint durch die Untersuchungen von *Callow*²⁾, sowie von *Wieland* und Mitarbeitern³⁾, weitgehend gesichert. Für diese Struktur spricht erstens die Resistenz der Apocholsäure gegen die Hydrierung und ferner die Verschiebbarkeit der Doppelbindung zur Stellung 14,15 unter Entstehung der Dioxy-cholensäure (II). Diese Reaktionen stellen die beiden Säuren in Parallele zu α - (= $\Delta^{8,14}$)- bzw. β - (= $\Delta^{14,15}$)-Ergostenol bzw. den entsprechenden Cholestenolen. Die Analogien lassen sich auch durch Vergleich der spez. Drehung entsprechender Derivate stützen.

Wir haben in diesem Zusammenhang auf die Herstellung vollständig einheitlicher Präparate zur Bestimmung der spez. Drehungen besonderen Wert gelegt und insbesondere auch die Chromatographie zur Reinigung der untersuchten Verbindungen beigezogen. Da die Angaben der Literatur über die Konstanten dieser Substanzen ziemliche Schwankungen aufweisen, geben wir im experimentellen Teil etwas ausführlicher die von uns festgestellten Werte an. Ausser der Apocholsäure und der $\Delta^{14,15}$ -Dioxy-cholensäure (II) wurden auch die beiden Dioxy-choladiensäuren (V und VI), die im Gemisch bei der Oxydation der Apocholsäure mit verschiedenen Oxydationsmitteln gebildet werden, in diese Untersuchung einbezogen. Im wesentlichen konnten wir dabei die Angaben von *R. K. Callow*²⁾ bestätigen.

Das Oxyd (III) der Apocholsäure ist bereits von *Borsche* und *Todd*⁴⁾, allerdings in sehr schlechter Ausbeute, erhalten worden. Die Verbindung ist gegen Säuren recht unbeständig und geht leicht in ein Gemisch der beiden Dioxy-choladiensäuren (V und VI) über. Um einerseits den möglichen Einfluss des molekel-eigenen Carboxyls auf diese Umwandlung auszuschalten und andererseits die chromatographische Reinigung der Reaktionsprodukte zu erleichtern, haben wir nicht die Apocholsäure (I) selbst, sondern deren Diacetyl-methylester (Ia) der Oxydation mit Persäure unterworfen. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen von *Wieland* und Mitarbeitern⁵⁾ erhielten wir dabei ein nicht krystallisiertes Oxyd, das bei der Verseifung α -Dioxy-choladiensäure (V) lieferte. Da das ölige Oxyd richtige Analysenwerte zeigte, so entschlossen wir uns, Hydrierungsversuche mit demselben durchzuführen. Hydrierung mit Platin in Eisessig lieferte ausschliesslich Diacetyl-apocholsäure-methylester (Ia)⁴⁾. Bei der Verwendung von Platin in Alkohol konnte neben

¹⁾ *Fr. Boedecker*, B. **53**, 1852 (1920); *Fr. Boedecker* und *H. Volk*, B. **54**, 2489 (1921).

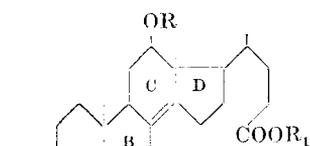
²⁾ *R. K. Callow*, Soc. **1936**, 462.

³⁾ *H. Wieland*, *E. Dietz* und *H. Ottawa*, Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

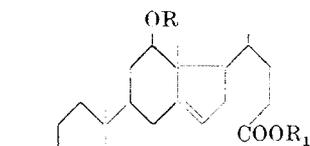
⁴⁾ *W. Borsche* und *A. R. Todd*, Z. physiol. Ch. **197**, 173 (1931); vgl. auch *R. K. Callow*, Soc. **1936**, 462.

⁵⁾ *H. Wieland*, *E. Dietz* und *H. Ottawa*, Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

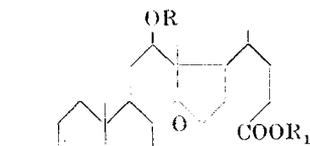
dem Apocholsäure-Derivat in geringer Menge eine krystallisierte Verbindung (Smp. 191,5°) isoliert werden, deren Analyse auf die erwartete Zusammensetzung eines Diacetoxy-oxy-cholensäure-methylesters stimmende Werte ergab. Infolge der äusserst geringen Ausbeute und da der Versuch sich als nicht reproduzierbar erwies, konnte die neue Verbindung nicht näher untersucht werden.



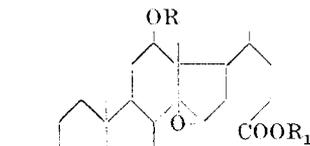
I ; R = R₁ = H
Ia; R = Ac; R₁ = CH₃



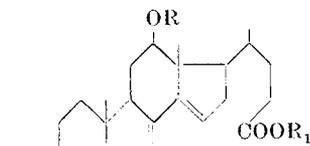
II ; R = R₁ = H
IIa; R = Ac; R₁ = CH₃



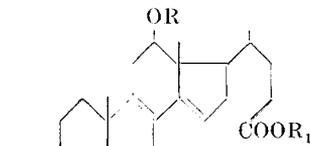
III ; R = R₁ = H
IIIa; R = Ac; R₁ = CH₃



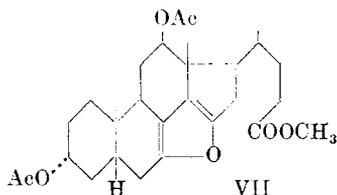
IV ; R = R₁ = H
IVa; R = Ac; R₁ = CH₃



V ; R = R₁ = H
Va; R = Ac; R₁ = CH₃



VI ; R = R₁ = H
VIa; R = Ac; R₁ = CH₃



VII

Bessere Resultate wurden bei den Versuchen mit $\Delta^{14,15}$ -Diacetoxy-cholensäure-methylester (IIa) erzielt. Hier liess sich in befriedigender Ausbeute eine krystallisierte Oxido-Verbindung (IVa) isolieren¹⁾. Die Hydrierung derselben mit Platin in Feinsprit lieferte

¹⁾ Vgl. dazu *W. Borsche und A. R. Todd, Z. physiol. Ch.* **197**, 188 (1931).

neben Diacetyl-apocholsäure-methylester (Ia) in etwa 30-proz. Ausbeute ein Oxy-Derivat (Smp. 129⁰), das vom oben erwähnten Hydrierungsprodukt des Apocholsäure-oxyds verschieden war. Die freie Oxy-Gruppe der Verbindung vom Smp. 129⁰ liess sich nicht acetylieren. Während diese Beobachtung für eine tertiäre Natur der Oxy-Gruppe (Stellung 14) spricht, lässt der Umstand, dass bei der Behandlung mit Chromsäure eine neue Verbindung (Smp. 141⁰) entstand, deren Analyse auf einen Minus-Gehalt von zwei Wasserstoffatomen hinweist, eher an eine sekundäre Oxy-Verbindung (Stellung 15) denken. Wir müssen deshalb die Frage nach der Konstitution dieses Hydrierungsproduktes vorläufig offen lassen. Da die $\Delta^{14,15}$ -Dioxycholensäure aus Apocholsäure nur in schlechter Ausbeute herstellbar ist, haben wir auf eine Nacharbeitung der Versuche verzichtet.

Zum Schlusse wurde noch die Einwirkung von Benzopersäure auf den $\Delta^{7,8;14,15}$ -3 α ,12 β -Diacetoxy-choladiensäure-methylester (Va) und die Hydrierung des erhaltenen Produktes untersucht. Auch hier liess sich kein krystallisiertes Oxyd isolieren. Nach der Hydrierung des rohen Oxydationsproduktes mit Platin und Feinsprit konnte neben wenig Diacetyl-apocholsäure-methylester (Ia) eine Verbindung erhalten werden, deren Analyse auf einen Diacetoxy-oxido-choladiensäure-methylester hindeutet. Wir sind geneigt, dem Präparat die Formel eines Furan-Derivates (vgl. VII) zuzuschreiben. Da die Verbindung keine freie Hydroxyl-Gruppe (*Zerewitinoff*) aufweist, so bot sie im Rahmen des vorliegenden Problems wenig Interesse und wurde deshalb nicht weiter untersucht.

Eine Fortsetzung der Versuche, durch Hydrierung des Apocholsäure-oxyds oder seiner Derivate zu 14-Oxy-Verbindungen zu gelangen, scheint auf Grund der bisherigen Erfahrungen wenig aussichtsreich, da hier eine ausserordentlich grosse Tendenz zur Rückbildung der stabilen Apocholsäure besteht.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Ciba Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeiten.

Experimenteller Teil¹⁾.

Apocholsäure (I).

31,8 g Cholsäure wurden nach dem Verfahren von *Boedecker*²⁾ in einer Lösung von 5,0 g Zinkchlorid in 100 cm³ Eisessig der Wasserabspaltung unterworfen. Die über das Xylol- und Alkohol-Addukt gereinigte Säure schmolz bei 176—177⁰. Ausbeute: 7,12 g = 23,6%.

$$[\alpha]_D^{13} = +50,2^0 \quad (c = 3,808 \text{ in Feinsprit})$$

3,792 mg Subst. gaben 10,251 mg CO₂ und 3,333 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₈ O ₄	Ber. C 73,80	H 9,81%
	Gef. „ 73,77	„ 9,84%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

²⁾ B. 53, 1852 (1920).

Methylester¹⁾: Hergestellt mit Diazomethan. Smp. 84—85°. Zur Analyse wurde das Präparat zwei Stunden im Hochvakuum bei 135° geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{17} = +46,9^0 \quad (c = 1,523 \text{ in Chloroform})$$

3,660 mg Subst. gaben 9,904 mg CO₂ und 3,234 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 74,21 \quad \text{H } 9,97\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{73,85} \quad \quad \text{9,89\%} \end{array}$$

Diacetyl-methylester (Ia)²⁾: Der durch kurzes Kochen von Apocholsäure-methylester in einem Gemisch von Acetanhydrid und Pyridin bereitete Diacetyl-methylester schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 137—137,5°. Zur Analyse wurde das Präparat 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{14} = +86,1^0 \quad (c = 2,512 \text{ in Chloroform})$$

3,768 mg Subst. gaben 9,839 mg CO₂ und 3,091 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_6 \quad \text{Ber. C } 71,28 \quad \text{H } 9,08\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{71,26} \quad \quad \text{9,18\%} \end{array}$$

$\Delta^{14,15}$ -3 α ,12 β -Dioxy-cholensäure (II).

Bei der Herstellung von Apocholsäure wurde die $\Delta^{14,15}$ -3 α ,12 β -Dioxy-cholensäure als Nebenprodukt in Ausbeuten von 1—3% erhalten³⁾. Auch bei der Herstellung nach *K. Yamasaki*⁴⁾ durch Behandeln von Apocholsäure-methylester mit Salzsäure-Gas in Chloroform waren die Ausbeuten gering (ca. 10%). Die aus Methanol umkrystallisierte Säure schmolz bei 259—260°. Das Analysenpräparat wurde bei 100° 48 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{21} = +67,8^0 \quad (c = 0,258 \text{ in Feinsprit})$$

3,796 mg Subst. gaben 10,243 mg CO₂ und 3,356 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 73,81 \quad \text{H } 9,81\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{73,64} \quad \quad \text{9,89\%} \end{array}$$

Methylester³⁾: Der mit Diazomethan bereitete Methylester schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 88,5—90°. Das Analysenpräparat wurde zwei Stunden im Hochvakuum bei 135° geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{16} = +60,4^0 \quad (c = 0,867 \text{ in Chloroform})$$

3,737 mg Subst. gaben 10,130 mg CO₂ und 3,289 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 74,21 \quad \text{H } 9,97\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{73,98} \quad \quad \text{9,85\%} \end{array}$$

Diacetyl-methylester (IIa): 3,15 g $\Delta^{14,15}$ -3 α ,12 β -Dioxy-cholensäure-methylester wurden in einem Gemisch von 12 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin 2½ Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde in Eiswasser gegossen und anschliessend in Äther aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung und Umlösen aus Methanol wurden 2,82 g des krystallisierten Diacetats erhalten. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol umkrystallisiert und 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{15,5} = +102,5^0 \quad (c = 1,168 \text{ in Chloroform})$$

3,790 mg Subst. gaben 9,900 mg CO₂ und 3,084 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_6 \quad \text{Ber. C } 71,28 \quad \text{H } 9,08\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{71,29} \quad \quad \text{9,11\%} \end{array}$$

1) *R. K. Callow*, *Soc.* **1936**, 462; *K. Yamasaki*, *Z. physiol. Ch.* **233**, 10 (1935).

2) *H. Wieland*, *E. Dietz* und *H. Ottawa*, *Z. physiol. Ch.* **244**, 194 (1936).

3) *F. Boedecker* und *H. Volk*, *B.* **54**, 2489 (1921).

4) *K. Yamasaki*, *Z. physiol. Ch.* **233**, 10 (1935).

α -Dioxy-choladiensäure (V).
(17, 8; 14, 15-3 α , 12 β -Dioxy-choladiensäure.)

Diese Säure wurde nach dem schon öfters beschriebenen Verfahren¹⁾ durch Oxydation von Apocholsäure mit Benzopersäure bereitet. Die rohe kristallisierte Säure zeigte eine spez. Drehung von $-40,1^{\circ}$ ($c = 0,645$ in Feinsprit). Die Reinigung der Säure gelang über den Diacetyl-methylester (vgl. weiter unten) und nachträgliche Verseifung desselben in 5-proz. methanolischer Kalilauge. Die so gereinigte Säure zeigte einen Smp. von $247-248^{\circ}$. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei $210-220^{\circ}$ sublimiert.

$$[\alpha]_D = -60,0^{\circ} \quad (c = 0,382 \text{ in Feinsprit})$$

3,932 mg Subst. gaben 10,679 mg CO₂ und 3,252 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4 \quad \text{Ber. C } 74,19 \quad \text{H } 9,34\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 74,12 \quad \quad \text{„ } 9,25\% \end{array}$$

Diacetyl-methylester (Va). Der nicht kristallisierte, mit Diazomethan bereitete 17, 8; 14, 15-3 α , 12 β -Dioxy-choladiensäure-methylester wurde in einem Gemisch von Acetanhydrid und Pyridin 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in Benzol gelöst und durch Aluminiumoxyd filtriert. Der aus Methanol umkristallisierte Rückstand lieferte feine Nadeln vom Smp. $92-94^{\circ}$. Aus 3,34 g Dioxy-säure wurden 2,29 g Diacetyl-methylester erhalten. Zur Analyse wurde das Präparat noch viermal aus Methanol umkristallisiert und 9 Stunden im Hochvakuum bei 50° über Phosphorperoxyd getrocknet. Smp. $98-98,5^{\circ}$.

$$[\alpha]_D^{20,5} = +6,3^{\circ} \quad (c = 1,032 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\text{max}} = 242 \text{ m}\mu, \quad \log \epsilon = 4,08.$$

3,660 mg Subst. gaben 9,618 mg CO₂ und 2,852 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_6 \quad \text{Ber. C } 71,57 \quad \text{H } 8,70\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 71,71 \quad \quad \text{„ } 8,72\% \end{array}$$

Die Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig gab in Übereinstimmung mit den von Wieland und Mitarbeitern²⁾ gemachten Erfahrungen Diacetyl-apocholsäure-methylester vom Smp. $137-138^{\circ}$; $[\alpha]_D^{23} = +87,9^{\circ}$ ($c = 1,980$ in Chloroform).

β -Dioxy-choladiensäure (VI).
(18, 9; 14, 15-3 α , 12 β -Dioxy-choladiensäure.)

Apocholsäure wurde nach der Vorschrift von R. K. Callow³⁾ in Feinsprit mit Selenoxyd behandelt. Nach der Veresterung des rohen Säuregemisches mit Diazomethan wurde es in der mehrfach beschriebenen Weise in einem Gemisch von Acetanhydrid und Pyridin acetyliert und aufgearbeitet. Die rohen Diacetyl-methylester wurden an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten Petroläther-Benzol-Eluate lieferten Diacetyl-apocholsäure-methylester. Die späteren Petroläther-Benzol-, Benzol- und Benzol-Äther-Eluate lieferten den gesuchten β -Diacetyl-choladiensäure-methylester (VIa). Zur Analyse wurde das Präparat viermal aus Methanol umkristallisiert und bei 75° 36 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Smp. $121-121,5^{\circ}$.

$$[\alpha]_D^{14,5} = +165,2^{\circ} \quad (c = 0,230 \text{ in Chloroform})$$

$$\lambda_{\text{max}} = 244 \text{ m}\mu, \quad \log \epsilon = 4,25.$$

3,734 mg Subst. gaben 9,796 mg CO₂ und 2,876 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_6 \quad \text{Ber. C } 71,57 \quad \text{H } 8,70\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{„ } 71,59 \quad \quad \text{„ } 8,62\% \end{array}$$

¹⁾ W. Borsche und A. R. Todd, Z. physiol. Ch. **197**, 173 (1931); H. Wieland und V. Deulofeu, Z. physiol. Ch. **198**, 127 (1931); R. K. Callow, Soc. **1936**, 462; H. Wieland, E. Dietz und H. Ottawa, Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

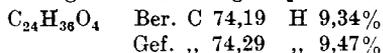
²⁾ H. Wieland und V. Deulofeu, Z. physiol. Ch. **198**, 127 (1931); H. Wieland, E. Dietz und H. Ottawa, Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

³⁾ R. K. Callow, Soc. **1936**, 462.

Freie Säure: Die durch Verseifung von 1,22 g ihres Diacetyl-methylesters in 80 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge erhaltene rohe Säure wurde in einem Gemisch von 10 cm³ Methanol und 1 cm³ 25-proz. wässrigem Ammoniak gelöst und durch Zutropfen von 8—10 cm³ 40-proz. Essigsäure als feine Nadeln gefällt. Ausbeute 910 mg. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 215—220° sublimiert. Smp. 250,5 bis 251°.

$$[\alpha]_D^{17} = +71,6^{\circ} \quad (c = 0,318 \text{ in Feinsprit})$$

3,872 mg Subst. gaben 10,540 mg CO₂ und 3,276 mg H₂O



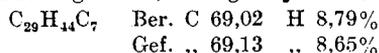
Oxydation von 3 α ,12 β -Diacetyl-apocholsäure-methylester mit Benzopersäure.

10,39 g reiner 3 α ,12 β -Diacetyl-apocholsäure-methylester wurden in 244 cm³ absolutem Chloroform aufgenommen und mit einer Lösung von 91,50 Millimol Benzopersäure in Chloroform versetzt. Das Gemisch wurde 2½ Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde der Lösung eine Probe (1 cm³) entnommen und in dieser der Gehalt an Benzopersäure durch Titration bestimmt; es waren 23,43 Millimol verbraucht (ber. 23,10 Millimol).

Die Chloroform-Lösung wurde mit Äther stark verdünnt und die überschüssige Benzopersäure durch Reduktion mit 0,1-n. Kaliumjodid-Lösung zerstört. Dann wurde die ätherische Lösung im Scheidetrichter unter Eiskühlung zuerst mit 0,1-n. Natriumthiosulfat, dann mit 2-n. Soda und schliesslich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 10,70 g, war ein Öl, aus dem auch nach sorgfältiger chromatographischer Reinigung keine Krystalle isoliert werden konnten. Die Analyse weist jedoch darauf hin, dass das gesuchte Oxyd (IIIa) oder ein Oxyd-Gemisch vorliegt. Zur Analyse wurde in Benzol gelöst, filtriert und das Benzol anschliessend im Vakuum entfernt. Dann wurde das Öl 140 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{19} = +83,3^{\circ} \quad (c = 0,658 \text{ in Chloroform})$$

3,728 mg Subst. gaben 9,444 mg CO₂ und 2,882 mg H₂O



In Übereinstimmung mit den Versuchen von W. Borsche¹⁾ und H. Wieland²⁾ lieferte die alkalische Verseifung des obigen Präparates α -Dioxy-choladiensäure (V).

Hydrierung von 3 α ,12 β -Diacetyl-apocholsäure-methylester-oxyd (IIIa).

a) mit Platinoxid in Feinsprit. 250 mg Platinoxid wurden in 4 cm³ Feinsprit vorhydriert. Dann wurde eine Lösung von 820 mg öligem Oxyd in 15 cm³ Feinsprit hinzugefügt und bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 20 Minuten waren 6,6 cm³ aufgenommen worden. Die Hydrierung kam nach 28 Stunden zum Stillstand; die Gesamtaufnahme betrug 23,4 cm³. Es wurden erneut 100 mg unreduziertes Platinoxid zugefügt und die Hydrierung fortgesetzt. Nach weiteren 45 Stunden hatte die Substanz insgesamt 34,6 cm³ Wasserstoff verbraucht. Die Hydrierung kam wieder zum Stillstand, obwohl 41,2 cm³ (korr.) für die Aufnahme eines Mols Wasserstoff berechnet waren.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 800 mg farbloses Öl, wurde in 50 cm³ Benzol-Petroläther 1:9 gelöst und an 60 g Aluminiumoxyd (Akt.-Kl. IV) chromatographiert.

Die Petroläther-Benzol-Eluate lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Methanol 290 mg Diacetyl-apocholsäure-methylester. Die Benzol-Eluate ergaben nach Umkrystalli-

¹⁾ W. Borsche und A. R. Todd, Z. physiol. Ch. **197**, 173 (1931).

²⁾ H. Wieland, E. Dietz und H. Ottawa, Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

sieren aus Methanol 15 mg einer Verbindung vom Smp. 191—191,5°. Zur ersten Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° 12 Stunden getrocknet, zur zweiten im Hochvakuum bei 170—180° sublimiert.

$$[\alpha]_D^{16} = +101,0^{\circ} \quad (c = 1,481 \text{ in Chloroform})$$

3,681; 3,568 mg Subst. gaben 9,246; 8,972 mg CO₂ und 2,958; 2,885 mg H₂O

6,892 mg Subst. gaben 0,294 cm³ Methan (0°, 760 mm)

C ₂₉ H ₄₆ O ₇	Ber. C 68,74	H 9,15	1 akt. H 0,20%
	Gef. „ 68,55; 68,62	„ 8,99; 9,06	„ 0,19%

Es scheint demnach ein Diacetoxy-oxy-cholansäure-methylester vorzuliegen. Wegen der geringen Ausbeute konnte die Verbindung nicht näher untersucht werden.

b) Weitere Hydrierungsversuche. Bei der Hydrierung des Diacetyl-apochol-säure-methylester-oxyds mit Platinoxid in Eisessig wurde in Übereinstimmung mit den Versuchen von *W. Borsche* und *R. A. Todd*¹⁾ nur Diacetyl-apocholsäure-methylester (Ia) gebildet.

Hydrierungen mit *Raney*-Nickel in Feinsprit bei Zimmertemperatur und bei 100—110° und 40—50 Atmosphären Überdruck lieferten ausser Diacetyl-apocholsäure-methyl-ester (Ia) keine kristallisierten Verbindungen.

3 α ,12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester (IVa).

2,30 g (4,70 Millimol) reiner 11⁺. 15. 3 α ,12 β -Diacetoxy-cholansäure-methylester (IIa) (Smp. 132,5°) wurden in 50 cm³ absolutem Chloroform aufgenommen und mit 24,5 cm³ einer Lösung von Benzopersäure in Chloroform versetzt, die 18,74 Millimol Benzopersäure enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur im Dunkeln belassen. Der Verbrauch an Persäure betrug nach 2 Stunden 4,73 Millimol.

Nun wurde die Lösung mit Äther stark verdünnt und die nicht verbrauchte Persäure durch einen Überschuss von 0,1-n. Kaliumjodid-Lösung zerstört. Das Ganze wurde dann bis zur Entfernung des ausgeschiedenen Jods mit 0,1-n. Natriumthiosulfat, dann zweimal mit 2-n. Soda und schliesslich mit Wasser gewaschen, 1 Stunde über Natriumsulfat ge-trocknet und eingedampft. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wog 2,28 g.

Dieses Öl wurde in 50 cm³ eines Gemisches von 10% Benzol und 90% Petroläther gelöst und an 100 g aktivem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Benzol-Eluate lie-ferten insgesamt 1230 mg des gesuchten Oxyds (IVa). Das Präparat wurde zur Analyse dreimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 16 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Smp. 102,5—103°.

$$[\alpha]_D^{17} = +102,6^{\circ} \quad (c = 1,252 \text{ in Chloroform})$$

3,850 mg Subst. gaben 9,730 mg CO₂ und 2,934 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₄ O ₇	Ber. C 69,02	H 8,79%
	Gef. „ 68,97	„ 8,53%

Hydrierung von 3 α ,12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester (IVa).

130 mg Platinoxid wurden in 5 cm³ Feinsprit vorhydriert. Dann wurden 385 mg 3 α ,12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester (Smp. 103°), in 12 cm³ Feinsprit gelöst, hinzugefügt. Das Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 23 Stunden waren 22,0 cm³ Wasserstoff (ber. 19,8 cm³, korr.) aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 385 mg farbloses Öl, wurde in 20 cm³ Benzol-Petroläther 1:4 gelöst und an einer mit Petroläther bereiteten Säule von 28 g Aluminiumoxyd (Aktivität IV) chromato-graphiert.

¹⁾ Z. physiol. Ch. 197, 173 (1931).

Die Petroläther-Benzol-Eluate gaben 115 mg Diacetyl-apocholsäure-methylester (Ia). Die Benzol-Fractionen lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Methanol 120 mg einer Oxy-Verbindung vom Smp. 128—129°. Zur Analyse wurde das Präparat nochmals aus Methanol umkrystallisiert und anschliessend 24 Stunden im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{16} = +128,3^{\circ} \quad (c = 0,553 \text{ in Chloroform})$$

3,824 mg Subst. gaben 9,658 mg CO₂ und 3,097 mg H₂O

6,810 mg Subst. gaben 0,361 cm³ Methan (0°, 760 mm)

C₂₉H₄₆O₇ Ber. C 68,74 H 9,15 1 akt. H 0,20%

Gef. „ 68,92 „ 9,06 „ 0,24%

Bei Hydrierungsversuchen, die in Eisessig, oder Feinsprit mit Eisessig-Zusatz, oder mit dem rohen öligen 3 α ,12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester durchgeführt wurden, konnte als krystallisiertes Reaktionsprodukt nur Diacetyl-apocholsäure-methylester gefasst werden.

Versuche zur Acetylierung des 3 α ,12 β -Diacetoxy-x-oxy-cholansäure-methylesters.

a) 7,5 mg der Verbindung vom Smp. 129° wurden in einem Gemisch von 0,4 cm³ Acetanhydrid und 0,2 cm³ Pyridin gelöst und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 24 Stunden wurden die Lösungsmittel bei 80° Wasserbadtemperatur im Vakuum entfernt. Der Rückstand, 7,5 mg, krystallisierte leicht aus Methanol und schmolz dann zwischen 127—128°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) 16 mg wurden in einem Gemisch von 0,8 cm³ reinem Eisessig und 0,2 cm³ Acetylchlorid gelöst. Das Gemisch wurde verschlossen 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Äther und Wasser verdünnt, die ätherische Lösung zweimal mit 10 cm³ 2-n.Soda und dann mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand, der 14 mg wog, konnten keine krystallisierten Anteile isoliert werden.

Einwirkung von Chromsäure auf den 3 α ,12 β -Diacetoxy-x-oxy-cholansäure-methylester.

14 mg des Esters wurden in 2 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 3 mg (= 1,5 Mol) Chromtrioxyd in 1,1 cm³ Eisessig tropfenweise versetzt und stehen gelassen. Trotzdem kein Verbrauch an Chromsäure beobachtet werden konnte, wurde nach Zerstören derselben mit Methanol und üblichem Aufarbeiten ein neuer Körper isoliert. Die Analysenwerte stimmen auf einen Diacetoxy-x-keto-cholansäure-methylester. Aus Methanol oder Methanol-Wasser krystallisiert er in Nadeln vom Smp. 139—141°. Ausbeute 9—10 mg. Im Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial ist eine Erniedrigung von 30—40° zu beobachten. Das Analysenpräparat wurde 36 Stunden bei 60° über Phosphor-pentoxyd im Hochvakuum getrocknet.

2,856 mg Subst. gaben 7,214 mg CO₂ und 2,257 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₇ Ber. C 69,02 H 8,79%

Gef. „ 68,93 „ 8,84%

Oxydation von $\Delta^{7,8;14,15}$ -3 α ,12 β -Diacetoxy-choladiensäure-methylester (Va) mit Benzopersäure und Hydrierung des Oxydationsproduktes.

2,13 g (4,38 Millimol) reiner „ α “-3 α ,12 β -Diacetoxy-choladiensäure-methylester wurden in 10 cm³ absolutem Chloroform aufgenommen und bei -10° mit einer Lösung von 4,92 Millimol Benzopersäure in 5 cm³ absolutem Chloroform versetzt. Das Gemisch erwärmte sich dabei deutlich. Es wurde 10 Minuten bei -10° im Dunkeln stehen gelassen. Der Verbrauch an Persäure wurde durch Titration festgestellt. Er betrug 4,34 Millimol.

Das Reaktionsgemisch wurde dann in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung unter Eiskühlung zuerst mit 2-n.Soda und dann mit Wasser gewaschen, über Natrium-

sulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wog 2,12 g. Er wurde sofort in 17 cm³ Feinsprit gelöst und bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre mit 300 mg vorhydriertem Platinoyd geschüttelt. Nach 65 Minuten waren 108,1 cm³ Wasserstoff aufgenommen (ber. für 1 Mol 107,7 cm³). Obwohl die Wasserstoffaufnahme nicht zum Stillstand gekommen war, wurde die Hydrierung unterbrochen. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 2,13 g eines schwach gelben Öls, krystallisierte nicht. Er wurde in 40 cm³ Benzol-Petroläther 1:1 gelöst und an einer Säule von 110 g Aluminiumoxyd (Aktivität III—IV) chromatographiert. Die ersten Benzol-Fractionen lieferten nach einer zweiten Reinigung durch Adsorption an Aluminiumoxyd 40 mg Diacetyl-apocholsäure-methylester vom Smp. 136—136,5°; $[\alpha]_D = +89,2$ ($c = 0,762$ in Chloroform). Die späteren Benzol-Eluate gaben nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol gut ausgebildete Nadeln vom Smp. 109,5—110°. Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet und gab Werte, die auf einen Diacetoxy-oxido-choladiensäure-methylester stimmen.

$$[\alpha]_D = +52,2^{\circ} \quad (c = 0,838 \text{ in Chloroform})$$

3,688; 3,727 mg Subst. gaben 9,380; 9,498 mg CO₂ und 2,654; 2,728 mg H₂O

C₂₉H₄₀O₇ Ber. C 69,57 H 8,05%

Gef. „ 69,41; 69,54 „ 8,05; 8,19%

Die Substanz gab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Sie nahm beim Schütteln mit Platinoyd in Eisessig keinen Wasserstoff auf und veränderte sich nicht beim Erwärmen mit Eisessig. Nach *Zerewittnoff* liegt kein aktiver Wasserstoff vor. Beim Erwärmen mit Alkali wird die Substanz verändert. Die nachfolgende Methylierung und Acetylierung des Verseifungsproduktes lieferte keine krystallisierten Präparate.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

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

213. Strychnos-Alkaloide.

(2. Mitteilung)¹).

Abbauversuche im Ringe E des Strychnins

von *V. Prelog* und *S. Szpilfogel*.

(31. X. 45.)

In einer vorläufigen Mitteilung haben wir für das Strychnin statt der von *R. Robinson* aufgestellten Formel I die Formel II vorgeschlagen. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Abbauversuche im Ringe E, welche uns zu einer Änderung der Formel I veranlassten. Als Ausgangspunkt für unsere Untersuchung diente das sog. Strychninolon a, welches bei einem von *H. Leuchs* und Mitarbeitern durchgeführten Abbau des Strychnins entsteht²).

¹) 1. Mitt. Exper. I, 197 (1945).

²) B. 42, 2494 (1909); 43, 2417 (1910); 47, 1552 (1914); 48, 1009 (1915); 52, 1443 (1919); 55, 3738 (1922); 68, 106 (1935); 70, 2031 (1937); vgl. *M. Kotake* und *T. Mitsuwa*, Bl. Chem. Soc. Japan 11, 231 (1936); C. 1936, II. 3547; J. Chem. Soc. Japan 59, 146. (1938).