

Di-isoamylsulfid		Di-allylsulfid		Di- <i>n</i> -butyldisulfid	
t	p	t	p	t	p
10	0.7	10	4.4	10	0.4
15	0.8	12	4.8	15	0.5
20	0.9	14	5.4	20	0.6
25	1.0	16	6.0	25	0.7
30	1.2	18	6.6	30	0.9
35	1.4	20	7.3	35	1.1
40	1.7	22	8.1	40	1.3
45	2.0	24	9.1	45	1.5
50	2.3	26	10.1	50	1.7
55	2.7	28	11.2	55	1.9
60	3.2	30	12.3	60	2.2
65	3.8	32	13.5	65	2.5
70	4.4	34	15.0	70	2.9
75	5.5	37	17.5	75	3.4
80	7.0	40	20.5	80	4.0

Thio-diglykol		Allylalkohol	
t	p	t	p
10	0.7	10	9.8
15	0.7	12	11.0
20	0.8	14	12.5
25	0.8	16	14.2
30	0.9	18	16.1
35	1.0	20	18.4
40	1.1	22	20.8
45	1.3	24	23.5
50	1.5	26	26.5
55	1.7	28	30.0
60	1.9	30	33.8
65	2.1	32	37.4
70	2.3	34	42.4
75	2.6	37	50.5
80	3.0	40	59.5

## 247. F. Reindel und K. Niederländer: Über die $\beta$ -3-Oxy-cholansäure<sup>1)</sup>.

[Aus d. Chem. Institut Weihenstephan d. Techn. Hochschule München.]

(Eingegangen am 27. Mai 1935.)

Während in der *allo*-Cholansäure-Reihe das 3-Oxy-Derivat in beiden, hinsichtlich der Raum-Anordnung der OH-Gruppe epimeren Verbindungen bekannt ist, nämlich die:  $\alpha$ -3-Oxy-*allo*-cholansäure<sup>1a)</sup> (Schmp. 208—210°) und

<sup>1)</sup> Wir hatten die Absicht, diese Säure im Rahmen einer größeren Arbeit zu veröffentlichen. Eine kurze Bemerkung, die E. Fernholz in seiner letzten Arbeit (Ztschr. physiol. Chem. **232**, 97 [1935]), über die Darstellung dieser Säure aus Koprosterin macht, veranlaßt uns, unsere Ergebnisse schon jetzt zu veröffentlichen.

<sup>1a)</sup> A. Windaus u. R. Hossfeld, Ztschr. physiol. Chem. **145**, 177 [1925]; H. Wieland u. E. Dane, Ztschr. physiol. Chem. **212**, 41 [1932]; H. Wieland, E. Dane u. C. Martius, Ztschr. physiol. Chem. **215**, 15 [1933].

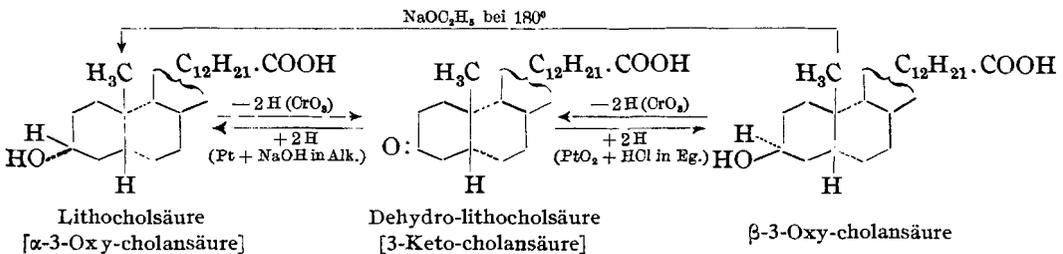
die  $\beta$ -3-Oxy-*allo*-cholansäure<sup>1b)</sup> (Schmp. 218°), ist in der Cholansäure-Reihe nur eine 3-Oxy-cholansäure bekannt, die aus Gallensteinen von H. Fischer<sup>2)</sup> zuerst isolierte Lithocholsäure, die nunmehr als  $\alpha$ -3-Oxy-cholansäure bezeichnet werden kann. Im Rahmen einer anderen Arbeit hat sich die Notwendigkeit ergeben, diese Lücke auszufüllen, und wir haben aus diesem Grunde die Darstellung der  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure durchgeführt. Wir gingen von der bekannten Dehydro-lithocholsäure (3-Keto-cholansäure) aus, deren katalytische Hydrierung in Eisessig-Lösung bei Gegenwart von etwas Chlorwasserstoff glatt zur gesuchten  $\beta$ -Säure führt: Die  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure schmilzt bei 166—177° (Methylester: Schmp. 113—114.5°; Acetylderivat: Schmp. 183—185°). Alle Derivate der  $\beta$ -Säure geben mit den entsprechenden Lithocholsäure-Derivaten Schmelzpunkts-Depressionen. Durch Oxydation der  $\beta$ -Säure mit Chromsäure-anhydrid in Eisessig wird die Dehydro-lithocholsäure zurückgebildet.

E. Fernholz<sup>3)</sup>, der anscheinend die gleiche Säure durch Abbau aus dem Koprosterin gewonnen hat, findet, daß die Säure durch eine Lösung von Digonin in 90-proz. Alkohol gefällt wird. Wir können dies bestätigen; auch der Methylester der  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure wird durch Digonin in 90-proz. Alkohol gefällt. Im Vergleich mit den Digoniniden der Sterine sind jedoch die eben erwähnten in Alkohol viel leichter löslich; schon in 95-proz. Alkohol tritt keine Fällung mehr ein.

Beim 8-stdg. Erhitzen mit 2-proz. Natrium-alkoholat auf 180° wird die  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure zu 20% in Lithocholsäure umgelagert; die Trennung der beiden Säuren geschah durch Digonin-Fällung und ihre Identifizierung durch Mischschmelzpunkt.

Die katalytische Reduktion der Dehydro-lithocholsäure in alkalischem Medium führte erwartungsgemäß zur Lithocholsäure zurück.

Die durchgeführten Reaktionen lassen sich in folgenden Formeln zusammenfassen:



### Beschreibung der Versuche.

Die für unsere Versuche benötigte Lithocholsäure ( $\alpha$ -3-Oxy-cholansäure) wurde mit kleinen Verbesserungen im wesentlichen nach dem schon bekannten Verfahren von H. Wieland, E. Dane und E. Scholz<sup>4)</sup>, ausgehend von Desoxy-cholsäure<sup>5)</sup> über 3-Acetyl-desoxycholsäure, 3-Acetoxy-12-keto-cholansäure und deren Semicarbazon dargestellt.

<sup>1b)</sup> H. Wieland, E. Dane u. C. Martius, Ztschr. physiol. Chem. **215**, 15 [1933]; E. Fernholz u. P. N. Chakravorty, B. **67**, 2021 [1934].

<sup>2)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **73**, 234 [1911].

<sup>3)</sup> I. c.

<sup>4)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **211**, 266 [1932].

<sup>5)</sup> Wir danken der Firma C. H. Boehringer Sohn A.-G. Nieder-Ingelheim a. Rhein für die Überlassung einer größeren Menge Desoxy-cholsäure.

Durch milde Oxydation der Lithocholsäure mit Chromsäure in der Kälte entsteht nach H. Wieland und P. Weyland<sup>6)</sup> die Dehydro-lithocholsäure. Es hat sich bei größerem Ansatz als vorteilhaft erwiesen, das Oxydationsmittel nicht auf einmal, sondern im Verlauf von  $1\frac{1}{2}$ —2 Stdn. zuzugeben unter Anwendung von etwa 25%  $\text{CrO}_3$ -Überschuß. Die nach üblicher Aufarbeitung aus Eisessig gewonnene Rohsäure schmolz bei 138—141°. Durch Umkrystallisieren aus Aceton erhält man die Dehydro-lithocholsäure in rautenförmigen Blättchen vom Schmp. 140—141°.

Die Dehydro-säure wurde weiter durch das bisher anscheinend noch nicht beschriebene Semicarbazon vom Schmp. 231—232° (unt. Zers.) charakterisiert; dieses bildet sich sofort beim Zusammengeben einer warmen methylalkohol. Lösung der Säure und einer wäßrig-methylalkohol. Lösung von Semicarbazid-Chlorhydrat (0.5 Mol. Überschuß) und der entsprechenden Menge kryst. Natriumacetat.

### $\beta$ -3-Oxy-cholansäure.

0.37 g (1 M.M.) Dehydro-lithocholsäure wurden in 150 ccm Eisessig gelöst und unter Zusatz von 0.5 ccm 12-n. HCl mit 0.1 g Platinoxid und Wasserstoff hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme von insgesamt 50 ccm ist nach etwa  $1\frac{1}{2}$  Stdn. beendet und entspricht nach Abzug der für Reduktion des Platinoxids notwendigen Wasserstoff-Menge (23 ccm bei 20° und 715 mm) einem Verbrauch von 1 Mol. Wasserstoff (26 ccm bei 20° und 715 mm) zur Reduktion der Keto- zur sekundären Alkoholgruppe. Die Lösung wird nach Abfiltrieren vom Platinmohr mit 400 ccm Wasser gefällt und abgesaugt. Das Rohprodukt, welches innerhalb 100—150° schmilzt, wird der fraktionierten Krystallisation aus Aceton-Wasser unterworfen. Die erste Fraktion, 40—50%, zeigt unter dem Mikroskop die Form dreieckiger Blättchen und schmilzt bei 176—177°. Sie besteht aus der erwarteten  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure. Bisweilen erhält man die Säure auch in trapezförmigen Stäbchen oder in Nadeln. Die dreieckigen Blättchen enthalten 1 Mol. Krystallwasser, während die Nadeln wasserfrei sind.

30.7 mg Sbst. verlieren bei 100° über  $\text{P}_2\text{O}_5$  im Vak. 1.7 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (394). Ber. 4.57, gef. 5.54% Gewichtsverlust.

4.560 mg Sbst. (Nadeln): 12.810 mg  $\text{CO}_2$ , 4.260 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 4.883 mg Sbst. (Blättchen nach Trocknung): 13.635 mg  $\text{CO}_2$ , 4.600 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$  (376). Ber. C 76.53, H 10.71.

Gef. „ 76.62, 76.16, „ 10.45, 10.54.

$[\alpha]_{\text{D}} = +25.85^\circ$  ( $\alpha = +0.26^\circ$ ,  $l = 1$  dm,  $c = 1.006$ , in absol. Alkohol).

Die Oxydation der  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure zur Dehydro-lithocholsäure gelang unter den bei der Lithocholsäure<sup>6)</sup> angewandten Bedingungen.

Der  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure-methylester wurde durch 1-stdg. Einleiten von Chlorwasserstoff in eine heiße absol. methylalkohol. Lösung der Säure und Aufarbeitung nach 12-stdg. Einwirkung in der Kälte erhalten. Der Ester krystallisiert aus Methylalkohol in rechteckigen bis quadratischen Blättchen vom Schmp. 113—114.5°.

Bei 100° über  $\text{P}_2\text{O}_5$  im Vak. keine Gewichtsabnahme.

4.360 mg Sbst.: 12.230 mg  $\text{CO}_2$ , 4.180 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_3$  (390.3). Ber. C 76.86, H 10.85.

Gef. „ 76.50, „ 10.73.

<sup>6)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **110**, 123 [1920].

$\beta$ -3-Acetoxy-cholansäure: 50 mg  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure wurden mit 1 ccm Essigsäure-anhydrid  $\frac{1}{4}$  Stde. gekocht, nach vorsichtigem Zusatz von 1 ccm Wasser zur Zerstörung des überschüssigen Anhydrids noch eine  $\frac{1}{4}$  Stde. weiter erhitzt und nach Zugabe von Eisessig bis zur Lösung des ölig ausgeschiedenen Acetylierungsproduktes der Krystallisation überlassen. Die Acetylverbindung wird aus Aceton-Wasser in breiten, rhombischen Stäbchen oder in ovalen, unregelmäßig gekerbten Blättchen vom Schmp. 183—185° erhalten. Die Mischung mit Lithocholsäure (Schmp. 185—186°) schmilzt bei 157—169°, mit  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure (Schmp. 176 bis 177°) bei 150—166°.

## Schmelzpunkts-Vergleich und Digitonin-Fällbarkeit.

Digitonid	Misch-Schmp.		Digitonid
— Lithocholsäure	185—186°	155—168°	$\beta$ -3-Oxy-cholansäure 176—177° +
— Methylester	93 bzw. 130°	105—110°	Methylester 113—114.5° +
— Acetylderivat	168—169°	143—150°	Acetylderivat 183—185° —

Zur Prüfung auf Digitonin-Fällbarkeit wurden 5 mg Sbst. in 1 ccm 90-proz. Alkohol gelöst und mit 2 ccm einer 1-proz. alkohol. Digitonin-Lösung versetzt. Während in 95-proz. Alkohol Sterine noch sofort gefällt werden, tritt bei der  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure und ihrem Methylester auch nach längerem Stehen keine Ausscheidung mehr ein.

Das Hauptprodukt der katalytischen Reduktion der Dehydro-lithocholsäure in alkalischem Medium (Natriumhydroxyd in Alkohol) mittels Platinmohrs erwies sich nach Misch-Schmp. mit Lithocholsäure identisch und zeigte mit  $\beta$ -3-Oxy-cholansäure starke Schmelzpunkts-Depression. Die erhaltene Lithocholsäure krystallisiert aus Aceton-Wasser in feinen Nadeln, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten.

27.5 mg Sbst. verlieren bei 100° über  $P_2O_5$  im Vak. 1.1 mg  $H_2O$ .

$C_{24}H_{40}O_3 \cdot H_2O$  (394). Ber. 4.57, Gef. 4.00 % Gewichtsverlust.

$[\alpha]_D = +34.22^\circ$  ( $\alpha = +0.36^\circ$ ,  $l = 1$  dm,  $c = 1.052$ , in absol. Alkohol).

## Berichtigungen.

Jahrg. 68 [1935], Heft 1, S. 39, 58 mm v. o. lies „Manoyloxyd-Ozonid“ statt „Manoyloxyd“.

Jahrg. 68 [1935] Heft 1, S. 89, 20 mm und 23 mm v. o. lies „Apocamphen-carbonsäure“ statt „Apocamphen-3-carbonsäure“.

Jahrg. 68 [1935], Heft 1, S. 91, 35 mm v. o. lies „0.2022 g“ statt „2.2022 g“.