

Zusammenfassung.

Die D_2O -Anreicherung im Krystallwasser der von uns untersuchten Mineralien ist kleiner als die von anderen Autoren in natürlichen Wässern verschiedenen Ursprungs gefundene. Auch andere Autoren fanden im Krystallwasser von Salzen und von Mineralien keinen größeren D_2O -Gehalt, als Wasserarten natürlichen Ursprunges zu haben pflegen. Es ist daher bisher keine D_2O -Anreicherung bei der Auskrystallisation von Salzen und Mineralien nachgewiesen. Dies wird durch die Annahme erklärt, daß die Krystallbildungsgeschwindigkeit klein ist, verglichen mit der Geschwindigkeit der Austauschreaktion zwischen dem D_2O -Gehalt der wäßrigen und der krystallinen Phase.

Die Löslichkeit krystallwasser-haltiger Salze in D_2O und ebenso die Löslichkeit krystalldeuteriumoxyd-haltiger Salze in H_2O wären dann auch bei konstanter Temperatur keine Konstanten, sondern von der Menge des zur Löslichkeits-Bestimmung benutzten Salzes und anderen Faktoren abhängig. Beide Löslichkeiten müßten zwischen der Löslichkeit des krystallwasser-haltigen Salzes in H_2O und der des krystalldeuteriumoxyd-haltigen Salzes in D_2O liegen, die beide von den angewandten Salzmengen usw. unabhängig, also wahre Konstanten sind.

Die Mittel zur Durchführung dieser Arbeit wurden von der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und der Reichsanstalt für Arbeits-Vermittlung zur Verfügung gestellt, wofür wir bestens danken.

384. F. Reindel und K. Niederländer: Nor- und Bishorlithocholsäure.

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

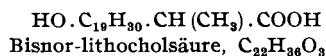
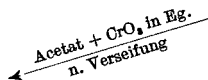
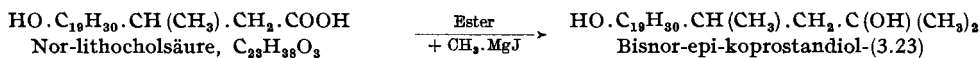
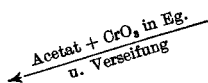
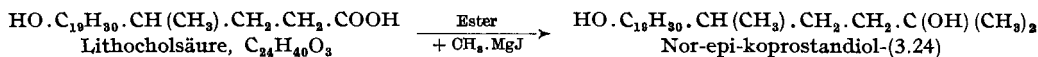
(Eingegangen am 24. September 1935.)

Im Verlaufe einer Arbeit, die zunächst den Aufbau von Sterinen, besonders von homologen Sterinen, ausgehend von Lithocholsäure, zum Ziel hatte, haben wir auch die Seitenkette dieser Ausgangs-Gallensäure weiter abgebaut*). Diese Abweichung von unserem ursprünglichen Ziel schien uns nicht nur deshalb berechtigt, weil die lückenlose Kenntnis jeder neuen Verbindung mit abgeänderter Seitenkette des tetracyclischen Sterin- oder Gallensäure-Gerüsts nach dem heutigen Stand der Forschung erwünscht ist, sondern wir verfolgten damit auch den Zweck, zu prüfen, ob die so erhaltene Norlithocholsäure für den Aufbau von Sterinen in Bezug auf Ausbeute einen besseren Ausgangspunkt darstellen würde als die Lithocholsäure.

Beim Abbau der Lithocholsäure-Seitenkette um 1 bzw. 2 C-Atome bedienten wir uns im wesentlichen der Methode von H. Wieland, O. Schlichting und R. Jacobi¹⁾, wobei wir fast ausschließlich die Einwirkung von Methyl-magnesiumjodid auf Litho- bzw. Norlithocholsäuremethyl- bzw. -äthylester verwendeten²⁾. Die erhaltenen Zwischenprodukte und Abbau-Stufen sind in folgenden Formeln wiedergegeben:

*) Anmerk. bei der Korrektur: In der Reihe der 3-Oxy-allo-cholansäure ist dieser Abbau inzwischen von O. Dalmer u. Mitarbeitern durchgeführt worden; vergl. B. 68, 1814 [1935]. ¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. 161, 80 [1926].

²⁾ Das erste Umsetzungsprodukt von Lithocholsäure-ester mit Methyl-magnesiumjodid ist inzwischen auch von L. Ruzicka u. M. W. Goldberg, Helv. chim. Acta 18, 668 [1935], in Lösung erhalten worden.



Das erste Umsetzungsprodukt von Lithocholsäure-methylester mit Methyl-magnesiumjodid, das Nor-epi-koprostandiol-(3.24), $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_2$, ist von L. Ruzicka und M. W. Goldberg (l. c.) nur in Lösung erhalten worden; wir haben es rein isoliert: Schmp. 141—142° und außerdem durch die Diacetylverbindung, Schmp. 79—80°, charakterisiert. Die durch Chromsäure-Oxydation dieses Diacetylderivates erhaltene 3-Acetyl-nor-lithocholsäure hat den Schmp. 175—176° und läßt sich durch Verseifung mit alkohol. NaOH in die bei 181—182° schmelzende Nor-lithocholsäure (= α -3-Oxy-nor-cholansäure) überführen (Methylester: Schmp. 99—100°, Äthylester: Schmp. 83—85°).

Die Wiederholung der ganzen Reaktionsfolge mit dem Methylester der Nor-lithocholsäure führte analog zum Bisnor-epi-koprostandiol-(3.23), $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_2$, Schmp. 196—197° (Acetylverb.: Schmp. 105—106°) und zur Bisnor-lithocholsäure (= α -3-Oxy-bisnor-cholansäure), $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3$, Schmp. 210—212° (Methylester: Schmp. 148—150°, Acetylverb.: Schmp. 200—202°).

In dem vorhergehenden Heft der Berichte beschreibt A. Butenandt³⁾ die 3-Oxo-bisnor-cholansäure, die er durch Abbau aus dem Stigmasterin über mehrere Zwischenstufen erhalten hat. Diese Säure stellt die zur Bisnor-lithocholsäure gehörende Keto-(Dehydro-)säure dar. Wir haben nach Bekanntwerden von Butenandts Ergebnissen noch versucht, unsere Bisnor-lithocholsäure durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure-Eisessig in der Kälte in die zugehörige Dehydro-säure überzuführen. Das uns zur Verfügung stehende Material war jedoch nicht ausreichend, um ein einwandfrei krystallisiertes Produkt zu isolieren, so daß wir den Vergleich nicht mehr durchführen konnten.

Beschreibung der Versuche.

Die für die folgenden Versuche benötigte Lithocholsäure (α -3-Oxy-cholansäure) wurde wie früher⁴⁾ angegeben, erhalten.

Eine bisher in der Literatur nicht beschriebene Beobachtung haben wir bei der Darstellung des Lithocholsäure-methylesters gemacht: Bei

³⁾ B. 68, 1854 [1935].

⁴⁾ B. 68, 1244 [1935]. Wir danken auch hier der Firma C. H. Boehringer Sohn A.-G., Nieder-Ingelheim a. Rh. für die Überlassung von Desoxy-cholansäure.

der Veresterung der Säure nach H. Fischer⁵⁾ mit Diazo-methan wird der bekannte Methylester vom Schmp. 125—127° erhalten. (Dieser enthält übrigens, aus Methylalkohol umkrystallisiert, 1.5 Mol. Methylalkohol: Ber. 10.96%. Gef. 10.87%). Stellt man jedoch den Lithocholsäure-methylester durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die absol.-methylalkohol. Lösung der Säure dar, so gewinnt man einen Ester vom Schmp. 90—93°. Dieser krystallalkohol-freie, labile Ester lagert sich beim längeren Aufbewahren und Umkrystallisieren aus Methylalkohol oder bei etwa $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen über seinem Schmp. in den höher schmelzenden, in Methylalkohol schwerer löslichen Ester um. Beide Ester geben (auch bei milder Verseifung) dieselbe Lithocholsäure.

Für Umsetzungen mit Grignard-Verbindungen haben wir auch den Lithocholsäure-äthylester und -benzylester, sowie die 3-Acetyl-lithocholsäure und den 3-Acetyl-lithocholsäure-äthylester dargestellt.

Lithocholsäure-äthylester (bisher in der Literatur scheinbar nicht beschrieben) wird durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas in die absol.-äthylalkohol. Lösung der Säure erhalten. Aus Äthylalkohol-Wasser: Haarfeine, nur unter dem Mikroskop sichtbare Nadeln vom Schmp. 92—93°.

Bei 75° über P_2O_5 im Vak. ohne Gewichtsverlust getrockn. — 4.394 mg Sbst.: 12.400 mg CO_2 , 4.250 mg H_2O . — 5.895 mg Sbst.: 16.710 mg CO_2 , 5.765 mg H_2O .

$C_{26}H_{44}O_3$ (404.4). Ber. C 77.16, H 10.97.
Gef. „ 76.96, 77.31, „ 10.73, 10.94.

Lithocholsäure-benzylester: Aus Lithocholsäure durch Veresterung mit Benzylalkohol (+Chlorwasserstoff). Nadeln aus Methylalkohol-Wasser, Schmp. 145—148°.

47.8 mg Sbst. verlieren bei 90° über P_2O_5 im Vak. 1.4 mg H_2O .

$C_{31}H_{46}O_3 + H_2O$ (484.4). Ber. 3.72, gef. 2.93% Gewichtsverlust.

4.310 mg Sbst.: 12.700 mg CO_2 , 3.985 mg H_2O .

$C_{31}H_{46}O_3$ (466.4). Ber. C 79.76, H 9.94. Gef. C 80.36, H 10.35.

3-Acetyl-lithocholsäure, durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen von Lithocholsäure mit Essigsäure-anhydrid erhalten: Unregelmäßig gekerbte Blättchen aus Aceton-Wasser, Schmp. 169°.

Bei 95° über P_2O_5 im Vak. getrockn.: keine Gewichtsabnahme. — 5.068 mg Sbst.: 13.900 mg CO_2 , 4.590 mg H_2O .

$C_{26}H_{42}O_4$ (418.3). Ber. C 74.59, H 10.12. Gef. C 74.80, H 10.13.

3-Acetyl-lithocholsäure-äthylester, durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen von Lithocholsäure-äthylester mit Acetanhydrid dargestellt: Schmp. 90—91° nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser (Misch-Schmp. mit Lithocholsäure-äthylester: 70—75°). Beim Versuch, die 3-Acetyl-lithocholsäure mit Äthylalkohol (HCl) zu verestern, wurde die Acetylgruppe abgespalten.

Nor-epi-koprostandiol-(3.24).

Eine Lösung von 3.9 g ($\frac{1}{100}$ Mol) Lithocholsäure-methylester in 30 ccm absol. Äther wurde zur siedenden Grignard-Lösung aus 8.5 g ($\frac{6}{100}$ Mole) Methyljodid und 1.5 g Magnesium in 15 ccm absol. Äther innerhalb 1.5—2 Stdn. hinzugetropf und noch 2 Stdn. weitergekocht. Nach der üblichen

⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. 73, 234 [1911].

Aufarbeitung (Zersetzung mit Mineralsäure) und Aufnahme in Äther wird nach Verdampfen desselben durch 1-stdg. Kochen mit alkohol. Natronlauge unveränderte Lithocholsäure (etwa 0.3 g) von dem Neutralteil, der wieder in Äther aufgenommen wird, abgetrennt. Die erste Krystallisation (etwa 3 g) der Neutralfraktion aus Methylalkohol besteht aus Nadelbüscheln des Nor-epi-koprostandiols-(3.24) vom Schmp. 141—142°.

Bei 90° über P_2O_5 im Vak. keine Gewichtsabnahme. — 4.880 mg Sbst.: 14.240 mg CO_2 , 5.190 mg H_2O . — 4.520 mg Sbst.: 13.160 mg CO_2 , 4.865 mg H_2O .

$C_{28}H_{46}O_2$ (390.4). Ber. C 79.92, H 11.88.
Gef. „ 79.60, 79.41, „ 11.90, 12.04.

Die auf Zugabe von Wasser zur Mutterlauge des Vorigen sich abscheidenden, eichenlaub-ähnlichen Blättchen (0.3 g) schmelzen bei 140—141° und geben mit Nor-epi-koprostandiol-(3.24) keine Depression; sie enthalten aber 1 Mol. Krystallwasser.

20.4 mg Sbst. verlieren bei 90° über P_2O_5 im Vak. 0.8 mg H_2O .

$C_{28}H_{46}O_2 + H_2O$ (408.4). Ber. 4.41, gef. 3.92% Gewichtsverlust.

Nor-epi-koprostandiol-(3.24)-acetat, durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen des Diols mit gleichen Teilen Eisessig-Acetanhydrid gewonnen: Aus Methanol Stäbchen bzw. rechteckige Blättchen vom Schmp. 79—80°.

Trotz des scharfen Schmp. befriedigte das Analysen-Ergebnis nicht vollkommen, da die erhaltenen Werte zwischen denen einer Mono- und Diacetylverbindung lagen.

Acetyl-nor-lithocholsäure.

Zu einer Lösung von 1.5 g des acetylierten Nor-epi-koprostandiols in 50 ccm Eisessig werden auf kochendem Wasserbade 1.5 g Chromsäure (6 O-Atomen entsprechend) in 2 ccm Wasser + 25 ccm Eisessig innerhalb 3 Stdn. zutropfen gelassen. Das Reaktionsprodukt wird nach Versetzen mit Wasser in Äther aufgenommen, die Äther-Lösung nach wiederholtem Ausschütteln mit Wasser mit verd. Natronlauge geschüttelt, wodurch sich der größte Teil der Acetyl-nor-lithocholsäure als schwer lösliches Na-Salz, im Äther suspendiert, ausscheidet. Durch Zersetzung mit Mineralsäuren werden 0.6 g Roh-säure (= 50% d. Th.) erhalten, deren Schmp. nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Eisessig oder Aceton bei 175—176° konstant blieb.

Bei 90° über P_2O_5 im Vak. keine Gewichtsabnahme. — 4.380 mg Sbst.: 11.920 mg CO_2 , 3.850 mg H_2O .

$C_{28}H_{40}O_4$ (404). Ber. C 74.20, H 9.97. Gef. C 74.22, H 9.84.

Die entsprechende Oxydation des durch Umsetzung von 2 g Lithocholsäure-äthylester mit Phenyl-magnesiumbromid und folgende Acetylierung gebildeten (nicht in Substanz isolierten) Diphenyl-cholandiols-(3.24)-acetats mit CrO_3 ergab nur 0.44 g rohe Acetyl-nor-lithocholsäure.

Die freie Nor-lithocholsäure = α -3-Oxy-nor-cholansäure, durch Verseifung der voranstehenden acetylierten Säure erhalten, schmilzt nach öfterem Umkrystallisieren aus Aceton-Wasser bei 170—171° und erstarrt wieder, um dann neuerdings bei 181—182° zu schmelzen. (Misch-Schmp. mit der Acetyl-säure 130—140°).

Bei 95° über P_2O_5 im Vak. keine Gewichtsabnahme. — 4.490 mg Sbst.: 12.525 mg CO_2 , 4.330 mg H_2O .

$C_{28}H_{38}O_3$ (362.3). Ber. C 76.18, H 10.57. Gef. C 76.06, H 10.79.

Nor-lithocholsäure-methylester, $C_{24}H_{40}O_3$, Schmp. 99—100°, durch Einleiten von HCl-Gas in die absol.-methylalkohol. Lösung der Säure

gewonnen. Analog dargestellt: Nor-lithocholsäure-äthylester, $C_{25}H_{42}O_8$, Schmp. 83—85°.

Dehydro - nor - lithocholsäure = 3 - Oxo - nor - cholansäure, $C_{23}H_{36}O_3$: Schmp. 179—180° (Misch-Schmp. mit Nor-lithocholsäure: 145 bis 155°, mit Acetyl-nor-lithocholsäure 150—160°). Wird durch Oxydation von Nor-lithocholsäure mit Chromsäure-Eisessig in der Kälte erhalten. Methylester: Schmp. 90°, Semicarbazon: Schmp. 208—210° (unt. Zers.).

Bisnor-epi-koprostadiol-(3.23).

Darstellung aus Nor-lithocholsäure-methylester wie beim Nor-epi-koprostadiol-(3.24) beschrieben. Aus Methylalkohol-Wasser Krystalle vom Schmp. 196—197°.

16.4 mg Sbst. verlieren bei 105° über P_2O_5 im Vak. 0.4 mg H_2O .

$C_{26}H_{44}O_2 + \frac{1}{2}H_2O$ (385.4). Ber. 2.28, gef. 2.44% Gewichtsverlust.

2.919 mg Sbst.: 8.545 mg CO_2 , 3.070 mg H_2O .

$C_{26}H_{44}O_2$ (376.4). Ber. C 79.71, H 11.78. Gef. C 79.84, H 11.77.

Bisnor-epi-koprostadiol-(3.23)-acetat, analog erhalten wie die Acetylverbindung des Nor-epi-koprostadiols-(3.24): nach Umlösen aus Methylalkohol-Wasser unter Verwendung von Tierkohle: Schmp. 105—106°.

Acetyl-bisnor-lithocholsäure.

Bisnor-epi-koprostadiol wurde mit Essigsäure-anhydrid behandelt, das Acetylprodukt (Isolierung nicht notwendig) wie bei der Darstellung der Nor-lithocholsäure angegeben, weiter mit CrO_3 oxydiert. Krystallisiert aus Eisessig-Wasser in Stäbchen-Rosetten vom Schmp. 200—202°. Die Verseifung führt zu Bisnor-lithocholsäure = α -3-Oxy-bisnor-cholansäure: Krystalle, aus Eisessig-Wasser, Schmp. 210—212° (Misch-Schmp. mit der Acetyl-säure: 165—180°).

26.6 mg Sbst. verlieren bei 105° über P_2O_5 im Vak. 0.6 mg H_2O .

$C_{22}H_{36}O_3 + \frac{1}{2}H_2O$ (357.3). Ber. 2.52, gef. 2.26% Gewichtsverlust.

5.119 mg Sbst.: 14.250 mg CO_2 , 4.790 mg H_2O .

$C_{22}H_{36}O_3$ (348.3). Ber. C 75.80, H 10.42. Gef. C 75.92, H 10.47.

Die Säure wurde weiter durch ihren Methylester, $C_{23}H_{38}O_3$, charakterisiert: Lange Nadeln aus Methylalkohol-Wasser, Schmp. 148—150°.