

109. Cholensäurederivate mit Substituenten in 11- und 12-Stellung

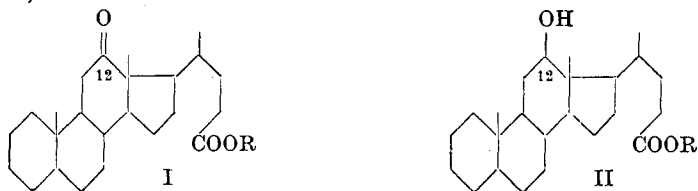
von J. Barnett¹⁾ und T. Reichstein.

(2. VII. 38.)

Für verschiedene in der Natur vorkommende Sterinderivate finden sich in der Literatur Formeln, die Sauerstoff in 11-Stellung enthalten²⁾. Bisher sind solche Formulierungen aber immer durch indirekte Methoden erschlossen worden, da leider eine sichere Vergleichssubstanz, also beispielsweise ein Sterinderivat mit unzweifelhaft nur in 11-Stellung befindlichem Sauerstoff nicht bekannt ist.

Vor einiger Zeit haben wir mit Versuchen begonnen, die den Zweck verfolgten, 11-Oxy- resp. 11-Keto-cholansäure herzustellen. Ferner sollte auch versucht werden, das Isomere der Cholansäure zu bereiten, das sich von normaler Cholansäure durch die räumlich entgegengesetzte Gruppierung am Kohlenstoffatom Nr. 9 unterscheidet. Diese Arbeiten konnten noch nicht bis zum gewünschten Ziel gebracht werden, da aber kürzlich *Marker* und Mitarbeiter³⁾ über ähnliche Versuche berichtet haben, geben wir nachstehend unsere bisherigen Ergebnisse bekannt.

Als Ausgangsmaterial benützten wir 12-Keto-cholansäure (I, R = H) und 12-Oxy-cholansäure (II, R = H). Die erstere lässt sich aus käuflicher Desoxy-cholsäure (III, R = H) bequem nach dem Verfahren von *H. Wieland* und *O. Schlichting*⁴⁾ gewinnen. Die Oxy-säure (II)



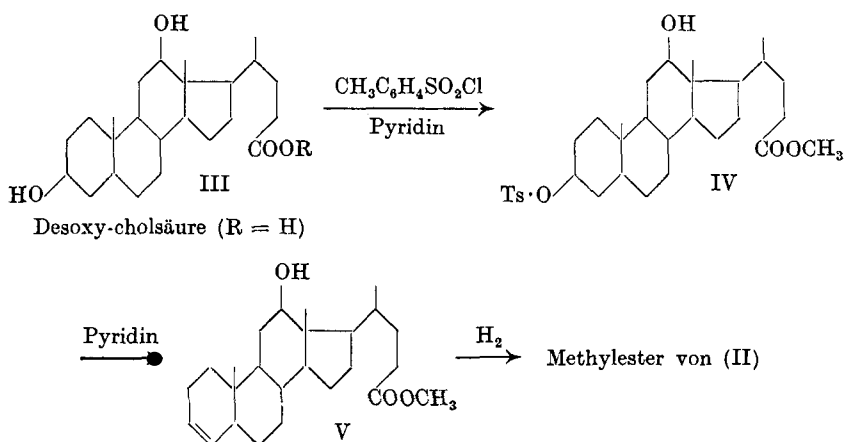
¹⁾ Ich danke der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, für ein Stipendium, das mir die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte.

²⁾ So besonders für zahlreiche aus Nebennieren isolierte Stoffe. Bezügl. Lit. vgl. die Zusammenstellung von *Reichstein* „Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe“ in „Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung“ von *Ruzicka-Stepp*, Leipzig 1938. Für Digoxigenin und Sarmentogenin stellten *R. Tschesche* und *K. Bohle*, B. **69**, 793, 2497 (1936), ebenfalls Formeln auf, die eine Hydroxylgruppe in 11-Stellung enthalten. Endlich haben eine solche Lage einer Hydroxylgruppe auch *R. E. Marker*, *O. Kamm*, *T. S. Oakwood*, *E. L. Wittle* und *E. J. Lawson*, Am. Soc. **60**, 1061 (1938) in ihrer Publikation über „Uran-triol“ angenommen.

³⁾ *R. E. Marker*, *E. J. Lawson*, Am. Soc. **60**, 1334 (1938).

⁴⁾ *H. Wieland*, *O. Schlichting*, Z. physiol. Ch. **150**, 273 (1925); vgl. *H. Wieland*, *E. Boersch*, Z. physiol. Ch. **106**, 198 (1919). Eine andere Methode benützen: *H. Wieland*, *W. Kapitel*, Z. physiol. Ch. **212**, 276 (1932); *M. Schenk*, *H. Kirckhof*, Z. physiol. Ch. **163**, 130 (1927); *K. Kyogoku*, Z. physiol. Ch. **246**, 101 (1937).

ist ebenfalls bekannt¹⁾, doch ist sie nur nach wenig ergiebigen Methoden bereitet worden. Wir stellten sie auf folgendem Wege her, der relativ gute Ausbeuten liefert: Käufliche Desoxy-cholsäure (III, R = H), die gewöhnlich etwas Cholsäure enthält, wird in den Methylester (III, R = CH₃) übergeführt und das schlecht krystallisierende Rohprodukt direkt mit etwas mehr als ein Mol Tosylchlorid in Pyridin umgesetzt, worauf in guter Ausbeute der prächtig krystallisierende Mono-ester (IV) erhalten wird. Dieser liefert beim Kochen mit Pyridin in ca. 55-proz. Ausbeute den ungesättigten Ester (V), der bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid sofort den reinen Methylester II, (R = CH₃) ergibt.



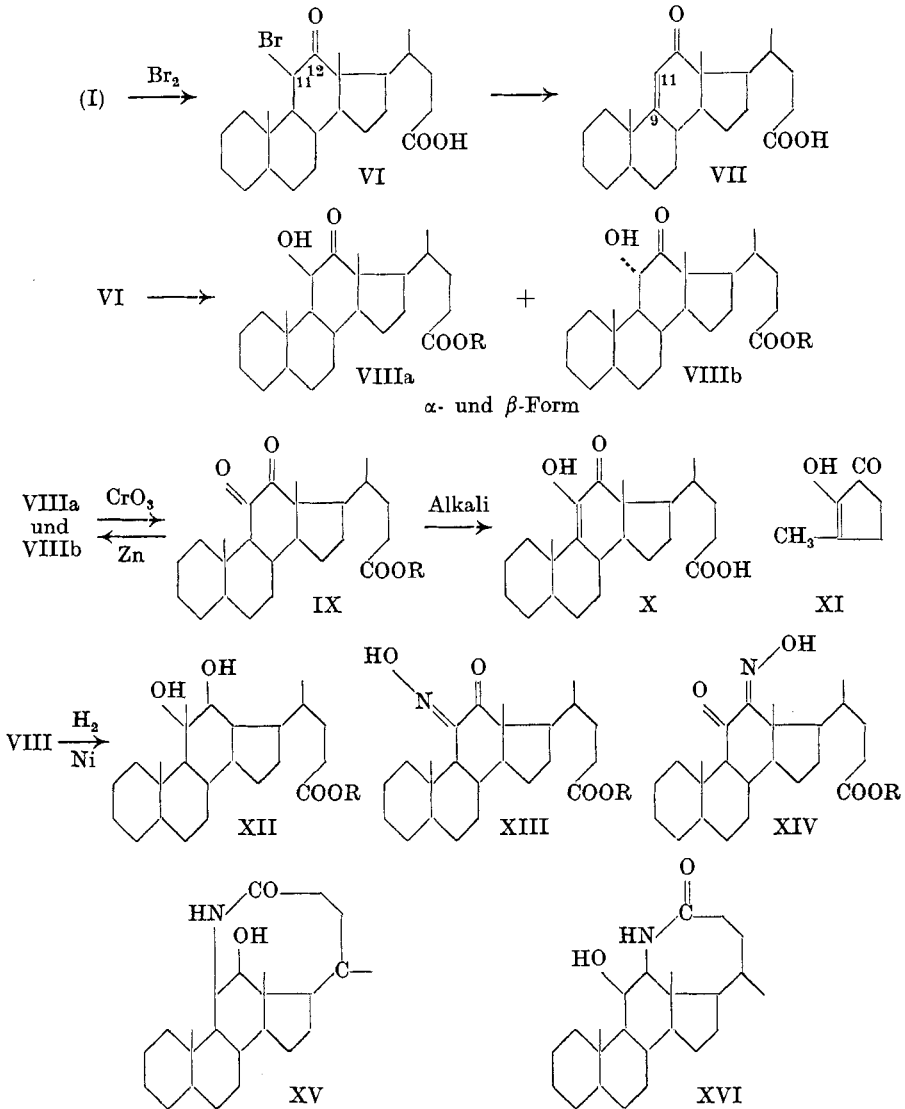
Die Ketosäure (I) lässt sich nach *Wieland* und *Posternak*²⁾ in 11-Stellung bromieren. Das entstehende Produkt dürfte ein Gemisch von 2 Stereoisomeren darstellen. Durch Erwärmen mit Natriumacetat in Eisessig auf ca. 190° konnten wir daraus die ungesättigte Säure (VII) erhalten. Als α, β -ungesättigtes Keton gibt sie im U.V.-Absorptionsspektrum die typische Bande bei ca. 240 m μ . (Vgl. Fig. 1.) Ihre Hydrierung soll genauer studiert werden.

Wieland und *Posternak*³⁾ zeigten ferner, dass sich das Brom der gebromten Säure (VI) durch Erwärmen mit methylalkoholischem Kaliumhydroxyd gegen Hydroxyl austauschen lässt. Die von diesen Autoren beschriebene 11-Oxy-12-keto-cholansäure vom Smp. 132° dürfte ein Gemisch der beiden stereoisomeren Formen VIIIa und VIIIb (R = H) darstellen, die wir als α - und β -Form bezeichnen, ohne uns dadurch auf eine bestimmte Zuordnung festlegen zu wollen.

¹⁾ H. *Wieland*, H. *Sorge*, Z. physiol. Ch. **98**, 64 (1916); **150**, 270 (1925).

²⁾ H. *Wieland*, T. *Posternak*, Z. physiol. Ch. **197**, 20 (1931); vgl. H. *Wieland*, E. *Dane*, Z. physiol. Ch. **216**, 99 (1933).

³⁾ Loc. cit.



Die Trennung der freien Säuren ist schwierig, viel leichter gelingt sie bei den Methylestern. Der Mylester der α -Form schmilzt bei 72° , derjenige der β -Form bei 108° . Durch vorsichtige alkalische Verseifung lassen sich die freien Säuren daraus bereiten, wobei es allerdings nicht ganz sicher ist, ob bei der Verseifung nicht ein kleiner Teil jeweils wieder in die isomere Form umgelagert wird. Beide Mylester geben bei der Dehydrierung mit Chromsäure denselben Diketo-ester (IX, R = CH_3). Diese Oxydation ist von *Wieland* und *Posternak* mit dem Gemisch der freien Oxysäuren (VIIIa und b,

R = H) schon früher durchgeführt worden. Es wurde von diesen Autoren gezeigt, dass die so bereitete Diketosäure tatsächlich die Diketo-formel (IX, R = H) besitzt. Durch Erwärmen mit Alkali lässt sie sich in die Enolform (X) überführen. Die merkwürdige Beständigkeit sowohl der Keto- wie der Enol-form ist bemerkenswert. Einfache cyclische α -Diketone gehen bekanntlich spontan in die Enolform über, sodass die Ketoformen nicht bekannt sind. Wir haben es daher der Mühe wert gefunden, an diesem besonders günstigen Fall die U. V.-Absorptionsspektren der beiden Isomeren (IX) und (X) zu untersuchen und sie mit einfachen Modells-substanzen zu vergleichen. Diese Spektren sind nachstehend wiedergegeben¹⁾.

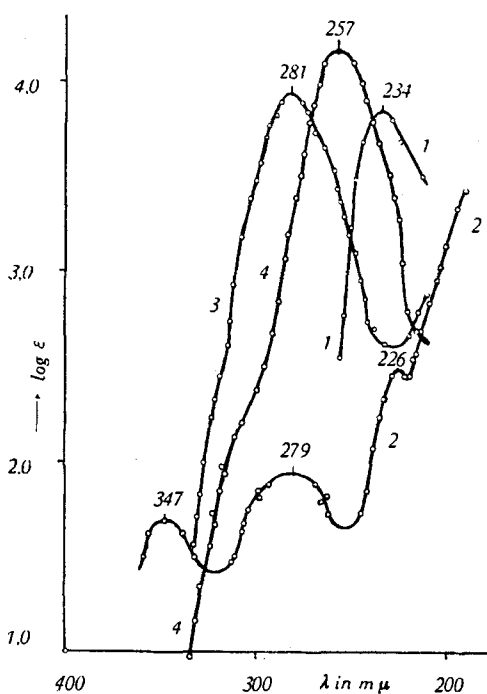


Fig. 1.

- Kurve 1 = 12-Keto-cholen-(9,11)-säure-methylester (VII, R=CH₃) in Hexan.
- Kurve 2 = 11,12-Diketo-cholansäure-methylester (IX, R=CH₃) in Hexan.
- Kurve 3 = 11-Oxy-12-keto-cholen-(9,11)-säure (X) in Alkohol.
- Kurve 4 = Methyl-cyclo-penten-ol-on (XI) in Alkohol.

Wie aus den Kurven 2 und 3 ersichtlich, sind die Unterschiede in der U. V.-Absorption der beiden Isomeren (IX) und (X) beträchtlich. Die Kurve der Enolform ähnelt durchaus den typischen Kurven,

¹⁾ Wir verdanken die Aufnahmen wiederum der Freundlichkeit von Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Mohler, Zürich. Die Aufnahmetechnik und die Auswertungsmethode ist die gleiche wie in Helv. 20, 957 (1937) beschrieben.

wie sie von α, β -ungesättigten Ketonen gegeben werden, allerdings mit einer merklichen Rotverschiebung. Eine ganz ähnliche Kurve 4 liefert Methyl-pentenolon (XI)¹⁾, nur liegt das Maximum bei etwas kürzeren Wellenlängen. Die Ketoform (IX) hingegen ergibt eine ganz andere Kurve 2. Es treten zwei deutliche Maxima auf, die allerdings die Intensität des obigen Typus lange nicht erreichen. Die Maxima liegen bei $\lambda = 279$ und $347 \text{ m}\mu$ mit einem $\log \epsilon = 1,94$ resp. $1,67$. Das aliphatische o-Diketon Diacetyl gibt ebenfalls zwei niedrige Absorptionsmaxima bei $\lambda = 287$ und $420 \text{ m}\mu$ mit einem $\log \epsilon = 1,1$ und $1,3$ also ein Spektrum von durchaus demselben Typus wie (IX).

Um zur 11-Oxy- oder 11-Keto-cholansäure (I resp. II) zu gelangen, müsste in (VIII) oder (IX) der Sauerstoff in 12-Stellung entfernt werden. Bisher wurden die folgenden Vorversuche durchgeführt:

Bei vorsichtiger Reduktion von (IX, $R = \text{CH}_3$) mit verkupfertem Zink in essigsaurer Lösung werden wieder (VIIIa und b) zurück-erhalten. Die 11-ständige Ketogruppe ist also unter diesen Bedingungen reaktionsfähiger. Die katalytische Reduktion von (VIII) (β -Form) mit *Raney*-Nickel in Methanol unter Druck gab einen amorphen Ester, dem die Formel (XII) zukommen dürfte, wobei möglicherweise ein Isomerengemisch vorliegt. Auch die durch Verseifung daraus erhältliche freie Dioxy-säure krystallisierte bisher nicht. Bei der Titration mit Bleitetracetat in Eisessig nach *Criegee*²⁾ wird erwartungsgemäss ungefähr ein Sauerstoff-Äquivalent verbraucht.

Wieland und *Posternak*³⁾ zeigten ferner, dass die Diketo-säure (IX, $R = \text{H}$) mit Hydroxylamin ein krystallisiertes Oxim liefert; dasselbe entsteht ebenfalls aus der Enolform (X), nur bedeutend schwerer. Diesem Oxim kann die Formel (XIII) oder (XIV) zukommen, von denen wir (XIII) für wahrscheinlicher halten. Durch Oxinierung des Methylesters (IX, $R = \text{CH}_3$) oder durch kurze Methylierung von (XIII) resp. (XIV) mit Diazomethan lässt sich der Methylester dieses Oxims erhalten, der allerdings nicht krystallisiert gewonnen werden konnte. Bei der katalytischen Hydrierung dieses Oximesters mit *Raney*-Nickel unter Druck erhielten wir nun einen interessanten Stoff, der ausgezeichnet krystallisiert, bei 320° korr. schmilzt und dessen Analysenwerte gut auf die Formel $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}$ eines Oxy-lactams stimmen. Er ist im Vakuum sublimierbar und daher monomolekular und hat weder basische noch saure

¹⁾ Zur Konstitution vgl. *C. A. Rojahn, F. Rühl*, Arch. Pharm. und Ber. Pharm. Ges. **264**, 211 (1926); *C. 1926*, I, 3319. *H. Staudinger, L. Ruzicka, E. Reuss*, *C. 1927*, II, 2282. Die verwendete Probe war durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Benzol und Hochvakuumsublimation gereinigt.

²⁾ *R. Criegee*, *A. 495*, 211 (1932).

³⁾ *Loc. cit.*

Eigenschaften. Es dürfte ihm daher entweder Formel (XV) oder (XVI) zukommen, von denen wir wieder die erstere für wahrscheinlicher halten. Da sich theoretisch 4 Stereoisomere bilden können, ist die erhaltene Ausbeute von ca. 40 % relativ günstig. Versuche für weitere Umformungen, besonders von (XII) und (XV) sind begonnen.

Experimenteller Teil.

Desoxy-cholsäure-methylester-3-p-toluolsulfonat (IV).

34 g Desoxy-cholsäure (III, R = H) (Handelsprodukt, von *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, bezogen) wurden mit Diazomethan in üblicher Weise in den Methylester übergeführt. Es wurden 37 g roher Ester erhalten, der nach Animpfen krystallisierte und bei ca. 76° schmolz. Das Produkt wurde durch zweimaliges Eindampfen der Toluollösung im Vakuum von Krystalllösungsmitteln völlig befreit, in 40 cm³ absolutem Pyridin gelöst und bei 0° innerhalb 5 Minuten mit der Lösung von 18 g reinem p-Toluolsulfochlorid in 30 cm³ absolutem Pyridin versetzt. Die Mischung wurde eine Stunde bei 0°, dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde mit 6 g Eis versetzt, unter öfterem Umschwenken eine halbe Stunde stehen gelassen, dann mit viel Eis und Wasser zerlegt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure bei 0° völlig von Pyridin befreit, mit Soda und Wasser gewaschen, mit Sulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingengt. Das Produkt krystallisierte in schönen Nadeln aus, die abgenutscht und mit einer Mischung von Äther und Pentan gewaschen wurden. Die Ausbeute betrug 41 g vom Smp. 148° korr.; aus der Mutterlauge liessen sich 2,5 g von wenig tieferem Schmelzpunkt erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe aus Äther durch Einengen und Zusatz von Pentan umkrystallisiert. Die farblosen Nadeln schmolzen bei 149° korr. Sie wurden eine Stunde bei 0,05 mm und 50° getrocknet.

3,761 mg Subst. gaben 9,43 mg CO₂ und 2,94 mg H₂O

C₃₂H₄₈O₈S (560,76) Ber. C 68,54 H 8,46%

Gef. „ 68,37 „ 8,75%

Cholsäure-methylester-3-p-toluolsulfonat.

Es wurde noch versucht, ob sich ein Mono-tosyl-ester auch vom Cholsäure-methylester bereiten lässt; dies ist der Fall. 3 g Cholsäure-methylester wurden durch Abdampfen mit Toluol im Vakuum getrocknet und wie oben mit 1,5 g Toluolsulfochlorid in Pyridin umgesetzt. Die Aufarbeitung gab 3,3 g Rohprodukt, das aus Methanol umkrystallisiert wurde und dann bei 131—133° schmolz.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum eine Stunde bei 50° getrocknet.

2,390 mg Subst. gaben 5,83 mg CO₂ und 1,84 mg H₂O

C₃₂H₄₈O₇S (576,76) Ber. C 66,64 H 8,38%

Gef. „ 66,52 „ 8,62%

12-Oxy-cholen-(3)-säure-methylester (V).

34 g Desoxy-cholsäure-methylester-p-toluolsulfonat (IV) wurden mit 50 cm³ trockenem Pyridin 3 Stunden unter Rückfluss gekocht (Ölbad 140—150°). Nach Zusatz von Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherlösungen durch mehrmaliges Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure vollständig von Pyridin befreit. Dabei schied sich ein in Äther unlösliches, schweres Öl ab, das mit viel Wasser in Lösung ging und offenbar ein Pyridiniumsalz darstellt. Die Ätherlösungen wurden dann noch mit Soda und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verblieben 14 g Rückstand, der sofort krystallisierte und bei 107—110° schmolz. Rohausbeute 60%. Durch Umkrystallisieren aus Methanol wurden feine Nadeln erhalten, die bei 110—111° korr. schmolzen.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum eine Stunde bei 60° getrocknet.

3,868 mg Subst. gaben 10,94 mg CO₂ und 3,61 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₃ (388,57) Ber. C 77,27 H 10,33%

Gef. „ 77,13 „ 10,44%

Versuche, bei denen länger mit Pyridin gekocht oder statt Pyridin Dimethylanilin oder Chinolin verwendet wurde, lieferten schlechtere Ausbeuten.

12-Oxy-cholansäure-methylester (II, R = CH₃) aus (V)

12,5 g 12-Oxy-cholensäure-methylester (V) wurden in einer Mischung von 80 cm³ Methanol und 40 cm³ reinstem Eisessig mit 200 mg Platinoxid hydriert. Nach etwa 30 Minuten war die theoretische Menge von 720 cm³ Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung beendet. Es begann sich bereits das Hydrierungsprodukt krystallin abzuscheiden. (Es wäre daher wohl vorteilhafter, mehr oder ein anderes Lösungsmittel zu verwenden, um ein vorzeitiges Auskrystallisieren zu vermeiden.) Es wurde filtriert und mit Äther nachgewaschen (die Krystalle lösen sich in Äther leicht). Das Filtrat wurde im Vakuum fast zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Soda und Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und nach Zusatz von Methanol nochmals stark eingeengt, wobei sich der Ester in langen Nadeln abschied, die bei 119° schmolzen, in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Wieland* und *Schlichting*¹⁾. Eine Probe wurde im Hochvakuum bei 130° Badtemperatur sublimiert und schmolz nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Methanol dann bei 120 bis 121° korr. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 12 g. Die durch Verseifung bereitete freie Säure krystallisierte sehr langsam aus wenig Eisessig und schmolz bei 85—91°.

¹⁾ *H. Wieland, O. Schlichting, Z. physiol. Ch. 150, 270 (1925).*

Beim Hydrieren von 12-Keto-cholansäure-methylester (I, R = CH₃) mit Raney-Nickel in Methanol bei 100° und 100 Atm. Druck im Drehautoklaven während 3 Stunden wurde derselbe Methylester vom Smp. 119° (Mischprobe) erhalten. Daneben wurden aber reichliche Mengen eines nicht krystallisierenden Öles gebildet, die offenbar das Stereoisomere enthielten.

Eine Probe (150 mg) 12-Oxy-cholansäure-methylester (Smp. 119°) wurde in 3 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit der Lösung von 80 mg Chromtrioxyd in 1 cm³ Eisessig 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 120 mg 12-Keto-cholansäure-methylester¹⁾, aus Methanol Plättchen vom Smp. 106—108° (Mischprobe). Die 12-Ketosäure und ihr Methylester werden aber einfacher nach *Wieland* und *Schlichting*²⁾ bereitet.

Die Veresterung des 12-Oxy-cholansäure-methylesters mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin gelang nicht. Nach 16-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur ergab die Aufarbeitung nur unverändertes Ausgangsmaterial.

11-Brom-12-Keto-cholansäure (VI, Isomerengemisch).

Für die Bromierung der 12-Keto-cholansäure sind von *Wieland* und *Posternak*³⁾ sowie von *Wieland* und *Dane*⁴⁾ zwei etwas verschiedene Vorschriften gegeben worden. Die ältere verwendet 3 Mol Brom in Eisessig bei 65°, die neuere nur 1,5 Mol Brom bei 55—60°, aber unter Zusatz von etwas Bromwasserstoff. Wir konnten die gebromte Säure nur nach der älteren Vorschrift erhalten; ferner gut unter folgenden Bedingungen, die eine Kombination beider Verfahren darstellen.

20 g 12-Keto-cholansäure (reinstes aus Äther umkrystallisiertes und völlig trockenes Material vom Smp. 192° korr.) wurden mit 100 cm³ Eisessig (gegen Chromtrioxyd beständig), 10 cm³ Brom und 15 Tropfen einer 33-proz. Bromwasserstoff-Eisessiglösung in einem Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflusskühler 8 Stunden bei 65° Badtemperatur erwärmt. Die braune Lösung wurde im Vakuum stark eingengt und bei 0° krystallisieren gelassen. Es wurde abgutscht, mit Eisessig gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Mutterlauge wurde zur Entfernung des Bromwasserstoffs mit Wasser gefällt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gut gewaschen, getrocknet, eingengt und im Vakuum völlig zur Trockne gedampft. Der Rückstand gab aus wenig Eisessig noch eine weitere Menge Krystalle, insgesamt wurden ca. 15—16 g erhalten, vom

¹⁾ K. Kyogoku, Z. physiol. Ch. **246**, 101 (1937).

²⁾ H. Wieland, O. Schlichting, Z. physiol. Ch. **150**, 273 (1925), vgl. H. Wieland, E. Boersch, Z. physiol. Ch. **106**, 198 (1919).

³⁾ H. Wieland, T. Posternak, Z. physiol. Ch. **197**, 20 (1931).

⁴⁾ H. Wieland, E. Dane, Z. physiol. Ch. **216**, 99 (1933).

Smp. 180—190° korr. unter Zersetzung. Zur Kontrolle kann die Mischprobe mit 12-Keto-cholansäure dienen, da die gebromte Säure mit dieser eine merkbare Schmelzpunktserniedrigung ergibt.

Die gebromte Säure scheint ein Gemisch von Stereoisomeren darzustellen. In kleinen Mengen gelang es, aus Eisessig anscheinend einheitliche Krystalle abzutrennen, und zwar einerseits Nadeln, andererseits Tafeln, die beide aber ungefähr gleich schmelzen (ca. 180—188° korr. unter Zersetzung). Bei der Hydrolyse mit methylalkoholischem Kaliumhydroxyd geben die Nadeln zur Hauptsache die α -Oxy-säure, die Tafeln dagegen die β -Oxy-säure.

12-Keto-cholen-(9, 11)-säure (VII).

5 g 11-Brom-12-keto-cholansäure (VI, Isomerengemisch) wurden mit 2,5 g wasserfreiem Natriumacetat und 30 cm³ Eisessig im Bombenrohr 16 Stunden auf 190° erhitzt. Es wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase enthielt reichlich Brom-ionen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus wenig Eisessig umkrystallisiert und gab 2,1 g Säure vom Smp. 152—163°. Die Mutterlauge lieferte nach Zusatz von Wasser noch 0,7 g Krystalle von etwas tieferem Schmelzpunkt. Zur Reinigung wurde aus Äther-Pentan umkrystallisiert, wobei ein Smp. von 164—166° erreicht wurde. Zur völligen Reinigung ist der Methylester vorteilhaft.

Methylester. 1,8 g obiger Säure wurden mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und einige Minuten stehen gelassen. Dann wurde mit wässriger Salzsäure, verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und zweimal aus Methanol umkrystallisiert. Es wurden Blättchen erhalten, die bei 92—93° korr. schmolzen.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,721 mg Subst. gaben 10,61 mg CO₂ und 3,31 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₃ (386,55)	Ber. C 77,67	H 9,92%
	Gef. „ 77,76	„ 9,95%

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{26} = + 86,9^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,03$ in Methanol). 25,8 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 2$ dm; $\alpha_D^{26} = + 1,79^\circ \pm 0,03^\circ$.

Das U. V.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben.

α - und β -Form der 11-Oxy-12-keto-cholansäure (VIIIa und b).

Das Gemisch der gebromten Säuren wurde genau nach der Vorschrift von *Wieland* und *Posternak*¹⁾ mit methylalkoholischer Kalilauge verkocht. Das Rohprodukt wurde direkt aus Eisessig unter

¹⁾ Loc. cit.

Zusatz von Wasser umkrystallisiert. 46 g bromierte Säure lieferten ca. 40 g Oxysäure, die einen Smp. von ca. 138—142° korr. zeigten. Die nadelförmig krystallisierende gebromte Säure gab dagegen eine Oxysäure, die in viereckigen Blättchen krystallisierte und bei 172—174° korr. schmolz. Mit der reinen bei 175° korr. schmelzenden α -Form gab die Mischprobe keine Erniedrigung. Die tafelförmig krystallisierende gebromte Säure gab eine Oxysäure, die zur Hauptsache aus β -Form bestand. Zur Trennung der Isomeren, wenn sie nicht zufällig schon rein erhalten werden, sind die Methylester geeignet.

Die rohe Oxysäure wurde mit Diazomethan in Äther methyliert, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkrystallisiert. Etwa die Hälfte der Gesamtmenge lässt sich dabei leicht als schwerer lösliche β -Form erhalten, die in dreieckigen Blättchen vom Smp. 106—107° korr. krystallisiert. Aus der Mutterlauge wird die β -Form durch Einengen und Kühlen möglichst abgeschieden, dann gewinnt man die α -Form durch weiteres Einengen und Krystallisation bei 0°. Sie scheidet sich in feinen Nadeln aus, die in reinem Zustand bei 70—71° schmelzen. Die Abtrennung der α -Form ist ziemlich schwierig. Die verbleibenden Gemische können zweckmässig zur Bereitung des 11,12-Diketoesters benützt werden.

Die α -Form zeigt eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{28} = +54,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,94$ in Methanol). 48,6 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{28} = +1,06 \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

3,522 mg Subst. gaben 9,69 mg CO₂ und 3,18 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₀ O ₄ (404,57)	Ber. C 74,22	H 9,97%
	Gef. „ 74,39	„ 10,02%

Die β -Form zeigte eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{28} = +58,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,127$ in Methanol). 28,2 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 2$ dm; $\alpha_D^{28} = +1,32^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde im Schiffchen zuerst eine Stunde bei 80° und 0,05 mm getrocknet, dann kurz im Hochvakuum geschmolzen. Nach dem Erkalten wurde trockene Luft eingelassen und sofort anschliessend gewogen.

4,241 mg Subst. gaben 11,53 mg CO₂ und 3,80 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₀ O ₄ (404,57)	Ber. C 74,22	H 9,97%
	Gef. „ 74,14	„ 10,03%

Beide Ester reduzieren, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung nicht.

Freie α -Säure. 300 mg α -Ester wurden mit ca. 2,5 Mol methylalkoholischer Kalilauge eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Wasser wurde im Vakuum stark eingengt, mit Äther ausgeschüttelt und hierauf die alkalische Lösung mit Salzsäure angesäuert. Die ausfallende Säure wurde mit Äther gesammelt, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet, auf ein kleines Volum

eingengt und die beginnende Krystallisation durch Zusatz von Pentan möglichst vervollständigt. Das so erhaltene Produkt schmolz unscharf bei 134—166° und bestand offenbar wiederum aus Isomeren. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden durchsichtige Blättchen erhalten, die bei 175—176° korr. schmolzen. Die Wiederveresterung mit Diazomethan gab sehr reinen α -Ester vom Smp. 72—74°.

Freie β -Säure. 300 mg β -Ester wurden analog verseift und gaben 250 mg freie β -Säure, die bei 145—146° korr. schmolz. Eine Probe wurde mit Diazomethan in den Methylester zurückverwandelt, der nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol sofort wieder die dreieckigen Blättchen vom Smp. 105° lieferte.

11, 12-Diketo-cholansäure-methylester (IX, R = CH₃).

50 mg β -Ester wurden in 1,5 cm³ reinstem Eisessig mit 20 mg Chromtrioxyd 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Einengen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und die Lösung mit wässriger Schwefelsäure, mit Natronlauge und dann gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Methanol flache Nadeln vom Smp. 102—103° korr. Die Substanz gab mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung. Derselbe Ester wurde aus dem α -Oxy-ester ganz analog erhalten. Der Diketo-ester gibt mit dem β -Oxy-ester bei der Mischprobe eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

Zur Analyse wurde eine Stunde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,642 mg Subst. gaben 9,94 mg CO₂ und 3,06 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₄ (402,55) Ber. C 74,59 H 9,52%

Gef. „ 74,43 „ 9,40%

Die alkalische Verseifung des Diketo-methylesters (IX, R = CH₃) gibt direkt die von *Wieland* und *Posternak*¹⁾ beschriebene Enolform (X). 180 mg Ester gab nach 1¹/₄-stündigem Kochen mit 3 cm³ 20-proz. methylalkoholischer Kalilauge 120 mg der Enol-säure vom Smp. 150° korr. (krystallisiert aus Äther-Pentan). Diese gab starke blaugüne Eisen(III)-chlorid-reaktion.

Reduktion des Diketo-esters (IX, R = CH₃).

48 mg Diketo-ester, in 4 cm³ Methanol und 1 cm³ Eisessig gelöst, wurden mit 150 mg verkupferten Zinkstaub versetzt und zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Der verkupferte Zinkstaub wurde wie folgt bereitet. 1,5 g Zinkstaub wurden in Methanol suspendiert und mit der Lösung von 0,5 g Kupferacetat in Methanol versetzt. Entfärbung trat erst nach Zusatz von einigen Tropfen Wasser und leichtem Erwärmen ein. Es wurde abgenutscht und mit Methanol gewaschen und der angegebene Teil sofort zu dem beschriebenen Ansatz zugegeben.

¹⁾ Loc. cit.

Nach der angegebenen Kochdauer wurde der Zinküberschuss durch Filtration entfernt und mit Methanol nachgewaschen. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und die Auszüge mit Säure, Lauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 47 mg, gab aus Methanol zuerst dreieckige Blättchen (25 mg) vom Smp. 100—104°, die mit dem β -Oxy-ester keine Schmelzpunktserniedrigung ergaben. Aus den Mutterlaugen wurde das typische Gemisch der Blättchen und Nadeln erhalten, wie es einem Gemisch der α - und β -Form entspricht.

Reduktion des β -11-Oxy-12-keto-cholansäure-methyl-esters.

5 g β -Ester wurden in 90 cm³ Methanol mit dem *Raney*-Nickel aus 5 g Nickel-Aluminium-Legierung im Drehautoklaven mit Glaseinsatz 14 Stunden bei 90 Atm. Wasserstoffdruck und 100° hydriert. Nach dem Erkalten wurde filtriert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und neutral gewaschen. Es wurden nur Spuren saurer Bestandteile entfernt. Der neutrale Anteil (5 g) stellte einen farblosen sehr dicken Syrup dar, der bisher nicht krystallisierte. Auch die durch Verseifung erhältliche freie Säure konnte nicht in krystallisiertem Zustand gewonnen werden. Eine Probe von 50 mg des syrupösen neutralen Hydrierungsproduktes wurde in Eisessig mit 2,5 Mol Chromtrioxyd 16 Stunden oxydiert. Die Aufarbeitung gab neben viel sauren Anteilen eine kleine Menge krystallisierten Diketo-ester. Eine Probe wurde mit Bleitetracetat in reinstem Eisessig 1 Stunde auf 50° erwärmt. Zum Vergleich diente eine ebenso behandelte Bleitetracetatlösung, die aber durch das Erwärmen auf 50° (unter Feuchtigkeitsausschluss) ihren Titer nicht änderte.

11,0 mg Subst. verbrauchten 2,47 cm³ 0,0103- n. Na₂S₂O₃ (Differenz) entspr. 91,5% der Theorie.

Oxy-lactam (XV) oder (XVI).

5 g Diketo-ester (IX) wurden mit der Lösung von 7 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 10 g wasserfreiem Natriumacetat in 15 cm³ Wasser und 100 cm³ Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und neutral gewaschen. Es wurden keine sauren Produkte erhalten. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen ca. 5 g Oxim-ester als dickes farbloses Öl, das nicht krystallisiert erhalten werden konnte. Durch alkalische Verseifung wird die schon von *Wieland* und *Posternak*¹⁾ beschriebene Oximsäure

¹⁾ Loc. cit.

(XIII) oder (XIV) erhalten, die leicht krystallisiert (Smp. ca. 225° korr. unter Zersetzung). Umgekehrt gibt auch die krystallisierte Säure wiederum nur einen öligen Methylester, der bei der Verseifung die Säure zurückliefert.

5 g des obigen öligen Oxim-esters wurden in 35 cm³ Methanol gelöst, mit dem *Raney*-Nickel aus 1 g Nickel-Aluminium-Legierung versetzt und im Drehautoklaven mit Glaseinsatz 12 Stunden bei 100° und 80 Atm. Druck hydriert. Nach dem Abkühlen und Öffnen zeigte es sich, dass der Inhalt bereits reichlich nadelige Krystalle enthielt. Es wurde daher heiss filtriert und mit kochendem Methanol nachgewaschen, bis alle Krystalle gelöst waren. Das Filtrat wurde stark eingeeengt und gab 1,8 g farblose Nadeln vom Smp. ca. 300 bis 320° nach Sintern von 160° an. Die Mutterlaugen wurden vollständig zum Syrup eingedampft, dieser im Vakuum getrocknet und mit Äther verflüssigt. Es schieden sich noch ca. 0,2 g Krystalle ab, die aber tiefer als obige schmolzen. Alle Krystalle wurden nochmals aus viel heissem Methanol durch Einengen umkrystallisiert. Es wurde fast alles in schönen farblosen Nadeln vom Smp. 320° korr. erhalten.

Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 0,01 mm und 200—230° Badtemperatur sublimiert und das Sublimat nochmals aus Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 100° eine Stunde getrocknet.

3,690 mg Subst. gaben 10,458 mg CO₂ und 3,510 mg H₂O

3,306 mg Subst. gaben 0,118 cm³ N₂ (24°; 730 mm)

C₂₄H₃₀N₃ (373,56) Ber. C 77,28 H 10,64 N 3,75%

Gef. „ 77,16 „ 10,52 „ 3,94%

Der Stoff ist praktisch unlöslich in Wasser, sehr schwer löslich in Äther, besser in Essigester und Dioxan, leicht in Chloroform.

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{26} = + 29,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,98$ in Chloroform). 49,5 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = + 0,58^\circ \pm 0,02^\circ$.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung Priv.-Doz. Dr. M. Furter) ausgeführt.

Laboratorium für organ. Chemie Eidg. Techn. Hochschule
Zürich.