

147. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

18. Mitteilung¹⁾.

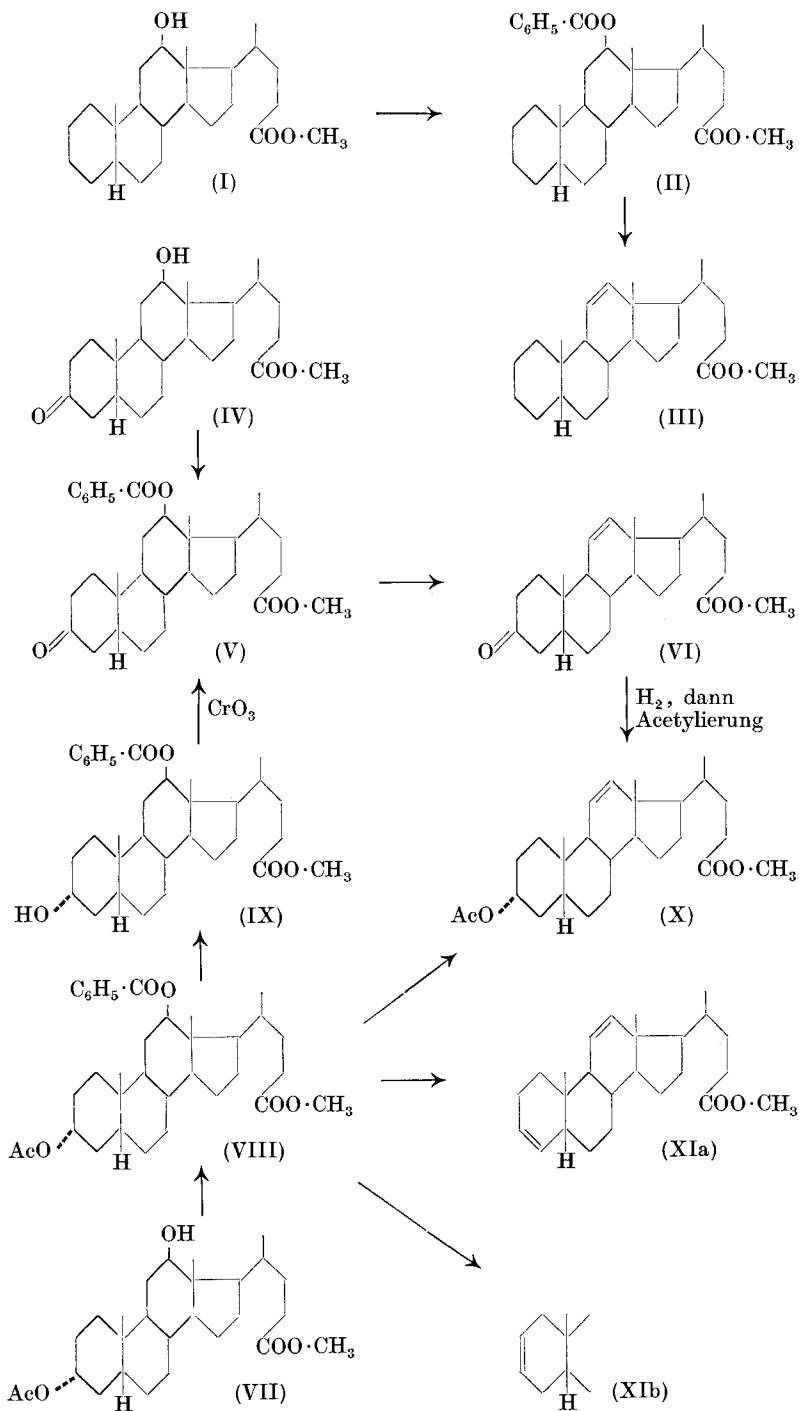
Vereinfachte Herstellung von Cholen-(11)-säure-methylestern durch thermische Spaltung der 12-Benzoy-Derivate

von A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich und T. Reichstein.

(30. IX. 42.)

Vor kurzem wurde die Herstellung von Cholen-(11)-säure²⁾ und 3-Keto-cholen-(11)-säure³⁾ durch thermische Spaltung der entsprechenden 12 β -Oxy-säuren nach dem Verfahren von *Wieland* und Mitarbeitern⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾ beschrieben. Es wurde inzwischen versucht, ob es nicht möglich ist, mit Hilfe von wasserabspaltenden Mitteln direkt aus den Estern (I), (IV) und (VII) zu den ungesättigten Methylestern (III), (VI) und (X) zu gelangen. Durch Erwärmen mit Mineralsäuren in Methanol, sowie mit Phosphortrichlorid oder Phosphoroxychlorid in Pyridin oder mit ähnlichen Mitteln war dies bis zu einem gewissen Grade möglich, doch entstanden neben den gesuchten Estern (III), (VI) und (X) noch andere Stoffe, wahrscheinlich Umlagerungsprodukte, die nicht näher untersucht wurden, wodurch die Ausbeuten stark litten. Bessere Resultate lieferte die thermische Zersetzung der Benzoate im Vakuum bei etwa 310—320°, die zuerst mit den zwei Benzoaten (II) und (V) durchgeführt wurde. Reaktionen dieser Art sind von *Wieland* und Mitarbeitern⁸⁾ bereits vor längerer Zeit beschrieben worden. So liefert die thermische Spaltung von Diacetyl-desoxycholsäure-methylester⁸⁾ ein Gemisch⁹⁾ von zwei Choladiensäure-methylestern der wahrscheinlichen Formeln (XIa) und (XIb). Analog entsteht aus Triacetyl-cholsäure-methylester ein Cholatriensäure-methylester (Gemisch ?)⁸⁾. In beiden Fällen traten also keine Umlagerungen im Kohlenstoffskelett ein. Die Verwendung der Benzoate zeigt gegenüber den Acetaten besonders zwei Vorteile; einmal wird die Spaltung etwas erleichtert, und ferner ergibt die deutlich sichtbare und messbare Abspaltung der Benzoesäure eine Möglichkeit, sich über das Fortschreiten der Reaktion zu orientieren. Wasserabspaltungen bei Oxy-Steroiden durch thermische Zersetzung der Benzoate sind besonders von *Windaus* und Mitarbeitern zur Bereitung von 7-De-

¹⁾ 17. Mitteilung, V. *Burckhardt*, T. *Reichstein*, *Helv.* **25**, 1434 (1942).²⁾ H. B. *Alther*, T. *Reichstein*, *Helv.* **25**, 805 (1942).³⁾ V. *Burckhardt*, T. *Reichstein*, *Helv.* **25**, 821 (1942).⁴⁾ H. *Wieland*, F. J. *Weil*, *Z. physiol. Ch.* **80**, 287 (1912) (Cholsäure).⁵⁾ H. *Wieland*, H. *Sorge*, *Z. physiol. Ch.* **98**, 62 (1916) (Desoxycholsäure).⁶⁾ H. *Wieland*, E. *Boersch*, *Z. physiol. Ch.* **110**, 143 (1920) (Reaktionsmechanismus).⁷⁾ H. *Wieland*, P. *Weyland*, *Z. physiol. Ch.* **111**, 123 (1920) (Lithocholsäure).⁸⁾ H. *Wieland*, W. *Kapitel*, *Z. physiol. Ch.* **212**, 269 (1932).⁹⁾ H. *Wieland*, K. *Kraus*, H. *Keller*, H. *Ottawa*, *Z. physiol. Ch.* **241**, 47 (1936).



hydro-cholesterin und ähnlich gebauten Stoffen verwendet worden¹⁾. Die Abspaltung der Benzoesäure wird in diesen Fällen aber durch die Entstehung von konjugierten Doppelbindungen besonders erleichtert.

Die hier beschriebene Reaktionsfolge hat gegenüber der thermischen Spaltung der freien Oxysäuren den Vorteil, oft bessere Ausbeuten zu geben, ausserdem lässt sie sich auch auf neutrale 12-Oxy-Steroide anwenden, worüber in späteren Mitteilungen berichtet wird. Schliesslich lässt sich auf diesem Wege auch das 12-ständige Hydroxyl der Desoxycholsäure in brauchbarer Ausbeute partiell abspalten (ohne dass man genötigt ist, die 3-ständige Hydroxylgruppe zuerst zur Ketogruppe zu oxydieren), wenn man den aus 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-cholansäure-methylester (VII) erhältlichen 3 α -Acetoxy-12 β -benzoxy-cholansäure-methylester (VIII) der vorsichtigen thermischen Spaltung unterwirft. Die Benzoylierung von (I), (IV) und (VII) mit Benzoylchlorid und Pyridin muss unter ziemlich energiereichen Bedingungen durchgeführt werden. Von den 12-Benzoxy-Derivaten (II), (V) und (VIII) ist bisher nur (VIII) in krystallisiertem Zustand gewonnen worden. Bei der Bereitung von (V) ist ausserdem darauf zu achten, dass bei der Zersetzung des überschüssigen Benzoylchlorids mit Methanol und Pyridin reichliche Mengen 3-Dimethylacetal entstehen können, die man zweckmässig durch Erwärmen mit verdünnter Essigsäure spaltet. Das so gereinigte rohe Benzoat (V) ist für die thermische Spaltung rein genug. Dasselbe Benzoat (V) kann auch leicht in guter Reinheit durch Oxydation von (IX) gewonnen werden, das sich durch partielle Verseifung des krystallisierten (VIII) bereiten lässt, doch ist dieser Weg für präparative Zwecke zu lang und unergiebig. Die thermische Spaltung verläuft in brauchbarem Ausmasse bei etwa 1-stündigem Erhitzen im Vakuum (12 mm) bei etwa 310⁰ (Badtemperatur, zweckmässig in Kohlendioxydatmosphäre). Bei (II) und (V) können vorteilhaft auch etwas höhere Temperaturen und längere Erhitzungszeiten angewandt werden, um eine möglichst weitgehende Abspaltung zu erzielen. Unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials betragen die Ausbeuten etwa 50 % der Theorie. Die thermische Zersetzung von (VIII) wurde bei etwa 305—310⁰ (Badtemperatur) vorgenommen. Aus dem Reaktionsgemisch liess sich durch chromatographische Trennung neben unverändertem Ausgangsmaterial (VIII) und einem bei 75—76⁰ schmelzenden Produkt, das wahrscheinlich ein Gemisch der beiden Choladiensäure-methylester (XIa) und (XIb) darstellt²⁾, in

¹⁾ A. Windaus, H. Lettré, F. Schenk, A. 520, 98 (1935).

²⁾ Nach Wieland und Kapitel, Z. physiol. Ch. 212, 269 (1932), krystallisiert der durch thermische Zersetzung von Diacetyl-desoxycholsäure-methylester gewonnene Choladiensäure-methylester aus Methanol in schillernden Blättchen und schmilzt bei 86—87⁰. Nach Wieland und Mitarbeitern, Z. physiol. Ch. 241, 47 (1936), handelt es sich um ein Gemisch von (XIa) und (XIb). Der von uns gefundene tiefere Schmelzpunkt könnte davon herrühren, dass das Mengenverhältnis der beiden Komponenten nicht immer das gleiche ist.

einer Ausbeute von etwa 25% reiner 3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (X) isolieren. Die Methode ist also auch zur Gewinnung von (X) brauchbar; für die präparative Bereitung grösserer Mengen von (X) dürfte aber wahrscheinlich der früher beschriebene Umweg über (VI) besser sein.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert¹⁾.

12 β -Benzoxy-cholansäure-methylester (II).

20 g 12 β -Oxy-cholansäure-methylester (I)²⁾ vom Smp. 119° bis 120° wurden in absolutem Benzol gelöst und die Lösung zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde dann in 60 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 12,4 cm³ absolutem Pyridin und 12 cm³ frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt, 16 Stunden unter Feuchtigkeitsabschluss stehen gelassen, anschliessend 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und die Lösung hierauf im Vakuum bei 80° zur Trockne gedampft. Zur Zerstörung von überschüssigem Benzoylchlorid und Benzoessäure-anhydrid wurde mit 10 cm³ absolutem Pyridin und 10 cm³ Methanol versetzt und nochmals etwa 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach erneutem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und durch längeres Erwärmen im Hochvakuum bei 100° möglichst von Benzoessäure-methylester befreit. Der Rückstand wog 25 g, stellte ein gelbliches Harz dar und war für die thermische Spaltung rein genug. Eine Probe wurde einer chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) unterworfen, wobei etwas Verunreinigungen mit Petroläther, das reine Benzoat mit Benzol-Petroläther (1:9) bis (1:1) von der Säule abgelöst wurden. Das so gewonnene Benzoat stellte ein farbloses Glas dar, das bisher nicht krystallisierte. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{23,5} = +57,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,564$ in Aceton).

64,141 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23,5} = +1,47^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Schiffchen 1 Stunde bei 0,02 mm und 65° getrocknet.

3,750 mg Subst. gaben 10,673 mg CO₂ und 3,167 mg H₂O

C₃₂H₄₆O₄ (494,69) Ber. C 77,69 H 9,37%

Gef. „ 77,67 „ 9,45%

Cholen-(11)-säure-methylester (III) aus (II).

11,77 g 12 β -Benzoxy-cholansäure-methylester (III) wurden in einem geräumigen Säbelkolben im Wasserstrahlvakuum (11 mm)

¹⁾ Die mit unserer Apparatur erreichte absolute Genauigkeit beträgt nicht mehr als etwa $\pm 2^\circ$. Die relativen Werte beim Vergleich zweier Proben unter gleichen Bedingungen sind auf $\pm 1^\circ$ genau.

²⁾ Bereitet nach *H. B. Alther* und *T. Reichstein*, *Helv.* **25** 805 (1942).

während 2 Stunden auf 320° (Metallbadtemperatur) erhitzt, während durch die Kapillare Kohlendioxyd geleitet wurde. Der Kolben selbst wurde nur so weit ins Metallbad eingesenkt, dass zwar Benzoesäure langsam abdestillierte, die höher siedenden Produkte aber zurückfließen konnten. Die Abspaltung der Benzoesäure setzte deutlich bereits bei 300° ein und verlangsamte sich am Schluss der angegebenen Zeit wesentlich. Hierauf wurde etwas abgekühlt und nach Einschalten von Hochvakuum die ganze Substanz bis auf geringe undestillierbare Reste bei etwa 250—300° Badtemperatur überdestilliert.

Das glasige hellgelbe Destillat wurde in Äther gelöst, die Lösung mehrmals mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (8,92 g) wurde in Petroläther gelöst und nach der Durchlaufmethode über eine mit Petroläther bereitete Säule von 250 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt, wobei zum Nachwaschen für jede Fraktion 300 cm³ Lösungsmittel dienten.

Die ersten zwei mit Petroläther eluierten Fraktionen wogen nur 0,12 g und krystallisierten nicht. Die folgenden 10 mit Petroläther, sowie die erste mit Benzol-Petroläther (1:10) abgelösten Fraktionen (zusammen 3,31 g) lieferten durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Äther-Methanol 2,68 g des krystallisierten Methylesters (III) vom Smp. 58—60°. Die weiteren durch Nachwaschen mit Benzol-Petroläther-Mischungen von steigendem Benzolgehalt, sowie mit Benzol gewonnenen Fraktionen krystallisierten nicht und enthielten zur Hauptsache unverändertes Benzoat (II). Sie wogen zusammen 4,21 g und wurden für einen neuen Ansatz verwendet. Der Methylester (III) krystallisierte aus Methanol meistens in Nadeln vom Smp. 61—61,5°. Manchmal wurden Blättchen erhalten vom Smp. 56—58° (ein Rest schmolz meistens bis 61°). Öfters konnte beim Schmelzen der Blättchen auch eine Umwandlung in Nadeln beobachtet werden, die dann bei 61° endgültig schmolzen. Die Mischprobe mit dem früher beschriebenen Präparat¹⁾ gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3-Keto-12 β -benzoxy-cholansäure-methylester (V) aus (IV).

Zur Bereitung des nötigen 3-Keto-12 β -oxy-cholansäure-methylesters (IV)²⁾ wurden in geringer Modifikation der Vorschrift von *Burckhardt* und *Reichstein*³⁾ 65 g 3-Keto-12 β -acetoxy-cholansäure-methylester zunächst mit der Lösung von 55 g Kaliumhydroxyd in 50 cm³ Wasser und 300 cm³ Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht (Schliffkolben). Man erhielt ein reineres Rohprodukt als bei der Verwendung von Äthylalkohol. Die gefällte und im Vakuum gut

¹⁾ *H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942).*

²⁾ *K. Yamasaki, K. Kyogoku, Z. physiol. Ch. 233, 29 (1935).*

³⁾ *V. Burckhardt, T. Reichstein, Helv. 25, 821 (1942).*

getrocknete Säure wurde durch 20-stündiges Stehen mit 250 cm³ 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure bei 20° verestert, worauf 48 g umkrystallisierter Ester (IV) vom Smp. 143—145° erhalten wurden.

Diese 48 g 3-Keto-12 β-oxy-cholansäure-methylester (IV) wurden durch Abdampfen mit absolutem Benzol völlig getrocknet, in 100 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 30 cm³ absolutem Pyridin und 28 cm³ Benzoylchlorid (2 Mol) versetzt, unter Feuchtigkeitsausschluss zunächst 16 Stunden bei 20° stehen gelassen und anschliessend noch 1 Stunde auf 60—70° erwärmt. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch langsames Erwärmen im Hochvakuum bei 80° möglichst von allen flüchtigen Anteilen befreit und nach Zusatz von 20 cm³ absolutem Pyridin und 20 cm³ Methanol ½ Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach erneutem völligem Eindampfen im Vakuum wurde zur Zerstörung von Acetalen und Enoläthern mit 50 cm³ Eisessig und 20 cm³ Wasser 5 Minuten leicht gekocht, im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und durch langsames Erwärmen im Hochvakuum bei 100° möglichst von flüchtigen Anteilen befreit. Der Rückstand wog 60 g und war für die thermische Spaltung rein genug. Eine Probe wurde chromatographisch gereinigt, wobei das Material zur Hauptsache mit absolutem Benzol von der Aluminiumoxydsäule abgelöst wurde. Das so gereinigte Präparat stellte ein farbloses Glas dar, das bisher nicht krystallisiert erhalten werden konnte. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{23} = +54,3^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,699$ in Aceton).

17,5 mg ± 0,2 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +0,38^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet und im Platinschiffchen verbrannt.

4,850 mg Subst. gaben 13,386 mg CO₂ und 3,696 mg H₂O

C ₃₂ H ₄₄ O ₅ (508,67)	Ber. C 75,55	H 8,72%
	Gef. „ 75,32	„ 8,53%

3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (VI) aus (V).

15 g 3-Keto-12 β-benzoxy-cholansäure-methylester (V) (obiges Rohprodukt) wurden im Wasserstrahlvakuum (12 mm) während 1½ Stunden auf 320—335° (Metallbadtemperatur) erhitzt (Apparatur wie bei [III]) und anschliessend im Hochvakuum überdestilliert, wobei nur ein geringer Rest zurückblieb. Das glasige Destillat wurde in Äther gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, auf ein kleines Volumen eingengt und bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt. Beim Stehen krystallisierte roher 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (VI), dessen Abscheidung durch vorsichtigen Zusatz von Petroläther möglichst vervollständigt wurde. Die abgenutzten, mit Äther-Petroläther ge-

waschenen und im Vakuum getrockneten Krystalle wogen 7,2 g und schmolzen bei 108—116°. Zweimaliges Umkrystallieren aus Methanol gab 5,8 g reines Produkt vom Smp. 121—123°. Die Mischprobe mit dem früher beschriebenen Präparat¹⁾ gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Petroläther-Mutterlaugen mehrerer Ansätze wurden vereinigt, nochmals thermisch gespalten und gaben weitere Mengen des ungesättigten Esters (VI). Zum Schluss wurde die letzte Mutterlauge zusammen mit den Methanol-Mutterlaugen noch chromatographisch getrennt. Die mit Benzol-Petroläther (1:4) eluierbaren Anteile lieferten noch ungesättigten Ester (VI). Aus den mit Benzol-Petroläther (1:1) abgelösten Fraktionen wurden Gemische von (VI) und (V) und aus den mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther erhaltenen Anteilen noch reines (V) gewonnen.

3 α -Acetoxy-12 β -benzoxy-cholansäure-methylester (VIII).

22 g 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-cholansäure-methylester (VII)²⁾ vom Smp. 123—125° wurden durch Lösen in absolutem Benzol und Eindampfen im Vakuum gut getrocknet, in 65 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 13,75 cm³ absolutem Pyridin und 13,2 cm³ frisch destilliertem Benzoylchlorid (2 Mol) versetzt, zunächst unter Feuchtigkeitsausschluss 20 Stunden bei 20° stehen gelassen und anschliessend 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodaauslösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und aus Petroläther umkrystallisiert. Erhalten wurden 12 g farblose Nadeln vom Smp. 113—115°. Aus den Mutterlaugen wurden durch längeres Stehen weitere 4 g Krystalle vom Smp. 109—114° gewonnen. Zur Analyse wurde eine Probe chromatographisch über Aluminiumoxyd gereinigt, wobei das Material mit Benzol-Petroläther-Gemischen (ca. 1:1) eluiert wurde. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurden farblose Nadeln vom Smp. 114—115° erhalten. Die spez. Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{18} = +71,65^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9768$ in Aceton).

9,763 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,70^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,777 mg Subst. gaben 10,197 mg CO₂ und 3,007 mg H₂O

C ₃₄ H ₄₈ O ₆ (552,72)	Ber. C 73,87	H 8,75%
	Gef. „ 73,67	„ 8,90%

3 α -Oxy-12 β -benzoxy-cholansäure und Methylester (IX).

0,2 g 3 α -Acetoxy-12 β -benzoxy-cholansäure-methylester (VIII) vom Smp. 113—115° wurden in 6 cm³ Methanol gelöst, mit der Lö-

¹⁾ V. Burckhardt, T. Reichstein, Helv. **25**, 821 (1942).

²⁾ T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. **25**, 797 (1942).

sung von 0,1 g Kaliumcarbonat in 1 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde mit Äther ausgeschüttelt, der aber nichts aufnahm. Die alkalische Lösung wurde hierauf mit verdünnter Salzsäure versetzt, die harzig ausfallende Säure in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand stellte ein farbloses Harz dar, das nicht krystallisierte. Auch der mit Diazomethan bereitete Methylester (IX) krystallisierte nicht. Dieser Methylester wird einfacher direkt aus (VIII) durch 20-stündiges Stehen mit 5 Teilen 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure gewonnen.

3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (X) und Nebenprodukte aus (VIII).

In einem geräumigen *Claisen*-Kolben mit Wurstansatz wurden 12 g krystallisierter 3 α -Acetoxy-12 β -benzoxy-cholansäure-methylester (VIII) vom Smp. 113—115^o im Wasserstrahlvakuum während 20 Minuten auf 250^o (Metallbad) erhitzt. Dann wurde die Badtemperatur innerhalb einer Stunde allmählich auf 300^o gesteigert. Insbesondere bei 285—300^o Badtemperatur sublimierte dabei eine reichliche Menge von Benzoesäure. Anschliessend wurde das Metallbad noch innerhalb 15 Minuten von 300^o auf 310^o gebracht, wobei die eigentliche Destillation einzusetzen begann. Nun wurde die Badtemperatur auf 240^o erniedrigt, Hochvakuum eingeschaltet und das Produkt bei 200—280^o Badtemperatur und etwa 0,1 mm Druck vollständig in die Vorlage getrieben. Im Kolben verblieb nur eine Spur Rückstand.

Das Destillat wurde in Äther gelöst, die Lösung mehrmals mit Sodälösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der neutrale Rückstand wog 9 g. Aus den Sodauszügen liessen sich 1,8 g Benzoesäure isolieren (statt der berechneten Menge von 2,6 g). Die 9 g Neutralteile wurden über eine Säule von 270 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Jede Fraktion wurde mit 800 cm³ der in der Tabelle (S. 1452) genannten Lösungsmittel eluiert.

Die Fraktionen 3—7 (Rohgewicht zusammen 2,1 g) gaben beim Umkrystallisieren aus Methanol 1,8 g farblose Körner vom Smp. 75—76^o, die wahrscheinlich Choladiensäure-methylester (XIa und XIb) darstellen.

Die Fraktionen 9—18 (Rohgewicht zusammen 3,8 g) gaben durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Methanol durch Einengen im Vakuum 2 g farblose Blättchen vom Smp. 115—117^o. Die Mischprobe mit authentischem 3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (X)¹⁾ vom Smp. 117—118^o gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

¹⁾ J. Press, T. Reichstein, Helv. **25**, 878 (1942).

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Roher Smp. des Eindampfrückstandes
1	Petroläther	—
2	„	Öl
3	99% Petroläther 1% Benzol	65—70°
4	98% „ 2% „	70—75°
5	98% „ 2% „	70—75°
6	96% „ 4% „	70—75°
7	95% „ 5% „	70—75°
8	95% „ 5% „	Öl
9	92% „ 8% „	105—110°
10	90% „ 10% „	105—110°
11	88% „ 12% „	110—112°
12	85% „ 15% „	110—112°
13	80% „ 20% „	110—112°
14	75% „ 25% „	112—115°
15	75% „ 25% „	112—115°
16	70% „ 30% „	112—115°
17	55% „ 45% „	112—115°
18	55% „ 45% „	108—112°
19	50% „ 50% „	105—108°
20	100% Benzol	Öl
21	100% „	Öl
22	88% „ 12% Äther	108—110°
23	50% „ 50% „	106—110°
24	100% Äther	—

Die Fraktionen 22 und 23 (Rohgewicht zusammen 1,5 g) gaben durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 1 g farblose Nadeln vom Smp. 114—116°, die sich nach Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial (VIII) erwiesen.

3-Keto-12 β -benzoxy-cholansäure-methylester (V) aus (IX).

1 g 3 α -Oxy-12 β -benzoxy-cholansäure-methylester (IX) wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst, mit 5 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 100 mg CrO₃) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur stark eingeeengt, mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wurden 0,85 g sehr reiner Ketoester (V) als farbloses Glas erhalten. Zum Identitätsnachweis wurde er im Vakuum bei 320—330° zersetzt, wobei der krystallisierte 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (VI) vom Smp. 122° (Mischprobe) entstand.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung H. Gubser), ausgeführt.