

## 54. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

19. Mitteilung <sup>1)</sup>.

### 3 $\alpha$ -Oxy-nor-cholen-(11)-säure-methylester und 3 $\alpha$ -Oxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester

von P. Grandjean und T. Reichstein.

(30. IX. 42.)

Vor kurzem ist die Herstellung der 3 $\alpha$ -Oxy-cholen-(11)-säure (I) und ihres Methylesters (II) beschrieben worden<sup>2)3)</sup>. Auch der 3 $\alpha$ -Oxy-ätio-cholen-(11)-säure-methylester konnte inzwischen auf analogem Wege bereitet werden<sup>4)</sup>. Wir beschreiben hier die Bereitung der zwei Zwischenglieder, des 3 $\alpha$ -Oxy-nor-cholen-(11)-säure-methylesters (VIII) und des 3 $\alpha$ -Oxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylesters (XV). Diese lassen sich zwar ebenfalls in gleicher Weise durch Wasserabspaltung aus den zwei bekannten Dioxysäuren, der Nor-desoxycholsäure<sup>5)6)7)</sup> und Bisnor-desoxycholsäure<sup>5)6)7)</sup> gewinnen, wir beschreiben aber hier die Herstellung durch Abbau der 3 $\alpha$ -Oxy-cholen-(11)-säure (I) nach *Barbier* und *Loquin*<sup>8)9)</sup>. Diese Methode wurde von *Wieland* und Mitarbeitern<sup>10)</sup> für den Abbau in der Gallensäure-Reihe als besonders geeignet gefunden und lässt sich auch mit Oxy-cholansäuren durchführen<sup>11–17)</sup>. Der Abbau ungesättigter Gallensäuren ist unseres Wissens bisher nur für den Fall der 3 $\beta$ -Oxy-bisnor-cholen-(5)-säure<sup>18)</sup> und der 3 $\beta$ -Oxy-cholen-(5)-säure<sup>19)</sup> beschrieben worden, wobei für die Oxydation mit Chromsäure die 5-ständige Doppelbindung der betreffenden Zwischenprodukte jeweils mit Brom geschützt und die entstehenden Säuren anschliessend entbromt wurden.

<sup>1)</sup> 18. Mitteilung, A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein, Helv. 25, 1444 (1942).

<sup>2)</sup> J. Press, T. Reichstein, Helv. 25, 878 (1942).

<sup>3)</sup> A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein, Helv. 25, 1444 (1942).

<sup>4)</sup> A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 607 (1943).

<sup>5)</sup> W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938).

<sup>6)</sup> J. Sawlewicz, Roczniki Chemii 18, 755 (1938).

<sup>7)</sup> T. Reichstein, E. v. Arx, Helv. 23, 747 (1940).

<sup>8)</sup> P. Barbier, R. Locquin, C. r. 156, 1443 (1913).

<sup>9)</sup> M. Bouvet, Bull. [4] 17, 202 (1915).

<sup>10)</sup> H. Wieland, O. Schlichting, R. Jacobi, Z. physiol. Ch. 161, 80 (1926).

<sup>11)</sup> O. Dalmer, F. v. Werder, H. Homigmann, K. Heyns, B. 68, 1814 (1935).

<sup>12)</sup> F. Reindel, K. Niederländer, B. 68, 1969 (1935).

<sup>13)</sup> H. Morsman, M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 3 (1937).

<sup>14)</sup> J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. 20, 949 (1937).

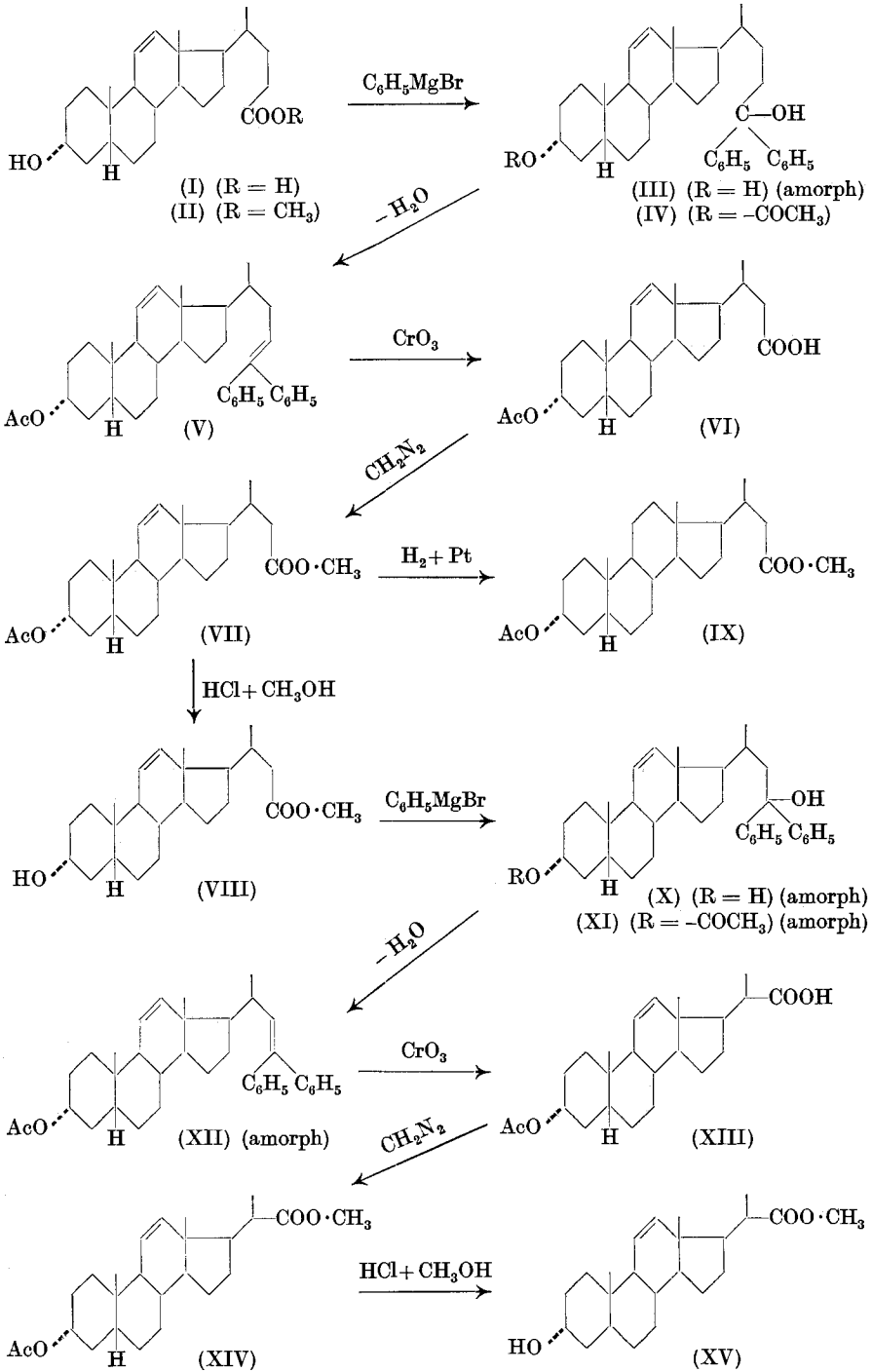
<sup>15)</sup> W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938).

<sup>16)</sup> J. Sawlewicz, Roczniki Chemii 18, 755 (1938).

<sup>17)</sup> T. Reichstein, E. v. Arx, Helv. 23, 747 (1940).

<sup>18)</sup> M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1040 (1937).

<sup>19)</sup> N. V. Organon, Schw. P. 203 131; C. 1940, I, 428.



Von den verschiedenen Möglichkeiten wählten wir den Weg über die Diphenyl-carbinole. Bei der Behandlung von 3  $\alpha$ -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (II) mit überschüssigem Phenyl-magnesium-bromid entsteht das [3  $\alpha$ -Oxy-nor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-carbinol (III), das bisher nicht krystallisierte, jedoch als krystallisiertes 3-Mono-acetat (IV) gefasst werden konnte. Erhitzen mit Eisessig lieferte daraus das ebenfalls krystallisierte [3  $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-äthylen (V). Die bisherigen Versuche ergaben, dass die beste Ausbeute erhalten wird, wenn (V) direkt dem oxydativen Abbau mit überschüssiger Chromsäure bei etwa 25° unterworfen wird, wobei die rohe 3  $\alpha$ -Acetoxy-nor-cholen-(11)-säure (VI) resultiert, die noch von Nebenprodukten begleitet ist, welche vor allem durch die oxydative Einwirkung an der Doppelbindung im Ring C entstanden sein dürften<sup>1)</sup>. Durch Veresterung mit Diazomethan, Nachacetylierung und chromatographische Reinigung wurde daraus der analysenreine 3  $\alpha$ -Acetoxy-nor-cholen-(11)-säure-methylester (VII) gewonnen. Dieser lieferte bei der katalytischen Hydrierung den 3  $\alpha$ -Acetoxy-nor-cholansäure-methylester (IX), der sich nach Mischprobe mit dem Methylester der bekannten Acetyl-nor-lithocholsäure<sup>2)3)</sup> als identisch erwies.

In Vorversuchen wurde ferner auch das acetylierte Carbinol (IV) ins Dibromid verwandelt und dieses mit Chromsäure oxydiert. Hierbei musste die Temperatur auf mindestens 45—50° gesteigert werden, damit überhaupt ein merklicher Eingriff stattfand. Nach dem Entbromen konnte dann ebenfalls etwas der Säure (VI) erhalten werden, doch war die Ausbeute erheblich schlechter als bei der direkten Oxydation von (V). Die Hauptmenge von (IV) wurde unverändert oder nach Wasserabspaltung als (V) zurückerhalten.

Die Verseifung von (VII) mit 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure bei Zimmertemperatur gab den 3  $\alpha$ -Oxy-nor-cholen-(11)-säure-methylester (VIII), der in gleicher Weise wie (II) über die nur in amorpher Form erhaltenen Zwischenprodukte: [3  $\alpha$ -Oxy-bisnor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-carbinol (X), sein Monoacetat (XI) und [3  $\alpha$ -Acetoxy-ternor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-äthylen (XII) in die 3  $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-säure (XIII) übergeführt wurde. Diese gab durch Methylierung, Nachacetylierung und chromatographische Reinigung wieder analysenreinen 3  $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XIV), der mit 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure unter Abspaltung der Acetylgruppe den freien 3  $\alpha$ -Oxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XV) lieferte.

<sup>1)</sup> H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943) fanden, dass bei der Behandlung von Cholen-(11)-säure-methylester mit Chromsäure etwas 11  $\beta$ ,12  $\beta$ -Oxydo-cholansäure-methylester gebildet wird.

<sup>2)</sup> F. Reindel, K. Niederländer, B. **68**, 1969 (1935).

<sup>3)</sup> J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. **20**, 949 (1937).

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert (Fehlergrenze ca.  $\pm 2^\circ$ ).

#### [3 $\alpha$ -Oxy-nor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-carbinol (III).

In einem mit eingeschliffenem Rückflusskühler und Calciumchloridrohr versehenen Rundkolben wurden 6 g mit wenig Jod aktivierte Magnesiumspäne mit 20 cm<sup>3</sup> abs. Äther (über Phosphorpentoxyd destilliert) und 1 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Brombenzol versetzt. Nach Einsetzen der Reaktion wurden 21 cm<sup>3</sup> Brombenzol in 60 cm<sup>3</sup> abs. Äther so rasch zugetropft, dass die Lösung immer in lebhaftem Sieden blieb. Zum Schluss wurde noch 20 Minuten auf dem Wasserbad gekocht und dann in die siedende Mischung eine Lösung von 6,3 g trockenem 3 $\alpha$ -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (II)<sup>1)2)</sup> in 30 cm<sup>3</sup> abs. Benzol einlaufen gelassen. Durch Abstellen des Kühlwassers liess man nun den Äther langsam abdestillieren und erhitzte die verbleibende Benzollösung unter Feuchtigkeitsausschluss noch 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad. Nach Abkühlen und Zerlegen mit Eis und konz. Ammoniumchloridlösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Auszüge mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 9,8 g. Zur Entfernung von unverändertem Ester wurde er mit der Lösung von 0,8 g Kaliumhydroxyd in 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 20 cm<sup>3</sup> Alkohol 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung eingedampft. Dabei verblieben 9,5 g rohes Carbinol (III), das nicht krystallisiert werden konnte.

#### [3 $\alpha$ -Acetoxy-nor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-carbinol (IV).

Die 9,5 g rohes Carbinol (III) wurden in 20 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst, mit 17 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (10 g) wurde in wenig Äther gelöst und gut verschlossen bei 0° stehen gelassen, worauf die Abscheidung von Krystallen einsetzte, die durch allmählichen Zusatz von Petroläther möglichst vervollständigt wurde. Die abgenutzten und mit Petroläther gewaschenen Krystalle lieferten nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 4,0 g farbloser Blättchen vom Smp. 151—153°. Zur

<sup>1)</sup> J. Press, T. Reichstein, Helv. 25, 878 (1942).

<sup>2)</sup> A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein, Helv. 25, 1444 (1942).

Analyse wurde im Hochvakuum bei 75° getrocknet. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{14} = +47,3^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,887$  in Aceton).

22,2 mg  $\pm$  0,2 mg Subst. zu 2,5012 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = +0,42^\circ \pm 0,02^\circ$

3,725 mg Subst. gaben 11,221 mg CO<sub>2</sub> und 3,060 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>38</sub> H <sub>50</sub> O <sub>3</sub> (554,78)	Ber. C 82,26	H 9,08%
	Gef. „ 82,21	„ 9,19%

[3 $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-äthylen (V).

3,55 g des krystallisierten Carbinols (IV) wurden mit 15 cm<sup>3</sup> Eisessig 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Ein Teil des Wasserabspaltungsproduktes krystallisierte bereits beim Abkühlen aus. Es wurde abgenutscht und mit wenig Eisessig und mit Methanol gewaschen. Die im Vakuum eingedampften Mutterlaugen gaben keim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther weitere Mengen. Die nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisierten Krystalle wogen 2,7 g und schmolzen bei 140—142°. Die Mutterlaugen gaben noch 0,4 g von etwas niedrigerem Schmelzpunkt. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, wobei farblose, glänzende Blättchen resultierten, die bei 142—143° schmolzen. Sie wurden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,800 mg Subst. gaben 11,832 mg CO<sub>2</sub> und 3,084 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>38</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub> (536,76)	Ber. C 85,02	H 9,01%
	Gef. „ 84,92	„ 9,08%

Die amorphen Mutterlaugen des acetylierten Carbinols (IV) (5 g) wurden analog mit 20 cm<sup>3</sup> Eisessig verkocht und lieferten noch 1,1 g Krystalle. Die vereinigten Mutterlaugen beider Ansätze wurden schliesslich noch über 100 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Die ersten mit Petroläther sowie mit Benzol-Petroläther (1 : 4) eluierten Fraktionen gaben etwas Diphenyl. Aus den weiteren, mit Benzol-Petroläther (1 : 4) eluierbaren Anteilen liess sich durch Umkrystallisieren aus Petroläther noch 1 g krystallisiertes (V) gewinnen. Die Ausbeute an Krystallen war somit total 5,2 g.

3 $\alpha$ -Acetoxy-nor-cholen-(11)-säure (VI).

a) Aus dem Carbinol (IV).

225 mg acetyliertes Carbinol (IV) vom Smp. 150—152° wurden in wenig Chloroform gelöst, mit 0,45 cm<sup>3</sup> einer 2-n. Bromlösung in Chloroform versetzt (die letzten Tropfen rufen Braunfärbung hervor) und die Mischung im Vakuum zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Zusatz einiger Tropfen Chloroform gelöst, mit der Lösung von 150 mg Chromtrioxyd in 0,15 cm<sup>3</sup> Wasser und 0,6 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 4 Stunden auf 45—50°

erwärmt. Dann wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mit 200 mg Zinkstaub und 200 mg Natriumacetat versetzt, unter ständigem Umschütteln eingedampft und nach Zusatz von 2 cm<sup>3</sup> Eisessig noch 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde eingedampft, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit verdünnter Sodalösung sowie mit verdünnter Natronlauge in Gegenwart von Eis ausgezogen. Diese Auszüge gaben auf Zusatz von Salzsäure eine kleine Menge saurer Anteile (ca. 20 mg), aus denen sich wenig Krystalle (Smp. 98—104°) isolieren liessen. Die Hauptmenge des Materials blieb als Neutralstoff im Äther. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 170 mg Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 137—140° ergab, die sich als Äthylenkörper (V) erwiesen.

Ein zweiter bei 55—60° durchgeführter Oxydationsversuch verlief ganz ähnlich.

#### b) Aus dem Äthylenkörper (V).

2,4 g des krystallisierten Äthylenkörpers (V) vom Smp. 140—142° wurden in 9,6 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure beständigem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 1,5 g Chromtrioxyd in 1,2 cm<sup>3</sup> Wasser und 7,2 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 2½ Stunden bei genau 25° stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur stark eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mehrmals mit je 30 cm<sup>3</sup> auf 0° abgekühlter 2-n. Sodalösung durchgeschüttelt. Die ersten Auszüge enthielten nur Essigsäure und gaben beim Zusatz von Salzsäure keinen Niederschlag. Die weiteren Auszüge bewirkten die Abscheidung eines schwer löslichen Natriumsalzes, das sich an der Wand des Scheidetrichters festsetzte, sodass die flüssigen Anteile davon abgegossen werden konnten. Das Natriumsalz wurde noch mit Äther und Sodalösung gewaschen und zusammen mit den alkalisch-wässrigen Schichten durch Zusatz von Salzsäure und Schütteln mit Äther zerlegt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 1,08 g roher Säure (VI), die nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 105 bis 106° schmolz. Da diese Reinigung aber verlustreich ist und keine Gewähr für die Einheitlichkeit der Krystalle bietet, wurde das ganze Material über den acetylierten Methylester gereinigt (vgl. weiter unten).

Ein zweiter Ansatz gab ein ähnliches Resultat, indem 5,1 g (V) 2,3 g rohe Säure (VI) lieferten.

3 $\alpha$ -Acetoxy-nor-cholen-(11)-säure-methylester (VII).

2,3 g rohe 3 $\alpha$ -Acetoxy-nor-cholen-(11)-säure (VI) wurden in Äther gelöst, mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bestehenden Gelbfärbung versetzt und 30 Minuten stehen gelassen. Hierauf wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Acetylierung der verseiften Anteile wurde der Rückstand in 6 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst, mit 5 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei 20<sup>0</sup> stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2,3 g) krystallisierte weitgehend, doch liess sich durch Umkrystallisieren kein scharf schmelzendes Produkt gewinnen. Daher wurde die ganze Menge über 65 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 200 cm<sup>3</sup> der in der Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Schmelzpunkt des Rückstandes nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther
1	Benzol-Petroläther (1 : 4)	Spur
2—5	„ „ (1 : 4)	130—132 <sup>0</sup>
6	„ „ (1 : 1)	131—133 <sup>0</sup>
7	„ „ (1 : 1)	128—131 <sup>0</sup>
8	„ „ (1 : 1)	127—131 <sup>0</sup>
9	Benzol	144—147 <sup>0</sup>
10	„	140—147 <sup>0</sup>
11	„	140—145 <sup>0</sup>
12	„	149—160 <sup>0</sup>
13	„	—
14	Benzol-Äther (9 : 1)	151—178 <sup>0</sup>
15	„ „ (9 : 1)	153—171 <sup>0</sup>
16	„ „ (4 : 1)	amorph
17	„ „ (1 : 1)	„
18	Äther	„
19	„	„
20	„	„

Die Fraktionen 2—8 wurden vereinigt und aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, wobei 950 mg langgestreckte Plättchen resultierten, die bei 130—133<sup>0</sup> schmolzen. Zur Analyse wurde nochmals umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 75<sup>0</sup> getrocknet. Das Material schmolz bei 133—134<sup>0</sup> und zeigte die spez. Drehung:  $[\alpha]_D^{15} = + 56,2^0 \pm 2^0$  (c = 1,087 in Aceton).

27,2 mg  $\pm$  0,2 mg Subst. zu 2,5012 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +0,61^\circ \pm 0,02^\circ$   
 3,700 mg Subst. gaben 10,143 mg CO<sub>2</sub> und 3,212 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{26}H_{40}O_4$  (416,58) Ber. C 74,96 H 9,68%  
 Gef. „ 74,81 „ 9,71%

Das Produkt gibt mit wenig Chloroform verflüssigt auf Zusatz von Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung.

Die Fraktionen 9—11 wurden mit den Mutterlaugen obiger Krystalle vereinigt und nochmals chromatographiert, worauf sich noch 50 mg reiner Ester (VII) vom Smp. 130—132° abscheiden liess.

Die Fraktionen 12—15 lieferten nach dreimaligem Umkrystallisieren ein bei 160—166° schmelzendes Produkt. Auf weitere Versuche zur Reinigung wurde verzichtet. Offenbar handelt es sich um Stoffgemische, die durch oxydativen Angriff der Doppelbindung entstanden sind.

### Acetyl-nor-lithocholsäure-methylester (IX).

#### a) Aus (VII).

20 mg 3  $\alpha$ -Acetoxy-nor-cholen-(11)-säure-methylester (VII) vom Smp. 131—134° wurden in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 12 mg Platinoxid hydriert. Die Gasaufnahme war nach 20 Minuten beendet. Es wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und mit Petroläther versetzt. Beim Stehen schieden sich 12 mg farbloser Krystalle ab, die bei 159—160° schmolzen. Die Mutterlauge gab noch 7 mg etwas tiefer schmelzendes Material. Die Mischprobe mit dem nach b) erhaltenen Vergleichspräparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

#### b) Aus Acetyl-nor-lithocholsäure.

10 mg Acetyl-nor-lithocholsäure<sup>1)2)</sup> vom Smp. 179—180° wurden, wie bei (VII) beschrieben, mit Diazomethan methyliert und das Rohprodukt noch mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid nachacetyliert. Nach chromatographischer Reinigung wurden aus Äther-Petroläther farblose Krystalle vom Smp. 159—160° erhalten.

### 3 $\alpha$ -Oxy-nor-cholen-(11)-säure-methylester (VIII).

1 g 3  $\alpha$ -Acetoxy-nor-cholen-(11)-säure-methylester (VII) vom Smp. 130—133° wurden in 2,5 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst, mit 15 cm<sup>3</sup> 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Soda-

<sup>1)</sup> F. Reindel, K. Niederländer, B. 68, 1969 (1935).

<sup>2)</sup> J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. 20, 949 (1937).



lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Petroläther versetzt. Beim Stehen schieden sich 750 mg farblose Krystalle ab, die bei 138—140° schmolzen. Die Mutterlauge gab beim Einengen noch 200 mg vom Smp. 135—139°. Eine zur Analyse nochmals umkrystallisierte Probe schmolz bei 140—141°. Sie wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Vakuum bei 80° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,778 mg Subst. gaben 10,658 mg CO<sub>2</sub> und 3,50 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>3</sub> (374,54)	Ber. C 76,95	H 10,22%
	Gef. „ 76,99	„ 10,37%

[3 $\alpha$ -Oxy-bisnor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-carbinol (X).

0,9 g 3 $\alpha$ -Oxy-nor-cholen-(11)-säure-methylester (VIII) vom Smp. 138—140° wurden wie bei (III) beschrieben mit der aus 0,85 g Magnesium und 3 cm<sup>3</sup> Brombenzol bereiteten Lösung von Phenylmagnesiumbromid umgesetzt und analog aufgearbeitet. Es resultierten 1,6 g rohes Carbinol (X), das nicht krystallisiert werden konnte.

[3 $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-carbinol (XI).

Die 1,6 g rohes Carbinol (X) wurden wie bei (IV) beschrieben, mit 3 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2,5 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid acetyliert, wobei 1,6 g rohes acetyliertes Carbinol (XI) resultierten, die nicht krystallisierten.

[3 $\alpha$ -Acetoxy-ternor-cholen-(11)-yl]-diphenyl-äthylen (XII).

Die 1,6 g rohes acetyliertes Carbinol (XI) wurden 2 Stunden mit 8 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodaaflösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 1,5 g und konnte nicht krystallisiert werden. Er wurde daher zur Vorreinigung in Petroläther gelöst und über 45 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die mit Petroläther eluierbaren Anteile gaben beim Eindampfen etwas Diphenyl. Die weiteren mit Benzol-Petroläther (1 : 4) eluierbaren Fraktionen wogen 0,8 g und stellten ein farbloses dickes Harz dar, das für die weitere Verarbeitung verwendet wurde.

Spätere mit Benzol und Äther eluierbare Anteil waren gelb oder braun gefärbt und wurden verworfen.

3 $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-säure (XIII).

Die oben beschriebenen 0,8 g chromatographisch gereinigter Äthylenkörper (XII) wurden in 1 cm<sup>3</sup> Chloroform und 3 cm<sup>3</sup> Eisessig

(gegen Chromsäure beständig) gelöst, mit der Lösung von 0,5 g Chromtrioxyd in 0,5 cm<sup>3</sup> Wasser und 2,5 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 3 Stunden bei 26—27° stehen gelassen. Die weitere wie bei (VI) b) durchgeführte Aufarbeitung lieferte 0,5 g neutraler Anteile sowie 0,25 g roher Säure (XIII).

3 $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XIV).

Die 250 mg rohe Säure (XIII) wurden, wie bei (VII) beschrieben, mit Diazomethan methyliert und der entstandene Methylester mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid nachacetyliert. Der erhaltene rohe Ester (XIV) (250 mg) wurde über eine Säule von 7,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion 20 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Schmelzpunkt des Rückstandes nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther
1—2	Petroläther	Spuren
3	Benzol-Petroläther (1 : 9)	wenig
4	„ „ (1 : 9)	95—97°
5—8	„ „ (1 : 4)	95—98°
9	„ „ (1 : 1)	94—96°
10	„ „ (1 : 1)	Spuren
11	Benzol	115—125°
12	„	130—132°
13	Benzol-Äther (4 : 1)	amorph
14—15	Äther	„
16	Methanol	„

Die Fraktionen 4—9 wurden vereinigt und aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, wobei 60 mg farblose Prismen vom Smp. 96—98° resultierten. Eine zur Analyse nochmals umkrystallisierte und im Hochvakuum bei 70° getrocknete Probe schmolz bei 99—100° und zeigte die spez. Drehung:  $[\alpha]_D^{12} = +10,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,027$  in Aceton).

25,7 mg  $\pm$  0,2 mg Subst. zu 2,5012 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{12} = +0,11^\circ \pm 0,02^\circ$

3,761 mg Subst. gaben 10,208 mg CO<sub>2</sub> und 3,151 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> (402,55) Ber. C 74,59 H 9,52%

Gef. „ 74,07 „ 9,38%

Aus den Fraktionen 11 und 12 konnten keine einheitlichen Krystalle erhalten werden.

3 $\alpha$ -Oxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XV).

36 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XIV) vom Smp. 96—98° wurden in 3 cm<sup>3</sup> 1-proz. methylalkoholischer Salz-

säure gelöst und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die wie bei (VIII) durchgeführte Aufarbeitung lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 25 mg farbloser Nadeln vom Smp. 107—108°, die im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unmittelbar vor der Verbrennung im Schiffchen geschmolzen wurden.

3,712 mg Subst. gaben 10,368 mg CO<sub>2</sub> und 3,31 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (360,52) Ber. C 76,62 H 10,06%  
Gef. „ 76,22 „ 9,98%

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 55. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

20. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Versuche zur Herstellung von Cholen-(9)-säure

von *H. B. Alther* und *T. Reichstein*.

(9. II. 43.)

Vor kurzem beschrieben wir die Cholen-(11)-säure (entsprechend (VI))<sup>2)</sup> sowie einige ihrer Umsetzungsprodukte. Es sollte nun auch versucht werden, die isomere Cholen-(9)-säure (XI) zu bereiten, um ihre Reaktionen und Derivate kennen zu lernen. Diese Säure entstand neben anderen Produkten durch Reduktion des 12-Keto-cholen-(9)-säure-methylesters (X)<sup>3)</sup> mit Hydrazin und Alkali nach *Wolff-Kishner*<sup>4)</sup>, doch gelang die Reinigung auch in Form des Methylesters (XII) nicht vollständig. Dieser liess sich zwar krystallisieren, ist aber offenbar isomorph mit den noch zu erwähnenden, gleichzeitig entstehenden Nebenprodukten. Ein analoger Weg zur Gewinnung der entsprechenden 3 $\alpha$ -Oxy-cholen-(9)-säure ist von *Chakravorty* und *Wallis*<sup>5)</sup> beschrieben worden, doch geben diese Autoren keinerlei Beweise dafür an, dass sie den gesuchten Stoff tatsächlich erhalten haben. Aus Angaben in der Literatur ist zu entnehmen, dass  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Ketone und Aldehyde bei der Reduktion nach *Wolff-Kishner* recht verschiedene Stoffe liefern können. Wie sich (X) dabei verhalten würde, liess sich daher kaum mit Sicherheit voraussagen.

<sup>1)</sup> 19. Mitteilung vgl. *P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. 26, 482 (1943)*.

<sup>2)</sup> *H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942)*.

<sup>3)</sup> *J. Barnett, T. Reichstein, Helv. 21, 926 (1938)*.

<sup>4)</sup> Über eine andere Methode wird demnächst berichtet.

<sup>5)</sup> *P. N. Chakravorty, E. S. Wallis, Am. Soc. 62, 318 (1940)*, vgl. auch die Publikation von *B. B. Longwell, O. Wintersteiner, Am. Soc. 62, 200 (1940)*.