

163. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

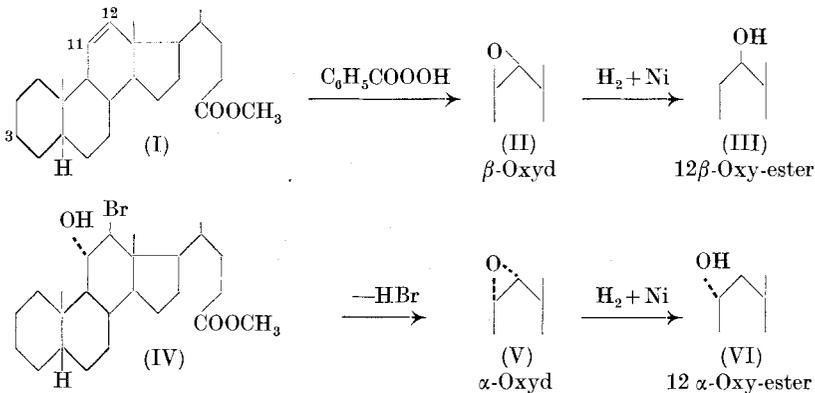
27. Mitteilung¹⁾.

α -Oxyde der beiden 3-Oxy- und der 3-Keto-cholen-(11)-säure

von G. H. Ott und T. Reichstein.

(26. VII. 43.)

Behandelt man Cholen-(11)-säure-methylester (I) mit unterbromiger Säure, so enthält das entstehende Gemisch den 11-Oxy-12-brom-cholansäure-methylester (IV)²⁾. Durch Entzug von Bromwasserstoff wird daraus das α -Oxyd (V) erhalten, das durch Druckhydrierung mit Nickel 11 α -Oxy-cholansäure-methylester (VI) liefert.



Diese Deutung geben Reich und Reichstein²⁾ einer kürzlich aufgefundenen Reaktionsfolge, wobei die angegebenen Konfigurationen wie folgt erschlossen wurden:

Das aus (I) mit Benzopersäure erhaltliche Oxyd (II), das von (V) verschieden ist, liefert bei der Druckhydrierung 12 β -Oxy-cholansäure-methylester (III)³⁾, besitzt also selbst β -Konfiguration. Dem raumisomeren Oxyd (V) muss somit α -Konfiguration zukommen, ebenso dem daraus erhaltlichen 11-Oxy-ester (VI). Dies setzt voraus, dass bei der Hydrierung keine Walden'sche Umkehrung eintritt. Da bei der Spaltung von Oxyden im allgemeinen nur an dem C-Atom eine solche Umkehrung stattfindet, dessen Bindung von Oxydsauerstoff gelöst wird⁴⁾, glauben wir, diese Reaktion weiter für Konfigurationsbestimmungen verwenden zu sollen. Die genannte Schluss-

¹⁾ 26. Mitteilung, vgl. A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 705 (1943).

²⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943).

³⁾ H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. **25**, 805 (1942).

⁴⁾ Vgl. z. B. G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc. **1935**, 1193; G. J. Robertson, W. Whitehead, Soc. **1940**, 321.

folgerung ist aber noch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet durch die Tatsache, dass (IV) bisher nicht in reiner Form isoliert wurde. Es könnte somit der Einwand erhoben werden, das vermeintliche Oxyd (V) entstünde gar nicht aus (IV), sondern aus einem anderen Bestandteil des Gemisches und besäße gar nicht die ihm zugeschriebene Formel (V). Da aber die Oxyde von Cholen-(11)-säuren, wie sich aus obigen Ausführungen ergibt, für Konfigurationsbestimmungen sehr nützlich sind, haben wir weitere Vertreter dieser Stoffgruppe etwas genauer untersucht und die oben erwähnten Befunde weitgehend stützen und auf sicheren Boden stellen können.

Als Ausgangsmaterial für die folgenden Untersuchungen dienten die drei substituierten Cholen-(11)-säure-methylester (XI)¹⁾, (XII)²⁾ und (XIII)²⁾. Für die Bereitung von (XII) und (XIII) aus (XI) diente ein etwas vereinfachter Weg, indem (XI) in alkalischer Lösung mit *Raney-Nickel* hydriert wurde³⁾. Die Hydrierung bleibt unter diesen Bedingungen nach beendigter Reduktion der Ketogruppe von selbst stehen, ohne dass die Doppelbindung angegriffen wird. Das nach Remethylierung entstandene Gemisch der 3-Oxy-ester wurde auch nicht mehr mit *Digitonin* getrennt, sondern direkt acetyliert und die zwei acetylierten Ester (XII) und (XIII) chromatographisch getrennt.

Zunächst wurde der Ester (XII) mit unterbromiger Säure umgesetzt und das entstehende Gemisch, das nach früheren Darlegungen⁴⁾ vermutlich die drei Stoffe (IX), (X) und (XV) enthält, über Aluminiumoxyd chromatographiert. Es konnten dabei in reinem Zustand drei Substanzen isoliert werden, nämlich das Dibromid (IX), das α -Oxyd (XXII) und in kleiner Menge der ungesättigte Keto-ester (VII). Dass (XXII) tatsächlich durch die Einwirkung des Aluminiumoxyds⁵⁾ entsteht, wird weiter unten bewiesen. Ob (VII) ebenfalls erst durch die Wirkung des Aluminiumoxyds aus einem der hypothetischen Zwischenprodukte (X) oder (VIII) gebildet wird, oder ob es bereits als solches in dem Gemisch enthalten war, muss vorläufig offen bleiben. Der Versuch verlief insgesamt ganz analog wie der früher beschriebene mit Cholen-(11)-säure-methylester⁶⁾.

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

²⁾ J. Press, T. Reichstein, Helv. 25, 878 (1942).

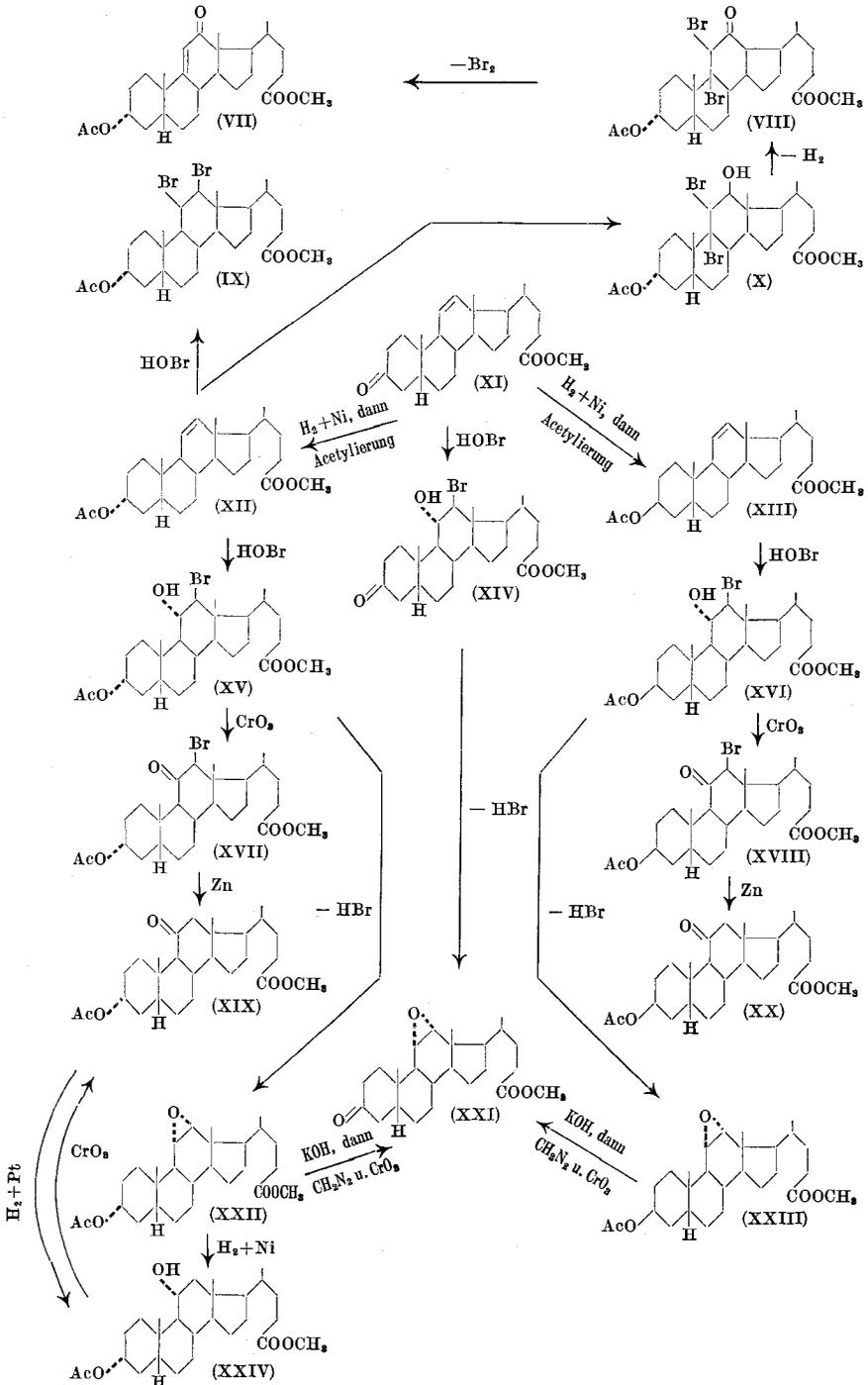
³⁾ Die Hydrierung mit *Raney-Nickel* in neutralem Methanol ist bereits von J. Press, T. Reichstein²⁾ beschrieben worden, doch musste dort nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff abgebrochen werden.

⁴⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. 26, 562 (1943); A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 586 (1943).

⁵⁾ Es wurde dabei das käufliche Al_2O_3 (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) verwendet, das merkliche Mengen Alkali enthält⁷⁾. Von alkalifreiem Al_2O_3 wird (XV) kaum angegriffen, sodass die chromatographische Abtrennung dieses Stoffes mit solchem Material möglich sein sollte.

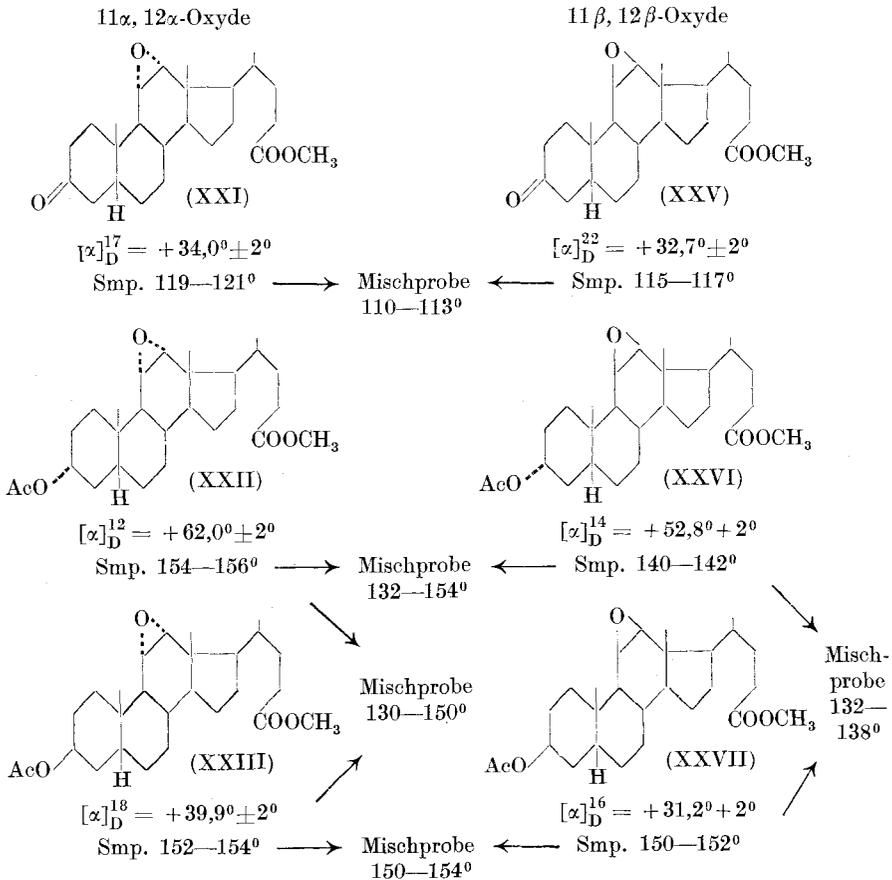
⁶⁾ H. Reich, T. Reichstein, Helv. 26, 562 (1943).

⁷⁾ G. Siewert, H. Jungnickel, B. 76, 210 (1943).



Zur Abklärung der eingangs erwähnten Konstitutions- und Konfigurationsfragen musste aber die Isolierung des Oxybromids (XV) angestrebt werden. Durch Verwendung etwas grösserer Materialmengen sowie durch gewisse Änderungen der Reaktionsbedingungen gelang es, aus allen drei Estern (XI), (XII) und (XIII) die entsprechenden Oxybromide (XIV), (XV) und (XVI) in kristallisierter analysenreiner oder nahezu analysenreiner Form zu gewinnen. Das Oxybromid (XV) wurde zur Sicherstellung seiner Konstitution weiter mit Chromsäure zum Ketobromid (XVII) dehydriert, und dieses mit Zinkstaub vom bekanntesten 3α -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIX)¹⁾ reduziert. Ganz analog lieferte (XVI) über das kristallisierte Ketobromid (XVIII) den 3β -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XX)²⁾.

Alle Drehungen in Aceton



¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 586 (1943).

²⁾ J. Press, P. Grandjean, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 598 (1943).

Aus den so gewonnenen krystallisierten Oxybromiden (XIV), (XV) und (XVI) liessen sich durch Bromwasserstoffentzug mittels alkalihaltigem Aluminiumoxyd oder durch methylalkoholische Kalilauge und anschliessende Methylierung und gegebenenfalls Acetylierung die drei α -Oxydo-ester (XXI), (XXII) und (XXIII) in fast quantitativer Ausbeute gewinnen. (XXI) erwies sich mit dem früher von *Grandjean*¹⁾ erhaltenen Produkt als identisch. Die glatte Bildung der Oxyde aus den reinen Oxybromiden ist für ihre Konstitution beweisend und die oben genannte Unsicherheit damit behoben.

Wie aus der Tabelle S. 1802 ersichtlich, zeigen die α -Oxyde gegenüber den drei entsprechenden, mit Benzopersäure erhältlichen β -Oxyden (XXV)²⁾, (XXVI)²⁾ und (XXVII)²⁾ teilweise nur sehr geringe Unterschiede.

Besonders (XXIII) und (XXVII) sind schlecht zu unterscheiden, da sie gleich schmelzen und bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung geben. Durch Verseifung und Oxydation lässt sich aber (XXIII) in (XXI) überführen, das bei der Mischprobe mit dem aus (XXVII) erhältlichen (XXV) eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung liefert. In gleicher Weise lässt sich auch (XXII) in (XXI) überführen, sodass Resultate, die an einem der drei α -Oxyde (XXI), (XXII) und (XXIII) erhalten werden, auch für die beiden andern gelten. Durch diese Ergebnisse ist die Verschiedenheit der α -Oxyde von den β -Oxyden eindeutig festgelegt. Da es sich dabei lediglich um Raumisomerie handeln kann und die Konfiguration der β -Oxyde bereits früher bewiesen wurde, ist damit auch die Konfiguration der drei α -Oxyde weitgehend sichergestellt.

Hydrierung des 3 α -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylesters (XXII) mit *Raney*-Nickel unter Druck lieferte den bekannten 3 α -Acetoxy-11 α -oxy-cholansäure-methylester (XXIV), der früher³⁾ durch Hydrierung von (XIX) bereitet wurde und dessen Konfiguration somit ebenfalls bewiesen ist. Auffallenderweise missglückte der Versuch zur analogen Hydrierung des 3 β -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylesters (XXIII). Ob die ohnehin recht schwierige Hydrierung der Oxydgruppe durch die räumliche Lage der Acetoxygruppe in 3-Stellung wirklich beeinflusst wird oder ob eine zufällige Vergiftung des Katalysators vorlag, konnte nicht mehr entschieden werden.

Die glatte Bildung der α -Oxyde aus den Bromhydrinen (XIV), (XV) und (XVI) erlaubt auch eine Festlegung der Konfiguration der Hydroxylgruppe an C₁₁ in letzteren, indem diese ebenfalls α -ständig angeordnet sein muss. Unbestimmt bleibt die räumliche Stellung des Bromatoms an C₁₂, da bei der Oxydbildung an dieser Stelle

¹⁾ *A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 586 (1943).*

²⁾ *J. Press, T. Reichstein, Helv. 25, 878 (1942).*

³⁾ *A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 586 (1943).*

Walden'sche Umkehrung eintreten kann¹⁾. Wir wollten versuchen, dies noch auf einem andern Wege, nämlich durch direkte reduktive Entbromung des Oxybromids (XV) zu prüfen, was aber nicht gelang. Der Stoff blieb nach kurzem Kochen mit Zinkstaub in Eisessig unverändert, sogar nach mehrstündigem Erhitzen mit verkupertem Zinkstaub auf 100° konnte ein Teil unverändert isoliert werden, während der Rest aus undefinierten Zersetzungsprodukten bestand. Auch die katalytische Entbromung mit Nickel in Pyridin²⁾ wurde versucht. Wir stellten zunächst fest, dass (XV) gegen Pyridin bei 50° weitgehend beständig ist und sogar kurzes Kochen damit verträgt. Diese Feststellung war nötig, um auszuschliessen, dass eine eventuelle Reduktion über das Oxyd (XXII) erfolgt. Der Reduktionsversuch lieferte aber unverändertes Oxybromid zurück. Bei energischen Hydrierungsbedingungen wurde etwas Oxyd (XXII) und eine kleine Menge eines Stoffes erhalten, der wahrscheinlich mit dem ungesättigten Ester (XII) identisch ist.

Zum Schluss mag erwähnt werden, dass (XXII) gegen siedenden Eisessig relativ beständig ist. Beim Kochen mit Schwefelsäure in Methanol tritt Reaktion ein, ebenso mit Chromsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur, doch sind die dabei entstehenden Stoffe noch nicht genauer untersucht worden.

Experimenteller Teil.

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

3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XII) und 3 β -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XIII) aus (XI).

250 mg 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (XI) wurden in der Lösung von 50 mg Natriumhydroxyd in 5 cm³ reinstem Methanol aufgenommen und mit dem frisch aus 70 mg Nickel-Aluminium-Legierung³⁾ bereiteten und mit Methanol gewaschenem *Raney-Nickel*⁴⁾ in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Aufnahme von 1 Mol Gas stand die Hydrierung vollständig still, doch wurde zur Sicherheit im ganzen 18 Stunden geschüttelt. Hierauf wurde filtriert, das Filtrat mit etwas Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Salzsäure angesäuert und mit

¹⁾ Bei Oxydbildung tritt Walden'sche Umkehrung leicht an dem Kohlenstoff ein, dessen Substituent abgelöst wird. Vgl. *H. Phillips*, Soc. **123**, 44 (1923); **127**, 399 (1925); *G. J. Robertson, C. F. Griffith*, Soc. **1935**, 1193 ; *H. Ohle, F. Just*, B. **68**, 601 (1935).

²⁾ *W. Borsche, G. Heimburger*, B. **48**, 850 (1915), vgl. *R. E. Marker, H. M. Crooks jr., R. B. Wagner*, Am. Soc. **64**, 210, 213 (1942); *R. E. Marker, H. M. Crooks jr., R. B. Wagner, A. C. Shabica, E. M. Jones, E. L. Wittbecker*, Am. Soc. **64**, 822 (1942).

³⁾ Wir danken Herrn *M. Raney*, Chattanooga (Tenn.) für dieses Material.

⁴⁾ Vgl. *L. W. Covert, H. Adkins*, Am. Soc. **54**, 4116 (1932).

Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und nach kurzem Stehen eingedampft. Der Rückstand wurde zur Acetylierung mit 2 cm³ Essigsäure-anhydrid und 3 cm³ Pyridin 3 Stunden auf 60° erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über 6,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Zum Nachwaschen dienten je 22 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Smp.	Gewicht
1	Petroläther	—	
2	„	—	
3	„	—	
4—11	Benzol-Petroläther (1:9)	119—121°	} 136 mg
12	„ „ (3:7)	116—119°	
13	„ „ (3:7)	118—120°	
14	„ „ (1:1)	118—120°	
15	„ „ (1:1)	105—112°	
16—22	„ „ (8:2)	147—150°	} 74 mg
23	Benzol		
24	„	145—148°	
25—28	Benzol-Äther . . . (9:1)	148—150°	
29	„ „ . . . (8:2)	Spuren	
30	„ „ . . . (1:1)	—	
31	Äther	—	
32	Methanol	—	

Die vereinigten Fraktionen 4—14 (Rohgewicht 136 mg) gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 114 mg reinen 3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XII) vom Smp. 119—121°. Die Fraktionen 16—28 (Rohgewicht 74 mg) lieferten nach analoger Reinigung 55 mg 3 β -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XIII) vom Smp. 149—151°.

Anlagerung von unterbromiger Säure an 3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XII) und chromatographische Isolierung von 3 α -Acetoxy-11 α , 12 α -oxydo-cholansäure-methylester (XXII) und 3 α -Acetoxy-12-keto-cholen-(9)-säure-methylester (VII).

1 g 3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XII) wurde in 100 cm³ siedendem Aceton gelöst und die Lösung von 0,9 g Brom-

acetamid und 0,9 g Natriumacetattri-hydrat in 30 cm³ Wasser dazugetro-pft. Die Acetonlösung hatte zu Beginn des Eintropfens eine Temperatur von 55°, am Ende eine solche von ca. 30°. Nach ein-tägigem Stehen bei 18° wurde im Vakuum bei 40° eingedampft, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, die Auszüge mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, kurz über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Reaktionsprodukt (1,15 g) löste sich leicht in Benzol und schwer in Petroläther. Es wurde über eine Säule von 35 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt, wobei mit je 110 cm³ Lösungsmittel nachgewaschen und die gleichschmelzenden Fraktionen aus Äther-Methanol umkrystallisiert wurden.

Frak-tions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Smp.	Gewicht
1	Petroläther-Benzol (1 : 1)	185—190°	} 300 mg
2	Petroläther	185—190°	
3—19	„	180—196°	
20	„	132—180°	
21	„	147—190°	
22	„	145—152°	
23	„	154—156°	
24	„		
25	„		
26—31	Benzol-Petroläther (1 : 9)	150—156°	
32—35	„ „ (3 : 7)	144—150°	
36	„ „ (3 : 7)	130—150°	
37	„ „ (3 : 7)	130—136°	
38	„ „ (1 : 1)	130—132°	
39	„ „ (1 : 1)	130—132°	
40—44	„ „ (7 : 3)	125—133°	
45	„ „ (7 : 3)	—	
46	Benzol	amorph	
47	Äther	—	} 210 mg
48	Methanol	—	

Die Fraktionen 1—21 stellten Nadeln dar, die sich nach Mischprobe mit frisch bereitetem 3 α -Acetoxy-11,12-dibrom-cholansäure-methylester als identisch erwiesen.

Aus den Fraktionen 22—44 wurden durch Krystallisieren aus Äther-Methanol 190 mg feiner, bromfreier Nadeln isoliert, die bei 152—154° schmolzen und sich als 3 α -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylester (XXII) erwiesen. Eine Probe wurde zur Analyse

aus Aceton-Äther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet, sie schmolz bei 154—155°.

3,755 mg Subst. gaben 9,986 mg CO₂ und 3,183 mg H₂O

C₂₇H₄₂O₅ (446,61) Ber. C 72,61 H 9,48%
 Gef. „ 72,58 „ 9,49%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{12} = +62,0^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,4191 in Aceton).

14,183 mg zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{12} = +0,88^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Die Mutterlaugen der Fraktionen 22—44 (190 mg) wurden nochmals in gleicher Weise chromatographisch über 6 g Aluminiumoxyd getrennt, wobei zum Nachwaschen je 20 cm³ der in der Tabelle bezeichneten Lösungsmittel verwendet wurden.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Smp.	Gewicht
1	Benzol-Petroläther (1 : 9)	—	50 mg
2	„ „ (1 : 9)	—	
3	„ „ (1 : 9)	—	
4	„ „ (1 : 9)	146—150°	
5	„ „ (1 : 9)	142—151°	
6	„ „ (1 : 9)	148—151°	
7	„ „ (1 : 9)	148—150°	
8	„ „ (1 : 9)	127—150°	
9	„ „ (1 : 9)	127—150°	
10	„ „ (1 : 9)	127—131°	
11	„ „ (1 : 9)	—	60 mg
12	„ „ (1 : 9)	126—130°	
13	„ „ (1 : 9)	—	
14	„ „ (1 : 9)	120—125°	
15	„ „ (1 : 9)	Spur	
16	„ „ (3 : 7)	130—132°	
17	„ „ (3 : 7)	140—147°	
18	„ „ (3 : 7)	148—151°	
19	„ „ (3 : 7)	148—151°	
20	Benzol	147—150°	
21	„	141—147°	66 mg
22	„	Spur	
23	„	—	
24	„	—	
25	Äther	—	

Die Fraktionen 4—8 (50 mg) lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther farblose Nadeln, die bei 153—155° schmolzen und die sich nach Mischprobe als identisch mit dem Oxydo-ester (XXII) erwiesen.

Die Fraktionen 17—22 (66 mg) wurden aus Benzol-Petroläther krystallisiert und lieferten farblose Krystalle vom Smp. 146—148°, die sich nach Mischprobe mit dem 3 α -Acetoxy-12-keto-cholen-(9)-säure-methylester (VII)¹⁾ als identisch erwiesen. Die spez. Drehung unseres Präparates betrug: $[\alpha]_D^{14} = +100,0 \pm 2^0$ ($c = 0,9894$ in Aceton).

9,888 mg zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,99^0 \pm 0,02^0$.

Dies steht in guter Übereinstimmung mit dem früher gefundenen Wert. In alkoholischer Lösung zeigte es im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei 240 m μ und $\log \epsilon = 3,94$. Die Identität dürfte damit sichergestellt sein.

3 α -Acetoxy-11 α -oxy-12-brom-cholansäure-methylester
(XV).

a) In wässriger Acetonlösung:

6 g 3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XII) wurden in 600 cm³ Aceton gelöst und bei 50° langsam mit der Lösung von 5 g Bromacetamid und 5 g Natriumacetat trihydrat in 180 cm³ Wasser versetzt. Nach 12 Stunden wurde die entstandene Krystallmasse abgesaugt, mit Aceton-Wasser (1:1) gewaschen, im Vakuum bei ca. 40° getrocknet (Smp. 170—190°) und aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Smp. 194—197° (2 g). Eine Probe lieferte nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther den 3 α -Acetoxy-11 α -oxy-12-bromcholansäure-methylester (XV) vom Smp. 196—198°, der zur Analyse im Hochvakuum bei 95° getrocknet wurde.

3,808 mg Subst. gaben	8,482 mg CO ₂	und	2,778 mg H ₂ O
8,615 mg Subst. gaben	3,120 mg AgBr		
C ₂₇ H ₄₃ O ₅ Br (527,53)	Ber. C 61,47	H 8,22	Br 15,15%
	Gef. „ 60,79	„ 8,16	„ 15,41%

b) In Pyridin:

300 mg 3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XII) wurden zusammen mit 300 mg Bromacetamid in 2 cm³ Pyridin und 3 cm³ Benzol bei ca. 60° gelöst und verschlossen 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum etwas eingengt, in Äther aufgenommen, mit verdünnter Natronlauge, Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, kurz über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (300 mg) lieferte beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 150 mg rohes Oxybromid (XV) vom Smp. 190—195° und 150 mg ölige Mutterlaugen. Das Rohprodukt lieferte nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther farblose Nadeln vom Smp. 201—203°. Nochmaliges Krystallisieren aus

¹⁾ E. Seebeck, T. Reichstein, Helv. **26**, 536 (1943); A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 586 (1943).

Chloroform-Äther ergab 3 α -Acetoxy-11 α -oxy-12-bromcholansäure-methylester in Blättchen vom Smp. 201–203°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 75° getrocknet wurden.

3,552 mg Subst. gaben 7,976 mg CO₂ und 2,555 mg H₂O

C₂₇H₄₃O₅Br (527,53) Ber. C 61,47 H 8,22%

Gef. „ 61,28 „ 8,06%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +70,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,2885 in Aceton).

12,878 mg zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{17} = +0,91^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Entbromungsversuche.

Pyridin. 58 mg Oxybromid (XV) wurden mit 1 cm³ absolutem Pyridin 5 Minuten leicht gekocht. Die Aufarbeitung lieferte unverändertes Ausgangsmaterial.

Aluminiumoxyd. 30 mg Oxybromid (XV) wurden in Benzol gelöst, mit 1 g aktiviertem Aluminiumoxyd, das vorher mit verdünnter Salzsäure und heissem Methanol gewaschen und bei 250° getrocknet worden war, versetzt und 1¾ Stunden bei Zimmer-temperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte unverändertes Ausgangsmaterial. Wurde zu einem analogen Ansatz 1 Tropfen Pyridin zugegeben, so entstand der Oxydo-ester (XXII). Derselbe Ester (XXII) wurde auch gebildet, wenn käufliches (alkalihaltiges) Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) ohne Pyridinzusatz verwendet wurde.

Zinkstaub. Eine Probe des Oxybromids (XV) und die dreifache Menge Zinkstaub wurden in Eisessig 5 Minuten gekocht. Die Aufarbeitung lieferte Ausgangsmaterial.

Zink-Kupfer. 3 Teile Zinkstaub wurden in der Lösung von 1 Teil Kupferacetat in Eisessig suspendiert. Nach eingetretener Entfärbung wurde 1 Teil Oxybromid (XV) zugegeben und die Mischung 3½ Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte neben öligen Anteilen unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 196–199° (Mischprobe).

Hydrierungsversuch. 48 mg Oxybromid (XV) wurden in 2,5 cm³ Methanol und 0,5 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit dem frisch aus 170 mg Nickel-Aluminium-Legierung bereiteten *Raney*-Nickel versetzt und im Hochdruck-Drehautoklaven bei 100–115 Atmosphären und 50° Innentemperatur 4½ Stunden hydriert. Die Aufarbeitung lieferte nach Remethylierung, Acetylierung und Umkrystallisieren aus Aceton ein Gemisch von Nadeln und Blättchen. Die Blättchen schmolzen bei 144–154° und stellten nicht ganz reinen Oxydo-ester (XXII) dar (Mischprobe); die Nadeln erwiesen sich als unverändertes Ausgangsmaterial (XV). Der Oxydo-ester (XXII) dürfte seine Entstehung vielleicht einem geringen Alkaligehalt des *Raney*-Nickels verdanken.

3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-cholansäure-methylester
(XVII) aus (XV).

1 g 3 α -Acetoxy-11 α -oxy-12-brom-cholansäure-methylester (XV) wurden in 3 cm³ Chloroform und 6 cm³ Eisessig gelöst, mit der Lösung

von 300 mg Chromtrioxyd in 1,2 cm³ Wasser versetzt und 3 Stunden bei Zimmertemperatur und anschliessend 24 Stunden bei 0° stehen gelassen. Das im Vakuum auf ein Drittel seines Volumens eingedampfte Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die ätherischen Auszüge mit wenig verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (980 mg) wurde zweimal aus Aceton-Äther krystallisiert und lieferte lange Nadeln vom Smp. 183—185°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,811 mg Subst. gaben 8,539 mg CO₂ und 2,613 mg H₂O
 9,042 mg Subst. gaben 3,287 mg AgBr
 C₂₇H₄₁O₅Br (525,51) Ber. C 61,71 H 7,86 Br 15,21%
 Gef. „ 61,15 „ 7,67 „ 15,47%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +13,0^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,3021 in Aceton).

13,013 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +0,17^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

3 α -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIX) aus (XVII).

200 mg 3 α -Acetoxy-11-keto-12-brom-cholansäure-methylester (XVII) wurden zur Entbromung in 2 cm³ Eisessig mit 120 mg Zinkstaub während 20 Minuten leicht erwärmt. Nach dem Filtrieren wurde eingedampft, in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte beim Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 160 mg Blättchen vom Smp. 131° bis 133°, die sich nach Mischprobe mit dem früher beschriebenen 3 α -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIX)¹⁾ als identisch erwiesen.

3 α -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylester (XXII) aus (XV).

a) Mit Kalilauge:

35 mg 3 α -Acetoxy-11 α -oxy-12-brom-cholansäure-methylester (XV) wurden mit 2,4 cm³ 1-proz. methylalkoholischer Kalilauge (= ca. 6 Mol) über Nacht stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand mit verdünnter Salzsäure angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt, die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, kurz über Natriumsulfat getrocknet, mit Diazomethan 15 Minuten stehen gelassen, eingedampft und der Rückstand mit 0,3 cm³ Essigsäure-anhydrid und 0,5 cm³ Pyridin zur Acetylierung 1 Stunde auf 60° erhitzt. Das eingedampfte Reak-

¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 586 (1943).

tionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus Äther-Petroläther und lieferte 27 mg 3 α -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydocholansäure-methylester (XXII) vom Smp. 152—155 $^{\circ}$, die sich nach Mischprobe mit dem oben beschriebenen Analysenpräparat als identisch erwiesen.

b) Mit Aluminiumoxyd:

30 mg Oxybromid (XV) wurden in 1 cm 3 Benzol und 2 cm 3 Petroläther gelöst und während 15 Minuten mit 1 g käuflichem (alkalischhaltigem) Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) stehen gelassen. Nach Zugabe von 4 cm 3 Aceton wurde filtriert, mit Aceton nachgewaschen, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Äther-Petroläther krystallisiert. Das Produkt (20 mg) schmolz bei 152—154 $^{\circ}$ und erwies sich als identisch mit dem durch Behandlung mit Kalilauge erhaltenen (XXII).

Der Oxydo-ester (XXII) blieb nach 5 Minuten langem Kochen in Eisessig praktisch unverändert. Auch nach 2 1/2-stündigem Kochen war ein Teil unverändert, während der Rest in gelbliche, amorphe Substanzen übergegangen war. Weiter wurden 13 mg des Oxydoesters (XXII) mit der Lösung von 12 mg Chromtrioxyd in 0,6 cm 3 Eisessig 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein farbloses Neutralprodukt, das roh bei 131—138 $^{\circ}$ schmolz und noch nicht weiter untersucht werden konnte.

Einwirkung von Schwefelsäure. 50 mg 3 α -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydocholansäure-methylester (XXII) wurden mit 3 cm 3 eines Gemisches aus 9 Teilen Methanol und einem Teil konz. Schwefelsäure 2 1/2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurde mit Diazomethan remethyliert und anschließend acetyliert, worauf durch Krystallisation aus Äther 42 mg Krystalle vom Smp. 131—133 $^{\circ}$ resultierten. Die Mischprobe mit dem gleich schmelzenden 11-Keto-ester (XIX) schmolz bei 123—132 $^{\circ}$. Das Produkt wurde noch nicht weiter untersucht.

3 α -Acetoxy-11 α -oxy-cholansäure-methylester (XXIV) aus
(XXII).

97 mg 3 α -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydocholansäure-methylester (XXII) wurden mit 280 mg *Raney*-Nickel in 4 cm 3 reinstem Methanol im Hochdruck-Drehautoklaven während 9 1/2 Stunden bei 120—145 $^{\circ}$ und ca. 150 Atm. Wasserstoffdruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde unter Zusatz von etwas Methanol filtriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure angesäuert, mit

Äther ausgeschüttelt, die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet, mit Diazomethan nachmethyliert und eingedampft. Der Rückstand wurde zur Acetylierung 1 Stunde mit 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 0,6 cm³ Pyridin auf 70° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung blieb ein Rückstand von 82 mg, der aus Äther-Petroläther teilweise krystallisierte. Die wenigen Krystalle schmolzen uneinheitlich von 130–143°. Deshalb wurden Krystalle und Mutterlaugen chromatographisch über eine Säule von 2,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode getrennt. Es ergaben sich hierbei neben 58 mg öligen Rückständen 13 mg lange, farblose Nadeln vom Smp 147° bis 149°, die sich nach Mischprobe mit dem früher beschriebenen¹⁾ 3 α -Acetoxy-11 α -oxy-cholansäuremethylester als identisch erwiesen. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (XXII) schmolz bei 132–153°.

3-Keto-11 α -oxy-12-brom-cholansäure-methylester (XIV).

500 mg 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (XI) wurden in 30 cm³ Aceton gelöst und unter Umschwenken die Lösung von 500 mg Bromacetamid und 600 mg Natriumacetat trihydrat in 10 cm³ Wasser langsam zugegeben. Nach 15-stündigem Stehen bei 18° wurde die immer noch klare Lösung im Vakuum bei 45° eingengt, mit Wasser versetzt, ausgeäthert, die Ätherlösung mit verdünnter Natronlauge, Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (615 mg) lieferte durch mehrmaliges Krystallisieren aus Äther-Petroläther 160 mg farblose Nadeln vom Smp. 162–165°. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte ein bei 166–167° schmelzendes Präparat, das zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurde.

3,670 mg Subst. gaben	8,262 mg CO ₂	und	2,643 mg H ₂ O
8,034 mg Subst. gaben	3,291 mg AgBr		
C ₂₅ H ₃₉ O ₄ Br (483,48)	Ber. C 62,10	H 8,13	Br 16,53%
	Gef. „ 61,44	„ 8,04	„ 17,43%

Die etwas zu hohen Werte für Brom und die zu geringen für Kohlenstoff lassen auf eine kleine Verunreinigung mit 11,12-Dibromid schliessen, das sich durch Umkrystallisieren nur schwer entfernen lässt. Es handelt sich jedoch zweifellos um den gesuchten Körper, der in einer früheren Mitteilung²⁾ als nicht isoliertes Zwischenprodukt genannt wird. Seine spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +48,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,0217$ in Aceton).

$$10,211 \text{ mg zu } 0,9994 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{18} = +0,50^{\circ} \pm 0,02^{\circ}.$$

¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 586 (1943).

²⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 586 (1943).

3-Keto-11 α , 12 α -oxydo-cholansäure-methylester (XXI) aus (XIV).

200 mg 3-Keto-11 α -oxy-12-brom-cholansäure-methylester (XIV) wurden in wenig Benzol-Petroläther (3:7) gelöst und mit 6 g käuflichem, alkalihaltigem Aluminiumoxyd (*Merek*, standardisiert nach *Brockmann*) während 3 Stunden stehen gelassen. Nach dem Filtrieren und Nachwaschen mit Aceton wurde das Filtrat eingedampft und der Rückstand (160 mg), der schlecht krystallisierte, über eine Säule von 4,2 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 14 cm³ der üblichen Lösungsmittel. Die mit Benzol erhaltenen Eluate lieferten 50 mg Krystalle vom Smp. 120—121°. Zur Analyse wurde nochmals aus Benzol-Äther-Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Das Präparat schmolz bei 121—122°¹⁾.

3,727 mg Subst. gaben 10,172 mg CO₂ und 3,206 mg H₂O
 C₂₅H₃₈O₄ (402,55) Ber. C 74,59 H 9,52%
 Gef. „ 74,48 „ 9,62%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +34,0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0299 in Aceton).

10,293 mg zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{17} = +0,35^\circ \pm 0,02^\circ$.

3 β -Acetoxy-11 α -oxy-12-brom-cholansäure-methylester (XVI).

a) In wässriger Acetonlösung:

2,5 g 3 β -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (XIII) wurden in 250 cm³ Aceton gelöst und bei 50° langsam mit der Lösung von 2,2 g Bromacetamid und 2,6 g Natriumacetattrihydrat in 75 cm³ Wasser versetzt. Nach kurzem Stehen trat Krystallbildung ein. 15 Stunden darnach wurden 50 cm³ Wasser zugegeben und nach einer weiteren Stunde abgesaugt, die Krystallmasse im Vakuum bei 70° getrocknet (3,08 g) und mehrmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Hierbei wurden folgende Krystallfraktionen erzielt:

A) 0,90 g vom Smp. 196—198°
 B) 0,65 g „ „ 182—196°
 C) 0,20 g „ „ 169—196°
 D) 1,30 g Mutterlaugen und ölige Anteile
 3,05 g

Die Fraktionen B) und C) sind vermutlich durch den in einer früheren Mitteilung beschriebenen²⁾ 3 β -Acetoxy-11,12-dibrom-cholansäure-methylester vom Smp. 172—175° stark verunreinigt. Durch Umkrystallisieren liess er sich nicht entfernen. Fraktion A) wurde nochmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert und lieferte ein bei

¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 586 (1943), fanden als Smp. 122—124°.

²⁾ J. Press, P. Grandjean, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 598 (1943).

196—198° schmelzendes Präparat, das zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurde.

3,721 mg Subst. gaben 8,307 mg CO₂ und 2,680 mg H₂O
 7,128 mg Subst. gaben 2,602 mg AgBr
 C₂₇H₄₃O₅Br (527,53) Ber. C 61,47 H 8,22 Br 15,15%
 Gef. „ 60,92 „ 8,06 „ 15,53%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +50,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,9727 in Aceton).

9,721 mg zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +0,49^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

b) In Pyridin:

100 mg Substanz (XIII) wurden zusammen mit 120 mg Bromacetamid in 1,5 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Benzol gelöst und verschlossen 16 Stunden stehen gelassen. Der nach dem üblichen Aufarbeiten erhaltene Rückstand lieferte bei der Krystallisation aus Aceton-Äther 54 mg Oxybromid (XVI) vom Smp. 190—195° und 50 mg ölige Mutterlaugen. Nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther schmolz das Präparat bei 196—198° und gab mit dem aus wässriger Acetonlösung dargestellten Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung.

3β-Acetoxy-11-keto-12-brom-cholansäure-methylester
 (XVIII) aus (XVI).

56 mg 3β-Acetoxy-11α-oxy-12-brom-cholansäure-methylester (XVI) wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit der Lösung von 50 mg Chromtrioxyd in 0,05 cm³ Wasser und 0,5 cm³ Eisessig versetzt und 4 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung und Krystallisation aus Aceton-Petroläther ergab 40 mg langer, farbloser Nadeln vom Smp. 221—223°. Dreimaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte ein Präparat vom Smp. 226—227°, das zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurde.

3,440 mg Subst. gaben 7,768 mg CO₂ und 2,407 mg H₂O
 7,837 mg Subst. gaben 2,929 mg AgBr
 C₂₇H₄₁O₅Br (525,51) Ber. C 61,71 H 7,86 Br 15,21%
 Gef. „ 61,62 „ 7,83 „ 15,90%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +7,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,9596 in Aceton).

9,590 mg zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +0,07^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

3β-Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XX) aus
 (XVIII).

Die Entbromung von 16 mg (XVIII) mit Zinkstaub in Eisessig lieferte nach der üblichen Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther 13 mg Blättchen vom Smp. 174—175°, die bei der Mischprobe mit dem früher beschriebenen¹⁾ 3β-Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XX) keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

¹⁾ J. Press, P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. 26, 598 (1943).

3 β -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylester(XXIII).

200 mg 3 β -Acetoxy-11 α -oxy-12-brom-cholansäure-methylester (XVI) wurden in 15 cm³ Benzol gelöst, mit 6 g käuflichem, alkali-haltigem Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) versetzt und über Nacht bei 18^o stehen gelassen. Nach kurzem Erwärmen wurde mit Aceton verdünnt, filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde dreimal aus Aceton-Petroläther umkrystallisiert und lieferte den 3 β -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylester (XXIII) vom Smp. 151—152^o. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80^o getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 9,899 mg CO₂ und 3,159 mg H₂O
 $C_{27}H_{42}O_5$ (446,61) Ber. C 72,61 H 9,48%
 Gef. „ 72,62 „ 9,50%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +39,9^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,2048$ in Aceton).
 21,936 mg zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,88^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Die Umwandlung von (XVI) in (XXIII) kann, analog wie bei der Herstellung von (XXII), auch vorteilhaft durch Erwärmen mit methylalkoholischer Kalilauge, nachträgliches Methylieren mit Diazomethan und Acetylieren erfolgen.

3-Keto-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylester (XXI)
 aus (XXIII) und (XXII).

Zur Sicherstellung der Konstitution wurden 110 mg 3 β -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylester (XXIII) mit 5 cm³ 4-proz. methylalkoholischer Kalilauge $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde etwas Wasser zugegeben, das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und nach 10 Minuten eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,29 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 1,04 Mol CrO₃) versetzt und 5 Stunden bei 18^o stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 90 mg neutrales Oxydationsprodukt, das zur Reinigung über eine Säule von 2,7 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographiert wurde. Die mit Benzol erhaltenen Eluate lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther ein farbloses Präparat vom Smp. 122-123^o, das bei der Mischprobe mit dem oben beschriebenen 3-Keto-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylester (XXI) keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

In analoger Weise liess sich derselbe Keto-ester (XXI) auch aus dem 3 α -Acetoxy-11 α ,12 α -oxydo-cholansäure-methylester(XXII) gewinnen.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.