

einen unscharfen Smp. von 83—85°, wobei die Schmelze erst bei 90—92° vollständig klar wird. Beim längeren Stehen färben sich die anfangs farblosen Nadelchen schwach gelb.

$C_{16}H_{23}O_5N_2Br$	Ber. C 50,59	H 5,43	N 6,56	Br 18,70	OCH_3 7,26%
(427,31)	Gef. ,, 50,99	,, 5,28	,, 6,82	,, 19,33	,, 7,40%

Die Verbindung reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung in der Wärme. Auch wenn die Einwirkung von Kaliumacetat in Eisessig auf die Bromverbindung V bei Gegenwart von 5—10% Essigsäure-anhydrid während 10 Stunden vorgenommen wird, erhält man das gleiche Monoacetat (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt).

Einwirkung von Kaliumacetat auf Substanz VIII (2-Oxo-3-brom-(p-brom-phenylhydrazon)-octancarbonsäure-(8)-methylester).

0,30 g der Verbindung VIII (Smp. 124—127°, enthält noch geringe Anteile des isomeren Bromids V) wurden mit 0,4 g wasserfreiem Kaliumacetat in Eisessig in der oben geschilderten Weise umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung fällt als Hauptprodukt ein Öl an, das sich nicht zur Krystallisation bringen lässt; es enthält noch 21,35% Brom. Als Nebenprodukt hat sich ein Stoff gebildet, der, aus Äther umkrystallisiert, in farblosen Nadelchen anfällt und bei 113° schmilzt. (Vermutlich 1-(p-Brom-phenyl)-3-capronsäure-methylester-4-oxy-pyrazol (Ester von VII)).

$C_{16}H_{19}O_3N_2Br$	Ber. C 52,34	H 5,22	N 7,63	OCH_3 8,45%
(367,27)	Gef. ,, 52,04	,, 5,70	,, 8,15	,, 8,59%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

79. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

36. Mitteilung¹⁾.

11, 12-Dioxy- und 3-Keto-11, 12-dioxy-cholansäure

von H. Reich.

(20. III. 46.)

Vor einiger Zeit wurde die Herstellung einer der vier theoretisch möglichen 11,12-Dioxy-cholansäuren beschrieben²⁾. Als Ausgangsmaterial diente Cholen-(11)-säure-methylester, der mit OsO_4 hydroxyliert wurde. Die Säure schmolz bei 211—214°, $[\alpha]_D^{11} = +3,2^\circ$ (Dioxan) und der zugehörige Methylester bei 83—85°/102—104°, $[\alpha]_D^{16} = +11,3^\circ$ (Methanol). Letzterer liess sich durch energische Acetylierung in ein Diacetat vom Smp. 108—110°, $[\alpha]_D^{13} = +1,5^\circ$ (Aceton) überführen. Eine weitere 11,12-Dioxy-cholansäure vom Smp. 136° erhielten Marker u. Mitarb.³⁾ durch Umsetzung von 11-Oxy-12-keto-cholansäure⁴⁾ mit Hydrazinhydrat und Natriumäthylat. Leider wurde diese Säure nicht weiter charakterisiert, sondern nur in die Tricarbonsäure (IX)⁴⁾

¹⁾ 35. Mitt. vgl. A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **28**, 1420 (1945).

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

³⁾ R. E. Marker, A. C. Shabica, E. M. Jones, H. M. Crooks, Jr., E. L. Wittbecker, Am. Soc. **64**, 1228 (1942).

⁴⁾ H. Wieland, Th. Posternak, Z. physiol. Ch. **197**, 17 (1931).

(„Neo-lithobiliansäure“¹⁾) übergeführt. Es wurde nunmehr versucht, Cholen-(11)-säure (I) in Form ihres Natriumsalzes mit 1 Mol KMnO_4 in verd. Pyridinlösung zu oxydieren, wobei nach Methylierung mit Diazomethan und chromatographischer Reinigung neben etwas unverändertem Ausgangsmaterial (Methylester von I) in mässiger Ausbeute ein Methylester erhalten wurde, der nicht zur Krystallisation zu bringen war und dessen Analysenwerte auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{40-42}\text{O}_4$ passten. Er zeigte die spezifische Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56,1^{\circ}$ (Methanol), war also mit dem früher mit OsO_4 erhaltenen Ester nicht identisch und anscheinend auch nicht mit einem der beiden isomeren 11-Oxy-12-keto-cholansäure-methylester, die bei 72° und 108° schmelzen und spez. Drehungen von $+54,6^{\circ}$ bzw. $+58,5^{\circ}$ (in Methanol)²⁾ aufweisen. Nach den Ergebnissen einer demnächst erscheinenden Arbeit von *Berner* und *Reichstein* dürfte es sich bei dem amorphen Ester um ein Gemisch des zweiten der beiden theoretisch möglichen *cis*-11,12-Dioxy-ester (V) mit einem 11-Keto-12-oxy-cholansäure-methylester handeln, worauf auch die Analyse hinweist. Die alkalische Verseifung ergab eine Säure vom Smp. $170,5$ — $174,5^{\circ}$, die wahrscheinlich ein Gemisch von 11,12-Dioxy-(II) und 11-Keto-12-oxy-cholansäure darstellt. Die Methylierung lieferte wieder den amorphen Methylester zurück. Dieser liess sich durch energische Acetylierung in einen Stoff mit der spez. Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +15,3^{\circ}$ (Aceton) überführen, der ebenfalls nicht krystallisierte, dessen Analysenwerte aber gut auf das Diacetat eines Dioxy-esters (III) passten. Durch Oxydation mit CrO_3 entstand aus dem amorphen Dioxy-ester (V) ein Neutralstoff, der sich als das Anhydrid des Neo-lithobiliansäure-methylesters (VI) erwies³⁾, und eine Säure, die durch Verseifung in die Neo-lithobiliansäure (IX)⁴⁾ überging. Während sich die oben erwähnte 11,12-Dioxy-cholansäure vom Smp. 211 — 214° durch Erwärmen in schlechter Ausbeute in ein Lacton überführen liess⁵⁾, konnte aus der Dioxysäure (II) durch Destillation im Hochvakuum nur sehr wenig Neutralprodukt erhalten werden. Die sauren Anteile wurden dann im Wasserstrahlvakuum bei 300° destilliert, worauf die Hauptmenge des Destillats wieder aus Säuren bestand. Nach Methylierung mit Diazomethan lieferte die chromatographische Trennung wenig 11-Keto-cholansäure-methylester (IV) und ausser unscharf schmelzenden Krystallgemischen noch einen Stoff vom Smp. 104 — $107,5^{\circ}$, dessen Analyse zwar auch auf einen Dioxy-ester stimmte, der aber mit dem 11,12-Dioxy-ester vom Smp. 102 — 104°

¹⁾ *L. Ruzicka, M. Furter, G. Thomann, Helv. 16, 327 (1933).*

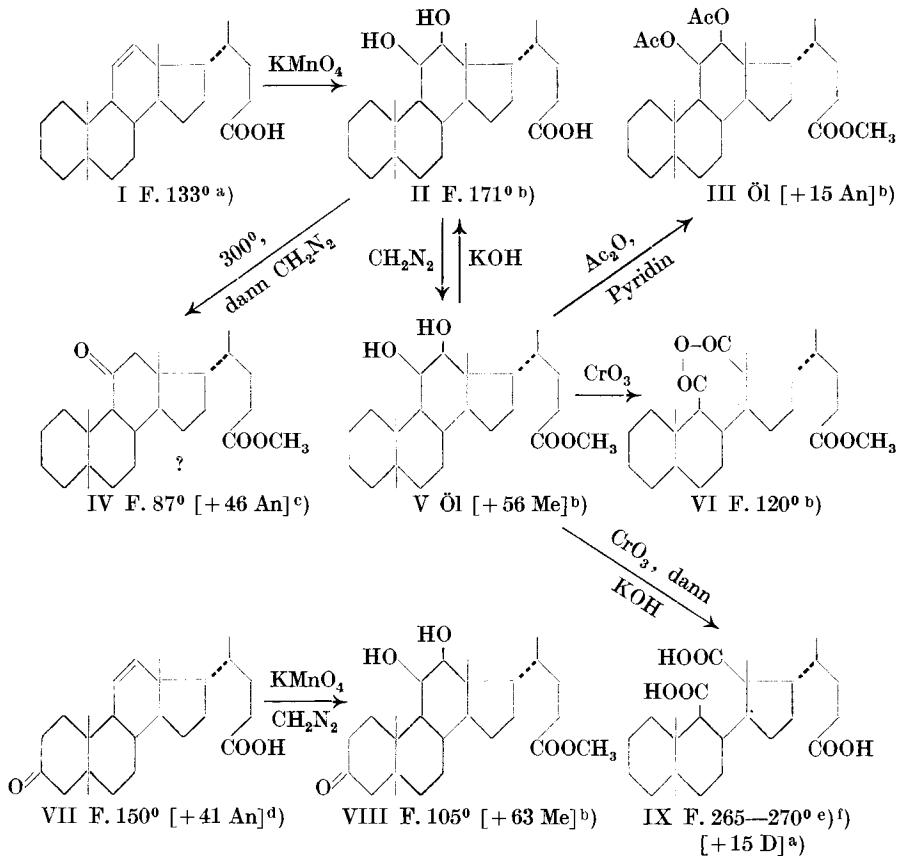
²⁾ *J. Barnett, T. Reichstein, Helv. 21, 926 (1938).*

³⁾ Das entsprechende Anhydrid der freien 24-Säure haben *H. Wieland* und *P. Weyland, Z. physiol. Ch. 110, 123 (1920)* beschrieben. Vgl. auch die Anhydrierung mit SOCl_2 ⁵⁾.

⁴⁾ *H. Wieland, Th. Posternak, Z. physiol. Ch. 197, 17 (1931).*

⁵⁾ *H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942).*

Durch die Formulierung der Substituenten in 11- und 12-Stellung mit einem ausgezogenen Strich soll nichts ausgesagt werden über ihre räumliche Anordnung.



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Me = Methanol, D = Dioxan.

(siehe oben) nicht identisch war. Die Oxydation von 3-Keto-cholen-(11)-säure mit 1 Mol KMnO₄ gab nach Methylierung mit Diazomethan neben unverändertem Ausgangsmaterial einen 3-Keto-11,12-dioxy-ester (VIII) vom Smp. 105—107,5°. Versuche, ihn durch Wasserabspaltung in einen Diketo-ester überzuführen, waren nicht erfolgreich. Beim Kochen mit Schwefelsäure in Methanol blieb die Hauptmenge unverändert und konnte nach Methylierung mit Diazo-

^{a)} H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. **25**, 805 (1942).

^{b)} Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

^{c)} H. Reich, T. Reichstein, Helv. **26**, 562 (1943).

^{d)} V. Burckhardt, T. Reichstein, Helv. **25**, 821 (1942).

^{e)} H. Wieland, P. Weyland, Z. physiol. Ch. **110**, 123 (1920).

^{f)} H. Wieland, Th. Posternak, Z. physiol. Ch. **197**, 17 (1931).

methan zurückerhalten werden. Bei der Destillation mit Kaliumhydrogensulfat im Hochvakuum ging die Hauptmenge in amorphe Produkte über.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben für Analyse und Drehung wurden, wenn nichts anderes erwähnt, im Hochvakuum bei 80° bzw. 60° getrocknet).

11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V).

300 mg Cholen-(11)-säure-methylester (I)¹⁾ mit 5 cm^3 2-proz. methylalkohol. Kalilauge und $0,3 \text{ cm}^3$ Wasser wie üblich verseift und aufgearbeitet. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 163,8 mg rohe Cholen-(11)-säure, Smp. $122\text{--}134^\circ$ ¹⁾. In 4 cm^3 reinstem Pyridin gelöst u. mit $4,6 \text{ cm}^3$ 0,1-n. Natronlauge versetzt (gegen Phenolphthalein gerade schwach alkalisch). Der zuerst ausfallende Niederschlag ging bei schwachem Erwärmen in Lösung. Dann im Verlauf von $2\frac{1}{2}$ Std. 5-mal je 2 cm^3 KMnO_4 -Lösung (enthaltend insgesamt $72,25 \text{ mg} = 1 \text{ Mol}$) zugegeben u. noch $2\frac{1}{2}$ Std. stehen gelassen. Niederschlag abfiltriert, mit Pyridin-Wasser (1:1) und Wasser gewaschen. Farbloses Filtrat mit HCl angesäuert, ausgeäthert, Ätherlösungen mit HCl und Wasser gewaschen, getrocknet u. eingeengt. Nach Zusatz von Diazomethanlösung 5 Min. stehen gelassen und wie üblich aufgearbeitet. Rohprodukt in Petroläther gelöst und an $4,6 \text{ g}$ Al_2O_3 chromatographiert. Mit Petroläther wurden 38 mg Ausgangsmaterial (Smp. $57\text{--}58^\circ$) eluiert. Die mit Benzol-Petroläther, Benzol und Benzol-Äther abgelösten Fraktionen liessen sich nicht zur Krystallisation bringen, auch nicht nach Animpfen mit dem bekannten 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester, Smp. $83\text{--}85^\circ/102\text{--}104^\circ$ ³⁾. Zur Drehung und Analyse diente eine mit Benzol-Petroläther 1:1 eluierte Fraktion. $[\alpha]_D^{20} = +56,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,462$ in Methanol).

$36,560 \text{ mg}$ Subst. zu $2,5012 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{20} = +0,82^\circ \pm 0,02^\circ$

$3,832 \text{ mg}$ Subst. gaben $10,405 \text{ mg}$ CO_2 und $3,461 \text{ mg}$ H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (404,57) Ber. C 74,22 H 9,97%

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (406,59) Ber. „ 73,85 „ 10,41%

Gef. „ 74,10 „ 10,11%

11,12-Dioxy-cholansäure (II).

306 mg 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V) mit 5 cm^3 2-proz. methylalkohol. Kalilauge $\frac{1}{2}$ Std. gekocht. Aufarbeitung wie gewöhnlich. Rohprodukt aus Äther-Petroläther, Aceton-Hexan, Methanol-Wasser und nochmals Aceton-Hexan umkrystallisiert. Blättchen vom Smp. $170,5\text{--}174,5^\circ$ (nach starkem Sintern).

$3,694 \text{ mg}$ Subst. gaben $9,971 \text{ mg}$ CO_2 und $3,261 \text{ mg}$ H_2O

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (390,54) Ber. C 73,81 H 9,81%

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (392,56) Ber. „ 73,43 „ 10,27%

Gef. „ 73,66 „ 9,88%

11,12-Diacetoxy-cholansäure-methylester (III).

$122,2 \text{ mg}$ 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V) mit $1,3 \text{ cm}^3$ Pyridin u. $0,8 \text{ cm}^3$ Acetanhydrid 8 Std. gekocht (Ölbad $165\text{--}170^\circ$). Nach der üblichen Aufarbeitung Rohprodukt an $4,5 \text{ g}$ Al_2O_3 chromatographiert. Mit Benzol-Petroläthergemischen liessen sich 54 mg , mit Benzol 13 mg und mit Benzol-Äther noch $6,5 \text{ mg}$ eluieren. Keine der Fraktionen war zur Krystallisation zu bringen. Zur Analyse und Drehung diente eine Probe der ersten Fraktionen. $[\alpha]_D^{22} = +15,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,026$ in Aceton).

$50,683 \text{ mg}$ Subst. zu $2,5012 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{22} = +0,31^\circ \pm 0,01^\circ$

$3,843 \text{ mg}$ Subst. gaben $9,996 \text{ mg}$ CO_2 und $3,263 \text{ mg}$ H_2O

$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (490,66) Ber. C 70,98 H 9,45%

Gef. „ 70,98 „ 9,50%

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

Oxydation von 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V)
mit Chromsäure: Anhydrid-ester (VI) und Tricarbonsäure (IX).

81 mg 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester (V) in 3 cm³ Eisessig gelöst u. mit 3 cm³ 2-proz. Chromtrioxydlösung versetzt. Am nächsten Tage wie üblich aufgearbeitet. Neutralprodukt 30 mg, das auf Zusatz von Petroläther krystallisierte. Aus Äther-Petroläther derbe Prismen, Smp. 120—122°.

3,773 mg Subst. gaben 9,929 mg CO₂ und 3,091 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₈ O ₅ (418,55)	Ber. C 71,74	H 9,15%
	Gef. „ 71,82	„ 9,17%

Die bei der Aufarbeitung erhaltenen alkalischen Washwasser (Natronlauge!) wurden vereinigt und ½ Std. unter Rückfluss gekocht. Mit HCl angesäuert, ausgeäthert, Ätherlösungen gewaschen, getrocknet und eingedampft. Rückstand aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Feine Nadeln vom Smp. 265—270°. Bei der Mischprobe mit authentischer Tricarbonsäure (IX) vom gleichen Smp.¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung.

Versuche zur Lactonisierung von 11,12-Dioxy-cholansäure (II).

152 mg 11,12-Dioxy-cholansäure (II), Smp. 165—170°, in einem verengten Röhrchen bei 0,01 mm und 210—220° Blocktemperatur sublimiert. Zuletzt wurde die Temperatur auf 300° gesteigert. Destillat in Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Neutralprodukt 18 mg, Säuren 134 mg. Diese im Molekularkolben bei 0,001 mm und 205—220° Badtemperatur sublimiert. Neutralprodukt 1,5 mg. Die Säuren gaben aus Äther-Petroläther Krystallgemische (Smp. 125—167°), die nochmals im Wasserstrahlvakuum bei 290—310° destilliert wurden (Röhrchen). Die Aufarbeitung gab wieder nur 7,8 mg Neutralprodukt. Säuren mit Diazomethan methyliert und Rohprodukt an 3,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die ersten mit Petroläther eluierten Fraktionen lieferten nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verd. Methanol Blättchen, Smp. 82,5—86°. Die Mischprobe mit 11-Keto-cholansäure-methylester (IV) schmolz bei 83—86°. Die geringe Menge reichte jedoch nicht zur eindeutigen Identifizierung. Mit Benzol-Petroläther 1:9 wurden unscharf schmelzende Krystallgemische erhalten, mit Benzol-Petroläther ca. 1:1 und mit Benzol nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verd. Methanol Blättchen, Smp. 104—107,5°. Mit 12-Keto-cholansäure-methylester starke Schmelzpunktserniedrigung.

3,770 mg Subst. gaben 10,196 mg CO₂ und 3,390 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₂ O ₄ (406,59)	Ber. C 73,85	H 10,41%
	Gef. „ 73,80	„ 10,06%

Der Analyse nach handelt es sich ebenfalls um einen Dioxy- oder Oxy-keto-cholansäure-methylester. Mit dem früher beschriebenen 11,12-Dioxy-cholansäure-methylester, Smp. 101—103,5°²⁾, gab er eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

3-Keto-11,12-dioxy-cholansäure-methylester (VIII).

300 mg 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (VII)³⁾ mit 5 cm³ 2-proz. methylalk. Kalilauge u. 0,3 cm³ Wasser wie üblich verseift. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 241 mg 3-Keto-cholen-(11)-säure, Smp. 146—150,5°³⁾. In 6 cm³ reinstem Pyridin gelöst u. mit 6,5 cm³ 0,1-n. Natronlauge versetzt (gegen Phenolphthalein gerade schwach alkalisch). Innerhalb von 2 Std. die Lösung von 102,2 mg KMnO₄ (= 1 Mol) in 15 cm³ Wasser in 8 Portionen zugegeben u. noch 2 ½ Std. stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (V). Rohe Säuren mit Diazomethan methyliert gaben 209,5 mg Methylester, die an 6,3 g Al₂O₃ chromatographiert wurden. Mit Benzol-Petroläthergemischen wurden

¹⁾ H. Wieland, P. Weyland, Z. physiol. Ch. **110**, 123 (1920).

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

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

62,8 mg Ausgangsmaterial eluiert, mit Benzol der Dioxy-ester (VIII), der nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther und verd. Methanol bei 105–107,5° schmolz (Blättchen).

$[\alpha]_D^{15} = +63,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,372$ in Methanol).

13,713 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,87^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,808 mg Subst. gaben 9,942 mg CO₂ und 3,190 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₅ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59%

Gef. „ 71,25 „ 9,38%

Versuche zur Wasserabspaltung

aus 3-Keto-11,12-dioxy-cholansäure-methylester (VIII).

54 mg nicht ganz reiner 3-Keto-11,12-dioxy-cholansäure-methylester (VIII) mit 2 cm³ Methanol u. 0,2 cm³ 50-proz. H₂SO₄ 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Mit Wasser verdünnt, Methanol im Vakuum entfernt u. ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschene, getrocknete und eingeengte Ätherlösung wurde mit Diazomethan versetzt. Nach 5 Min. wie üblich aufgearbeitet. 50 mg Methylester, an 1,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Nur die mit Benzol-Petroläther 4:1, Benzol und Benzol-Äther eluierten Fraktionen kristallisierten und stellten unverändertes Ausgangsmaterial (VIII) dar. Diese wurden bei 0,001 mm und 180° Badtemperatur im Molekularkolben sublimiert und 33,5 mg des aus verd. Methanol umkristallisierten Destillats (Smp. 103–106°) mit 1 g geschmolzenem und fein gepulvertem Kaliumhydrogensulfat gut vermischt und im Molekularkolben bei 0,001 mm destilliert. Zuerst 2 Std. auf 140° erhitzt, dann die Temperatur im Verlaufe von weiteren 2½ Std. auf 220° gesteigert u. noch 1 Std. bei dieser Temperatur belassen. Braunes Sublimat (25,6 mg) an 750 mg Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläthergemischen erhaltenen Fraktionen kristallisierten nicht. Mit Benzol wurde nur wenig unverändertes Ausgangsmaterial erhalten.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

80. Über Steroide.

47. Mitteilung¹⁾.

Eine vereinfachte Synthese der Bisdehydro-doisylnsäure und verwandter Verbindungen. Über oestrogene Carbonsäuren VII

von **G. Anner** und **K. Miescher**.

(21. III. 46.)

a) Bisdehydro-doisylnsäure.

Kürzlich wurde die Totalsynthese der beiden racemischen Bisdehydro-doisylnsäuren beschrieben²⁾³⁾. Sie führte ausgehend von der *Cleve*-Säure (I) über das 1-Jod-6-methoxy-naphthalin (II) und das 1-(β-Bromäthyl)-6-methoxy-naphthalin (III) entsprechend der Formelreihe IV—X zum tertiären Carbinol (XI) und nach Wasserabspaltung sowie Hydrierung über XIIa zur Säure (XIIIb).

¹⁾ 46. Mitteilung, siehe *Helv.* **29**, 33 (1946).

²⁾ *K. Miescher*, *Helv.* **27**, 1727 (1944).

³⁾ *J. Heer*, *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1342 (1945).