

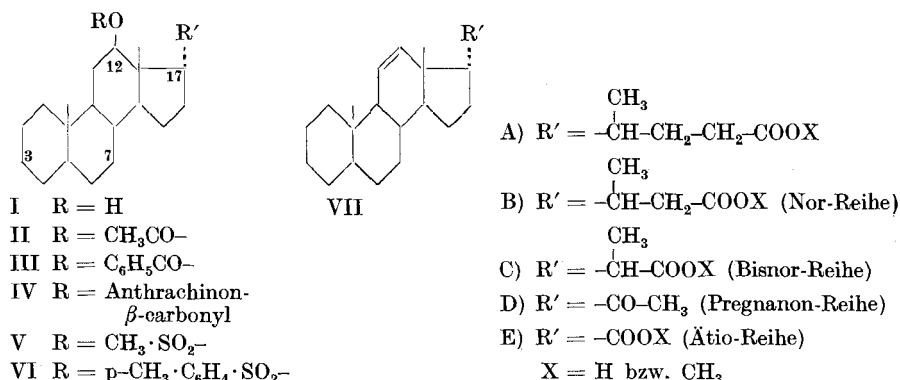
85. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

37. Mitteilung¹⁾.Herstellung von Δ^{11} -ungesättigten Steroiden mit Hilfe von Sulfoestern

von J. von Euw und T. Reichstein.

(27. III. 46.)

Die Bereitung von Steroiden mit 11-ständiger Doppelbindung (Typus VII) aus 12 β -Oxy-Derivaten (Typus I) gelingt



- durch thermische Zersetzung der freien Säuren I A) (X=H)^{2)3)4)5)b)}
- durch thermische Zersetzung der acetylierten Methylester II A) (X=CH₃)⁶⁾
- durch thermische Zersetzung der benzoylierten Methylester III A)–E) (X=CH₃)^{7)e)m)d)}
- durch thermische Zersetzung *cis* mit Anthrachinon- β -carbonsäure veresterten Methylester IV A)–E) (X=CH₃)⁴⁾⁸⁾⁹⁾.

Sofern noch weitere HO-Gruppen in der Molekel enthalten sind, werden sie nach den Verfahren 1. und 2. in der Ausführungsform der zitierten Literatur ebenfalls abgespalten, während sie nach 3. und 4. in acetylierter Form teilweise erhalten bleiben können⁷⁾⁴⁾⁸⁾. Immerhin hat es sich bisher als vorteilhaft erwiesen, solche Hydroxyl-

¹⁾ 36. Mitteilung vgl. *H. Reich*, *Helv.* **29**, 581 (1946).

²⁾ *H. Wieland, F. J. Weil*, *Z. physiol. Ch.* **80**, 287 (1912).

³⁾ *H. Wieland, H. Sorge*, *Z. physiol. Ch.* **98**, 59 (1916).

⁴⁾ *H. B. Alther, T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 805 (1942).

⁵⁾ Mit Buchstaben bezeichnete Fussnoten siehe Formelseite.

⁶⁾ *H. Wieland, W. Kapitel*, *Z. physiol. Ch.* **212**, 269 (1932).

⁷⁾ *A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 1444 (1942).

⁸⁾ *J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 821 (1944).

⁹⁾ *A. Lardon, T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 1420 (1945).

gruppen, z. B. die in 3-Stellung, zuerst in die entsprechenden Keto-
gruppen überzuführen, da diese gegen Hitze weitgehend resistent
sind. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Überführung
von 12 β -Oxy-steroiden in Δ^{11} -ungesättigte Steroide in präparativ
brauchbarer Ausbeute bisher nur durch thermische Spaltungen
gelang. Bei Versuchen, rein chemische Methoden zur Wasserabspal-
tung anzuwenden (z. B. Erhitzen mit Mineralsäuren, POCl₃ + Pyridin,
Tosylchlorid + Pyridin usw.), wurden, wenn eine Wasserabspaltung
eintrat, stets Gemische erhalten, die wahrscheinlich grösstenteils
aus Umlagerungsprodukten bestanden, da sich aus ihnen nur wenig
 Δ^{11} -ungesättigte Stoffe isolieren liessen. Das ist begreiflich, wenn
man berücksichtigt, dass sich neben der 12-ständigen HO-Gruppe
ein quartäres C-Atom befindet, das Anlass zu verschiedenen Retro-
pinakolinumlagerungen geben kann.

Es wurde nun gefunden, dass sich Derivate der Desoxycholsäure
und viele andere Steroide, die eine 12 β -ständige HO-Gruppe ent-
halten, durch längere Einwirkung von Tosylchlorid¹⁾ in Pyridin
zweckmässig bei ca. 30° in guter Ausbeute in die entsprechenden
Tosylester (VI) überführen lassen, die in vielen Fällen krystallisiert
erhalten werden konnten. Durch Erhitzen mit anorganischen oder
organischen Basen, z. B. mit Kollidin oder mit Pyridin unter Druck²⁾
gehen diese Ester teilweise in die Δ^{11} -ungesättigten Steroide über.
Es entstehen auch hier merkliche Mengen an Nebenprodukten, von
denen im Falle des etwas genauer untersuchten 3-Keto-12 β -tosyloxy-
ätio-cholansäure-methylesters (XX) zwei in reiner Form isoliert,
aber konstitutionell noch nicht aufgeklärt wurden. Während die
Ausbeuten bei den thermischen Reaktionen 1.—4. mit abnehmender
Länge der Seitenkette R', also von A) bis E), sinken³⁾, gilt für die
Tosylatmethode das Umgekehrte. Für die präparative Bereitung
wird man bei A) daher der Methode 3. den Vorzug geben, während
die Tosylatmethode besonders für D) und E) geeignet ist, sowie für
einige besondere Fälle, bei denen 3. und 4. versagen. Eine grössere
Anzahl von Beispielen für die Anwendung der Tosylatmethode ist in
der Formelübersicht wiedergegeben und wohl ohne weitere Erläute-
rungen verständlich.

In einem Falle (XIII) wurde noch versucht, statt der Tosylate
die von *Helferich* u. Mitarb. ⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾ empfohlenen Mesylate (Methyl-

1) Tosyl = p-Toluolsulfonyl.

2) Diese Modifikation hat sich besonders bei den Derivaten der Ätiocholansäure
gut bewährt.

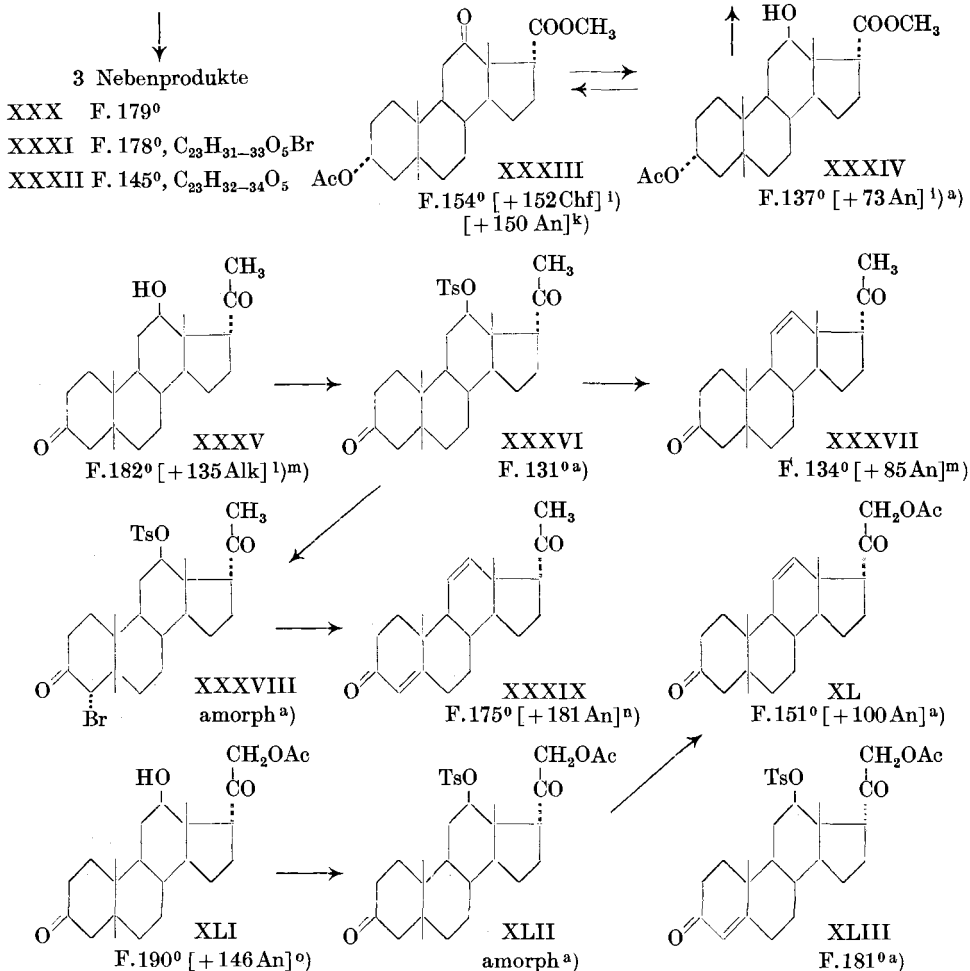
3) Beim Ätio-cholan-ol-(12 β)-dion-(3,17)-anthrachinon- β -carbonester konnte frü-
her nach thermischer Behandlung kein Δ^{11} -Derivat gefasst werden. Vgl. *H. Reich*, *Helv.* **28**,
863 (1945).

4) *B. Helferich*, *A. Gnüchtel*, *B.* **71**, 712 (1938).

5) *B. Helferich*, *E. Günther*, *B.* **72** 339 (1939).

6) *B. Helferich*, *H. Dressler*, *R. Griebel*, *J. pr.* [2] **153**, 285 (1939).

7) *B. Helferich*, *H. Jochinke*, *B.* **73**, 1049 (1940).



Ts = p-CH₃·C₆H₄·SO₂-; Ac = CH₃CO-; Ms = CH₃·SO₂-.

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton, Chf = Chloroform, Alk = Alkohol.

- a) Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.
- b) V. Burckhardt, T. Reichstein, Helv. 25, 821 (1942).
- c) P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. 26, 482 (1943).
- d) A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 27, 713 (1944).
- e) A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 607 (1943).
- f) T. Reichstein, Helv. 20, 953 (1937).
- g) H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. B. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem. 120, 719 (1937).
- h) A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 705 (1943).
- i) V. Wenner, T. Reichstein, Helv. 27, 965 (1944).
- k) A. Katz, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944).
- l) C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 24, 351 (1941).
- m) P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 26, 721 (1943).
- n) P. Hegner, T. Reichstein, Helv. 26, 715 (1943).
- o) H. G. Fuchs, T. Reichstein, Helv. 26, 511 (1943).

sulfonsäure-ester) (V) zu verwenden. Die Bereitung von (XIII) bot keine Schwierigkeiten, hingegen erwies sich die Spaltung als viel schwieriger, und die Ausbeuten waren schlechter als beim entsprechenden Tosylat (XX).

Die 3-Keto-12 β -tosyloxy-steroiden erlauben auch die gleichzeitige Einführung von zwei Doppelbindungen in 4- und 11-Stellung, wie an den Beispielen (XXII) und (XXXIX) gezeigt wird. Das Tosylat (XX) bzw. (XXXVI) wird bromiert und die Bromketoverbindung (XXI) bzw. (XXXVIII) mit Pyridin erhitzt. Besonders für die Bereitung des Esters (XXII) ist diese Methode günstig, weshalb sie an diesem Beispiel genauer ausgearbeitet wurde. Als Nebenprodukt erhielten wir einen Stoff (XXV), dessen Analysen auf die Formel $C_{21}H_{29}O_3$ Br passen und der im Ultraviolett selektive Absorption mit $\lambda_{\max} = 238 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,22$ zeigt, demnach eine α, β -ungesättigte Keto-Gruppe enthält. Die Stellung des Bromatoms soll noch geprüft werden¹⁾. Ein ähnliches Bromid (XXXI) entsteht als Nebenprodukt auch aus (XXVII) bei der Bereitung von (XXVIII).

Die Einführung der Δ^4 -Doppelbindung durch Bromierung und HBr-Abspaltung nach der Methode von *Butenandt* u. Mitarb.²⁾ erfolgt bei (XX) und (XXIV) trotz sehr ähnlichem Bau recht verschieden. Bei (XX) wird fast quantitativ ein einheitliches kryst. Bromid (XXI) gebildet, das beim Erhitzen mit Pyridin eine viel bessere Ausbeute an (XXII) liefert als die Bromid-Mutterlaugen; letztere werden daher am besten wieder durch Entbromung mit Zink in (XX) zurückgeführt. Bei (XXIV) wird nur wenig kryst. Bromid (XXVII) erhalten, das unscharf schmilzt und beim Erhitzen mit Pyridin erheblich weniger (XXVIII) liefert als die amorphen Bromidanteile. Aus beiden Bromidfraktionen entstehen dabei neben (XXVIII) noch andere Produkte, von denen drei (XXX), (XXXI) u. (XXXII) isoliert wurden. Ähnlich unterschiedliche Beobachtungen machten wir mit anderen 3-Keto-Derivaten des Cholantyps³⁾. Beim Erhitzen der Bromide mit Pyridin werden ferner durchwegs auch noch wasserlösliche, z. T. saure Stoffe erhalten, die den angesäuerten, stark eingeeengten Waschlösungen mit Chloroform entzogen werden können. Es handelt sich wohl teilweise um Pyridiniumverbindungen. Bei der thermischen Spaltung liefern sie Gemische, die neben anderen Stoffen noch Δ^4 -3-Keto-Derivate enthalten.

¹⁾ Möglicherweise entsteht dieser Stoff nicht aus dem reinen Monobromid (XXI), sondern aus einem Dibromid, das in kleinen Mengen dem (XXI) beigemischt war.

²⁾ *A. Butenandt, A. Wolff, B. 68, 2091 (1935).*

³⁾ Ketone dieses Typs werden nach *Butenandt* und Mitarb.²⁾ fast ausschliesslich in 4-Stellung bromiert. Es ist jedoch nicht bekannt, ob die Bromierung in allen Fällen auch sterisch einheitlich verläuft. Nach obigen Beobachtungen ist anzunehmen, dass dies bei (XX), nicht aber bei (XXIV) der Fall ist. Möglicherweise werden die Δ^4 -ungesättigten Ketone nur aus den 4 α -Bromderivaten glatt erhalten, bei denen HBr aus *trans*-Stellung abgespalten wird.

Der aus (XXI) sowie aus (XXVI) erhaltene Ester (XXII) liess sich nach der HOBr-Methode¹⁾ in den bekannten 3,11-Diketo-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (XIX) überführen. Damit ist die Konstitution von (XXII) bewiesen. Bei der Reaktion entstanden einige Nebenprodukte, von denen eines aus Analogiegründen¹⁾ den 3,12-Diketo-*ätio*-choladien-(4,9:11)-säure-methylester darstellen dürfte. Der zur Bereitung von (XXIX) benötigte 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-*ätio*-cholansäure-methylester ist früher¹⁾ durch partielle Acetylierung von 3 α ,12 β -Dioxy-*ätio*-cholansäure-methylester nur in amorphem Zustand erhalten worden. Wir konnten ihn jetzt durch katalytische Hydrierung von (XXXIII) in Krystallen gewinnen. Da der aus (XX) erhältliche doppelt ungesättigte Ester (XXII) ein wichtiges Zwischenprodukt für weitere Synthesen darstellt, geben wir im exp. Teil auch noch verbesserte Vorschriften für die Bereitung von (XXIV) und (XXIII) an, die zur Herstellung von (XX) benötigt werden. Das Mesylat (XIII) wurde auch noch mit NaJ in Aceton erhitzt. Während *Helferich* und *Günther*²⁾ auf analogem Wege Cholesterinmesylat in Cholesteryljodid überführen konnten, erhielten wir aus (XIII) in schlechten Ausbeuten zwei krystallisierte Stoffe (XIV) und (XV), die nicht untersucht wurden.

Wir danken der *Ciba A.G.*, Basel, und der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Trocknung von Substanzproben immer 2 Std. im Hochvakuum, wenn nichts anderes erwähnt, zur Analyse bei 80° , zur Drehung bei 60° . Der Eisessig für CrO_3 -Oxydationen und Bromierungen war gegen CrO_3 beständig. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Lösen in Äther, Waschen mit verd. HCl (für CrO_3 -Oxydationen verd. H_2SO_4), verd. Na_2CO_3 und H_2O , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.)

3-Keto-12 β -tosyloxy-cholansäure-methylester (VIII).

0,6 g 3-Keto-12 β -oxy-cholansäure-methylester^{b)}, Smp. $146\text{--}147^\circ$, in 2 cm^3 abs. Pyridin gelöst, mit 0,6 g reinem Tosylchlorid³⁾ versetzt und 4 Tage bei 30° unter H_2O -Ausschluss stehen gelassen. Dann mit $0,5\text{ cm}^3$ Wasser versetzt, 2 Std. bei 18° stehen gelassen. Im Vakuum bei 30° stark eingeeengt, weiter wie üblich. Rohprodukt (705 mg), gab aus Aceton-Äther, dann aus Chloroform-Äther 500 mg grobe rechteckige Prismen, Smp. $154\text{--}155^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +28,1^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +33,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1193$ in CHCl_3).

11,200 mg Subst. zu $1,0006\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,315^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{17} = +0,37^\circ \pm 0,02^\circ$
Trocknung bei 100° .

3,636 mg Subst. gaben 9,163 mg CO_2 und 2,717 mg H_2O

$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{S}$ (558,75) Ber. C 68,78 H 8,30%

Gef. „ 68,77 „ 8,36%

Die Mutterlauge gab noch 165 mg etwas weniger reine Krystalle.

¹⁾ *H. Reich*, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 562 (1943).

²⁾ *B. Helferich*, *E. Günther*, *B.* **72**, 338 (1939).

³⁾ Technisches Produkt in ätherischer Lösung mit Sodalösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft, aus Benzol umkrystallisiert und über CaCl_2 trocken aufbewahrt.

3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (IX) aus (VIII):

a) Mit Kollidin.

0,5 g (VIII) vom Smp. 154° wurden mit 5 cm³ Kollidin (älteres Präparat, nicht völlig trocken, Sdp. 166—169°) 2¾ Std. unter Rückfluss gekocht (Braunfärbung). Nach üblicher Aufarbeitung kristallisierten aus Äther 167 mg Ausgangsmaterial (VIII) (Mischprobe). Mutterlauge (240 mg) an 7,2 g Al₂O₃ chromatographiert. Petroläther-Benzol (bis 50%) eluierten 103 mg nicht kristallisierenden Sirup. Weitere Eluate mit Petroläther-Benzol, abs. Benzol und Benzol-Äther (99 : 1) gaben 70 mg Material, daraus 60 mg kryst. (IX) vom Smp. 123—125°. Die folgenden mit Benzol-Äther (bis 30% Äther) abgelösten Fraktionen (63 mg) gaben 53 mg reines Ausgangsmaterial (VIII). Berücksichtigt man die 220 mg zurückgewonnenes (VIII), so beträgt die Ausbeute an (IX) = 31%.

b) Mit gereinigtem Kollidin.

0,5 g (VIII) mit 5 cm³ gereinigtem, trockenem Kollidin¹⁾ (Sdp. 170—171°) 2½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Aufarbeitung der braunen Lösung kristallisierten aus Äther 180 mg unverändertes (VIII). Mutterlauge (420 mg) an 13 g Al₂O₃ chromatographiert gab 230 mg leicht eluierbaren Sirup, 53 mg (= 24%) kryst. (IX), sowie 130 mg schwer eluierbaren Sirup.

c) Mit absolutem Pyridin bei 175°.

0,5 g (VIII) mit 5 cm³ abs. Pyridin in ein evakuiertes Bombenrohr eingeschmolzen und 3 Std. auf 175—180° erhitzt. Aufarbeitung gab 310 mg leicht gelbliches Rohprodukt, aus dem direkt nichts kristallisierte. Durch chromatographische Trennung wurden erhalten: 193 mg leicht eluierbarer Sirup, 55 mg (= 16%) kryst. (IX), sowie 47 mg schwer eluierbarer Sirup. Kein Ausgangsmaterial!

d) Mit absolutem Pyridin bei 145°.

Ansatz wie bei c), jedoch 3 Std. nur auf 145—150° erhitzt. 333 mg Rohprodukt, chromatographiert, gab 215 mg leicht eluierbaren Sirup, 68 mg (= 20%) kryst. (IX), sowie 55 mg schwer eluierbaren Sirup. Kein Ausgangsmaterial!

e) Durch K-Na-Ca-Acetat-Schmelze.

1 g Calciumacetat, 0,5 cm³ Eisessig, 1 g Kaliumacetat und 1 g Natriumacetat wurden vorsichtig geschmolzen, bis der Eisessig und Reste Wasser entwichen und die Masse homogen war. Dann wurden 200 mg (VIII) eingetragen, 2 Min. verrührt und abgekühlt. Nach Aufnehmen mit verd. HCl wurde mit viel Äther ausgeschüttelt, die mit wenig Wasser gewaschene Lösung eingedampft, der Rückstand im Vakuum von Essigsäure befreit, mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Rohprodukt (160 mg) über 4,8 g Al₂O₃ chromatographiert gab 102 mg leicht eluierbaren Sirup, 14 mg (= 10%) kryst. (IX), 2 mg kryst. 3-Keto-12β-oxy-cholansäure-methylester, Smp. 146°, und 36 mg schwer eluierbaren Sirup.

f) Mit CaCO₃.

0,5 g (VIII) mit 1,5 g CaCO₃ gut verrieben und im Molekularkolben bei 0,01 mm langsam auf 160°, dann noch 10 Min. auf 250° erhitzt. Das Destillat (340 mg) wurde an 11 g Al₂O₃ chromatographiert und gab: 260 mg leicht eluierbaren Sirup, 47 mg (= 14%) ungesättigten Ester (IX) und 12 mg schwer eluierbaren Sirup.

¹⁾ Technisches Produkt in verd. HCl gelöst, unlösliche Anteile mit Äther abgetrennt, Base aus der sauren Lösung mit NaOH abgeschieden, über NaOH getrocknet und mit Kolonne fraktioniert. Die bei 170—171° siedenden Anteile (ca. 80% Ausbeute) verwendet.

3 α -Acetoxy-12 β -tosyloxy-cholansäure-methylester (X).

1 g 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-cholansäure-methylester¹⁾, Smp. 125^o, wie bei (VIII) umgesetzt, gab 1,22 g Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther schieden sich 260 mg Ausgangsmaterial ab. Das Tosylat krystallisierte auch nach chromatographischer Reinigung bisher nicht.

3 α -Acetoxy-12 β -tosyloxy-bisnor-cholansäure-methylester (XI).

300 mg 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-bisnor-cholansäure-methylester^{d)}, Smp. 198—199^o, in 1 cm³ abs. Pyridin mit 300 mg reinem Tosylchlorid 7 Tage bei 28^o stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 420 mg kryst. Rohprodukt. Aus Aceton-Äther, dann aus Chloroform-Äther (1 : 5) 38 mg feine glänzende Körner (XI), Smp. 172—173^o, später 180—181^o (Umwandlung?). Mutterlaugen (384 mg) an 11 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol sowie mit der ersten Benzolfraktion wurden total 185 mg eluiert, daraus noch 140 mg reines (XI), Smp. 180—181^o. Die weiteren mit abs. Benzol sowie mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile (160 mg) gaben 120 mg reines Ausgangsmaterial. Totalausbeute an (XI) 178 mg. Trocknung bei 100^o.

3,240 mg Subst. gaben 7,950 mg CO₂ und 2,33 mg H₂O

C ₃₂ H ₄₆ O ₇ S (574,75)	Ber. C 66,86	H 8,07%
	Gef. „ 66,96	„ 8,05%

3 α -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XII) aus (XI).

100 mg (XI) vom Smp. 180^o mit 1 cm³ Kollidin 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei (IX) gab 70 mg Rohprodukt, das an 2,1 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die erste mit Petroläther-Benzol (9 : 1) eluierte Fraktion gab 21 mg Sirup. Aus den 6 folgenden mit Petroläther-Benzol (bis zu 30% Benzol) abgelösten Fraktionen (40 mg) wurden 13 mg Krystalle vom Smp. 96—99^o erhalten. Mischprobe mit (XII)^{d)} vom Smp. 99—101^o schmolz bei 97—100^o. Die folgenden mit Petroläther-Benzol sowie mit Benzol eluierten Fraktionen (5 mg) gaben noch 3 mg kryst. Ausgangsmaterial (XI). Benzol-Äther eluierte noch 3 mg Sirup.

**3 α , 12 β -Diacetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester^{e)}
(verbesserte Vorschrift).**

100 g rohe 3 α , 12 β -Dioxy-*ätio*-cholansäure in wenig Methanol von 0^o mit Diazomethan in Äther bei 0^o methyliert. Im Vakuum getrockneter Eindampfungsrückstand mit 160 cm³ abs. Pyridin und 110 cm³ Acetanhydrid 2½ Std. auf 100^o erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 135 g Rohprodukt. In 200 cm³ Aceton gelöst, mit 200 cm³ 80-proz. Methanol versetzt. Mutterlauge nach Eindampfen nochmals analog behandelt. Total 125 g Krystalle, Smp. 149^o.

**3 α -Oxy-12 β -acetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester^{e)}
(verbesserte Vorschrift).**

125 g 3 α , 12 β -Diacetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester, Smp. 146—149^o, in 625 cm³ Methanol heiss gelöst, auf 25^o abgekühlt, mit 625 cm³ 2-proz. HCl-Gas-Methanol-Lösung versetzt, 20 Std. bei 16^o stehen gelassen. Im Vakuum bei maximal 40^o Badtemperatur auf ca. 550 cm³ eingengt, mit viel Äther versetzt, neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft. Aus Äther-Petroläther 87 g Monoacetat, Smp. 138—141^o. Mutterlauge wurde wie oben acetyliert und gab 25 kryst. Diacetat. Dies ist die zweckmässigste Verarbeitung der Mutterlauge, da sie neben Monoacetat noch Dioxy-ester enthält.

**3-Keto-12 β -acetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester (XXIV)^{e)}
(Verbesserte Vorschrift).**

49,5 g 3 α -Oxy-12 β -acetoxy-*ätio*-cholansäure-methylester, Smp. 138—141^o, in 200 cm³ Eisessig gelöst, bei 15—18^o unter Rühren innerhalb 3 Std. 8,85 g CrO₃ in 10 cm³ H₂O

¹⁾ T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. 25, 797 (1942).

und 200 cm³ Eisessig zugetropft. Nach weiteren 2 Std. bei 16° soll noch wenig CrO₃ nachweisbar sein¹⁾, sonst muss noch etwas zugegeben werden. Eindampfen im Vakuum bei max. 40° Badtemperatur und übliche Aufarbeitung gab 48 g neutrales Rohprodukt. In 75 cm³ Methanol gelöst, mit 25 cm³ H₂O versetzt, geimpft. Bei fortschreitender Krystallisation vorsichtig noch 25 cm³ H₂O zugetropft. Krystalle scharf abgenutscht, mit 50-proz. Methanol gewaschen. Mutterlauge im Vakuum getrocknet, Rückstand analog umkrystallisiert. Total 44 g Krystalle, Smp. 93—98°, und 3,1 g Mutterlauge. Aus Sodauszügen 0,7 g Säuren.

3-Keto-12β-oxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIII)^e
(verbesserte Vorschrift).

49 g 3-Keto-12β-acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIV), Smp. 93—98°, in 350 cm³ Methanol heiss gelöst, auf 35° abgekühlt, dann langsam Lösung von 14 g KOH in 28 cm³ Wasser und 60 cm³ Methanol bei 35° unter Umschwenken zugegeben. Falls sich Krystalle von (XXIII) abscheiden, muss kurz aufgeheizt und rasch wieder auf 35° abgekühlt werden. Dann 45 Std. bei 35° stehen gelassen, 70 cm³ H₂O zugegeben, Methanol im Vakuum bei 35° entfernt, mit Äther ausgeschüttelt, Ätherlösung mit H₂O waschen, über Na₂SO₄ getrocknet, Rückstand 10,3 g. Aus Aceton-Äther 9,6 g Krystalle, Smp. 144—145°. Alkalische wässrige Lösung mit HCl angesäuert, mit CHCl₃-Äther ausgeschüttelt. Auszüge mit Diazomethan methyliert gaben 32,7 g Rohprodukte, daraus 28 g Krystalle, Smp. 144—145°. Ausbeute total 37,6 g Krystalle und 5,2 g Mutterlaugen.

3-Keto-12β-tosyloxy-ätio-cholansäure-methylester (XX).

2,5 g 3-Keto-12β-oxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIII)^e, Smp. 144°, und 3,5 g reines Tosylchlorid wurden $\frac{1}{2}$ Std. im Hochvakuum bei 40° getrocknet, in 15 cm³ abs. Pyridin gelöst und 6 Tage bei 35—40° stehen gelassen. Dann wurde abgekühlt, mit 2 cm³ Wasser versetzt und 2 Std. bei 18° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 3,63 g Rohprodukt. Aus abs. Äther sowie CHCl₃-Äther (1:3) 3,3 g (= 90%) farblose Prismen vom Smp. 186—187°. Aus Mutterlauge durch Chromatographie noch 0,14 g (= 4%). $[\alpha]_D^{17} = +96,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +111,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,2036 in CHCl₃).

12,044 mg Subst. zu 1,0006 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{17} = +1,16^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{17} = +1,34^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,300 mg Subst. gaben 8,072 mg CO₂ und 2,23 mg H₂O

5,068 mg Subst. verbr. 2,028 cm³ 0,01-n. KOH (*Pregl*)

C ₂₈ H ₃₈ O ₆ S (502,64)	Ber. C 66,90	H 7,62	S 6,38%
	Gef. „ 66,75	„ 7,56	„ 6,41%

In einem Vorversuch wurde zuerst eine bei 136—140° schmelzende, aus Äther langsam in Körnern krystallisierende Form erhalten, die sich beim Liegen in die höher schmelzende Modifikation umwandelte und später nicht mehr beobachtet wurde.

3-Keto-ätio-cholen-(11)-säure-methylester (XVIII) und Nebenprodukte
(XVI) und (XVII) aus (XX).

a) Mit gereinigtem Kollidin.

2,49 g Tosylat (XX) mit 25 cm³ gereinigtem Kollidin (Sdp. 170—171°) 2 Std. unter Rückfluss gekocht, dann im Vakuum abdestilliert. Aufarbeitung gab 1,7 g braunen Sirup. An 52 g Al₂O₃ chromatographiert. Erhalten wurden in folgender Reihenfolge: 92 mg reines Nebenprodukt (XVI), Smp. 158—159° sowie 258 mg zugehörige Mutterlauge, 460 mg (= 30,5%) reines (XVIII), Smp. 135—136° sowie 285 mg zugehörige Mutterlauge, 50 mg reines Nebenprodukt (XVII), Smp. 136—137° sowie 30 mg zugehörige Mutterlauge, 190 mg reines Ausgangsmaterial (XX), Smp. 186° sowie 152 mg zugehörige Mutterlauge.

¹⁾ Probe mit verd. H₂SO₄, wenig H₂O₂ und Äther schütteln.

b) Mit Pyridin.

1 g Tosylat (XX) mit 10 cm³ abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen und 20 Std. auf 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Aufarbeitung und direkte Krystallisation lieferten 70 mg Tosylat (XX) sowie 166 mg (XVIII). Chromatographie der Mutterlauge gab in folgender Reihenfolge 25 mg reines Nebenprodukt (XVI), Smp. 158—159° u. 70 mg entspr. Mutterlauge, 64 mg reines (XVIII), Smp. 135—136° u. 125 mg entspr. Mutterlauge, 25 mg reines Nebenprodukt (XVII), Smp. 136—137° u. 20 mg entspr. Mutterlauge, 57 mg reines Tosylat (XX). Unter Berücksichtigung der regenerierten 127 mg (XX) beträgt die Ausbeute an (XVIII) 230 mg (= 40%).

c) Mit Dimethylanilin gekocht.

200 mg Tosylat (XX) (im Hochvakuum getrocknet) mit 2 cm³ frisch destilliertem Dimethylanilin ½ Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung mit Chromatographie gab 46 mg (= 35%) krystallisiertes (XVIII) und 105 mg Sirup, aber kein Ausgangsmaterial.

d) Mit Dimethylanilin bei 180—185°.

Ansatz wie bei c), jedoch 35 Min. nur auf 180—185° erhitzt, gab 248 mg Ausgangsmaterial und 50 mg Mutterlauge.

e) Mit Chinolin.

300 mg Tosylat (XX) (trocken) mit 3 cm³ frisch destilliertem Chinolin 5 Min. gekocht. Aufarbeitung mit Chromatographie gab 30 mg (= 15%) kryst. (XVIII) und 145 mg Sirup, aber kein Ausgangsmaterial.

Nebenprodukt (XVI). Langgestreckte, 6-eckige Plättchen aus Aceton-Äther (1:3), im Hochvakuum sublimierbar. Smp. 158—159°. Tetranitromethanprobe in wenig CHCl₃ deutlich positiv.

3,776 mg Subst. gaben 10,510 mg CO₂ und 3,05 mg H₂O
 C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15%
 Gef. „ 75,96 „ 9,04%

Nebenprodukt (XVII). Langgestreckte, unregelmässige 6-eckige Plättchen aus Aceton-Äther (1:5), Smp. 136—137°. Die Mischprobe mit dem bei 135—136° schmelzenden (XVIII) schmolz bei 110—120°. Tetranitromethanprobe in wenig CHCl₃ deutlich positiv.

3,510 mg Subst. gaben 9,803 mg CO₂ und 2,895 mg H₂O
 C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15%
 Gef. „ 76,22 „ 9,23%

Es scheint somit, dass sowohl (XVI) wie (XVII) mit (XVIII) isomer sind. Der 3-Keto-*ätio*-cholen-(9:11)-säure-methylester¹⁾ liegt jedoch in keinem Falle vor, da er bei 116° schmilzt.

3-Keto-12 β -mesyloxy-*ätio*-cholansäure-methylester (XIII).

100 mg 3-Keto-12 β -oxy-*ätio*-cholansäure-methylester (XXIII), Smp. 144°, in 1 cm³ abs. Pyridin bei 0° mit 70 mg Methansulfonsäurechlorid²⁾ versetzt und 20 Std. unter H₂O-Ausschluss bei 18° aufbewahrt. Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 133 mg farblosen Sirup, der aus wenig abs. Äther krystallisierte. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther (1:10) 50 mg 6-kantige Prismen, Smp. 162—163°, aus der Mutterlauge noch 60 mg Krystalle, Smp. 154—160°.

3,764 mg Subst. gaben 8,468 mg CO₂ und 2,244 mg H₂O
 C₂₂H₃₄O₆S (426,55) Ber. C 61,94 H 8,03%
 Gef. „ 61,40 „ 7,86%

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

²⁾ O. C. Billeter, B. **38**, 2015 (1905).

Spaltungsversuch mit Kollidin. 43 mg Mesylester (XIII) mit 1 cm³ Kollidin 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung gab 38 mg Ausgangsmaterial und 5 mg Sirup, aus dem sich kein (XVIII) isolieren liess.

Spaltung mit Dimethylanilin. 50 mg Mesylester (XIII) mit 1 cm³ dest. Dimethylanilin 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung mit Chromatographie gab 3 mg kryst. (XVIII), 23 mg kryst. Ausgangsmaterial (XIII), sowie 23 mg Sirup.

Umsetzung mit NaJ. 50 mg Mesylester (XIII), 50 mg NaJ und 2 cm³ Aceton wurden eingeschmolzen und zunächst 8 Std. auf 100° erhitzt. Da sich kein Salz abschied, wurde noch 10 Std. auf 120—135° erhitzt, worauf 10 mg Natriummesylat (= 72%) ausfielen, die abgenutzt und mit Aceton und Äther gewaschen wurden. Aufarbeitung der Filtrate gab 40 mg neutrales Rohprodukt, das über 1,2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Erhalten wurden in folgender Reihenfolge: ca. 3 mg (XIV) als kleine Würfel, Smp. 149—151° (jodfrei), ca. 2 mg (XV) in quadratischen Plättchen vom Smp. 197—199° (jodfrei), sowie 4 mg kryst. Ausgangsmaterial. Die Reaktion wurde nicht weiter untersucht.

4-Brom-3-keto-12β-tosyloxy-ätio-cholansäure-methylester (XXI).

13 g 3-Keto-12β-tosyloxy-ätio-cholansäure-methylester (XX), Smp. 186—187°, in 70 cm³ reinstem Eisessig gelöst, unter Rühren bei 15—18° innerhalb 1¼ Std. die Lösung von 4,5 g Br (=1,08 Mol) in 54 cm³ Eisessig zugetropft (nach den ersten 50 Tropfen warten bis Entfärbung eintritt), im Vakuum bei maximal 40° eingedampft. Sonst übliche Aufarbeitung gab 15,3 g Neutralprodukt. Aus wenig CHCl₃ mit abs. Äther 12,2 g (= 81%) Krystalle, Smp. 165—167°. Probe zur Analyse aus CHCl₃-Äther (1:2) umkrystallisiert. Farblose Prismen, Smp. 170—171°.

3,756 mg Subst. gaben 7,950 mg CO₂ und 2,162 mg H₂O

4,291 mg Subst. gaben 1,390 mg AgBr

C₂₈H₃₇O₆BrS (581,56) Ber. C 57,82 H 6,41 Br 13,76%

Gef. „ 57,77 „ 6,44 „ 13,78%

Die 3,1 g Bromid-Mutterlaugen in 15 cm³ Eisessig unter gelinder Kühlung mit 3 g Zinkstaub geschüttelt, 16 Std. bei 18° stehen gelassen, dann 15 Min. unter Schütteln auf 60° erwärmt, filtriert, mit Eisessig nachgewaschen. Übliche Aufarbeitung des Filtrats gab 2,4 g Rückstand. Aus CHCl₃-Äther 1,89 g (XX), Smp. 182—186° (Mischprobe). Berücksichtigt man dieses, so beträgt die Ausbeute an Bromid (XXI) 95%. Das regenerierte (XX) liefert bei der Bromierung gute Ausbeuten an kryst. (XXI). Die Bromid-Mutterlaugen geben mit Pyridin (s. u.) nur wenig (XXII); daher ist ihre Entbromung vorteilhaft.

3-Keto-ätio-choladien-(4,11)-säure-methylester (XXII) und Nebenprodukt (XXV) aus (XXI).

20 g kryst. Bromid (XXI), Smp. 165—167°¹⁾, mit 50 cm³ abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen, 14—15 Std.²⁾ auf genau 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Analog weitere Portionen, total 106,65 g Bromid (XXI). Übliche Aufarbeitung aller Portionen gab 51,93 g ätherlösliches Neutralprodukt. Alle wasserlöslichen Anteile und Waschwässer wurden vereinigt, gerade kongosauer gemacht, im Vakuum auf 200 cm³ eingengt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Diese Auszüge gaben 17 g CHCl₃-lösliche Stoffe (s. event. spätere Mitteilung). Das Neutralprodukt lieferte aus Äther 18,43 g (= 30,7%) kryst. (XXII), Smp. 140—144°, sowie 7 g Krystallgemische, Smp. 134—170°. 26,5 g Mutterlaugen blieben amorph. Die 7 g Krystallgemisch wurden an 200 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) bis abs. Benzol eluierbaren Anteile (4,5 g) gaben 3 g reines (XXII), Smp. 143—145°. Aus den weiteren mit abs. Benzol, sowie mit Benzol-Äther (bis zu 10% Äther) abgelösten Fraktionen (2,4 g) wurden 1,5 g Nebenprodukt (XXV), Smp. 196—200°, erhalten. Die 26,5 g amorphe Mutterlaugen gaben bei analoger Chromatographie noch 1 g reines (XXII) und 1,2 g reines (XXV). Totalausbeute an (XXII) 22,43 g (= 38%). Daneben 2,7 g (3,86%) (XXV).

¹⁾ Das Bromid vom Smp. 165—167° zeigte einen etwas zu hohen Bromgehalt und enthielt vielleicht etwas Dibromid.

²⁾ Längeres Erhitzen gibt merklich schlechtere Ausbeuten.

(XXII) zur Analyse aus Aceton-Äther (1:3) krystallisiert. Farblose Prismen oder Rhomboeder, Smp. 144—145°, $[\alpha]_D^{23} = +173^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{23} = +208^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,8797$ in CHCl_3).

18,788 mg Subst. zu 0,9995 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +3,25^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{23} = +3,91^\circ \pm 0,02^\circ$

3,662 mg Subst. gaben 10,307 mg CO_2 und 2,830 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (328,43) Ber. C 76,79 H 8,59%
Gef. „ 76,81 „ 8,65%

(XXV) aus Äther Nadeln, aus Aceton-Äther glänzende, teilweise rhombisch begrenzte Blöckchen, an der Luft opak werdend. Aus CHCl_3 -Äther Prismen, an der Luft opak. Br-haltig, Smp. 202—203.

3,704 mg Subst. gaben 8,335 mg CO_2 und 2,407 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Br}$ (409,36) Ber. C 61,61 H 7,16%
Gef. „ 61,41 „ 7,27%

U.V.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigt Maximum bei 238 $m\mu$ und $\log \epsilon = 4,22^1$).

4-Brom-3-keto-12 β -acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XXVII).

3,9 g 3-Keto-12 β -acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIV)^e, Smp. 95°, in 21 cm^3 Eisessig gelöst, innerhalb 40 Min. unter Rühren bei 18° die Lösung von 1,72 g Brom (= 1,076 Mol) in 20 cm^3 Eisessig eingetropt. Im Vakuum bei 25° eingengt; übliche Aufarbeitung gab 4,65 g Rohprodukt. Aus Äther 1,1 g Krystalle, Smp. 210—220°. Aus CHCl_3 Würfel, Smp. 219—221°.

3-Keto-12 β -acetoxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XXVIII) und Nebenprodukte (XXX), (XXXI) und (XXXII).

a) Aus kryst. Bromid (XXVII). 1,1 g kryst. Bromid (XXVII), Smp. 210—220°, mit 2,75 cm^3 abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen, 15 Min.²) auf 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 0,611 g ätherlösliches Neutralprodukt. Alle Waschlösungen kongosauer mit CHCl_3 ausgeschüttelt gaben 0,38 g weiteres Material (s. unten). Die ätherlöslichen Neutralteile lieferten aus Äther-Petroläther 0,231 g rohes (XXVIII), Smp. 193—198°. Die Mutterlaugen (380 mg) gaben nach Chromatographie weitere 0,122 g (XXVIII) sowie 65 mg Nebenprodukt (XXX), Smp. 179—181°. Totalausbeute an (XXVIII) 0,350 g (= 38,4%). Analyse s. unten.

Die 0,38 g CHCl_3 -Extrakt wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm und 210—230° Badtemp. 2 Std. destilliert. Das Destillat (140 mg) gab bei der Trennung 73 mg Neutrales und 57 mg Säuren. Neutralteil aus Äther umkrystallisiert, Smp. 188—194°, nach Mischprobe unreines (XXVIII). Die Säure lieferte nach Methylierung mit Diazomethan gleiche Krystalle. Beide Teile liessen sich schlecht reinigen.

b) Aus Bromid (XXVII)-Mutterlaugen. 3,4 g Bromid (XXVII)-Mutterlaugen mit 9 cm^3 abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen, 10 Min. auf 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Aufarbeitung gab 2,41 g ätherlösliches Neutralprodukt sowie 0,22 g CHCl_3 -Extrakt. Das Neutralprodukt lieferte aus Chloroform-Äther 1,66 g kryst. (XXVIII), Smp. 204—206° sowie 0,115 g vom Smp. 190—200°. Die verbleibenden Mutterlaugen (0,63 g) an 18 g Al_2O_3 chromatographiert. Die 9 ersten mit Benzol-Petroläther sowie mit reinem Benzol eluierten Fraktionen (260 mg) lieferten Krystallgemische. Aus Aceton-Äther 73 mg rohes Nebenprodukt (XXXI). Mutterlaugen gaben aus Methanol 190 mg rohes Nebenprodukt (XXXII) in Nadeln, Doppel-Smp. 80—85°/100—122°. Die weiteren mit abs. Benzol sowie mit Benzol-Äther u. abs. Äther eluierten Anteile (265 mg) gaben aus Chloroform-Äther noch 165 mg kryst. (XXVIII), Smp. 204—206°. Totalausbeute 1,94 g = 68,8%, also fast doppelt so viel wie aus kryst. (XXVII).

¹) Wir danken Hrn. Dr. H. Mohler, Zürich, für diese Messung.

²) Die Resultate waren praktisch gleich, ob nur 8 Minuten oder 50 Minuten erhitzt wurde.

Ester (XXVIII). Nochmals aus Methanol-Äther-Petroläther umkrystallisiert. Rhomboeder vom Smp. 205—207°.

3,782 mg Subst. gaben 9,864 mg CO₂ und 2,803 mg H₂O
 C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30%
 Gef. „ 71,18 „ 8,29%

Nebenprodukt (XXXI). Zweimal aus Aceton-Äther umkrystallisiert, 15 mg unregelmässige Prismen, Smp. 178—179°, bromhaltig.

3,679 mg Subst. gaben 7,973 mg CO₂ und 2,268 mg H₂O
 C₂₃H₃₁O₅Br (467,40) Ber. C 59,10 H 6,69%
 Gef. „ 59,15 „ 6,90%

Nebenprodukt (XXXII). Aus Äther-Petroläther zuerst Prismen, Smp. 111—113° (labile Form? später nicht mehr erhalten). Aus Aceton-Äther 48 mg Prismen, Smp. 145—147°.

3,763 mg Subst. gaben 9,769 mg CO₂ und 2,844 mg H₂O
 C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30%
 C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. „ 70,74 „ 8,79%
 Gef. „ 70,85 „ 8,46%

3-Keto-12β-oxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester.

1,9 g Acetat (XXVIII) mit 800 mg KOH in 1 cm³ Wasser und 40 cm³ Methanol 1 Std. gekocht. Methylierung mit Diazomethan und Aufarbeitung lieferten 1,65 g Rohprodukt. Aus Methanol-Äther (1:10) 960 mg Prismen, Smp. 153—154°¹⁾. Aus der Mutterlauge weitere 450 mg, Smp. 149—152°.

3-Keto-12β-tosyloxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XXVI).

1,44 g 3-Keto-12β-oxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester, Smp. 153—154°, in 9 cm³ abs. Pyridin mit 2 g reinem Tosylehlorid eingeschmolzen, 6 Tage auf 35° erwärmt. Aufarbeitung wie bei (VIII) gab 1,88 g Rohprodukt. Aus Chloroform-Äther (1:4) 0,9 g langgestreckte rechteckige Plättchen, Smp. 206—207°.

3,816 mg Subst. gaben 9,229 mg CO₂ und 2,560 mg H₂O
 4,450 mg Subst. verbr. 0,895 cm³ 0,02-n. KJO₃ (S-Bestimmung nach Bürger)²⁾
 C₂₈H₃₆O₆S (500,63) Ber. C 67,17 H 7,25 S 6,40%
 Gef. „ 66,00 „ 7,51 „ 6,45%

Aus Mutterlauge noch 115 mg Krystalle, Smp. 200—205°. Letzte Mutterlauge (0,665 g) chromatographiert gab noch 0,1 g Tosylat sowie 0,22 g Ausgangsmaterial.

3-Keto-ätio-choladien-(4, 11)-säure-methylester (XXII) aus (XXVI).

1,02 g 3-Keto-12β-tosyloxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (XXVI), Smp. 204—206°, mit 9 cm³ abs. Pyridin im Vakuum eingeschmolzen 25 Std. auf 135° (siedendes Xylol) erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 0,64 g ätherlösliches Neutralprodukt. Aus wenig Äther zuerst 150 mg Ausgangsmaterial (XXVI), dann 155 mg (XXII), Smp. 138—143°. Letzteres gab aus wenig Aceton-Äther 70 mg Rhomboeder, Smp. 144—145°, Mischprobe mit Präparat aus (XXI) ebenso. Vereinigte Mutterlauge (393 mg) an 12 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (bis zu 90% Benzol) eluierbaren Anteile (295 mg) gaben aus Äther 192 mg (XXII), Smp. 138—142°. Aus wenig Aceton-Äther Smp. 144—145°. Die mit abs. Benzol sowie Benzol-Äther (bis zu 4% Äther) eluierten Fraktionen (30 mg) gaben aus Äther 13 mg Nebenprodukt, farblose Nadeln, Smp. 214—215° (nicht untersucht). Weitere mit Benzol-Äther abgelöste Anteile (50 mg) gaben noch 20 mg Tosylat (XXVI). Unter Berücksichtigung der 170 mg regenerierten (XXVI) beträgt die Ausbeute an (XXII) 262 mg (= 47%) (zur Hauptsache vom Smp. 138—142°).

¹⁾ B. Riegel, A. V. McIntosh, Jr., Am. Soc. **66**, 1099 (1944).

²⁾ K. Bürger, Z. angew. Ch. **54**, 479 (1941); **55**, 245 (1942).

3,11-Diketo-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (XIX)^{f)g)h)} aus (XXII).

a) In Aceton. 2,62 g 3-Keto-*ätio*-choladien-(4,11)-säure-methylester (XXII), Smp. 141—144°, in 90 cm³ Aceton gelöst, bei 18° innerhalb 15 Minuten die Lösung von 2,62 g reinstem N-Bromacetamid, 2,6 g Natriumacetat-trihydrat und 1,3 cm³ Eisessig in 60 cm³ Wasser zugetropft, dann 3 Std. bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 3,28 g farblosen Sirup. Dieser in 35 cm³ Eisessig (gegen CrO₃ beständig) gelöst, unter Rühren innerhalb 40 Min. 0,4 g CrO₃ in 20 cm³ Eisessig zugetropft. Nach 1-stündigem Stehen mussten nochmals 40 mg CrO₃ zugegeben werden. Nach einer weiteren Stunde noch CrO₃ nachweisbar. Übliche Aufarbeitung gab 3,05 g Rückstand. Dieser in 20 cm³ Eisessig gelöst, mit 4 g Natriumacetat-trihydrat und 3 g Zinkstaub 10 Min bei 60° geschüttelt. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 2,60 g Rohprodukt. Aus wenig Äther Krystalle, Smp. 153—171°. Aus Aceton-Äther 220 mg farblose Prismen, Smp. 176—178°. Mischprobe mit reinem 3,11-Diketo-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (XIX) (Smp. 177—178°) ebenso. Die Mutterlaugen (2,38 g) an 70 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (1% Äther) eluierte Fraktion (76 mg) gab 52 mg Ausgangsmaterial (XXII), Smp. 142—145°. Die weiteren mit Benzol-Äther (bis 30% Äther) abgelösten Anteile (507 mg) lieferten noch 330 mg (XIX). Ausbeute total 0,55 g (= 20%). Eine nochmals aus Aceton-Äther (1:5) umkrystallisierte Probe zeigte Smp. 177—178°, $[\alpha]_D^{21} = +238,2^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +288,2^0 \pm 2^0$ ($c = 1,2627$ in CHCl₃).

12,635 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +3,01^0 \pm 0,02^0$; $\alpha_{5461}^{21} = +3,64^0 \pm 0,02^0$

Die folgende mit Benzol-Äther (55:45) erhaltene Fraktion (240 mg) gab 150 mg unscharf zwischen 160—190° schmelzende Krystalle. Eine weitere mit Benzol-Äther (35:65) eluierte Fraktion (690 mg) gab nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther und Aceton-Äther (1:4) 165 mg Nadeln, Smp. 176—178°, wahrscheinlich 3,12-Diketo-*ätio*-choladien-(4,9:11)-säure-methylester.

3,617 mg Subst. gaben 9,733 mg CO₂ und 2,437 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₆ O ₄ (342,42)	Ber. C 73,66	H 7,65%
	Gef. „ 73,43	„ 7,54%

Weitere mit abs. Äther sowie mit Äther unter Zusatz von 1—4% eines Gemisches gleicher Teile Chloroform, Essigester und Methanol erhaltene Fraktionen (328 mg) gaben aus Chloroform-Äther 72 mg Prismen, Smp. 161—162°. Die folgenden mit steigenden Mengen des genannten Gemisches eluierten Fraktionen gaben noch 550 mg braunen Sirup.

b) In tert. Butanol. 6,55 g 3-Keto-*ätio*-choladien-(4,11)-säure-methylester (XXII), Smp. 144—145° in 150° tert. Butanol gelöst, bei 16° unter Umschwenken innerhalb 15 Min. die Lösung von 6,5 g reinstem N-Bromacetamid, 6 g Natriumacetat-trihydrat und 5 cm³ Eisessig in 80 cm³ Wasser zugetropft, dann 1 ¼ Std. bei 16° stehen gelassen. Aufarbeitung wie üblich, aber ohne jede Erwärmung über 30° (Eindampfen im Vakuum) gab 8,55 g Rohprodukt. In Eisessig mit 1,5 g CrO₃ wie bei a) oxidiert. Übliche Aufarbeitung bei maximal 30°, aber vor Abdestillieren der neutralen Ätherlösung 10 g Zinkstaub, 10 g Natriumacetat-trihydrat und 10 cm³ Eisessig zugefügt, dann Äther unter Schütteln bei 50° Badtemperatur abdestilliert, noch 15 cm³ Eisessig zugefügt und 10 Min. bei 60—80° geschüttelt. Aufarbeitung wie bei a) gab 6,65 g Neutralprodukt. Aus wenig Äther Krystalle. Durch Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther 1,07 g reiner 3,11-Diketo-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (XIX), Smp. 177—179° (Mischprobe). Die Mutterlaugen (5,57 g) an 170 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol eluierten Anteile (615 mg) gaben 450 mg kryst. Ausgangsmaterial (XXII). Mit Benzol sowie Benzol-Äther (bis 30% Äther) wurden 1,245 g eluiert, daraus 1,0 g kryst. (XIX). Weitere mit Benzol-Äther sowie mit reinem Äther abgelöste Anteile (268 mg) gaben aus CHCl₃-Äther (1:10) 63 mg farblose Nadeln, Smp. 184—186° (Zers.). Abs. Äther sowie Äther mit 1—3% des bei a) genannten Gemisches lieferten 580 mg Material, daraus durch fraktionierte Krystallisation und teilweise mechanisches Aussuchen Blättchen, Smp. 178—180°, sowie Nadeln, Smp. 283—286°. Zwei weitere Fraktionen (Äther mit 8 und

15% „Gemisch“ hinterliessen 1,08 g Rückstand, aus CHCl_3 -Äther (1:5) 750 mg Nadeln, Smp. 215—219°. Die folgenden Fraktionen lieferten noch 1,4 g braunen Sirup. Berücksichtigt man die 450 mg regeneriertes (XXII), so beträgt die Ausbeute an 3,11-Diketo-ester (XIX) 2,07 g (= 32,4%).

c) In Aceton $\frac{1}{4}$ Std. u. verbesserte Aufarbeitung. 1,2 g 3-Keto-*äti*-choladien-(3,11)-säure-methylester (XXII), Smp. 142—144° in 30 cm³ Aceton bei 16° innerhalb 5 Minuten mit Lösung von 1,2 g reinstem N-Bromacetamid, 1,1 g Natriumacetat-trihydrat und 1 cm³ Eisessig in 15 cm³ Wasser versetzt und $\frac{1}{4}$ Std. bei 16° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei b) gab 1,7 g Rückstand. Dieser in 35 cm³ Eisessig mit 0,35 g CrO_3 3 Std. bei 16° oxydiert. Übliche Aufarbeitung unter 30°, aber vor Abdestillieren des Äthers 2 g Zinkstaub, 2 g Natriumacetat-trihydrat und 4 cm³ Eisessig zugegeben. Äther unter Schütteln abdestilliert, Rückstand noch 10 Min. bei 60° geschüttelt. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 1,18 g Rohprodukt. Daraus 135 mg kryst. (XIX), Smp. 175—178°. Mutterlauge (1,05 g) an 30 g Al_2O_3 chromatographiert. Die ersten 3 Fraktionen (Benzol-Petroläther 35:65) gaben 90 mg Material, daraus 70 mg kryst. Ausgangsmaterial (XXII), Smp. 142—144°. Weitere 13 Fraktionen (Benzol-Petroläther bis 50%) lieferten 310 mg Eindampfrückstand, daraus 265 mg kryst. (XIX), Smp. 176—178°. Total somit 0,4 g (= 33,8%) (ber. auf die verbrauchten 1,13 g (XXII)). Die mit abs. Benzol sowie Benzol-Äther (bis 30% Äther) eluierbaren Anteile (225 mg) gaben aus Aceton-Äther und CHCl_3 -Äther 110 mg farblose Nadeln, Smp. 192—193°. Dieses Nebenprodukt war verschieden von dem oben beschriebenen. 3 weitere mit Benzol-Äther (1:1) sowie mit abs. Äther eluierte Fraktionen (125 mg) gaben aus CHCl_3 -Äther 20 mg farblose Prismen, Smp. 222—224°, nach Mischprobe identisch mit dem bei b) beschriebenen Nebenprodukt vom Smp. 215—219°. Weiter liessen sich mit Äther noch 40 mg Sirup eluieren.

Kryst. 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-*äti*-cholansäure-methylester (XXXIV).

2 g 3 α ,12 β -Dioxy-*äti*-cholansäure-methylester vom Smp. 144—145° unter den von Wenner und Reichstein¹⁾ angegebenen Bedingungen partiell acetyliert und das Rohprodukt (2,25 g) über 70 g Al_2O_3 chromatographiert, wobei die folgenden Stoffe erhalten wurden: 500 mg kryst. Diacetat, Smp. 148—150° sowie 80 mg entspr. Mutterlauge; 1,12 g rohes 3-Monoacetat (XXXIV) (amorph); 150 mg kryst. 12-Monoacetat, Smp. 140—141° sowie 25 mg entspr. Mutterlauge; 390 mg kryst. Ausgangsmaterial, Smp. 144° sowie 45 mg entspr. Mutterlauge.

Das rohe 3-Monoacetat (XXXIV) konnte auch nach Impfen mit den weiter unten beschriebenen Krystallen nicht zur Krystallisation angeregt werden, obwohl es relativ rein war, denn die Oxydation mit CrO_3 gab aus den 1,12 g amorphem Material 1,1 g rohes und 0,9 g kryst. Keton (XXXIII), Smp. 154—156°.

Die 0,9 g Keto-ester (XXXIII) wurden mit 245 mg $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in Eisessig hydriert. Nach 4 Std. waren bei 18° 120 cm³ Wasserstoff aufgenommen (ber. total für 0° 103 cm³), u. die Hydrierung stand still. Filtrieren und übliche Aufarbeitung gab 900 mg farblosen Sirup. Aus Äther-Petroläther (1:1) Krystalle, Smp. 131—136°. Aus Aceton-Äther (1:10) 330 mg Plättchen, Smp. 137—138°. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +72,9^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +83,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9326 in Aceton).

9,332 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = +0,68^\circ \pm 0,02^\circ$; $\alpha_{5461}^{17} = +0,78^\circ \pm 0,02^\circ$

3,700 mg Subst. gaben 9,540 mg CO_2 und 3,03 mg H_2O

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,25%
	Gef. „ 70,36	„ 9,16%

Die Mischprobe mit dem bei 155° schmelzenden 3 α -Acetoxy-12 α -oxy-*äti*-cholansäure-methylester¹⁾ schmolz bei 134—154°, diejenige mit dem bei 140° schmelzenden 3 α -Oxy-12 β -acetoxy-*äti*-cholansäure-methylester bei 110—125°. Die Mutterlauge gab noch 430 mg kryst. (XXXIV), Smp. 130—135°.

Acetylierung. Eine Probe (25 mg) wurde zur Sicherheit noch durch 2-stündiges Erhitzen mit 0,1 g Acetanhydrid u. 0,15 g abs. Pyridin bei 100° acetyliert. Aufarbeitung

gab 15 mg Krystalle vom Smp. 147—150°. Die Mischprobe mit authentischem 3 α ,12 β -Diacetat (Smp. 149—150°)^c gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3 α -Acetoxy-12 β -tosyloxy-*ätio*-cholansäure-methylester (XXIX).

Aus 50 mg Monoacetat (XXXIV), Smp. 137—138°, 100 mg Tosylchlorid u. 0,5 cm³ abs. Pyridin wie bei (VIII); krystallisierte erst nach chromatographischer Reinigung (wird vom Al₂O₃ mit Petroläther-Benzol (1:1), abs. Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluiert). Aus Aceton-Äther (1:10) 62 mg schmale flache Nadeln, Smp. 144,5—146°.

3,454 mg Subst. gaben 8,167 mg CO₂ und 2,485 mg H₂O

2,741 mg Subst. verbr. 0,926 cm³ 0,01-n. KOH (*Pregl*)

C₃₀H₄₃O₇S (546,70) Ber. C 65,91 H 7,74 S 5,86%

Gef. ,, 64,53 ,, 8,05 ,, 5,42%

Versuch zur Spaltung mit Kollidin. 52 mg (XXIX) vom Smp. 144° wurden mit 1 cm³ gereinigtem Kollidin 3 Std. unter Rückfluss gekocht, dann im Vakuum eingedampft. Die Aufarbeitung wie bei (IX) gab 42 mg Rohprodukt. Aus Äther krystallisierten 20 mg Ausgangsmaterial. Die Mutterlauge (22 mg) gab nach chromatographischer Trennung noch weitere 5 mg (total 25 mg). Sonst wurde nur Sirup erhalten.

12 β -Tosyloxy-pregnan-dion-(3,20) (XXXVI)¹.

332 mg 12 β -Oxy-pregnan-dion-(3,20) (XXXV)¹)^m vom Smp. 180—182° durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 5 cm³ abs. Pyridin u. 950 mg reinem Tosylchlorid eingeschmolzen und 4 Tage bei 30° gehalten. Nach Zusatz von 0,5 cm³ Wasser 2 Std. bei 20° stehen gelassen. Aufarbeitung mit CHCl₃-Äther, sonst wie üblich, gab nach chromatographischer Reinigung aus Äther-Petroläther 335 mg feine Prismen, Smp. 131—132° (Hauptmenge mit Benzol-Petroläther u. Benzol eluiert).

3,706 mg Subst. gaben 9,357 mg CO₂ und 2,66 mg H₂O

C₂₈H₃₈O₅S (486,64) Ber. C 69,10 H 7,87%

Gef. ,, 68,90 ,, 8,03%

Pregnen-(11)-dion-(3,20) (XXXVII) aus (XXXVI).

50 mg (XXXVI), Smp. 131°, mit 1 cm³ gereinigtem Kollidin 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung gab hellbraunes Rohprodukt, das über 1,2 g Al₂O₃ chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Benzol-Petroläther und abs. Benzol eluierbaren Anteile gaben aus Äther-Petroläther 11 mg (= 32,4%) feine Blättchen vom Smp. 134—135°. Authentisches Vergleichsmaterial sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Die Mischprobe mit (XXXVI) schmolz schon bei 105°.

Pregndien-(4,11)-dion-(3,20) (XXXIX) aus (XXXVI).

200 mg Tosylat (XXXVI), Smp. 131°, in 1 cm³ reinem Eisessig gelöst und zunächst mit 1 Tropfen und nach eingetretener Entfärbung langsam mit 0,42 cm³ (= 1 Mol) einer frisch bereiteten Brom-Eisessig-Lösung (157 mg Br₂ pro cm³) versetzt, die laufend entfärbt wurde. Nach üblicher Aufarbeitung amorphes Rohprodukt (XXXVIII) 3 Std. mit 2 cm³ Kollidin unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung gab hellbraunen Rückstand, der an 6 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol sowie die erste mit Benzol eluierte Fraktion gaben 10 mg des einfach ungesättigten Diketons (XXXVII), Smp. 133—135° (Mischprobe). Die folgende noch mit Benzol eluierte Fraktion gab aus Äther-Petroläther 2 mg 11-Dehydro-progesteron (XXXIX) in Form feiner, zu Drusen vereinigt Prismen, Smp. 175—177°. Authentisches Vergleichsmaterialⁿ sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Aus den späteren Fraktionen (bis Benzol-Äther 1:1) liessen sich aus Aceton-Äther 7 mg blassgelbe rhombische Prismen vom Smp. 237—

¹) Dieser und die folgenden Versuche sind von Hrn. Dr. C. W. Shoppee, 1938—1945 Rockefeller Research-Fellow an der Universität Basel, ausgeführt worden.

239^o gewinnen, die zur Analyse im Hochvakuum bei 120—220^o Badtemp. sublimiert wurden, aber offenbar noch etwas Brom enthielten.

3,651 mg Subst. gaben 10,257 mg CO₂ und 2,604 mg H₂O
Gef. C 76,67 H 7,98%

12 β -Tosyloxy-21-acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (XLII) und 21-Acetoxy-pregnen-(11)-dion-(3,20) (XL).

Pregnan-diol-(12 β ,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21) (XLI) wurde nach *Fuchs* und *Reichstein*^o) bereitet. Da die Herstellung der dafür benötigten 3 α ,12 β -Diacetoxy- Δ^1 -cholansäure dort nicht genau beschrieben ist, geben wir eine bewährte Vorschrift. 2 g 3 α ,12 β -Dioxy- Δ^1 -cholansäure¹⁾ vom Smp. 207^o, 8 cm³ Acetanhydrid u. 10 cm³ abs. Pyridin wurden 3 Std. auf 100^o erhitzt, dann 2 cm³ Wasser zugegeben und die Mischung nochmals 1 Std. bei 100^o gehalten. Nach Eindampfen im Vakuum in viel Äther gelöst, mehrmals mit verd. HCl u. Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet u. stark eingengt. Es krystallisierten 2 g reine Säure, Smp. 202—204^o; die Mutterlauge gab nach Einengen und Zusatz von Petroläther noch 163 mg, Smp. 197—202^o.

0,1 g Pregnan-diol-(12 β ,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21) (XLI) vom Smp. 190—193^o durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 2 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 0,25 g reinem Tosylchlorid versetzt und 4 Tage bei 30^o stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 104 mg Rohprodukt, aus Äther-Petroläther 23 mg Ausgangsmaterial (XLI). Mutterlauge (81 mg) an 2 g Al₂O₃ chromatographiert, lieferte keine Krystalle. Daher wurden die vereinigten Eluate (rohes Tosylat (XLII)) mit 2 cm³ Kollidin 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung gab 36 mg gelbes Rohprodukt, das an 1,2 g neutrales Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Äther (9:1) eluierten Anteile (10 mg) lieferten aus Äther-Petroläther 7 mg farblose Prismen (XL), Smp. 151—152^o, $[\alpha]_D^{14} = +100 \pm 4^o$ ($c = 0,550$ in Aceton).

5,509 mg Subst. zu 1,002 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,55^o \pm 0,02^o$

Das von der Drehung regenerierte Material wurde zur Analyse im Molekularkolben bei 0,01 mm und 145—150^o Badtemp. sublimiert. Schmelzpunkt unverändert.

3,602 mg Subst. gaben 9,793 mg CO₂ und 2,794 mg H₂O
C₂₃H₃₂O₄ (372,48) Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. „ 74,19 „ 8,68%

Das Produkt gibt in wenig CHCl₃ gelöst mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

12 β -Tosyloxy-21-acetoxy-pregnen-(4)-dion-(3,20) (XLIII).

116 mg Pregnen-(4)-diol-(12 β ,21)-dion-(3,20)-monoacetat-(21)^o vom Smp. 189—191^o durch Abdampfen mit Benzol im Vakuum getrocknet, mit 2 cm³ abs. Pyridin u. 285 mg Tosylchlorid eingeschmolzen 5 Tage bei 30^o stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 134 mg Rohprodukt. Aus Äther 68 mg Krystalle (XLIII), Smp. 180—184^o. Die Mutterlauge (66 mg) wurde chromatographiert. Die mit Benzol-Äther (bis 50%) eluierbaren Anteile gaben noch 30 mg (XLIII). Total an rohen Krystallen 98 mg. Aus den mit Äther-CHCl₃ (bis 80%) eluierbaren Anteilen liessen sich 27 mg Ausgangsmaterial gewinnen. Das Tosylat (XLIII) krystallisierte aus viel Äther in farblosen Prismen, Smp. 181—182^o (Zers.).

3,778 mg Subst. gaben 9,178 mg CO₂ und 2,416 mg H₂O
C₃₀H₃₈O₇S (542,67) Ber. C 66,39 H 7,06%
Gef. „ 66,30 „ 7,16%

Einmal wurde auch eine Form erhalten, die bei 158—160^o schmolz, nach Wiedererstarren erneutes Schmelzen bei 180^o.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938).*