

86. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

38. Mitteilung¹⁾.Rückverwandlung von Cholesten-(4)-on-(3) in Cholesterin
und analoge Reaktionen

von H. Reich und A. Lardon.

(27. III. 46.)

Cholesterin (XIIIa) lässt sich auf verschiedenen Wegen leicht in Cholesten-(4)-on-(3) (Ia) überführen. Für die Verbesserung der Partialsynthese von 11-Dehydro-corticosteron und ähnlichen Stoffen war es erwünscht, den umgekehrten Vorgang, also Reduktion der Keto-Gruppe und Verschiebung der Doppelbindung in die 5,6-Stellung, besonders bei Gallensäure-Derivaten zu erreichen. Im folgenden wird an zwei Beispielen gezeigt, wie dies durch eine Reaktionsreihe verwirklicht werden kann, die zwar mehrere Stufen umfasst, im ganzen aber mit guter Ausbeute verläuft.

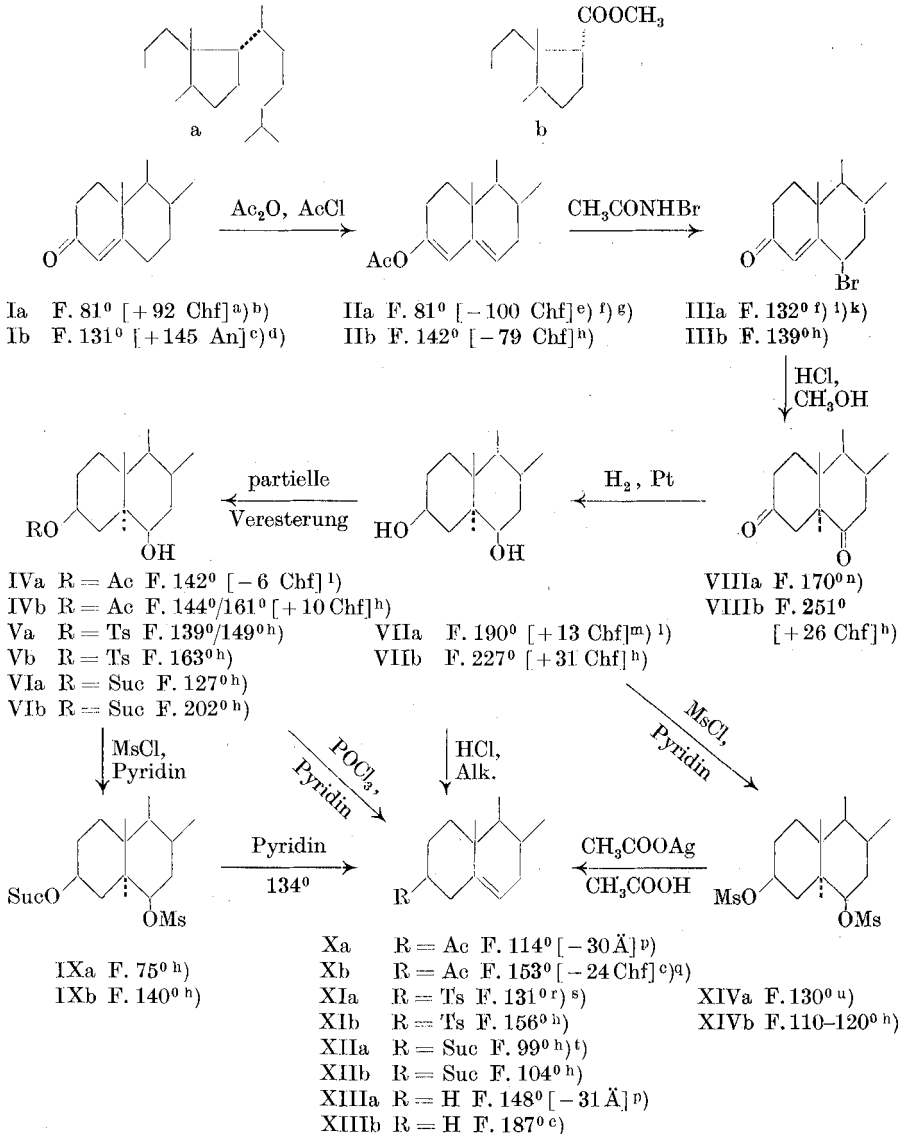
Cholesten-(4)-on-(3) (Ia) wird zunächst durch Acetylierung ins Enolacetat (IIa) übergeführt. Von den verschiedenen bekannten Methoden^{e) f) g)} gab diejenige von *Westphal*^{g)} die besten Resultate. Das Enolderivat (IIa) liefert mit N-Bromacetamid in wässrigem Aceton oder tert. Butanol das 6-Brom-cholesten-(4)-on-(3) (IIIa), das schon früher durch Einwirkung von Br₂ auf (IIa) erhalten wurde^{f) k)}. Das Bromketon (IIIa) wird weiter durch Erhitzen mit HCl in Methanol in Cholestandion-(3,6)ⁿ⁾ (VIIIa) übergeführt^{k)}. Dieses liefert bei der katalytischen Hydrierung mit PtO₂ in Eisessig zur Hauptsache das Cholestandiol-(3β,6β) (VIIa)^{m) l)}, das am besten als Diacetat völlig gereinigt wird. Als Nebenprodukte entstehen ein Cholestanol-(6), sowie kleine Mengen eines Gemisches von isomeren Cholestandiolen-(3,6), aus dem sich etwas Cholestan-diol-(3β,6α)²⁾ l) isolieren liess. Zur Erzielung einer möglichst hohen Ausbeute ist es am einfachsten, dieses Gemisch mit CrO₃ wieder zu (VIIIa) zurückzuoxydieren. Aus dem Diol (VIIa) lässt sich auf verschiedenen Wegen unter Abspaltung der 6-ständigen HO-Gruppe Cholesterin (XIIIa) erhalten. Teilweise gelingt diese partielle Wasserabspaltung schon beim Kochen mit HCl in Alkohol. Vorteilhafter ist es jedoch, zunächst eine partielle Veresterung in 3-Stellung vorzunehmen, z. B. durch milde Acetylierung oder durch Erwärmen mit Bernsteinsäureanhydrid³⁾ in Pyridin mit nachfolgender Methylierung, und das

¹⁾ 37. Mitt. vgl. *J. von Euw, T. Reichstein, Helv.* **29**, 654 (1946).

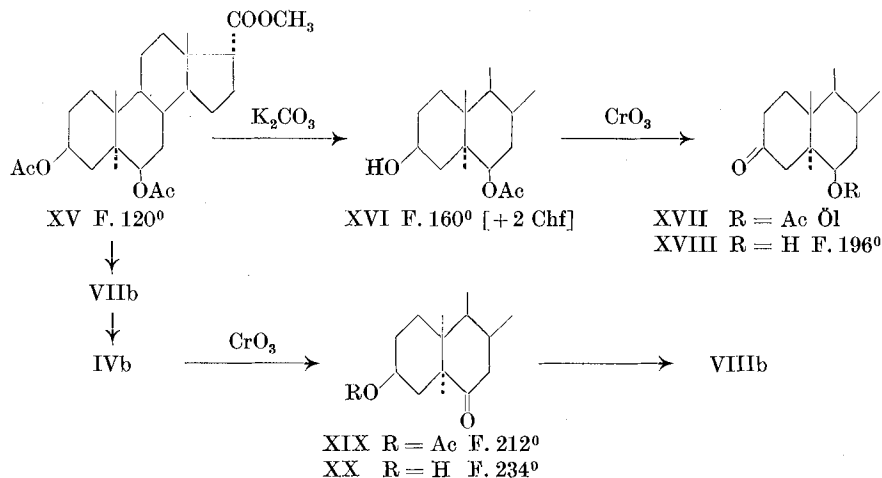
²⁾ *A. Windaus, H. Lüders, Z. physiol. Ch.* **115**, 257 (1921).

³⁾ Von *E. Schwenk, B. Riegel, R. B. Moffett, E. Stahl, Am. Soc.* **65**, 549 (1943) wurde diese Methode zur partiellen Acetylierung von Derivaten der Desoxycholsäure besonders empfohlen.

3-Monoacyl-Derivat (IVa) bzw. (VIa) anschliessend mit POCl_3 in Pyridin bei 18° zu behandeln, wobei Cholesteryl-acetat (Xa) bzw. der Methylester des Cholesteryl-succinats (XIIa) entstehen. Auch die Umsetzung von (VIa) mit Mesylechlorid und Erhitzen des entstandenen 6-Mesylats (IXa) mit Pyridin lieferte in guter Ausbeute (XIIa). Sehr bequem ist auch die Überführung des Diols (VIIa) ins Dimesylat (XIVa)¹¹), das dann mit Metallacetaten in Eisessig erhitzt



Die zu den Formeln gehörenden Fussnoten befinden sich auf Seite 673



Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$; Ts = Tosyl = $\text{CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2-$; Suc = Monomethyl-succinyl = $\text{CH}_3\text{OCO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-$; Ms = Mesityl = $\text{CH}_3\cdot\text{SO}_2-$. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform, An = Aceton, Ä = Äther.

wird, wobei die 3-ständige Mesylgruppe gegen den Acetylrest ausgetauscht und gleichzeitig die 6-ständige unter Bildung der 5,6-Doppelbindung abgespalten wird¹⁾. Umsetzung des Diols (VIIa) mit Tosylehlorid in Pyridin führt fast quantitativ zum 3-Monotosylat (Va), das mit POCl_3 und Pyridin bei 18° glatt Cholesteryl-tosylat (XIa)^{r)}^{s)} liefert. Mit Silber- oder Kaliumacetat lässt sich dieses leicht in Cholesteryl-acetat (Xa) überführen²⁾^{s)}.

- a) O. Diels, E. Aberhalden, B. **37**, 3092 (1904).
 b) D. H. R. Barton, E. R. H. Jones, Soc. **1943**, 602.
 c) M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937).
 d) J. v. Euw, T. Reichstein, Helv. **27**, 1851 (1944).
 e) L. Ruzicka, W. H. Fischer, Helv. **19**, 806 (1936).
 f) H. H. Inhoffen, B. **69**, 2141 (1936).
 g) U. Westphal, B. **70**, 2128 (1937). h) Exper. Teil dieser Arbeit.
 i) L. Ruzicka, W. Bosshard, W. H. Fischer, H. Wirz, Helv. **19**, 1147 (1936).
 k) E. Dane, Y. Wang, W. Schulte, Z. physiol. Ch. **245**, 80 (1936).
 l) Pl. A. Plattner, W. Lang, Helv. **27**, 1872 (1944).
 m) R. E. Marker, J. Krueger, Am. Soc. **62**, 79 (1940).
 n) A. Windaus, B. **36**, 3752 (1903).
 o) V. Prelog, E. Tagmann, Helv. **27**, 1867 (1944).
 p) H. Lettré, H. H. Inhoffen, Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Stuttgart 1936.
 q) L. Ruzicka, E. Hardegger, C. Kauter, Helv. **27**, 1164 (1944).
 r) K. Freudenberg, H. Hess, A. **448**, 121 (1926).
 s) E. S. Wallis, E. Fernholz, F. T. Gephart, Am. Soc. **59**, 137 (1937).
 t) Bisher war nur der freie Cholesterin-bernsteinsäure-monoester bekannt, I. H. Page, H. Rudy, Bioch. Z. **220**, 304 (1930). u) Diss. V. Burelhardt, Basel 1942.
 1) Vgl. die ähnliche Überführung einer 3-Brom-Verbindung in das entsprechende Acetat, A. Butenandt, L. A. Surányi, B. **75**, 591 (1942).
 2) J. H. Beynon, I. M. Heilbron, F. S. Spring, Soc. **1936**, 907.

Zur Sicherstellung seiner Konstitution wurde der Methylester des 3-Monosuccinats (VIa) noch mit CrO_3 oxydiert und das 6-Keto-Derivat verseift, wobei das bekannte Cholestanol-(3 β)-on-(6)ⁿ entstand.

In gleicher Weise liess sich auch 3-Keto-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (Ib) leicht in 3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (XIIIb) verwandeln. Bei der Hydrierung des 3,6-Diketons (VIIIb) wurde auch hier die Bildung einer kleinen Menge eines Monoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylesters beobachtet, der sich als 6-Oxy-Derivat erwies, da der nach Oxydation mit CrO_3 erhaltene Keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester verschieden war von dem bekannten 3-Keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester^c). Lediglich bei der Behandlung der 3 β -Monoacyloxy-6-oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (IVb, Vb, VIb) mit POCl_3 in Pyridin wurden in dieser Reihe phosphorhaltige Produkte gebildet, die aber durch Erhitzen leicht in die gesuchten ungesättigten Derivate übergeführt werden konnten. Im Falle des 3-Monoacetats (IVb) wurde eine Verbindung erhalten, die auf 2 Mol. Sterin 1 Mol. Phosphorsäure enthielt.

Ausgehend von dem 3 β ,6 β -Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (VIIb) bzw. von seinem Diacetat (XV) wurden noch einige Derivate hergestellt, so das 6-Monoacetat (XVI) und der 3-Keto-6 β -acetoxy- und 3-Keto-6 β -oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVII u. XVIII). Das 3-Monoacetat (IVb) wurde in 3 β -Acetoxy- und 3 β -Oxy-6-keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XIX u. XX) übergeführt. Letzterer lieferte bei der Oxydation wieder den Diketoester (VIIIb).

Wir danken der *Ciba*, Basel und der *Huco-Gesellschaft*, Gmülingen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Wenn nichts anderes erwähnt, wurden die Substanzproben zur Analyse im Hochvakuum bei 80—100°, zur Drehung bei ca. 60° getrocknet. Schweinchen bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Lösen in Äther, Waschen mit verd. HCl (für CrO_3 -Oxydationen mit verd. H_2SO_4), verd. Na_2CO_3 und H_2O , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.)

Cholestenon-enolacetat (IIa).

Die Herstellung erfolgte nach den Angaben von *Westphal*^g). Das Rohprodukt stellte einen blaugrün schillernden Sirup dar u. wurde aus Aceton-Alkohol oder Chloroform-Alkohol umkrystallisiert. Smp. ca. 80°, klare Schmelze erst bei ca. 105—110°. Bei der Chromatographie über Al_2O_3 erfolgt Elution mit Petroläther. Cholestenon wird erst mit Benzol-Petroläther ca. 1:1 heruntergelöst. Das Enolacetat sublimiert im Molekularkolben bei 0,02 mm und 150—160°.

6-Brom-cholesten-(4)-on-(3) (IIIa).

a) 225,7 mg Enolacetat (IIa) in 10 cm³ tert. Butanol gelöst und mit 4 cm³ Wasser versetzt, worauf ein Teil der Substanz wieder ausfällt. Dann 219 mg (= 3 Mol) N-Brom-

acetamid zugegeben. Am nächsten Tage klare hellgelbe Lösung, aus der sich einige lange Nadeln ausgeschieden hatten. Nach Zusatz von 500 mg KJ in 10 cm³ Wasser und wenig Eisessig titriert, 20,4 cm³ 0,1-n. Thiosulfatlg. Verbrauch 78 mg Bromacetamid = 1,07 Mol. Krystalle abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute annähernd quantitativ. Aus verd. Alkohol 184,5 mg Krystalle, Smp. 127—132^o). Zur Weiterverarbeitung ist dieses Produkt genügend rein.

b) 467,8 mg Enolacetat (IIa) in 20 cm³ Aceton und 3 cm³ Wasser aufgeschwemmt. Dazu 302 mg N-Bromacetamid (= 2 Mol). Nach 25 Min. Schütteln klare Lösung, nach 15 Std. Abscheidung von Krystallen. Viel Wasser zugegeben, Krystalle abgesaugt, gewaschen u. getrocknet. Smp. 126,5—128^o. Zur Weiterverarbeitung genügend rein.

Cholestandion-(3,6) (VIIIa).

Das Bromketon (IIIa) wurde nach den Angaben von *Dane* u. Mitarb.^k) mit 0,1-n. methylalkoh. HCl verkocht. Nach Zusatz von Wasser Krystalle abgesaugt, gewaschen u. getrocknet. Aus Aceton oder Alkohol umkrystallisiert, Smp. ca. 170^o. Im Molekular Kolben bei 0,01 mm und 190^o sublimierbar.

Hydrierung von Cholestandion-(3,6) (VIIIa).

2,5 g Cholestandion-(3,6) (VIIIa) mit 200 mg PtO₂·H₂O in 60 cm³ reinstem Eisessig hydriert. Nach 2 Std. war die theoretische Menge H₂ aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Vom Pt abfiltriert, im Vakuum zur Trockne gedampft, Rückstand in Äther aufgenommen, Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch zweistündiges Erhitzen mit 10 cm³ Pyridin u. 8 cm³ Acetanhydrid auf dem Wasserbad acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Rohprodukt aus Alkohol umkrystallisiert gab 2,325 g Cholestan-diol-(3β,6β)-diacetat, Smp. 134—135^o, 0,79 g vom Smp. 127—134^o u. 1,5 g Mutterlaugen. Letztere wurden über 45 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Petroläther wurde eine Substanz eluiert, die aus Alkohol in Nadeln krystallisierte. Smp. 75—76^o. Zur Analyse unmittelbar vor dem Verbrennen geschmolzen.

2,442 mg Subst. gaben 7,226 mg CO₂ und 2,553 mg H₂O

C₂₉H₅₀O₂ (430,69) Ber. C 80,78 H 11,70%

Gef. „ 80,75 „ 11,70%

Anscheinend handelt es sich um ein Cholestanol-(6)-acetat, da Koprosterin-, epi-Koprosterin-, Cholestanol- und epi-Cholestanol-acetat höher schmelzen als diese Substanz. Ein Cholestanol-(6)-acetat, Smp. 95^o (wahrscheinlich das des Cholestanols-(6α)) wurde früher beschrieben¹⁾.

Die weiteren mit Petroläther eluierten Fraktionen enthielten eine Substanz, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 106—107^o schmolz u. mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung gab. Zur Analyse unmittelbar vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,706 mg Subst. gaben 11,087 mg CO₂ und 3,554 mg H₂O

Gef. C 81,64 H 10,73%

Diese Verbindung wurde nicht weiter untersucht.

Die mit Benzol-Petroläther (1:9) eluierten Fraktionen gaben aus Alkohol 410 mg Cholestan-diol-(3β,6β)-diacetat, Smp. 134—135^o. Mit Benzol-Petroläther (bis 30% Benzol) wurde etwas Cholestan-diol-(3β,6α)-diacetat, Smp. 107—108^o ²⁾ (Mischprobe) eluiert. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wurden noch 18 mg Blättchen, Smp. 127—128^o erhalten, die sich als Cholestanol-(3β)-on-(6)-acetat^a) erwiesen (Mischprobe).

Cholestan-diol-(3β,6β) (VIIa).

3,2 g Cholestan-diol-(3β,6β)-diacetat, Smp. 135—136^o, mit 40 cm³ 10-proz. methylalkoh. Kalilauge 2 Std. auf dem Wasserbad gekocht. Methanol im Vakuum entfernt, Wasser zugegeben, mit Äther aufgenommen, gewaschen, getrocknet u. eingedampft.

¹⁾ *R. Tschesche*, B. **65**, 1842 (1932).

²⁾ *A. Windaus, H. Lueders*, Z. physiol. Ch. **115**, 257 (1921).

Rückstand aus Methanol oder Äther umkrystallisiert gab Blättchen vom Smp. 190—191°. Ausbeute 88%. Sollte sie geringer sein, so muss man die Mutterlaugen nochmals energisch verseifen. Das freie Diol (VIIa) lässt sich bei 0,01 mm und 185—195° im Molekularkolben sublimieren.

Partielle Wasserabspaltung von Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa).

71 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa) mit 5 cm³ Alkohol u. 0,75 cm³ konz. HCl 3 Std. gekocht. Nach Zusatz von viel Wasser ausgeäthert, Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Rückstand mit 0,2 cm³ Pyridin u. 2 cm³ Acetanhydrid 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung Rohprodukt über 2,6 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Methanol 10 mg Cholesteryl-acetat (Xa), Smp. 111—114°, die ins Dibromid übergeführt wurden. Aus Äther-Methanol Nadeln, Smp. 112—114° (Mischprobe ebenso). Ausbeute ca. 30%. — Mit Benzol-Petroläther bis 1:1 wurden noch 42,5 mg Cholestan-diol-diacetat eluiert.

Bei einem Versuch, die Wasserabspaltung mit Alkohol und H₂SO₄ zu bewirken, wurde nach Acetylierung nur sehr wenig unreines Cholesteryl-acetat (Xa) erhalten. In einem dritten Versuch wurde Cholestan-diol-diacetat 3 Std. mit Eisessig-HCl 4:1 gekocht, anschliessend nachacetyliert und chromatographiert. Die Hauptmenge wurde schon mit Petroläther eluiert, krystallisierte jedoch nicht. Unverändertes Ausgangsmaterial nur 25%.

Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-monoacetat-(3) (IVa) aus (VIIa).

200 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa) warm in 2 cm³ Pyridin gelöst. Auf Zusatz von 1 cm³ Acetanhydrid fiel der grösste Teil wieder aus. Nach 6½ Std. Schütteln klare Lösung, die wie üblich aufgearbeitet wurde. Rohprodukt über 7,3 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther 1:4 liessen sich 85 mg Diacetat eluieren, aus verd. Methanol Smp. 141—142° (siehe oben). Mit reinem Benzol und Benzol-Äther wurden 121 mg 3-Monoacetat (IVa) vom Smp. 142—143°¹⁾ erhalten. Mit Aceton noch etwas unreines Ausgangsmaterial.

Cholesteryl-acetat (Xa) aus (IVa).

121 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-monoacetat-(3) (IVa) in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt u. 22 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur stehen gelassen. Mit Äther u. Wasser versetzt, ausgeschüttelt, Ätherlösungen mit HCl, Sodalösung u. Wasser gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Rückstand 113 mg, nach Umkrystallisieren aus Äther-Methanol Blättchen, Smp. 113—114,5°. Mit Cholesteryl-acetat (Xa) bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung. Das daraus hergestellte Dibromid schmolz bei 110—112°.

Cholestandiol-(3 β ,6 β)-monotosylat-(3) (Va).

46,5 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β) (VIIa) durch Abdampfen mit abs. Toluol getrocknet, in 0,75 cm³ Pyridin gelöst u. mit 86,5 mg Tosylchlorid (= 4 Mol) versetzt. Nach 41 Std. bei Zimmertemperatur Eis zugegeben, ½ Std. stehen gelassen, dann ausgeäthert. Die neutral gewaschene, getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Abdampfen einen Rückstand, der aus Äther-Petroläther krystallisierte. Smp. 149—151°. Mit der Mutterlauge vereinigt u. über 2,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol eluierten Fraktionen schmolzen nach Waschen mit Petroläther bei 138—140° und nach Wiedererstarren bei 150° (Zers.). Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther Blättchen vom Smp. 139—140°, Zersetzung bei 149—150°.

3,718 mg Subst. gaben 9,945 mg CO₂ und 3,213 mg H₂O

4,121 mg Subst. verbr. 1,437 cm³ 0,01-n. KOH (*Pregl*)

C₃₄H₅₄O₄S (558,83) Ber. C 73,07 H 9,74 S 5,74%
Gef. „ 72,99 „ 9,67 „ 5,59%

Cholesteryl-tosylat (XIa) aus (Va).

67,4 mg Cholestandiol (VIIa) wie oben tosyliert (nur mit 2 Mol Tosylchlorid!). Rohes Tosylat (Va) durch Abdampfen mit abs. Toluol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst u. mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt. Nach 18 Std. bei Zimmertemp. unter Kühlung Äther u. Wasser zugeben, ausgeschüttelt, neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Rückstand aus Aceton oder verd. Aceton umkrystallisiert. Reines Cholesteryl-tosylat (XIa) vom Smp. 131—132°^r (Mischprobe).

Cholesteryl-acetat (Xa) aus Cholesteryl-tosylat (XIa).

50 mg Cholesteryl-tosylat (XIa) mit 50 mg Silberacetat in 3,1 cm³ Eisessig 20 Min. gekocht¹). Im Vakuum eingedampft, Rückstand mit Äther ausgezogen, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Aus Äther-Methanol Blättchen vom Smp. 112—115°, die sich als Cholesteryl-acetat (Xa) erwiesen (Mischprobe). Ein Teil wurde ins Dibromid übergeführt. Lange Nadeln vom Smp. 115—116°; Mischprobe ebenso.

Die Umsetzung gelingt auch durch dreistündiges Kochen mit Kaliumacetat in Eisessig²). — Kocht man den Tosylester (XIa) mit methylalkoh. Kalilauge, so erhält man den Cholesteryl-i-methyläther³).

Cholestan-diol-(3β,6β)-dimesylat (XIVa).

1,99 g Cholestan-diol-(3β,6β) (VIIa) durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 20 cm³ Pyridin gelöst, bei 0° mit 2,5 cm³ Mesylchlorid versetzt u. über Nacht bei 0° stehen gelassen. Etwas Eis zugeben, wieder 2 Std. stehen gelassen, mit Wasser verdünnt u. ausgeäthert. Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Aus Äther-Petroläther 2,42 g Dimesylat (XIVa) vom Smp. 130—131°^{un}).

Cholesteryl-acetat (Xa) aus dem Dimesylat (XIVa).

a) mit Silberacetat. 500 mg Dimesylat (XIVa), Smp. 130—131°, mit 500 mg Silberacetat in 20 cm³ Eisessig 30 Min. gekocht. Im Vakuum eingedampft, mit Äther aufgenommen, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 385 mg Rohprodukt, die mit 0,5 cm³ Pyridin u. 0,5 cm³ Acetanhydrid 2 Std. auf 50—60° erwärmt wurden. Die übliche Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Alkohol 190 mg Cholesteryl-acetat (Xa), Smp. 114—115°. Die Mutterlauge (195 mg) wurde an Al₂O₃ chromatographiert u. lieferte noch 60 mg (Xa). Ausbeute 65%.

b) mit Kaliumacetat. 60 mg Dimesylat (XIVa) mit 200 mg Kaliumacetat in 3 cm³ Eisessig 3 Std. gekocht. Aufarbeitung wie unter a), ebenso die Nachacetylierung. Erhalten wurden 27 mg Cholesteryl-acetat (Xa), Smp. 114—115°. Ausbeute 60%. — In einem zweiten Versuch 500 mg Dimesylat (XIVa) mit 2 g Kaliumacetat in 20 cm³ Eisessig 4 Std. gekocht, dann nachacetyliert. Aus Äther-Alkohol 215 mg (Xa), Smp. 112—114°, aus der Mutterlauge durch Chromatographie noch 55 mg.

Cholestan-diol-(3β,6β)-mono-bernsteinsäure-methylester-(3) (VIa).

160 mg Cholestan-diol-(3β,6β) (VIIa), Smp. 190°, und 200 mg Bernsteinsäureanhydrid in 2 cm³ Pyridin gelöst u. 2½ Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 12 mg Ausgangsmaterial. Alkalische Waschwässer mit HCl angesäuert, ausgeäthert, Ätherlösungen mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Es blieben 225 mg Säure, die mit Diazomethan methyliert wurden. Aus Methanol 190 mg Krystalle (VIa), die bei 127—128° schmolzen.

¹) Vgl. A. Butenandt, L. A. Surányi, B. 75, 591 (1942).

²) J. H. Beynon, I. M. Heilbron, F. S. Spring, Soc. 1936, 907.

³) W. Stoll, Z. physiol. Ch. 207, 147 (1932).

Cholestan-ol-(3 β)-on-(6)-bernsteinsäure-methylester.

20 mg Ester (VIa) in 0,2 cm³ Eisessig gelöst u. mit 0,25 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-lösung versetzt. Am nächsten Tage wie üblich aufgearbeitet. Rohprodukt aus Methanol umkrystallisiert. 70 mg Krystalle vom Smp. 96—97°.

Verseifung. 20 mg des obigen Esters mit 100 mg Kaliumcarbonat in 3 cm³ verd. Methanol 2 Std. gekocht. Im Vakuum eingengt, ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 16 mg Rohprodukt, aus Methanol Krystalle vom Smp. 140—142°. Bei der Mischprobe mit authentischem Cholestan-ol-(3 β)-on-(6)ⁿ keine Schmelzpunktserniedrigung. Das daraus bereitete Acetat schmolz bei 127—128°ⁿ.

Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) aus (VIa).

100 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-mono-bernsteinsäure-methylester (VIa), Smp. 127—128°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt u. über Nacht stehen gelassen, dann noch 2 Std. auf 60—70° erhitzt. Aufarbeitung genau wie beim Cholesteryl-acetat (Xa) aus (IVa) und beim Cholesteryl-tosylat (XIa) aus (Va). 88 mg Rohprodukt, daraus durch Umkrystallisieren aus Äther-Methanol 9 mg Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) vom Smp. 99—101°. Mutterlauge über 2,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Methanol noch 24 mg Ester (XIIa) vom Smp. 99—101°. Mit Benzol-Äther liessen sich noch 32 mg Öl cluieren (Phosphorsäure-ester?), die im Hochvakuum bei 190° sublimiert wurden. Das Sublimat gab durch Umkrystallisieren noch 25 mg Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa), Smp. 99—101°. Mischprobe mit einem authentischen Präparat (siehe unten) ebenso.

Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) aus Cholesterin (XIIIa).

500 mg Cholesterin (XIIIa) durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, mit 650 mg Bernsteinsäure-anhydrid (= 5 Mol) in 3 cm³ Pyridin gelöst u. 2½ Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 15 mg Neutralprodukt (Cholesterin) u. 745 mg Säure. Diese wurden mit Diazomethan methyliert und das Rohprodukt aus Alkohol umkrystallisiert. 660 mg (XIIa) vom Smp. 99—101°.

Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-bernsteinsäure-methylester-(3)-mesylat-(6) (IXa).

65 mg Cholestan-diol-(3 β ,6 β)-mono-bernsteinsäure-methylester-(3) (VIa), Smp. 127—128°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,07 cm³ Mesylchlorid versetzt und über Nacht bei dieser Temperatur stehen gelassen. Eis zugegeben, nochmals 1 Std. stehen gelassen, ausgeäthert, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Aus Methanol 54 mg Krystalle (IXa) vom Smp. 75—76°.

Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) aus (IXa).

54 mg des obigen Esters (IXa) im Bombenrohr mit 0,5 cm³ Pyridin im Vakuum eingeschmolzen u. 20 Std. auf 134° erhitzt (siedendes Xylol). Mit Äther aufgenommen, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 38 mg Rohprodukt, aus Methanol 32 mg Cholesteryl-bernsteinsäure-methylester (XIIa) vom Smp. 100—101° (Mischprobe). Die Sodauszüge gaben etwas Säure, die nach Methylierung noch 4 mg (XIIa) lieferte.

Ein Versuch, die Umsetzung von (VIa) mit Mesylchlorid und die Abspaltung von Methansulfonsäure in einem Arbeitsgang zu erreichen, gab kein brauchbares Resultat. Es entstand nur ein braunes Öl, das keinen Ester (XIIa) enthielt.

3-Acetoxy-*ätio*-cholen-(3,5)-säure-methylester (IIb).

600 mg 3-Keto-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (Ib), Smp. 130—131°^o in 6 cm³ Acetanhydrid u. 9 cm³ Acetylchlorid gelöst und unter Stickstoff 4 Std. im Ölbad auf 100—110°, zuletzt noch kurz auf 140° erhitzt^g). Im Vakuum eingedampft und durch zweimaliges Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet. Aus Chloroform-Äther 605 mg Nadeln

vom Smp. 142—145°, klare Schmelze erst bei 152°. $[\alpha]_D^{18} = -78,7^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,069$ in Chloroform).

20,686 mg Subst. zu 0,9995 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -1,63^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,741 mg Subst. gaben 10,163 mg CO₂ und 2,879 mg H₂O

C₂₃H₃₂O₄ (372,48) Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. ,, 74,14 ,, 8,61%

3-Keto-6-brom-*ätio*-cholen-(4)-säure-methylester (IIIb).

580 mg Enolacetat (IIb), Smp. 142—145°, in 30 cm³ Aceton gelöst und mit der Lösung von 440 mg N-Bromacetamid und 440 mg Natriumacetat-trihydrat in 5 cm³ Wasser versetzt, worauf ein Teil der Substanz wieder ausfiel. Nach ½ Std. klare Lösung, nach 5 Std. mit Wasser verdünnt, Aceton im Vakuum entfernt, ausgeäthert, Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 705 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther Nadeln vom Smp. 139—140°. Zur Analyse 4 Std. im Hochvakuum bei 25° getrocknet.

3,206 mg Subst. gaben 7,149 mg CO₂ und 2,062 mg H₂O

1,257 mg Subst. gaben 0,579 mg AgBr

C₂₁H₂₉O₃Br (409,34) Ber. C 61,61 H 7,16 Br 19,52%
Gef. ,, 60,85 ,, 7,20 ,, 19,60%

3,6-Diketo-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (VIIIb).

705 mg Bromketon (IIIb) (Rohprodukt) in 40 cm³ Methanol gelöst, mit 0,35 cm³ konz. HCl versetzt und 3 Std. auf dem Wasserbad gekocht. Wasser zugegeben u. noch 10 Min. gekocht. Methanol im Vakuum entfernt, ausgeäthert, Lösungen neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Aus Chloroform-Äther 395 mg Krystalle vom Smp. 225—245°. Mutterlauge (180 mg) nochmals mit 10 cm³ Methanol u. 0,1 cm³ konz. HCl 3 Std. gekocht. 165 mg Rohprodukt, das chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Benzol und Benzol-Äther 9:1 eluierten Fraktionen gaben 75 mg Krystalle vom Smp. 230—245°. Diese und die obigen Krystalle, zusammen 470 mg im Hochvakuum bei 190—210° sublimiert u. aus Chloroform-Äther umkrystallisiert. Nadeln vom Smp. 251—253° (385 mg). $[\alpha]_D^{14} = +25,7^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,551$ in Chloroform).

15,729 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,40^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,773 mg Subst. gaben 9,951 mg CO₂ und 2,922 mg H₂O

C₂₁H₃₀O₄ (346,43) Ber. C 72,80 H 8,73%
Gef. ,, 71,98 ,, 8,67%

3 β ,6 β -Diacetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XV) und

6-Acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester aus (VIIIb).

2,21 g 3,6-Diketo-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (VIIIb), Smp. 251—253°, mit 400 mg Platinoxid in 40 cm³ Eisessig hydriert. Nach ½ Std. waren 360 cm³ H₂ aufgenommen, nach weiteren 3 Std. nur wenig mehr. Filtriert, im Vakuum zur Trockne gedampft, in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 2,23 g Rohprodukt, das mit 6 cm³ Pyridin u. 6 cm³ Acetanhydrid acetyliert wurde (2 Std. Wasserbad). Die übliche Aufarbeitung ergab 1,38 g Krystalle (aus Äther-Petroläther) vom Smp. 120—121°. Sie stellten das gesuchte Diacetat (XV) dar. Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum geschmolzen.

3,700 mg Subst. gaben 9,343 mg CO₂ und 2,934 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81%
Gef. ,, 68,91 ,, 8,87%

Die Mutterlauge (1,4 g) wurde über Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 145—147°.

3,808 mg Subst. gaben 10,227 mg CO₂ und 3,284 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,63%
Gef. ,, 73,29 ,, 9,65%

Die Mischprobe dieses Esters mit 3 β -Acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (Smp. 142—144⁰)^c) gab eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Da der 3 α -Acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester bei 201⁰ schmilzt¹⁾, muss es sich um einen 6-Acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester handeln, was auch aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

Die weiteren mit Benzol-Petroläther eluierten Fraktionen gaben noch 815 mg Diacetat (XV) vom Smp. 120—121⁰ (siehe oben). Mit Benzol und Benzol-Äther wurden Fraktionen erhalten, die aus Chloroform-Äther Prismen vom Smp. 212—215⁰ gaben. $[\alpha]_D^{21} = -0,4^0 \pm 1^0$ ($c = 0,864$ in Chloroform).

8,766 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,035^0 \pm 0,01^0$

3,704 mg Subst. gaben 9,549 mg CO₂ und 2,899 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,70 H 8,79%

Gef. „ 70,35 „ 8,76%

Wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht, handelt es sich um den 3 β -Acetoxy-6-keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XIX).

3 β -Oxy-6 β -acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVI).

610 mg 3 β ,6 β -Diacetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XV), Smp. 120—121⁰, in 20 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 500 mg Kaliumcarbonat in 6 cm³ Wasser versetzt u. über Nacht stehen gelassen. Mit Wasser versetzt, Methanol im Vakuum entfernt, ausgeäthert, Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Aus Äther-Petroläther 545 mg dicke Körner vom Smp. 160—162⁰. $[\alpha]_D^{19} = +2,3^0 \pm 1^0$ ($c = 1,268$ in Chloroform).

12,241 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,03^0 \pm 0,01^0$

3,670 mg Subst. gaben 9,439 mg CO₂ und 3,045 mg H₂O (Schweinechen)

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%

Gef. „ 70,19 „ 9,28%

3-Keto-6 β -acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVII).

100 mg 6-Monoacetat (XVI), Smp. 160—162⁰, in 2 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,2 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung versetzt und 5 Std. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab ein Öl, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

3-Keto-6 β -oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVIII).

20 mg Ester (XVII) mit 2 cm³ 10-proz. methylalkoholischer Kalilauge 2 Std. gekocht. Mit Wasser verdünnt, Methanol im Vakuum entfernt, ausgeäthert, Lösung gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Mit Diazomethan methyliert. Aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 196—198⁰. Derselbe 3-Keto-6 β -oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVIII) wurde durch zweistündiges Kochen von 63 mg (XVII) mit 5 cm³ Methanol und 0,75 cm³ konz. HCl erhalten. Eine Abspaltung von Essigsäure trat nicht ein.

6 β -Oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester.

85 mg 6 β -Acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester, Smp. 145—147⁰, mit 150 mg KOH in 3 cm³ Methanol 2 Std. gekocht. Aufarbeitung wie bei (XVIII). Rohprodukt mit Diazomethan methyliert. Aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 135—138⁰.

6-Keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester.

55 mg 6 β -Oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester, Smp. 135—138⁰, in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,8 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung versetzt u. 4 Std. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 37 mg Kry-

¹⁾ O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, K. Heyns, B. 68, 1814 (1935).

stalle, die sich bei 158—160° in feine Nadeln, dann in grosse, durchsichtige Körner umwandelten. Letztere schmolzen bei 167—169°.

3,737 mg Subst. gaben 10,307 mg CO₂ und 3,193 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₃ (332,46) Ber. C 75,86 H 9,70%
Gef. ,, 75,27 ,, 9,57%

Mit 3-Keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (Smp. 176—179°)^c gab dieser Ester bei der Mischprobe eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

3β,6β-Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (VIIb).

1,38 g Diacetoxy-ester (XV), Smp. 120—121°, in 30 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 1,5 g KOH in wenig Wasser versetzt u. 2½ Std. gekocht. Mit Wasser verdünnt, Methanol im Vakuum entfernt, mit HCl angesäuert, Krystalle abgesaugt u. mit Wasser gewaschen. Aus dem Filtrat durch Ausschütteln mit Chloroform-Äther noch etwas Säure. Beide Portionen im Vakuum bei 70° getrocknet und mit Diazomethan methyliert. Aus Chloroform-Äther 1,05 g Körner vom Smp. 227—231°. $[\alpha]_D^{12} = +31,4^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,842 in Chloroform).

18,681 mg Subst. zu 1,0141 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{12} = +0,58^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,822 mg Subst. gaben 10,081 mg CO₂ und 3,374 mg H₂O (Schweinchen)

C₂₁H₃₄O₄ (350,47) Ber. C 71,96 H 9,78%
Gef. ,, 71,98 ,, 9,88%

3β-Acetoxy-6β-oxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (IVb).

600 mg Dioxy-ester (VIIb), Smp. 227—231°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 8 cm³ abs. Benzol gelöst, zum Sieden erhitzt und im Verlauf von einer Std. tropfenweise mit der Lösung von 0,3 cm³ Acetanhydrid in 2 cm³ Benzol versetzt. Dann noch 4 Std. gekocht. Im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Chloroform-Äther 130 mg Ausgangsmaterial. Mutterlauge über 15 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther 1:4 bis 1:1 eluierten Fraktionen gaben 125 mg Diacetoxy-ester (XV) vom Smp. 120—121°. Mit Benzol und Benzol-Äther 9:1 wurden 195 mg 3-Monoacetat (IVb) in Form von Körnern erhalten, die zuerst bei 144—146° schmolzen, wiedererstarrten und schliesslich einen Smp. von 161—163° zeigten. Nach 3 Tagen wurde nur noch der höhere Smp. beobachtet. $[\alpha]_D^{21} = +9,6^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,554° in Chloroform).

15,760 mg Subst. zu 1,0141 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +0,15^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum geschmolzen (Schweinchen).

3,646 mg Subst. gaben 9,378 mg CO₂ und 3,032 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25%
Gef. ,, 70,19 ,, 9,31%

Mit Benzol-Äther 1:1 wurden 130 mg 3β-Oxy-6β-acetoxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XVI) vom Smp. 160—162° und mit Äther noch etwas Ausgangsmaterial (VIIb) eluiert.

In einem zweiten Versuch 100 mg Dioxy-ester (VIIb) mit 0,3 cm³ Pyridin und 0,1 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 130 mg Rohprodukt, aus Äther-Petroläther 51 mg 3-Monoacetat (IVb), Smp. 161—163°. Aus der Mutterlauge durch Chromatographie noch weitere 5 mg (IVb). Durch analoge Acetylierung 2 Std. bei 50—60° wurden nur 44 mg Monoacetat (IVb) erhalten.

3β-Acetoxy-6-keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XIX).

15 mg Monoacetat (IVb), Smp. 161—163°, in 0,2 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,18 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung versetzt u. 4 Std. stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 9 mg Prismen (aus Chloroform-Petroläther) vom Smp. 212—215°.

3 β -Oxy-6-keto-*ätio*-allo-cholansäure-methylester (XX).

30 mg Ester (XIX), Smp. 212—215°, in 2 cm³ Methanol gelöst, mit 25 mg Kaliumcarbonat in wenig Wasser versetzt u. über Nacht stehen gelassen. Mit Wasser verdünnt, im Vakuum eingengt, ausgeäthert, gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Rückstand chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen aus Chloroform-Äther umkrystallisiert gaben 18 mg Körner vom Smp. 234—236°.

3,594 mg Subst. gaben 9,525 mg CO₂ und 3,000 mg H₂O (Schweinchen)

C₂₁H₃₂O₄ (348,45) Ber. C 72,38 H 9,25%

Gef. ,, 72,32 ,, 9,34%

Oxydation. 6 mg Ester (XX) mit 0,13 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung u. 0,2 cm³ Eisessig oxydiert. Die übliche Aufarbeitung gab Krystalle vom Smp. 242—246°, die identisch waren mit dem Diketo-ester (VIIIb) (Mischprobe).

3 β -Acetoxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (Xb) aus (IVb).

110 mg 3-Monoacetat (IVb), Smp. 161—163°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt u. über Nacht stehen gelassen, dann noch 2 Std. auf 50—60° erwärmt. Mit Äther u. Wasser aufgenommen, durchgeschüttelt, Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 140 mg Rohprodukt, die über Al₂O₃ chromatographiert wurden. Mit Benzol-Petroläther-Gemischen wurden 19 mg Ester (Xa) vom Smp. 152—155° eluiert. Die mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen gaben aus Äther 58 mg Krystalle vom Smp. 214—215°.

7,203 mg Subst. gaben 20,493 mg Ammoniumphosphormolybdat

C₄₆H₇₁O₁₂P (847,07) Ber. P 3,66 Gef. P 4,13%

Die Verbindung enthält also auf 2 Mol. Sterin 1 Mol. Phosphorsäure. 20 mg dieses Esters wurden im Hochvakuum bei 190—200° sublimiert u. das Sublimat aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Krystalle vom Smp. 153—155°, nach Mischprobe identisch mit 3 β -Acetoxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (Xb)^e. Im Kolbenrückstand konnte Phosphorsäure nachgewiesen werden.

3,6 β -Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester-monotosylat-3 (Vb).

200 mg Dioxy-ester (VIIb), Smp. 227—231°, durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 500 mg Tosylchlorid in 4 cm³ Pyridin versetzt u. über Nacht stehen gelassen, dann noch 3 Std. auf 50—60° erhitzt. Eis zugegeben u. noch 1 Std. stehen gelassen, ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. Der Rückstand gab aus Äther-Petroläther 177 mg lange Nadeln vom Smp. 163—164°.

3,675 mg Subst. gaben 8,954 mg CO₂ und 2,640 mg H₂O

7,170 mg Subst. verbr. 2,902 cm³ 0,01-n. KOH (*Pregl*)

C₂₈H₄₀O₆S (504,66) Ber. C 66,63 H 7,99 S 6,35%

Gef. ,, 66,49 ,, 8,04 ,, 6,49%

Wasserabspaltung. 37 mg 3-Monotosylat (Vb), Smp. 163—164°, mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,2 cm³ POCl₃ versetzt und über Nacht stehen gelassen. Mit Äther u. Wasser aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet u. abgedampft. 18 mg Rohprodukt, das nicht krystallisierte (Phosphorsäure-ester?) und nicht weiter untersucht wurde.

3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester-tosylat (XIb).

200 mg 3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (XIIIb), Smp. 187—189°, mit 500 mg Tosylchlorid in 4 cm³ Pyridin über Nacht stehen gelassen, dann noch 3 Std. auf 50—60° erhitzt. Aufarbeitung wie bei (Vb) gab 205 mg Krystalle vom Smp. 156°.

3,6 β -Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester-dimesylat (XIVb).

100 mg Dioxy-ester (VIIb), Smp. 227—231°, durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 1,5 cm³ Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,1 cm³ Mesylchlorid versetzt u. über Nacht

bei 0° stehen gelassen. Eis zugegeben und nochmals 1 Std. stehen gelassen. Ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Rohprodukt 148 mg. Aus Aceton-Methanol bei 0° innerhalb 3 Tagen eine Spur von Krystallen, Smp. 110—120°.

3 β -Acetoxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (Xb) aus (XIVb).

148 mg Dimesylat (XIVb) (Rohprodukt) mit 150 mg Silberacetat in 5 cm³ Eisessig 1 Std. gekocht. Im Vakuum eingedampft, in Äther aufgenommen, filtriert, neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. Rückstand im Hochvakuum bei 180° sublimiert. 96 mg Sublimat, das über Al₂O₃ chromatographisch gereinigt wurde. Die mit Benzol-Petroläther-Gemischen eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther oder Methanol 47 mg Krystalle vom Smp. 152—155°, die nach Mischprobe identisch waren mit Ester (Xb). Mutterlauge 26 mg.

3 β ,6 β -Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester-mono-bernsteinsäure-methylester-(3) (VIb).

160 mg Dioxy-ester (VIIb), Smp. 227—231°, mit 270 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 2,5 cm³ Pyridin 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 17 mg Neutralprodukt (Ausgangsmaterial). Alkalische Waschwässer mit HCl angesäuert, ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 236 mg Säure, die mit Diazomethan methyliert wurden. Rohprodukt aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. 180 mg Blättchen vom Smp. 202—205°.

3,709 mg Subst. gaben 9,155 mg CO₂ und 2,885 mg H₂O

C₂₆H₄₀O₇ (464,58) Ber. C 67,21 H 8,68%

Gef. ,, 67,36 ,, 8,70%

3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester-bernsteinsäure-methylester (XIIb) aus (VIb).

80 mg Ester (VIb), Smp. 202—205°, durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,4 cm³ POCl₃ versetzt u. über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen, dann noch 2 Std. auf 60—70° erhitzt. Mit Wasser und Äther aufgenommen, durchgeschüttelt, Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 88 mg Rohprodukt als Öl, das im Hochvakuum bei 200—210° sublimiert wurde. Sublimat aus Methanol umkrystallisiert. 63 mg Nadeln vom Smp. 104—105°. Mit dem unten beschriebenen Ester (XIIb) keine Schmelzpunktserniedrigung.

3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester-bernsteinsäure-methylester (XIIb) aus (XIIIb).

200 mg 3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester (XIIIb)^c, Smp. 187—189°, wie bei (VIb) mit 300 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 2 cm³ Pyridin umgesetzt. Die Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther oder Methanol gab 245 mg Nadeln vom Smp. 104—105°. Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum geschmolzen (Schweinchen).

3,770 mg Subst. gaben 9,652 mg CO₂ und 2,897 mg H₂O

C₂₆H₃₈O₆ (446,56) Ber. C 69,93 H 8,58%

Gef. ,, 69,87 ,, 8,60%

3 β ,6 β -Dioxy-*ätio*-allo-cholansäure-methylester-bernsteinsäure-methylester-(3)-mesylat-(6) (IXb).

72 mg Ester (VIb), Smp. 202—205°, durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 1 cm³ Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,08 cm³ Mesylchlorid versetzt u. über Nacht bei 0° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (XIVb) gab 86 mg Rohprodukt vom Smp. 140—142°.

3 β -Oxy-*ätio*-cholen-(5)-säure-methylester-bernsteinsäure-methylester (XIIb) aus (IXb).

86 mg Ester (IXb) (Rohprodukt) im Bombenrohr mit 1 cm³ Pyridin im Vakuum eingeschmolzen u. 20 Std. auf 134° (siedendes Xylol) erhitzt. In Äther gelöst, Lösung neutral gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 54 mg Neutralprodukt u. 6 mg Säuren, die mit Diazomethan methyliert wurden. Beide Portionen zusammen aus Methanol umkristallisiert. 43 mg (XIIb) vom Smp. 103—105°; Mischprobe ebenso.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

87. Eine Methode zur Überführung von Carbonsäuren in primäre Alkohole

von O. Jeger, J. Norymberski, S. Szpilfogel und V. Prelog.

(29. III. 46.)

Für die direkte Überführung von Carbonsäuren in primäre Alkohole wird meistens die Reduktion von Estern mit Natrium und Alkohol oder die Hochdruckhydrierung von Estern verwendet. Da die beiden Reaktionen unter energischen Bedingungen verlaufen, ist man oft genötigt, bei alkali- oder temperaturempfindlichen Verbindungen oder bei solchen, welche sonstige leicht reduzierbare Gruppen enthalten, das Carboxyl auf Umwegen zu reduzieren.

Wir konnten vor kurzem am Beispiel der Acetyl-oleanolsäure zeigen, dass man von einer Carbonsäure aus zum entsprechenden Alkohol unter milden Bedingungen gelangen kann, wenn man den Thioisäure-ester mit wasserstoffbeladenem *Raney*-Nickel behandelt¹⁾. Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist, zu zeigen, dass diese Methode sehr allgemein anwendbar ist.

Die reduktive Entschwefelung ist in der letzten Zeit erfolgreich zur Lösung verschiedener Aufgaben verwendet worden²⁾³⁾, doch haben nur *Bougault* u. Mitarb.²⁾ eine Thioisäure, die Monothio-essigsäure, mit *Raney*-Nickel umgesetzt. Sie erhielten im wässrigen Medium als einziges Reaktionsprodukt die Essigsäure, während sich nach ihrer

¹⁾ *V. Prelog, J. Norymberski* und *O. Jeger*, *Helv.* **29**, 360 (1946).

²⁾ *J. Bougault, E. Cattelain* und *P. Chabrier*, *C. r.* **208**, 657 (1939); *Bl.* [5], **5**, 1699 (1938), **6**, 34 (1939), **7**, 781 (1940).

³⁾ *R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris* und *K. Folkers*, *Am. Soc.* **65**, 1013 (1943); *du Vigneaud* und Mitarb., *J. Biol. Chem.* **146**, 475 (1942); *N. K. Richtmeyer, C. J. Carr* und *C. S. Hudson*, *Am. Soc.* **65**, 1477 (1943); *E. Schwenk* und Mitarb., *J. Org. Chem.* **9**, 1 (1944); *M. L. Wolfrom* und *J. V. Karabinos*, *Am. Soc.* **66**, 909 (1944); *H. Hauptmann*, *Brit. Chem. Abstr.* **1945**, II, 245, *R. O. Roblin jr.* und Mitarb., *Am. Soc.* **67**, 290 (1945); *R. Jeanloz, D. A. Prins* und *T. Reichstein*, *Exper.* **1**, 336 (1945), *Helv.* **29**, 371 (1946).