

lation im Vakuum gereinigt. Bei 0,02 mm und 175—180° ging ein farbloses Öl über, welches bald erstarrte und dann bei 57—60° schmolz.

Das Dihydrochlorid der Base schmolz nach Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther bei 227° (im Vakuum).

3,860 mg Subst. gaben 9,094 mg CO₂ und 3,945 mg H₂O

C ₂₂ H ₄₆ N ₂ Cl ₂	Ber. C 64,52	H 11,32%
	Gef. „ 64,29	„ 11,44%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

146. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

(39. Mitteilung¹⁾).

3β-Oxy-17-*iso*-ätio-allo-cholansäure und 3β-Oxy-17-*iso*- ätio-cholansäure

von *M. Sorkin* und *T. Reichstein*.

(27. VI. 46.)

Vor kurzem wurde berichtet²⁾, dass bei der Reduktion von 3-Keto-ätio-allo-cholansäure-methylester mit Hydrazinhydrat u. Natriumäthylat neben der normalen Ätio-allo-cholansäure auch etwas 17-*iso*-Säure entsteht. Die Frage, ob die Isomerisierung in 17-Stellung lediglich durch das Alkoholat bewirkt wird oder über ein intermediäres Hydrazid erfolgt, wurde dort offen gelassen. Wie im folgenden gezeigt wird, ist für die Isomerisierung von Ätio-cholansäuren die Anwesenheit des Hydrazins nicht notwendig. Es genügt z. B., den Ester (III) kurze Zeit mit Natriummethylat oder Natriumäthylat zu erwärmen, um partielle Umlagerung zum Ester (VI) zu bewirken. Die Reaktion verläuft prinzipiell gleich wie bei den Estern der Bishor-cholansäuren^{3) 4)}, nur ist bei letzteren die Bildung der 20-*iso*-Bishor-säuren sehr stark begünstigt, während bei den Ätiosäuren das Gleichgewicht offenbar weitgehend auf der Seite der natürlichen („normalen“) Form liegt. Nach der genannten Methode haben wir die zwei 17-*iso*-Säuren (V) und (XII) bereitet, von denen wir annehmen, dass sie als Vergleichssubstanzen nützlich sein können, besonders für die Abklärung der umstrittenen Konfiguration der *allo*-Formen, die aus vielen herzwirksamen Glykosiden bei der Einwirkung gewisser Fer-mente entstehen.

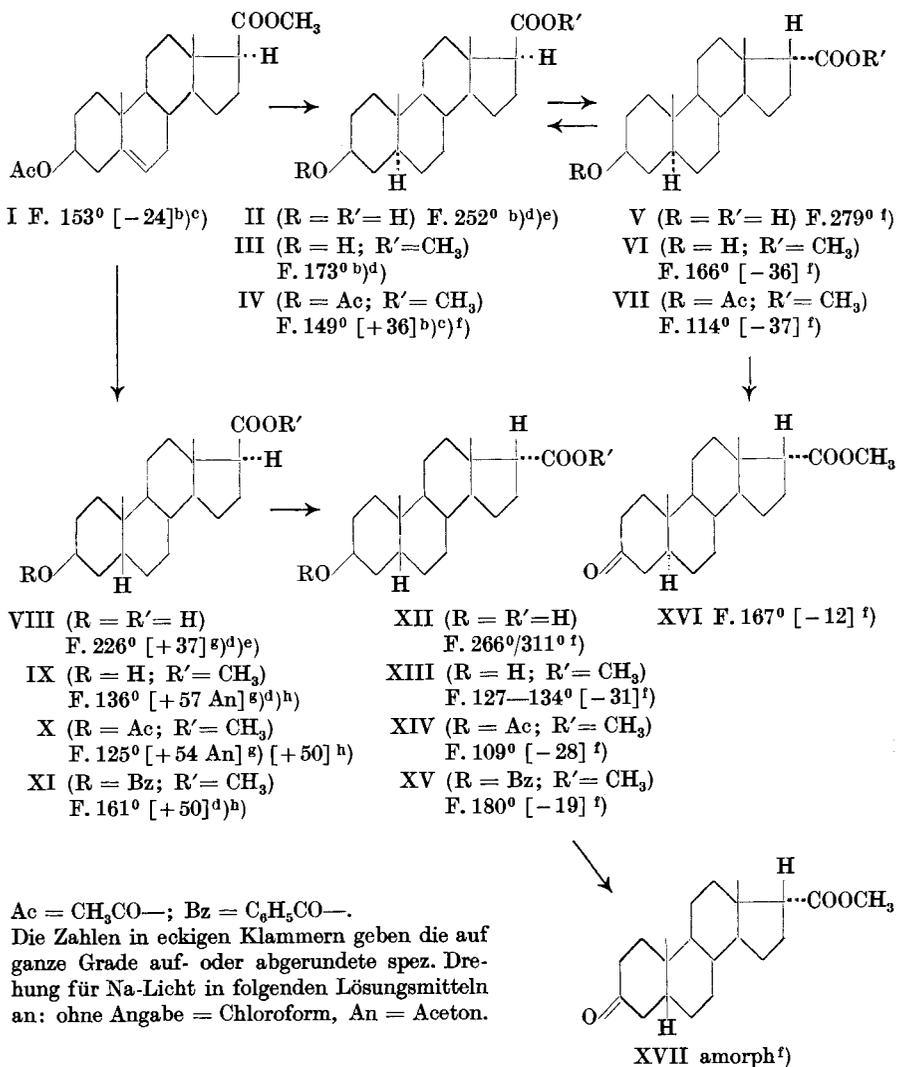
¹⁾ 38. Mitt. vgl. *H. Reich, A. Lardon, Helv. 29, 671 (1946)*.

²⁾ *J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 27, 1851 (1944)*.

³⁾ *H. Wieland, O. Schlichting, R. Jacobi, Z. physiol. Ch. 161, 80 (1926)*.

⁴⁾ *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 28, 875 (1945)*.

Entsprechend neueren Befunden und im Gegensatz zu einem früheren Vorschlag^{a)} wird die Carboxylgruppe der „normalen“ Säuren als β -ständig, diejenige der 17-*iso*-Säuren als α -ständig formuliert. Die Begründung folgt in der anschliessenden Mitteilung.



a) *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 27, 1631 (1944).*

b) *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1040 (1937).*

c) *L. Ruzicka, E. Hardegger, C. Kauter, Helv. 27, 1164 (1944).*

d) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, G. Balla, Helv. 25, 65 (1942).*

e) *L. Ruzicka, V. Prelog, P. Wieland, Helv. 26, 2050 (1943).*

f) Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

g) *T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 658 (1940).*

h) *F. Hunziker, T. Reichstein, Helv. 28, 1472 (1945).*

Zur Bereitung der als Ausgangsmaterial benötigten Ätiosäuren (II) und (VIII) haben wir den Ester (I)^b mit PtO₂ in Eisessig hydriert. Wie bereits früher^b) beschrieben, entsteht dabei als Hauptprodukt (IV). Analog wie bei der Hydrierung des Androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17)-acetats¹) entsteht aber auch hier in merklicher Menge der Ester (X). Aus dem Gemisch kann zunächst die Hauptmenge (IV) durch direkte Krystallisation abgetrennt werden. Die verbleibenden an (X) angereicherten Mutterlaugen wurden zur Erleichterung der Trennung mit K₂CO₃ in wässrigem Methanol gekocht, wobei die Acetylgruppe in (IV) verseift wird, während (X) zum grössten Teil unverändert bleibt. Das so erhaltene Gemisch von (III) und (X) lässt sich relativ gut trennen. Die reinen Acetate (IV) und (X) wurden in bekannter Weise in die freien Oxyester (III) und (IX) übergeführt. Kurzes Kochen des Esters (III) mit Natriummethylat oder Natriumäthylat und anschliessende Verseifung gab ein Gemisch von viel (II) und wenig (V). Die Trennung gelingt durch fraktionierte Krystallisation, zweckmässig kombiniert mit der Abscheidung der in wässriger NaOH schwer löslichen Natriumsalze. Da (V) höher schmilzt als (II) und die Mischung von (II) und (V) eine starke Schmelzpunktsniedrigung gibt, ist die Reinigung von (V) leicht möglich²). Zur Charakterisierung dienten der Methylester (VI) und sein Acetat (VII). Durch Dehydrierung von (VI) liess sich der Ketoester (XVI) krystallisiert gewinnen.

Ganz analog wurde aus (IX) ein Gemisch von viel (VIII) und wenig (XII) erhalten. Auch hier gelang eine weitgehende Trennung bereits durch fraktionierte Krystallisation. Aber obgleich die gesuchte 17-*iso*-Säure (XII) ebenfalls höher schmolz als die normale Form (VIII), war die vollständige Reinigung von (XII) auf diesem Wege zu verlustreich. Am besten bewährte sich die Überführung der angereicherten *iso*-Säure (XII) in das Methylester-benzoat (XV), das ebenfalls höher schmolz als das bekannte Benzoat (XI). Aus (XV) konnten dann der reine Methylester (XIII) und sein Acetat (XIV) erhalten werden. Dehydrierung von (XIII) gab den Ketoester (XVII), der aber bisher nicht krystallisierte. Auch sein Semicarbazon wurde nur amorph erhalten, dagegen krystallisierte das Benzhydrazon. Zu Vergleichszwecken wurden auch die Semicarbazone und Benzhydrazone des 3-Keto-ätio-cholansäure-methylesters und 3-Keto-ätio-allo-cholansäure-methylesters bereitet.

Wie schon in früheren Fällen³)⁴) gezeigt wurde, besitzen die 17-*iso*-Säuren eine gegenüber den natürlichen Formen sehr stark nach

¹) T. Reichstein, A. Lardon, Helv. **24**, 955 (1941).

²) Relativ einfach ist auch die Trennung der Methylester (III) und (VI) mit Digitonin (siehe unten).

³) C. W. Shoppee, Helv. **23**, 925 (1940).

⁴) J. von Euw, T. Reichstein, Helv. **27**, 1851 (1944).

links verschobene spezifische Drehung. Ferner wird die Fällbarkeit der Oxyester mit Digitonin durch den räumlichen Bau in 17-Stellung sehr stark beeinflusst. (III) und (IX) geben mit Digitonin in 50-proz. Methanol auch in der Hitze sehr schwer lösliche Fällungen, während (VI) und (XIII) unter denselben Bedingungen leicht lösliche Digitonide liefern. Ähnliche Beobachtungen wurden schon früher gemacht. So gibt 17-*iso*-Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)¹⁾ mit Digitonin keine Fällung im Gegensatz zur „normalen“ Form. Das ganz ähnlich gebaute 17-*iso*-allo-Pregnanol-(3 β)-on-(20)²⁾ soll allerdings mit Digitonin fällbar sein³⁾. Auch bei den in 17-Stellung isomeren Äthynyl-androsten- und Äthynyl-androstan-diolen-(3 β ,17) geben nur die sogenannten 17 β -Oxy-Derivate⁴⁾⁵⁾ schwer lösliche Digitonide.

Dass die Isomerisierung der Ätiosäuren in 17-Stellung reversibel ist, wurde nur in der *allo*-Reihe geprüft. Aus dem Methylester (VI) entstand ein Gemisch von (II) und (V). Es wurde zur Trennung ins Gemisch der Methylester (III) und (VI) übergeführt, aus dem sich das Digitonid von (III) leicht abscheiden liess. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich dem in verdünntem Methanol leicht löslichen Digitonid von (VI) der Ester nicht einfach mit Äther entziehen lässt, dass vielmehr auch hier eine Spaltung mit Pyridin-Äther⁶⁾ nötig ist. Es folgt daraus, dass auch (VI) einen Komplex mit Digitonin zu bilden vermag, der sich vom entsprechenden Digitonid von (III) lediglich durch seine grössere Löslichkeit in wässrigem Methanol unterscheidet.

Wir danken der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel, für die Überlassung von 3 β -Oxy-ätiocholen-(5)-säure.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt u. korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Trocknung von Substanzproben immer 2 Std. im Hochvakuum; wenn keine andere Temperatur angegeben, zur Analyse bei 80° , zur Drehung bei 60° . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Zusatz von H_2O , Ausschütteln mit Äther, Waschen mit verd. HCl (bei CrO_3 -Oxydationen verd. H_2SO_4), verd. Na_2CO_3 , H_2O , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.)

3 β -Acetoxy-ätio-*allo*-cholansäure-methylester (IV) und 3 β -Acetoxy-ätio-*allo*-cholansäure-methylester (X) aus (I).

10,67 g 3 β -Acetoxy-ätiocholen-(5)-säure-methylester (I)^{b)}, Smp. 153—154 $^\circ$, mit 150 mg $PtO_2 \cdot H_2O$ in 27 cm³ reinstem Eisessig bei 40 $^\circ$ hydriert. Gasaufnahme nach 1 Std. beendet. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 10,7 g Rohprodukt, Smp. 110—142 $^\circ$.

¹⁾ A. Butenandt, G. Fleischer, B. **70**, 96 (1937).

²⁾ A. Butenandt, L. Mamoli, B. **68**, 1847 (1935).

³⁾ Die genannten Autoren²⁾ gaben allerdings an, dass sogar *allo*-Pregnanol-(3 β)-on-(20)-acetat und *allo*-Pregnan-dion-(3,20) mit Digitonin fällbar sein sollten, wenn auch erst nach 2—4 Std., doch sind das Bedingungen, die zur Differenzierung wenig geeignet sind.

⁴⁾ T. Reichstein, K. Gätzi, Helv. **21**, 1185 (1938).

⁵⁾ T. Reichstein, C. Meystre, Helv. **22**, 728 (1939).

⁶⁾ R. Schönheimer, H. Dam, Z. physiol. Ch. **215**, 59 (1933).

Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther 7,1 g (IV), Smp. 149—151⁰ b). Mutterlaugen (3,6 g) in 120 cm³ Methanol gelöst, mit 1,5 g K₂CO₃ in 15 cm³ H₂O versetzt, kurz auf 60° erwärmt, dann 15 Std. bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther gab 0,91 g Allo-ester (III), Smp. 172—174⁰ b). Die Mutterlauge lieferte aus Methanol bei 0° 0,4 g Ester (X), Smp. 124—126⁰ s). Methanol-Mutterlaugen im Vakuum getrocknet, mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und das Acetat-Gemisch nochmals analog mit K₂CO₃ verseift. Durch Umkrystallisieren noch 0,1 g Allo-ester (III) und 0,67 g Ester (X), Smp. 123—126⁰. Die hierauf noch vorhandenen Mutterlaugen (1,08 g) an 30 g Al₂O₃ chromatographiert. Benzol-Petroläther (1:4) eluierte 0,35 g unreines Allo-acetat (IV), Smp. 130—150⁰. Mit Benzol-Petroläther (3:2 und 7:3) wurden noch 0,38 g Ester (X), Smp. 124—126⁰, erhalten und mit Benzol-Äther (1:1) 0,28 g Oxyester-Gemisch, Smp. 150—175⁰. Die vereinigten 1,45 g Ester (X) gaben aus Methanol 1,30 g farblose Säulen vom Smp. 125—126⁰.

3β-Oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (III)^b aus (IV).

6,9 g 3β-Acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (IV), Smp. 149—151⁰, in 70 cm³ Methanol mit 5 g K₂CO₃ in 15 cm³ H₂O 1½ Std. unter Rückfluss gekocht, dann mit 15 cm³ H₂O versetzt. Nach Abkühlen Krystalle abgenutscht, mit 70-proz. Methanol u. H₂O gewaschen u. getrocknet. 5,4 g vom Smp. 171—175⁰. Aus der Mutterlauge nach üblicher Aufarbeitung noch 0,75 g derselben Reinheit. Aus Chloroform-Äther Nadeln, Smp. 173—175⁰.

3β-Oxy-17-iso-ätio-allo-cholansäure (V).

1,75 g 3β-Oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (III), Smp. 173—175⁰, durch Abdampfen mit Toluol im Vakuum getrocknet, unter H₂O-Ausschluss mit der Lösung von 8 g Natrium in 60 cm³ abs. Methanol 10 Min. unter Rückfluss gekocht, dann 20 cm³ Wasser zugegeben u. weitere 10 Min. gekocht. In der Hitze 200 cm³ Wasser zugetropft, 3 Min. weiter auf 70° erwärmt, abgekühlt und kryst. Natriumsalz auf Glasfilternutsche scharf abgesaugt. Filtrat gab nach Ansäuern mit HCl, Ausschütteln mit Äther, Waschen der Ätherlösung mit H₂O, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen 95 mg kryst. Rückstand. Aus Methanol 51 mg rohe iso-Säure (V), Smp. 272—277⁰. Festes Natriumsalz mit verd. HCl gut verrieben, freie Säure abgenutscht, mit H₂O gewaschen, in Benzol-Methanol gelöst u. von wenig Flocken abfiltriert. Durch Einengen der Lösung 1,0 g Säure (II), Smp. 252—254⁰. Mutterlauge eingedampft, Rückstand (1,0 g) in 5 cm³ Methanol und 5 cm³ 2-n. wässriger NaOH bei 80° gelöst. Nach Erkalten das in Nadeln abgechiedene Natriumsalz abgenutscht und nochmals aus 5 cm³ Methanol + 20 cm³ H₂O umkrystallisiert. Diese Krystalle in verd. Methanol gelöst, mit HCl angesäuert, Methanol im Vakuum entfernt. Die ausgefällte freie Säure (210 mg) gab aus Benzol-Methanol 180 mg Säure (II) in 6-eckigen Blättchen, Smp. 251—253⁰. Vereinigte Filtrate der Natriumsalze gaben mit 5 cm³ 2-n. NaOH nochmals kryst. Natriumsalz, daraus 80 mg freie Säure und nach Umkrystallisieren aus Methanol noch 50 mg (II), Smp. 251—253⁰. Die jetzt noch verbliebenen Natriumsalz-Mutterlaugen lieferten nach Ansäuern mit HCl und Einengen im Vakuum 75 mg freie Säuren und aus Benzol-Methanol 70 mg rohe iso-Säure (V), Smp. 272—277⁰. Ausbeute 1,23 g (II) u. 0,12 g rohe (V). Ein Versuch mit Natriumäthylat gab ein fast gleiches Resultat; längeres Kochen erhöhte die Ausbeute nicht. Eine Probe der iso-Säure (V), nochmals aus Methanol umkrystallisiert, gab rhombisch begrenzte Blättchen, Smp. 279—280⁰. Die Mischung mit (II) schmolz bei 230—250⁰.

3β-Oxy-17-iso-ätio-allo-cholansäure-methylester (VI).

100 mg 3β-Oxy-17-iso-ätio-allo-cholansäure (V), Smp. 278—280⁰, in Methanol gelöst u. bei 0° mit überschüssigem Diazomethan in Äther versetzt. Nach 10 Min. übliche Aufarbeitung. Aus Äther-Petroläther 95 mg lange Nadeln, Smp. 166—167⁰, $[\alpha]_D^{15} = -36,3^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1,571 in CHCl₃).

15,936 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,57^\circ \pm 0,02^\circ$

3,752 mg Subst. gaben 10,307 mg CO₂ und 3,405 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₃ (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25%
Gef. „ 74,95 „ 10,15%

Die Mischprobe mit (III) (Smp. 173—175°) schmolz bei 140—175°. Der Ester (VI) gibt in wenig Methanol heiss gelöst mit 2-proz. Digitoninlösung in 50-proz. Methanol bei 18° eine geringe Fällung, die sich beim Erwärmen leicht löst. Der Ester (III) gibt unter diesen Bedingungen eine starke, auch in der Hitze unlösliche Fällung.

3 β -Acetoxy-17-*iso*-ätio-allo-cholansäure-methylester (VII).

41 mg 3 β -Oxy-17-*iso*-ätio-allo-cholansäure-methylester (VI), Smp. 166—167°, mit 0,2 cm³ abs. Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 1½ Std. auf 65° erwärmt. Übliche Aufarbeitung. Aus Methanol-Wasser 40 mg Prismen, Smp. 114—115°, $[\alpha]_D^{13} = -36,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,088$ in CHCl₃).

10,873 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = -0,40^\circ \pm 0,02^\circ$

3,608 mg Subst. gaben 9,877 mg CO₂ und 3,096 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64%
Gef. „ 73,20 „ 9,60%

Spez. Drehung von 3 β -Acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (IV).

$[\alpha]_D^{15} = +36,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,090$ in CHCl₃).

20,887 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,77^\circ \pm 0,02^\circ$

3-Keto-17-*iso*-ätio-allo-cholansäure-methylester (XVI).

56 mg 3 β -Oxy-17-*iso*-ätio-allo-cholansäure-methylester (VI), Smp. 166—167°, mit 1 cm³ 2,5-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung 1 Std. bei 12° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung. Aus Äther-Petroläther 50 mg rechtwinklig begrenzte Nadeln, Smp. 167—168°, $[\alpha]_D^{15} = -12,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,077$ in CHCl₃).

10,926 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,13^\circ \pm 0,02^\circ$

3,774 mg Subst. gaben 10,481 mg CO₂ und 3,319 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₃ (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70%
Gef. „ 75,79 „ 9,84%

Die Mischprobe mit (VI) (Smp. 166—167°) schmolz bei 142—162°.

3 β -Oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure (XII).

2,54 g 3 β -Acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (X), Smp. 125—126°, mit 3 g KOH in 6 cm³ Wasser und 50 cm³ Methanol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. In üblicher Weise isolierte rohe Säure (VIII) mit Diazomethan methyliert und roher Ester (IX) durch Abdampfen mit Toluol im Vakuum getrocknet; erhalten 2,25 g, Smp. 130—140°. Dieses Material mit der Lösung von 15 g Natrium in 120 cm³ abs. Methanol unter H₂O-Ausschluss 10 Min. gekocht, nach Zutropfen von 20 cm³ H₂O nochmals 10 Min. gekocht. Dann 200 cm³ Wasser zugegeben, Methanol im Vakuum entfernt, Rückstand mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt u. mit viel Äther ausgeschüttelt. Mit wenig H₂O gewaschen u. über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung eingeeengt. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äther, dann aus Methanol 1,7 g normale Säure (VIII), Smp. 225—229°. Die Mutterlaugen (0,355 g) in 5 cm³ Methanol und 25 cm³ 2-n. wässriger NaOH heiss gelöst, abgekühlt und ausgefallenes Natriumsalz scharf abgenutscht (Glasfilter). Das Filtrat lieferte bei der Aufarbeitung 0,12 g freie Säure, aus Äther 75 mg rohe 17-*iso*-Säure (XII), Smp. 250—267°. Das Natriumsalz gab nach Zerlegung 0,23 g freie Säuren. Aus Methanol zunächst 90 mg normale Säure (VIII), Smp. 221—225°. Die weiteren Methanol-Kristallite lieferten nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther u. Methanol noch 121 mg

rohe 17-*iso*-Säure (XII), Smp. 250—267°, total somit 196 mg (= 9,6%). Eine Probe mehrmals aus Äther u. Methanol umkristallisiert bildete Nadeln vom Smp. 266—268°, wobei ein nadeliges Sublimat entstand, das bei 311—313° schmolz.

3 β -Benzoxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XV).

196 mg rohe 3 β -Oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure (XII), Smp. 250—267°, in wenig Methanol bei 0° mit überschüssigem Diazomethan in Äther 10 Min. stehen gelassen. Eindampfen gab 202 mg rohen Methylester (XIII), aus Äther-Petroläther 196 mg Nadeln, Smp. 127—134°. Ganze Menge durch Abdampfen mit Benzol im Vakuum getrocknet, in 0,5 cm³ abs. Pyridin gelöst u. bei 0° mit 0,2 cm³ reinstem Benzoylchlorid in 0,5 cm³ abs. Benzol versetzt. Unter H₂O-Ausschluss 6 Std. u. nach Zusatz von 0,5 cm³ Methanol nochmals 1/2 Std. bei 18° stehen gelassen, dann übliche Aufarbeitung, zuletzt Entfernung von Benzoesäure-methylester im Hochvakuum bei 90°. Aus Petroläther, dann aus Methanol 170 mg hexagonal begrenzte farblose Blättchen, Smp. 180—182°. $[\alpha]_D^{20} = -19,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,398$ in CHCl₃).

14,173 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,27^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,744 mg Subst. gaben 10,521 mg CO₂ und 2,943 mg H₂O

C ₂₈ H ₃₈ O ₄ (438,58)	Ber. C 76,67	H 8,73%
	Gef. „ 76,69	„ 8,80%

Die Mischprobe mit dem normalen Benzoxy-ester (XI)^d), Smp. 161—162°, schmolz bei 145—180°.

3 β -Oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XIII).

163 mg 3 β -Benzoxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XV), Smp. 180—182°, in 7 cm³ Benzol gelöst, mit der Lösung von 0,4 g KOH in 0,4 cm³ H₂O und 16 cm³ Methanol vermischt und 16 Std. bei 20° stehen gelassen. Zusatz von Wasser, Entfernen des Methanols im Vakuum, Ansäuern mit HCl, Ausschütteln mit Äther, Nachmethylieren mit Diazomethan, übliche Aufarbeitung und Trocknen im Hochvakuum bei 90° gab 120 mg Neutralprodukt. Aus Petroläther 98 mg Nadeln, Smp. 127—134°, $[\alpha]_D^{22} = -30,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,944$ in CHCl₃).

9,567 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = -0,29^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die Mischprobe mit dem normalen Oxyester (IX)^e), Smp. 136—137°, gab keine Schmelzpunktserniedrigung, Mit 2-proz. Digitoninlösung in 50-proz. Methanol entsteht bei 18° eine geringe Fällung, die sich beim Erwärmen leicht löst. Der Ester (IX) gibt unter diesen Bedingungen eine starke Fällung, die auch in der Hitze unlöslich ist.

3 β -Acetoxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XIV).

40 mg 3 β -Oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XIII), Smp. 127—134°, über das Benzoat (XV) gereinigt, mit 0,4 cm³ abs. Pyridin u. 0,2 cm³ Acetanhydrid 16 Std. bei 20° stehen gelassen u. 1 Std. auf 50° erwärmt. Übliche Aufarbeitung gab 42 mg Rohprodukt. Krystallisation trat erst beim Evakuieren des in Äther gelösten Materials ein. Aus Methanol-Wasser (Impfen!) 25 mg rhombisch begrenzte Blättchen, Smp. 109—111°, $[\alpha]_D^{20} = -28,0^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,821$ in CHCl₃).

8,327 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,23^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Zur Analyse wurde eine im Hochvakuum bei 140° sublimierte Probe unmittelbar vor der Verbrennung im Vakuum geschmolzen.

3,776 mg Subst. gaben 10,146 mg CO₂ und 3,269 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376,52)	Ber. C 73,36	H 9,64%
	Gef. „ 73,33	„ 9,69%

Die Mischprobe mit dem normalen Ester (X), Smp. 125—126°, schmolz bei 85—116°.

3-Keto-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XVII).

40 mg 3 β -Oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XIII), Smp. 127—134°, über das Benzoat (XV) gereinigt, in 2 cm³ Eisessig (gegen CrO₃ beständig) gelöst und bei 18° 10-mal mit je 0,017 cm³ 5-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt. Die ersten 8 Portionen waren 3—5 Min. nach jedem Zusatz verbraucht. 1/2 Std. nach der letzten Zugabe war die CrO₃-Probe (mit H₂O₂) positiv. Übliche Aufarbeitung gab 37 mg Neutralprodukt, das bisher nicht kristallisierte. Das aus 20 mg Ester wie unten bereitete Semicarbazon wurde nur als amorphes Pulver erhalten, das bei ca. 140—146° schmolz.

Benzhydrazon. 28 mg amorpher 3-Keto-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XVII) und 25 mg Benzhydrazid in 0,5 cm³ Methanol und 10 mg Eisessig 3 Std. bei 20° stehen gelassen. Mit 1,5 cm³ Wasser und 0,1 cm³ Eisessig versetzt u. Methanol im Vakuum abgedampft. Abgeschiedene Krystallnadeln abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. 18 mg vom Smp. 135—138°. Nach chromatographischer Reinigung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther Smp. 143—145°, $[\alpha]_D^{15} = +29,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,028$ in CHCl₃).

10,273 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,30^\circ \pm 0,02^\circ$

3,185 mg Subst. gaben 8,685 mg CO₂ und 2,440 mg H₂O

1,160 mg Subst. gaben 0,066 cm³ N₂ (19°; 728 mm)

C₂₈H₃₈O₃N₂ (450,60) Ber. C 74,63 H 8,50 N 6,22%

Gef. ,, 74,42 ,, 8,57 ,, 6,37%

3-Keto-ätio-cholansäure-methylester-semicarbazon.

200 mg Semicarbazid-hydrochlorid mit 300 mg Natriumacetat-trihydrat verrieben, mit 2 cm³ Methanol versetzt, nochmals verrieben und filtriert. 0,5 cm³ des Filtrats mit 50 mg 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester, Smp. 147—149°^b), 0,3 cm³ Wasser, 3 cm³ Methanol und 0,5 cm³ Benzol 15 Minuten auf 60° erwärmt. Mit 2 cm³ Wasser versetzt, im Vakuum auf 2 cm³ eingengt, Krystalle abgenutscht u. gut mit Wasser und Äther gewaschen. Smp. 228—229°. Aus Chloroform-Methanol Nadeln, Smp. ebenso. $[\alpha]_D^{14} = +60,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,040$ in CHCl₃).

10,390 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,63^\circ \pm 0,02^\circ$

3,704 mg Subst. gaben 9,259 mg CO₂ und 3,034 mg H₂O

2,206 mg Subst. gaben 0,213 cm³ N₂ (19°; 732 mm)

C₂₂H₃₅O₃N₃ (389,53) Ber. C 67,83 H 9,06 N 10,79%

Gef. ,, 67,56 ,, 9,08 ,, 10,74%

3-Keto-ätio-cholansäure-methylester-benzhydrazon.

50 mg 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester, Smp. 147—149°, und 45 mg Benzhydrazid in 1,5 cm³ Methanol und 30 mg Eisessig heiss gelöst und 3 Std. bei 18° stehen gelassen, wobei sich Krystalldrusen abschieden. Mit 0,7 cm³ Wasser versetzt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen, Smp. 227—229°. Aus Methanol-Äther zu Drusen vereinigte Prismen, Smp. ebenso, $[\alpha]_D^{14} = +92,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,046$ in CHCl₃).

10,453 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,99^\circ \pm 0,02^\circ$

3,800 mg Subst. gaben 10,358 mg CO₂ und 2,850 mg H₂O

2,397 mg Subst. gaben 0,130 cm³ N₂ (19°; 722 mm)

C₂₈H₃₈O₃N₂ (450,60) Ber. C 74,63 H 8,50 N 6,22%

Gef. ,, 74,39 ,, 8,39 ,, 6,03%

¹⁾ A. Lardon, T. Reichstein, Helv. 26, 607 (1943).

3-Keto-ätio-allo-cholansäure-methylester-semicarbazon.

Aus 50 mg 3-Keto-ätio-allo-cholansäure-methylester, Smp. 182—184^{0 b)}¹⁾, wie oben bereitet. Feines Pulver, schwer löslich in Chloroform, Alkohol und Dioxan. Aus viel Chloroform-Alkohol Smp. 246—248⁰ (Zers.). Wegen ungenügender Löslichkeit wurde keine Drehung bestimmt.

3,565 mg Subst. gaben 8,886 mg CO₂ und 2,924 mg H₂O

2,080 mg Subst. gaben 0,198 cm³ N₂ (17⁰; 726 mm)

C₂₂H₃₅O₃N₃ (389,53) Ber. C 67,83 H 9,06 N 10,79%
Gef. „ 68,02 „ 9,17 „ 10,70%

3-Keto-ätio-allo-cholansäure-methylester-benzhydrazon.

50 mg 3-Keto-ätio-allo-cholansäure-methylester, Smp. 182—184⁰, in 1,5 cm³ Methanol heiss gelöst u. mit 45 mg Benzhydrazid und 20 mg Eisessig versetzt. Fast sofortige Abscheidung von Nadeln. Nach 3 Std. bei 16⁰ mit 1 cm³ Wasser versetzt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen u. getrocknet. 63 mg Nadeln, Smp. 235—238⁰. Aus Benzol-Methanol 46 mg Nadeln, Smp. 238—239⁰ (Zers.), $[\alpha]_D^{14} = +55,7^0 \pm 2^0$ (c = 1,042 in CHCl₃).

10,408 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,58^0 \pm 0,02^0$

3,728 mg Subst. gaben 10,155 mg CO₂ und 2,821 mg H₂O

C₂₈H₃₈O₃N₂ (450,60) Ber. C 74,63 H 8,50 N 6,22%
Gef. „ 74,34 „ 8,47 „ 6,00%

3 β -Oxy-ätio-allo-cholansäure (II) aus (VI).

106 mg 3 β -Oxy-17-iso-ätio-allo-cholansäure-methylester (VI), Smp. 165—166⁰, durch Abdampfen mit Benzol im Vakuum getrocknet und 16 Minuten mit der Lösung von 1 g Natrium in 10 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Nach Zutropfen von 1 cm³ Wasser noch 10 Minuten gekocht. Aufarbeitung wie bei (XII) lieferte 98 mg rohes Säuregemisch. Fraktionierte Krystallisation aus Methanol-Benzol gab 24 mg reine 17-iso-Säure (V), Smp. 276—278⁰, und 6 mg reine „normale“ Säure (II), Smp. 252—253⁰.

Die Mutterlaugen wurden mit Diazomethan methyliert und der rohe Methylester (70 mg) im Vakuum getrocknet, in 1 cm³ Methanol gelöst, mit der heissen Lösung von 0,3 g Digitonin in 10 cm³ Methanol vermischt und 2 cm³ Wasser eingespritzt. Entstandene Fällung warm abgenutscht und mit 70-proz. Methanol gewaschen (= schwer lösl. Digitonid). Mutterlauge im Vakuum eingedampft und völlig getrocknet (= leicht lösliches Digitonid).

Schwer lösl. Digitonid im Vakuum gut getrocknet, in abs. Pyridin heiss gelöst und mit viel abs. Äther versetzt. Fällung nochmals aus Pyridin-Äther umgefällt. Vereinigte Filtrate mit verd. HCl, Na₂CO₃ und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft. Rückstand (44 mg roher Ester III) mit 0,2 cm³ abs. Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid acetyliert. Aus Methanol und aus Petroläther 32 mg reines Acetat (IV), Smp. 147—149⁰; Mischprobe ebenso.

Das lösliche Digitonid gab beim direkten Auskochen mit abs. Äther nur Spuren von Substanz an diesen ab. Es wurde daher ebenfalls durch Umfällen aus Pyridin-Äther gespalten und gab 18 mg rohen Methylester (VI), Smp. 164—167⁰. Das Acetat (VII) schmolz bei 110—113⁰; Mischprobe ebenso. Total wurden somit ca. 50 mg (II) und ca. 42 mg (V) erhalten.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *J. von Euw, T. Reichstein, Helv. 27, 1851 (1944).*