

78. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

43. Mitteilung¹⁾.Derivate und Umwandlungsprodukte der Ätio-cholsäure²⁾

von A. Lardon.

(9. II. 47.)

Als Ausgangsmaterial für die Teilsynthese von Nebennierenrinden-Steroiden mit Sauerstoff in 11-Stellung (Dehydro-corticosteron³⁾ und Corticosteron⁴⁾) diene bisher ausschliesslich Desoxycholsäure. Da aber die Rindergalle etwa achtmal soviel Cholsäure wie Desoxycholsäure enthält, wurde in dieser Arbeit versucht, erstere für Synthesen nutzbar zu machen. Zwar gelang es in letzter Zeit, Cholsäure mit guter Ausbeute in Desoxycholsäure überzuführen⁵⁻⁹⁾, doch wäre es noch verlockender, aus Cholsäure Derivate mit einer Oxygruppe in 6-Stellung zu bereiten, da sich diese leicht in Δ^5 -ungesättigte Verbindungen überführen lassen¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾, die ihrerseits als Ausgangs- oder Zwischenprodukte für die Bereitung biologisch wirksamer Stoffe besondere Vorteile besitzen. Im folgenden wird über eine ausgedehnte Untersuchung der Ätio-cholsäure (IX) berichtet. Diese Säure bietet mit ihren drei Hydroxylgruppen sehr zahlreiche Möglichkeiten für Umformungen aller Art. Es wird gezeigt, wie sich diese HO-Gruppen einzeln oder in allen möglichen Kombinationen verestern, zu Ketogruppen oxydieren oder sich ganz eliminieren lassen. Ferner gelang es auf einem Umweg durch Verschiebung der 7-ständigen HO-Gruppe in die 6-Stellung aus Ätio-cholsäure (IX) eine $3\alpha, 6, 12\alpha$ -Trioxy-ätio-cholansäure (entsprechend XXIII) und daraus die kürzlich beschriebene $3\beta, 12\alpha$ -Dioxy-ätio-cholen-(5)-säure (entsprechend XXX)^{b)} zu bereiten.

Der stufenweise Abbau von Cholsäure zu $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -Trioxy-pregnan-on-(20) ist von *Morsmann* und Mitarb.¹³⁾ bereits früher durch-

¹⁾ 42. Mitteilung vgl. *R. Jeanloz, D. A. Prins, J. von Euw*, Helv. **30**, 374 (1947).

²⁾ Formulierung der räumlichen Lage der Substituenten an den Ringen C und D nach *M. Sorkin, T. Reichstein*, Helv. **29**, 1918 (1946).

³⁾ *A. Lardon, T. Reichstein*, Helv. **26**, 747 (1943).

⁴⁾ *J. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein*, Helv. **27**, 1287 (1944).

⁵⁾ *G. A. D. Haslewood*, Nature **150**, 211 (1942).

⁶⁾ *T. F. Gallagher, W. P. Long*, J. Biol. Chem. **147**, 131 (1943).

⁷⁾ *A. W. Schneider, W. M. Hoehn*, Am. Soc. **65**, 485 (1943).

⁸⁾ *G. A. D. Haslewood*, Biochem. J. **37**, 109 (1943); **38**, 108 (1944).

⁹⁾ *W. M. Hoehn, J. Linsk*, Am. Soc. **67**, 312 (1945).

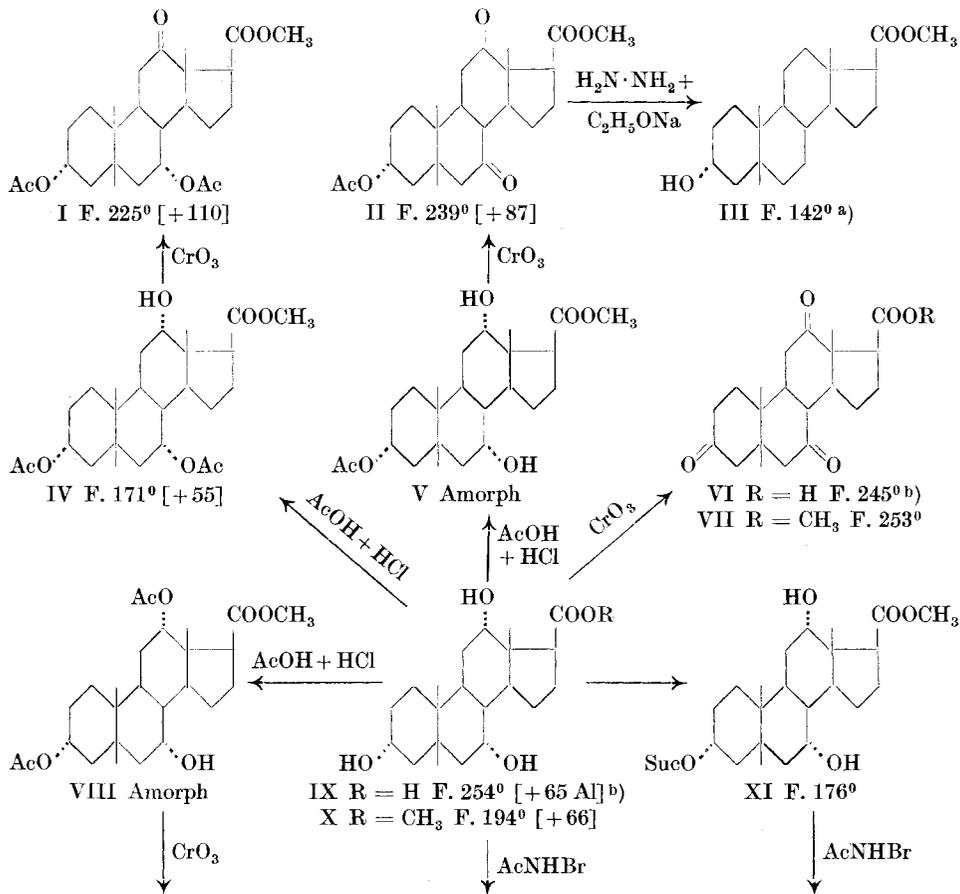
¹⁰⁾ *H. Reich, A. Lardon*, Helv. **29**, 671 (1946).

¹¹⁾ *J. von Euw, T. Reichstein*, Helv. **29**, 1913 (1946).

¹²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe S. 600.

¹³⁾ *H. Morsmann, M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 3 (1937).

geführt worden. Unter etwas anderen Versuchsbedingungen erhielten *Ehrenstein* und *Stevens*^{b)} neben dem Pregnanderivat auch wenig Ätio-cholsäure (IX). Nach einer neuen, von *Meystre* und *Miescher*¹⁾ ausgearbeiteten Methode lässt sich das Pregnanderivat in einer Ausbeute von etwa 30% gewinnen. Für die präparative Bereitung der Ätio-cholsäure (IX) aus diesem Keton wurde die von *Hoehn* und *Mason*²⁾ beim Abbau des 3 α ,12 α -Dioxy-pregnan-ons-(20) ausgearbeitete Methode in der Variante von *Marker* und *Wittle*³⁾ benützt. Das 3 α ,7 α ,12 α -Trioxy-pregnan-on-(20) oder sein 7-Monoacetat (I)^{b)}⁴⁾ wurde mit Benzaldehyd kondensiert, das amorphe



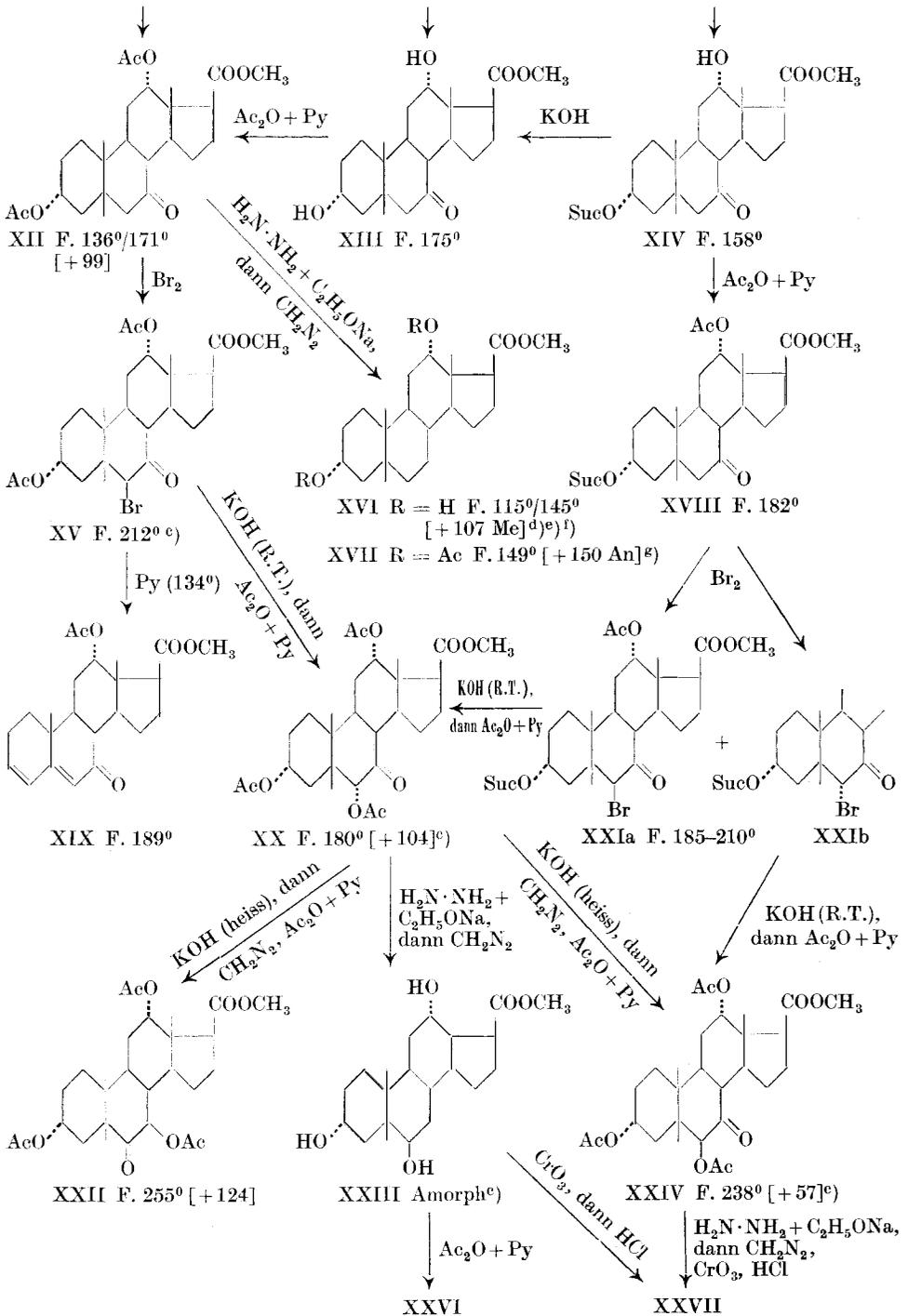
¹⁾ *Ch. Meystre, K. Miescher*, Helv. **28**, 1497 (1945); vgl. auch Helv. **29**, 627 (1946).

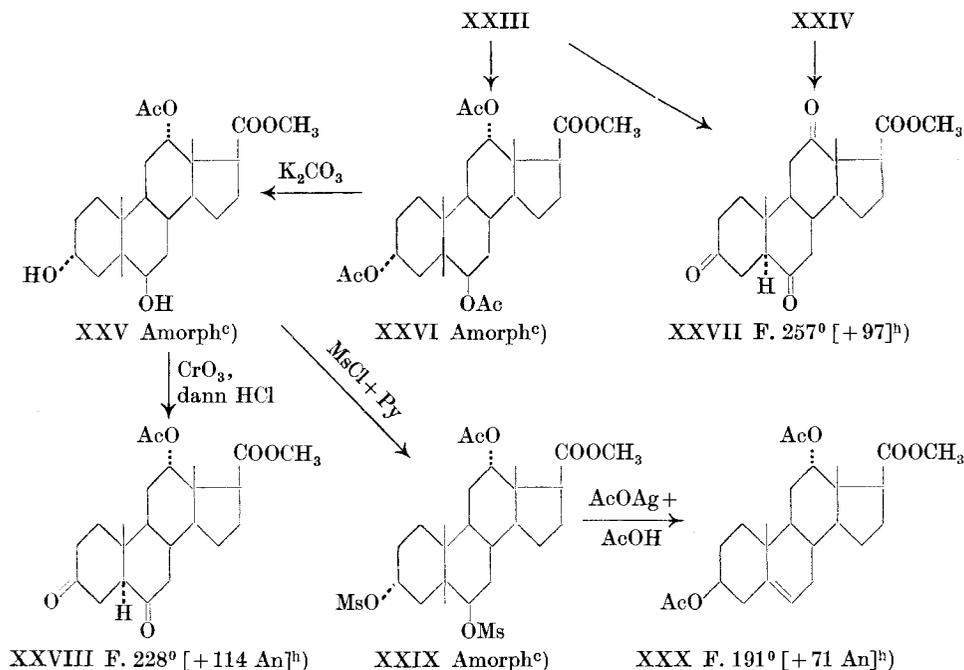
²⁾ *W. M. Hoehn, H. L. Mason*, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

³⁾ *R. E. Marker, E. L. Wittle*, Am. Soc. **61**, 1329 (1939).

⁴⁾ *Ch. Meystre, K. Miescher*, l. c.

⁵⁾ Diesem Monoacetat wurde die Konstitution eines 12-Monoacetats zugeschrieben. Nach den Ergebnissen der partiellen Verseifung des Triacetats (XXXII) ist jedoch zu vermuten, dass ein 7-Monoacetat vorliegt.





Ac = CH_3CO- ; Suc = Monomethyl-succinyl = $CH_3OCO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO-$; Ms = Mesyl = $CH_3 \cdot SO_2-$; Py = Pyridin; R.T. = Raumtemperatur. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Ohne Angabe = Chloroform, Al = Alkohol, Me = Methanol, An = Aceton.

Reaktionsprodukt acetyliert, mit CrO_3 oxydiert und die rohe Triacetoxy-säure alkalisch verseift. Die auf diese Weise in guter Ausbeute erhaltene Ätio-cholsäure (IX) lieferte den gut krystallisierenden Methylester (X). Dieser gab bei der Dehydrierung mit CrO_3 den 3,7,12-Triketo-ätio-cholansäure-methylester (VII). Durch energische Acetylierung entstand aus (X) das kryst. Triacetat (XXXII) (siehe unten). Wurde die Acetylierung durch 5-tägiges Stehen mit einer 1-proz. Lösung von HCl-Gas in Eisessig bei 18° ausgeführt¹⁾, so entstand neben amorphen ungesättigten Stoffen wenig amorphes 3-Monoacetat (V), etwas kryst. 3,7-Diacetat (IV) und als Hauptprodukt das amorphe 3,12-Diacetat (VIII), ausserdem noch wenig

a) *J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. 20, 949 (1937).*

b) *M. Ehrenstein, T. O. Stevens, J. Org. Chem. 5, 660 (1940).*

c) Die räumliche Lage der Substituenten in 6-Stellung ist willkürlich formuliert.

d) *W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 2824 (1938); 61, 1614 (1939).*

e) *B. Koehlin, T. Reichstein, Helv. 25, 918 (1942).*

f) *V. Wenner, T. Reichstein, Helv. 27, 965 (1944).*

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

h) *R. Jeanloz, D. A. Prins, J. von Euw, Helv. 30, 374 (1947).*

1) Vgl. *H. Wieland, E. Boersch, Z. physiol. Ch. 110, 143 (1920).*

kryst. Triacetat (XXXII), die chromatographisch getrennt werden konnten¹⁾). Das 3-Monoacetat (V) liess sich zum kryst. 3 α -Acetoxy-7,12-diketo- Δ^1 -cholansäure-methylester (II) oxydieren, der durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* in Δ^1 -lithocholsäure-methylester (III)^{a)} überging, wodurch die Konstitution von (V) und (II) bewiesen ist. Das 3,7-Diacetat (IV) wurde zum kryst. 3 α ,7 α -Diacetoxy-12-keto- Δ^1 -cholansäure-methylester (I) oxydiert. Das amorphe 3,12-Diacetat (VIII) lieferte bei der Oxydation den kryst. 3 α ,12 α -Diacetoxy-7-keto- Δ^1 -cholansäure-methylester (XII). Als Beweis für die Richtigkeit der Formel (XII) wurde dieser Stoff der Reduktion nach *Wolff-Kishner* unterworfen, wobei Δ^1 -desoxycholsäure^{d)} entstand, die als Methylester (XVI)^{d)e)f)} und Methylester-diacetat (XVII)^{g)} charakterisiert wurde. Ausserdem wurde sie noch in den 3,12-Diketo- Δ^1 -cholansäure-methylester³⁾^{d)} übergeführt. Die partielle Oxydation von Δ^1 -cholsäure-methylester (X) mit CrO₃ oder noch besser mit N-Bromacetamid gab den 3 α ,12 α -Dioxy-7-keto- Δ^1 -cholansäure-methylester (XIII)⁴⁾, der bei der Acetylierung in den oben erwähnten Ester (XII) überging, der nach dieser Methode am einfachsten und in guter Ausbeute erhältlich ist. Schliesslich wurde der Δ^1 -cholsäure-methylester (X) noch partiell succinyliert⁸⁾, der 3-Mono-ester (XI) in 7-Stellung zu (XIV) oxydiert und daraus durch Verseifung ebenfalls (XIII) gewonnen.

Es ist bekannt, dass bei der Bromierung von 7-Keto-Derivaten das Brom vorwiegend in 6-Stellung eintritt⁹⁻¹²⁾, und zwar entstehen dabei im allgemeinen zwei raumisomere Bromketone, die sich meistens nur schwer trennen lassen. Auch der Monoketo-ester (XII) lieferte

1) Bei der partiellen Acetylierung von Cholsäure entsteht als Hauptprodukt das 3,7-Diacetat. Vgl. *H. Wieland, E. Boersch, Z. physiol. Ch.* **110**, 143 (1920); *W. Borsche, B.* **57**, 1620 (1924); *H. Wieland, W. Kapitel, Z. physiol. Ch.* **212**, 269 (1932). Durch die Verkürzung der Seitenkette in der Δ^1 -cholsäure (IX) wird also die HO-Gruppe in 12-Stellung leichter acetylierbar.

2) Das Monoacetat (V) entsteht in besserer Ausbeute bei nur eintägigem Stehen unter den obigen Bedingungen. Als Monosubstitutionsprodukt ist allerdings das weiter unten beschriebene kryst. Succinat (XI) viel bequemer.

3) *M. Steiger, T. Reichstein, Helv.* **21**, 828 (1938).

4) Bei der partiellen Oxydation von Cholsäure-methylester mit CrO₃ wurden nach anschliessender Acetylierung 40% 3 α ,12 α -Diacetoxy-7-keto-cholansäure-methylester, 40% 3 α -Acetoxy-7,12-diketo-cholansäure-methylester und 20% Dehydro-cholsäure-methylester erhalten⁵⁾. Die Oxydation von 500 g Cholsäure mit Brom in alkalischer Lösung lieferte nach der Veresterung 287 g rohen 3 α ,12 α -Dioxy-7-keto-cholansäure- Δ^1 -methylester⁶⁾ 7).

5) *T. F. Gallagher, W. P. Long, J. Biol. Chem.* **147**, 131 (1943).

6) *W. M. Hoehn, J. Linsk, Am. Soc.* **67**, 312 (1945).

7) *A. W. Schneider, W. M. Hoehn, Am. Soc.* **65**, 485 (1943).

8) *E. Schwenk, B. Riegel, R. B. Moffett, E. Stahl, Am. Soc.* **65**, 549 (1943).

9) *H. Wieland, E. Dane, Z. physiol. Ch.* **210**, 268 (1932).

10) *T. Barr, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, F. S. Spring, Soc.* **1938**, 334.

11) *E. Dane, H. Wulle, Z. physiol. Ch.* **267**, 1 (1941).

12) *W. M. Hoehn, J. Linsk, Am. Soc.* **67**, 312 (1945).

bei der Bromierung in Eisessig (unter Zusatz von wenig HBr) ein kryst. Bromketon (XV), das vielleicht ebenfalls ein Isomeren-Gemisch darstellte. Das entsprechende 6-Brom-7-keto-cholestanol-acetat liefert nach *Barr* und Mitarb.¹⁾ beim Kochen mit Pyridin oder Pyridin + AgNO₃ 7-Keto-cholesterin neben 7-Keto-cholestadien-(3,5). *Dane* und *Wulle*²⁾ fanden dagegen, dass 6-Brom-7-keto-cholansäure beim Kochen mit Pyridin unverändert bleibt, jedoch bei der Einwirkung von Pyridin + AgNO₃ in guter Ausbeute 7-Keto-cholen-(5)-säure liefert. Beim 6-Brom-3 α ,12 α -diacetoxy-7-keto-cholansäure-methylester gelang die HBr-Abspaltung bisher nicht³⁾, ebensowenig bei einem Bromketon aus 3 α -Acetoxy-7,12-diketo-cholansäure-methylester⁴⁾. Das aus (XII) erhaltene Bromketon (XV) gab sowohl beim Kochen mit Pyridin + AgNO₃ als auch beim Erhitzen mit Pyridin allein auf 134° nur 7-Keto-12 α -acetoxy-ätio-choladien-(3,5)-säuremethylester (XIX), dessen U.V.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 278 μ ($\log \epsilon = 4,43$) aufwies. Aus diesem Grunde wurde das Bromketon (XV) alkalisch verseift und die entstandene Säure methyliert und acetyliert. Führt man die Verseifung durch Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge aus¹⁾²⁾, so gelangt man zu einem Gemisch von zwei isomeren Triacetoxy-monoketo-estern, von denen der eine sicher den zu erwartenden Ester (XX) darstellt, während der andere ein Umlagerungsprodukt (XXII) sein dürfte. Nimmt man dagegen die Verseifung des Bromketons (XV) mit methylalkoholischer Kalilauge in der Kälte vor, wie sie von *Gallagher* und *Long*⁵⁾ und *Gallagher* und *Hollander*⁶⁾ bei 11-Brom-12-keto-Verbindungen durchgeführt wurde, so wird in guter Ausbeute fast nur (XX) erhalten, woraus zu schliessen ist, dass das verwendete Bromketon (XV) doch ziemlich einheitlich gewesen sein muss. Kocht man (XX) energisch mit 6-proz. methylalkoholischer Kalilauge, so entsteht das schon oben erwähnte Umlagerungsprodukt (XXII) neben einem weiteren Triacetoxy-monoketo-ester, dem die Formel (XXIV) zukommen dürfte⁷⁾. In Analogie zur Umwandlung von 11-Oxy-12-keto-Verbindungen in 11-Keto-12-oxy-Verbindungen bei der Einwirkung von Alkali⁸⁾ wurde (XXII) als 6-Keto-Verbindung formuliert, doch konnte die Konstitution dieses Stoffes bisher nicht eindeutig bewiesen werden. Dagegen ergibt sich die Konstitution von (XX) und (XXIV) durch die folgenden Abbaureaktionen. Reduziert man (XX)

1) *T. Barr, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, F. S. Spring, Soc. 1938, 334.*

2) *E. Dane, H. Wulle, Z. physiol. Ch. 267, 1 (1941).*

3) *W. M. Hoehn, J. Linsk, Am. Soc. 67, 312 (1945).*

4) *R. Grand, T. Reichstein, Helv. 28, 344 (1945).*

5) *T. F. Gallagher, W. P. Long, J. Biol. Chem. 162, 521 (1946).*

6) *T. F. Gallagher, V. P. Hollander, J. Biol. Chem. 162, 533 (1946).*

7) Die Zuordnung der Formeln (XX) und (XXIV) in bezug auf die Isomerie in 6-Stellung ist willkürlich.

8) *T. F. Gallagher, J. Biol. Chem. 162, 539 (1946).*

nach *Wolff-Kishner* und methyliert das Reaktionsprodukt, so entsteht ein Gemisch von Stoffen, in dem zu einem beträchtlichen Teil ein 3 α ,6,12 α -Trioxy- α -tiocholansäure-methylester (XXIII) enthalten sein muss, denn nach Oxydation mit CrO₃ und Erhitzen mit Säure zur Umlagerung an C-5¹⁾ entstand etwas 3,6,12-Triketo- α -allocholansäure-methylester (XXVII), der sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit einem auf anderem Wege bereiteten Vergleichspräparat^{a)} als identisch erwies. Durch chromatographische Trennung wurden daneben noch andere Substanzen isoliert, die aber nicht identifiziert werden konnten. Ebenso lieferte (XXIV) bei der Reduktion nach *Wolff-Kishner* nach anschließender Methylierung, Oxydation und Umlagerung den 3,6,12-Triketo-ester (XXVII), woraus hervorgeht, dass sich (XX) und (XXIV) wahrscheinlich nur durch die räumliche Anordnung der Acetoxy-Gruppe in 6-Stellung unterscheiden. Wurde das nach der Reduktion von (XX) erhaltene Rohprodukt (XXIII) acetyliert, so entstand ein Gemisch, aus dem sich auch nach Chromatographie das Triacetat (XXVI) nicht in krystallisierter Form isolieren liess. Dagegen enthielten die ersten Fraktionen einen ungesättigten Stoff (Tetranitromethanprobe positiv), von dem wenigstens festgestellt werden konnte, dass er die Doppelbindung nicht in 5,6-Stellung enthält. Zu diesem Zwecke wurden die öligen, ungesättigten Fraktionen partiell verseift (in 3-Stellung!) und nach Schutz der Doppelbindung oxydiert. Aus dem Reaktionsprodukt konnte jedoch kein 3-Keto-12 α -acetoxy- α -tiocholen-(4)-säure-methylester gewonnen werden. Demnach könnte sich die Doppelbindung vielleicht in 6,7- oder in 7,8-Stellung befinden haben³⁾. Die öligen gesättigten Anteile, also das rohe Triacetat (XXVI), wurden ebenfalls mit Pottasche und Kaliumhydrogencarbonat partiell verseift. Es zeigte sich dabei, dass die 3- und die 6-ständige Acetylgruppe ungefähr mit gleicher Leichtigkeit abgespalten werden. Das rohe Verseifungsprodukt (XXV) krystallisierte bisher nicht und wurde daher mit CrO₃ oxydiert und das Dehydrierungsprodukt mit HCl in Eisessig umgelagert. Dabei entstand der gut krystallisierte 3,6-Diketo-12 α -acetoxy- α -allocholansäure-methylester (XXVIII), der sich mit einem auf anderem Wege bereiteten Präparat^{b)} als identisch erwies, wodurch die Konstitution

¹⁾ *A. Windaus*, *A.* **447**, 233 (1926).

²⁾ *V. Prelog*, *E. Tagmann*, *Helv.* **27**, 1880 (1944).

³⁾ Bei der Reduktion von 11-Oxy-12-keto- und 11-Keto-12-oxy-Verbindungen nach *Wolff-Kishner* entstehen ebenfalls ungesättigte Nebenprodukte mit einer Doppelbindung in 11,12-Stellung⁴⁻⁸⁾.

⁴⁾ *T. F. Gallagher*, *W. P. Long*, *J. Biol. Chem.* **162**, 521 (1946).

⁵⁾ *T. F. Gallagher*, *V. P. Hollander*, *J. Biol. Chem.* **162**, 533 (1946).

⁶⁾ *T. F. Gallagher*, *J. Biol. Chem.* **162**, 539 (1946).

⁷⁾ *O. Wintersteiner*, *M. Moore*, *K. Reinhardt*, *J. Biol. Chem.* **162**, 707 (1946).

⁸⁾ *E. Berner*, *T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 1374 (1946).

des Monoacetats (XXV) gesichert ist¹⁾. Schliesslich wurde noch dieses Monoacetat mit Mesitylchlorid und Pyridin in das Dimesylat (XXIX) übergeführt und dieses mit Silberacetat in Eisessig gekocht, wobei der $3\beta,12\alpha$ -Diacetoxy-ätio-cholen-(5)-säure-methylester (XXX) entstand, der wiederum mit einem auf anderem Wege bereiteten Präparat^{b)} identisch war. Interessant ist, dass bei dieser Reaktion Umkehrung der Konfiguration an C-3 eintritt, während derselbe Ester (XXX) aus dem $3\beta,6\beta$ -Dimesyloxy- 12α -acetoxy-ätio-allocholsäure-methylester^{b)} unter denselben Bedingungen ohne Umkehrung in 3-Stellung entsteht. Isomerisierungen wurden aber öfters beim Erhitzen von 3-Tosyloxy-Derivaten mit Natriumacetat in Eisessig beobachtet²⁾³⁾⁴⁾.

Zur Herstellung der beiden Triacetoxy-monoketo-ester (XX) und (XXIV) erwies sich noch ein anderer Weg als gangbar. Der oben beschriebene Monobernsteinsäure-dimethylester (XIV) wurde zu (XVIII) acetyliert und dieses bromiert. Das Reaktionsprodukt, das wahrscheinlich aus den beiden Bromketonen (XXIa) und (XXIb) bestand, lieferte nach kalter alkalischer Verseifung, Methylierung und Acetylierung die beiden Ester (XX) und (XXIV).

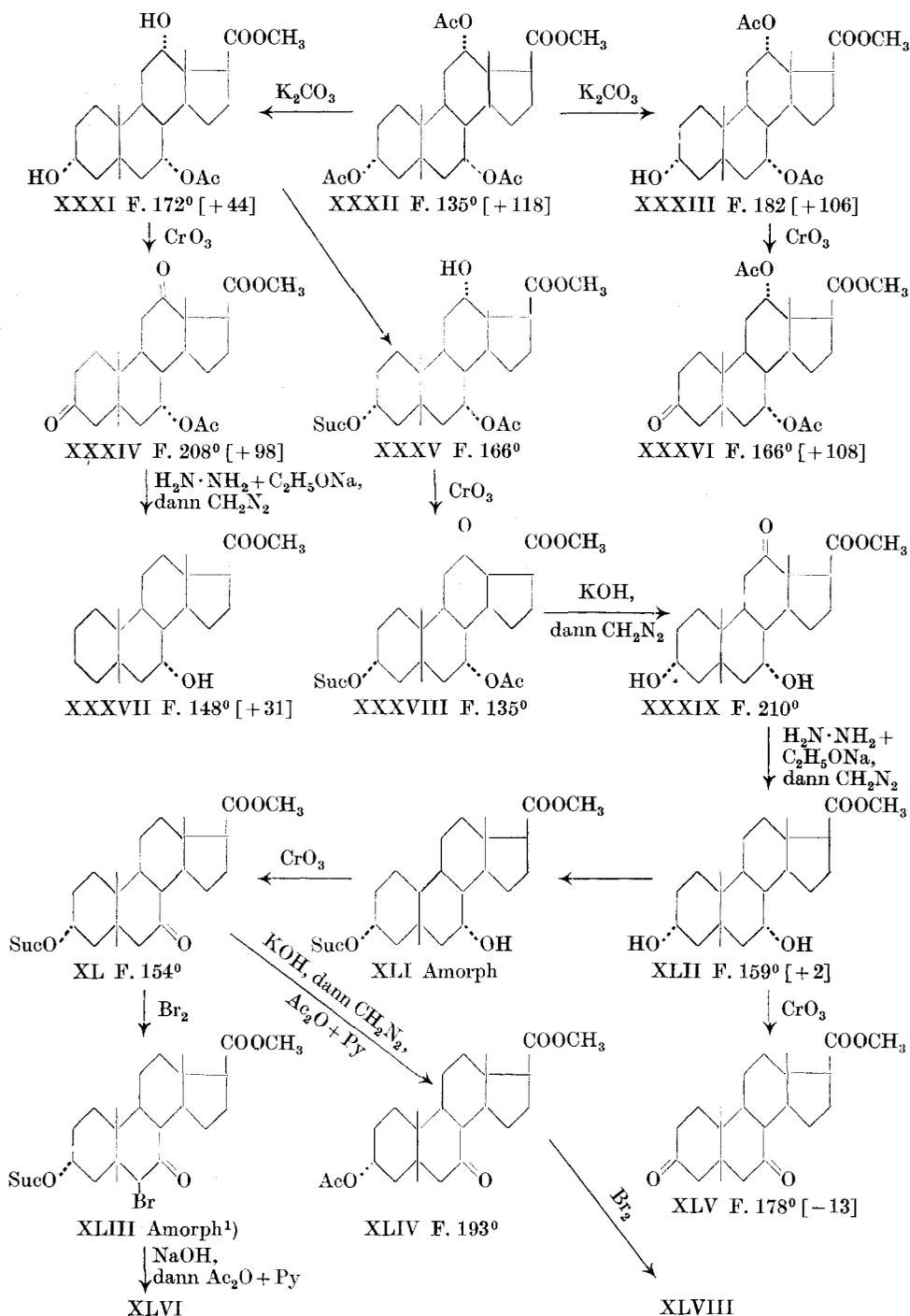
Für eine weitere Reihe von Abbauprodukten diente das oben beschriebene Ätio-cholsäure-methylester-triacetat (XXXII) als Ausgangsmaterial. Bei der partiellen Verseifung mit Pottasche entstand aus diesem Stoff je nach den angewandten Bedingungen entweder nur ein Diacetat oder ein Gemisch dieses Diacetats mit einem Monoacetat. Das Diacetat, bei dem es sich zweifellos um das 7,12-Diacetat (XXXIII) handelt, wurde zu 3-Keto- $7\alpha,12\alpha$ -diacetoxy-ätio-cholsäure-methylester (XXXVI) oxydiert. Wie aus den folgenden Reaktionen hervorgeht, stellt das Monoacetat sicher das 7-Monoacetat

¹⁾ Hyodesoxycholsäure wird von *W. M. Hoehn, J. Linske, R. B. Moffett*, *Am. Soc.* **68**, 1855 (1946) als $3\alpha,6\beta$ -Dioxy-cholsäure formuliert. Sie fanden, dass sich ihr Methylesterdiacetat (*A. Windaus, A.* **447**, 233 (1926)) mit wenig Alkali in 3-Stellung partiell verseifen lässt. Der Unterschied in der Verseifungsgeschwindigkeit der zwei Acetoxygruppen ist jedoch nach *T. F. Gallagher* und *J. R. Xenos*, *J. Biol. Chem.* **165**, 365 (1946) sehr klein. Die isomere $3\alpha,6\alpha$ -Dioxy-cholsäure ist bereits von *M. Tukamoto*, *J. Biochemistry (Japan)* **32**, 451 (1940) bereitet worden, der sie aber als $3\alpha,6\beta$ -Dioxy-cholsäure bezeichnet. Das durch Abbau von Hyodesoxycholsäure erhältliche 3,6-Dioxy-pregnanon (*T. Kimura, G. Sugiyama*, *J. Biochemistry (Japan)* **29**, 409 (1939); *R. E. Marker, J. Krueger*, *Am. Soc.* **62**, 81 (1940); *R. E. Marker*, U.S. Patents 2 337 563, 2 337 564 und 2 366 204), dessen Diacetat sich nach *Marker* ebenfalls in 3-Stellung partiell verseifen lassen soll, wird daher von *Hoehn* und Mitarb. (l. c.), sowie von *R. B. Moffett, J. E. Stafford, J. Linske, W. M. Hoehn*, *Am. Soc.* **68**, 1857 (1946) als $3\alpha,6\beta$ -Dioxy-pregnanon-(20) bezeichnet. Die letzteren Autoren geben eine verbesserte Vorschrift zu seiner Bereitung, fanden aber, dass aus dem Diacetat, für das sie einen erheblich höheren Schmelzpunkt als den von *Marker* und *Krueger* (l. c.) angegebenen ermittelten, bei der alkalischen Verseifung beide Acetylgruppen ungefähr gleich schnell abgespalten werden.

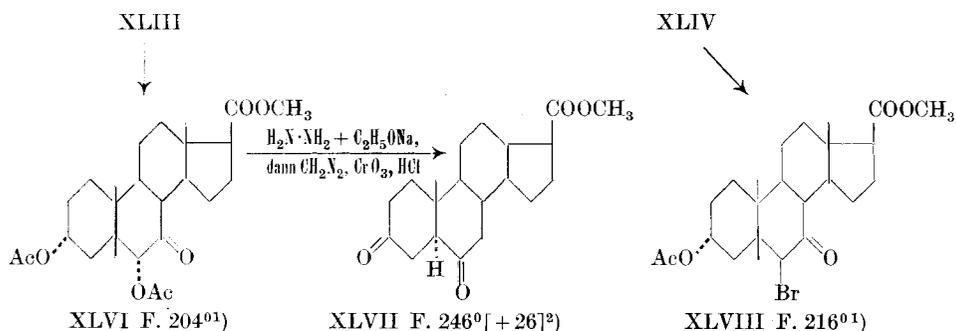
²⁾ *Pl. A. Plattner, A. Fürst*, *Helv.* **26**, 2266 (1943).

³⁾ *V. Prelog, S. Szpiljogel*, *Helv.* **27**, 390 (1944).

⁴⁾ *Pl. A. Plattner, W. Lang*, *Helv.* **27**, 1872 (1944).



1) Die räumliche Lage des Substituenten in 6-Stellung ist willkürlich formuliert.



Ac = $\text{CH}_3 \cdot \text{CO}-$; Suc = Monomethyl-succinyl = $\text{CH}_3\text{OCO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}-$; Py = Pyridin; R.T. = Raumtemperatur. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an.

(XXXI) dar. Es zeigt sich also, dass die 7-Acetoxy-Gruppe, ebenso wie sie am schwersten gebildet wird (siehe oben), auch am schwersten verseifbar ist. Deshalb ist auch anzunehmen, dass es sich bei dem von *Ehrenstein* und *Stevens*^{b)} sowie von *Meystre* und *Miescher*³⁾ beschriebenen 3 α , 7 α -Dioxy-12 α -acetoxy-pregnanon-(20) in Wirklichkeit um das 3 α , 12 α -Dioxy-7 α -acetoxy-pregnanon-(20) handelt. Das Monoacetat (XXXI) wurde zum Diketon (XXXIV) oxydiert und dieses nach *Wolff-Kishner* reduziert. Das Reaktionsprodukt lieferte nach Methylierung den 7 α -Oxy-ätio-cholansäure-methylester (XXXVI) und nach Oxydation den 7-Keto-ätio-cholansäure-methylester, der sich von dem aus 3-Keto-12 α -acetoxy-ätio-cholansäure-methylester^{a)} erhaltenen 12-Keto-ätio-cholansäure-methylester deutlich unterschied. Das Monoacetat (XXXI) wurde ferner in den 3-Monobernsteinsäure-dimethylester (XXXV) übergeführt und dieser zu (XXXVIII) oxydiert. Verseifung und Methylierung von (XXXVIII) gab den 3 α , 7 α -Dioxy-12-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXXIX), der sich nach *Wolff-Kishner* zum 3 α , 7 α -Dioxy-ätio-cholansäure-methylester (Cheno-ätio-desoxycholsäure-methylester) (XLII)⁴⁾ reduzieren liess. Dieser erwies sich ebenfalls als verschieden von Ätio-desoxy-cholsäure-methylester (XVI). Auch der aus (XLII) erhaltene 3, 7-Diketo-ätio-cholansäure-methylester (XLV) war deutlich verschieden von 3, 12-Diketo-ätio-cholansäure-methylester⁵⁾ d). (XLII) wurde ferner in den 3-Monobernsteinsäure-dimethylester (XLI) übergeführt und dieser zu (XL) oxydiert. Die Bromierung dieses Esters gab das Bromketon (XLIII), aus dem durch Verseifung bei Zimmertemperatur, Methy-

¹⁾ Die räumliche Lage des Substituenten in 6-Stellung ist willkürlich formuliert.

²⁾ *H. Reich, A. Lardon, Helv. 29, 671 (1946).*

³⁾ *Ch. Meystre, K. Miescher, Helv. 28, 1497 (1945); vgl. auch Helv. 29, 627 (1946).*

⁴⁾ Cheno-ätio-desoxycholsäure, Smp. 165—166°, wurde früher von *T. Ishihara, J. Biochemistry (Japan) 27, 265 (1938)* bereitet. Der Methylester ist jedoch nicht beschrieben.

⁵⁾ *M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938).*

lierung und Acetylierung ein 3 α ,6-Diacetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XLVI) entstand. Durch Reduktion nach *Wolff-Kishner*, Methylierung, Oxydation mit CrO₃ und Umlagerung an C-5 liess er sich in den bekannten 3,6-Diketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (XLVII)¹⁾ überführen. Schliesslich wurde noch aus dem Ester (XL) der 3 α -Acetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XLIV) hergestellt, der bei der Bromierung das Bromketon (XLVIII) gab. Beim Kochen mit Pyridin blieb dieses unverändert, dagegen entstand beim Erhitzen mit Pyridin und Silbernitrat in geringer Menge ein Stoff, dessen Konstitution auf Grund seiner Analysenwerte bisher nicht aufgeklärt werden konnte.

Ich danke Herrn Prof. *T. Reichstein* verbindlichst für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse und für mannigfache Anregungen sowie Herrn Dr. *H. Reich* für wertvolle Hilfe bei Abfassung des Manuskriptes. Der *Ciba AG.*, Basel, und der *Haco-Gesellschaft*, Gümliigen, bin ich für die Unterstützung dieser Arbeit und für Überlassung von Material sehr zu Dank verpflichtet.

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 $^\circ$, zur Drehung bei ca. 60 $^\circ$ 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 CrO₃-Oxydationen mit verd. H₃SO₄), verd. Na₂CO₃-Lösung und H₂O, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen.

Ätio-cholsäure (IX) aus Pregnan-triol-(3 α , 7 α , 12 α)-on-(20)-monoacetat-(7).

21-Benzal-pregnan-triol-(3 α , 7 α , 12 α)-on-(20)-triacetat.

1 g Pregnan-triol-(3 α ,7 α ,12 α)-on-(20)-monoacetat-(7)²⁾ vom Smp. 232–234 $^\circ$ wurde in 20 cm³ abs. Alkohol gelöst, mit 0,6 g Benzaldehyd und dann allmählich unter Umschwenken mit der Lösung von 0,6 g Natrium in 14 cm³ abs. Alkohol versetzt und 16 Std. bei 19 $^\circ$ stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, der Alkohol im Vakuum abgedampft und ausgeäthert. Die mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 1,34 g Rückstand, der weder aus Äther noch aus Methanol krystallisierte. Er wurde in 4 cm³ Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid gelöst und 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es blieben 1,43 g Rohprodukt, die über 40 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurden. Die mit Benzol-Petroläther-Gemischen, Benzol und Äther-Benzol (bis 1:1) eluierten Fraktionen waren alle ölig und liessen sich auch aus Methanol nicht krystallisieren. Mit Äther wurde nichts mehr eluiert.

Ätio-cholsäure (IX).

Die öligen Fraktionen der obigen Chromatographie, insgesamt 1,35 g, wurden in 100 cm³ Eisessig gelöst (gegen Chromsäure beständig), mit der Lösung von 1,5 g CrO₃ in 5 cm³ Wasser und 50 cm³ Eisessig versetzt und 5 Std. bei 55 $^\circ$ gerührt. Dann wurde der Chromsäure-Überschuss mit Methanol zerstört, die Lösung mit 150 cm³ Wasser verdünnt

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

²⁾ Von *Ehrenstein*^{b)} und von *Meystre* und *Miescher*³⁾ als 12-Monoacetat bezeichnet. Vgl. die Ausführungen im theoretischen Teil.

³⁾ *Ch. Meystre, K. Miescher, Helv. 28*, 1497 (1945).

und im Vakuum eingeeengt. Nach nochmaligem Zusatz von Wasser wurde wieder im Vakuum eingeeengt, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösungen mit Wasser gewaschen, dann mit 2-n. NaOH bei 0° ausgeschüttelt. Neutralprodukt 280 mg, die nicht weiter untersucht wurden. Die alkalischen Auszüge wurden mit HCl angesäuert, ausgeäthert, die Ätherlösungen mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung von Essigsäure dreimal mit wenig Benzol abgedampft, worauf er noch 645 mg wog. Er liess sich weder aus Äther noch aus Methanol krystallisieren und wurde deshalb in 25 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 2,5 g KOH in 2 cm³ Wasser versetzt und 2 Std. gekocht. Dann wurde mit Wasser verdünnt, das Methanol im Vakuum entfernt, mit HCl angesäuert und ausgeäthert. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 520 mg rohe Säure. Aus Aceton-Äther umkrystallisiert, wurden 330 mg Ätio-cholsäure (IX)^b vom Smp. 266—270° erhalten.

Ätio-cholsäure-methylester (X).

330 mg Ätio-cholsäure (IX) wurden in üblicher Weise mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Das Rohprodukt gab aus Aceton-Äther Krystalle, die bei 110—125° schmolzen (Hydrat?), bei 135—140° wieder erstarrten und definitiv bei 190—194° schmolzen. Diese Krystalle wurden durch zweimaliges Abdampfen mit Benzol getrocknet, in wenig Benzol gelöst und mit der höher schmelzenden (wasserfreien) Krystallform angeimpft. Der so erhaltene Methylester (X) schmolz bei 194—195°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{14} = +66,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 0,984$ in Chloroform).

9,987 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{14} = +0,65^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

Zur Analyse 3 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet (Schweinchen).

3,608 mg Subst. gaben 9,090 mg CO₂ und 2,999 mg H₂O (E.T.H.)

C ₂₁ H ₃₄ O ₅ (366,47)	Ber. C 68,82	H 9,35%
	Gef. „ 68,81	„ 9,30%

3,7,12-Triketo-ätio-cholansäure-methylester (VII).

30 mg Ätio-cholsäure-methylester (X), Smp. 194—195°, wurden in 1,25 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,25 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 4 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther und Aceton-Äther 16 mg Triketo-ester (VII) in feinen Nadeln vom Smp. 253—257°.

Ätio-cholsäure-methylester-triacetat (XXXII).

500 mg Ätio-cholsäure-methylester (X), Smp. 194—195°, wurden mit 2 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt als schwach gelblicher Sirup erhalten, der aus Äther-Petroläther spontan nicht krystallisierte. Erst beim Animpfen mit kryst. Triacetoxy-ester, der bei der partiellen Acetylierung von (X) gewonnen war (siehe unten), trat sofort Krystallisation ein. Die Krystalle schmolzen bei 133—135° (Analyse siehe unten).

3(α),12(α)-Diacetoxy-7(α)-oxy-,3(α),7(α)-Diacetoxy-12(α)-oxy- und 3(α)-Acetoxy-7(α),12(α)-dioxo-ätio-cholansäure-methylester (VIII), (IV) und (V) aus (X).

5,2 g Ätio-cholsäure-methylester (X), Smp. 194—195°, wurden 5 Tage mit 60 cm³ einer 1-proz. Lösung von HCl-Gas in Eisessig bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das Rohprodukt wurde über 120 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten mit Petroläther-Benzol 10:1 eluierten Fraktionen krystallisierten

nach längerem Stehen mit Äther-Petroläther und lieferten 120 mg Körner vom Smp. 135—137°, die das Triacetat (XXXII) darstellten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = +117,6^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,334$ in Chloroform).

13,532 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1,57^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

Zur Analyse wurde 2 Std. im Hochvakuum getrocknet und kurz bei 142° geschmolzen (Schweinchen).

3,820 mg Subst. gaben 9,21 mg CO₂ und 2,81 mg H₂O (F.W.)

C₂₇H₄₀O₈ (492,59) Ber. C 65,82 H 8,10%
Gef. „ 65,80 „ 8,23%

Die weiteren mit Petroläther-Benzol-Gemischen eluierten Fraktionen wogen 2,4 g, waren amorph und stellten das 3,12-Diacetat (VIII) dar. Die folgenden mit Benzol eluierten Fraktionen erwiesen sich bei der Prüfung mit Tetranitromethan als ungesättigt. Sie waren ebenfalls amorph und wurden nicht weiter untersucht. Aus den mit Benzol-Äther bis 5:1 eluierten Fraktionen liessen sich durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 305 mg 3,7-Diacetat (IV) in Form langer Nadeln vom Smp. 171—172° isolieren. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +55,3^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,139$ in Chloroform).

11,555 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,63^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,802 mg Subst. gaben 9,26 mg CO₂ und 2,93 mg H₂O (Schweinchen) (F.W.)

C₂₅H₃₈O₇ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50%
Gef. „ 66,47 „ 8,62%

Es folgten nun mit weiteren Benzol-Äther-Gemischen wieder amorphe Fraktionen, die zum Teil ungesättigt waren. Die gesättigten wogen 1,1 g und erwiesen sich als 3-Monoacetat (V). Die ungesättigten Fraktionen wurden nicht weiter untersucht. Mit Äther-Methanol 10:1 wurde noch etwas unveränderter Ätio-cholsäure-methylester (X) eluiert.

3(α)-Acetoxy-7,12-diketo-ätio-cholansäure-methylester (II).

114 mg amorphes 3-Monoacetat (V) wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 2,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 6 Stunden stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab aus Äther 70 mg Prismen vom Smp. 239—244°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = +86,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,387$ in Chloroform).

14,070 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,20^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,712 mg Subst. gaben 9,27 mg CO₂ und 2,64 mg H₂O (F.W.)

C₂₃H₃₂O₆ (404,48) Ber. C 68,29 H 7,97%
Gef. „ 68,15 „ 7,96%

Ätio-lithocholsäure-methylester (III) aus (II).

45 mg Diketon (II) wurden im offenen Bombenrohr mit 0,5 cm³ abs. Alkohol und 0,3 cm³ Hydrazinhydrat 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurden 60 mg Natrium in 1,5 cm³ abs. Alkohol zugegeben, zugeschmolzen und 16 Stunden auf 170—180° erhitzt. Nach Zusatz von Wasser wurde der Alkohol im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung gab nach dem Eindampfen 40 mg Säure, die mit Diazomethan methyliert wurde. Der Methylester krystallisierte aus Äther-Petroläther in feinen Nadeln vom Smp. 142—146° und war nach Mischprobe identisch mit Ätio-lithocholsäure-methylester¹⁾. Eine kleine Probe wurde mit CrO₃ oxydiert und lieferte den 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester¹⁾, der bei 149—151° schmolz; Mischprobe ebenso.

¹⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937).

3(α),7(α)-Diacetoxy-12-keto-ätio-cholansäure-methylester (I).

240 mg 3,7-Diacetat (IV) vom Smp. 171—172° wurden in 2 cm³ Eisessig gelöst, mit 2,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 5 Stunden stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 180 mg Diacetoxy-keton (I). Aus Aceton-Äther wurden grosse Nadeln erhalten, die sich bei ca. 220° in feine Nadeln umwandeln, die bei 225—227° schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +110,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,204$ in Chloroform).

12,213 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,33^\circ \pm 0,01^\circ$

3,700 mg Subst. gaben 9,073 mg CO₂ und 2,677 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09%

Gef. „ 66,92 „ 8,11%

3(α),12(α)-Diacetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XII) aus (VIII).

2,4 g amorphes 3,12-Diacetat (VIII) wurden in 10 cm³ Eisessig gelöst, mit 16 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 5 Stunden stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 890 mg Prismen, die zuerst bei 136—139° schmolzen, wieder erstarrten und endgültig bei 171—173° schmolzen. Aus der Mutterlauge wurden durch chromatographische Reinigung noch 510 mg Krystalle derselben Reinheit erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +98,9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,990$ in Chloroform).

10,041 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,98^\circ \pm 0,01^\circ$

3,711 mg Subst. gaben 9,109 mg CO₂ und 2,692 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09%

Gef. „ 67,00 „ 8,13%

Ätio-desoxycholsäure-methylester (XVI) aus (XII).

60 mg Diacetoxy-keton (XII) vom Smp. 171—173° wurden mit 0,25 cm³ Hydrazinhydrat und 50 mg Natrium in 1,5 cm³ abs. Alkohol 18 Stunden im Bombenrohr auf 170—180° erhitzt. Die Aufarbeitung und Methylierung wie bei (III) gab Krystalle, die bei 110—120° schmolzen (Hydrat). Die Mischprobe mit wasserfreiem Ätio-desoxycholsäure-methylester (XVI) vom Smp. 144—145^{9d})¹) gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Eine Probe wurde energisch acetyliert und lieferte das Ätio-desoxycholsäure-methylester-diacetat (XVII) vom Smp. 149—150^{9e}). Eine andere Probe wurde mit CrO₃ oxydiert und gab den 3,12-Diketo-ätio-cholansäure-methylester vom Smp. 170—171⁹¹)^d). Die Mischproben mit authentischen Präparaten schmolzen ebenso.

3(α),12(α)-Dioxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XIII) aus (X).

3 g Ätio-cholsäure-methylester (X) vom Smp. 194—195° wurden in 20 cm³ Aceton gelöst und bei 5° portionsweise innerhalb von 3 Stunden mit der Lösung von 1,2 g Bromacetamid in 15 cm³ Wasser versetzt. Die Mischung blieb noch eine Stunde stehen, wurde dann mit Wasser verdünnt, das Aceton im Vakuum entfernt, ausgeäthert und die Ätherlösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Äther-Petroläther wurden Körner erhalten, die bei 110—120° schmolzen (Hydrat), wieder erstarrten und schliesslich bei 165—175° schmolzen. Nach erneutem Umkrystallisieren zeigten die Krystalle einen Smp. von 175—176°. Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum geschmolzen.

3,657 mg Subst. gaben 9,28 mg CO₂ und 2,93 mg H₂O (F.W.)

C₂₁H₃₂O₅ (364,46) Ber. C 69,20 H 8,85%

Gef. „ 69,25 „ 8,98%

¹) M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938).

3(α),12(α)-Diacetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XII) aus (XIII).

Die Hauptmenge des oben erhaltenen Dioxy-ketons (XIII) einschliesslich der Mutterlaugen wurde in 3 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid gelöst und 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 1,4 g Diacetoxy-keton (XII) vom Smp. 171—173°. Mischprobe mit dem aus (VIII) erhaltenen Präparat ebenso. Die Mutterlauge (1,93 g) wurde über 50 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol eluierten Fraktionen lieferten noch 705 mg Krystalle (XII) derselben Reinheit. Mit Benzol-Äther liessen sich 410 mg 3,7-Diacetoxy-keton (I) eluieren, ferner mit dem gleichen Gemisch noch 12 mg Diketon (II).

3(α)-Succinoxy-7(α),12(α)-dioxy-ätio-cholansäure-dimethylester (XI).

200 mg Ätio-cholansäure-methylester (X), Smp. 194—195°, wurden mit 300 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 2 cm³ Pyridin 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in viel Äther gelöst und die Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben nur Spuren Neutralprodukt (Ausgangssubstanz) zurück. Die Sodaauszüge wurden mit HCl angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösungen mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Methylierung des Rückstandes mit Diazomethan wurden 375 mg Rohprodukt erhalten, die aus Äther-Petroläther umkrystallisiert 160 mg Prismen vom Smp. 176—178° lieferten.

3,720 mg Subst. gaben 8,874 mg CO₂ und 2,786 mg H₂O (Schweinchen) (E.T.H.)

C ₂₆ H ₄₀ O ₈ (480,58)	Ber. C 64,98	H 8,39%
	Gef. „ 65,10	„ 8,40%

3(α)-Succinoxy-12(α)-oxy-7-keto-ätio-cholansäure-dimethylester (XIV).

100 mg 3-Succinoxy-dimethylester (XI) vom Smp. 176—178° wurden mit 30 mg Bromacetamid in 4 cm³ Aceton und 2 cm³ Wasser gelöst. Nach Zusatz von 2 Tropfen Eisessig wurde 1½ Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, das Aceton im Vakuum entfernt, ausgeäthert und die Ätherlösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 96 mg und gab aus Äther-Petroläther umkrystallisiert 79 mg Nadeln vom Smp. 158—161°.

3,834 mg Subst. gaben 9,25 mg CO₂ und 2,84 mg H₂O (Schweinchen) (F.W.)

C ₂₆ H ₃₈ O ₈ (478,56)	Ber. C 65,25	H 8,00%
	Gef. „ 65,84	„ 8,29%

3(α),12(α)-Diacetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XII) aus (XIV).

40 mg Ester (XIV) vom Smp. 158—161° wurden mit 70 mg KOH in 3 cm³ Methanol 1 Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, mit Essigester ausgeschüttelt und die Lösungen neutral gewaschen. Aus den alkalischen Auszügen wurden 27 mg rohe Säure gewonnen, die mit Diazomethan methyliert wurden. Der Methylester wurde mit 0,2 cm³ Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte Prismen vom Smp. 170—172°, die bei der Mischprobe mit dem Diacetoxy-keton (XII) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

6-Brom-3(α),12(α)-diacetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XV).

510 mg Diacetoxy-keton (XII) vom Smp. 171—173° wurden in 2,5 cm³ Eisessig gelöst und mit 2,4 cm³ einer Eisessiglösung, die pro cm³ 80 mg Brom enthielt, und 1 Tropfen HBr-Eisessig-Lösung versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand durch zweimaliges Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet und aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Es wurden 155 mg Krystalle vom Smp. 195—205° erhalten. Eine kleine Probe wurde chromatographisch gereinigt und schmolz dann bei 212—214°. Daneben wurden noch einige Krystalle vom Smp. 132—134° (isomeres Bromid?) isoliert.

12(α)-Acetoxy-7-keto-ätio-choladien-(3,5)-säure-methylester (XIX) aus (XV).

a) 350 mg Bromid (XV) vom Smp. 195—205° wurden mit 1 g Silbernitrat in 10 cm³ Pyridin 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Äther und Wasser aufgenommen, die Ätherlösungen neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Reaktionsprodukt wurde über 8 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol eluierten Fraktionen gaben aus Äther-Petroläther 125 mg Körner, die bei 189—191° schmolzen.

3,282 mg Subst. gaben 8,590 mg CO₂ und 2,270 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₃H₃₀O₅ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82%

Gef. „ 71,43 „ 7,74%

Die Substanz zeigte im U,V.-Absorptionsspektrum (in Alkohol) ein Maximum bei 278 m μ und log ϵ = 4,43.

b) 98 mg Bromid (XV) vom Smp. 195—205° wurden mit 1 cm³ Pyridin in eine Ampulle im Vakuum eingeschmolzen und 8 Stunden im Xylobad (134°) erhitzt. Die Aufarbeitung wie unter a) und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 18 mg Körner vom Smp. 189—191°. Die chromatographische Reinigung der Mutterlauge lieferte noch 35 mg Krystalle derselben Reinheit sowie etwas unverändertes Bromid (XV). Die Mischung mit dem Analysenpräparat zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

3(α),6,12(α)-Triacetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XX) aus (XV).

325 mg Bromid (XV) vom Smp. 195—205° wurden in 35 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 1,2 g KOH in 5 cm³ Wasser versetzt und 20 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde mit wenig Wasser verdünnt, mit CO₂ neutralisiert, das Methanol im Vakuum abgedampft, mit Essigester ausgeschüttelt, die Lösung mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und der Methylester mit 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 302 mg Rohprodukt, die über 6 g Al₂O₃ chromatographiert wurden. Die mit Petroläther-Benzol und Benzol eluierten Fraktionen lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 118 mg Körner, die bei 180—182° schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{22} = +103,6^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2,161 in Chloroform).

21,924 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +2,24^\circ \pm 0,01^\circ$

3,783 mg Subst. gaben 8,872 mg CO₂ und 2,546 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₇H₃₈O₉ (506,57) Ber. C 64,01 H 7,56%

Gef. „ 64,00 „ 7,53%

Die folgenden mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen gaben sehr wenig Krystalle vom Smp. 222—225°, die nicht weiter untersucht wurden.

Wurde die Verseifung unter den von *Dane* und *Wulle*¹⁾ angegebenen Bedingungen in der Hitze durchgeführt und das Reaktionsprodukt ebenso methyliert und acetyliert, so lieferte die Chromatographie zwei Stoffe. Der erste, mit Petroläther-Benzol und Benzol eluierbare erwies sich wiederum als das obige Triacetoxy-keton (XX) (Smp. 180—182°), der zweite, mit Benzol-Äther eluierbare stellte den unten beschriebenen 3(α),7,12(α)-Triacetoxy-6-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXII) vom Smp. 255—260° dar. Dieser wurde allerdings nur in geringer Menge erhalten.

Isomerer 3(α),6,12(α)-Triacetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXIV) und 3(α),7,12(α)-Triacetoxy-6-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXII) aus (XX).

850 mg Triacetoxy-keton (XX) vom Smp. 180—182° wurden mit der Lösung von 1,5 g KOH in 25 cm³ Methanol und 5 cm³ Wasser 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht.

¹⁾ *E. Dane, H. Wulle, Z. physiol. Ch.* **267**, 1 (1941).

Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (XX), ebenso die Nachmethylierung der Säure. Zur Acetylierung wurde mit 2 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 850 mg Rohprodukt, die über 20 g Al₂O₃ chromatographiert wurden. Die mit Benzol eluierten Fraktionen lieferten 290 mg rohes isomeres Triacetoxy-keton (XXIV). Aus Äther-Petroläther wurden 185 mg Körner vom Smp. 238—242° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +57,2^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,293$ in Chloroform).

13,119 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,74^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,720 mg Subst. gaben 8,75 mg CO₂ und 2,46 mg H₂O (F.W.)

C₂₇H₃₈O₉ (506,57) Ber. C 64,01 H 7,56%

Gef. „ 64,19 „ 7,40%

Mit Benzol-Äther (9:1 bis 5:1) liessen sich 375 mg rohes Triacetoxy-keton (XXII) eluieren, die aus Aceton-Äther 230 mg Nadeln vom Smp. 255—260° gaben. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +124,2^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,143$ in Chloroform).

11,491 mg Subst. zu 1,0052 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,42^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,768 mg Subst. gaben 8,814 mg CO₂ und 2,510 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₇H₃₈O₉ (506,57) Ber. C 64,01 H 7,56%

Gef. „ 63,84 „ 7,45%

Die folgenden mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Petroläther einige mg Krystalle vom Smp. 258—268°, die mit (XXII) eine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Sie wurden nicht weiter untersucht.

3(α),6,12(α)-Trioxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIII).

500 mg Triacetoxy-keton (XX) vom Smp. 180—182° wurden mit 1,6 cm³ Hydrazinhydrat und 3 cm³ abs. Alkohol 1 Stunde im offenen Bombenrohr auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde die Lösung von 500 mg Natrium in 7 cm³ abs. Alkohol zugegeben, zugeschmolzen und 16 Stunden auf 170—180° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (III), nur wurde zum Ausschütteln Essigester anstatt Äther verwendet. Es wurden 315 mg rohe Säuren erhalten, die mit Diazomethan methyliert wurden. Der entstandene Trioxyester (XXIII) liess sich nicht zur Krystallisation bringen.

3,6,12-Triketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVII).

a) Aus (XXIII).

46 mg amorpher Trioxy-ester (XXIII) wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 5 Stunden stehen gelassen. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Reaktionsprodukt wurde mit 1 cm³ Eisessig und 1 Tropfen konz. HCl 1 Stunde gekocht. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Diazomethan methyliert und das Rohprodukt über 1,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol und Benzol eluierten Fraktionen gaben unscharf schmelzende Krystalle vom Smp. 170—210°. Die folgenden mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen lieferten nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 4 mg Nadeln vom Smp. 257—264°, die bei der Mischprobe mit auf anderem Wege bereitetem 3,6,12-Triketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVII) vom Smp. 262—265^{ob}) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

b) Aus (XXIV).

72 mg isomeres Triacetoxy-keton (XXIV) vom Smp. 238—242° wurden, wie bei (XXIII) beschrieben, mit 0,3 cm³ Hydrazinhydrat und 80 mg Natrium in 3 cm³ abs. Alkohol nach *Wolff-Kishner* reduziert, die entstandene Säure mit Diazomethan methyliert und der rohe Ester (52 mg) mit 1,4 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung oxydiert. Nach Umlagerung durch 1-stündiges Kochen mit 1 cm³ Eisessig und 1 Tropfen konz. HCl

wurde im Vakuum eingedampft und mit Diazomethan methyliert. Die chromatographische Trennung wie unter a) gab 5 mg Nadeln vom Smp. 259—263°, die nach Mischprobe ebenfalls mit 3,6,12-Triketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVII) identisch waren.

3(α),6,12(α)-Triacetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XXVI) und ungesättigtes Nebenprodukt aus (XXIII).

310 mg amorpher Trioxy-ester (XXIII) wurden mit 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 410 mg Rohprodukt, die über 5 g Al₂O₃ chromatographiert wurden. Die mit Petroläther-Benzol (1:1) eluierten Fraktionen wogen 105 mg, waren amorph und gaben eine positive Tetranitromethanprobe, waren also ungesättigt. Die folgenden mit Petroläther-Benzol und Benzol eluierten Fraktionen wogen 222 mg und enthielten den amorphen Triacetoxy-ester (XXVI), dessen Weiterverarbeitung unten beschrieben wird.

Die ungesättigten Fraktionen wurden, wie im folgenden Versuch beschrieben, mit Pottasche kalt verseift, das entstandene 12-Monoacetat nachmethyliert und chromatographisch gereinigt und das amorphe Reaktionsprodukt nach Schutz der Doppelbindung mit Brom wie üblich mit CrO₃ oxydiert. Die Entbromung erfolgte mit Zinkstaub in Eisessig. Die Aufarbeitung lieferte nach erneuter Chromatographie nur wenige mg Krystalle vom Smp. 150—154°. Anscheinend handelt es sich um 3-Keto-12(α)-acetoxy-ätio-cholen-(6)-säure-methylester, da 3-Keto-12(α)-acetoxy-ätio-cholen-(4)-säure-methylester bei 208° schmilzt¹).

3(α),6-Dioxy-12(α)-acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XXV).

170 mg amorpher Triacetoxy-ester (XXVI) wurden in 1 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 80 mg Pottasche und 20 mg Natriumhydrogencarbonat in 0,75 cm³ Wasser versetzt und 40 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, das Methanol im Vakuum abgedampft, mit Essigester ausgeschüttelt und die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Methylierung mit Diazomethan wurde das Rohprodukt (145 mg) über 4 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol eluierten Fraktionen waren amorph und gaben auch nach Oxydation mit 2 Mol CrO₃ und Umlagerung mit Säure keine kristallisierende Substanz. Dasselbe war bei den mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen der Fall. Dagegen lieferten die Äther-Methanol(9:1)-Fraktionen (72 mg), wie aus dem folgenden Versuch hervorgeht, den Diketo-ester (XXVIII), stellten also den gesuchten 3,6-Dioxy-12-acetoxy-ester (XXV) dar.

3,6-Diketo-12(α)-acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (XXVIII).

17 mg amorphes 12-Monoacetat (XXV) wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,35 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 5 Stunden stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Äther-Petroläther lieferte 12 mg Nadeln vom Smp. 152—155°. Sie wurden mit 1 cm³ Eisessig und 1 Tropfen konz. HCl 1 Stunde gekocht, die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand gut getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther wurden wenig Krystalle vom Smp. 228—230° erhalten. Authentisches Diketon (XXVIII)^h), sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

3(α),6-Dimesyloxy-12(α)-acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XXIX)
und 3(β),12(α)-Diacetoxy-ätio-cholen-(5)-säure-methylester (XXX).

55 mg amorphes 12-Monoacetat (XXV) wurden durch zweimaliges Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 0,8 cm³ Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,05 cm³ Mesylchlorid versetzt und über Nacht bei 0° stehen gelassen. Nach Zugabe von Eis blieb die Mischung nochmals 1 Stunde stehen. Dann wurde ausgeäthert und die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 76 mg amorphes Dimesylat (XXIX) zurück, die mit 90 mg Silberacetat in 5 cm³ Eisessig 1 Stunde gekocht wurden. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand mit Äther ausgezogen und die Ätherlösungen

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

neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die 51 mg Rohprodukt wurden aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und lieferten 6 mg feine Nadeln vom Smp. 191—194°, die nach Mischprobe mit (3 β ,12 α)-Diacetoxy-ätio-cholen-(5)-säure-methylester (XXX)^h) identisch waren. Die Mutterlauge (45 mg) wurde über 1,5 g Al₂O₃ chromatographiert und gab noch 12 mg Krystalle derselben Reinheit.

3(α)-Succinoxy-12(α)-acetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-dimethylester (XVIII).

420 mg Ester (XIV) vom Smp. 158—161° wurden mit 2 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 380 mg Nadeln vom Smp. 182—184°.

3,715 mg Subst. gaben 8,797 mg CO₂ und 2,594 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₈H₄₀O₉ (520,60) Ber. C 64,59 H 7,74%
Gef. „ 64,62 „ 7,82%

3(α),6,12(α)-Triacetoxy-7-keto- und isomerer 3(α),6,12(α)-Triacetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XX) und (XXIV) aus (XVIII).

334 mg Ester (XVIII) vom Smp. 182—184° wurden in 2 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,45 cm³ einer Eisessig-Lösung, die pro cm³ 80 mg Brom enthielt, und 1 Tropfen HBr-Eisessig-Lösung versetzt und 20 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (XV). Aus dem Rohprodukt liessen sich durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wenig Krystalle (Bromketone XXIa und b) isolieren, die unscharf bei 185—210° schmolzen.

390 mg des Rohprodukts wurden in 20 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 1 g KOH in 4 cm³ Wasser versetzt und 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (XX), ebenso die Methylierung mit Diazomethan und die Acetylierung. Das Reaktionsprodukt wog roh 240 mg und wurde über 7 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther wurden 84 mg rohes Triacetat (XX) eluiert, die nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 179—182° schmolzen (Mischprobe mit dem Analysenpräparat ebenso). Die mit Benzol eluierten Fraktionen wogen 36 mg und gaben aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 238—242°, die nach Mischprobe mit dem isomeren Triacetat (XXIV) identisch waren.

3(α)-Oxy-7(α),12(α)-diacetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XXXIII).

255 mg amorphes Ätio-cholsäure-methylester-triacetat (Rohprodukt) (XXXII) wurden mit der Lösung von 250 mg Pottasche in 5 cm³ Methanol und 2 cm³ Wasser 24 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, das Methanol im Vakuum abgedampft, ausgeäthert und die Ätherlösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 216 mg Rohprodukt zurück, die mit Diazomethan methyliert wurden. Durch Umkrystallisieren aus Äther wurden 66 mg Körner erhalten, die bei 182—184° schmolzen. Die Mutterlauge wurde über 4,5 g Al₂O₃ chromatographiert und gab neben wenig Ausgangsmaterial noch 108 mg Diacetat (XXXIII) vom gleichen Smp. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +106,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,633 in Chloroform).

16,560 mg Subst. zu 1,0141 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +1,74^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,726 mg Subst. gaben 9,078 mg CO₂ und 2,847 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₅H₃₈O₇ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50%
Gef. „ 66,49 „ 8,55%

3(α),12(α)-Dioxy-7(α)-acetoxy-ätio-cholansäure-methylester (XXXI).

196 mg Ätio-cholsäure-methylester-triacetat (Rohprodukt) (XXXII) wurden mit der Lösung von 250 mg Pottasche in 3 cm³ Methanol und 1 cm³ Wasser 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (XXXIII), ebenso die

Methylierung mit Diazomethan. Es blieben 168 mg Rohprodukt, die über 6 g Al_2O_3 chromatographiert wurden. Mit Benzol-Äther 1:1 wurden 24 mg Diacetat (XXXIII) vom Smp. 182—184° eluiert (Mischprobe). Die mit Äther-Methanol 9:1 eluierten Fraktionen (90 mg) wurden aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und lieferten 66 mg Nadeln (Monoacetat [XXXI]) vom Smp. 172—174°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +44,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,328$ in Chloroform).

13,474 mg Subst. zu 1,0141 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,59^\circ \pm 0,01^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet (Schweinchen).

3,714 mg Subst. gaben 9,18 mg CO_2 und 2,90 mg H_2O (F.W.)

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (408,52) Ber. C 67,62 H 8,88%
Gef. „ 67,45 „ 8,71%

Mit Äther-Methanol 5:1 wurde noch etwas Ätio-cholsäure-methylester (X) vom Smp. 194—195° eluiert.

3-Keto-7(α),12(α)-diacetoxy-ätio-cholsäure-methylester (XXXVI).

70 mg Diacetat (XXXIII) vom Smp. 182—184° wurden in 1 cm^3 Eisessig gelöst, mit 0,8 cm^3 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 41 mg Körner vom Smp. 166—168°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +107,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,968$ in Chloroform).

30,104 mg Subst. zu 1,0141 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +3,20^\circ \pm 0,02^\circ$

3,860 mg Subst. gaben 9,188 mg CO_2 und 2,744 mg H_2O (E.T.H.)

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (448,54) Ber. C 66,93 H 8,09%
Gef. „ 66,69 „ 8,17%

3,12-Diketo-7(α)-acetoxy-ätio-cholsäure-methylester (XXXIV).

50 mg Monoacetat (XXXI) vom Smp. 172—174° wurden in 0,5 cm^3 Eisessig gelöst, mit 1,2 cm^3 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 35 mg Nadeln vom Smp. 208—212°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{17} = +97,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,083$ in Chloroform).

10,992 mg Subst. zu 1,0141 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1,06^\circ \pm 0,01^\circ$

3,659 mg Subst. gaben 9,145 mg CO_2 und 2,583 mg H_2O (E.T.H.)

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (404,48) Ber. C 68,29 H 7,97%
Gef. „ 68,21 „ 7,90%

7(α)-Oxy-ätio-cholsäure-methylester (XXXVII) aus (XXXIV).

200 mg Diketo-ester (XXXIV) vom Smp. 208—212° wurden mit 1,1 cm^3 abs. Alkohol und 1 cm^3 Hydrazinhydrat im offenen Bombenrohr 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen mit der Lösung von 200 mg Natrium in 5 cm^3 abs. Alkohol versetzt, eingeschmolzen und über Nacht auf 170—180° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (III), ebenso die Methylierung mit Diazomethan. Das Reaktionsprodukt (190 mg) gab nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 45 mg dicke Körner vom Smp. 148—152°, die von dem weiter unten beschriebenen 12(α)-Oxy-ätio-cholsäure-methylester deutlich verschieden waren. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +30,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,274$ in Chloroform).

23,065 mg Subst. zu 1,0141 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,70^\circ \pm 0,01^\circ$

Vor der Verbrennung wurde im Hochvakuum geschmolzen (Schweinchen).

3,411 mg Subst. gaben 9,41 mg CO_2 und 3,08 mg H_2O (F.W.)

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25%
Gef. „ 75,29 „ 10,10%

7-Keto-ätio-cholansäure-methylester aus (XXXVII).

27 mg 7(α)-Oxy-ätio-cholansäure-methylester (XXXVII) vom Smp. 148—152° wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,4 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 1 Stunde stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Petroläther gab 19 mg dicke Nadeln vom Smp. 122—123°, die sich von dem unten beschriebenen 12-Keto-ätio-cholansäure-methylester deutlich unterschieden. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = -38,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,926$ in Chloroform).

9,393 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,36^\circ \pm 0,01^\circ$

Vor der Verbrennung wurde kurz im Hochvakuum geschmolzen.

3,684 mg Subst. gaben 10,25 mg CO₂ und 3,16 mg H₂O (F.W.)

C₂₁H₃₂O₃ (332,46) Ber. C 75,86 H 9,70%
Gef. „ 75,93 „ 9,60%

12(α)-Oxy- und 12-Keto-ätio-cholansäure-methylester.

110 mg 3-Keto-12(α)-oxy-ätio-cholansäure-methylester vom Smp. 144—145°¹⁾ wurden mit 0,5 cm³ Hydrazinhydrat und der Lösung von 0,1 g Natrium in 2,5 cm³ abs. Alkohol im Bombenrohr 18 Stunden auf 170—180° erhitzt. Nach Zusatz von Wasser wurde der Alkohol im Vakuum entfernt, mit HCl angesäuert und ausgeäthert. Die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung wurde eingengt und mit ätherischer Diazomethanolösung versetzt. Der so erhaltene Methylester wog 154 (?) mg und gab durch Umkrystallisieren aus wenig Methanol bei -10° 60 mg Krystalle. Sie wandelten sich bei 112—114° in lange Nadeln um, die bei 122—123° schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{15} = +83,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,914$ in Chloroform).

9,272 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,76^\circ \pm 0,01^\circ$

3,738 mg Subst. gaben 10,281 mg CO₂ und 3,343 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₁H₃₄O₃ (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25%
Gef. „ 75,06 „ 10,01%

49 mg 12(α)-Oxy-ätio-cholansäure-methylester vom Smp. 122—123° wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,7 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 4 Stunden stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 22 mg Blättchen vom Smp. 159—163°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = +141,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,995$ in Chloroform).

10,097 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1,41^\circ \pm 0,01^\circ$

3,314 mg Subst. gaben 9,205 mg CO₂ und 2,883 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₁H₃₂O₃ (332,46) Ber. C 75,86 H 9,70%
Gef. „ 75,80 „ 9,73%

3(α)-Succinoxy-7(α)-acetoxy-12(α)-oxy-ätio-cholansäure-dimethylester (XXXV).

430 mg 7-Monoacetat (XXXI) vom Smp. 172—174° wurden durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet und mit 600 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 4 cm³ Pyridin 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei (XI). Die neutralen Anteile stellten 15 mg Ausgangsmaterial dar. Die Sodauszüge gaben nach dem Ansäuern 590 mg Säure, die mit Diazomethan methyliert wurden. Aus Äther-Petroläther krystallisierten 495 mg lange Nadeln vom Smp. 166—167°.

3,586 mg Subst. gaben 8,442 mg CO₂ und 2,620 mg H₂O (Schweinchen) (E.T.H.)

C₂₈H₄₂O₉ (486,62) Ber. C 64,35 H 8,10%
Gef. „ 64,25 „ 8,17%

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

3(α)-Succinoxy-7(α)-acetoxy-12-keto-ätio-cholansäure-dimethylester
(XXXVIII).

415 mg Ester (XXXV) vom Smp. 166—167° wurden in 6 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,6 cm³ 5-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 3 Stunden stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 325 mg Krystalle. Durch Umkrystallisieren aus Äther wurden lange Nadeln vom Smp. 135—136° erhalten.

3,810 mg Subst. gaben 9,014 mg CO₂ und 2,618 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₈H₄₀O₉ (484,60) Ber. C 64,59 H 7,74%
Gef. „ 64,56 „ 7,69%

3(α),7(α)-Dioxy-12-keto-ätio-cholansäure-methylester (XXXIX).

290 mg Ester (XXXVIII) vom Smp. 135—136° wurden mit 500 mg KOH in 5 cm³ Methanol und 1 cm³ Wasser 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Verseifung von (XIV). Nach Methylierung der erhaltenen Säure wurde der Methylester (195 mg) aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Es wurden 160 mg Nadeln vom Smp. 210—212° erhalten.

3,609 mg Subst. gaben 9,18 mg CO₂ und 2,67 mg H₂O (F.W.)

C₂₁H₃₂O₅ (364,46) Ber. C 69,20 H 8,84%
Gef. „ 69,42 „ 8,28%

3(α),7(α)-Dioxy-ätio-cholansäure-methylester (Cheno-ätio-desoxychol-
säure-methylester) (XLII).

210 mg Dioxy-ester (XXXIX) vom Smp. 210—212° wurden mit 1 cm³ Hydrazinhydrat und 0,2 g Natrium in 5 cm³ abs. Alkohol im Bombenrohr eingeschmolzen und über Nacht auf 170—180° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (III), ebenso die Methylierung mit Diazomethan. Das Reaktionsprodukt wurde durch zweimaliges Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet und aus wenig Benzol mit viel Petroläther umkrystallisiert. Die Krystalle schmolzen bei 156—162°. Durch nochmaliges Umkrystallisieren wurden aus Äther-Petroläther feine Nadeln vom Smp. 159—163° erhalten. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = +2,0^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,487$ in CHCl₃).

15,081 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,03^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,809 mg Subst. gaben 10,05 mg CO₂ und 3,29 mg H₂O (F.W.)

C₂₁H₃₄O₄ (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78%
Gef. „ 72,01 „ 9,67%

3,7-Diketo-ätio-cholansäure-methylester (XLV).

70 mg Cheno-ätio-desoxycholsäure-methylester (XLII) (Rohprodukt) wurden wie üblich mit 1,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung oxydiert. Das Reaktionsprodukt wurde mehrmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert und lieferte Nadeln vom Smp. 178—181°. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{14} = -13,4^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,117$ in CHCl₃).

11,334 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0,15^{\circ} \pm 0,01^{\circ}$

3,718 mg Subst. gaben 9,94 mg CO₂ und 2,91 mg H₂O (F.W.)

C₂₁H₃₀O₄ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73%
Gef. „ 72,96 „ 8,76%

3(α)-Succinoxy-7(α)-oxy-ätio-cholansäure-dimethylester (XLI).

850 mg Cheno-ätio-desoxycholsäure-methylester (XLII) (Rohprodukt) wurden durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet und mit 800 mg Bernsteinsäure-anhydrid in 5 cm³ Pyridin 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (XI). Die neutralen Anteile wogen 65 mg und stellten unverändertes Ausgangsmaterial dar. Die Säuren wurden mit Diazomethan methyliert und lieferten 1,12 g Methylester (XLI), der nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

3(α)-Succinoxy-7-keto-ätio-cholansäure-dimethylester (XL).

1,12 g amorpher Ester (XLI) wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst, mit 5,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 1 Stunde stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 390 mg Nadeln vom Smp. 154—155°.

3,802 mg Subst. gaben 9,390 mg CO₂ und 2,830 mg H₂O (Schweinchen) (E.T.H.)

C₂₆H₃₈O₇ (462,56) Ber. C 67,51 H 8,28%
Gef. „ 67,40 „ 8,34%

3(α),6-Diacetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XLVI).

250 mg Ester (XL) vom Smp. 154—155° wurden in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,1 cm³ einer Eisessig-Lösung, die pro cm³ 80 mg Br₂ enthielt, und 1 Tropfen HBr-Eisessig-Lösung versetzt und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° eingedampft und der Rückstand durch zweimaliges Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet. Da beim Stehen mit Äther-Petroläther keine Krystallisation eintrat, wurde das Rohprodukt (XLIII) mit der Lösung von 150 mg NaOH in 7 cm³ Methanol 1 Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei (XX) aus (XV). Dann wurde mit Diazomethan methyliert und durch 2-stündiges Erwärmen mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid auf dem Wasserbad acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther Körner vom Smp. 204—209°.

3,722 mg gaben 9,070 mg CO₂ und 2,630 mg H₂O (E.T.H.)

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09%
Gef. „ 66,39 „ 7,89%

3,6-Diketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (XLVII) aus (XLVI).

88 mg Diacetat (XLVI) vom Smp. 204—209° wurden mit 0,5 cm³ Hydrazinhydrat und der Lösung von 100 mg Natrium in 2,5 cm³ abs. Alkohol im Bombenrohr eingeschmolzen und über Nacht auf 170—180° erhitzt. Die Aufarbeitung wie bei (III) gab 63 mg Säuren, die mit Diazomethan methyliert und mit 1,5 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung wie üblich oxydiert wurden. Das Reaktionsprodukt wog 48 mg und wurde zur Umlagerung mit 1 cm³ Eisessig und 1 Tropfen konz. HCl 1 Stunde gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand wieder mit Diazomethan methyliert und das Rohprodukt über 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol eluierten Fraktionen gaben wenig unscharf bei 160—185° schmelzende Krystalle. Die mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen lieferten nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther 7 mg Krystalle vom Smp. 237—245°, die nach Mischprobe mit 3,6-Diketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (XLVII) (Smp. 246—252°)¹⁾ identisch waren.

3(α)-Acetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XLIV).

130 mg Ester (XL) vom Smp. 154—155° wurden mit 100 mg KOH in 5 cm³ Methanol 1 Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Dann wurde mit wenig Wasser verdünnt, das Methanol im Vakuum entfernt und mit Äther ausgeschüttelt. Der nach Eindampfen der mit Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösung erhaltene Rückstand wurde mit Diazomethan methyliert, dann mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid über Nacht stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 102 mg Krystalle vom Smp. 193—200°.

6-Brom-3(α)-acetoxy-7-keto-ätio-cholansäure-methylester (XLVIII).

102 mg Acetat (XLIV) vom Smp. 193—200° wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 1,1 cm³ einer Eisessig-Lösung, die pro cm³ 80 mg Br₂ enthielt, versetzt, 1 Tropfen HBr-Eisessig-Lösung zugegeben und über Nacht stehen gelassen. Der durch Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand gab aus Äther-Petroläther Krystalle vom Smp. 216—225°.

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

Versuch zur Abspaltung von HBr.

a) 95 mg Bromketon (XLVIII) vom Smp. 216—225° wurden mit 1 cm³ Pyridin in eine Ampulle im Vakuum eingeschmolzen und 5 Stunden im Xylolbad (134°) erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab nach chromatographischer Reinigung einige mg Krystalle vom Smp. 199—202°.

b) 70 mg Bromketon (XLVIII) wurden mit 200 mg Silbernitrat in 3 cm³ Pyridin 12 Stunden gekocht. Die übliche Aufarbeitung gab nach chromatographischer Reinigung 18 mg der obigen Substanz vom Smp. 199—202°.

3,666 mg Subst. gaben 9,306 mg CO₂ und 2,908 mg H₂O (E.T.H.)

Gef. C 69,27 H 8,88%

Die Analysenwerte stimmen weder auf eine $\Delta^{5,3}$ -Acetoxy-7-keto- noch auf eine $\Delta^{3,5,7}$ -Keto- noch auf eine 3-Acetoxy-6,7-diketo¹⁾-Verbindung.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) (E.T.H.), teils von Herrn F. Weiser, Basel (F. W.) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

79. Contribution à l'étude des dibenzofluorènes : le dibenzo-2, 3, 5, 6-fluorène

par R. H. Martin.

(11 II 47)

Dans un article précédent²⁾ nous avons émis l'hypothèse que l'hydrocarbure C₂₁H₁₄ (p. de f. 190° corr.) et la cétone correspondante C₂₁H₁₂O (p. de f. 163—165° corr.), isolées par Schmidlin et Huber³⁾, étaient respectivement le dibenzo-2,3,5,6-fluorène et la dibenzo-2,3,5,6-fluorénone (IXa). Cette structure était la seule possible, les six autres dibenzofluorénones ayant été décrites et parfaitement caractérisées.

Or, depuis cette époque, Lothrop et Goodwin⁴⁾ ont décrit une nouvelle méthode générale de synthèse de dérivés fluoréniques, qui leur a permis de préparer, par cyclisation de (XI), ce qu'ils estiment être la dibenzo-2,3,5,6-fluorénone (p. de f. 185°). Ces auteurs pensent que l'hydrocarbure de Schmidlin et Huber n'est autre que le di-2-naphtyle et que son produit d'oxydation (p. de f. 163—165°) est un échantillon impur de di-2-naphtylquinone-1,4, vue à laquelle Cook et Preston⁵⁾ ont souscrit par la suite.

Nous avons répété la synthèse de Schmidlin et Huber et nous avons obtenu, non pas l'hydrocarbure décrit par eux, mais bien le di-2-naphtyle, ce qui semble confirmer l'idée de Lothrop et Goodwin.

¹⁾ Vgl. T. Barr, I. M. Heilbron, E. R. Jones, F. S. Spring, Soc. 1938, 334.

²⁾ R. H. Martin, Soc. 1941, 679.

⁴⁾ Am. Soc. 65, 363 (1943).

³⁾ B. 43, 2824 (1910).

⁵⁾ Soc. 1944, 553.