

### Zusammenfassung.

1. E-avitaminotische, weibliche Ratten weisen in Gehirn, Serum und Leber einen gegenüber der Norm verminderten ChE-Gehalt auf.

2. Diese verminderte ChE-Aktivität wird durch Zugabe von *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol-acetat zu einem im übrigen E-freien Futter wieder annähernd normalisiert.

Ich danke auch an dieser Stelle Herrn Dr. *M. Guggenheim* von der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.* für seine wertvollen Anregungen sowie für die Überlassung des ganzen Tiermaterials und der für diese Versuche notwendigen Chemikalien. Die Aufzucht der E-avitaminotischen Ratten leitete Herr Prof. Dr. *V. Demole*.

Basel, Hygienisches Institut der Universität.

---

## 86. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

12. Mitteilung <sup>1)</sup>).

### Vereinfachte präparative Herstellung reiner Desoxy-cholsäure und einiger ihrer Derivate

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

(3. VI. 42.)

Für Untersuchungen in der Reihe der Gallensäuren benötigten wir grössere Mengen verschiedener Derivate der Desoxy-cholsäure, zu deren präparativer Herstellung nachstehend einige vereinfachte Vorschriften angegeben werden. Um die räumliche Lage der Hydroxylgruppe in 12-Stellung eindeutig bezeichnen zu können, wählen wir die folgende Nomenklatur, die sich auf die röntgenologischen Befunde von *G. Giacomello*<sup>2)</sup> stützt. Wir bezeichnen Desoxy-cholsäure als 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Dioxy-cholansäure, ebenso werden alle anderen Sterinderivate, die in 12-Stellung eine Hydroxylgruppe in derselben räumlichen Lage besitzen, als 12 $\beta$ -Oxy-Derivate bezeichnet. Die Haftstelle dieser Hydroxylgruppe wird mit einem ausgezogenen Strich formuliert; die epimeren 12 $\alpha$ -Formen erhalten einen punktierten Strich.

Schon die Beschaffung reiner Desoxy-cholsäure (I) stösst auf Schwierigkeiten, da die im Handel erhältlichen Produkte, auch die als „purissimum“ bezeichneten, meistens weit davon entfernt sind, einheitlich zu sein.

---

<sup>1)</sup> Die ersten 11, nicht numerierten Mitteilungen über diesen Gegenstand finden sich: *Helv.* **20**, 3, 949, 992, 1040 (1937); **21**, 926 (1938); **22**, 75, 741, 753, 1160 (1939); **23**, 747 (1940); **24**, 1127 (1941).

<sup>2)</sup> *G. Giacomello*, *G.* **69**, 790 (1939).

Reine Desoxy-cholsäure wird am einfachsten durch energische Verseifung des Methylester-diacetats (IV)<sup>1)</sup> vom Smp. 118—119° gewonnen, das sich aus Handelsprodukten, auch billigeren von geringerer Reinheit, leicht vollständig rein erhalten lässt. In den meisten Fällen ist aber die Herstellung der reinen Säure unnötig, und das technische Produkt kann, auch wenn es leicht braun gefärbt ist, vorteilhaft direkt verwendet werden. Für viele Präparate, deren Herstellung in der Literatur — ausgehend von freier Säure (I) — beschrieben ist, ist jedoch der Methylester (II)<sup>2)</sup> als Ausgangsprodukt viel bequemer. Zu dessen Gewinnung ist 24-stündiges Stehen mit vier Teilen 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure bei Zimmertemperatur am zweckmässigsten, während längeres Erhitzen mit stärkeren Säuren zu teilweiser Wasserabspaltung, wahrscheinlich unter Umlagerung, führt und die Ausbeuten herabdrückt. Obwohl der aus der käuflichen Säure (I) gewonnene Ester (II) auch durch oftmaliges Umkrystallisieren nur unter grossen Verlusten wirklich rein zu erhalten ist, kann er für die meisten Zwecke gut verwendet werden. Dort wo man wirklich reinen Ester haben muss, stellt man ihn am einfachsten aus der nach obigen Angaben gereinigten Säure dar.

Zur Bereitung des 3-Mono-acetats (III)<sup>3)</sup> kann der Methylester (II) aus käuflicher Säure dienen, aus dem sich das Mono-acetat (III) durch partielle Acetylierung in etwa 40 % Ausbeute leicht in reiner Form gewinnen lässt. Die Mutterlaugen werden dann zweckmässig auf Diacetat (IV) verarbeitet.

Zur völligen Acetylierung wird (II) bzw. die eingedampften Mutterlaugen von (III) mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Stärkeres und längeres Erhitzen ist unnötig und ergibt nur zunehmende Braunfärbung, aber keine Verbesserung der Ausbeute, was für alle Acetylierungen der 12-Oxy-Gruppe gilt. Das Diacetat (IV) wird meistens schon bei der ersten Krystallisation rein erhalten.

Die Oxydation von (III) mit Chromsäure in Eisessig liefert in ausgezeichneter Ausbeute den 3  $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-ester (VI). Durch eintägiges Stehen mit 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure ergibt dieser fast quantitativ den 3  $\alpha$ -Oxy-12-keto-cholansäure-methylester (IX)<sup>4)</sup>, während die entsprechende freie Säure (VIII)<sup>5)</sup> durch kurze alkalische Verseifung leicht zu gewinnen ist. Trotz der relativen Länge ist dieser Weg zur Bereitung der Säure (VIII) vorteilhafter

<sup>1)</sup> H. Wieland, W. Kapitel, Z. physiol. Ch. **212**, 269 (1932).

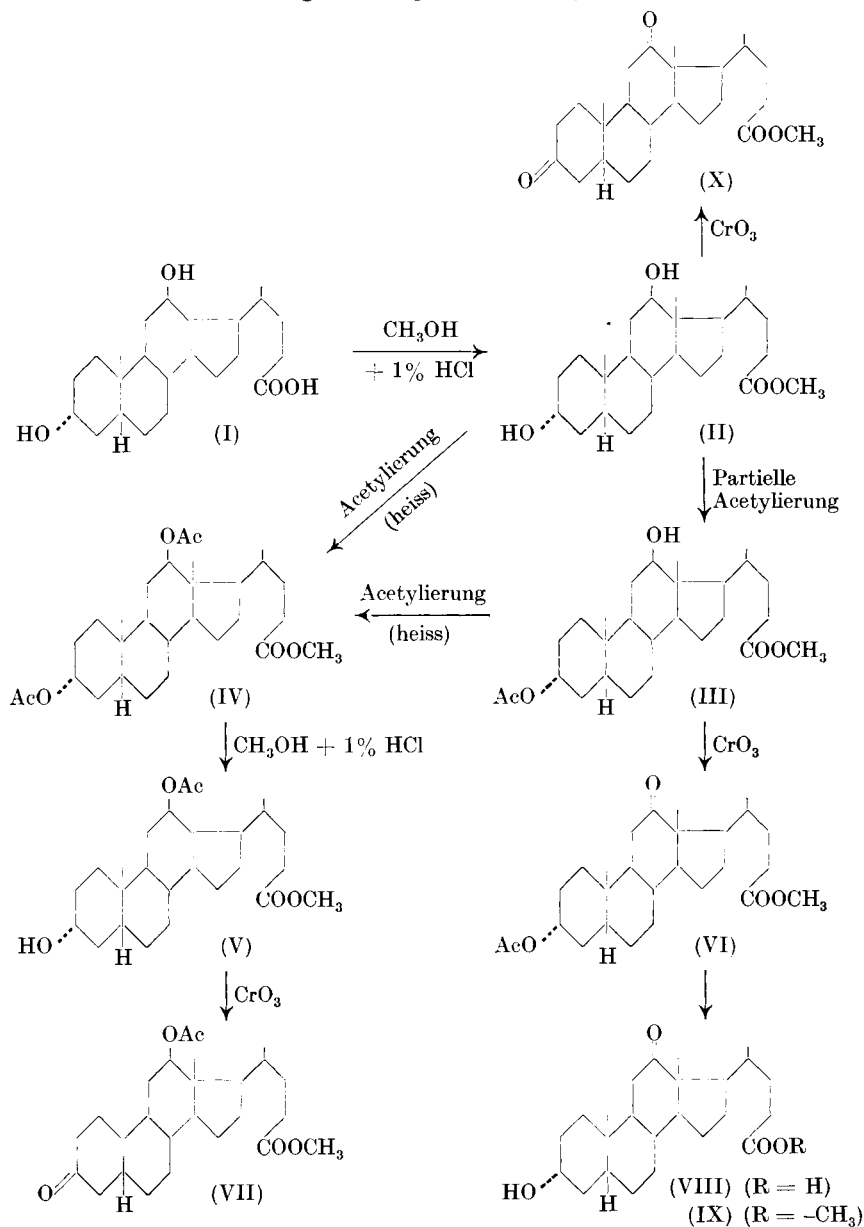
<sup>2)</sup> J. Pascual Vila, C. **1924**, I, 486.

<sup>3)</sup> Die freie Säure ist beschrieben: H. Wieland, E. Boersch, Z. physiol. Ch. **110**, 151 (1920); H. Wieland, E. Dane, E. Scholz, Z. physiol. Ch. **211**, 261 (1932). Vgl. auch K. Kyogoku, Z. physiol. Ch. **246**, 99 (1937).

<sup>4)</sup> J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. **20**, 996 (1937).

<sup>5)</sup> H. Wieland, E. Boersch, Z. physiol. Ch. **106**, 190 (1919), vgl. <sup>4)</sup>.

als die direkte Oxydation von (I) nach *Kaziro* und *Shimada*<sup>1)</sup> oder über die partiell acetylierte freie Säure<sup>2)</sup>, da das Material besser ausgenützt und relativ wenig Eisessig für die Oxydation benötigt wird.



<sup>1)</sup> K. Kaziro, T. Shimada, Z. physiol. Ch. **249**, 220 (1937).

<sup>2)</sup> H. Wieland, E. Dane, E. Scholz, Z. physiol. Ch. **211**, 261 (1932); K. Kyogoku, Z. physiol. Ch. **246**, 99 (1937) sowie <sup>1)</sup>.

Partielle Verseifung des Diacetats (IV) durch eintägiges Stehen in 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure führt zum 3 $\alpha$ -Oxy-12 $\beta$ -acetoxy-cholansäure-methylester (V)<sup>1)</sup>, der nur in amorpher Form erhalten wird. Dessen Oxydation mit Chromsäure liefert in vorzüglicher Ausbeute den 3-Keto-12 $\beta$ -acetoxy-cholansäure-methylester (VII)<sup>1)</sup>.

Zur Gewinnung des 3,12-Diketo-cholansäure-methylesters (X)<sup>2)</sup> ist nur wirklich reiner Methylester (II) geeignet, der — wie oben erwähnt — durch energische Verseifung von reinem Methylester-Diacetat (IV) und Wiederveresterung mit Methanol gewonnen wird. Oxydation mit 2 Mol Chromtrioxyd gibt dann sofort reinen Ester (X).

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert.)

#### Reine Desoxy-cholsäure (I).

In einem Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflusskühler wurden 100 g reines Desoxy-cholsäure-methylester-diacetat (IV) vom Smp. 118—119° in 300 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit der Lösung von 100 g Kaliumhydroxyd in 100 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 200 cm<sup>3</sup> Wasser wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser auf etwa 1 Liter verdünnt und unter Kühlung und starkem Rühren mit 4-n. Salzsäure bis zur eben deutlich kongosauren Reaktion versetzt. Die ausgeschiedene Säure wurde abgenutscht, so oft mit Wasser gewaschen, bis sie frei von Chlorionen war, und anschliessend im Vakuum getrocknet. Eine Probe wurde in viel frisch destilliertem Aceton gelöst und die filtrierte Lösung auf ein kleines Volumen eingeeengt. Die Säure krystallisierte in farblosen Nadeln, die meist bei 160° teilweise schmolzen, dann wieder erstarrten, um sich bei 176° völlig zu verflüssigen. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton gab meist Präparate, die bei 161° nicht mehr schmolzen, höchstens eine leichte Umwandlung zeigten und sich erst scharf bei 176—177° verflüssigten. Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 110° während 45 Minuten  $[\alpha]_D^{19} = +47,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,716$  in Dioxan) bzw.  $[\alpha]_D^{17,5} = +52,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,515$  in Alkohol).

17,859 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup> Dioxan;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,85^\circ \pm 0,02^\circ$

37,9 mg Subst. zu 2,5021 cm<sup>3</sup> Alkohol;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17,5} = +0,80^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Probe enthielt offenbar Krystallaceton<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Die freie Säure ist beschrieben von: *K. Yamasaki, K. Kyogoku*, Z. physiol. Ch. **233**, 29 (1935).

<sup>2)</sup> Die freie Säure ist beschrieben von: *H. Wieland, H. Sorge*, Z. physiol. Ch. **97**, 18 (1916); *H. Wieland, T. Noguchi*, Z. physiol. Ch. **194**, 257 (1931).

<sup>3)</sup> Nach *H. Wieland, H. Sorge*, Z. physiol. Ch. **97**, 16 (1916) lässt sich nur die aus Alkohol umkrystallisierte Säure in kurzer Zeit zur Gewichtskonstanz trocknen. Sie zeigt dann einen Schmelzpunkt von 172° (unkorr.) und eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +57,02^\circ$  (2,0344% in Alkohol).

Reiner  $3\alpha$ ,  $12\beta$ -Dioxy-cholansäure-methylester (Desoxy-cholsäure-methylester) (II).

50 g der wie oben gereinigten und im Vakuum getrockneten, aber nicht umkrystallisierten Säure wurden in 200 cm<sup>3</sup> 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure durch leichtes Erwärmen gelöst und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, worauf ein Teil des Methylesters bereits auskrystallisierte. Er wurde durch leichtes Wärmen in Lösung gebracht, etwa die Hälfte des Methanols im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 600 cm<sup>3</sup> Äther in einen grossen Scheidetrichter gespült und die Lösung zweimal mit viel Eiswasser, dann mehrmals mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, auf ein kleines Volumen eingeeengt und mit Petroläther nicht ganz bis zur Trübung versetzt. Der beim Stehen auskrystallisierte Ester schmolz bei 78—80°. Die Mutterlaugen gaben durch Einengen noch eine weitere Menge derselben Reinheit, zusammen 45 g. Eine Probe wurde in 4 Teilen Methanol heiss gelöst und bei 0° auskrystallisiert. Die farblosen Nadeln schmolzen nach dem Trocknen im Vakuum bei 80—81°. Die spez. Drehung einer vorher im Vakuum geschmolzenen Probe betrug:  $[\alpha]_D^{15} = +55,8^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,888$  in Aceton).

144,5 mg  $\pm$  0,2 mg Subst. zu 5 cm<sup>3</sup>;  $l = 2$  dm;  $\alpha_D^{15} = +3,23^\circ \pm 0,02^\circ$

Rohrer Methylester (II) aus käuflicher Säure (I)<sup>1)</sup>.

100 g käufliche Desoxy-cholsäure (technische Qualität) wurden in 400 cm<sup>3</sup> 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure gelöst, die Lösung wenn nötig filtriert und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit etwas Eis und unter Rühren mit so viel 2-n. Sodalösung versetzt, dass die Mischung auf Lackmus deutlich alkalisch reagierte, und der Ester durch weiteren Zusatz von Eiswasser unter Rühren völlig gefällt, abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 95 g bräunlich-weiße Krystalle vom Smp. 84—110°.

$3\alpha$ -Acetoxy- $12\beta$ -oxy-cholansäure methylester (III).

100 g roher Desoxy-cholsäure-methylester (II) (aus käuflicher Säure) wurden zur völligen Trocknung im Vakuum auf dem siedenden Wasserbad geschmolzen, hierauf in 80 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und die Lösung im Ölbad (120°) unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Innerhalb einer Stunde wurde durch den Kühler langsam die Mischung von 31 g Essigsäure-anhydrid und 30 cm<sup>3</sup> Benzol zugetropft. Anschliessend wurde noch 1 Stunde unter Rückfluss gekocht und dann die Hauptmenge des Benzols bei derselben Temperatur abdestilliert.

<sup>1)</sup> Dieser Versuch wurde von Frl. H. Gross ausgeführt.

Hierauf wurde abgekühlt, der in Äther gelöste Rückstand gründlich mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingengt. Die beim Stehen abgeschiedenen Krystalle wurden abgenutscht, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie wogen 33 g und schmolzen bei 126—128°. Die eingengten Mutterlaugen gaben nochmals 11,5 g derselben Reinheit. Die Ausbeute betrug somit 44,5 g. Das Produkt ist für die weitere Verwendung meist sofort brauchbar. Die Mutterlaugen werden zweckmässig eingedampft und wie unten beschrieben ins Diacetat (IV) übergeführt. Eine Probe des Monoacetats wurde aus Aceton umkrystallisiert, mit Äther gewaschen und im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Sie schmolz bei 128—128,5° und zeigte die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +65,9^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,640$  in Aceton).

82,0 mg  $\pm 0,2$  mg Subst. zu 5 cm<sup>3</sup>;  $l = 2$  dm;  $\alpha_D^{20} = +2,16^\circ \pm 0,02^\circ$

3,795 mg Subst. gaben 10,027 mg CO<sub>2</sub> und 3,353 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub> (448,62)	Ber. C 72,28	H 9,89%
	Gef. „ 72,10	„ 9,89%

### 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Diacetoxy-cholansäure-methylester (IV).

85 g der eingedampften Mutterlaugen von (III) wurden mit 31 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 52 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde im Vakuum vollständig eingedampft, der Rückstand in 600 cm<sup>3</sup> Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte beim Umkrystallisieren aus reinem Methanol bei 0° 60 g farbloser Krystalle vom Smp. 118—119°. Geht man statt von den Mutterlaugen des Monoacetats (III) vom rohen Methylester (II) aus, so werden pro 100 g des im Vakuum gründlich getrockneten Produktes 50 g absolutes Pyridin und 80—100 g Essigsäure-anhydrid verwendet und sonst ganz gleich verfahren. Das Pyridin kann gut regeneriert werden.

### 3 $\alpha$ -Oxy-12 $\beta$ -acetoxy-cholansäure-methylester (V) und 3-Keto-12 $\beta$ -acetoxy-cholansäure-methylester (VII).

100 g 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Diacetoxy-cholansäure-methylester (IV) vom Smp. 118—119° wurden in 400 cm<sup>3</sup> 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure warm gelöst und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der im Vakuum möglichst schaumig getrocknete Rückstand wog 92 g. Dieser Ester (V) war bisher nicht zur Krystallisation zu bringen.

Die Oxydation der 92 g Rohprodukt (V) mit 18 g Chromtrioxyd<sup>1)</sup> lieferte 62 g Krystalle (aus Äther) vom Smp. 121—123°. Eine Probe wurde aus Äther, dann nochmals aus Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die erhaltenen farblosen Prismen schmolzen bei 122—123° und zeigten eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{17} = +83,0^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,596$  in Aceton).

79,8 mg  $\pm 0,2$  mg Subst. zu 5 cm<sup>3</sup>;  $l = 2$  dm;  $\alpha_D^{17} = +2,65^\circ \pm 0,02^\circ$

3,758 mg Subst. gaben 9,988 mg CO<sub>2</sub> und 3,208 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (446,61) Ber. C 72,61 H 9,48%

Gef. „ 72,53 „ 9,55%

### 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (VI).

52,5 g im Vakuum getrockneter 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-oxy-cholansäure-methylester (III) vom Smp. 126—128° wurden in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig (gegen Chromsäure beständig) gelöst, unter Kühlung allmählich mit der Lösung von 12 g Chromtrioxyd in 12 cm<sup>3</sup> Wasser und 30 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und der Rest mit 30 cm<sup>3</sup> Eisessig hineingespült. Die Mischung blieb 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, wobei bereits nach einer Stunde weitgehende Krystallisation eintrat. Dann wurde die Hauptmenge des Eisessigs im Vakuum bei 40° Badtemperatur abdestilliert, der Rückstand mit etwa 3 Liter Äther in einen grossen Scheidetrichter gespült, die Lösung mehrmals mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Die dabei ausfallenden Krystalle wurden abgenutscht und mit Äther gewaschen. Sie wogen 40,1 g und schmolzen bei 152—154°. Die Mutterlauge gab nach starkem Einengen nochmals 7,2 g von etwas tieferem Schmelzpunkt, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Methanol 5 g vom Smp. 152—154° ergaben. Insgesamt wurden somit 45,1 g erhalten, die für weitere Umsetzungen genügend rein sind. Eine Probe wurde aus Aceton umkrystallisiert und lieferte farblose, glänzende Prismen, die nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 80° bei 153,5—154,5° schmolzen und die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{21} = 104,8 \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,604$  in Aceton) zeigten.

80,3 mg  $\pm 0,2$  mg Subst. zu 5 cm<sup>3</sup>;  $l = 2$  dm;  $\alpha_D^{21} = +3,36^\circ \pm 0,02^\circ$

3,730 mg Subst. gaben 9,938 mg CO<sub>2</sub> und 3,181 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (446,61) Ber. C 72,61 H 9,48%

Gef. „ 72,71 „ 9,54%

### 3 $\alpha$ -Oxy-12-keto-cholansäure (VIII)<sup>2)</sup>.

20 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (VI) vom Smp. 152—154° wurden in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung

<sup>1)</sup> 14. Mitteilung, V. Burckhardt, T. Reichstein, Helv. **25**, 821 (1942).

<sup>2)</sup> H. Wieland, E. Boersch, Z. physiol. Ch. **106**, 190 (1919); W. Borsche, F. Hallwass, B. **55**, 3318 (1922).

von 10 g Kaliumhydroxyd in 20 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und die Mischung ½ Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser auf 1 Liter verdünnt, mit Eis auf 0° gekühlt und unter Rühren mit verdünnter Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Nach zweistündigem Stehen wurden die Krystalle abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die so bereitete Säure (ca. 17 g) ist für die meisten Zwecke direkt verwendbar. Eine Probe wurde aus Äther durch Einengen umkrystallisiert und gab farblose, breite, flache Prismen vom Smp. 160—161°.

### 3 $\alpha$ -Oxy-12-keto-cholansäure-methylester (IX)<sup>1</sup>.

10 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (VI) vom Smp. 152—154° wurden in 40 cm<sup>3</sup> 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure gelöst und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in viel Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Die beim Stehen ausgeschiedenen Krystalle wurden abgenutscht, mit wenig Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie wogen 8 g und schmolzen bei 110—111,5°. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Wasser war der Schmelzpunkt unverändert. Die spez. Drehung betrug nach gutem Trocknen im Hochvakuum  $[\alpha]_D^{14,5} = +96,5^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,792$  in Aceton).

89,6 mg  $\pm$  0,2 mg Subst. zu 5 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14,5} = +1,73^\circ \pm 0,02^\circ$

### 3,12-Diketo-cholansäure-methylester (X).

Zur Bereitung dieses Esters sollte unbedingt ganz reiner Methylester (II) verwendet werden, der wie oben beschrieben aus dem Diacetat (IV) gewonnen wird. 100 g des reinen Esters (II) wurden zur Entfernung von Krystallmethanol im Vakuum auf dem siedenden Wasserbad geschmolzen, die Schmelze unter möglichst gelindem Erwärmen in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig (gegen Chromsäure beständig) gelöst, unter Wasserkühlung und Umschwenken innerhalb 1 Stunde mit der Lösung von 49 g Chromtrioxyd in 49 cm<sup>3</sup> Wasser und 100 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und zum Schluss der Rest mit 20 cm<sup>3</sup> Eisessig nachgespült. Die Mischung blieb 16 Stunden bei 16—18° stehen. Dann wurde mit 2 Liter Äther in einem geräumigen Scheidetrichter gespült und ein weiterer Scheidetrichter mit ½ Liter frischem Äther vorgelegt. Die Lösungen wurden der Reihe nach mehrmals mit Eiswasser, dem etwas verdünnte Schwefelsäure zugegeben war, und dann so oft mit verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt, bis diese beim

<sup>1</sup>) J. Sawlewicz, T. Reichstein, Helv. **20**, 992 (1937).



Ansäuern keine Fällung mehr ergab, zum Schluss mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingengt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden mit etwas Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie wogen 75 g und schmolzen bei 131—133°. Die Mutterlauge gab beim Einengen nochmals 10 g derselben Reinheit.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 87. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

13. Mitteilung <sup>1)</sup>.

### Cholen-(11)-säure und 11,12-Dioxy-cholansäure

von **H. B. Alther** und **T. Reichstein**.

(3. VI. 42.)

Vor einiger Zeit sind Versuche zur Herstellung verschiedener in 11-Stellung mit Sauerstoff substituierter Sterinabkömmlinge beschrieben worden<sup>2)3)</sup>, die vorzeitig abgebrochen werden mussten. Diese Arbeit stellt die Fortsetzung jener Versuche dar.

Als Ausgangsmaterial diente 12  $\beta$ -Oxy-cholansäure (I)<sup>2)</sup>, zu deren Herstellung wir eine vereinfachte Vorschrift geben. Sie wurde in Anwendung der von *Wieland* und Mitarbeitern für verschiedene Gallensäuren benützten Methodik<sup>4)</sup> einer thermischen Zersetzung im Vakuum bei 240—300° unterworfen. Aus dem Gemisch der Reaktionsprodukte konnte neben dem Lacton von (I) und unabgeklärten Nebenprodukten die Cholen-(11)-säure (III) in einer Ausbeute von etwa 40 % in krystallisierter Form erhalten werden. Sie lieferte einen ebenfalls krystallisierten Methylester (IV), der sich weiter durch ein krystallisiertes Dibromid charakterisieren liess, aus dem beim Entbromen mit Zinkstaub reiner Ester (IV) zurückerhalten wird. Auch beim Kochen mit Pyridin tritt Entbromung ein, unter teilweiser Regenerierung des Esters (IV), der aber geringe Mengen eines doppelt ungesättigten Esters enthalten dürfte, da das so erhaltene Material

<sup>1)</sup> 12. Mitteilung vgl. *T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. 25*, 797 (1942).

<sup>2)</sup> *J. Barnett, T. Reichstein, Helv. 21*, 926 (1938).

<sup>3)</sup> *J. Barnett, T. Reichstein, Helv. 22*, 75 (1939).

<sup>4)</sup> Cholsäure: *H. Wieland, F. J. Weil, Z. physiol. Ch. 80*, 287 (1912); Desoxy-cholsäure: *H. Wieland, H. Sorge, Z. physiol. Ch. 98*, 62 (1916); Lithocholsäure: *H. Wieland, P. Weyland, Z. physiol. Ch. 110*, 123 (1920); Über den Mechanismus vgl.: *H. Wieland, E. Boersch, Z. physiol. Ch. 110*, 143 (1920).