

liegen, kommt für einen Vergleich zwischen der Verteilung der Strukturen über die 219 RG. und ihren Eigenschaften wohl in erster Linie die Schmelztemperatur in Frage, wie dies von *W. Fischer*¹⁾ für die Elemente ausgeführt worden ist. Derartige Probleme sollen in einer nächsten Abhandlung zur Diskussion gelangen.

Zusammenfassung.

An Hand des bis jetzt vorliegenden experimentellen Materials über die röntgenographische Ermittlung der Raumgruppen krystallisierter Verbindungen (anorganische und organische, natürliche und synthetische) wurde eine allgemeine Statistik der Verteilung aller Krystallstrukturen über die 219 Raumgruppen aufgestellt.

Herrn Prof. Dr. *H. Huttenlocher* danke ich herzlich für die Möglichkeit, die er mir gegeben hat, diese Arbeit auszuführen, sowie für sein stetes Interesse an derselben; den HH. Prof. Dr. *W. Feitknecht* und *R. Signer* für anregende Diskussionen; Herrn P. D. Dr. *A. Linder* für Kontrolladditionen mittels einer Rechenmaschine; Herrn Präsident Prof. Dr. *A. Rohn* (Zürich) und der „Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der bernischen Hochschule“ für finanzielle Unterstützung.

Bern, den 19. Juni 1942.

Mineralogisches Institut der Universität.

93. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

15. Mitteilung²⁾.

3 α - und 3 β -Oxy-cholen-(11)-säure

von J. Press und T. Reichstein.

(24. VI. 42.)

Vor kurzem wurde über die Bereitung der 3-Keto-cholen-(11)-säure und ihres Methylesters (I) berichtet³⁾, wobei jedoch die angegebene Lage der Doppelbindung noch nicht bewiesen war. Wir beschreiben nun die Überführung des Methylesters (I) in 3 α - und 3 β -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (IIa) und (IIb) sowie einige ihrer Derivate und geben den Beweis für die Konstitution der genannten Stoffe.

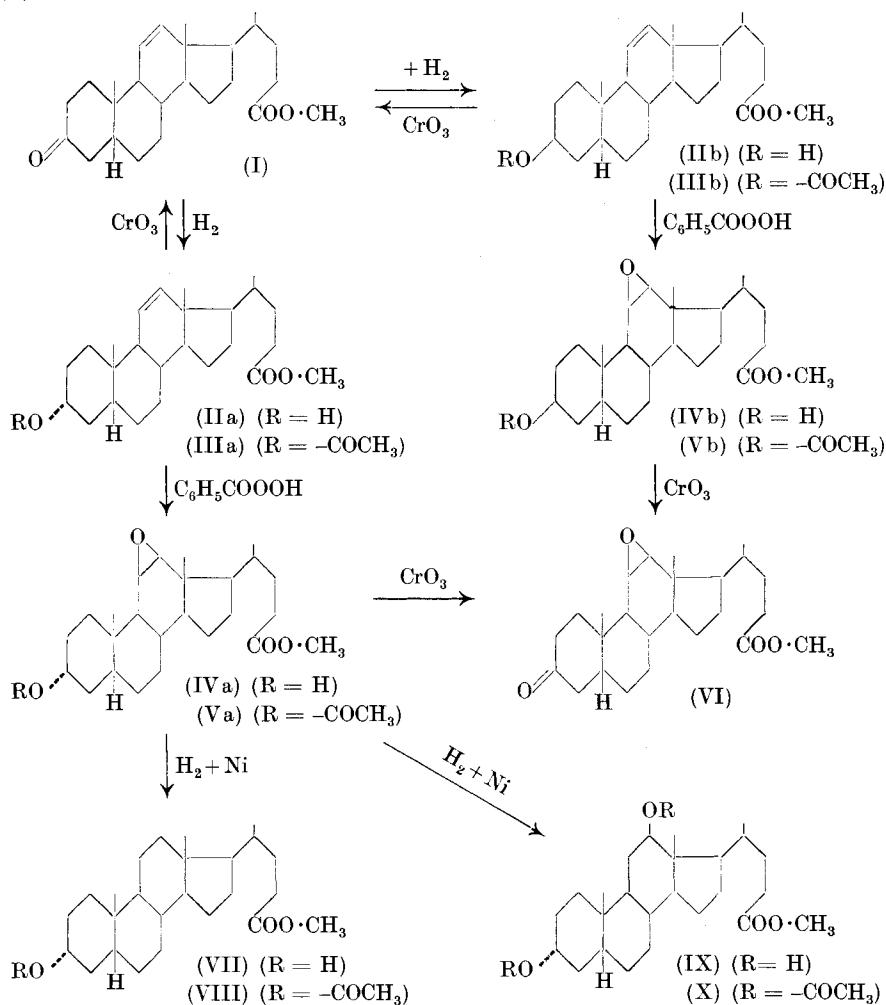
Die Reduktion des Esters (I) erfolgte zunächst durch Kochen mit Aluminium-isopropylat und Isopropylalkohol nach *Meerwein-Ponndorf*³⁾. Sie gelang ebenfalls mit Hilfe von Natriumamalgam oder

¹⁾ J. pr. [2] 158, 200—210 (1941).

²⁾ 14. Mitteilung, V. Burckhardt, T. Reichstein, Helv. 25, 821 (1942).

³⁾ H. Meerwein, R. Schmidt, A. 444, 221 (1925); W. Ponndorf, Z. angew. Ch. 39, 138 (1926).

durch partielle Hydrierung mit *Raney-Nickel*¹⁾ als Katalysator, wobei aber rechtzeitig abgebrochen werden musste, um eine Hydrierung der Doppelbindung zu vermeiden. In allen Fällen entstand ein Gemisch von Estern, das mit Hilfe von Digitonin getrennt wurde und die beiden reinen 3-Oxy-ester (II a) und (II b) ergab. Dem aus der schwer löslichen Digitonin-Verbindung erhaltenen Ester wird 3 β -Konfiguration und Formel (II b) zugeschrieben. Dass während der Reduktion eine Wanderung der Doppelbindung nicht eingetreten ist, wurde dadurch bewiesen, dass aus beiden Estern (II a) und (II b) durch vorsichtige Dehydrierung mit Chromsäure das Ausgangsmaterial (I) wieder zurückerhalten wird.



¹⁾ Amer. Patent 1628190 (C. 1927, II, 653); L. W. Covert, H. Adkins, Am. Soc. 54, 4116 (1932).

Durch alkalische Verseifung lassen sich aus beiden Estern leicht die zugehörigen freien Säuren in krystallisierter Form gewinnen. Acetylierung lieferte die zwei Acetymethylester (III a) und (III b), die ebenfalls gut krystallisierten.

Die beiden acetylierten Ester (III a) und (III b) nahmen beim Stehen mit einer Lösung von Benzopersäure in Chloroform rasch je 1 Mol Sauerstoff auf und lieferten die krystallisierten Oxydo-ester (Va) und (Vb), die aus den weiter unten erwähnten Gründen als β -Oxydo-ester bezeichnet werden. Sie geben nach alkalischer Verseifung und anschliessender Methylierung mit Diazomethan die zwei Oxydo-ester (IVa) und (IVb). Diese wurden auch direkt aus (IIa) und (IIb) mit Benzopersäure erhalten. Durch Dehydrierung mit Chromsäure lieferten beide denselben 3-Keto-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester (VI). Zur Sicherstellung der Konstitution wurde der 3 α -Acetoxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester (Va) mit *Raney*-Nickel unter Druck bei 100° hydriert. Es entstand ein Estergemisch, aus dem sich nach Verseifung und Methylierung durch chromatographische Trennung leicht Lithocholsäure-methylester (3 α -Oxy-cholansäure-methylester) (VII) sowie Desoxy-cholsäure-methylester (3 α , 12 β -Dioxy-cholansäure-methylester) (IX) isolieren liessen, die in Form ihrer Acetate (VIII) und (X) charakterisiert wurden. Sowohl (VIII) wie (X) erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit authentischem Material als identisch. Die Entstehung von (IX) durch hydrierende Spaltung ist nur möglich, wenn sich die Oxydo-Gruppe bei (IVa) und somit die Doppelbindung bei (IIa) in 11,12-Stellung befinden. Aus den erwähnten Umformungen folgt, dass auch in (I), (IIb), (IIIa) und (IIIb) die Doppelbindung den angegebenen Platz einnimmt. Da es wenig wahrscheinlich ist, dass bei der Hydrierung der Oxydo-Gruppe am C-Atom Nr. 12 eine *Walden*'sche Umkehrung stattgefunden hat, bezeichnen wir die beschriebenen 11,12-Oxyde auch als β -Formen¹⁾.

Experimenteller Teil.

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

Reduktion des 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylesters (I).

a) Nach *Meerwein-Ponndorf*.

12 g 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (I) wurden unter Feuchtigkeitsausschluss mit 20 g Aluminium-isopropylat und 240 cm³ absolutem Isopropylalkohol langsam destilliert (1—2 Tropfen pro Minute; Ölbad ca. 105°); gleichzeitig wurde absoluter Isopropylalkohol zugetropft, um das Volumen der Lösung ungefähr konstant zu halten. Während der ersten Stunde liess sich im Destillat mit der *Legal*-Probe

¹⁾ Bezeichnung und Formulierung vgl. *T. Reichstein, M. Sorkin*, Helv. **25**, 797 (1942), sowie *B. Köchlin, T. Reichstein*, Helv. **25**, 918 (1942).

leicht Aceton nachweisen. Die Reaktion wurde allmählich schwächer und war nach 4 Stunden negativ. Im ganzen wurde 12 Stunden destilliert. Hierauf wurde die Hauptmenge des Isopropylalkohols im Ölbad bei gewöhnlichem Druck, der Rest im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Eis und verdünnter Salzsäure zerlegt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der 12 g wiegende Rückstand wurde zwecks Rückführung der umgeesterten Anteile in die Methylester zunächst durch halbstündiges Kochen mit der Lösung von 7 g Kaliumhydroxyd in 130 cm³ Methanol und 7 cm³ Wasser verseift. Die Mischung wurde hierauf im Vakuum von Methanol befreit, mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und nach 5 Minuten langem Stehen mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 12,5 g. Zur Trennung der Isomeren wurde er mit der kochenden Lösung von 37,5 g Digitonin in 375 cm³ absolutem Methanol versetzt, wobei klare Lösung eintrat. Unter Umschütteln wurden dann 37,5 cm³ Wasser zugegeben, wodurch eine voluminöse Fällung entstand. Diese wurde nach Abkühlen und 1-stündigem Stehen bei 0° abgenutscht, 5 mal mit 90-proz. Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet (Fällung A = Digitonid des rohen 3β-Oxy-esters).

Die vereinigten Mutterlaugen und Waschflüssigkeiten wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand gut getrocknet und mehrmals mit Äther ausgezogen. Der in Äther unlösliche Teil B (= freies überschüssiges Digitonin und Reste Digitonid) wurde lediglich zur Regenerierung des Digitonins verwendet. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (C), der 6,5 g wog und beim Stehen krystallisierte (roher Smp. 90—100°), stellte den rohen 3α-Oxy-ester (IIa) dar. Die Fällung A wurde in der eben nötigen Menge absolutem Pyridin gelöst, mit der 10-fachen Menge absolutem Äther versetzt und das ausgefälltte Digitonin nach Waschen mit Äther nochmals analog umgefällt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden gründlich mit verdünnter Salzsäure, dann mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 4,4 g und krystallisierte beim Stehen (roher Smp. 102—109°). Er stellte den rohen 3β-Oxy-ester (IIb) dar.

3α-Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (IIa). Die 6,5 g roher Ester lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 5,5 g farbloser, seidiger Nadeln, die bei 101—102° schmolzen. Nach

gutem Trocknen betrug die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{15} = +41,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,562$ in Methanol).

15,613 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,65^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,106 mg Subst. gaben 14,480 mg CO₂ und 4,73 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₃ (388,57) Ber. C 77,27 H 10,38%

Gef. „, 77,38 „, 10,36%

Die Substanz gab, in wenig Chloroform gelöst, mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung.

3β-Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (IIb). Die 4,4 g roher Ester wurden aus Äther-Pentan umkristallisiert und gaben 3,8 g farblose Blättchen vom Smp. 109—110°. Die spez. Drehung betrug nach gutem Trocknen im Vakuum: $[\alpha]_D^{17} = +38,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,539$ in Methanol).

15,586 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,59^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,523 mg Subst. gaben 12,805 mg CO₂ und 4,15 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₃ (388,57) Ber. C 77,27 H 10,38%

Gef. „, 77,25 „, 10,26%

Die Substanz gab, in wenig Chloroform gelöst, auf Zusatz von Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Die Mischprobe von (IIa) und (IIb) schmolz bei 88—102°.

b) Durch Hydrierung mit *Raney-Nickel*¹⁾. 0,1 g gepulverte Nickel-Aluminium-Legierung²⁾ wurden mit 20 cm³ 12-proz. Natronlauge 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt, nach Dekantieren der Flüssigkeit wurden 20 cm³ frische Lauge zugegeben und nochmals 30 Minuten erhitzt. Nun wurde etwa 20 mal durch Dekantieren mit destilliertem Wasser, dann noch 3 mal mit Methanol gewaschen, mit Methanol in einen Hydrierkolben gespült und die schwarze Suspension zur Vorhydrierung in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis kein Gas mehr aufgenommen wurde. Hierauf wurden 0,2 g 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (I) zugegeben und bis zur Aufnahme der theoretischen Menge (11,4 cm³) weiter geschüttelt, was 1½ Stunden benötigte. Dann wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit etwas Diazomethan versetzt und nach kurzem Stehen mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0,2 g) gab aus Äther-Pentan Krystalle, die aber unscharf bei 90—94° schmolzen. Es wurde daher die ganze Menge mit Digitonin genau wie oben getrennt, wobei 50 mg roher 3α-Oxy-ester und

¹⁾ Vgl. *L. W. Covert, H. Adkins*, Am. Soc. **54**, 4116 (1932).

²⁾ Diese wurde uns von Herrn *M. Raney*, Chattanooga, Tenn., freundlichst zur Verfügung gestellt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

100 mg roher 3β -Oxy-ester erhalten wurden. Der letztere gab aus Äther-Pentan reinen β -Ester (II b) vom Smp. 109—110° (Mischprobe). Die 50 mg roher α -Ester wurden chromatographisch getrennt und lieferten 10 mg 3-Keto-ester (I) vom Smp. 122—124° sowie 26 mg 3 α -Oxy-ester vom Smp. 100—101° (Mischprobe).

c) Mit Natriumamalgam. 0,2 g 3-Keto-cholen-(11)-säure wurden in 10 cm³ 50-proz. Methanol gelöst, mit 8 g gepulvertem, frisch bereitetem, 3-proz. Natriumamalgam versetzt und 24 Stunden in einer offenen Flasche geschüttelt. Dann wurde vom Quecksilber abgetrennt, die trübe Flüssigkeit im Vakuum von Methanol befreit, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und nach kurzem Stehen mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0,2 g) gab bei der Trennung mit Digitonin 38 mg rohen 3β -Oxy-ester und 131 mg rohen 3α -Oxy-ester. Der β -Ester liess sich wieder durch blosse Krystallisation reinigen. Der rohe α -Ester wurde chromatographisch nach der Durchlaufmethode getrennt. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) erhaltenen Eluate gaben nach Umkristallisieren aus Äther-Pentan 40 mg 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (I) vom Smp. 122—124° (Mischprobe). Die mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther (1:1) erhaltenen Eluate lieferten nach Umkristallisieren aus Äther-Pentan 51 mg reinen 3α -Oxy-ester (II a) vom Smp. 100—101° (Mischprobe).

3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (I) aus (II a) und (II b).

20 mg 3α -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (II a) wurden in 0,4 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,4 cm³ 2-proz. Chromtrioxid-Eisessig-Lösung (= 8 mg CrO₃) versetzt und 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Die ausgeschiedenen und mit Pentan gewaschenen Krystalle wurden nochmals aus Methanol umkristallisiert und schmolzen dann bei 122—124°. Die Mischprobe mit 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (I) von demselben Schmelzpunkt gab keine Depression.

20 mg 3β -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (II b) wurden analog oxydiert und gaben ebenfalls 3-Keto-ester (I) vom Smp. 122—124° (Mischprobe).

3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (III a).

50 mg 3α -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (II a) wurden in 0,4 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,2 cm³ Essigsäure-anhydrid

versetzt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle schmolzen bei 113—117°. Sie wurden zusammen mit der getrockneten Mutterlauge über 1,6 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Das Material liess sich dabei langsam bereits mit Petroläther eluieren, rascher mit Petroläther-Benzol oder mit absolutem Benzol. Umkristallisieren der eingedampften Eluate aus Äther-Pentan gab 35 mg farbloser Blättchen vom Smp. 116—117°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = + 52,2^{\circ}$ $\pm 2^{\circ}$ ($c = 1,325$ in Aceton).

13,243 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = + 0,69^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,626 mg Subst. gaben 15,515 mg CO₂ und 4,97 mg H₂O

C₂₇H₄₂O₄ (430,61) Ber. C 75,30 H 9,83%

Gef. „, 75,25 „, 9,88%

Die Mischprobe mit dem bei 130° schmelzenden 3 α -Acetoxy-cholansäure-methylester (Acetyl-lithocholsäure-methylester) schmolz bei 111—129°.

3 β -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (IIIb).

50 mg 3 β -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (IIb) wurden wie beim α -Isomeren (IIa) beschrieben, acetyliert. Das Acetat kristallisierte aus Äther-Pentan in farblosen rechteckigen Blättchen vom Smp. 147—149° und zeigte eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{17} = + 28,1^{\circ}$ $\pm 3^{\circ}$ ($c = 0,783$ in Aceton).

7,822 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = + 0,22^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,859 mg Subst. gaben 13,375 mg CO₂ und 4,26 mg H₂O

C₂₇H₄₂O₄ (430,61) Ber. C 75,30 H 9,83%

Gef. „, 75,12 „, 9,81%

Die Mischprobe von (IIa) und (IIIb) schmolz bei 102—110°.

3 α -Oxy-cholen-(11)-säure.

0,1 g 3 α -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (IIa) wurden mit der Lösung von 50 mg Kaliumhydroxyd in 5 cm³ Methanol 1/2 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt und die ausgefallte Säure mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Erhalten wurden 56 mg farbloser Nadeln oder dünner, zugespitzter Prismen vom Smp. 165° bis 166°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{11} = + 33,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,8133$

in absolutem Alkohol) bzw. $[\alpha]_D^{12} = +32,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8219$ in Dioxan).

8,128 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{11} = +0,27^\circ \pm 0,02^\circ$

8,214 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{12} = +0,27^\circ \pm 0,02^\circ$

3 β -Oxy-cholen-(11)-säure,

50 mg *3 β -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester* (II b) wurden analog verseift. Umkristallisiert aus Aceton gab 14 mg farbloser Blättchen, die ein Hydrat darstellten und bei $77\text{--}79^\circ$ schmolzen. Aus Benzol liess sich eine wasserfreie Form vom Smp. ca. 128° gewinnen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{20} = +27,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,008$ in Dioxan).

10,075 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{20} = +0,28^\circ \pm 0,02^\circ$

3 α -Acetoxy-11 β , 12 β -oxydo-cholansäure-methylester (Va).

84 mg *3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester* (III a) wurden mit 2 cm^3 einer 0,5-molaren Lösung von Benzopersäure in Chloroform versetzt und 5 Stunden bei 0° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mehrmals mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden nochmals aus Äther-Pentan umkristallisiert und gaben 45 mg farbloser Nadeln vom Smp. $140\text{--}142^\circ$. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +52,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,985$ in Aceton).

9,846 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{14} = +0,52^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,662 mg Subst. gaben $12,355 \text{ mg CO}_2$ und $3,88 \text{ mg H}_2\text{O}$

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5$ (446,61) Ber. C 72,60 H 9,48%

Gef. „ 72,32 „ 9,31%

3 β -Acetoxy-11 β , 12 β -oxydo-cholansäure-methylester (Vb).

0,3 mg *3 β -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester* (III b) wurden analog mit Benzopersäure in Chloroform behandelt und gaben nach zweimaligem Umkristallieren aus Äther-Pentan 135 mg farbloser flacher Nadeln vom Smp. $150\text{--}152^\circ$. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +31,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0246$ in Aceton).

10,240 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{16} = +0,32^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,004 mg Subst. gaben $13,240 \text{ mg CO}_2$ und $4,210 \text{ mg H}_2\text{O}$

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5$ (446,61) Ber. C 72,60 H 9,48%

Gef. „ 72,20 „ 9,41%

3 α -Oxy-11 β , 12 β -oxydo-cholansäure-methylester (IVa).

a) Aus (Va). 200 mg *3 α -Acetoxy-11 β , 12 β -oxydo-cholansäure-methylester* (Va) wurden mit der Lösung von 200 mg Kaliumhydroxyd in 10 cm^3 Methanol $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde der Rückstand

mit Wasser verdünnt, in Gegenwart von Eis mit Salzsäure bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Eine Probe der Ätherlösung gab beim Einengen farblose Nadeln der freien Säure, die bei 163—166° schmolzen. Die Hauptmenge der Ätherlösung wurde mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt, 3 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und die einsetzende Krystallisation durch Zusatz von Pentan möglichst vervollständigt. Einmaliges Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther gab 120 mg farbloser Körner vom Smp. 96—98°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{23} = +35,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,177$ in Aceton).
11,761 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +0,42^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,816 mg Subst. gaben 13,275 mg CO₂ und 4,370 mg H₂O
 $C_{25}H_{40}O_4$ (404,57) Ber. C 74,21 H 9,97%
Gef. „ 74,20 „ 10,15%

Reacetylierung mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei Zimmertemperatur lieferte wieder das Acetat (Va) vom Smp. 140—142°.

b) Aus (IIa). 100 mg 3 α -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (IIa) wurden mit 2 cm³ einer 0,5 molaren Lösung von Benzopersäure in Chloroform versetzt und 5 Stunden bei 0° stehen gelassen. Dann wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Umkristallisieren aus Äther-Petroläther und Benzol-Petroläther gab 50 mg farbloser Körner vom Smp. 96—98°. Die Mischprobe mit dem nach a) gewonnenen Material gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3 β -Oxy-11 β , 12 β -oxydo-cholansäure-methylester (IVb).

a) Aus (Vb). 100 mg 3 β -Acetoxy-11 β , 12 β -oxydo-cholansäure-methylester (Vb) wurden wie oben beschrieben verseift. Die in Freiheit gesetzte Säure krystallisierte aus Äther in Blättchen vom Smp. 148—150°. Sie wurde mit Diazomethan methyliert. Umkristallisieren aus Äther lieferte 60 mg farbloser Nadeln vom Smp. 114—115°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +27,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,921$ in Aceton).

9,209 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,25^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,853 mg Subst. gaben 10,470 mg CO₂ und 3,41 mg H₂O (E.T.H.)
 $C_{25}H_{40}O_4$ (404,57) Ber. C 74,21 H 9,97%
Gef. „ 74,17 „ 9,90%

Reacetylierung mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei Zimmertemperatur lieferte das Acetat vom Smp. 150—153° zurück. Der Oxy-ester wurde aus Äther-Methanol auch in Form eines Hydrats oder Alkoholats erhalten.

b) Aus (IIb). 100 mg 3 β -Oxy-cholen-(11)-säure-methylester (IIb) gaben mit Benzopersäure nach Aufarbeitung wie oben und Umkristallisieren aus Äther 60 mg farbloser Nadeln vom Smp. 114—115°.

Die Mischprobe mit dem nach a) bereiteten Produkt gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3-Keto-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester (VI).

a) Aus 3 α -Oxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester (IVa). 100 mg 3 α -Oxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester (IVa) wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 1,2 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 24,4 mg CrO₃) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 20° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle gaben nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 40 mg farbloser Blättchen vom Smp. 115—117°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{22} = +32,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,100 in Aceton).

10,995 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{22} = +0,35^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,100 mg Subst. gaben 13,880 mg CO₂ und 4,34 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₄ (402,55) Ber. C 74,59 H 9,51%
Gef. „ 74,27 „ 9,52%

b) Aus 3 β -Oxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester (IVb). 50 mg 3 β -Oxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester (IVb) wurden analog mit Chromsäure bei Zimmertemperatur oxydiert und gaben nach chromatographischer Vorreinigung und Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 20 mg farbloser Blättchen vom Smp. 116—118°. Die Mischprobe mit dem nach a) bereiteten Material gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +32,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,058 in Aceton).

10,574 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +0,34^\circ \pm 0,02^\circ$

Lithocholsäure-methylester (VII) und Desoxycholsäure-methylester (IX) aus (Va).

45 mg 3 α -Acetoxy-11 β ,12 β -oxydo-cholansäure-methylester (Va) wurden mit dem aus 50 mg gepulverter Nickel-Aluminium-Legierung bereiteten und gründlich mit Wasser und Methanol gewaschenen *Raney-Nickel*¹⁾ und 3 cm³ Methanol in den Glaseinsatz eines Hochdruck-Rotierautoklaven gefüllt und nach Vertreiben der Luft Wasserstoff aus der Bombe eingepresst. Unter Rotieren wurde langsam auf 100° aufgeheizt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Der Druck betrug dabei 150 Atm. Nach dem Erkalten wurde filtriert, mit Methanol nachgewaschen, das Filtrat mit der Lösung von 40 mg Kaliumhydroxyd in wenig Wasser versetzt und 15 Minuten unter

¹⁾ L. W. Covert, H. Adkins, Am. Soc. **54**, 4116 (1932); vgl. auch bei (IIa) und (IIb).

Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von etwas Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über wenig Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde mit Diazomethan bis zur bestehenden Gelbfärbung versetzt, nach kurzem Stehen mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (45 mg) wurde über eine Säule von 1,35 g Aluminumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Es wurden nacheinander die folgenden Lösungsmittel sowie Gemische je zweier benachbarter verwendet: Petroläther, Benzol, Äther, Chloroform, ausserdem Chloroform-Methanol-Gemische.

Krystallisierte Anteile wurden zunächst aus den mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther gewonnenen Eluaten erhalten. Sie wogen zusammen 24 mg, schmolzen alle bei etwa 70—85° und stellten den rohen Lithocholsäure-methylester (VII) dar.

Mit Äther-Chloroform-Gemischen wurde kein Material mehr eluiert; hingegen folgte ein zweiter Stoff in den mit reinem Chloroform und besonders mit Chloroform-Methanol erhaltenen Eluaten. Die Eindampfrückstände dieser Fraktionen wogen zusammen 11 mg und schmolzen bei 65—77°. Sie stellten den rohen Desoxycholsäure-methylester (IX) dar. Zur Charakterisierung wurden beide Anteile acetyliert.

Die 24 mg roher Lithocholsäure-methylester wurden mit 0,3 cm³ Pyridin und 0,15 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Pentan bei 0° 2 mg farbloser, flacher Nadeln vom Smp. 129—130°. Die Mischprobe mit authentischem Acetyl-lithocholsäure-methylester¹⁾ (VIII), der denselben Schmelzpunkt zeigte, gab keine Erniedrigung.

Die 11 mg roher Desoxycholsäure-methylester wurden ebenfalls mit 0,2 cm³ absolutem Pyridin und 0,1 cm³ Essigsäure-anhydrid 3 Stunden auf 100° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Petroläther und Methanol wurden 5 mg farbloser Nadeln vom Smp. 118—119° erhalten. Authentischer Diacetyl-desoxycholsäure-methylester²⁾ (X) sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Die Mikroanalysen wurden bei Herrn Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt, ausser der mit (E.T.H.) bezeichneten. Diese wurde im Mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung H. Gubser), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ S. Bergström, G. A. D. Haslewood, Soc. 1939, 540.

²⁾ H. Wieland, W. Kapitel, Z. physiol. Ch. 212, 269 (1932).