

## 85. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

(29. Mitteilung <sup>1)</sup>).

### Derivate der Bisnor-desoxycholsäure und der 3 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Dioxy-bisnor-cholansäure

von A. Lardon und T. Reichstein.

(28. III. 44.)

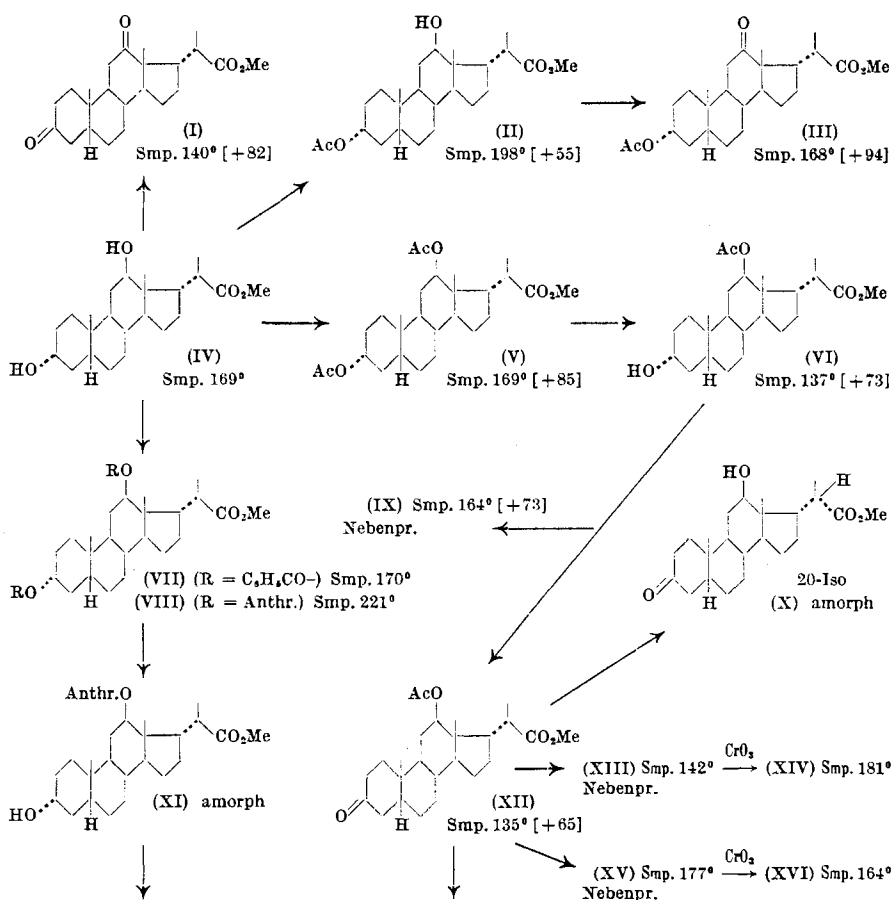
Für synthetische Versuche benötigten wir eine Anzahl von Derivaten der Bisnor-cholansäure, die wie folgt bereitete wurden. 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (Bisnor-desoxycholsäure-methylester) (IV)<sup>2</sup>) gibt bei vorsichtiger Oxydation den 3,12-Diketo-ester (I). Durch partielle Acetylierung entsteht aus (IV) das Monoacetat (II), das sich durch Oxydation in den 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-ester (III) überführen lässt. Energische Acetylierung von (IV) liefert das Diacetat (V). In analoger Weise gelingt die Darstellung des Di-benzoats (VII) sowie des Di-anthrachinon- $\beta$ -carbonesters (VIII), die beide gut krystallisieren. Die partielle Verseifung von (V) mit 1-proz. HCl in Methanol führt zum 12-Monoacetat (VI), das bei der Oxydation in den 3-Keto-12 $\beta$ -acetoxy-ester (XII) übergeht. Die Konstitution eines bei dieser Stufe anfallenden Nebenproduktes vom Smp. 164° (IX) wurde nicht aufgeklärt. Durch alkalische Verseifung von (XII) und Remethylierung der sauren Anteile entsteht, besonders wenn nicht zu energische Verseifungsbedingungen angewandt werden, zur Hauptsache der krystallisierte 3-Keto-12 $\beta$ -oxyester (XVIII), der sich von der normalen Bisnor-säure ableitet. In kleiner Menge wird daneben der in 20-Stellung isomere Ester (X) gebildet, der nur amorph erhalten wurde, aber bei der Oxydation den krystallisierten, zu (I) isomeren 3,12-Diketo-20-iso-ester vom Doppelschmelzpunkt 118/139°<sup>3</sup>) lieferte. Ausserdem wurden noch kleine Mengen von zwei krystallisierten Nebenprodukten (XIII) und (XV) erhalten, die bei der Oxydation (XIV) und (XVI) gaben, zwei Stoffe, die nach den Analysenwerten ebenfalls mit (I) isomer zu sein scheinen. Bei energischer Verseifung mit starker Lauge in der Hitze nimmt die unerwünschte Bildung von (X) stark zu. Benzoylierung von (XVIII) liefert das krystallisierte Benzoat (XIX), während durch Umsetzung mit Anthrachinon- $\beta$ -carbonsäurechlorid der 12-Anthrachinon- $\beta$ -carbonester (XXI) entsteht, der bisher nicht krystallisierte. Thermische

<sup>1</sup>) 28. Mitteilung, M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. **26**, 2097 (1943).

<sup>2</sup>) J. Sawlewicz, Roczniki Chemii **18**, 755 (1938); C. **1939**, II, 2074; T. Kazuno, T. Shimizu, J. Biochemistry **29**, 421 (1939).

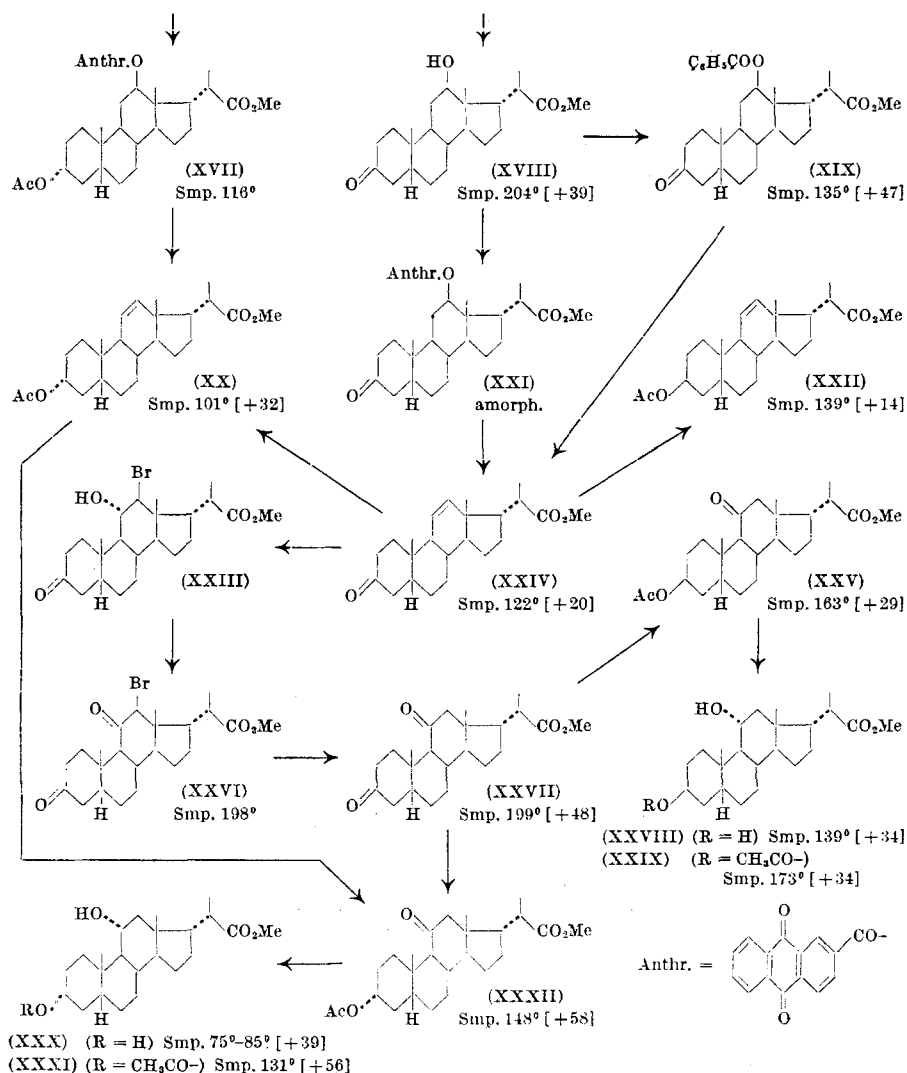
<sup>3</sup>) Durch Mischprobe mit authentischem Material identifiziert, das in einer folgenden Mitteilung von M. Sorkin und T. Reichstein beschrieben wird.

Zersetzung von (XIX) oder (XXI) gibt den ungesättigten Keto-ester (XXIV), der sich durch Hydrierung in alkalischer Lösung<sup>1)</sup> und anschließende Acetylierung in ein Gemisch von (XX) und (XXII) überführen lässt, die chromatographisch getrennt wurden. Der Ester (XX) erwies sich als identisch mit einem Präparat, das früher bereits durch Abbau von 3 $\alpha$ -Oxy-cholen-(11)-säure gewonnen war<sup>2)</sup>, wodurch gleichzeitig die Konstitution bewiesen ist. Er liess sich auch ausgehend von (VIII) nach einer in einer folgenden Mitteilung beschriebenen Methode bereiten, indem (VIII) durch Kochen mit einem Puffergemisch aus Methanol, Phenol und Kaliumphenolat partiell verseift, der amorphe Ester (XI) acetyliert und das krystallisiert erhaltene Acetat (XVII) thermisch zersetzt wurde. Der ungesättigte Keto-ester (XXIV) lässt sich analog wie in früheren Fällen mit unter-



<sup>1)</sup> Vgl. G. H. Ott, T. Reichstein, Helv. 26, 1799 (1943) u. zw. 1804.

<sup>2)</sup> P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. 26, 482 (1943).



Die nach dem Smp. in eckigen Klammern angegebenen Zahlen stellen die auf ganze Grade ab- oder aufgerundeten Werte der spez. Drehung für Natriumlicht in Aceton dar.

bromiger Säure in das Oxybromid (XXIII) und dieses durch vorsichtige Oxydation mit Chromtrioxyd in das Ketobromid (XXVI) überführen, das durch Entbromung mit Zink in den 3,11-Diketo-ester (XXVII) übergeht. Aus den Mutterlaugen konnte der 3,12-Diketo-bisnor-cholen-(9)-säure-methylester isoliert werden. Bei der partiellen Hydrierung von (XXVII) entsteht ein Gemisch, das nach Acetylierung und Reoxydation (zur Dehydrierung kleiner Mengen eventuell entstandener 11-Oxy-Derivate) chromatographisch getrennt wurde

und die beiden reinen 3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-ester (XXXII) und (XXV) lieferte. Durch völlige Eliminierung eines Sauerstoffatoms entsteht daneben noch etwas eines weiteren Stoffes, der wahrscheinlich den 11-Keto-bisnor-cholansäure-methylester darstellt. Jeder für sich wurde total hydriert und zum freien Dioxy-ester verseift, wodurch die 4 Ester (XXX), (XXXI), (XXVIII) und (XXIX) zugänglich wurden.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie*, Basel und der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler-Block* bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . Soweit nichts anderes erwähnt ist, wurden alle zur Analyse und zur Bestimmung der spez. Drehung dienenden Proben 2 Stunden im Hochvakuum bei 80—90° getrocknet.

#### 3,12-Diketo-bisnor-cholansäure-methylester (I).

1 g 3 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (IV)<sup>1)</sup> wurde in 15 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig<sup>2)</sup> gelöst, mit der Lösung von 0,37 g CrO<sub>3</sub> (= 1,4 Mol) in 0,4 cm<sup>3</sup> Wasser und 18 cm<sup>3</sup> Eisessig<sup>2)</sup> versetzt und 6 Stunden bei 16° stehen gelassen. Anschliessend wurden noch so oft kleine Portionen Chromtrioxydlösung zugefügt, bis nach mehrstündigem Stehen eben noch etwas unverbrauchtes CrO<sub>3</sub> nachweisbar war<sup>3)</sup>. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung<sup>4)</sup> lieferte beim Eindampfen den Diketo-ester in fast quantitativer Ausbeute. Er krystallisierte aus Äther-Petroläther in farblosen Blättchen vom Smp. 139—141°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{13} = +82,1^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,414 in Aceton).

14,340 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{13} = +1,16^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Zur Analyse wurde im Hochvakuum kurz geschmolzen.

3,466 mg Subst. gaben 9,356 mg CO<sub>2</sub> und 2,85 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> (374,50)	Ber. C 73,76	H 9,15%
	Gef. „ 73,67	„ 9,20%

#### 3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\beta$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (II).

Zu einer unter Rückfluss siedenden Lösung von 5,2 g wasserfreiem 3 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (IV) in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol wurde im Laufe einer Stunde durch den Kühler die Mischung von 1,4 g Essigsäure-anhydrid und 4 cm<sup>3</sup> Benzol eingetropft und das Ganze anschliessend noch eine Stunde gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet, eingengt und mit Petroläther versetzt. Es krystallisierte 1 g reines Monoacetat (II) vom Smp. 198°. Die Mutterlaugen (5,2 g) wurden über 120 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographisch getrennt. Die ersten

<sup>1)</sup> J. Sawlewicz, *Roczniki Chemii* **18**, 755 (1938).

Dieser Ester krystallisiert aus Äther nach Entfernung des Krystallwassers durch Abdampfen mit Benzol in Blättchen vom Smp. 169—170°.

<sup>2)</sup> Für die Oxydation wurde überall Eisessig verwendet, der durch langes Kochen mit CrO<sub>3</sub> und anschliessende Destillation gereinigt und gegen CrO<sub>3</sub> beständig war.

<sup>3)</sup> Dieses Verfahren ist bei allen Steroiden mit Ketogruppe in 3-Stellung angezeigt, um oxydative Öffnungen im Ring A zu vermeiden.

<sup>4)</sup> Diese Aufarbeitung wird im folgenden als die „übliche“ bezeichnet.

mit Benzol-Petroläther (1:3) eluierten Fraktionen gaben 0,21 g reines Diacetat (V) (Smp. 168—170°). Aus den folgenden mit Benzol sowie Benzol-Äther (1:4) abgelösten Anteilen (1,45 g) liessen sich durch Umkrystallisieren noch 1,2 g analysenreines Monoacetat (II) gewinnen, dessen Ausbeute somit 2,2 g betrug. Die folgenden mit Äther sowie Äther-Methanol erhaltenen Anteile (3 g) lieferten beim Umkrystallisieren reines Ausgangsmaterial (IV). Das Monoacetat (II) krystallisierte aus Äther-Petroläther in farblosen Prismen vom Smp. 198—199°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{19} = +54,7^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,709$  in Aceton).

17,087 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,93^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,901 mg Subst. gaben 10,180 mg CO<sub>2</sub> und 3,26 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub> (420,57)	Ber. C 71,39	H 9,59%
	Gef. „ 71,22	„ 9,35%

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

0,51 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\beta$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (II) vom Smp. 198 bis 199° wurden in 5 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 0,14 g CrO<sub>3</sub> (Überschuss<sup>1)</sup>) in 7 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 16 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 0,5 g rohes Neutralprodukt. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte 0,37 g analysenreinen Ester in Form farbloser Blättchen vom Smp. 168—170°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{20} = +93,9^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,756$  in Aceton).

17,556 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = +1,65^\circ \pm 0,02^\circ$

4,048 mg Subst. gaben 10,670 mg CO<sub>2</sub> und 3,33 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub> (418,55)	Ber. C 71,73	H 9,15%
	Gef. „ 71,93	„ 9,21%

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

44,5 g 3 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (IV) vom Smp. 169—170° wurden mit 30 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 60 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 50,8 g rohes Neutralprodukt. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte 45 g reines Diacetat vom Smp. 169—170° in Form farbloser Prismen. Aus der Mutterlauge (5,8 g) liessen sich durch Chromatographie noch 1,4 g reine Krystalle gewinnen. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{13} = +84,8^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,532$  in Aceton).

25,686 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{13} = +2,15^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Vakuum kurz geschmolzen.

3,690 mg Subst. gaben 9,479 mg CO<sub>2</sub> und 3,030 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>6</sub> (426,61)	Ber. C 70,10	H 9,15%
	Gef. „ 70,10	„ 9,19%

### 3 $\alpha$ -Oxy-12 $\beta$ -acetoxy-bisnor-cholansäure-methylester (VI).

45 g 3 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Diacetoxy-bisnor-cholansäure-methylester (V) vom Smp. 169—170° wurden in 300 cm<sup>3</sup> 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure (wasserfrei) gelöst und 16 Stunden bei 16° stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum bei 20° Badtemperatur wurde in Äther gelöst, neutral gewaschen und eingedampft. Der Rückstand (41 g) lieferte beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 36 g reinen Ester (VI) als farblose

<sup>1)</sup> Da hier keine Ketogruppe in 3-Stellung vorliegt, kann wie in allen ähnlichen Fällen direkt ein Überschuss von CrO<sub>3</sub> verwendet werden.

Körner vom Smp. 137—138°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{30} = +73,2^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,913$  in Aceton).

19,117 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = +1,40^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,929 mg Subst. gaben 10,260 mg CO<sub>2</sub> und 3,33 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59%

Gef. „ 71,26 „ 9,48%

### 3-Keto-12 $\beta$ -acetoxy-bisnor-cholansäure-methylester (XII).

36 g 3 $\alpha$ -Oxy-12 $\beta$ -acetoxy-bisnor-cholansäure-methylester (VI) vom Smp. 137 bis 138° wurden in 200 cm<sup>3</sup> Eisessig wie bei (I) beschrieben vorsichtig oxydiert, wofür 6,8 g CrO<sub>3</sub> nötig waren. Die übliche Aufarbeitung lieferte 35 g Rohprodukt und daraus durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 32 g reinen Keto-ester (XII) in Form grosser, durchsichtiger Körner vom Smp. 136—137°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{13} = +64,8^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,703$  in Aceton).

17,017 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{13} = +1,105^\circ \pm 0,02^\circ$

3,747 mg Subst. gaben 9,848 mg CO<sub>2</sub> und 3,07 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,30) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,72 „ 9,17%

### Nebenprodukt (IX).

Die Mutterlauge des reinen Esters (XII) sowie eine gleiche aus einem zweiten Ansatz, bei dem aber nicht ganz reiner Oxyester (VI) als Ausgangsprodukt gedient hatte, wurden zusammen (5,8 g) über 150 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol bis zu einem Benzolgehalt von 30% eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 1,8 g farblose Körner vom Smp. 164—165°.

3,691 mg Subst. gaben 9,746 mg CO<sub>2</sub> und 3,241 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,30) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 72,06 „ 9,83%

Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{15} = +73,4^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,742$  in Aceton).

17,673 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +1,28^\circ \pm 0,02^\circ$

Es handelt sich bei (IX) möglicherweise um ein Isomeres von (XII)<sup>1)</sup>. Aus den folgenden mit Petroläther-Benzol sowie mit reinem Benzol eluierbaren Anteilen liessen sich noch 2,8 g reiner Ester (XII) erhalten.

### 3-Keto-12 $\beta$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (XVIII).

31 g 3-Keto-12 $\beta$ -acetoxy-bisnor-cholansäure-methylester (XII) vom Smp. 136—137° wurden in 450 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 9 g KOH in 10 cm<sup>3</sup> Wasser vermischt und 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Wasser verdünnt, mit CO<sub>2</sub> neutralisiert und das Methanol im Vakuum entfernt. Die wässrige Suspension wurde mit Salzsäure bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Ätherlösung wurde eingengt und hierauf ätherische Diazomethanolösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zugegeben. Nach 15 Minuten wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Krystallisation aus Äther-Petroläther gab 24 g reinen 3-Keto-12-oxyester (XVIII) in

<sup>1)</sup> Die Analysenwerte stimmen zwar besser auf die Formel C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (434,6), Ber. C 72 H 9,76%. Dieser Stoff (IX) unbekannter Konstitution wird noch in einer späteren Mitteilung erwähnt.

Form farbloser Prismen vom Smp. 204—206°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{13} = +38,6^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,512$  in Aceton).

15,114 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{13} = +0,585^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

4,000 mg Subst. gaben 10,760 mg CO<sub>2</sub> und 3,38 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. „ 73,41 „ 9,46%

Die 4 g Mutterlaugen dienten zur folgenden Trennung. Bei Verwendung stärkerer Lauge nimmt die Bildung der Nebenprodukte zu.

### 3-Keto-12 $\beta$ -oxy-bisnor-20-iso-cholansäure-methylester (X) und Nebenprodukte (XIII) und (XV).

Die 12,5 g Mutterlaugen von (XVIII) (aus 2 Versuchen, wobei in einem zur Verseifung stärkere Lauge gedient hatte) wurden über 250 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (25—50% Benzol) eluierbaren Anteile lieferten 7 g rohen Iso-ester (X), der nicht krystallisierte. Die späteren, mit Benzol und Benzol-Äther abgelösten Fraktionen, die durchwegs Gemische darstellten, lieferten beim fraktionierten Krystallisieren noch 1,75 g normalen Ester (XVIII) sowie je ca. 100 mg der weiteren Nebenprodukte (XIII) vom Smp. 142—144° und (XV) vom Smp. 177—179°.

Eine Probe (0,5 g) des amorphen Iso-esters (X) wurde in Eisessig vorsichtig mit CrO<sub>3</sub> oxydiert und lieferte nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 0,28 g Krystalle, die nach Umkrystallisieren aus Methanol einen doppelten Smp. 116—118°  $\rightarrow$  140—141° zeigten. Bei den aus Äther-Petroläther gewonnenen Krystallen wurde gelegentlich ein weiterer Schmelzpunkt bei 90° beobachtet. Genau gleich verhielt sich authentischer 3,12-Diketo-bisnor-20-iso-cholansäure-methylester<sup>1)</sup> sowie die Mischprobe.

Eine weitere Probe (0,5 g) des amorphen Iso-esters (X) wurde durch zweistündiges Erhitzen mit je 1 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und Essigsäure-anhydrid acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung wurden aus Äther-Petroläther 170 mg farblose Nadeln vom Smp. 169—171° erhalten. Authentischer 3-Keto-12 $\beta$ -acetoxy-bisnor-20-iso-cholansäure-methylester<sup>1)</sup> sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

Die Oxydation einer nicht ganz reinen Probe Substanz (XIII) (100 mg vom Smp. 137—142°) ergab nach chromatographischer Trennung neben etwas normalem Diketo-ester (I) vom Smp. 140° ein Isomeres (XIV) in farblosen Blättchen (aus Aceton-Äther) vom Smp. 181—183°.

3,734 mg Subst. gaben 10,097 mg CO<sub>2</sub> und 3,082 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,79 „ 9,24%

Aus einer Probe der Substanz (XV) (100 mg vom Smp. 172—177°) wurde in gleicher Weise neben etwas (I) ein weiteres Isomeres (XVI) gewonnen, das aus Äther-Petroläther in Blättchen vom Smp. 164—166° krystallisierte.

3,576 mg Subst. gaben 9,660 mg CO<sub>2</sub> und 2,93 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,72 „ 9,17%

### 3-Keto-12 $\beta$ -benzoxy-bisnor-cholansäure-methylester (XIX).

25 g 3-Keto-12 $\beta$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (XVIII) vom Smp. 204—206° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 160 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, mit 20 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 20 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid versetzt, zunächst 16 Stunden bei 16° stehen gelassen und anschliessend noch eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad

<sup>1)</sup> Dieser Ester wird in einer späteren Mitteilung beschrieben.

unter Rückfluss erhitzt. Nach völligem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand mit 20 cm<sup>3</sup> Methanol und 8 cm<sup>3</sup> Pyridin vermischt, ½ Stunde stehen gelassen und die Lösung hierauf wieder im Vakuum eingedampft. Zur Zerstörung von Acetal wurde jetzt mit 20 cm<sup>3</sup> Eisessig und wenig Wasser 2 Minuten gekocht, hierauf im Vakuum eingedampft und zum Schluss im Vakuum bei 150—160° Badtemperatur vom Methyl-benzoat befreit. Nun wurde erneut in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet, eingengt und mit Petroläther versetzt. Es resultierten 27,6 g Plättchen vom Smp. 135—136°. Die Mutterlauge (5,2 g) lieferte bei chromatographischer Reinigung noch 2,1 g reines Benzoat. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{13} = +46,8^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,794$  in Aceton).

17,930 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{13} = +0,84^\circ \pm 0,02^\circ$

3,732 mg Subst. gaben 10,250 mg CO<sub>2</sub> und 2,78 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> (480,62) Ber. C 74,97 H 8,39%

Gef. „ 74,95 „ 8,34%

### 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Dibenzoxo-bisnor-cholansäure-methylester (VII).

0,1 g Dioxy-ester (IV) vom Smp. 169—170° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 2 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, mit 0,2 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 0,2 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid vermischt, zunächst 16 Stunden bei 16° stehen gelassen und anschliessend 1 Stunde auf 60° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferten 0,12 g farblose Prismen vom Smp. 170—171°.

3,672 mg Subst. gaben 10,196 mg CO<sub>2</sub> und 2,516 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub> (586,74) Ber. C 75,73 H 7,90%

Gef. „ 75,78 „ 7,67%

### 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ -Di-[anthrachinon- $\beta$ -carboxy]-bisnor-cholansäure-methylester (VIII).

1,2 g Dioxy-ester (IV) vom Smp. 169—170° wurden getrocknet, in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst, mit der Lösung von 2,8 g Anthrachinon- $\beta$ -carbonsäurechlorid in 12 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol versetzt und 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verdünnt, filtriert und der Niederschlag mehrmals mit heissem Benzol nachgewaschen. Die vereinigten neutral gewaschenen und getrockneten Filtrate gaben nach Einengen und Umkrystallisieren aus Benzol-Äther 2,16 g leicht gelbliche Körner vom Smp. 221—223°.

3,823 mg Subst. gaben 10,529 mg CO<sub>2</sub> und 2,053 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>53</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub> (846,93) Ber. C 75,16 H 5,95%

Gef. „ 75,16 „ 6,00%

### 3 $\alpha$ -[Anthrachinon- $\beta$ -carboxy]-12 $\beta$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester.

Unter etwas weniger energischen Bedingungen (Verwendung von Benzol statt Toluol) entstand neben obigem Ester (VIII) auch das 3-Mono-anthrachinonat, das bei der chromatographischen Trennung über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> erst mit Benzol-Äther eluiert wurde, während (VIII) bereits mit Benzol-Petroläther abgelöst wird. Es krystallisierte aus Benzol-Äther in gelblichen feinen Körnern vom Smp. 271—273°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,626 mg Subst. gaben 9,753 mg CO<sub>2</sub> und 2,248 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub> (612,73) Ber. C 74,48 H 7,24%

Gef. „ 73,40 „ 6,94%

### 3 $\alpha$ -Oxy-12 $\beta$ -[anthrachinon- $\beta$ -carboxy]-bisnor-cholansäure-methylester (XI).

2,2 g Dianthrachinonat (VIII) vom Smp. 220—223° wurden in 16 cm<sup>3</sup> frisch über Natrium destilliertem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 1,2 g KOH und 13 g Phenol in 15 cm<sup>3</sup> Alkohol vermischt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten



wurde filtriert, der Niederschlag mehrmals mit heissem Benzol und dann mit Äther gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit viel Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte beim Umkrystallisieren aus Äther 0,5 g Ausgangsmaterial (VIII), das nochmals einer analogen Behandlung unterzogen wurde, worauf wieder 0,12 g Dianthrachinonat (VIII) abgetrennt werden konnten. Die vereinigten Mutterlaugen (1,66 g) wurden über 40 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile lieferten etwas Anthrachinon- $\beta$ -carbonsäure-methylester (Smp. 148°) sowie den entsprechenden Phenylester (Smp. 147—148°). Aus den mit reinem Benzol abgelösten Fraktionen wurden neben amorphen Anteilen (0,73 g roher 3-Oxy-ester (XI)) noch kleine Mengen Dianthrachinonat (VIII) erhalten. Die folgenden, mit Benzol-Äther erhaltenen Fraktionen (0,71 g) blieben amorph. Total wurden 1,44 g roher Oxy-ester (XI) als hellgelbes, amorphes Harz erhalten.

3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\beta$ -[anthrachinon- $\beta$ -carboxy]-bisnor-cholansäure-methylester (XVII).

a) Aus (XI). 0,71 g 3 $\alpha$ -Oxy-ester (XI) (amorph) wurden mit 2 g absolutem Pyridin und 2 g Essigsäure-anhydrid 16 Stunden bei 16° stehen gelassen und anschliessend noch eine Stunde auf 60° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 0,71 g Rohprodukt, das nach längerem Stehen in Äther-Methanol krystallisierte. Umkrystallisieren aus Äther-Methanol bei 0° lieferte 0,66 g blass gelbliche Körner, die gegen 100° opak wurden und bei 116—118° schmolzen.

3,860 mg Subst. gaben 10,356 mg  $\text{CO}_2$  und 2,449 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_8$  (654,77) Ber. C 73,37 H 7,08%

Gef. „ 73,22 „ 7,10%

b) Aus (II). 0,5 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\beta$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (II) vom Smp. 198—199° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 2  $\text{cm}^3$  absolutem Pyridin gelöst, mit der Lösung von 0,62 g Anthrachinon- $\beta$ -carbonsäurechlorid in 3  $\text{cm}^3$  absolutem Toluol versetzt und 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit viel Äther verdünnt, der Niederschlag abfiltriert und gut mit Äther gewaschen. Das neutral gewaschene und getrocknete Filtrat hinterliess beim Eindampfen 0,81 g Rückstand, der aus Äther-Methanol bei 0° 0,625 g krystallisierten Ester (XVII) vom Smp. 116—118° (Mischprobe) lieferte. Aus der Mutterlauge liessen sich durch direkte Krystallisation 30 mg Ausgangsmaterial abtrennen, der Rest (0,13 g) gab bei der chromatographischen Trennung neben wenig Anthrachinon- $\beta$ -carbonsäure-methylester (Smp. 148°) aus den mit absolutem Benzol eluierbaren Anteilen (90 mg) 55 mg reinen Ester (XVII). Die letzten, mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen (16 mg) lieferten noch 8 mg Ausgangsmaterial (II).

3-Keto-12 $\beta$ -[anthrachinon- $\beta$ -carboxy]-bisnor-cholansäure-methylester (XXI).

0,385 g 3-Keto-12 $\beta$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (XVIII) vom Smp. 204° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 2  $\text{cm}^3$  absolutem Pyridin und 0,85 g Anthrachinon- $\beta$ -carbonsäurechlorid in 3,7  $\text{cm}^3$  absolutem Toluol versetzt und 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt (Feuchtigkeitsausschluss). Die wie bei (VIII) durchgeführte Aufarbeitung gab 0,62 g neutrales Rohprodukt als hellgelbes Harz, das bisher nicht krystallisierte und direkt zur thermischen Spaltung benützt wurde.

3-Keto-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XXIV).

a) Aus (XIX). 26 g 3-Keto-12 $\beta$ -benzoxy-bisnor-cholansäure-methylester (XIX) vom Smp. 135—136° wurden in Portionen von 5—6 g im Vakuum bei 11 mm auf 320—330° Metallbadtemperatur erhitzt, wobei durch die feine Kapillare  $\text{CO}_2$  geleitet wurde. Es destillierte reichlich Benzoesäure, nach jeweils 3 Stunden wurde nach Einschaltung von Hochvakuum auch der Kolbenrückstand rasch überdestilliert. Die vereinigten Destillate wurden in Äther gelöst, die Lösung mit Soda und Wasser gewaschen, getrocknet und

eingedampft. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 6,4 g reinen Ester (XXIV). Die Mutterlauge wurde einer erneuten thermischen Spaltung unterworfen, worauf sich wieder 2 g ungesättigter Ester auskrystallisieren ließen. Die jetzt erhaltene Mutterlauge wurde nochmals bei 330° destilliert, wobei jedoch nur noch Spuren von Benzoesäure entstanden. Das neutral gewaschene Destillat (6,3 g) wurde über 180 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Aus den mit Benzol-Petroläther (1:1), reinem Benzol sowie Benzol-Äther (1:19) eluierbaren Anteilen konnten noch 1,5 g ungesättigter Ester (XXIV) erhalten werden. Ausbeute total 9,9 g. Der Ester krystallisierte in farblosen Plättchen vom Smp. 122—123°, die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_{\text{D}}^{13} = +20,0^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,800$  in Aceton).

17,994 mg Subst. zu 0,9994  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{13} = +0,36^\circ \pm 0,02^\circ$

3,809 mg Subst. gaben 10,770 mg  $\text{CO}_2$  und 3,21 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$  (358,50) Ber. C 77,05 H 9,56%

Gef. „ 77,16 „ 9,43%

b) Aus (XXI). 0,62 g 3-Keto-12 $\beta$ -[anthrachinon- $\beta$ -carboxy]-bisor-cholansäure-methylester (XXI) (amorph) wurden in einem kleinen *Claisen*-Kolben wie oben beschrieben, aber im Hochvakuum bei 0,1 mm thermisch zersetzt. Metallbad 320—340°; Dauer 1½ Stunden. Destillat und geringer Kolbenrückstand wurden in Chloroform-Äther gelöst, die Lösung mehrmals mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0,42 g) wurde über 13 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Aus den mit Benzol-Petroläther (1:2) eluierbaren Anteilen wurden beim Umkrystallisieren 50 mg ungesättigter Keto-ester (XXIV) vom Smp. 121—123° erhalten. Die weiteren mit Benzol-Petroläther abgelösten Anteile gaben etwas Anthrachinon- $\beta$ -carbonsäure-methyl- und -äthylester. Die mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen (150 mg) waren amorph und stellten hauptsächlich Ausgangsmaterial dar. Sie lieferten bei nochmaliger analoger Spaltung noch 15 mg reinen (XXIV). Die geringe Ausbeute (total 65 mg) dürfte entweder durch zu hohe Destillationstemperatur oder durch ungenügende Reinheit des amorphen Ausgangsmaterials bedingt sein.

3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -Acetoxy-bisor-cholen-(11)-säure-methylester (XX) und (XXII) aus (XXIV).

0,2 g 3-Keto-bisor-cholen-(11)-säure-methylester (XXIV) vom Smp. 122—123° wurden in 5  $\text{cm}^3$  reinstem Methanol gelöst, mit 1,5  $\text{cm}^3$  4-proz. methylalkoholischer Natronlauge und mit dem frisch aus gepulverter 0,1 g Nickel-Aluminiumlegierung<sup>1)</sup> bereiteten und zuletzt mit Methanol gewaschenen *Raney-Nickel*<sup>2)</sup> versetzt und bis zum Stillstand der Gasaufnahme in  $\text{H}_2$ -Atmosphäre geschüttelt (ca. 10 Stunden). Nach Filtration wurde das Filtrat mit etwas Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt, die Suspension mit  $\text{HCl}$  angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit etwas Wasser gewaschene und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete Ätherlösung wurde mit ätherischer Diazomethanlösung nachmethyliert, eingedampft und der Rückstand durch zweistündiges Erwärmen mit 2  $\text{cm}^3$  absolutem Pyridin und 2  $\text{cm}^3$  Essigsäure-anhydrid auf 70° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 0,235 g Rohprodukt, das über 7,5 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographisch getrennt wurde.

Aus den mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 40% eluierbaren Anteilen (140 mg) ließen sich durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 105 mg reiner 3 $\alpha$ -Acetoxy-ester (XX) vom Smp. 101—102° gewinnen. Das Produkt gab mit dem früher auf anderem Wege bereiteten Präparat<sup>3)</sup> keine Schmelzpunktniedrigung. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = +32,2^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,764$  in Aceton)<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> Wir danken Herrn M. Raney, Chattanooga, U. S. A., für dieses Material.

<sup>2)</sup> M. Raney, A. P. 1 628 190; C. 1927. II. 653; L. Covert, H. Adkins, Am. Soc. 54, 4116 (1932).

<sup>3)</sup> P. Grandjean, T. Reichstein, Helv. 26, 482 (1943).

<sup>4)</sup> Der früher<sup>3)</sup> mitgeteilte Wert ist falsch, die mit dem alten Präparat wiederholte Bestimmung gab  $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = +32^\circ$  (in Aceton).

28,030 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +0,89^\circ \pm 0,02^\circ$

3,730 mg Subst. gaben 10,221 mg CO<sub>2</sub> und 3,156 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> (402,55) Ber. C 74,59 H 9,52%

Gef. „ 74,78 „ 9,47%

Nach Entfernung einer Mischfraktion gaben die weiteren mit Benzol-Petroläther sowie mit reinem Benzol eluierbaren Anteile (68 mg) beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 60 mg reinen Acetoxy-ester (XXII) als farblose Körner vom Smp. 139—140°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{16} = +13,8^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,917$  in Aceton).

19,448 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,26^\circ \pm 0,02^\circ$

3,562 mg Subst. gaben 9,737 mg CO<sub>2</sub> und 3,005 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> (402,55) Ber. C 74,59 H 9,52%

Gef. „ 74,60 „ 9,44%

3 $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XX) aus (XVII).

0,95 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\beta$ -[anthrachinon- $\beta$ -carboxy]-bisnor-cholansäure-methylester (XVII) vom Smp. 116—118° wurden wie bei (XXIV) aus (XXI) beschrieben im Hochvakuum thermisch zersetzt. Metallbad 295—300° (!), Dauer 3 Stunden. Durch die feine Kapillare wurde CO<sub>2</sub> geleitet. Die Aufarbeitung (wie bei (XXIV) aus (XXI)) gab 0,61 g neutrales Rohprodukt. Chromatographische Trennung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferten 0,225 g (= 38,5%) reinen Ester (XX) vom Smp. 101—102°, der sich nach Mischprobe mit dem oben beschriebenen, aus (XXIV) gewonnenen Analysenpräparat als identisch erwies. Aus den letzten mit Benzol sowie aus den mit Benzol-Äther eluierbaren Anteilen (0,28 g) liessen sich noch 0,1 g reines Ausgangsmaterial (XVII) gewinnen.

12-Brom-3,11-diketo-bisnor-cholansäure-methylester (XXVI).

5,3 g 3-Keto-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XXIV) vom Smp. 121—123° wurden in 220 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, mit der Lösung von 4,2 g N-Bromacetamid in 50 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 16 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 7,2 g neutrales Rohprodukt, aus dem sich etwas Krystalle vom Smp. 165—175° abschieden, doch wurde auf die Isolierung des Oxybromids (XXIII) verzichtet. Die ganze Menge wurde in 60 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und vorsichtig mit 1,45 g CrO<sub>3</sub> in wenig Wasser und 70 cm<sup>3</sup> Eisessig oxydiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 6,3 g neutrales Rohprodukt. Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther gab 2,4 g Ketobromid (XXVI) als farblose Prismen vom Smp. 198—202° sowie 3,9 g Mutterlauge.

3,11-Diketo-bisnor-cholansäure-methylester (XXVII).

a) Aus krystallisiertem Ketobromid (XXVI). Die 2,4 g krystallisiertes Ketobromid (XXVI) vom Smp. 198—202° wurden in 8 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und nach Zusatz von 1,5 g Zinkstaub und 1,5 g Natriumacetat unter Schütteln  $\frac{1}{4}$  Stunde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Filtration und der üblichen Aufarbeitung wurden beim Umkrystallisieren aus Äther 1,15 g reiner 3,11-Diketo-ester (XXVII) erhalten. Die geringe Mutterlauge wurde mit der entbromten Mutterlauge von (XXVI) chromatographiert. Der Ester krystallisierte aus Äther in farblosen Plättchen vom Smp. 199—201°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{16} = +47,6^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,702$  in Aceton).

17,013 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,81^\circ \pm 0,02^\circ$

3,863 mg Subst. gaben 10,439 mg CO<sub>2</sub> und 3,178 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15%

Gef. „ 73,75 „ 9,21%

Der Ester zeigte im Ultravioletten bei 240 m $\mu$  keine selektive Absorption.

b) (XXVII) und Nebenprodukte aus der Mutterlauge von (XXVI).

Die 3,9 g Mutterlaugen von (XXVI) wurden analog entbromt, das Entbromungsprodukt mit den Mutterlaugen von (XXVII) vereinigt und das Ganze (3,6 g) über 110 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther (1:2) eluierbaren Anteile (0,65 g) lieferten beim Umkrystallisieren 0,61 g reinen 3-Keto-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XXIV) vom Smp. 121—123°. Die weiteren mit Benzol-Petroläther (1:1) sowie mit reinem Benzol erhaltenen Fraktionen (1 g) lieferten noch 0,56 g 3,11-Diketo-ester (XXVII), dessen Ausbeute somit total 1,71 g betrug. Die folgenden mit Benzol-Äther abgelösten Fraktionen (0,88 g) gaben nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther sowie aus Methanol 300 mg farblose Plättchen vom Smp. 136—138°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{15} = +73,1^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,449$  in Aceton).

14,492 mg Subst. zu 0,9995  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +1,06^\circ \pm 0,02^\circ$

3,774 mg Subst. gaben 10,221 mg  $\text{CO}_2$  und 2,864 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$  (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66%

Gef. „ 73,91 „ 8,49%

Es handelt sich aus Analogiegründen höchst wahrscheinlich um den 3,12-Diketo-bisnor-cholen-(9)-säure-methylester. Dementsprechend zeigt die alkoholische Lösung des Stoffes im Ultraviolett-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 237  $m\mu$  und  $\log \epsilon = 3,92^1$ .

3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-bisnor-cholansäure-methylester (XXXII) und (XXV) aus (XXVII).

1,69 g 3,11-Diketo-bisnor-cholansäure-methylester (XXVII) vom Smp. 199—201° wurden in 20  $\text{cm}^3$  Eisessig mit 0,1 g  $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis 160  $\text{cm}^3$  Gas aufgenommen waren. Dann wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand zur Acetylierung 3 Stunden mit 5  $\text{cm}^3$  absolutem Pyridin und 4  $\text{cm}^3$  Essigsäure-anhydrid auf 60° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1,88 g Rohprodukt, das zur Rückoxydation eventuell in 11-Stellung hydrierter Anteile mit 0,2 g  $\text{CrO}_3$  in 15  $\text{cm}^3$  Eisessig mehrere Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen wurde. Nach üblicher Aufarbeitung konnten durch direkte Krystallisation aus Äther-Petroläther 0,6 g 3 $\beta$ -Acetoxy-ester (XXV) vom Smp. 163—165° abgetrennt werden. Die Mutterlauge (1,2 g) wurde über 36 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol bis zu einem Essigsäuregehalt von 10% eluierten Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Methanol 0,15 g reinen 3 $\alpha$ -Acetoxy-ester (XXXII) vom Smp. 148—150°. Aus den mit Benzol-Petroläther (1:4), mit reinem Benzol sowie mit Benzol-Äther abgelösten Fraktionen liessen sich noch 0,5 g reiner 3 $\beta$ -Acetoxy-ester (XXV) gewinnen, dessen Ausbeute somit 1,1 g betrug. Zwei Mischfraktionen und die Mutterlaugen der anderen Fraktionen wurden nochmals für sich chromatographiert. Aus den ersten mit Benzol-Petroläther (1:10) eluierten Anteilen liessen sich beim Umkrystallisieren aus Methanol 40 mg farblose Körner vom Smp. 93—94° erhalten, die vermutlich den 11-Keto-bisnor-cholansäure-methylester darstellen. Zur Analyse wurde vor der Verbrennung im Vakuum kurz geschmolzen.

3,630 mg Subst. gaben 10,174 mg  $\text{CO}_2$  und 3,204 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$  (360,52) Ber. C 76,62 H 10,06%

Gef. „ 76,48 „ 9,88%

Aus den weiteren Fraktionen liessen sich noch kleine Mengen der Ester (XXXII) und (XXV) gewinnen.

Der 3 $\alpha$ -Acetoxy-ester (XXXII) krystallisierte aus Methanol in dicken Prismen vom Smp. 148—150°, aus Äther-Petroläther schmolz er zuerst bei 142—144°, worauf die

<sup>1)</sup> Wir danken Herrn P. D. Dr. H. Mohler, Zürich, für die Ausführung dieser Messung.

Schmelze erstarrte, um bei 153—154° definitiv zu schmelzen. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{15} = +57,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,285$  in Aceton).

12,850 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +0,74^\circ \pm 0,02^\circ$

3,776 mg Subst. gaben 9,931 mg CO<sub>2</sub> und 3,114 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,77 „ 9,23%

Der 3 $\beta$ -Acetoxy-ester (XXV) krystallisierte aus Äther-Petroläther in Körnern oder Nadeln vom Smp. 163—165°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{12} = +29,3^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,839$  in Aceton).

18,384 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{12} = +0,54^\circ \pm 0,02^\circ$

4,047 mg Subst. gaben 10,660 mg CO<sub>2</sub> und 3,25 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,88 „ 8,99%

3 $\alpha$ -Acetoxy-11-keto-bisnor-cholansäure-methylester (XXXII) aus (XX).

Zur Lösung von 0,86 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-bisnor-cholen-(11)-säure-methylester (XX) vom Smp. 100—102° in 40 cm<sup>3</sup> Aceton und 0,2 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde unter Umschwenken innerhalb 20 Minuten die Lösung von 0,8 g N-Bromacetamid und 0,8 g Natriumacetat-trihydrat in 15 cm<sup>3</sup> Wasser eingetropft. Die wie bei (XXIII) durchgeführte Aufarbeitung gab 1,17 g Rohprodukt, das aus Äther 0,64 g Krystalle vom Smp. 180—205° lieferte. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther gab Nadeln vom Smp. 202—210°, auf völlige Reinigung wurde verzichtet. 0,6 g Krystalle (roher 3 $\alpha$ -Acetoxy-11-oxy-12-brom-bisnor-cholansäure-methylester) wurden mit 0,15 g CrO<sub>3</sub> in 12 cm<sup>3</sup> Eisessig (ohne besondere Vorsichtsmassnahmen) oxydiert. Die 0,53 g Mutterlaugen wurden für sich analog behandelt. Die Krystalle lieferten 0,58 g rohes Ketobromid, das aus Äther-Petroläther in Nadeln vom Smp. 150—155° krystallisierte. Bei der Entbromung von 0,5 g des rohen Ketobromids mit 0,4 g Zinkstaub in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden 0,42 g Rohprodukt erhalten, das aus Methanol 0,17 g reines (XXXII) vom Smp. 146—148° lieferte. Die 0,53 g Oxybromid-Mutterlauge gaben nach CrO<sub>3</sub>-Oxydation 0,5 g Rohprodukt und daraus durch Entbromung mit Zinkstaub 0,42 g bromfreies Material, das mit den (0,25 g) Mutterlaugen von (XXXII) vereinigt und zusammen (0,67 g) über 20 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die ersten mit Petroläther-Benzol erhaltenen Fraktionen gaben wenig Ausgangsmaterial (XX), aus den folgenden mit Benzol-Petroläther bis zu einem Benzolgehalt von 60% eluierten Anteilen liessen sich durch Umkrystallisieren aus Methanol noch 0,13 g reines (XXXII) erhalten, sodass die Ausbeute total 0,3 g betrug. Die letzten mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen (0,185 g) lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther farblose Blättchen vom Smp. 161—163°. Es handelt sich voraussichtlich um 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-bisnor-cholen-(9)-säure-methylester, doch wurde das Produkt nicht weiter untersucht.

3,818 mg Subst. gaben 9,996 mg CO<sub>2</sub> und 2,927 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> (416,53) Ber. C 72,08 H 8,71%

Gef. „ 71,45 „ 8,57%

3 $\alpha$ -Acetoxy-11 $\alpha$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (XXXI).

0,25 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-11-keto-bisnor-cholansäure-methylester (XXXII) vom Smp. 148 bis 150° wurden in 5 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst, mit 0,1 g PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O versetzt und 48 Stunden bei 15° in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt, wobei am letzten Tag noch zweimal mit Luft aktiviert wurde. Zuletzt wurde noch 4 Stunden auf 40—45° erwärmt. Nach Filtration wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, eingeeengt und mit Petroläther versetzt. Nach längerem Stehen begann die Krystallisation. Es wurden 0,23 g farblose Körner vom Smp. 131—132° erhalten. Manchmal wurde auch

ein zweiter Smp. bei 137—139° beobachtet. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{15} = +56,5^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,593$  in Aceton).

15,934 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +0,90^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung kurz im Vakuum geschmolzen.

3,828 mg Subst. gaben 10,001 mg CO<sub>2</sub> und 3,278 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59%

Gef. „ 71,30 „ 9,58%

### 3 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (XXX).

0,67 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-11 $\alpha$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (XXXI) vom Smp. 131 bis 132° wurden in 8 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit der Lösung von 0,4 g KOH in 0,4 cm<sup>3</sup> Wasser und 6 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt und 16 Stunden bei 16° stehen gelassen. Nach Zusatz von etwas Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt und die Suspension mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,61 g Rückstand. Aus Benzol konnten unscharf schmelzende Krystalle (Hydrat ?) vom Smp. 75—85° erhalten werden. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{16} = +38,8^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,903$  in Aceton).

19,020 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,74^\circ \pm 0,02$ .

### 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\alpha$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (XXIX).

1,1 g 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-bisnor-cholansäure-methylester (XXV) vom Smp. 163 bis 165° wurden mit 0,5 g PtO<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig genau wie bei (XXXI) beschrieben hydriert. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 0,97 g farblose Körner vom Smp. 173—175°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{13} = +33,7^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,629$  in Aceton).

16,280 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{12} = +0,70^\circ \pm 0,02^\circ$

3,710 mg Subst. gaben 9,715 mg CO<sub>2</sub> und 3,169 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59%

Gef. „ 71,46 „ 9,56%

### 3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -Dioxy-bisnor-cholansäure-methylester (XXVIII).

1,15 g 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\alpha$ -oxy-bisnor-cholansäure-methylester (XXIX) vom Smp. 173 bis 175° wurden mit der Lösung von 0,5 g KOH in 20 cm<sup>3</sup> Methanol 24 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die wie bei (XXX) durchgeführte Aufarbeitung gab 1,1 g neutrales Rohprodukt. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte lange Nadeln vom Smp. 139 bis 140°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{16} = +34,2^\circ \pm 0,8^\circ$  ( $c = 2,750$  in Aceton).

27,491 mg Subst. zu 0,9994 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,94^\circ \pm 0,02^\circ$ .

Die Mikroanalysen wurden im mikrochemischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.