

51. $3\alpha, 12\alpha$ -Dioxy-11-keto-cholansäure.

Über Gallensäuren und verwandte Stoffe, 47. Mitteilung^{1,2)}

von G. Baumgartner und Ch. Tamm.

(24. I. 55.)

In einigen Cardenoliden ist vor kurzem eine Ketolgruppierung in der 11,12-Stellung nachgewiesen worden³⁾. Um für die Stellung der Ketogruppe und die Konfiguration der Hydroxylgruppe in den verschiedenen Isomeren Anhaltspunkte zu gewinnen, sollten die UV.-Absorptionsspektren und die molekularen Drehungen dieser Stoffe und ihrer AcetylDerivate mit Modellen von sicher bekanntem Bau verglichen werden. Dazu waren die $3\alpha, 11$ -Dioxy-12-keto-cholansäuren und die $3\alpha, 12$ -Dioxy-11-keto-cholansäuren geeignet. Von den vier theoretisch möglichen, raumisomeren Säuren sind die $3\alpha, 11\alpha$ -Dioxy-12-keto-cholansäure (XVI), die $3\alpha, 11\beta$ -Dioxy-12-keto-cholansäure (II) und die $3\alpha, 12\beta$ -Dioxy-11-keto-cholansäure (X) bekannt, während die $3\alpha, 12\alpha$ -Dioxy-11-keto-cholansäure (XXXIII) selbst und Derivate von ihr noch unbekannt sind.

Im Folgenden berichten wir über die Herstellung und die Eigenschaften dieser Säure XXXIII. Ferner haben wir einige der bekannten raumisomeren Säuren mit Derivaten nochmals hergestellt, um die UV.-Absorptionsspektren und spez. Drehungen zu überprüfen und, wenn nötig, zu ergänzen.

Zur Herstellung des bekannten 3α -Acetoxy- 11β -oxy-12-keto-cholansäure-methylesters (VI) wurde der 3α -Acetoxy- 11α -brom-12-keto-cholansäure-methylester (I) mit wässrig-alkoholischer KOH bei 20° nach *Gallagher & Long*^{b)} behandelt, das erhaltene Säuregemisch über die K-Salze nach *Wintersteiner et al.*^{a)} gereinigt, methyliert und acetyliert, worauf der gesuchte Ester VI direkt auskristallisierte. Smp. und UV.-Absorptionsspektrum (siehe Tab. I) stimmten mit den Angaben der Lit.^{a)} überein; der Wert der spez. Drehung war etwas niedriger^{e)}. Die Chromatographie der Mutterlaugen an Al_2O_3 gab neben etwas unverändertem Ausgangsmaterial I einen Stoff vom Smp. 115° , dessen Analysenwerte auf die Formel $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_6$ eines monoacetylierten Methylesters passten. Die Oxydation mit CrO_3 in Eisessig lieferte den

¹⁾ 46. Mitteilung, siehe N. L. Wendler & T. Reichstein, Helv. **31**, 1713 (1948).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 444.

³⁾ Vgl. Sarmutogenin und Caudogenin (*O. Schindler & T. Reichstein*, Helv. **37**, 667 (1954)) und in Sarverogenin, Leptogenin und Inertogenin (*H. Hegedüs, Ch. Tamm & T. Reichstein*, Helv. **38**, 98 (1955)); weitere Literaturangaben daselbst.

bekannten 3α -Acetoxy-11,12-diketo-cholansäure-methylester (IX)¹⁾. Der Stoff vom Smp. 115^0 besitzt also eine freie 11,12-Ketolgruppe. Nach dem UV.-Absorptionsspektrum (siehe Kurve XII in Fig. 1 und Tab. I) kommt für ihn nur die 11-Keto- 12β -oxy-Gruppierung in Frage, so dass der erst kürzlich beschriebene²⁾ 3 -Monoacetyl-, „*Marker-Lawson-Säure*“-methylester (XII) vorliegt. Das Gleichgewicht

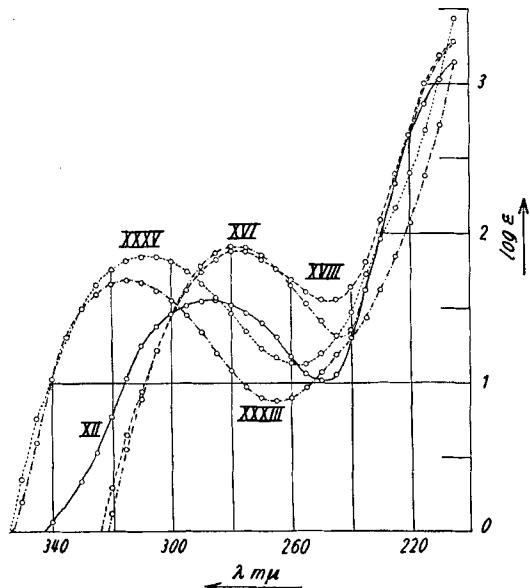


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol²⁾.

- Kurve XII: 3α -Acetoxy-11-keto- 12β -oxy-cholansäure-methylester (XII) ($C_{27}H_{42}O_6 = 462,61$). Maximum bei $287,5 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,56$.
- Kurve XVI: $3\alpha,11\alpha$ -Dioxy-12-keto-cholansäure (XVI) ($C_{24}H_{38}O_5 = 406,54$). Maximum bei $278 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,90$.
- Kurve XVIII: 3α -Acetoxy- 11α -oxy-12-keto-cholansäure-methylester (XVIII) ($C_{27}H_{42}O_6 = 462,61$). Maximum bei $279 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,89$.
- Kurve XXXIII: $3\alpha,12\alpha$ -Dioxy-11-keto-cholansäure (XXXIII) ($C_{24}H_{38}O_5 = 406,54$). Maximum bei $313 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,69$.
- Kurve XXXV: $3\alpha,12\alpha$ -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXV) ($C_{29}H_{44}O_7 = 504,64$). Maximum bei $308 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,84$.

¹⁾ Der Smp. von IX veränderte sich nach jedem Umkristallisieren mit verschiedenen Lösungsmitteln und wich merklich vom Literaturwert ab. Variierende Smp. wurden schon von *Wintersteiner & Moore*³⁾ beim Monomethylsuccinat und kürzlich von *Archer et al.*⁴⁾ beim Formiat des 3α -Oxy-11,12-diketo-cholansäure-methylesters festgestellt. Die letzteren Autoren zeigten, dass dies auf der thermischen Umlagerung des Diketons in das Enol beruht. Eine derartige Umlagerung dürfte auch beim Acetylester IX für die verschiedenen Smp. verantwortlich sein. Für den reinen Ester IX wurde ausserdem Kristallisation in verschiedenen Modifikationen beobachtet.

²⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem „Unicam SP 500“-Spektrophotometer.

³⁾ O. Wintersteiner & M. Moore, J. biol. Chemistry 162, 725 (1946).

11β -Oxy-12-keto \rightleftharpoons 11-Keto-12 β -oxy verschiebt sich unter Bedingungen, die bedeutend milder sind, als sie gewöhnlich für die Umlagerung angewendet werden, schon merklich nach rechts, d. h. zu Gunsten der „Marker-Lawson-Säure“. XII wurde ganz kürzlich von Archer et al.¹⁾ durch partielle Acetylierung des „Marker-Lawson-Säure“-methylesters (XI) mit Pyridin und Acetanhydrid bei 25° in sehr schlechter Ausbeute gewonnen. In unsren Händen führte der Versuch, XI in Eisessig und Acetanhydrid bei 60° partiell zu acetylieren, nicht zu XII, sondern direkt zum Diacetyl-ester XIV.

Energische alkalische Verseifung von I lieferte in bekannter Weise direkt die $3\alpha,12\beta$ -Dioxy-11-keto-cholansäure („Marker-Lawson-Säure“) (X), deren Konstitution weitgehend gesichert ist¹⁾. Der nach üblicher Methylierung und Acetylierung daraus erhaltene $3\alpha,12\beta$ -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XII) kristallisierte nach einiger Mühe aus Pentan bei 0°; er schmolz bei 82–85°, während Longwell & Wintersteiner¹⁾ den Smp. 67–69° fanden. Die spez. Drehung und das UV.-Absorptionsspektrum (siehe Tab. I) stimmten sehr gut mit den Angaben von Wintersteiner überein.

Die bekannte $3\alpha,11\alpha$ -Dioxy-12-keto-cholansäure (XVI) wurde nach den Angaben der Lit. aus dem 3α -Acetoxy-11,12 α -oxido-cholansäure-methylester (XV) über den 3α -Acetoxy-11 β -brom-12 α -oxy-cholansäure-methylester²⁾ und dem 3α -Acetoxy-11 β -brom-12-keto-cholansäure-methylester ohne Schwierigkeit gewonnen. Smp. und spez. Drehung stimmten mit den Werten der Lit. überein; UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve XVI in Fig. 1 und Tab. I. Der aus XVI bereitete Methylester XVII blieb bisher amorph. Durch Acetylierung von XVII in Pyridin mit 1,4 Mol Acetanhydrid bei 20° gelang es, den noch unbekannten krist. 3α -Acetoxy-11 α -oxy-12-keto-cholansäure-methylester (XVIII) zu gewinnen. Der Ester XVIII liess sich durch Dehydrierung mit CrO₃ in Eisessig glatt in den 3α -Acetoxy-11,12-diketo-cholansäure-methylester (IX) und durch übliche Acetylierung in den bekannten Diacetyl-ester XX überführen, wodurch seine Konstitution gesichert ist. (UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve XVIII in Fig. 1 und Tab. I.)

Zur Herstellung der noch unbekannten $3\alpha,12\alpha$ -Dioxy-11-keto-cholansäure (XXXIII) gingen wir vom 3α -Acetoxy-11,12 β -oxido-cholansäure-methylester (XXV) aus, der nach Fürst & Scotoni jr.ⁿ⁾ aus dem 11,12 α -Oxyd XV über den 11 β -Trichloracetoxy-12 α -oxy-ester XXI und den 11 β -Trichloracetoxy-12 α -mesyl-oxyester XXII erhalten wurde³⁾. Die Behandlung von 3α -Acetoxy-11,12 β -oxido-

¹⁾ Vgl. die Diskussion bei O. Schindler & T. Reichstein, Helv. 37, 667 (1954).

²⁾ Für die Herstellung dieses Bromhydrins wurde die Vorschrift von Gallagher & Long^{g)} etwas abgeändert. Siehe Exp. Teil.

³⁾ Die Aufspaltung des 11,12 α -Oxyds mit Trichloressigsäure nach Fürst & Scotoni jr.ⁿ⁾ verläuft viel einheitlicher als diejenige mit Essigsäure-H₂SO₄ in Toluol nach Gallagher & Long^{g)}.

cholansäure-methylester (XXV) mit Eisessig bei 80° während 3 Std. (ohne Zugabe von Mineralsäure) gab neben unverändertem Ausgangsmaterial XXV ein Gemisch von 2 Stoffen. Ein Teil des Ausgangsmaterials liess sich aus dem Rohprodukt direkt durch Kristallisation abtrennen. Die Chromatographie der Mutterlaugen an Al_2O_3 lieferte zunächst noch etwas XXV (total 46 %), dann einen Stoff vom Smp. 108° und der Bruttoformel $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5$ (23 %). Er besitzt die Konstitution XXVIII, denn er gab mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung, liess sich mit Pt in Eisessig zum 3 α -Acetoxy-12 α -oxy-cholansäure-methylester (XXX) hydrieren und mit CrO_3 in Eisessig zum 3 α -Acetoxy-12-keto-cholen-(9:11)-säure-methylester (XXIV) dehydrieren. Der am schwersten eluierbare Stoff vom Smp. 150° (31 %) besass die Bruttoformel $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_7$. Dieser Ester besitzt die gewünschte Konstitution XXXII, da nach den allgemeinen Erfahrungen die Oxyde der Steroidreihe mit organischen Säuren in die entsprechenden Monoester der trans-Glykole mit bis-axialer Anordnung der Substituenten übergehen¹⁾²⁾. Die Dehydrierung von XXXII mit CrO_3 in Eisessig lieferte dementsprechend den krist. 3 α ,12 α -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXV); Smp. 135–135,5°; $[\alpha]_D^{26} = +123^\circ$ (in Chf)

¹⁾ Vgl. ^{a)}, weitere Literaturangaben daselbst.

²⁾ Das 11,12 β -Oxyd XXV scheint gegen Essigsäure etwas weniger stabil als das 11,12 α -Oxyd XV zu sein; die Reaktion benötigt keinen Mineralsäurezusatz. Sie verläuft unter den angewandten Bedingungen einheitlicher als bei XV und, unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials, ist die Ausbeute an XXXIII relativ gut (58%). XXVIII ist das einzige Nebenprodukt. Es kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass in der Reaktion zuerst der 3 α -Acetoxy-11 β ,12 α -dioxy-cholansäure-methylester (XXIII) entsteht, der durch ionische *trans*-Eliminierung der 11 β -Oxygruppe (axial) in den ungesättigten Ester XXVIII übergeht. *Gallagher & Long*^g) haben bei der Aufspaltung des 11,12 α -Oxyds XV mit Essigsäure- H_2SO_4 ebenfalls einen 9:11-ungesättigten 12-Oxyester erhalten. Ferner bildete sich auch der 11,12-Dioxy-ester (Beweis durch Überführung in das krist. 11,12-Diketon IX mit CrO_3 -Eisessig). Mit Eisessig bei 100°, ohne Zugabe von Mineralsäure, erhielten die genannten Autoren aus XV den 9:11-ungesättigten 12-Oxyester als Hauptprodukt.

^{a)} *E. Seebeck & T. Reichstein*, Helv. **26**, 536 (1943).

^{b)} *T. F. Gallagher & W. P. Long*, J. biol. Chemistry **162**, 521 (1946).

^{c)} *W. P. Long & T. F. Gallagher*, J. biol. Chemistry **162**, 511 (1946).

^{d)} *O. Wintersteiner, M. Moore & K. Reinhardt*, J. biol. Chemistry **162**, 707 (1946).

^{e)} Exp. Teil dieser Arbeit.

^{f)} *S. Archer, T. R. Lewis, C. M. Martini & M. Jackman*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4915 (1954).

^{g)} *T. F. Gallagher & W. P. Long*, J. biol. Chemistry **162**, 495 (1946).

^{h)} *R. E. Marker & E. J. Lawson*, J. Amer. chem. Soc. **60**, 1334 (1938).

ⁱ⁾ *B. B. Longwell & O. Wintersteiner*, J. Amer. chem. Soc. **62**, 200 (1940).

^{k)} *T. F. Gallagher*, J. biol. Chemistry **162**, 539 (1946).

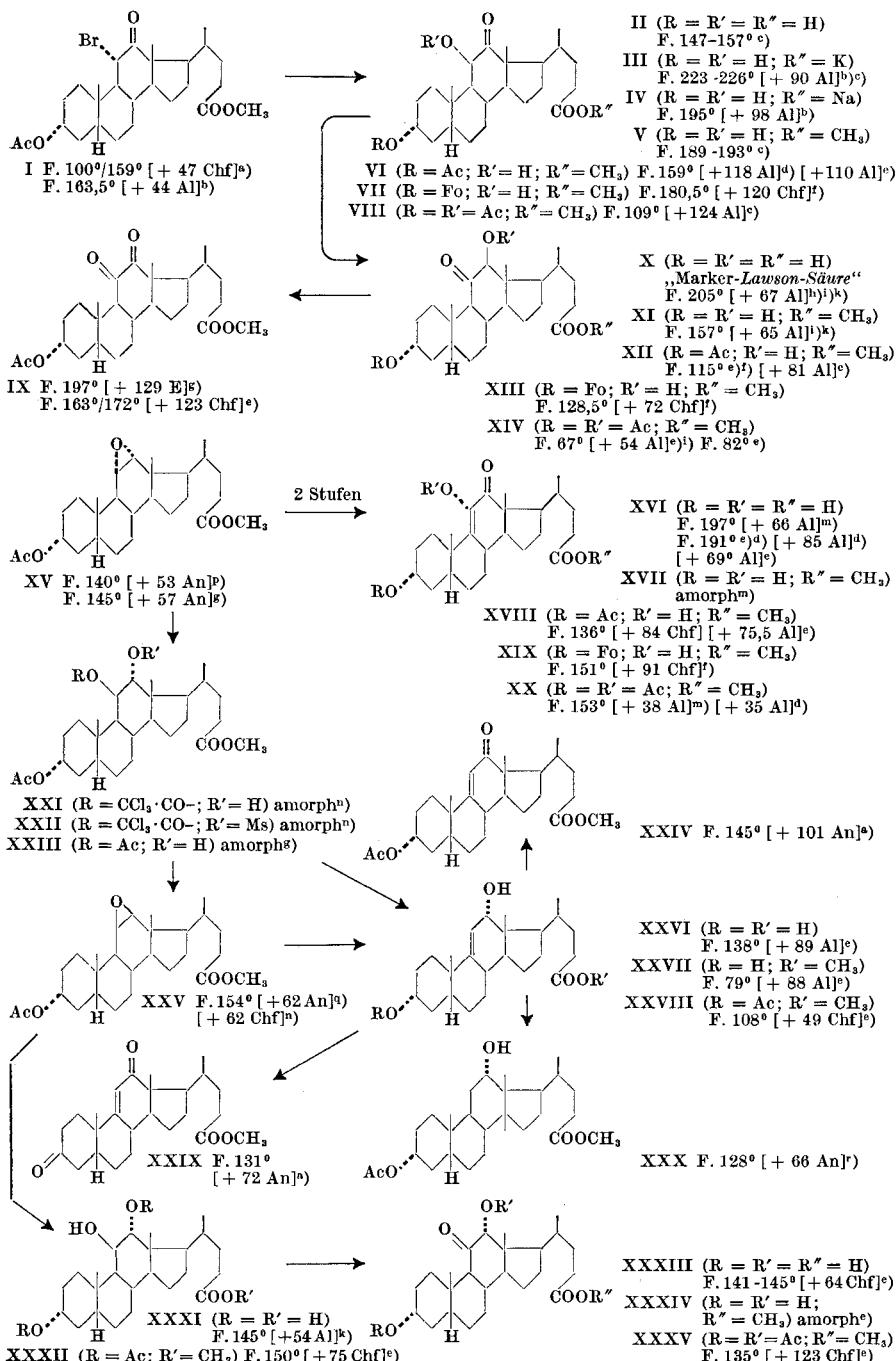
^{m)} *T. F. Gallagher & V. P. Hollander*, J. biol. Chemistry **162**, 533 (1946).

ⁿ⁾ *A. Fierst & R. Scotonijr.*, Helv. **36**, 1410 (1953).

^{p)} *J. Press & T. Reichstein*, Helv. **25**, 878 (1942).

^{q)} *G. H. Ott & T. Reichstein*, Helv. **26**, 1799 (1943).

^{r)} *T. Reichstein & M. Sorkin*, Helv. **25**, 797 (1942).



Ac = CH₃CO⁻; Fo = CHO⁻; Ms = CH₃·SO₂⁻. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundeten spez. Drehungen für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Al = Alkohol, E = Äthylacetat, An = Aceton, Chf = Chloroform).

und + 117° (Al); UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve XXXV in Fig. 1 und Tab. I. Die Verseifung von XXXV mit 0,5-n. wässrig-alkoholischer NaOH bei 20° gab die gewünschte krist. 3α,12α-Dioxy-11-keto-cholansäure (XXXIII) in guter Ausbeute; UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve XXXIII in Fig. 1 und Tab. I. Der aus XXXIII bereitete Methylester XXXIV blieb bisher amorph. Die kürzlich beschriebene „Farbreaktion auf die 11,12-Ketolgruppierung¹⁾“ fiel bei der Säure XXXIII und dem amorphen Ester XXXIV positiv aus. Dass die Stoffe XXXIII, XXXIV und XXXV die angegebene Konstitution besitzen, ergibt sich auch aus der Reaktionsfolge und der Verschiedenheit ihrer physikalischen Eigenschaften von den entsprechenden drei bekannten Raumisomeren.

Es wurde noch versucht, das 11,12α-Oxyd XV über das Trichlor-acetyl-Derivat XXI in die bekannte krist. Trioxysäure XXXI von Gallagher überzuführen, um so zur gewünschten Säure XXXIII gelangen zu können²⁾. Die alkalische Verseifung des amorphen 11β-Trichloracetoxy-esters XXI unter den für den analogen 11β-Acetoxyester angewandten Bedingungen gab wider Erwarten nicht XXXI, sondern eine um 1 O-Atom ärmere Säure vom Smp. 138°. Sie gab mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung. Mit Diazomethan wurde ein krist. Methylester erhalten, der bei der Dehydrierung mit CrO₃ in Eisessig den bekannten ungesättigten Ketoester XXIX lieferte, so dass in der Säure vom Smp. 138° und ihrem Methylester die noch unbekannten Stoffe XXVI resp. XXVII vorliegen³⁾. Die axiale 11β-ständige Trichloracetoxy-Gruppe wird unter dem Einfluss von Basen offenbar viel rascher eliminiert als hydrolysiert.

In Tab. I sind die UV.-Absorptionsspektren der 11,12-Ketole zusammengestellt. Es ist daraus ersichtlich, dass die Einführung einer Oxy- bzw. Acetoxygruppe von einer charakteristischen Verschiebung des schwachen Maximums der Ketogruppe begleitet ist. Handelt es sich um die äquatorialen 11α- und 12β-Oxygruppen, so verschiebt sich das Maximum um 11,5—12,5 mμ nach kürzeren Wellenlängen; bei den axialen 11β- und 12α-Oxygruppen hingegen tritt Verschiebung um 15—17 mμ nach längeren Wellenlängen ein. Die Acetylierung der Oxygruppen dieser Ketole ist durch eine Verschiebung des Maximums um 5—8 mμ in der entgegengesetzten Richtung charakterisiert. Ist diese Gruppe äquatorial (11α und 12β), so verschiebt sich das Maximum der

¹⁾ H. Hegedüs, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **38**, 98 (1955).

²⁾ Gallagher & Long⁴⁾ haben die Trioxysäure XXXI durch Spaltung des 11,12α-Oxyds XV mit Essigsäure-H₂SO₄ in Toluol und anschliessende alkalische Verseifung des amorphen Esters XXIII in sehr schlechter Ausbeute erhalten.

³⁾ Bei der in Fussnote ²⁾ erwähnten Spaltung des 11,12α-Oxyds XV wurde u.a. ein Stoff erhalten, der nach alkalischer Verseifung eine krist. Säure vom Smp. 178—184°; [α]_D²² = +99,3° (C₂₄H₃₈O₄) lieferte, der die Konstitution einer 3α,12ξ-Dioxy-cholen-(9:11)-säure zugeschrieben wird. Diese Säure ist von XXVI verschieden; die 12-Oxygruppe dürfte demnach die β-Konfiguration aufweisen.

Tabelle I.
UV-Absorptionspektron in Alkohol.

Substanz	Acetylierungssinkrement ΔI für:			
	Maximum in $m\mu$	$\log \varepsilon$	Gruppe	Konformation
3 α ,11 α -Dioxy-12-keto-cholansäure (XVI)	278 ^e)	1,90 ^e)		
3 α -Acetoxy-11 α -oxy-12-keto-cholansäure-methylester (XVII) . . .	279 ^e)	1,89 ^e)		
3 α ,11 α -Diacetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (XX)	{ 285 ¹) 285 ²)	{ 1,85 ¹) 1,87 ²)	11 α	äquatorial + 6,5
3 α -Acetoxy-11 β -oxy-12-keto-cholansäure-methylester (VI)	{ 307 ^e) 307 ¹)	{ 1,85 ^e) 1,82 ¹)	11 β	
3 α ,11 β -Diacetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (VIII)	298,5 ²)	2,06 ²)		
3 α ,12 α -Dioxy-11-keto-cholansäure (XXXIII)	313 ^e)	1,69 ^e)		
3 α -Acetoxy-12 α -oxy-11-keto-cholansäure-methylester, unbekannt.	—	—		
3 α ,12 α -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXV) . . .	308 ^e)	1,84 ^e)	12 α	axial - 5
3 α ,12 β -Dioxy-11-keto-cholansäure-methylester (XI)	265 ²)	1,67 ²)		
3 α -Acetoxy-12 β -oxy-11-keto-cholansäure-methylester (XII) . . .	287,5 ^e)	1,56 ^e)		
3 α ,12 β -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIV) . . .	{ 294 ^e) 292 ¹)	{ 1,47 ^e) 1,50 ¹)	12 β	äquatorial + 7
3 α -Acetoxy-11-keto-cholansäure-methylester	298 ³)	1,47 ³)		
3 α -Oxy-12-keto-cholansäure-methylester	290 ²)	1,69 ²)		

¹⁾ Wert von O. Wintersteiner, vgl. ²⁾.

²⁾ O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **37**, 667 (1954).
³⁾ Selbst gemessener Wert. O. Wintersteiner, vgl. ²⁾, fand $\lambda_{\max} = 305 m\mu$, $\log \varepsilon = 1,50$. R. C. Cookson & S. H. Damdegaonker, J. chem. Soc. **1955**, 352, fanden $\lambda_{\max} = 298 m\mu$, $\log \varepsilon = 1,50$.

Tabelle II.
Molekulare Drehungswerte der Cholansäure-methylester.

Substanz	$[\text{M}]_D$	Molekularer Drehungsbeitrag $\Delta[\text{M}]_D$		Acetylierungsinrement $\Delta[\text{M}]_D$	Konformation
		ber. aus	Substituent		
3 α -Acetoxy-11 α -oxy-12-keto (XVIII) . . .	+ 350° ± 9° (Al)	XVIII-B	11 α -OH	- 117° ± 16°	
3 α ,11 α -Diacetoxy-12-keto (XX) . . .	+ 185° ± 10° (Al)	XX-B	11 α -OAc	- 282° ± 17°	
3 α -Acetoxy-11 β -oxy-12-keto (VI) . . .	+ 530° ± 9° (Al)	VI-B	11 β -OH	+ 63° ± 16°	
3 α ,11 β -Diacetoxy-12-keto (VIII) . . .	+ 625° ± 10° (Al)	VIII-B	11 β -OAc	+ 158° ± 17°	
3 α -Acetoxy-12 α -oxy-11-keto (C) . . .	+ 334° (Chf) ¹⁾	C-A	12 α -OH	+ 36° ± 20°	
3 α ,12 α -Diacetoxy-11-keto (XXXV) . . .	+ 620° ± 5° (Chf)	XXXV-A	12 α -OAc	+ 322° ± 20°	
3 α -Acetoxy-12 β -oxy-11-keto (XII) . . .	+ 375° ± 7° (Al)	XII-A	12 β -OH	+ 77° ± 16°	
3 α ,12 β -Diacetoxy-11-keto (XIV) . . .	+ 274° ± 7° (Al)	XIV-A	12 β -OAc	- 24° ± 16°	
3 α -Acetoxy-11-keto (A); $[\alpha]_D = + 67,1^\circ \pm 2^\circ (\text{An})^2$	+ 298° ± 9° (An)	—	—	—	
3 α -Acetoxy-12-keto (B); $[\alpha]_D = + 104,8^\circ \pm 1,5^\circ (\text{An})^r$	+ 467° ± 7° (An)	—	—	—	

¹⁾ Berechnet, indem als Acetylierungsinrement der 3 α -Oxygruppe der Wert + 76° eingesetzt wurde.

²⁾ A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **26**, 586 (1943).

Ketole nach längeren Wellen; ist sie dagegen axial (11β und 12α), so tritt Verschiebung nach kürzeren Wellen ein.

Cookson¹⁾ hat kürzlich gezeigt, dass Halogen in Nachbarstellung bei Cyclohexanonen einen ähnlichen Einfluss auf die Lage des schwachen Ketonmaximums ausübt. Soeben haben *Cookson & Dandegaonker²⁾* auch Ketole und ihre Acetate gemessen, und sie kamen zu Resultaten, die mit den unsrern gut übereinstimmen³⁾.

Tab. II, welche die molekularen Drehungswerte enthält, zeigt, dass alle Oxygruppen der Ketolgruppe ausser der in 11α -Stellung einen positiven Drehungsbeitrag leisten. Die Acetylierung bringt in allen Fällen eine beträchtliche Änderung der Drehung mit sich. Das Acetylierungssinkrement ist bei den Derivaten mit axialer Acetoxygruppe stark positiv, wobei der Wert bei der 12α -Acetoxygruppe auffallend gross ist, während die beiden äquatorialen Oxygruppen ein negatives Acetylierungssinkrement aufweisen. Über die IR.-Spektren dieser Stoffe werden wir später berichten.

Herrn Prof. *T. Reichstein* sei für die Anregung zu dieser Arbeit und sein wohlwollendes Interesse gedankt.

Zur Durchführung standen Mittel aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes* zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und 70° , zur Analyse, wo nichts anderes erwähnt, 3 Std. bei 70° über P_2O_5 (mit Einwaage im Schweinchen) getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther oder Chloroform, Waschen mit 2-n. HCl (bei CrO_3 -Oxydation mit 2-n. H_2SO_4), 2-n. Sodalösung und H_2O , Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen. Alle Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode⁴⁾ durchgeführt, wobei entweder Al_2O_3 , standardisiert nach *Brockmann* (*E. Merck*, Darmstadt), oder „Alkalifreies Al_2O_3 “ der Fa. *M. Woelm* in Eschwege, Deutschland, verwendet wurde.

3α -Acetoxy- 11β -oxy- 12 -keto-cholansäure-methylester (VI) und 3α -Acetoxy- 11 -keto- 12β -oxy-cholansäure-methylester (XII) („ 3 -Monoacetyl-Marker-Lawson-Säure-methylester“) aus I. 1,705 g 3α -Acetoxy- 11α -brom- 12 -keto-cholansäure-methylester (I) vom Smp. $163-164^\circ$, bereitet aus 3α -Acetoxy- 12 -keto-cholansäure-methylester nach *Gallagher & Long^{b)}* resp. *Seebeck & Reichstein^{a)}* wurden nach *Gallagher & Long^{b)}* mit alkoholisch-wässriger KOH behandelt. Nach einiger Mühe wurden 990 mg K-Salz des Säuregemisches vom Smp. $202-204^\circ$ erhalten. Umkristallisieren aus Wasser gelang nicht. Die weitere Verarbeitung des Salzgemisches nach *Wintersteiner et al.^{d)}* gab 619 mg rohe Säure, die wie üblich mit Diazomethan methyliert und mit Pyridin und Acetanhydrid (20° , 24 Std.) acetyliert wurden. Es resultierten 876 mg Rohprodukt (noch etwas Lösungsmittel enthaltend), das aus Äther-Petroläther Kristalle lieferte. Nach Umkristallisieren aus Methanol 130 mg VI vom Smp. $159-161^\circ$; $[\alpha]_D^{26} = +110,6^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,380$ in abs. Äthanol).

13,9 mg Subst. zu $1,00615 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{26} = +1,53^\circ \pm 0,02^\circ$

¹⁾ *R. C. Cookson*, J. chem. Soc. **1954**, 282.

²⁾ *R. C. Cookson & S. H. Dandegaonker*, J. chem. Soc. **1955**, 352.

³⁾ Nachtrag bei der Korrektur; wir danken Herrn Dr. *R. C. Cookson* für die frühzeitige Zusendung eines Separatums dieser Arbeit.

⁴⁾ *T. Reichstein & C. W. Shoppee*, Discussions Farad. Soc. Nr. **7**, 305 (1949).

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: Maximum bei 307 m μ ; $\log \epsilon = 1,85$ (ber. auf C₂₇H₄₂O₆) (vgl. Tab. I im theoret. Teil).

Wintersteiner et al.^{d)} fanden den Smp. 159—161° und $[\alpha]_D^{22} = +118,4^\circ$ (Al).

Die Mutterlaugenrückstände (746 mg) wurden an 30 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 100 cm³ Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1—5, eluiert mit Benzol-Petroläther (1:3) und (1:1) gaben kein Material.

Die Fraktionen 6—8, eluiert mit Benzol und Benzol-Chloroform (99:1) (88 mg) gaben aus Methanol 35 mg Ausgangsmaterial I vom Smp. 163—164°. Die Mischprobe schmolz ebenso. Beilstein-Probe auf Halogen stark positiv.

Die Fraktionen 9—11, eluiert mit Benzol-Chloroform (99:1), (98:2) und (96:4) gaben 102 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 12—19, eluiert mit Benzol-Chloroform (9:1), (8:2), (1:1) und reinem Chloroform (434 mg) gaben aus Methanol 172 mg XII vom Smp. 114—116°. Nach Umkristallisieren aus Methanol Prismen vom Smp. 115—116°; $[\alpha]_D^{20} = +80,9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9633 in abs. Äthanol).

10,40 mg Subst. zu 1,0796 cm³; l = 1 dm; $[\alpha]_D^{20} = +0,78^\circ \pm 0,02^\circ$

4,398 mg Subst. gaben 11,297 mg CO₂ und 3,568 mg H₂O

C₂₇H₄₂O₆ (462,61) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,10 H 9,09%

UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve XII in Fig. 1 und Tab. I. Archer et al.^{f)} fanden den Smp. 115—117°.

Dehydrierung von XII zum 3 α -Acetoxy-11,12-diketo-cholansäure-methylester (IX). 30 mg XII vom Smp. 115—116° wurden in 1 cm³ Eisessig mit 0,42 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (entspr. 2 O-Equivalenten) bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 2 Std. war noch CrO₃ nachweisbar. Nach Zusatz von einigen Tropfen Methanol, Stehen während 1 Std. und üblicher Aufarbeitung mit Chloroform-Äther (1:4) resultierten 27 mg Rohprodukt. Aus Chloroform-Äther-Pentan 15 mg IX vom Smp. 173—177°. Nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äther-Pentan Nadeln vom Smp. 172—175°, aus Äthylacetat Nadeln vom Smp. 167—170°, aus Äther-Petroläther Prismen vom Smp. 163—164°. Drehung und UV.-Absorptionsspektrum wurden an einem Präparat vom Smp. 172—175° bestimmt. $[\alpha]_D^{21} = +122,6^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,843 in Chloroform).

8,68 mg Subst. zu 1,00615 cm³; l = 1 dm; $[\alpha]_D^{21} = +1,033^\circ \pm 0,02^\circ$

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: Maxima bei $\lambda = 288$ m μ ; $\log \epsilon = 1,99$ und 355 m μ ; $\log \epsilon = 1,62$ (ber. auf C₂₇H₄₀O₆).

Der aus einem andern Versuch (siehe weiter unten) erhaltene Ester IX schmolz bei 179—180° (aus Chloroform-Äther-Pentan), Gallagher & Long^{g)} fanden den Smp. 197—198° (aus Äthylacetat-Petroläther) und $[\alpha]_D^{21} = +129^\circ$ (in Äthylacetat).

Versuch der partiellen Acetylierung von 3 α ,12 β -Dioxy-11-keto-cholansäure-methylester (XI). 150 mg XI vom Smp. 155—156° mit 0,5 cm³ Eisessig und 0,2 cm³ Acetanhydrid 2 Std. auf 60° erwärmt, dann 16 Std. bei 25° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther (1:3) gab 120 mg Rohprodukt. Nach Impfen mit XII trat keine Kristallisation ein. Nach mehreren Wochen kristallisierte der Rückstand spontan. Nach Umkristallisieren aus Pentan bei —12° 110 mg Kristalle vom Smp. 79—81°, Misch-Smp. mit XIV vom Smp. 82—85° ohne Depression.

3 α ,12 β -Dioxy-11-keto-cholansäure (X) („Marker-Lawson-Säure“) aus I. Die aus I in bekannter Weise^{h,k)} bereitete 3 α ,12 β -Dioxy-11-keto-cholansäure (X) schmolz bei 202—203,5° (aus Äthanol oder Äthylacetat).

Marker & Lawson^{h)} fanden den Smp. 196° (aus verd. Äthanol) und Gallagher^{k)} den Smp. 200°, Longwell & Wintersteiner^{l)} den Smp. 202° (aus Äthanol) und $[\alpha]_D^{24} = +65,7^\circ$ (in Äthanol).

$3\alpha,12\beta$ -Dioxy-11-keto-cholansäure-methylester (XI), bereitet aus X, schmolz bei $155,5-156^{\circ}$ (aus Äther); *Longwell & Wintersteiner*¹⁾ fanden den Smp. 157° (aus Methanol) und *Gallagher*²⁾ den Smp. $155-156^{\circ}$ (aus Methanol).

$3\alpha,12\beta$ -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XIV). 362 mg XI wurden mit 3 cm^3 abs. Pyridin und $2,3 \text{ cm}^3$ Acetanhydrid 65 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Äther-Chloroform (3:1) gab 484 mg Rohprodukt, das nicht kristallisierte und deshalb an $15 \text{ g Al}_2\text{O}_3$ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Petroläther (1:1), Benzol und Benzol-Chloroform (98:2) eluierten Fraktionen gaben aus Methanol 123 mg Kristalle vom Smp. $73-75^{\circ}$. Nach Umkristallisieren aus Pentan bei 0° feine Nadeln vom Smp. $82-85^{\circ}$; $[\alpha]_D^{26} = +54,2^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,604$ in abs. Äthanol).

16,14 mg Subst. zu $1,00615 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{26} = +0,87^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: Maximum bei $294 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 1,47$ (ber. auf $C_{29}H_{44}O_7$). *Wintersteiner et al.*³⁾ fanden den Smp. $67-69^{\circ}$ (aus Methanol), gelegentlich auch Werte bis 80° und $[\alpha]_D = +54,5^{\circ}$ (in Äthanol).

$3\alpha,11\alpha$ -Dioxy-12-keto-cholansäure (XVI) aus XV. Der 3α -Acetoxy-11,12 α -oxido-cholansäure-methylester (XV), bereitet nach *Gallagher & Long*⁴⁾, wurde etwas von der Vorschrift von *Gallagher & Long*⁵⁾ abweichend in den 3α -Acetoxy-11 β -brom-12 α -oxy-cholansäure-methylester übergeführt: Eine Lösung von 400 mg XV vom Smp. $143-144^{\circ}$ in 40 cm^3 Äther wurde mit $0,4 \text{ cm}^3$ 8,6-n. HBr versetzt und 30 Min. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde die Ätherlösung mit Wasser und gesättigter KHCO_3 -Lösung und Wasser neutralgewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (486 mg) gab aus Äther-Petroläther 406 mg Kristalle vom Smp. $138-138,5^{\circ}$. Dieses Bromhydrin wurde in bekannter Weise⁶⁾ zum 3α -Acetoxy-11 β -brom-12-keto-cholansäure-methylester vom Smp. $160-161^{\circ}$ (Mischprobe mit dem epimeren 11α -Bromketon vom Smp. $163-164^{\circ}$ schmolz bei $129-156^{\circ}$) oxydiert und letzteres nach *Gallagher & Hollander*⁷⁾ in die $3\alpha,11\alpha$ -Dioxy-12-keto-cholansäure (XVI) übergeführt. XVI schmolz bei $191-193^{\circ}$ (aus Äther-Pentan); $[\alpha]_D^{25} = +69,0^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,252$ in Äthanol).

12,60 mg Subst. zu $1,00615 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{25} = +0,86^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve XVI in Fig. 1 und Tab. I. *Gallagher & Hollander*⁷⁾ fanden den Smp. $197-199^{\circ}$ und $[\alpha]_D^{25} = +65,6^{\circ}$ (in Äthanol), *Wintersteiner et al.*³⁾ den Smp. $191-193^{\circ}$ und $[\alpha]_D^{22} = +84,9^{\circ}$ (in Äthanol).

3α -Acetoxy-11 α -oxy-12-keto-cholansäure-methylester (XVIII) aus XVI.

$3\alpha,11\alpha$ -Dioxy-12-keto-cholansäure (XVI) vom Smp. $191-193^{\circ}$ wurde in üblicher Weise mit Diazomethan zum Ester XVII methyliert, der bisher nicht kristallisierte (vgl.⁸⁾). 130 mg Ester XVII wurden mit $1,5 \text{ cm}^3$ abs. Pyridin und $0,035 \text{ cm}^3$ Acetanhydrid (= 1,4 Mol.) 76 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Äther gab 130 mg Rohprodukt, die an $2 \text{ g Al}_2\text{O}_3$ chromatographiert wurden. Die mit Benzol-Petroläther (1:4), (1:2) und (1:1) eluierten Fraktionen (55 mg) gaben aus Pentan 45 mg Kristalle vom Smp. $136-137^{\circ}$. Nach Umkristallisieren aus Äther-Pentan Schuppen vom Smp. $136-137^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25} = +84,2^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,250$ in Chloroform) und $[\alpha]_D^{25} = +75,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,983$ in abs. Äthanol).

12,60 mg Subst. zu $1,00615 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{25} = +1,06^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

9,90 mg Subst. zu $1,00615 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{25} = +0,74^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,014 mg Subst. gaben $10,296 \text{ mg CO}_2$ und $3,292 \text{ mg H}_2\text{O}$

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_6$ (462,61) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,00 H 9,18%

UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve XVIII in Fig. 1 und Tab. I.

$3\alpha,11\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-cholansäure-methylester (XX) aus XVIII. 9 mg 3α -Acetoxy-11 α -oxy-12-keto-cholansäure-methylester (XVIII) mit $0,15 \text{ cm}^3$ Pyridin und $0,1 \text{ cm}^3$ Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloro-

form-Äther (1:3) gab 14 mg Rohprodukt. Aus Äthylacetat-Petroläther Nadeln vom Smp. 152—154°; Misch-Smp. mit authentischem XX vom Smp. 153—154°: 152—154°.

Dehydrierung von XVIII zum 3α -Acetoxy-11,12-diketo-cholansäure-methylester (IX). 33 mg XVIII vom Smp. 136—137° wurden wie bei XII beschrieben mit CrO_3 -Eisessig dehydriert. Es resultierten 27 mg Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Chlroroform-Äther-Pentan Nadelchen vom Smp. 179—180° gaben; $[\alpha]_D^{25} = +131^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,220$ in Chloroform).

12,24 mg Subst. zu 0,98915 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{25} = +1,61^\circ \pm 0,02^\circ$

3,892 mg Subst. gaben 10,010 mg CO_2 und 3,050 mg H_2O

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (460,59) Ber. C 70,40 H 8,75% Gef. C 70,19 H 8,77%

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: Maxima bei 288 m μ ; $\log \epsilon = 1,96$ und 357 m μ ; $\log \epsilon = 1,64$ (ber. auf $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$). IX gab eine positive „ FeCl_3 -Reaktion nach Enolisierung“, vgl.¹⁾. Gallagher & Longe fanden den Smp. 197—198° (aus Äthylacetat) und $[\alpha]_D = +129^\circ$ (in Äthylacetat). Vgl. auch die Smp. und $[\alpha]_D$ -Werte für IX, hergestellt aus XII.

3α -Acetoxy-12 α -oxy-cholen-(9:11)-säure-methylester (XXVIII) und $3\alpha,12\alpha$ -Diacetoxy-11 β -oxy-cholansäure-methylester (XXXII) aus XXV. Eine Lösung von 625 mg 3α -Acetoxy-11,12 β -oxido-cholansäure-methylester (XXV) vom Smp. 155—156°, bereitet aus dem 11,12 α -Oxyd XV nach Fürst & Scotonij Jr.ⁿ⁾, in 50 cm³ Eisessig, wurde 3 Std. auf 80° erwärmt. Der $[\alpha]_D^{25}$ -Wert betrug am Anfang +38°, am Ende +79,5° (in Eisessig). Nach Verdünnen mit Äther wurde mit Wasser, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 679 mg Rohprodukt, die aus Äther 130 mg Kristalle vom Smp. 154—156° gaben; Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial XXV ohne Depression. Die Mutterlaugen (545 mg) wurden an 15 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen der Fraktionen dienten je 50 cm³ Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1—8, eluiert mit Benzol-Petroläther (1:8), (1:6), (1:3), (1:1) (158 mg) gaben aus Äther 67 mg XXV vom Smp. 154—156°.

Faktion 9, eluiert mit Benzol (22 mg) gab 3 mg Kristallgemisch von XXV und XXVIII.

Die Fraktionen 10—17, eluiert mit Benzol, Benzol-Chloroform (99:1) und (98:2) (144 mg), gaben aus Äther-Petroläther 82 mg Kristalle vom Smp. 107—108°. Nach zweimaligen Umkristallisieren aus Äther-Petroläther wurde XXVIII in groben Tetraedern vom Smp. 108—108,5° erhalten; $[\alpha]_D^{26} = +49,3^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,238$ in Chloroform).

12,25 mg Subst. zu 0,98915 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{26} = +0,61^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Vakuum kurz geschmolzen.

4,226 mg Subst. gaben 11,191 mg CO_2 und 3,620 mg H_2O
 $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5$ (446,61) Ber. C 72,61 H 9,48% Gef. C 72,27 H 9,59%

XXVIII zeigte im UV.-Absorptionsspektrum keine selektive Absorption und gab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

Die Fraktionen 18—21, eluiert mit Benzol-Chloroform (95:5), (9:1) und (8:2) (195 mg) gaben aus Pentan 124 mg Kristalle vom Smp. 145—150°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther und Pentan wurde XXXII in Nadeln vom Smp. 150—151° erhalten. $[\alpha]_D^{26} = +74,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,098$ in Chloroform).

11,05 mg Subst. zu 1,00615 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{26} = +0,82^\circ \pm 0,02^\circ$

3,876 mg Subst. gaben 9,750 mg CO_2 und 3,180 mg H_2O
 $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_7$ (506,66) Ber. C 68,74 H 9,15% Gef. C 68,65 H 9,18%

Der Stoff gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte keine selektive Absorption.

¹⁾ H. Hegediüs, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **38**, 98 (1955).

3 α -Acetoxy-12 α -oxy-cholansäure-methylester (XXX) aus XXVIII.
 Eine Lösung von 25,7 mg XXVIII vom Smp. 108–108,5° in 3 cm³ Eisessig wurde mit 11,1 mg PtO₂·H₂O bei 22° hydriert. Nach 95 Min. waren 3,50 cm³ H₂ (ber. für Substanz plus Katalysator 3,50 cm³ bei 22° und 760 mm) aufgenommen, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde. Nach Abfiltrieren des Pt und Eindampfen wurde in Chloroform-Äther (1:3) aufgenommen, die Lösung mit 2-n. Na₂CO₃ und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei –12° 5 mg Prismen vom Smp. 123–128° (zerrieben Smp. 119–127°). Mischprobe mit authentischem 3 α -Acetoxy-12 α -oxy-cholansäure-methylester (XXX) vom Smp. 127–128° (zerrieben Smp. 123–126°) schmolz bei 117–126°. Die Mischprobe mit 3 α ,12 α -Diacetoxy-cholansäure-methylester vom Smp. 117–119° (zerrieben Smp. 108–113°) schmolz bei 93–103° (Depression).

3 α -Acetoxy-12-keto-cholen-(9:11)-säure-methylester (XXIV) aus XXVIII.
 Eine Lösung von 16,6 mg XXVIII vom Smp. 108–108,5° in Portionen mit insgesamt 0,25 cm³ (2 O-Äquivalente) 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt. Die ersten 0,12 cm³ wurden sofort verbraucht. Nach 2,5 Std. Stehen bei 22° war überschüssiges CrO₃ nachweisbar. Nach Stehen mit einigen Tropfen Methanol während 30 Min. gab die übliche Aufarbeitung mit Äther 15 mg neutrales Rohprodukt. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 5 mg Prismen vom Smp. 146–148° (stark zerrieben Smp. 145–147°). Die Mischprobe mit authentischem 3 α -Acetoxy-12-keto-cholen-(9:11)-säure-methylester (XXIV) vom Smp. 145–147° (stark zerrieben Smp. 144–148°) schmolz bei 144–148° (keine Depression).

UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol: Maxima bei 239 m μ ; log ε = 4,04 und 290 m μ ; log ε = 2,47. (Ber. auf C₂₇H₄₀O₅). Seebeck & Reichstein^{a)} fanden den Smp. 145–147°; [α]_D¹⁸ = +101,4° ± 1,5° (in Aceton) und im UV. ein Maximum bei 241 m μ ; log ε = 4,06 (in Alkohol).

3 α ,12 α -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXV) aus XXXII.

Eine Lösung von 55 mg 3 α ,12 α -Diacetoxy-11 β -oxy-cholansäure-methylester (XXXII) vom Smp. 150–151° in 3 cm³ Eisessig in Portionen mit insgesamt 0,45 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (entspr. 1,3 O-Äquivalenten) versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen, worauf CrO₃ noch nachweisbar war. Nach Stehen mit einigen Tropfen Methanol während 1 Std. gab die übliche Aufarbeitung 52 mg neutrales Rohprodukt. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther feine Nadeln vom Smp. 135–135,5°; [α]_D²⁶ = +123,1° ± 1° (c = 2,010 in Chloroform) und +117,1° ± 1,5° (c = 1,660 in Äthanol).

20,30 mg Subst. zu 1,00615 cm³; l = 1 dm; [α]_D²⁶ = +2,47° ± 0,02°

16,55 mg Subst. zu 0,9935 cm³; l = 1 dm; [α]_D²⁶ = +1,95° ± 0,02°

Trocknung zur Analyse 1 Std. bei 80° über P₂O₅ und 0,02 Torr.

3,903 mg Subst. gaben 9,834 mg CO₂ und 3,080 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₇ (504,64) Ber. C 69,02 H 8,79% Gef. C 68,76 H 8,53%

UV.-Absorptionsspektrum siehe Kurve XXXV in Fig. 1 und Tab. I.

3 α ,12 α -Dioxy-11-keto-cholansäure (XXXIII) aus XXXV.

Eine Lösung von 146 mg 3 α ,12 α -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXV) in 20 cm³ Äthanol wurde mit 2,12 cm³ 4,2-n. wässriger NaOH versetzt und 4 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurden 15 cm³ Wasser zugegeben, mit verd. HCl bis zur gerade lackmussauren Reaktion versetzt und der Alkohol im Vakuum bei 40–50° entfernt. Die milchigtrübe Lösung wurde mit verd. HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und gründlich mit Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt. Nach mehrmaligem Waschen der Auszüge mit H₂O, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen wurden 120 mg krist. Rohprodukt erhalten. Aus Äther-Pentan 115 mg Kristalle vom Smp. 141–145°, der

sich nach Umkristallisieren aus Äther-Pentan und Äthylacetat-Äther nicht veränderte; $[\alpha]_D^{26} = +63,6^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,222$ in Chloroform).

12,30 mg Subst. zu 1,00615 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = +0,78^\circ \pm 0,02^\circ$

3,735 mg Subst. gaben 9,835 mg CO₂ und 3,255 mg H₂O¹⁾

3,332 mg Subst. verbr. 4,91 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Schütze-Unterzaucher*)²⁾

C₂₄H₃₈O₅ Ber. C 70,90 H 9,42 O 19,68%

(406,54) Gef. C 71,86 H 9,75 O 19,64%

UV.-Absorptionspektrum siehe Kurve XXXIII in Fig. 1 und Tab. I.

Methylierung von XXXIII. Die Säure XXXIII wurde in üblicher Weise mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und aufgearbeitet. Der 3 α ,12 α -Dioxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXIV) kristallisierte bisher nicht. Nach der wie oben ausgeführten Verseifung von XXXIV wurde die Säure XXXIII quantitativ zurückgewonnen.

3 α ,12 α -Dioxy-cholen-(9:11)-säure (XXVI) aus XXI.

Eine Lösung von 3,6 g rohem 3 α -Acetoxy-11 β -trichlor-acetoxy-12 α -oxy-cholansäure-methylester (XXI), bereitet aus dem 11,12 α -Oxyd XV nach *Fürst & Scotonijr.*ⁿ⁾, in 250 cm³ Methanol, wurde mit 50 cm³ 2-n. wässriger NaOH versetzt und 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Hierauf wurden 100 cm³ Methanol im Vakuum abdestilliert, bei 0° mit verd. HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen wurden 2,28 g Rohprodukt erhalten, die aus Äthylacetat-Äther kristallisierten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthylacetat-Äther 1,24 g Kristalle vom Smp. 138–140°; $[\alpha]_D^{23} = +89,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,180$ in Äthanol).

22,00 mg Subst. zu 1,00615 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +1,94^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse 3 Std. bei 100° über P₂O₅ getrocknet.

4,270 mg Subst. gaben 11,481 mg CO₂ und 3,840 mg H₂O

C₂₄H₃₈O₄ (390,52) Ber. C 73,80 H 9,81% Gef. C 73,38 H 10,06%

Die Säure XXVI gab in Chloroformlösung mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung.

3 α ,12 α -Dioxy-cholen-(9:11)-säure-methylester (XXVII). 1,24 g 3 α ,12 α -Dioxy-cholen-(9:11)-säure (XXVI) wurden in üblicher Weise mit ätherischer Diazo-methanlösung behandelt. Aus Äther wurden 1,2 g Kristalle vom Smp. 82–87° erhalten. Nach Umkristallisieren aus Äther und Äther-Petroläther feine Nadeln vom Smp. 79–81°; $[\alpha]_D^{21} = +88,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,388$ in Äthanol).

13,56 mg Subst. zu 0,9767 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +1,23^\circ \pm 0,02^\circ$

4,392 mg Subst. gaben 11,902 mg CO₂ und 4,000 mg H₂O

C₂₄H₄₀O₄ (404,57) Ber. C 74,21 H 9,97% Gef. C 73,95 H 10,19%

Dehydrierung von XXVII zum 3,12-Diketo-cholen-(9:11)-säure-methylester (XXIX). Eine Lösung von 85 mg 3,12-Dioxy-cholen-(9:11)-säure-methylester (XXVII) in 2 cm³ Eisessig wurde portionenweise mit 1,7 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung innerhalb 1 Std. versetzt, worauf noch unverbrauchtes CrO₃ nachweisbar war. Nach Stehen mit einigen Tropfen Methanol ergab die übliche Aufarbeitung mit Äther 70 mg neutrales Rohprodukt, das nach Filtrieren durch eine kleine Schicht von Al₂O₃ aus Äther-Petroläther 44 mg Kristalle vom Smp. 126–129° gab. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther feine Prismen vom Smp. 126–129°; $[\alpha]_D^{24} = +69,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,939$ in Aceton).

9,40 mg Subst. zu 1,00615 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = +0,65^\circ \pm 0,02^\circ$

Seebeck & Reichstein^{a)} fanden den Smp. 131–132° und $[\alpha]_D = +71,6^\circ$ (in Aceton). Die Mischprobe mit diesem Material (Smp. 130–131°) schmolz bei 127–130°.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium unseres Instituts (Leitung *E. Thommen*) durchgeführt.

¹⁾ Trocknung 5 Std. 100°.

²⁾ Trocknung 16 Std. 20°.

Zusammenfassung.

Ausgehend von 3α -Acetoxy-11,12 β -oxido-cholansäure-methylester (XXV) wurde die noch unbekannte $3\alpha, 12\alpha$ -Dioxy-11-keto-cholansäure (XXXIII) und der $3\alpha, 12\alpha$ -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester (XXXV) in Kristallen bereitet. Zur Überprüfung und Ergänzung der spez. Drehungen und UV.-Absorptionsspektren wurden die bekannten raumisomeren Säuren, resp. ihre Methylester und deren Acetyl derivaten nochmals hergestellt und ihre molekularen Drehungen und UV.-Spektren miteinander verglichen. Die Konstitution der in diesen Reaktionen auftretenden, zum Teil noch unbekannten krist. Nebenprodukte wurde aufgeklärt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

52. Sur la séparation des terres rares à l'aide de l'acide éthylènediamine-tétraacétique.

Communication préliminaire

par G. Brunisholz.

(25 I 55)

Les terres rares (R) forment avec l'acide éthylènediamine-tétraacétique (H_4Y) des complexes $[RY]^-$ très stables dont Vickery¹⁾, Wheelwright, Spedding & Schwarzenbach²⁾, ainsi que Schwarzenbach, Gut & Anderegg³⁾ ont déterminé les constantes de dissociation. Brintzinger, Thiele & Müller⁴⁾ ont préparé les acides complexes libres $H[LaY]$ et $H[NdY]$ en faisant bouillir des solutions diluées de sels de lanthane et de néodyme avec H_4Y . Ces auteurs indiquent que $H[LaY]$ est très peu soluble et $H[NdY]$ peu soluble.

Les sels des acides complexes $H[RY]$ sont peu connus. Marsh⁵⁾ a préparé des sels du type $Na[RY]$, $6H_2O$ et les a utilisés pour séparer les terres rares par cristallisation fractionnée. Cet auteur indique que ce procédé est moins efficace que le procédé de cristallisation des nitrates doubles de magnésium. (Signalons que Brintzinger⁶⁾ a décrit un sel d'yttrium, $Y[YY]_3$, $24H_2O$; il est possible de préparer des sels analogues des terres rares.)

¹⁾ R. C. Vickery, J. chem. Soc. **1952**, 1895.

²⁾ E. J. Wheelwright, F. H. Spedding & G. Schwarzenbach, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4196 (1953).

³⁾ G. Schwarzenbach, R. Gut & G. Anderegg, Helv. **37**, 937 (1954).

⁴⁾ H. Brintzinger, H. Thiele & U. Müller, Z. anorg. allg. Chem. **251**, 285 (1943).

⁵⁾ J. K. Marsh, J. chem. Soc. **1951**, 3057; **1952**, 4808.

⁶⁾ H. Brintzinger & S. Munkelt, Z. anorg. allg. Chem. **256**, 65 (1948).