ETH zürich

ETH Library

Ueber die Apocholsäure und ihre Umwandlungsprodukte

Doctoral Thesis

Author(s):
Holtermann, Svein

Publication date:
1945

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000099282

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Über die Apocholsäure
und ihre
Umwandlungsprodukte

VON DER

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG

DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE

PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

Svein Holtermann
dipl. Ingenieur-Chemiker
aus **Drammen** (Norwegen)

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka
Korreferent: Herr Prof. Dr. Pl. A. Plattner

ZÜRICH 1945
Dissertationsdruckerei AG. Gebr. Leemann & Co.
Stockerstr. 64

Leer - Vide - Empty

MED EN HJERTELIG TAKK TIL
MIN MORS FORELDRE

Leer - Vide - Empty

Es ist mir eine Freude, meinen hochverehrten Lehrern, den Herren Prof. *L. Ruzicka* und *Pl. A. Plattner*, für das mir während der Ausführung der vorliegenden Arbeit stets entgegengebrachte Interesse herzlich zu danken.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Theoretischer Teil	9
Erster Abschnitt	9
A. Wasserabspaltungsprodukte der Cholsäure	9
B. Konstitutionsaufklärung der Apocholsäure und der Dioxy-cholensäure vom Smp. 260°	10
C. Über die isomeren 3, 12-Dioxy-choladiensäuren	18
Zweiter Abschnitt	27
A. Zweck der Arbeit und kurze Zusammenstellung früherer Hydrierungsversuche von Steroid-Oxyden	27
B. Ausgangsmaterialien	31
C. Hydrierungsversuche mit dem öligen Oxyd des Diacetyl-apocholsäuremethylesters	34
D. Hydrierungsversuche mit 3 α, 12 β-Diacetoxy- 14, 15-oxydo-cholansäuremethylester	37
E. Oxydationsversuche von Apocholsäuremethylester mit Osmiumtetroxyd	41
F. Über die beiden 3α, 12β-Dioxy-choladiensäuren (α- und β-Dioxy-choladiensäuren und ihre Diacetylmethylester	42
G. Oxydationsversuche von 3 α, 12 β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester mit Benzopersäure und anschließende Hydrierung des öligen Oxyds	45
Experimenteller Teil	48
Zusammenfassung	82

Leer - Vide - Empty

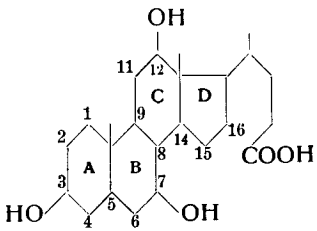
Theoretischer Teil

ERSTER ABSCHNITT

A. Wasserabspaltungsprodukte der Cholsäure

Bei der Behandlung von Cholsäure (I) mit Zinkchlorid in Eisessig, Oxalsäure, verdünnter Schwefelsäure oder anderen wasserentziehenden Mitteln haben *Boedecker* und *Mitarbeiter*[1]) in mässigen Ausbeuten eine einfach ungesättigte Dioxysäure vom Smp. 173—174° erhalten. Sie haben diese Säure Apocholsäure genannt.

Als Nebenprodukt ist stets in kleiner Menge eine der Apocholsäure isomere Säure vom Smp. 259—260° entstanden[2]).



I

Die anderen, bei der Wasserabspaltung entstandenen Reaktionsprodukte sind bis heute nicht näher untersucht worden. Es dürfte sich wahrscheinlich um zwei- und dreifach ungesättigte Gallensäuren handeln, wie auch *Boedecker* und *Mitarbeiter* annehmen. Diese zwei- oder dreifach ungesättigten Säuren sind im Gegensatz zur Apocholsäure und der mit ihr isomeren Dioxycholensäure in Äther und Benzol gut löslich. Sie lassen sich infolge dieser Eigenschaft durch Digerieren des Wasserabspaltungsgemisches in

---

[1]) *F. Boedecker,* B. **53**, 1852 (1920).

[2]) *F. Boedecker* und *H. Volk,* B. **54**, 2489 (1921).

einem dieser Lösungsmittel von den einfach ungesättigten Wasserabspaltungsprodukten trennen.

Die Trennung der isomeren Dioxycholensäure von Apocholsäure gelingt durch Digerieren ihres Gemisches in der zweifachen Gewichtsmenge Alkohol. Die Apocholsäure wird von diesem Lösungsmittel leicht aufgenommen, während die isomere Säure ungelöst bleibt.

Zur Reindarstellung der Apocholsäure hat sich folgendes Verfahren bewährt: Die konzentrierte alkoholische Lösung wird mit Xylol versetzt. Dabei entsteht ein in schönen Prismen kristallisierendes Xyloladdukt. Das Xyloladdukt wird in der ca. 10fachen Gewichtsmenge Alkohol gelöst und mit der gleichen Menge heissen Wassers versetzt. Beim Abkühlen kristallisiert ein Apocholsäurealkoholaddukt in feinen Nadeln aus. Durch kurzes Erwärmen auf 100—120° im Vakuum verliert das Addukt den Alkohol, und die Apocholsäure wird in grosser Reinheit erhalten.

B. Konstitutionsaufklärung der Apocholsäure und der Dioxycholensäure vom Smp. 260°

Viele Forscher haben sich mit der Konstitutionsaufklärung der Apocholsäure und der Dioxycholensäure vom Smp. 260° beschäftigt. Schon *Boedecker* und *Volk* [3]) haben die interessante Beobachtung gemacht, dass beide Säuren in Methanol als Lösungsmittel zwar zunächst Brom anlagern, dieses aber durch Abspaltung von zwei Molen Bromwasserstoff sofort wieder verlieren. Beide Säuren liefern dabei dieselbe, auch in ihrem optischen Verhalten gleiche ($[\alpha]_D = +20{,}3^0$ bezw. $[\alpha]_D = +19{,}6^0$), zweifach ungesättigte Dioxysäure vom Smp. 247°. Hieraus kann man schliessen, dass beide Säuren (Apocholsäure und Dioxycholensäure) durch Abspaltung desselben Hydroxyls aus Cholsäure (I) entstanden sind.

Yamasaki [4]) hat einen weiteren Beweis für diese Auffassung erbracht. Es ist ihm gelungen, die beiden Säuren durch Behand-

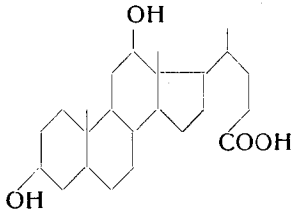
---

[3]) *F. Boedecker* und *H. Volk,* B. **55**, 2302 (1922).

[4]) *K. Yamasaki,* Z. physiol. Ch. **233**, 10 (1935).

lung ihrer Methylester mit Salzsäure in Chloroform gegenseitig ineinander überzuführen.

Die Dioxycholensäure vom Smp. 260° lässt sich durch katalytische Hydrierung glatt in die Desoxycholsäure (II) umwandeln [3]).

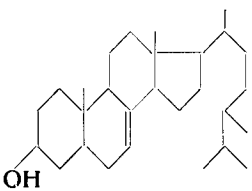


II

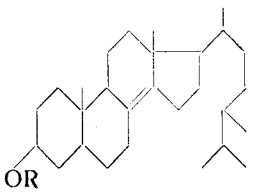
Das Reduktionsprodukt erwies sich in allen Beziehungen mit der natürlich vorkommenden Desoxycholsäure (II) identisch. Man kann daraus schliessen, dass sowohl die Dioxycholensäure vom Smp. 260° als auch die Apocholsäure durch Abspaltung der Hydroxylgruppe in Stellung 7 der Cholsäure (I) entstanden sind, also einfach ungesättigte Desoxycholsäuren darstellen.

Die Reduktion der Doppelbindung der Apocholsäure ist bis heute nicht gelungen. Dieses Verhalten spricht dafür, dass ihre Doppelbindung zwischen zwei quarternären Kohlenstoffatomen gelegen ist.

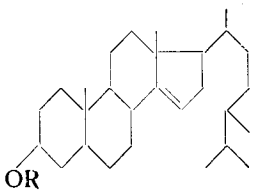
Über die Lage der Doppelbindung der Apocholsäure und der Dioxycholensäure vom Smp. 260° können die Betrachtungen *R. K. Callows* [5]) über die Analogien zwischen diesen beiden Verbindungen und den drei isomeren Ergostenolen (III—V) wertvolle



III



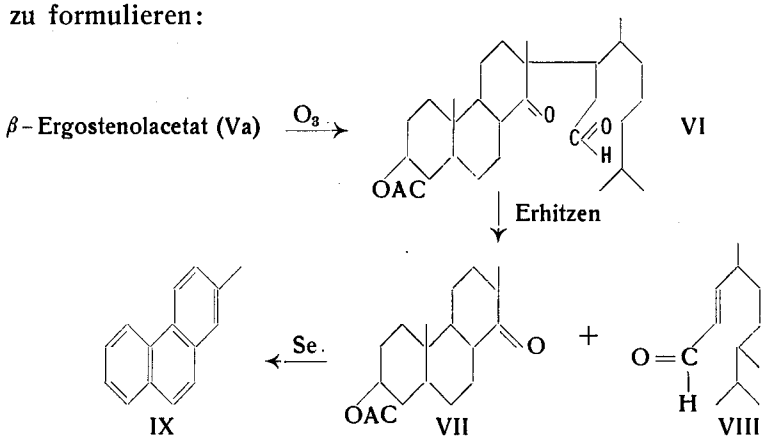
IV (R = H)
IVa (R = —C(=O)—CH₃)



V (R = H)
Va (R = —C(=O)—CH₃)

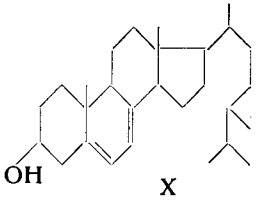
[5]) *R. K. Callow,* Soc. **1936,** 462 (1936).

Anhaltspunkte geben. Die Konstitution von β-Ergostenol (V) ist von *Th. Achtermann*[6]) und *F. Laucht*[7]) durch Abbau desselben mit Ozon bewiesen worden. Dieser Abbau ist folgendermassen zu formulieren:



Bei der Behandlung von β-Ergostenolacetat (V a) mit Ozon entsteht zunächst die nicht isolierte Verbindung (VI), die durch Erhitzen im Vakuum in zwei Spaltstücke, das Ketolacetat (VII) und den α,β-ungesättigten Aldehyd (VIII), zerfällt. Der Aldehyd (VIII) ist als Semicarbazon isoliert worden. Die Struktur des Ketolacetates (VII), dem die Bruttoformel $C_{18}H_{28}O_3$ zukommt, ist durch Dehydrierung zu 2-Methylphenanthren (IX) bewiesen worden.

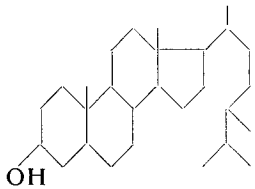
Für die Lage der Doppelbindung in γ- und α-Ergostenol (III und IV) ist bis heute kein direkter Beweis erbracht worden. γ-Ergostenol (III) entsteht durch Reduktion von 22-Dihydroergosterin (X) mit Natrium und Alkohol[8]).



---

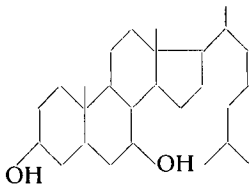
[6]) *Th. Achtermann,* Z. physiol. Ch. **225**, 141 (1934).
[7]) *F. Laucht,* Z. physiol. Ch. **237**, 236 (1935).
[8]) *A. Windaus* und *R. Langer,* A. **508**, 105 (1934).

Mit Palladium oder Platin und Wasserstoff kann γ-Ergostenol (III) nicht hydriert werden; doch wird hierdurch eine Verschiebung der Doppelbindung verursacht: es entsteht quantitativ α-Ergostenol (IV). α-Ergostenol (IV) seinerseits wird weder von katalytisch erregtem noch von naszierendem Wasserstoff angegriffen[9]). Durch Behandlung von α-Ergostenol (IV) mit Salzsäure in Chloroform wird es z. T. in β-Ergostenol (V) verwandelt [10]). β-Ergostenol (V) seinerseits kann katalytisch glatt zu Ergostanol (XI) hydriert werden[10]).

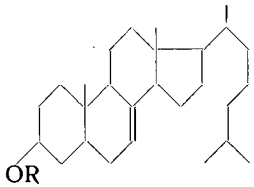


XI

Auch in der Cholesterinreihe sind entsprechende Verhältnisse bekannt. Aus 3-Acetoxy-7 (β)-oxycholestan (XII) entsteht durch Behandlung mit Toluolsulfochlorid in Pyridin das Δ^7-3-Acetoxycholesten (XIII a) (γ-Cholesterinacetat) [11]).



XII



XIII a (R = —C(=O)—CH_3)

XIII b (R = H)

Das γ-Cholesterin (XIII b) wird wie das γ-Ergostenol (III) mit Palladium oder Platin als Katalysator und Wasserstoff nicht

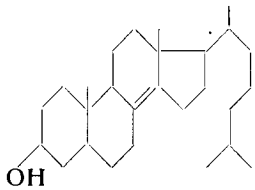
---

9) *F. Reindel* und *E. Walter,* A. **452**, 214 (1927).

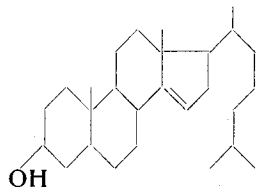
10) *F. Reindel* und *E. Walter,* A. **460**, 34 (1928).

11) *O. Wintersteiner* und *M. Mohr,* Am. Soc. **65**, 1507 (1943).

hydriert, sondern es lagert sich dabei in das isomere α-Cholesterin (XIV) um[12] [13]).



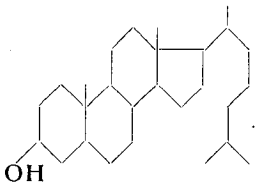
XIV



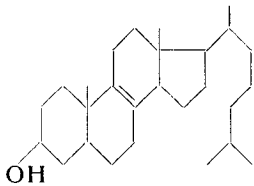
XV

Letzteres wird mit Salzsäure in Chloroform analog wie das α-Ergostenol (IV) in β-Cholesterin (XV) umgelagert[14] [15]), das durch Platin und Wasserstoff glatt zu Cholestanol (XVI) hydriert wird[14]).

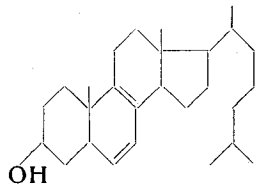
Ferner ist in dieser Reihe ein viertes Isomeres, das δ-Cholesterin (XVII), bekannt. Es kann durch Reduktion von Isodehydrocholesterin (XVIII) mit Platin und Wasserstoff in Essigester[12]) oder mit Natrium und Alkohol[16]) erhalten werden.



XVI



XVII



XVIII

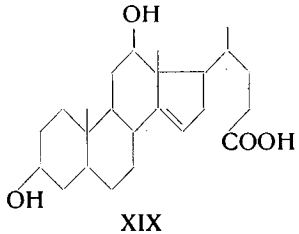
δ-Cholesterin zeigt keine Wasserstoffaufnahme. Als einziges Reaktionsprodukt wird bei den Hydrierungsversuchen α-Cholesterin (XIV) isoliert[16]).

Zwischen β-Ergostenol (V) und der Dioxycholensäure vom Smp. 260° besteht, wie bereits dargetan, weitgehende Analogie: Beide lassen sich glatt zu Ergostanol (XI) bezw. Desoxycholsäure (II) hydrieren; sie entstehen auch beide durch gleichartige Verschiebung einer nicht hydrierbaren Doppelverbindung. Da nun

---

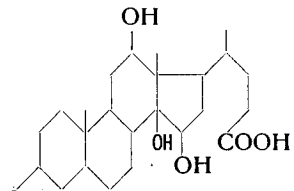
[12]) *H. Wieland* und *W. Benend,* A. **554**, 5 (1943).
[13]) *O. Wintersteiner* und *M. Moor,* Am. Soc. **65**, 1503 (1943).
[14]) *F. Schenck, K. Buchholz* und *O. Wiese,* B. **69**, 2696 (1936).
[15]) *H. Wieland, F. Rath* und *W. Benend,* A. **548**, 25 (1941).
[16]) *A. Windaus, O. Linzert* und *H. J. Eckhardt,* A. **534**, 22 (1938).

die Konstitution vom β-Ergostenol einwandfrei bewiesen ist, hat *Callow*[5]) für die Dioxycholensäure die Formel (XIX) aufgestellt.

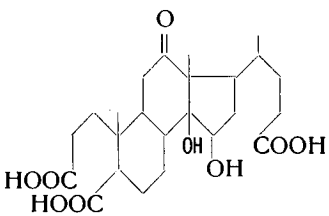


XIX

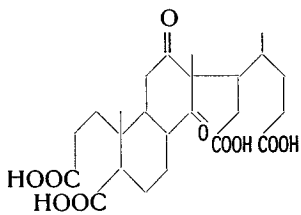
Für diese Auffassung sprechen auch die von *Wieland* und *Dane*[17]) [18]) beim oxydativen Abbau der Dioxycholensäure erzielten Resultate. Diese Autoren haben durch Behandlung der Säure mit verdünntem Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung eine Tetraoxysäure erhalten, der die Formel (XX) zukommen dürfte. Mit rauchender Salpetersäure wird der Ring A dieser Säure aufgespalten und die Hydroxylgruppe in Stellung 12 unter Bildung der Dioxy-ketotricarbonsäure (XXI) oxydiert. Chromsäure in Eisessig spaltet die Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 14 und 15 und liefert die Diketo-tetracarbonsäure (XXII)



XX



XXI

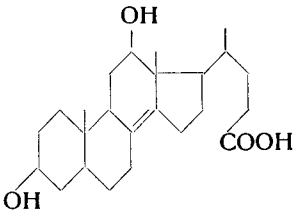


XXII

---

[17]) *H. Wieland* und *E. Dane,* Z. physiol. Ch. **206**, 243 (1932).
[18]) *H. Wieland* und *E. Dane,* Z. physiol. Ch. **212**, 243 (1932).

Ein ähnlicher Vergleich zwischen Apocholsäure und α-Ergostenol (IV) hat *Callow*[5]) veranlasst, für die Apocholsäure die Formel (XXIII) aufzustellen:

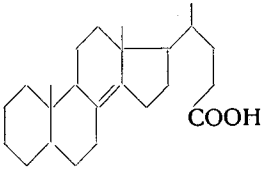


XXIII

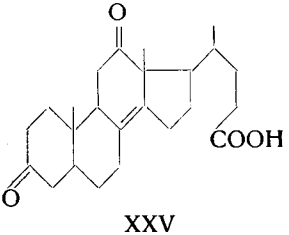
Für diese Struktur sprechen erstens die Resistenz der Apocholsäure (XXIII) gegen Reduktionsmittel (wie α-Ergostenol (IV)) und zweitens die Verschiebbarkeit der Doppelbindung in Stellung 14, 15 zu Dioxycholensäure (XIX).

Auch an der Apocholsäure sind Abbauversuche unternommen worden. Dabei sind jedoch keine kristallisierten oder sonst charakterisierbaren Verbindungen, mit Ausnahme der später noch eingehender zu besprechenden Dioxycholadiensäuren, isoliert worden.

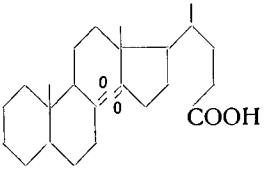
Apocholensäure (XXIV), die durch Oxydation von Apocholsäure zu Δ^{8-14}-3,12-Diketocholensäure (XXV) und anschliessende Reduktion der Ketogruppen nach *Clemmensen* erhalten werden kann[19]) und ähnlich wie Apocholsäure (XXIII) eine nicht hydrierbare Doppelbindung in wahrscheinlich gleicher Lage enthält, ist von *Wieland* und *Dane*[18]) mit Chromsäure in Eisessig in eine amorphe Diketocarbonsäure $C_{24}H_{38}O_4$ übergeführt worden. Letzterer dürfte wahrscheinlich die Formel (XXVI) zukommen.



XXIV



XXV

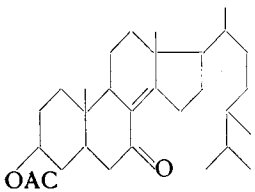


XXVI

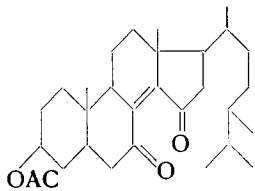
---

[19]) *W. Borsche* und *A. R. Todd,* Z. physiol. Ch. **197**, 173 (1931).

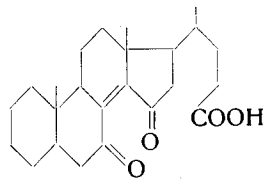
Eine andere Interpretation dieses Abbaues mit Chromsäure erscheint auf Grund der eindeutigeren Versuchsergebnisse von *Stavely* [20]) an α-Ergostenol-acetat (IV a) möglich. Nach diesen Autoren wird die Doppelbindung bei der milden Oxydation mit Chromsäure nicht gesprengt, sondern es entsteht neben dem ungesättigten Keton (XXVII) ein ungesättigtes Diketon. Letzteres ist durch die Bildung eines Pyridazinringes als 1,4-Diketon identifiziert worden. Ihm kommt mit grosser Sicherheit die Formel (XXVIII) zu. Mit gleichem Recht kann man auch bei der Oxydation von Apocholensäure (XXIV) die Entstehung der Diketosäure (XXIX) annehmen, zumal die Formel (XXVI) nicht bewiesen worden ist.



XXVII



XXVIII



XXIX

Eine dem γ-Ergostenol (III) entsprechende Dioxycholensäure ist unter den Wasserabspaltungsprodukten der Cholsäure (I) bis heute nicht aufgefunden worden.

Dagegen hat *Yamasaki* [21]) bei Behandlung von Cholsäure (I) mit Salzsäure in Eisessig neben Apocholsäure (XXIII) und Dioxycholensäure (XIX) in kleiner Menge eine dritte Dioxycholensäure (XIX) vom Smp. 197° isoliert. Diese Isodioxycholensäure entsteht ebenfalls in geringer Ausbeute bei Behandlung von Apocholsäure (XXIII) [21]) oder Dioxycholensäure (XIX) [22]) mit Eisessig-rauchender Salzsäure. Die Überführung von Isodioxycholensäure in Apocholsäure (XXIII) oder Dioxycholensäure (XIX) ist bis heute nicht gelungen. Isodioxycholensäure lässt sich wie die Apochol-

---

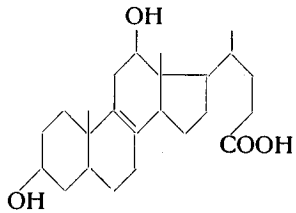
[20]) *H. E. Stavely* und *G. N. Bollenback,* Am. Soc. **65**, 1285 (1943).

[21]) *K. Yamasaki,* Z. physiol. Ch. **220**, 42 (1933).

[22]) *H. Wieland, E. Dietz* und *H. Ottawa,* Z. physiol. Ch. **244**, 194 (1936).

säure (XXIII) nicht hydrieren [22]; ihre Doppelbindung dürfte deshalb ebenfalls zwischen zwei quarternären Kohlenstoffatomen liegen.

Callow [5]) hat für die Isodioxycholensäure die Formel (XXX) aufgestellt; seine Ansicht wird von *Wieland* [22]) geteilt.



XXX

Nach dieser Formulierung würde sie dem δ-Cholesterin (XVII) entsprechen.

C. Über die isomeren 3,12-Dioxycholadiensäuren

Wie schon kurz erwähnt worden ist (S. 10), entsteht bei der Behandlung von Apocholsäure (XXIII) bezw. Dioxycholensäure (XIX) mit Brom in Methanol eine Dioxycholadiensäure (Smp. 247° und $[\alpha]_D = +20{,}3°$ bezw. $[\alpha]_D +19{,}6°$) [3]) [23]).

Bei der katalytischen Reduktion dieser Säure wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Eine Säure, die sich nur durch das verschieden grosse Drehungsvermögen von der Apocholsäure (XXIII) unterscheidet ($[\alpha]_D = +52°$ gegenüber $+45{,}3°$ für Apocholsäure, beides für die Eisessigaddukte gemessen), wird durch die Reduktion erhalten.

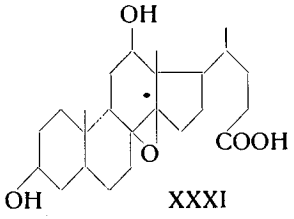
Bei der Behandlung des Hydrierungsproduktes mit Brom in Methanol haben *Boedecker* und *Volk* [3]) eine Dioxycholadiensäure vom Smp. 247° erhalten. Letztere gibt mit der aus Apocholsäure (XXIII) gewonnenen Dioxycholadiensäure keine Schmelzpunktsdepression, besitzt aber eine spezifische Drehung $[\alpha]_D = -1°$.

Apocholsäure (XXIII) ist mit Benzopersäure [19]) [23]) oder mit Kaliumpermanganat [19]) in recht guten Ausbeuten in eine bei 247—

---

[23]) *H. Wieland* und *Deulofen*, Z. physiol Ch. **198**, 127 (1931).

248 ⁰ schmelzende Dioxycholadiensäure übergeführt worden. Auch die Hydrolyse von Apocholsäureoxyd (XXXI) [18]) hat dieses Reaktionsprodukt geliefert.



XXXI

Diese Dioxycholadiensäure hat mit der aus Apocholsäure und Brom gewonnenen Dioxycholadiensäure keine Schmelzpunktsdepression ergeben. Leider haben diese Autoren keine Angaben über das optische Verhalten der Säure gemacht.

R. K. Callow [5]) hat deswegen Apocholsäure (XXIII) und Dioxycholensäure (XIX) auf ihr Verhalten gegen Brom, Benzopersäure und Selendioxyd untersucht. Seine Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 1 (Seite 21) zusammengestellt.

Callow kommt auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse zum Schluss, dass die Dioxycholadiensäuren mit den spezifischen Drehungen $[\alpha]_D = +77{,}7^0$; $[\alpha]_{5461} = +92{,}8^0$ und $[\alpha]_D = -62^0$; $[\alpha]_{5461} = -81^0$ reine oder annähernd reine Substanzen sind, und nennt sie β-Dioxycholadiensäure (aus Apocholsäure (XXIII) und Selendioxyd) bezw. α-Dioxycholadiensäure [24]) (aus Apocholsäure (XXIII) und Benzopersäure in Aceton bezw. Chloroform).

Dioxycholadiensäuren, die mittels anderer Methoden hergestellt sind, wie aus Apocholsäure (XXIII) mit Brom ($[\alpha]_D = -8{,}4^0$) oder aus Dioxycholensäure (XIX) mit Selendioxyd

---

[24]) Auf Grund nicht ganz überzeugender Betrachtungen vermutet Callow [5]), dass seine α-Dioxycholadiensäure nicht rein gewesen sei, sondern dass die reine Säure eine grössere negative Drehung aufweisen müsste. Im Laufe der vorliegenden Arbeit ist die α-Dioxycholadiensäure ebenfalls hergestellt worden. Diese α-Dioxycholadiensäure weist eine Drehung $[\alpha]_D = -60^0$ (Callow -62^0) auf, und es kann mit Sicherheit angenommen werden, dass es sich um eine einheitliche Substanz handelt. Es ist daher auch anzunehmen, dass Callows Säure rein gewesen ist.

($[\alpha]_D = +21{,}7^0$), werden als Gemische dieser beiden extrem rechts bezw. links drehenden Säuren betrachtet.

Um dies zu veranschaulichen, hat *Callow* [5]) die theoretischen Drehungswerte für Gemische der beiden Säuren graphisch dargestellt, und zwar sowohl für $[\alpha]_D$ als auch für $[\alpha]_{5461}$ (ver-

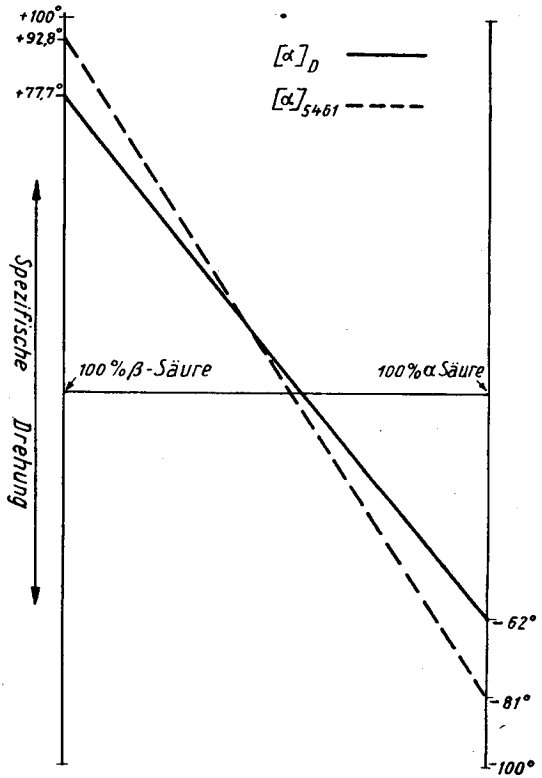


Fig. 1

gleiche Fig. 1). Diese theoretischen Drehungswerte für verschiedene Mischungsverhältnisse müssen alle auf der Geraden liegen, die den Drehungswert der reinen α-Säure mit dem Drehungswert der reinen β-Säure verbindet. In Fig. 1 sind die Geraden für $[\alpha]_D$ und $[\alpha]_{5461}$ eingezeichnet. Kennt man nun den Drehungswert eines beliebigen Gemisches der beiden Komponenten, dann kann man die Zusammensetzung desselben direkt

Tabelle 1

Ausgangs-material	$[\alpha]_D$ des Ausgangs-materials	Reagens	Reaktions-produkt	Smp.[25]) des Reaktions-produktes	$[\alpha]_D$ des Reaktions-produktes	$[\alpha]_{546}$ des Reaktions-produktes	Hydrierungs-produkt der Diensäuren	$[\alpha]_D$ des Hydr.-produktes	Absorptionsspektren der Diensäuren
Apocholsäure	+ 45,3°	SeO_2	Dioxycholadiensäure	253–255°	+ 77,7°	+ 92,8°	β-Apocholsäure	+ 78,5°	249 mμ (log ε = 4,222)
Apocholsäure-CH_3-ester	freie Sre + 45,3°	a) SeO_2 b) KOH	Dioxycholadiensäure	254–257°	+ 74,0°	—	—	—	248 mμ (log ε = 4,270)
Apocholsäure	+ 45,3°	Subst. + Benzopersäure in $CHCl_3$	Dioxycholadiensäure	252–255°	— 35,3°	+ 47,7°	—	—	243 mμ (log ε = 4,066)
Apocholsäure	+ 45,3°	Subst. in Aceton, Benzopersäure in $CHCl_3$	Dioxycholadiensäure	248–251°	— 62,0°	— 81,0°	Apocholsäure	+ 42,3°[26])	240 — 248 mμ (log ε = 3,969)
Apocholsäure-oxyd	freie Sre + 45,3°	H_2SO_4	Dioxycholadiensäure	248–251°	+ 30,0°	+ 33,0°	—	—	249 mμ (log ε = 3,969)
Dioxycholensäure-CH_3-ester	freie Sre + 64°	a) SeO_2 b) KOH	Dioxycholadiensäure	259–261°	+ 21,7°	+ 21,0°	—	—	242 — 249 mμ (log ε = 4,003)
Dioxycholensäure-CH_3-ester	freie Sre + 64°	Benzopersäure in $CHCl_3$	Dioxycholadiensäure	250–252°	+ 16,0°	+ 12,5°	—	—	245 — 250 mμ (log ε = 4,157)
Dioxycholensäure-oxyd	freie Sre + 64°	H_2SO_4	Dioxycholadiensäure	240–244°	+ 34,5°	+ 41,0°	—	—	249 mμ (log ε = 4,191)

[25]) Alle Dioxycholadiensäuren geben untereinander keine Schmelzpunktserniedrigung.

[26]) Für das Eisessig-addukt gemessen.

aus dem Diagramm ablesen (Abszisse). Anderseits kann man bei bekannter Zusammensetzung des Gemisches die Drehungswerte ablesen. Sind nun im Gemisch keine Fremdkörper (etwa eine dritte Dioxycholadiensäure) vorhanden, so müssen die Werte für $[\alpha]_D$ und $[\alpha]_{5461}$ für ein und dasselbe Gemisch auf derselben Parallele zur Ordinate gelegen sein.

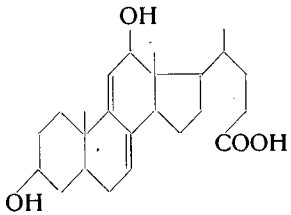
Zeichnet man die von *Callow* experimentell gefundenen Werte (vergl. Tabelle 1) für $[\alpha]_D$ und $[\alpha]_{5461}$ in das Diagramm ein, so sieht man, dass die Werte auf einer Geraden parallel zur Ordinatenachse liegen. Die einzigen, nicht sehr grossen Abweichungen zeigen die Gemische, die aus Dioxycholensäure (XIX) erhalten werden. *Callow* führt diese Abweichungen darauf zurück, dass die Reaktionsprodukte in diesen Fällen sich schwer vom unveränderten Ausgangsmaterial befreien lassen.

Die α- und die β-Dioxycholadiensäuren zeigen verschiedene Absorptionsspektren. β-Dioxycholadiensäure hat ein ausgeprägtes Maximum bei 249 mμ (log. $\varepsilon = 4{,}22$). Das Maximum der α-Dioxycholadiensäure ist unscharf, liegt zwischen 240 und 250 mμ und die Extension (log. $\varepsilon = 3{,}97$) ist viel geringer als bei der α-Säure. Gemische der beiden Säuren geben dazwischen liegende Banden, die mit dem Verlauf der Werte für die spezifischen Drehungen der Gemische korrespondieren (vergl. Tabelle 1).

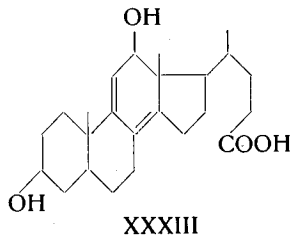
Die beiden Dioxycholadiensäuren nehmen bei der katalytischen Reduktion ein Mol Wasserstoff auf. Aus dem α-Isomeren entsteht dabei die Apocholsäure (XXIII) [5]), während das β-Isomere eine der Apocholsäure (XXIII) isomere Säure mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_D = +78{,}5^0$ (Apocholsäure $+45{,}3^0$) liefert. Diese Säure hat *Callow* β-Apocholsäure genannt.

Über die Konstitution der beiden Dioxycholadiensäuren und der β-Apocholsäure liegen folgende Anhaltspunkte vor: Die selektive Absorption der beiden Diensäuren im ultravioletten Gebiet weist darauf hin, dass sie beide konjugierte Doppelbindungen enthalten. Die β-Säure hat eine grössere Absorption. Letztere erfolgt bei einer längeren Wellenlänge als bei dem α-Isomeren. Diese Tatsachen weisen auf die Anwesenheit eines die Absorption erhöhenden Faktors (z. B. Nachbarschaft einer Hydroxylgruppe oder Vorhandensein konjugierter Doppelbindungen im selben Ring) hin.

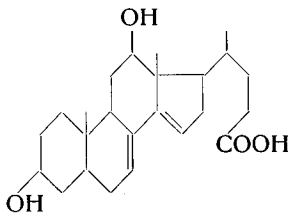
Unter der Voraussetzung, dass die einfach ungesättigten Säuren (Apocholsäure (XXIII) und Dioxycholensäure (XIX)) die Doppelbindung in Stellung 8—9, 8—14 oder 14—15 enthalten, ergeben sich für die Konstitution der Diensäuren theoretisch fünf Möglichkeiten, welche durch die Formelbilder (XXXII—XXXVI) dargestellt werden.



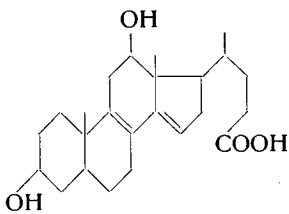
XXXII



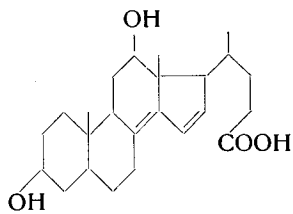
XXXIII



XXXIV



XXXV

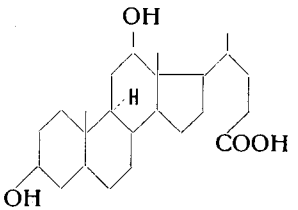


XXXVI

Nach *Callow* müsste eine Verbindung der Formel (XXXIII), welche die Doppelbindungen und die Hydroxylgruppe in Stellung 12 im gleichen Ring besitzt, eine stärkere Absorption bei einer längeren Wellenlänge als die tatsächlich beobachtete aufweisen. Man kann ebenfalls bezweifeln, dass eine Verbindung der Formel (XXXII) in Betracht kommt; hierfür fehlt jedoch ein direkter Beweis. Aus chemischen Gründen würde die Bildung einer Doppelbindung in Stellung 15—16 schwer erklärlich sein.

Somit dürfte die Formel XXXVI für eine der Diensäuren zweifelhaft erscheinen.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen bleiben für die beiden Dioxycholadiensäuren nur die Formelbilder XXXIV und XXXV. Von diesen beiden kommt nach *Callow* die Formel XXXV der β-Dioxycholadiensäure zu. Für diese Annahme sprechen sowohl die Absorption dieser Säure bei längeren Wellenlängen als auch ihre katalytische Hydrierung zu einer mit Apocholsäure (XXIII) stereoisomeren Verbindung; denn die α-Dioxycholadiensäure, der dann die Formel (XXXIV) zukommt, ergibt bei der katalytischen Hydrierung die „normale" Apocholsäure (XXIII). Bei der Entstehung der β-Dioxycholadiensäure muss also das asymmetrische Kohlenstoffatom in Stellung 9 an der Reaktion beteiligt gewesen sein. Die Möglichkeit der Entstehung einer mit Apocholsäure isomeren Säure, der β-Apocholsäure (XXXVII), ist daher bei Hydrierung vorhanden.



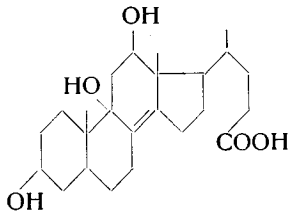
XXXVII

Mit Apocholsäure (XXIII) am C-atom 9 epimer.

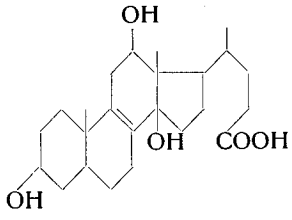
Die Bildung und Reduktion der α-Dioxycholadiensäure (XXXIV) kann, wie leicht ersichtlich, ohne Angriff eines asymmetrischen Kohlenstoffatomes erfolgen.

Der Mechanismus der Bildung der Dioxycholadiensäuren (XXXIV und XXXV) ist nicht in jedem Fall der gleiche [5]). Bei der Einwirkung von Brom auf Apocholsäure (XXIII) oder durch Hydrolyse von Apocholsäure-oxyd (XXXI) entstehen wohl intermediär ein Dibromid bezw. ein Glykol, die dann durch sofortigen Verlust von zwei Molen Bromwasserstoff bezw. zwei Molen Wasser in zweifach ungesättigte Säuren übergehen. Dabei wird die eine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 14 und 15, die zweite z. T. in Stellung 7—8 und z. T. in Stellung 8—9

zu liegen kommen. So entstehen Gemische der beiden Säuren. Das Auftreten von intermediären Produkten dieser Art kann bei der Bildung der reinen Dioxycholadiensäuren (XXXIV und XXXV) nicht angenommen werden. Man muss vielmehr voraussetzen, dass zum Beispiel im Falle der Bildung der β-Dioxycholadiensäure (XXXV) das Kohlenstoffatom 9 vom Selendioxyd unter Bildung einer ungesättigten Trioxysäure der Struktur XXXVIII direkt angegriffen wird.



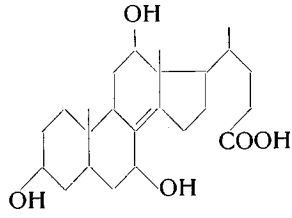
XXXVIII



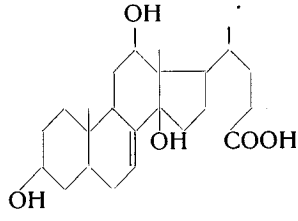
XXXIX

Letztere erfährt dann eine Allylumlagerung. Es entsteht so eine Verbindung der Formel XXXIX, welche durch Wasserabspaltung die β-Dioxycholadiensäure (XXXV) liefert.

Auffallend ist die Tatsache, dass Apocholsäure (XXIII) bei der Einwirkung von Benzopersäure eine sehr reine α-Dioxycholadiensäure liefert, während die Hydrolyse von Apocholsäureoxyd (XXIX) Gemische ergibt. Es scheint also, dass die Benzopersäure unter bestimmten Bedingungen das Kohlenstoffatom 7 angreift (vergl. auch Tabelle 1), wobei die Trioxysäure (XL) entstehen müsste, welche einer Allylumlagerung zur Säure (XLI) unterliegt. Letztere geht durch Abspaltung von Wasser in die α-Dioxycholadiensäure (XXXIV) über.



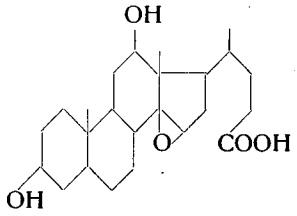
XL



XLI

Die Bildung eines Gemisches der beiden Diensäuren bei der Einwirkung von Selendioxyd auf Dioxycholensäure (XIX) ist ebenfalls gut erklärlich. Es wird dabei in Stellung 8 eine Hydroxylgruppe eingeführt, und anschliessend erfolgt Wasserabspaltung, z. T. in 8—9-, z. T. in 7—8-Stellung.

Die Bildung der Diensäuregemische aus Dioxycholensäureoxyd (XLII) ist von *Callow* beobachtet und in der vorliegenden Arbeit bestätigt worden. Sie ist nicht ohne weiteres erklärlich. Da aber die Hydrolyse mittels Schwefelsäure erfolgt ist, erscheint die Möglichkeit, dass die Doppelbindungen sekundär gewandert sind, nicht ausgeschlossen.



XLII

Zuletzt sei noch erwähnt, dass die von *Yamasaki* [21]) hergestellte Isodioxycholensäure (XXX) vom Smp. 197° bei der Behandlung mit Brom in Methanol ebenfalls eine Dioxycholadiensäure liefert [22]). Letztere ist von den beiden schon bekannten Dioxycholadiensäuren vollkommen verschieden. Über ihre Struktur lässt sich nichts Sicheres aussagen. Das Vorhandensein konjugierter Doppelbindungen scheint ausgeschlossen, da im Absorptionsspektrum das für Verbindungen dieser Struktur charakteristische Maximum bei ca. 240 mμ fehlt [22]). Die Säure zeichnet sich durch ihre grosse Unbeständigkeit, insbesondere gegenüber Säuren, aus. Ihre Hydrierung zu einer bekannten Verbindung ist noch nicht geglückt.

Wieland [22]) spricht die Vermutung aus, dass sie vielleicht nur eine Doppelbindung enthält und anstelle der zweiten ein neuer Ring gebildet wurde.

ZWEITER ABSCHNITT

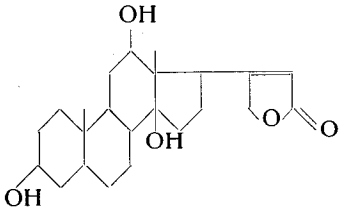
Eigene Arbeiten

A. Zweck der Arbeit und kurze Zusammenstellung früherer Hydrierungsversuche von Steroid-Oxyden

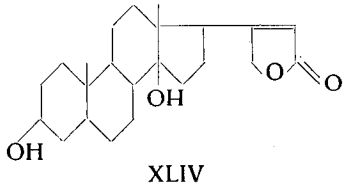
Der Zweck der vorliegenden Arbeit bestand darin, durch katalytische Hydrierung von 8—14- oder 14—15-Oxido-Verbindungen eine Hydroxylgruppe in Stellung 14 des Steroidgerüstes einzuführen.

Steroide, welche am Kohlenstoffatom 14 eine Hydroxylgruppe tragen, erwecken grosses Interesse, weil die Aglucone vieler natürlich vorkommender Herzgifte der Steroidreihe, wie z. B. Digoxigenin (XLIII), Digitoxigenin (XLIV) und Strophanthidin (XLV), in dieser Stellung eine Hydroxylgruppe besitzen [27]).

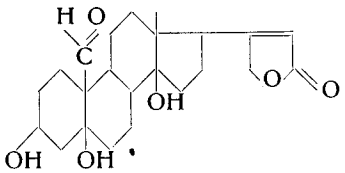
Im Zuge der zur Zeit auf diesem Gebiet mit grosser Intensität betriebenen synthetischen Arbeiten schien es deswegen besonders reizvoll, eine Methode auszuarbeiten, die es erlaubt, eine Hydroxylgruppe in 14-Stellung des Stereoidgerüstes einzuführen.



XLIII



XLIV



XLV

Als Ausgangsmaterialien für diese Versuche schienen die beiden stereoisomeren Oxyde der aus Cholsäure (I) verhältnis-

---

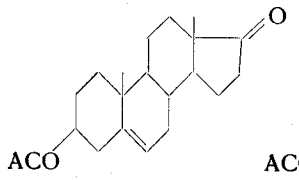
[27]) Vergl. *R. Tschesche,* Z. physiol. Ch. **229**, 219 (1934).

mässig leicht zugänglichen Apocholsäure (XXIII) geeignet. Eventuell kamen auch diejenigen der erheblich schwerer zugänglichen Δ^{14}-3 α, 12 β-Dioxy-cholensäure (XIX) vom Smp. 260° in Frage.

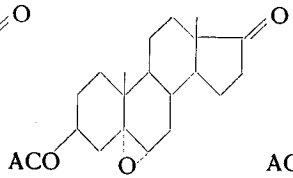
Über die reduktive Aufspaltung von Oxido-Verbindungen, welche, wie die beiden möglichen Oxyde der Apocholsäure, die Oxido-Gruppe zwischen zwei quarternären Kohlenstoffatomen tragen, sind weder in der Steroidreihe noch sonst Beispiele bekannt. Dagegen wurden bereits Hydrierungen von Oxido-Verbindungen, die die Oxido-Gruppe zwischen einem quarternären und einem tertiären Kohlenstoffatom (wie die beiden möglichen stereoisomeren Oxyde der Dioxycholensäure (XIX)) tragen, mit Erfolg durchgeführt. Ferner sind in der Literatur einige Beispiele von Hydrierungen von Steroidoxyden, welche die Oxido-Gruppe zwischen zwei tertiären Kohlenstoffatomen tragen, beschrieben.

E. Fernholz[28]) hydrierte das α-5,6-Oxido-Stigmasterinacetat und erhielt dabei in guter Ausbeute das 3-Acetoxy-5-oxystigmastan.

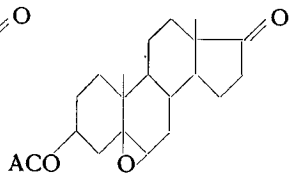
Ruzicka und *Muhr*[29]) untersuchten das Verhalten der beiden isomeren Oxyde von trans-Dehydro-androsteron-acetat (XLVI) bei der katalytischen Hydrierung. Sie fanden, dass das α-Oxyd (XLVII)



XLVI

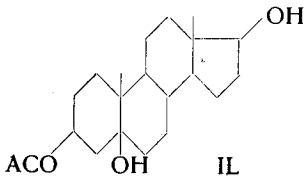


XLVII



XLVIII

mit Platinoxyd und Wasserstoff in Eisessig als Lösungsmittel unter Aufnahme von zwei Molen Wasserstoff in fast quantitativer Ausbeute das 3 β-Acetoxy-5,17-dioxy-androstan (XLIX) lieferte.

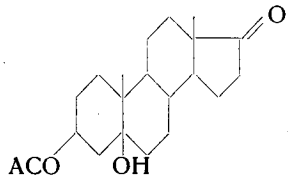


IL

[28]) *E. Fernholz,* A. **508**, 215 (1933).

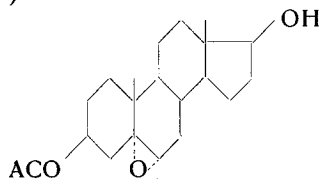
[29]) *L. Ruzicka* und *A. C. Muhr,* Helv. **27**, 503 (1944).

Wurde die Hydrierung nach der Aufnahme von einem Mol Wasserstoff unterbrochen, dann konnte das 3β-Acetoxy-5-oxy-androstanon (17) (L) isoliert werden.



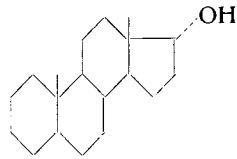
L

Mit Feinsprit als Lösungsmittel wurde der Oxido-sauerstoff nicht angegriffen. Es entstand dabei unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff ausschliesslich das 3β-Acetoxy-17-oxy-α-5,6-oxido-androstan (LI)



LI

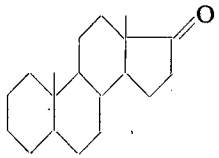
Während die Hydrierung des α-Oxyds von trans-Dehydro-androsteron-acetat (XLVII) recht einheitlich verlief, lieferte das isomere β-Oxyd (XLVIII) bei der Hydrierung unter den gleichen Versuchsbedingungen zum grössten Teil Gemische. Das β-Oxyd nahm bei erschöpfender Hydrierung mit Platinoxyd in Eisessig oder Feinsprit als Lösungsmittel drei Mole Wasserstoff auf und ergab dabei in 90%iger Ausbeute das 17β-Oxy-androstan (LII).



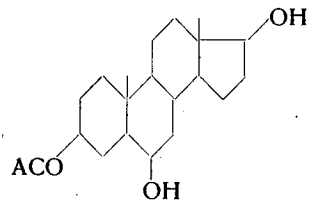
LII

Wurde die Hydrierung in Eisessig als Lösungsmittel nach der Aufnahme von zwei Molen Wasserstoff unterbrochen, dann wurde ein Gemisch erhalten, aus dem sich das Androstanon (17)

(LIII), das 17 α-Oxy-androstan (LII) und das 3 β-Acetoxy-6,17-dioxy-androstan (LIV) isolieren liessen.



LIII



LIV

Bei der Hydrierung von α- bezw. β-Cholesterin-oxyd-acetat erzielten *Plattner* und *Mitarbeiter* [30]) analoge Resultate wie *Ruzicka* und *Muhr* [29]). Das α-Isomere nahm mit Platinoxyd als Katalysator und Eisessig als Lösungsmittel die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff auf und lieferte in vorzüglicher Ausbeute das 3 β-Acetoxy-5-oxy-cholestan.

Bei der Hydrierung des β-Isomeren konnte die Aufnahme von ca. 1,5 Mol Wasserstoff beobachtet werden. Neben unverändertem Ausgangsmaterial konnten Cholestan und 3 β-Acetoxy-6-oxy-cholestan als Hydrierungsprodukte isoliert werden.

Beide Oxyde nahmen in Hydrierungsversuchen mit Feinsprit oder Essigester als Lösungsmittel keinen Wasserstoff auf.

Die gleichen Autoren [30]) haben die Hydrierung des 5,6- bezw. des 4,5-Oxido-cholestans untersucht. Beide Substanzen nahmen mit Platinoxyd als Katalysator und Eisessig als Lösungsmittel etwas mehr als die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff auf. Die erstere lieferte dabei neben Cholestan ein Gemisch von 5-Oxy- und 6-Oxy-cholestan, die zweite neben Cholestan ein Gemisch von 5-Oxy- und 4-Oxy-cholestan.

Reichstein und *Mitarbeiter* [31]) [32]) haben sowohl den α- als auch den β-11, 12-Oxido-cholansäuremethylester der Druckhydrierung mit Raney-Nickel unterworfen. Diese Oxido-Verbindungen lieferten dabei neben Cholansäuremethylester 11 α-Oxy-cholansäuremethylester bezw. 12 β-Oxy-cholansäuremethylester.

---

[30]) *Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka* und *W. Lang,* Helv. **27**, 513 (1944).
[31]) *H. Reich* und *Th. Reichstein,* Helv. **26**, 562 (1943).
[32]) *H. B. Alther* und *Th. Reichstein,* Helv. **25**, 805 (1942).

Die unter den gleichen Bedingungen mit den beiden stereoisomeren 3 α-Acetoxy-11, 12-oxido-cholansäuremethylestern ausgeführten Hydrierungsversuche gaben vollkommen analoge Resultate [33] [34]. 3 α-Acetoxy-cholansäuremethylester (Lithocholsäuremethylester-acetat) entstand sowohl bei der Hydrierung des α- als auch des β-Isomeren. Das α-Oxyd lieferte ausserdem einen kleinen Prozentsatz 3 α-Acetoxy-11 α-oxy-cholansäuremethylester, das β-Oxyd kleine Mengen 3 α-Acetoxy-12 β-oxy-cholansäuremethylester (3-Acetyl-desoxycholsäuremethylester).

B. Die Ausgangsmaterialien

Die verwendete Apocholsäure (XXIII) wurde nach der von *Boedecker* [1]) beschriebenen Methode durch Kochen einer Lösung von Cholsäure (I) und geschmolzenem Zinkchlorid in Eisessig gewonnen. Die Aufarbeitung des Wasserabspaltungsgemisches wurde jedoch etwas abgeändert (s. S. 48). Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass die Trocknung des rohen Gallensäuregemisches, die sonst viel Zeit in Anspruch nimmt, und die Abtrennung der mehrfach ungesättigten Gallensäuren in einer Operation und in viel kürzerer Zeit vorgenommen werden kann. Die Ausbeuten an reiner Apocholsäure (XXIII) (Smp. 176—177° und $[\alpha]_D = +50{,}2°$) betrugen je nach Ansatz 20—40 % der angesetzten Cholsäure (I).

Die Dioxy-cholensäure (XIX) vom Smp. 259—260° und $[\alpha]_D = +67{,}8°$ entstand stets als Nebenprodukt. Die Ausbeuten an dieser Säure waren aber immer sehr gering. Sie betrugen jeweils nur 1—3 % der Theorie.

Diese schwer zugängliche Säure wurde deshalb in grösserem Masse nach den Angaben von *K. Yamasaki* [4]) aus Apocholsäure (XXIII) mittels Chlorwasserstoff in Chloroform gewonnen. Nach diesem Verfahren konnte die Säure in Ausbeuten von 5—10 % der Theorie erhalten werden, wobei jeweils 70—80 % der unveränderten Apocholsäure zurückgewonnen werden konnten.

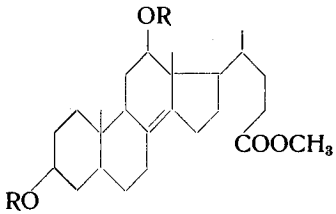
---

[33]) *J. Press* und *Th. Reichstein,* Helv. **25**, 878 (1942).

[34]) *G. H. Ott* und *Th. Reichstein,* Helv. **26**, 1799 (1943).

Da sowohl das Apocholsäure-oxyd (XXXI) als auch das Dioxy-cholensäure-oxyd (XLII) schwer zugänglich und ausserdem nicht sehr beständig sind, wurden für die Hydrierungsversuche immer die Oxyde der Diacetylmethylester dieser Säuren verwendet.

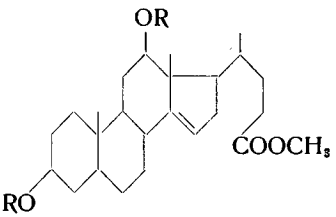
Diacetyl-apocholsäuremethylester[22]) (LV b) konnte durch 5-stündiges Erwärmen von Apocholsäuremethylester (LV a)[35]) in einem Gemisch von Acetanhydrid und Pyridin in vorzüglicher Ausbeute (bis 90 % der Theorie) erhalten werden.



LV a R = H—
LV b R = CH_3CO—

Er kristallisierte in Form sehr schöner Prismen, die bei 138° schmolzen und in Chloroform die spezifische Drehung $[\alpha]_D$ = + 86,1° zeigten.

$\Delta^{14,15}$-3 α, 12 β-Diacetoxy-cholensäuremethylester (LVI b) konnte ebenfalls in guter Ausbeute aus $\Delta^{14,15}$-3 α, 12 β-Dioxycholensäuremethylester (LVI a) (Schmelzpunkt 88—90° und $[\alpha]_D$ = + 46,7°) in gleicher Weise erhalten werden. Er kristallisierte in verfilzten Nadeln, die bei 132,5° schmolzen. Die spezifische Drehung betrug in Chloroform $[\alpha]_D$ = + 102,5°.



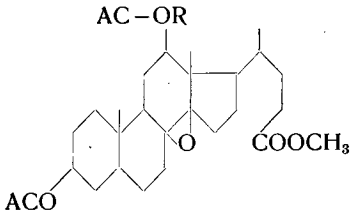
LVI a R = H—
LVI b R = CH_3CO—

---

[35]) Der Methylester schmolz in reinem Zustand bei 84—85° und wies eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D$ = + 46,9° auf.

Bei der Behandlung der beiden Diacetylmethylester (LV b und LVI b) mit einem Überschuss von Benzopersäure in Chloroform wurde immer die für 1 Mol berechnete Menge aktiven Sauerstoffs verbraucht, wie durch jodometrische Titration jeweils festgestellt werden konnte. Die Reaktionen, die bei Zimmertemperatur im Dunkeln durchgeführt wurden, waren immer nach ca. $1\frac{1}{2}$—2 Stunden beendet.

Der 3 α, 12 β - Diacetoxy-8, 14-oxido-cholansäuremethylester (LVII) (Diacetyl - apocholsäuremethylester - oxyd) kristallisierte auch nach sorgfältiger chromatographischer Analyse nicht [22]).



LVII

Die bei der Elementaranalyse des öligen Produktes gefundenen Werte stimmten aber mit den für das Oxyd berechneten sehr gut überein. Sie beweisen eindeutig das Vorliegen des Oxyds.

Die ölige Verbindung, die im Gegensatz zu Diacetyl-apocholsäuremethylester (LV b) mit Tetranitromethan keine Färbung gibt, besteht höchst wahrscheinlich aus einem sehr schwer trennbaren Gemisch von stereoisomeren Oxyden.

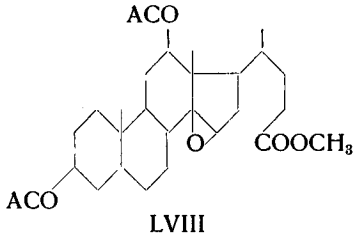
Die alkalische Verseifung des Öles führte stets zu einem Gemisch der α- und β-Dioxy-choladiensäuren (XXXIV bezw. XXXV) vom Smp. 247—248 ⁰ und $[\alpha]_D = -14{,}9^0$.

Bei der Oxydation von 3 α, 12 β-Diacetoxy-cholensäuremethylester (LVI b) mit Benzopersäure oder Phthalmonopersäure entstand zunächst auch nur ein öliges Produkt. Aus diesem Öl liess sich jedoch durch sorgfältige chromatographische Analyse ein in schönen Nadeln kristallisierendes Oxyd (Smp. 103 ⁰, $[\alpha]_D = +102{,}6^0$ in Chloroform) in Ausbeuten von rund 60 % isolieren.

Die restlichen Bestandteile dieses Reaktionsgemisches (40 %) kristallisierten nicht.

Der kristalline Anteil, dem die Formel (LVIII) zukommt,

schmolz scharf und machte auch sonst den Eindruck, einheitlich zu sein. Es ist aber trotzdem nicht ausgeschlossen, dass eine Additions-Verbindung von zwei stereoisomeren Oxyden vorliegt [36]).



LVIII

Die Ergebnisse der Hydrierungsversuche, die mit diesem Oxyd durchgeführt worden sind und im folgenden beschrieben werden sollen, schliessen eine solche Annahme nicht aus.

Es sei noch erwähnt, dass das rohe, ölige Oxydations-Produkt vom $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Diacetoxy-cholensäuremethylester (LVI b) im Hochvakuum unzersetzt destillierbar ist. Die Analysenwerte des ebenfalls öligen Destillates stimmten sehr gut für einen Oxido-diacetyl-cholansäuremethylester.

Bei der alkalischen Verseifung lieferte das rohe Oxydations-Produkt in fast quantitativer Ausbeute ein Gemisch der α- und β-3α, 12β-Dioxy-choladiensäuren (XXXIV bezw. XXXV) vom Smp. 248—249° und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D = -12{,}5^0$ in Feinsprit.

C. Hydrierungsversuche mit dem öligen Oxyd des Diacetyl-apocholsäuremethylesters

a) Mit Platinoxyd in Eisessig

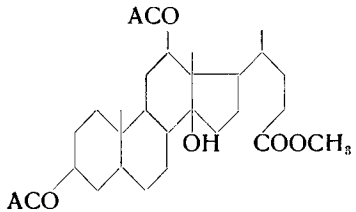
Versuche zur Hydrierung des öligen Oxyds mit Platinoxyd in Eisessig führten unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff stets

---

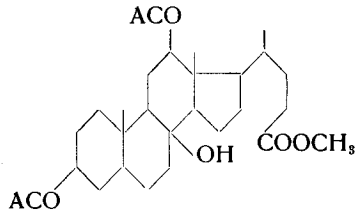
[36]) Eine solche Additions-Verbindung bildet z. B. das α-Cholesterin-oxyd-acetat mit seinem β-Isomeren. Diese Additions-Verbindung kristallisiert einheitlich und hat einen scharfen Schmelzpunkt [27]). Sie lässt sich durch chromatographische Analyse in reines α- bezw. β-Cholesterin-oxyd-acetat zerlegen.

quantitativ zu Diacetyl-apocholsäuremethylester[22]) (Smp. 137—138°)[37]).

Zwei Möglichkeiten können für den Reaktionsmechanismus dieses Vorganges in Betracht gezogen werden. Die erste und wohl die wahrscheinlichste ist, dass das Oxyd zu einer Mono-oxyverbindung (LIX oder LX) hydriert wird, die dann ein Mol Wasser



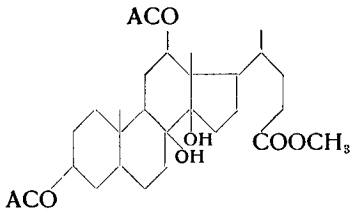
LIX



LX

verliert und dabei in Diacetyl-apocholsäuremethylester (LV b) übergeht.

Die zweite Möglichkeit besteht darin, dass das Oxyd in Gegenwart von Eisessig zu einem Glykol von der Struktur (LXI) hydrolysiert wird. Dieses Glykol würde dann zwei Mole Wasser



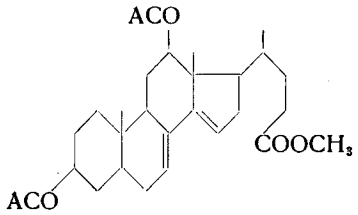
LXI

verlieren. Hierbei würde ein Gemisch der α- und β-3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester (LXII bezw. LXIII) entstehen, das unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff zu Diacetyl-apocholsäuremethylester (LX b) hydriert würde.

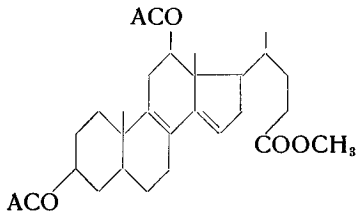
Für die erste und gegen die zweite Möglichkeit spricht vor allem die Tatsache, dass der erhaltene Diacetyl-methylester mit

---

[37]) Hydrierungsversuche, die mit Platinoxyd in Feinsprit unter Zugabe von einigen Prozent Eisessig durchgeführt wurden, ergaben dasselbe Resultat.



LXII



LXIII

Diacetyl-apocholsäuremethylester identisch war. Dieses Versuchsergebnis wäre bei der Hydrierung eines Gemisches der beiden 3 α, 12 β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester (LXII und LXIII) nicht ohne weiteres zu erwarten gewesen (s. S. 22).

b) Mit Platinoxyd oder Raney-Nickel in Feinsprit

Von zahlreichen Hydrierungsversuchen, die mit Platinoxyd als Katalysator und in Feinsprit als Lösungsmittel durchgeführt wurden, führten nur zwei Ansätze zur Aufnahme der für 1 Mol berechneten Menge Wasserstoff. Diese beiden Ansätze wurden mit öligem Oxyd aus demselben Oxydationsansatz und mit Platinoxyd gleicher Herkunft durchgeführt.

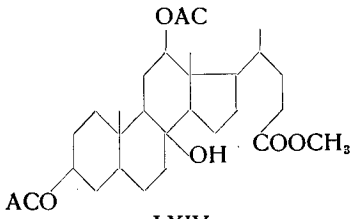
Durch chromatographische Analyse der Hydrierungsprodukte konnten letztere in drei verschiedene Fraktionen getrennt werden. Die erste, mit Benzol-Petroläther-Gemischen eluierte Fraktion (45 %) bestand aus Diacetyl-apocholsäuremethylester (LV b), der bei 137 ⁰ schmolz.

Der zweite, mit Benzol eluierte Teil (10—15 %) wurde viermal aus Methanol umkristallisiert und schmolz dann bei 191—191,5 ⁰. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D = +101{,}0^0$ in Chloroform.

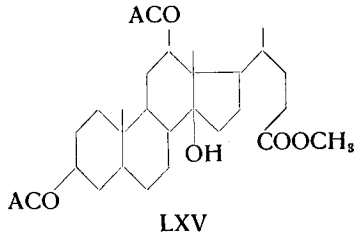
Die mit Benzol-Äther-Gemischen eluierten Anteile (ca. 35%) kristallisierten nicht und wurden nicht näher untersucht.

Die bei der Elementaranalyse der bei 191—191,5 ⁰ schmelzenden Substanz gefundenen Werte stimmen gut mit den für einen Diacetoxy-oxy-cholansäuremethylester berechneten überein. Der Ester gab mit Tetranitromethan keine Färbung. Die Anwesenheit einer freien Hydroxylgruppe konnte nach der Methode von *Zerewitinoff* festgestellt werden. Die Verbindung lässt sich im Hoch-

vakuum unzersetzt sublimieren. Für ihre Struktur kommt eines der Formelbilder (LXIV und LXV) in Betracht.



LXIV



LXV

Da es nicht gelang, die Hydrierungsversuche zu reproduzieren, konnten nicht genügende Mengen der Substanz hergestellt werden, um die Stellung der freien Hydroxylgruppen bestimmen zu können.

Bei allen anderen Ansätzen wurde entweder kein oder nur sehr wenig (5—15 % der für ein Mol berechneten Menge) Wasserstoff aufgenommen. Die Zugabe von Alkali (Soda) oder Borsäure hatte auf die Wasserstoffaufnahme keinen Einfluss. Auch eine erhöhte Reaktionstemperatur (50—60°) beeinflusste die Wasserstoffaufnahme nicht. In allen diesen Versuchen konnten neben einem kleinen Prozentsatz Diacetyl-apocholsäuremethylester (LVb) nur ölige Produkte isoliert werden. Die Letzteren dürften wegen der geringen Aufnahme von Wasserstoff vorwiegend aus unverändertem Oxyd (Oxydgemisch) bestehen.

Hydrierungsversuche mit Raney-Nickel ergaben, auch wenn sie unter Druck bei 100—110° durchgeführt wurden, dasselbe negative Resultat.

D. Hydrierungsversuche mit 3α, 12β-Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäuremethylester (LVIII)

a) Mit Platinoxyd in Eisessig

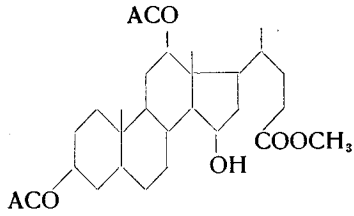
Hydrierungsversuche mit Platinoxyd als Katalysator in Eisessig oder Feinsprit mit wenigen Prozenten Eisessig als Lösungsmittel lieferten nach der Aufnahme von einem Mol Wasserstoff in quantitativer Ausbeute Diacetyl-apocholsäuremethylester (LVb), der bei 137° schmolz.

Die Entstehung dieser Verbindung kann am besten dadurch erklärt werden, dass das Oxyd zunächst zu einer Verbindung der Struktur (LXV) hydriert wird, die unter Verlust von einem Mol Wasser in Diacetyl-apocholsäuremethylester (LV b) übergeht. Diese intermediäre Bildung eines Gemisches der beiden α- und β-3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester (LXII und LXIII) scheint aus den auf S. 24 aufgeführten Gründen, wenn nicht ausgeschlossen, so doch zweifelhaft.

b) Mit Platinoxyd im Feinsprit

Im Gegensatz zu dem öligen Oxyd des Diacetyl-apocholsäuremethylesters (LVII) nahm der 3α, 12β-Diacetoxy-14, 15-oxidocholansäuremethylester (LVIII) (Smp. 103°) bei der Hydrierung mit Platinoxyd als Katalysator und Feinsprit als Lösungsmittel stets die für ein Mol berechnete Menge Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt konnte durch chromatographische Analyse in drei Teile getrennt werden. Der erste, mit Benzol-Petroläther-Gemischen eluierte Teil (ca. 35 %) bestand aus Diacetyl-apocholsäuremethylester (LV b) (Smp. 136—137°). Die zweite mit Benzol eluierte Fraktion (ca. 40 %) lieferte aus Methanol schöne Nadeln vom Smp. 128,5—129,5° und $[\alpha]_D = +128{,}3°$ in Chloroform. Der dritte mit Benzol-Äther-Gemischen eluierte Anteil (ca. 25 %) kristallisierte nur teilweise und schmolz sehr unscharf zwischen 80 und 115°. Es lag in diesem dritten Teile offenbar ein Gemisch vor (s. S. 40).

Die bei der Elementaranalyse der bei 128,5—129,5° schmelzenden Substanz gefundenen Werte stimmten mit den für einen Diacetoxy-monooxy-cholansäuremethylester berechneten gut überein. Durch Bestimmung des aktiven Wasserstoffes nach *Zerewitinoff* konnte die Anwesenheit einer freien Hydroxylgruppe nachgewiesen werden. Mit Tetranitromethan wurde keine Färbung beobachtet. Es lag also deutlich ein Diacetoxy-monooxy-cholansäuremethylester vor, dem die Struktur (LXV oder LXVI) zukommen muss.



LXVI

Um zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu entscheiden, wurde die Oxyverbindung einerseits milden Acetylierungsversuchen, anderseits der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig unterworfen.

Bei den Acetylierungsversuchen, die mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur durchgeführt wurden, konnte das unveränderte Ausgangsmaterial quantitativ zurückgewonnen werden.

Bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig wurde keine Chromsäure verbraucht, was durch den Vergleich mit Blindproben festgestellt werden konnte. Überraschenderweise konnte aber kein unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Es wurde vielmehr eine Substanz, die bei 139—141 ^{0} schmolz, isoliert. Ihre Elementaranalyse ergab die folgenden Werte: C 68,93 %, H 8,84 %. Für einen Diacetoxy-mono-oxy-cholansäuremethylester berechnen sich die Werte C = 68,74 %, H 9,15 % und für einen Diacetoxy-keto-cholansäuremethylester C 69,02 %, H 8,79 %. Da aber keine Chromsäure verbraucht worden war, muss man annehmen, dass es sich um eine Oxyverbindung handelt. Letztere müsste durch Umlagerung der Ringe C und D des Steroidgerüstes entstanden sein [38]).

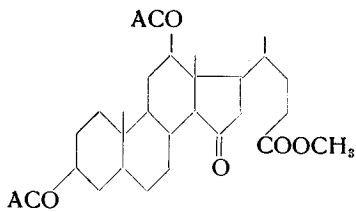
Nach diesen Versuchsergebnissen kann man mit grosser Sicherheit (negativ verlaufende Acetylierung und kein Chromsäure-Verbrauch) annehmen, dass es sich bei der Oxyverbindung vom Smp. 128,5—129,5 ^{0} um den 3α, 12β-Diacetoxy-14-oxycholansäuremethylester (LXV) handelt.

---

[38]) Ein Versuch, dieselbe Umlagerung durch Behandlung der Oxyverbindung vom Smp. 128,5—129,5 ^{0} mit Acetylchlorid in Eisessig zu erwirken, lieferte nur ölige Produkte.

Die bei der chromatographischen Analyse des Hydrierungs-Produktes vom 3 α, 12 β-Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäuremethylester (LVIII) mit Benzol - Äther - Gemischen eluierten Anteile stellten, wie schon erwähnt, ihrem Verhalten nach ein Gemisch dar. Es ist aus naheliegenden Gründen anzunehmen, dass es sich um ein Gemisch der beiden in Stellung 15 epimeren 3 α, 12 β-Diacetoxy-15-oxy-cholansäuremethylester [LXVI) handelt.

Da es nicht gelang, das Gemisch zu trennen, wurde es mit Chromsäure in Eisessig oxydiert, wie durch einen Vergleich mit einem Blindversuch festgestellt wurde. Das Reaktionsprodukt konnte nur als amorphes Pulver erhalten werden. Es liess sich aber durch Umfällen aus Methanol reinigen. Ein auf diese Weise gereinigtes Präparat konnte durch Umsetzen mit Hydroxylamin-acetat in Methanol als Lösungsmittel in ein in schönen Würfeln kristallisierendes Oxim (Smp. 157 °) übergeführt werden. Der bei der Stickstoffanalyse des Oxims ermittelte Wert stimmt mit dem für das Oxim eines Diacetoxy-keto-cholansäuremethylesters berechneten überein. Dem amorphen Keton wird die Struktur (LXVII) zugeschrieben. Das Gemisch der Oxyverbindungen, aus



LXVII

dem der Ketoester durch Oxydation mit Chromsäure erhalten wurde, muss deshalb als die in 15-Stellung epimeren 3 α, 12 β-Diacetoxy-15-oxy-cholansäuremethylester (LXVI) zusammengesetzt gewesen sein.

Vergleicht man die bei der Hydrierung des 3 α, 12 β-Diacetoxy-14, 15-oxydo-cholansäuremethylesters (LVIII) (Smp. 103 °) erhaltenen Resultate mit denjenigen, die bei der Hydrierung der beiden Oxyde des trans-Dehydro-androsteron-acetats (XLVII und XLVIII) [26]) und der beiden Oxyde des Cholesterin-acetats [27]) er-

zielt wurden, so fällt es auf, dass in den beiden letzten Fällen aus dem α-Isomeren stets das 3β-Acetoxy-5-oxy-androstanon (17) (L) bezw. 3β-Acetoxy-5-oxy-cholestan entstanden. Die entsprechenden 6-Oxy-verbindungen konnten dagegen bei der Hydrierung nicht erhalten werden.

Bei der Hydrierung des β-Isomeren konnten hingegen in keinem Fall die 5-Oxy-verbindungen isoliert werden, wohl aber die 6-Oxy-verbindungen.

Die Hydrierung des 3α, 12β-Diacetoxy-14, 15-oxido-cholansäuremethylesters (LVIII) ergab aber ein Gemisch von 14- und 15-Oxy-verbindungen (LXV und LXVI). Es besteht deshalb die Möglichkeit, dass das Oxyd nicht einheitlich war, sondern aus einem Gemisch von zwei stereoisomeren Oxyden bestand. Ein direkter Beweis für diese Annahme fehlt jedoch.

Es sei noch erwähnt, dass *Plattner* und *Mitarbeiter* [30]) bei der Hydrierung der Additions-Verbindung von α- und β-Cholesterin-oxyd-acetat (s. S. 34) sowohl das 3β-Acetoxy-5-oxy-cholestan als auch die entsprechende 6-Oxy-verbindung isolieren konnten.

Auch das 4,5-Oxido-cholestan sowie das 5,6-Oxido-cholestan, von denen man nur eine Form kennt, liefern bei der Hydrierung ein Gemisch von Oxyverbindungen [30]). Auch in diesen Fällen ist es nicht ausgeschlossen, dass die Oxidoverbindungen aus Additions-Verbindungen zweier stereoisomerer Oxyde bestehen.

E. Oxydationsversuche von Apocholsäuremethylester mit Osmiumtetroxyd

Zwei Versuche, durch Behandlung von Apocholsäuremethylester (LV a) mit Osmiumtetroxyd nach dem von *Criegee* [39]) beschriebenen Verfahren zwei Hydroxylgruppen an die Doppelbindung des Esters anzulagern, blieben erfolglos. In beiden Fällen wurde das Ausgangsmaterial quantitativ zurückerhalten.

---

[39]) *4. Criegee, B. Marchand* und *H. Wannowius,* A. **550**, 99 (1942).

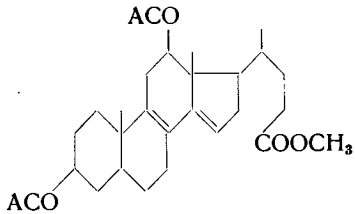
F. Über die beiden 3α, 12β-Dioxycholadiensäuren (α und β-Dioxycholadiensäuren) und ihre Diacetylmethylester

Die α-Dioxy-choladiensäure ($\Delta^{7,8;14,15}$-3α, 12β-Dioxycholadiensäure) (XXXIV) wurde nach den Angaben von *Borsche* und *Todd*[19]) (vergl. auch *Callow*[5])) durch Behandlung von Apocholsäure (XXIII) mit Benzopersäure in Aceton bezw. Chloroform hergestellt. Auf diese Weise konnte in rund 50 %iger Ausbeute eine allerdings nicht ganz reine (mit wenig β-Dioxy-choladiensäure vermischten) α-Dioxy-choladiensäure vom Smp. 245—247° erhalten werden, welche die spezifische Drehung $[\alpha]_D$ = — 40,1° in Feinsprit aufwies. (Über die reine 3α, 12β-Dioxy-α-choladiensäure s. S. 43.)

Die β-Dioxy-choladiensäure ($\Delta^{8,9;14,15}$-3α, 12β-Dioxy-choladiensäure) (XXXV) wurde nach den Angaben von *R. K. Callow*[5]) aus Apocholsäure (XXIII) durch Oxydation mit Selendioxyd hergestellt. Die Entfernung des bei der Reaktion entstehenden roten Selens aus dem rohen Reaktionsprodukt bereitete etwelche Schwierigkeiten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren, abwechslungsweise aus Eisessig-Wasser und Alkohol-Wasser, enthielt die Säure immer noch erhebliche Mengen Selen. Aus diesem Grunde wurde das rohe Oxydations-Gemisch in gleichen Teilen 2-n. Soda und 2-n. Natronlauge gelöst und durch eine Säule von grobkörnigem Aluminiumoxyd filtriert. Hierbei blieb das Selen zum grössten Teil an der Säule haften, während die Lösung der Natriumsalze der Gallensäure durchfloss und praktisch frei von Selen war. Zur vollständigen Entfernung der letzten Spuren von Selen wurde die Säure durch Behandlung mit Diazomethan und anschliessendes Erwärmen des Methylesters (auf eine Isolierung des Esters wurde verzichtet) in Acetanhydrid-Pyridin in ihren Diacethylester übergeführt. Letzterer konnte durch sorgfältige chromatographische Analyse vollkommen selenfrei erhalten werden.

Dieser Ester kristallisierte in Form schöner langer Nadeln (Smp. 121—121,5°). Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D$ = + 165,2° in Chloroform. Das Absorptionsspektrum zeigte ein deutlich ausgeprägtes Maximum bei 244 mμ (log. ε = 4,25). Die

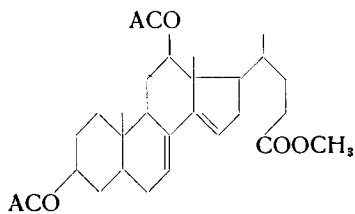
Struktur des $\Delta^{8,9;14,15}$-3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylesters wird durch das Formelbild (LXVIII) wiedergegeben.



LXVIII

Bei der alkalischen Verseifung lieferte der Diacetylmethylester (LXVIII) quantitativ die β-Dioxy-choladiensäure (XXXV), die in Übereinstimmung mit den Angaben *Callows* [5]) bei 251° schmolz und die spezifische Drehung $[\alpha]_D = +71{,}6^0$ aufwies.

Auch die nicht reine α-Dioxy-choladiensäure (XXXIV) von $[\alpha]_D = -40{,}1^0$ (s. S. 42) lieferte, in gleicher Weise wie die β-Dioxy-choladiensäure (XXXV) behandelt, einen Diacetylmethylester. Auch in diesem Falle wurde auf die Isolierung des Dioxymethylesters verzichtet. Das Diacetat, dem die Formel (LXIX)



LXIX

zukommt, schmolz in reinem Zustand bei 98—98,5°. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D = +6{,}3^0$ in Chloroform. Das Absorptionsspektrum zeigte ein deutliches Maximum bei 242 mμ (log. $\varepsilon = 4{,}08$).

Der Diacetylmethylester (LXIX) wurde mit methanolischer Kalilauge zu reiner α-3α, 12β-Dioxy-choladiensäure vom Smp. 248° ($[\alpha]_D = -60{,}0^0$) verseift. Diese Daten stimmen mit den von *Callow* für diese Säure angegebenen (Smp. 248—251°, $[\alpha]_D = -62{,}0^0$) sehr gut überein.

Da der Diacetylmethylester (LXIX), Smp. 98—98,5 °, ohne jeden Zweifel rein gewesen ist, wird man annehmen können, dass dies bei der freien Dioxysäure ($[\alpha]_D = -60{,}0°$) auch der Fall gewesen ist (s. S. 19).

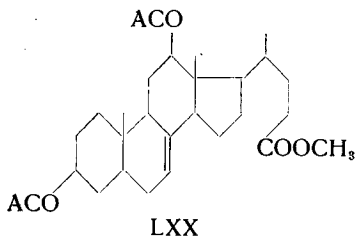
Sowohl der α- als auch der β — 3 α, 12 β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester (LXVIII bezw. LXIX) nahmen bei der Hydrierung mit Platinoxyd in Eisessig ein Mol Wasserstoff auf. Der α-Ester (LXIX) liess sich dabei quantitativ in Diacetyl-apocholsäuremethylester (LV b) (Smp. 138 °, $[\alpha]_D = +87{,}9°$ in Chloroform) überführen.

Das Hydrierungsprodukt des β — 3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylesters (LXVIII) kristallisierte auch nach chromatographischer Analyse nicht. Das ölige Hydrierungsprodukt wurde dann verseift, aber es konnten auch aus dem Verseifungsprodukt keine kristallisierten Anteile erhalten werden. Vermutlich lag ein Gemisch von isomeren Verbindungen vor.

Über den Mechanismus der Entstehung von Diacetyl-apocholsäuremethylester (LV b) bei der katalytischen Hydrierung von α — 3 α, 12 β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester (LXIX) können zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Eine Möglichkeit besteht darin, dass sich der Wasserstoff in 1,4-Stellung (hier in 7- und 15-Stellung) des konjugierten Systems anlagert, wobei in 8,14 eine Doppelbindung entsteht.

Systeme mit zwei konjugierten Doppelbindungen lagern bei der katalytischen Hydrierung in vielen Fällen das erste Mol Wasserstoff in 1,2-Stellung an. Der Verlauf der Hydrierung des α — 3 α, 12 β-Diacetoxy-choladiensäuremethylesters (LXIX) könnte daher als zweite Möglichkeit wie folgt gedeutet werden: Zuerst wird die Doppelbindung in 14, 15-Stellung abgesättigt, wobei intermediär $\Delta^{7,8}$-3 α, 12 β-Diacetoxy-cholensäuremethylester (LXX) entsteht.



LXX

Unter den herrschenden Versuchsbedingungen (Platin und Wasserstoff) wird die Doppelbindung analog wie bei γ-Ergostenol (III) und γ-Cholesterin (XIII b) (vergl. S. 13) in 8,14-Stellung verschoben, wobei Diacetyl-apocholsäuremethylester (LV b) entsteht.

Bei der Hydrierung von β — 3 α, 12 β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester (LXVIII) kann ebenfalls die Doppelbindung in 14, 15-Stellung zuerst abgesättigt werden. Dann wird die zweite Doppelbindung, die ursprünglich in 8,9-Stellung gelegen war, analog wie bei δ-Cholesterin (XVII) (s. S. 14) z. T. in 8,14-Stellung verschoben. Hierbei kann ein Gemisch von drei isomeren Substanzen entstehen, nämlich: eine Verbindung mit der Doppelbindung in der 8,9-Stellung und — durch die sterische Lage des Wasserstoffatoms in Stellung 9 bedingt — zwei verschiedene Substanzen mit der Doppelbindung in Stellung 8,14. Das Hydrierungsprodukt des β — 3 α, 12 β-Diacetoxy - choladiensäuremethylesters (LXVIII) kristallisierte nicht. Man kann diese Tatsache auf das Vorliegen eines solchen Gemisches zurückführen.

G. Oxydation von α-3 α, 12 β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester mit Benzopersäure, und anschließende Hydrierung des öligen Oxyds

Wenn α — 3 α, 12 β - Diacetoxy - choladiensäuremethylester (LXIX) vom Smp. 98 ^{0} in Chloroform als Lösungsmittel mit einem Überschuss von Benzopersäure behandelt wurde, so wurde in sehr kurzer Zeit (1—2 Minuten) die für ein Mol berechnete Menge aktiven Sauerstoffs verbraucht. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich immer deutlich dabei. Bei längerer Einwirkung der Persäure konnte kein weiterer Verbrauch an Sauerstoff festgestellt werden. Das Reaktionsprodukt kristallisierte auch nach chromatographischer Analyse nicht. Nach kurzem Stehen bei Zimmertemperatur tritt eine deutliche Zersetzung unter Braunfärbung ein. Aus diesem Grunde wurde auf eine Analyse des Öles verzichtet.

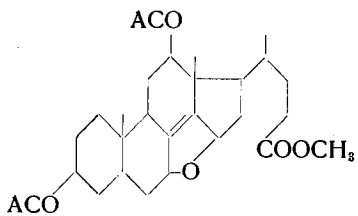
Eine rasch verlaufende Wasserstoffaufnahme konnte bei der Hydrierung des frisch hergestellten Öles mit Platinoxyd und

Wasserstoff in Feinsprit als Lösungsmittel beobachtet werden. Wurde die Hydrierung nach der Aufnahme von einem Mol Wasserstoff unterbrochen, so konnte nach chromatographischer Analyse des Hydrierungsproduktes neben öligen Bestandteilen und einem kleinen Prozentsatz Diacetyl-apocholsäuremethylester (Smp. 136,5 °, $[\alpha]_D = +89{,}2°$) in ca. 30 % iger Ausbeute eine Substanz vom Smp. 109,5—110° und einer spezifischen Drehung von $[\alpha]_D = +52{,}5°$ isoliert werden.

Diese Verbindung gab mit Tetranitromethan eine deutliche Färbung, was auf die Anwesenheit einer Doppelbindung hindeutet. Bei der Elementaranalyse der Substanz wurden Werte gefunden, die mit den für einen Diacetyl-oxido-cholensäuremethylester berechneten gut übereinstimmten. Die Verbindung ist gegen katalytisch erregten Wasserstoff resistent. Auch ein Versuch, den vermutlichen Oxydring durch zweistündiges Erwärmen in Eisessig zu spalten, gab quantitativ das Ausgangsmaterial zurück.

Wurde der Ester durch Kochen mit methanolischer Kalilauge verseift, dann entstanden nur ölige Produkte, die ihrerseits durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Diazomethan und Acetanhydrid-Pyridin ebenfalls nur Öle lieferten, aus denen keine Spur des ursprünglichen Diacetylmethylesters isoliert werden konnte.

Bei der Bestimmung des aktiven Wasserstoffes nach *Zerewitinoff* trat in der Kälte keine Reaktion ein, während beim Erwärmen auf 90° die für zwei aktive Wasserstoffatome berechnete Menge Methan entstand. Das Vorliegen von zwei freien Hydroxylgruppen erscheint aber auf Grund der Analysenresultate ausgeschlossen; auch die Tatsache, dass die Verbindung beim Chromatographieren schon durch Benzol, mit Diacetyl-apocholsäuremethylester (LV b), gemischt, eluiert wird, spricht gegen das Vorhandensein freier Hydroxyle.



LXXI

Man könnte annehmen, dass der Verbindung vom Smp. 109,5—110° die Struktur (LXXI) zukommt, die durch Anlagerung des Persäuresauerstoffes in 7- und 15-Stellung des α — 3 α, 12 β-Diacetyl-choladiensäuremethylesters (LXIX) unter gleichzeitiger Bildung einer Doppelbindung in 8,14-Stellung entstanden sein könnte. Gegen diese Annahme spricht aber das Absorptionsspektrum der Verbindung, das ein deutliches Maximum bei 290 mμ (log. ε = 2,14) zeigte.

Experimenteller Teil [40]

Apocholsäure

5,00 g wasserfreies Zinkchlorid wurden in 101 cm^3 Eisessig „Ciba" heiss gelöst. 31,8 g reine Cholsäure wurden auf einmal zu dieser siedend heissen Lösung gefügt, und das Ganze unter Feuchtigkeitsausschluss 45 Minuten am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt in kaltes Wasser gegossen. Das Reaktionsprodukt schied sich in Form gelber Krusten aus. Nun wurde die Lösung unter kräftigem Rühren portionenweise mit fester Soda (insgesamt 85 g) nahezu neutralisiert, die gelben Krusten in möglichst wenig heisser 2-n. Natronlauge gelöst und das Gemisch der ungesättigten Gallensäuren bei Zimmertemperatur durch Zusatz von 2-n. Salzsäure gefällt. Die abgeschiedenen, fast weissen Flocken wurden abgesaugt und auf der Nutsche zunächst mit 2-n. Salzsäure und dann mit dest. Wasser gewaschen, bis im Filtrat keine Chlorionen mit Silbernitrat nachgewiesen werden konnten. Um das Säuregemisch von hartnäckig anhaftendem Wasser zu befreien, wurde es nach weitgehendem Trocknen auf der Nutsche in wasserfreiem Benzol suspendiert. Letzteres wurde solange abdestilliert, bis es keine Trübung durch mitgerissenes Wasser mehr zeigte. Die Suspension wurde nun auf ca. 100—120 cm^3 eingeengt und abgenutscht. Der zum Teil harzige, zum Teil körnige Rückstand wurde sorgfältig zuerst mit Benzol und dann mit wenig Äther gewaschen und nachher bei 100° im Wasserstrahlvakuum von den Lösungsmitteln befreit. Der gelbe sandige Rückstand betrug 26,95 g. Beim Eindampfen des Benzolfiltrates blieben 3,5 g gelbes Öl, die nicht näher untersucht wurden, zurück. Die körnig ausgefallenen Gallensäuren wurden pul-

---

[40]) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im Vakuum bestimmt.

verisiert und in einem Erlenmeyerkolben mit 40 cm³ abs. Alkohol digeriert. Sie wurden unter häufigem Umschütteln eine halbe Stunde stehen gelassen. Das Ungelöste wurde abfiltriert und mit wenig abs. Alkohol gewaschen. Der getrocknete Rückstand (rohe $\Delta^{14,15}$-3,12-Dioxy-cholensäure, Aufarbeitung s. S. 52) wog 1,00 g. Das alkoholische Filtrat wurde auf ca. 20 cm³ eingeengt und mit 100 cm³ Xylol kurz auf dem Wasserbade erwärmt. Es bildete sich sofort eine grosse Anzahl schöner weisser Prismen. Sie wurden abgesaugt und nacheinander mit Xylol und Äther gewaschen. Die im Wasserstrahlvakuum bei 70° getrocknete Xylol-Additions-Verbindung der Apocholsäure wog 21,21 g. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Eisessig-Wasser und dann aus wässerigem Alkohol wurden 8,25 g Apocholsäure-Alkohol-Addukt erhalten.

Das Alkohol-Addukt wurde im Wasserstrahlvakuum bei 110—120° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Dadurch wurden 6,56 g Säure vom Smp. 176—177° erhalten. Aus den Mutterlaugen konnten weitere 560 mg Säure vom Smp. 175—176° isoliert werden, sodass die Gesamtausbeute 7,12 g (= 23,6 %) der theoretisch berechneten Menge ausmachte.

Das Analysenpräparat wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert und 10 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt lag zwischen 176,5 und 177°.

$$[\alpha]_D^{13} = +\ 50{,}2^\circ \text{ (c = 3,808 in Feinsprit)}$$

3,792 mg Substanz gaben 10,251 mg CO_2 und 3,333 mg H_2O

$C_{24}H_{38}O_4$	Ber.	C 73,80%	H 9,81%
	Gef.	C 73,77%	H 9,84%

Apocholsäuremethylester

6,15 g Apocholsäure (Smp. 176—177°) wurden in 20 cm³ Methanol gelöst und in der Kälte mit einem Überschuss von ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 30 Minuten wurde das überschüssige Diazomethan mit wenig Eisessig zerstört und das Lösungsmittel dann im Vakuum entfernt. Der Rückstand wog 6,30 g. Aus Methanol kristallisierten 4,59 g Ester vom Smp.

70—75°. Weitere 1,09 g Ester vom gleichen Schmelzpunkt konnten aus der Mutterlauge isoliert werden. Die Ausbeute betrug 5,68 g. Nach viermaligem Umlösen aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 84—85°. Ein Teil wurde noch einmal aus Methanol umkristallisiert, 24 Stunden bei 30° im Hochvakuum getrocknet und dann (zur Entfernung des sehr hartnäckig anhaftenden Methanols) 2 Stunden im Hochvakuum auf 135° erhitzt.

$[\alpha]_D^{17} = +\ 46{,}9^0$ (c = 1,523 in Chloroform)

3,660 mg Substanz gaben 9,904 mg CO_2 und 3,234 mg H_2O

$C_{25}H_{40}O_4$	Ber.	C 74,21%	H 9,97%
	Gef.	C 73,85%	H 9,89%

3α, 12β-Diacetyl-apocholsäuremethylester

22,27 g Apocholsäuremethylester, Smp. 76—80°, wurden in einem Gemisch von 45 cm³ reinem Acetanhydrid und 5 cm³ abs. Pyridin gelöst und dann 10 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde darauf im Scheidetrichter nacheinander viermal mit 2-n. Salzsäure, dreimal mit 2-n. Soda und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen. Die über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde filtriert und eingedampft. 26,18 g dunkelgelbes Öl blieben als Rückstand. Sie kristallisierten aus Methanol in schönen Prismen vom Smp. 133—135,5°. So konnten 23,16 g Diacetoxymethlester gewonnen werden.

Das Analysenpräparat wurde fünfmal aus Methanol umkristallisiert und 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt lag bei 137—137,5°.

$[\alpha]_D^{14} = +\ 86{,}1^0$ (c = 2,5124 in Chloroform)

3,768 mg Substanz gaben 9,839 mg CO_2 und 3,091 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_6$	Ber.	C 71,28%	H 9,08%
	Gef.	C 71,26%	H 9,18%

$\Delta^{14,15}$ 3α, 12β-Dioxy-cholensäure

a) Aus Apocholsäure

40,3 g Apocholsäuremethylester (Smp. 76—80°) wurden in 800 cm³ abs. Chloroform gelöst. Dann wurde unter Eiskühlung während 2¾ Stunden ein langsamer Strom von getrocknetem Salzsäuregas durchgeleitet. Die anfangs farblose Lösung färbte sich allmählich dunkelbraun. Sie wurde darauf noch 15 Stunden bei — 10° stehen gelassen. Das Chloroform wurde hierauf im Vakuum entfernt, der ölige Rückstand in 1120 cm³ 5proz. methanolischer Kalilauge aufgenommen und 3½ Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 300 cm³ Wasser verdünnt und das Methanol weitgehend abgedampft. Die stark verdünnte wässerige Lösung der Kalisalze wurde unter Eiskühlung mit 10-proz. Salzsäure auf Kongo angesäuert. Das Säuregemisch fiel dabei in Form weisser Flocken aus. Diese wurden abgesaugt, zuerst mit 2-n. Salzsäure und dann mehrmals mit dest. Wasser gut gewaschen. Das noch nicht völlig getrocknete Gemisch liess sich leicht pulverisieren; es wog 47,3 g.

Die fein pulverisierten Gallensäuren wurden in 100 cm³ lauwarmem Alkohol aufgeschlemmt und ½ Stunde stehen gelassen. Sie wurden dann abgesaugt und gründlich mit Alkohol gewaschen. Der vom Alkohol nicht gelöste Anteil ($\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Dioxycholensäure) wog 6,55 g und schmolz sehr unscharf zwischen 227 und 244°. Die Cholensäure wurde deshalb zur weiteren Reinigung in 100 cm³ Eisessig gelöst und in der Hitze mit 50 cm³ heissem Wasser versetzt. Beim Abkühlen schied sich die Säure in feinen Nadeln aus. Letztere wurden abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Die trockene Säure wog 2,45 g und schmolz zwischen 245 und 250°. Weitere 1,05 g konnten noch durch Verdünnen der Mutterlauge erhalten werden.

Die vereinigten Kristallisate (3,5 g) wurden in Methanol gelöst mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan verestert. Der Ester kristallisierte nach dem Entfernen der Lösungsmittel und Anreiben mit wenig Methanol in schönen Nadeln. Die Rohausbeute betrug 3,30 g Ester vom Smp. 80—86°. Nach dreimaligem

Umkristallisieren aus Methanol wurden 2,78 g Ester vom Smp. 88—90° erhalten.

Diese 2,78 g Cholensäureester wurden in 100 cm^3 5proz. methanolischer Kalilauge gelöst und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und das Methanol weitgehend abgedampft. Die Säure fiel nach Zusatz von 2-n. Salzsäure aus. Sie wurde abgesaugt, mehrmals mit Salzsäure und schliesslich mit Wasser gewaschen. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz die Säure zwischen 257 und 259°. Die auf diese Weise gewonnene Säure wog 2,31 g. Aus der Mutterlauge konnten weitere 70 mg Säure isoliert werden.

Die Cholensäure ist in Eisessig gut, in Alkohol und Methanol schwer und in anderen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich.

Das Analysenpräparat wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert und 48 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Der Schmelzpunkt lag bei 259—260°.

$$[\alpha]_D^{21} = + 67{,}8^\circ \text{ (c = 0,258 in Feinsprit)}$$

3,796 mg Substanz gaben 10,243 mg CO_2 und 3,356 mg H_2O

$C_{24}H_{38}O_4$	Ber.	C	73,81%	H	9,81%
	Gef.	C	73,64%	H	9,89%

Aus dem bei der Trennung des Säuregemisches in Alkohol löslichen Anteil konnten 24,12 g Apocholsäure vom Smp. 176—177° wieder zurückgewonnen werden. Sie wurden über das Xylol-Addukt isoliert.

b) $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Dioxy-cholensäure als Nebenprodukt bei der Herstellung von Apocholsäure

Bei der Herstellung der Apocholsäure (s. S. 49) wurden jeweils in Alkohol schwer lösliche Teile isoliert. Sie machten je nach Ansatz ca. 1—3% der verwendeten Cholsäure aus. Ihr Gesamtgewicht betrug 22,2 g. Diese schwer löslichen Anteile wurden aus der 75fachen Menge Alkohol umkristallisiert. Dadurch wurden 10,25 g $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Dioxycholensäure, die zwischen 251 und 254° schmolzen, erhalten. Die Cholensäure wurde (wie bereits beschrieben) über den Methylester gereinigt. Auf diese Weise

konnten 6,98 g reine Säure gewonnen werden. Sie schmolz bei 259—260° und gab mit der aus Apocholsäure hergestellten Cholensäure keine Schmelzpunktserniedrigung.

$\Delta^{14,15}$ 3α, 12β-Dioxy-cholensäuremethylester

Der aus der noch nicht gereinigten Säure (Smp. 245—250°) mit Diazomethan hergestellte Methylester schmolz zwischen 80 und 86°. Der Schmelzpunkt lag nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 88,5—90°.

Das Analysenpräparat wurde 24 Stunden bei 30° im Hochvakuum getrocknet und dann (um hartnäckig anhaftendes Methanol zu entfernen) 2 Stunden im Hochvakuum auf 135° erhitzt.

$[\alpha]_D^{15} = +46{,}7^0$ (c = 1,4567 in Chloroform)

3,737 mg Substanz gaben 10,130 mg CO_2 und 3,289 mg H_2O

$C_{25}H_{40}O_4$	Ber.	C 74,21%	H 9,97%
	Gef.	C 73,98%	H 9,85%

$\Delta^{14,15}$ 3α, 12β-Diacetoxy-cholensäuremethylester

3,15 g roher $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Dioxy-cholensäuremethylester wurden in einem Gemisch von 12 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ abs. Pyridin gelöst. Das Gemisch wurde 2½ Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde nacheinander im Scheidetrichter mit je 40 cm³ 2-n. Salzsäure und 2-n. Soda und dann mit Wasser neutral gewaschen, über wenig Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wog 3,45 g. Er kristallisierte aus Methanol in Nadeln, die zwischen 120 und 126° schmolzen. Das Gewicht der Kristalle betrug 2,82 g. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol wurden 1,90 g Diacetat vom Smp. 132,5° erhalten. Weitere 340 mg vom gleichen Schmelzpunkt konnten aus den Mutterlaugen gewonnen werden.

Das Analysenpräparat wurde noch einmal aus Methanol umkristallisiert und 12 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

Das reine Diacetat kristallisierte in langen verfilzten Nadeln. Der Schmelzpunkt lag bei 132,5 °.

$[\alpha]_D^{15^1/_2} = + 102{,}5^0$ (c = 1,168 in Chloroform)

3,790 mg Substanz gaben 9,900 mg CO_2 und 3,084 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_6$	Ber.	C 71,28%	H 9,08%
	Gef.	C 71,29%	H 9,11%

$\Delta^{7,8;\ 14,15}$ 3α, 12β-Dioxy-choladiensäure (α-Dioxy-choladiensäure)

37,5 g (96,15 Millimol) reine Apocholsäure wurden in 1600 cm³ abs. Aceton aufgenommen. 115,4 Millimol Benzopersäure in 213 cm³ Chloroform wurden zu dieser Lösung hinzugefügt. Das Gemisch wurde im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 18 Stunden wurde der Gehalt der Reaktionslösung an Benzopersäure durch jodometrische Titration bestimmt; verbraucht waren 96,46 Millimol Persäure, berechnet waren 96,15 Millimol.

300 cm³ der Reaktionslösung (entsprechend 6,2 g der angesetzten Apocholsäure) wurden mit viel Äther verdünnt und die ätherische Lösung im Scheidetrichter mit Wasser neutral gewaschen. Dann wurde die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wog 5,78 g. Beim Anreiben mit Essigester kristallisierte ein Teil des Öles sofort. Die Kristalle wurden abgesaugt, ihr Gewicht betrug 995 mg, und der Schmelzpunkt lag zwischen 224 und 232 °. Weitere 225 mg Kristalle vom Smp. 235—239 ° fielen beim Stehenlassen der Mutterlauge bei Zimmertemperatur aus. Durch Einengen der Mutterlauge konnten nochmals 960 mg Substanz vom Smp. 233—237 ° gewonnen werden. Die Gesamtausbeute betrug somit 2,18 g.

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 243—244 °. Das Analysenpräparat wurde bei 210—220 ° Blocktemperatur im Hochvakuum sublimiert. Der Schmelzpunkt lag nun bei 245—247 °.

$[\alpha]_D^{17} = - 40{,}1^0$ (c = 0,6454 in Feinsprit)

3,932 mg Substanz gaben 10,679 mg CO_2 und 3,252 mg H_2O

$C_{24}H_{36}O_4$	Ber.	C 74,19%	H 9,34%
	Gef.	C 74,12%	H 9,35%

Die Säure war in Essigester, Aceton und Chloroform praktisch unlöslich. Von Methanol wird sie schwer, von Eisessig etwas leichter aufgenommen.

Aus der Reaktionslösung fiel nach 2wöchigem Stehen bei Zimmertemperatur ein weisses, kristallines Pulver aus. Es wurde abgesaugt und mit Essigester abgewaschen. Das Gewicht betrug 5,34 g, der Schmelzpunkt lag zwischen 236 und 241 ^{0}. Starkes Einengen der Mutterlauge bewirkte das Ausfallen weiterer Substanzmengen, sodass die Gesamtausbeute 17,59 g rohe α-3α, 12β-Dioxy-choladiensäure betrug.

$\Delta^{7,8;\,14,15}$ 3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester

3,34 g $\Delta^{7,8;\,14,15}$-3α, 12β-Dioxy-choladiensäure vom Smp. 243—244 ^{0} wurden in 25 cm^3 Methanol suspendiert und mit Diazomethan verestert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 3,41 g Öl erhalten, die in einem Gemisch von 30 cm^3 Acetanhydrid und 10 cm^3 Pyridin gelöst und 2 Stunden am Rückfluss gekocht wurden. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. 4,11 g gelbes Öl, die nur schlecht kristallisierten, wurden erhalten. Das Öl wurde zwecks Reinigung in Benzol gelöst und durch eine Säule von 125 g Aluminiumoxyd (Akt. IV) filtriert. 800 cm^3 Benzol eluierten 4,02 g schwach gelbes Öl, das, aus Methanol umkristallisiert, 1,97 g lange dünne Nadeln vom Smp. 92—94 ^{0} lieferte. Durch Einengen der Mutterlauge konnten weitere 320 mg vom Smp. 90—94 ^{0} gewonnen werden.

Die Substanz war nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol analysenrein und schmolz dann bei 98—98,5 ^{0}.

Das Analysenpräparat wurde 9 Stunden bei 50 ^{0} unter Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{20^1/_2} = +\ 6{,}3^0$ (c = 1,032 in Chloroform)

λ max. = 242 mμ (log ε = 4,08)

3,660 mg Substanz gaben 9,618 mg CO_2 und 2,852 mg H_2O

$C_{29}H_{42}O_6$	Ber.	C 71,57%	H 8,70%
	Gef.	C 71,71%	H 8,72%

Reine $\Delta^{7,8;\,14,15}$ 3α, 12β-Dioxy-choladiensäure durch Verseifung ihres Diacetylmethylesters

20 mg reiner $\Delta^{7,8;\,14,15}$-3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester wurden mit 3 cm³ 5proz. methanolischer Kalilauge 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung mit dest. Wasser verdünnt. Die in farblosen Flocken ausfallende Säure wurde abgesaugt, zuerst mit 2-n. Salzsäure und dann mit dest. Wasser gewaschen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol war die Säure rein und schmolz bei 247—248°. $[\alpha]_D = -60{,}0°$ (c = 0,382 in Feinsprit). Es liegt die reine $\Delta^{7,8;\,14,15}$-3α, 12β-Dioxy-choladiensäure vor.

Katalytische Hydrierung von $\Delta^{7,8;\,14,15}$ 3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester

180 mg Platinoxyd wurden in 3 cm³ Eisessig „Ciba" vorhydriert. Dann wurde eine Lösung von 700 mg α-3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester in 5 cm³ Eisessig zugefügt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 60 Minuten waren 37,5 cm³ Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung aussetzte.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit Äther verdünnt. Die ätherische Lösung wurde im Scheidetrichter zuerst mit 2-n. Soda und dann mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 700 mg Öl, ergab, aus Methanol umkristallisiert, 465 mg Prismen vom Smp. 135—137°. Weitere 105 mg Substanz von etwas tieferem Schmelzpunkt konnten aus der Mutterlauge gewonnen werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 137—138°. Der Mischschmelzpunkt mit Diacetyl-apocholsäuremethylester lag ebenfalls bei 137—138°. Das Analysenpräparat wurde 9 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{23} = +87{,}9°$ (c = 1,980 in Chloroform)

3,659 mg Substanz gaben 9,547 mg CO_2 und 2,965 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_6$	Ber.	C 71,28%	H 9,08%
	Gef.	C 71,20%	H 9,06%

$\Delta^{8,9;\ 14,15}$ 3α, 12β-Dioxy-choladiensäure

(β-Dioxycholadiensäure)[41])

22,8 g Apocholsäure, Smp. 175,5—176,5°, wurden in 285 cm³ Feinsprit aufgenommen und mit einer Lösung von 18,25 g (3 Mol) Selendioxy in 170 cm³ dest. Wasser versetzt. Das Gemisch wurde 16 Stunden bei 37° (Thermostat) stehen gelassen. Nach dem Erkalten auf Zimmertemperatur wurde ein Gemisch von weissen Kristallen und rotem Selen abfiltriert und auf der Nutsche mehrmals mit Wasser gewaschen. Das noch nicht völlig trockene Gemisch wog 29,50 g (Fraktion A).

Durch vorsichtiges Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser fiel eine weitere Menge orangegelber Flocken aus, die ebenfalls abfiltriert und auf der Nutsche mit Wasser gut gewaschen wurden. Das Gewicht dieser Fraktion B betrug 10,92 g.

Aufarbeitung von Fraktion A

5,29 g dieser Fraktion wurden in einem Gemisch von 5 cm³ 2-n. Natronlauge und 5 cm³ 2-n. Soda heiss aufgerührt und heiss durch eine mit Wasser bereitete Säule von 10,5 g grobkörnigem aktivem Aluminiumoxyd filtriert. Der erste Teil des Filtrates hatte eine tiefrote Farbe. Nach kurzer Zeit floss aber die Lösung fast farblos durch. Der erste Teil wurde deshalb wieder auf die Säule aufgezogen. Das Aluminiumoxyd wurde darauf so lange mit dem oben erwähnten Lauge-Soda-Gemisch (120 cm³) gewaschen, bis im Filtrat durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure keine Fällung mehr entstand. Die vereinigten Filtrate wurden mit 2-n. Salzsäure kongosauer gemacht, aufgekocht und die flockig ausgefallene Säure abfiltriert. Der Niederschlag wurde zuerst mit 2-n. Salzsäure, dann mit dest. Wasser gewaschen und auf der Nutsche getrocknet. Die noch nicht vollkommen trockene Säure wog 2,48 g (Fraktion A_1).

1,35 g (Fraktion A_1) der zuletzt beschriebenen Säure wurden in 40 cm³ Methanol aufgenommen und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan verestert. Nach Verdünnung mit Äther

---

[41]) *R. K. Callow,* Soc. **1936**, 462 (1936).

wurde das Ganze im Scheidetrichter zweimal mit Soda und dann mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der gelbe ölige Rückstand, der 1,16 g wog, wurde in einem Gemisch von 50 cm³ Acetanhydrid und 5 cm³ Pyridin gelöst und 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbade erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 1,15 g gelbes Öl erhalten, das in 50 cm³ Benzol-Petroläther 1:4 gelöst und an 35 g Aluminiumoxyd (Akt.-Kl. IV) chromatographiert wurde.

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	cm³ Lösungsmittel	Eluat in mg	Bemerkungen
1– 2	Benzol-Petrol-Äther 1:4	je 75	10	Stark mit Selen vermengtes Öl
3	do.	75	—	
4– 5	Benzol-Petrol-Äther 1:1	je 75	380	Schöne Prismen aus Methanol. Smp. 133—35°
6– 8	do.	je 75	205	Lange dünne Nadeln aus Methanol. Smp. 114—116°
9–12	Benzol	je 75	280	Nadeln vom Smp. 114—116°
13–16	Benzol-Äther und Äther	je 75	105	Gelbe Öle. Verworfen

Die Fraktionen 4—5 gaben mit Diacetylapocholsäuremethylester keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Fraktionen 6—12 lieferten, aus Methanol umkristallisiert, 370 mg lange Nadeln vom Smp. 114—116°.

Nach dreimaligem weiteren Umlösen war der Diacetylmethylester analysenrein. Er schmolz bei 121—121,5°. Das Analysenpräparat wurde 36 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{14^1/_2} = +\ 165{,}2^0 \text{ (c = 0,230 in Chloroform)}$$

$$\lambda \text{ max.} = 244\ \text{m}\mu \text{ (log. } \varepsilon = 4{,}25)$$

3,734 mg Substanz gaben 9,796 mg CO_2 und 2,826 mg H_2O

$C_{29}H_{42}O_6$	Ber.	C 71,57%	H 8,70%
	Gef.	C 71,59%	H 8,62%

Es liegt der $\Delta^{8,9;14,15}$-3 α, 12 β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester vor.

Derjenige Teil der rohen Säure, der nicht verestert und acetyliert wurde (1,13 g Fraktion A_1), wurde mehrmals abwechselnd aus Eisessig-Wasser und Methanol-Wasser umkristallisiert. Er konnte aber auf diese Weise nicht vom Selen befreit werden. Der Hauptteil der Fraktion A $\sim$ 24 g wurde deshalb zur Reinigung wie die Fraktion A_1 aufgearbeitet. 4,00 g reiner Diacetylmethylester vom Smp. 120—121 ^{0} nebst 700 mg von etwas tieferem Schmelzpunkt konnten so gewonnen werden.

Aufarbeitung von Fraktion B

2,93 g der Fraktion B wurden, jedoch ohne Filtration der Natriumsalze durch Aluminiumoxyd, genau wie Fraktion A_1 aufgearbeitet. Auf diese Weise konnten 1,4 g Diacetyl-apocholsäuremethylester gewonnen werden (Identifikation durch Mischschmelzpunkt). Diacetyl-choladiensäuremethylester liess sich aus dieser Fraktion nicht isolieren.

Die Gesamtausbeute an $\Delta^{8,9;\,14,15}$-Diacetoxy-choladiensäuremethylester betrug 5,07 g oder rund 25 % der Theorie. Die restlichen 75 % waren unverändertes Ausgangsmaterial.

$\Delta^{8,9;\,14,15}$ 3α, 12β-Dioxy-choladiensäure durch Verseifung ihres Diacetylmethylesters

1,22 g $\Delta^{8,9;\,14,15}$-3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester (Smp. 120—121 ^{0}) wurden in 80 cm^3 5proz. methanolischer Kalilauge gelöst und 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung mit 400 cm^3 dest. Wasser verdünnt und mit 2-n. Salzsäure angesäuert (Kongopapier). Die in farblosen Flocken ausfallende Säure wurde abgesaugt und gewaschen, zuerst mit 2-n. Salzsäure und dann mit viel Wasser. Die noch feuchte Säure wurde in 10 cm^3 Methanol, das mit ca. 1 cm^3 25proz. wässerigem Ammoniak vermischt war, aufgenommen. 8—10 cm^3 40proz. Essigsäure wurden tropfenweise zu dieser Lösung hinzugefügt, wobei die Säure in feinen, glänzenden Nadeln auskristallisierte. Letztere wurde abgenutscht und bis zur völligen Entfernung der Essig-

säure mit kleinen Portionen Methanol gewaschen. Die Ausbeute betrug 910 mg. Der Schmelzpunkt lag bei 248—249°. Er erfuhr durch weitere Umkristallisation keine Änderung mehr.

Das Analysenpräparat wurde bei einer Blocktemperatur von 215—220° im Hochvakuum sublimiert. Der Schmelzpunkt stieg dabei auf 250,5—251°.

$$[\alpha]_D^{17} = +\ 71{,}6^0 \text{ (c = 0,318 in Feinsprit)}$$

3,782 mg Substanz gaben 10,540 mg CO_2 und 3,276 mg H_2O

$C_{24}H_{36}O_4$	Ber.	C 74,19%	H 9,34%
	Gef.	C 74,29%	H 9,47%

Oxydationsversuch von Apocholsäuremethylester mit Osmiumtetroxyd

493 mg (1,929 Millimol) Osmiumtetroxyd wurden in 12 cm³ abs. Äther aufgenommen. 800 mg (1,981 Millimol) reiner Apocholsäuremethylester und 315 mg (3,97 Millimol) Pyridin wurden zu dieser Lösung hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde im Dunkeln stehen gelassen. Die anfangs klare, farblose Lösung färbte sich rasch rotbraun. Nach ½ Stunde waren kleine gelbgrüne Kristalle ausgefallen.

Nach 17 Stunden wurde der Äther im Vakuum abdestilliert (40° Badtemperatur). Der rotbraune Rückstand wurde in 25 cm³ Chloroform aufgenommen und 5 Stunden mit einer Lösung von 820 mg (4,5 Millimol) Mannit und 235 mg (4,2 Millimol) Kalilauge in 25 cm³ Wasser auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Die Chloroformlösung, die sich hierdurch vollkommen entfärbte, wurde mit Äther verdünnt und im Scheidetrichter zuerst dreimal mit Wasser, dann zweimal mit 2-n. Salzsäure, zweimal mit Wasser, zweimal mit 2-n. Kalilauge und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieben 740 mg Öl zurück, das aus Methanol kristallisierte. 485 mg Methylester vom Schmelzpunkt 67—74° konnten aus methanolischer Lösung erhalten werden. Weitere 105 mg von etwas tieferem Schmelzpunkt konnten aus den Mutterlaugen isoliert werden.

Der Schmelzpunkt lag nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol zwischen 68,5 und 74,5°. Der sehr unscharfe Schmelzpunkt ist auf anhaftendes Lösungsmittel zurückzuführen.

Das Analysenpräparat wurde 36 Stunden bei 30° im Hochvakuum getrocknet und vor der Analyse im Hochvakuum geschmolzen.

3,573 mg Substanz gaben 9,621 mg CO_2 und 3,142 mg H_2O

$C_{25}H_{40}O_4$	Ber.	C 74,21%	H 9,97%
	Gef.	C 73,48%	H 9,84%

(Apocholsäuremethylester)

Die Substanz färbte sich mit Tetranitromethan stark gelb; offenbar lag unverändertes Ausgangsmaterial vor. Um diese Vermutung nachzuprüfen, wurden 200 mg der vorliegenden Substanz in einem Gemisch von 5 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ abs. Pyridin gelöst und 3½ Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbade erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 232 mg Öl erhalten, die aus Methanol umkristallisiert 177 mg Prismen vom Smp. 137—138° ergaben. Weitere 35 mg Substanz vom Smp. 134—137° konnten aus der Mutterlauge isoliert werden. Die Substanz gab mit Diacetyl-apocholsäuremethylester keine Schmelzpunktserniedrigung.

Das Analysenpräparat wurde noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und 10 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{20} = +\ 86{,}8^0$ (c = 1,1466 in Chloroform)

3,681 mg Substanz gaben 9,617 mg CO_2 und 3,013 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_6$	Ber.	C 71,28%	H 9,08%
	Gef.	C 71,30%	H 9,16%

Oxydation von 3α, 12β-Diacetyl-apocholsäuremethylester mit Benzopersäure

10,39 g (23,10 Millimol) reiner 3α, 12β-Dicateyl-apocholsäuremethylester wurden in 244 cm³ abs. Chloroform aufgenommen und mit einer Lösung von 91,50 Millimol Benzopersäure in Chloroform versetzt. Das Gemisch wurde 2½ Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde der Lösung eine Probe (1 cm³) entnommen und in dieser der Gehalt an Benzoper-

säure durch jodometrische Titration bestimmt. Er betrug, berechnet für die ganze Lösung, 68,07 Millimol; es waren also 23,43 Millimol verbraucht (berechnet: 23,10 Millimol).

Die Chloroformlösung wurde mit Äther stark verdünnt und die überschüssige Benzopersäure durch Reduktion mit 0,1-n. Kaliumjodidlösung zerstört. Dann wurde die ätherische Lösung im Scheidetrichter unter Eiskühlung zuerst mit 0,1-n. Natriumtriosulfat, dann mit 2-n. Soda und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 10,70 g, war ein Öl, aus dem auch nach sorgfältiger chromatographischer Analyse keine Kristalle isoliert werden konnten. Die Analyse dieser Fraktion wies jedoch ohne jeden Zweifel darauf hin, dass dieses Öl das gesuchte Oxyd oder Oxydgemisch sein musste.

Das Analysenpräparat wurde in Benzol gelöst, durch ein faserfreies Filter filtriert und das Benzol anschliessend im Vakuum entfernt. Dann wurde das Öl 140 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{19} = +\ 83{,}3^0$ (c = 0,658 in Chloroform)

3,728 mg Substanz gaben 9,444 mg CO_2 und 2,882 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_7$	Ber.	C 69,02%	H 8,79%
	Gef.	C 69,13%	H 8,65%

Alkalische Verseifung vom öligen 3α, 12β-Diacetylapocholsäuremethylester-oxyd

12,10 g öliges Oxyd wurden in 800 cm³ 5proz. methanolischer Kalilauge gelöst und 3½ Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 500 cm³ Wasser verdünnt und das Methanol weitgehend abgedampft. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 2-n. Salzsäure kongosauer gemacht. Die in farblosen Flocken ausfallende Säure wurde abgesaugt und gewaschen; zuerst mit 2-n. Salzsäure und dann mit dest. Wasser.

Das feuchte Rohprodukt wurde in einem Gemisch von 20 cm³ Methanol und 3 cm³ 25proz. wässerigem Ammoniak gelöst. Nach langsamem Hinzutropfen von 40proz. wässeriger Essigsäure schied sich die Säure in feinen Nadeln aus. Sie wurde abgesaugt und

solange mit Methanol gewaschen, bis kein Geruch von Essigsäure mehr wahrgenommen werden konnte. Auf diese Weise wurden 5,65 g Säure gewonnen. Ihr Schmelzpunkt lag zwischen 240 und 243°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Präparat scharf bei 247° ($[\alpha]_D^{16} = -14{,}9°$ (c = 0,452 in Feinsprit)). Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen weitere 710 mg Säure vom Smp. 233—238° erhalten werden. Diese 6,36 g Säure wurden genau in der auf S. 55 beschriebenen Weise methyliert und acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung blieben 7,42 g gelbes Öl, die, aus Methanol umkristallisiert, 3,9 g lange dünne Nadeln vom Smp. 96—96,5° lieferten. Aus der Mutterlauge konnten 920 mg Diacetylmethylester vom Schmelzpunkt 90—94° erhalten werden. Die Spitzenfraktion schmolz nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol bei 97—98° und gab mit $\Delta^{7,8;14,15}$-3α,12β-Diacetoxycholadiensäuremethylester keine Schmelzpunktserniedrigung.

Hydrierungsversuche des öligen 3α, 12β-Diacetylapocholsäuremethylester-oxyds

A. Mit Platinoxyd in Eisessig

Ein Ansatz von 230 mg vorhydriertem Platinoxyd und 820 mg öligem Oxyd in 15 cm³ Eisessig wurde bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach einer Stunde waren 7,0 cm³ Wasserstoff, nach 16 Stunden 21,3 cm³ aufgenommen. Die Hydrierung setzte nach einer Aufnahme von 39,3 cm³ und nach einem Zeitraum von 45 Stunden aus. Für die Aufnahme eines Mols Wasserstoff waren 41,8 cm³ (korr.) berechnet.

Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde im Scheidetrichter zuerst mit 2-n. Soda und dann mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 820 mg, kristallisierte leicht aus Methanol und ergab 570 mg schöner Prismen vom Smp. 134—135°, die durch Mischprobe (Smp. 134—136°) als Diacetyl-apocholsäuremethylester identifiziert werden konnten. Weitere 140 mg Kristalle vom Smp. 133—135° konnten aus der Mutterlauge isoliert werden.

B. Mit Platinoxyd in Feinsprit

250 mg Platinoxyd wurden in 4 cm³ Feinsprit vorhydriert. Dann wurde eine Lösung von 820 mg öligem Oxyd in 15 cm³ Feinsprit hinzugefügt und das Ganze bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 20 Minuten waren 6,6 cm³ aufgenommen worden. Die Hydrierung kam nach 28 Stunden zum Stillstand; die Gesamtaufnahme betrug 23,4 cm³. Es wurden erneut 100 mg unreduziertes Platinoxyd zugefügt und die Hydrierung fortgesetzt. Nach weiteren 45 Stunden hatte die Substanz insgesamt 34,6 cm³ Wasserstoff verbraucht. Die Hydrierung kam wieder zum Stillstand, obwohl 41,2 cm³ (korr.) für die Aufnahme eines Mols Wasserstoff berechnet waren.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 800 mg farbloses Öl, wurde in 50 cm³ Benzol-Petroläther 1:9 gelöst und an 61,5 g Aluminiumoxyd (Akt.-Kl. IV) chromatographiert.

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	cm³ Lösungsmittel	Eluat in mg	Bemerkungen
1– 2	Benzol-Petrol-Äther 1:9	je 100	—	
3– 5	Benzol-Petrol-Äther 1:4	je 100	—	
6	Benzol-Petrol-Äther 1:1	100	160	Kristalle (Prismen)
7	do.	100	105	Kristalle (Prismen)
8	do.	100	75	Kristalle (Prismen)
9–10	do.	je 100	zusammen 45	Ölig
11	Benzol	100	60	Kristallisiert aus Methanol in Nadeln Smp. 167—181° (Sintern ab 100°)
12	do.	100	40	
13	do.	100	30	Ölig
14–15	Benzol-Äther 9:1	je 100	zusammen 170	Ölig
16–17	Benzol-Äther 1:1	je 100	60	Ölig

Die Fraktionen 6—8 (zusammen 340 mg) lieferten, aus Methanol umkristallisiert, 290 mg Prismen vom Smp. 135—136,5 °. Sie konnten als Diacetyl-apocholsäuremethylester identifiziert werden. Der Mischschmelzpunkt lag bei 136—137 °.

Die Fraktionen 11 und 12 ergaben nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol 12 mg stäbchenförmige Kristalle vom Smp. 191—191,5 °.

Das Analysenpräparat wurde 12 Stunden bei 60 ° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{16} = +\ 101{,}0^0$ (c = 1,481 in Chloroform)

3,681 mg Substanz gaben 9,246 mg CO_2 und 2,958 mg H_2O

$C_{29}H_{46}O_7$	Ber.	C	68,74%	H	9,15%
	Gef.	C	68,55%	H	8,99%

(Diacetoxy-monooxy-cholansäuremethylester)

Die Substanz gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Nach der Methode von *Zerewitinoff* konnte ein aktives Wasserstoffatom nachgewiesen werden.

6,892 mg Substanz gaben 0,294 cm³ Methan (0/760 mm)

$C_{29}H_{46}O_7$	Ber.	"H"	0,20%
	Gef.	"H"	0,19%

Die Oxyverbindung konnte im Hochvakuum unzersetzt sublimiert werden. Ein bei 170—180 ° Blocktemperatur zweimal sublimiertes Präparat gab folgende Analyse:

3,568 mg Substanz gaben 8,972 mg CO_2 und 2,885 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_7$	Ber.	C	68,74%	H	9,15%
	Gef.	C	68,62%	H	9,06%

Der hier beschriebene Hydrierungsversuch konnte nur noch einmal reproduziert werden, und zwar mit öligem Oxyd aus demselben Oxydationsansatz und Platinoxyd gleicher Herkunft als Katalysator. Frühere und spätere Ansätze, unter denselben Bedingungen ausgeführt, verbrauchten bei der Hydrierung keinen oder nur wenig Wasserstoff. Sie ergaben nach der Aufarbeitung stets neben kleinen Mengen Diacetyl-apocholsäuremethylester nur ölige Produkte. Da nur sehr wenig Wasserstoff aufgenommen wurde, muss man annehmen, dass es sich um unverändertes Ausgangsmaterial handelte.

Weitere Hydrierungsversuche des öligen 3α, 12β-Diacetyl-apocholsäuremethylester-oxyds

A. Mit vorhydriertem Platinoxyd in Feinsprit unter Zugabe von 10% Eisessig

Das Gemisch nahm 1 Mol Wasserstoff auf und gab quantitativ Diacetyl-apocholsäuremethylester.

B. Mit Platinoxyd in Feinsprit unter Zugabe von 1,25% Soda (auf Oxydoverbindung berechnet)

Das Oxyd nahm in 54 Stunden ca. 50% der berechneten Wasserstoffmenge auf. Trotz Zugabe von frischem Katalysator und mehr Soda (1 Gew.-Proz.) konnte keine weitere Wasserstoffaufnahme festgestellt werden. Das Reaktionsprodukt bestand neben 25% Diacetyl-apocholsäuremethylester aus öligen Produkten.

C. Bei folgenden Versuchen konnte nur eine geringe Wasserstoffaufnahme (5—15% der berechneten) beobachtet werden:

1. Mit unreduziertem Platinoxyd in Feinsprit bei Zimmertemperatur;
2. mit reduziertem Platinoxyd in Feinsprit bei 50—60°;
3. mit reduziertem Platinoxyd unter Zugabe von wenig Borsäure;
4. mit Raney-Nickel (Feinsprit) bei Zimmertemperatur;
5. mit Raney-Nickel bei 100—110° und 40—50 Atmosphären Überdruck und 48 Stunden Reaktionsdauer. Bei diesem Versuch wurden 42% der angesetzten Oxydmenge als Diacetyl-apocholsäuremethylester isoliert.

Neben unverändertem Ausgangsmaterial wurden bei diesen Versuchen stets kleine Mengen Diacetyl-apocholsäuremethylester isoliert.

Für alle Versuche wurde möglichst frisch hergestelltes Oxyd (Oxydgemisch) verwendet, das nach dem auf Seite 61 beschriebenen Verfahren hergestellt war.

Oxydationsversuche von $\Delta^{14,15}$ 3α, 12β-Diacetoxycholensäuremethylester mit Phtalmonopersäure

In vier verschiedenen Versuchen wurden je 400 mg (= 0,79 Millimol) reines Diacetat (Smp. 132,5°) mit einer ätherischen Lösung von Phtalmonopersäure (0,25 Millimol Persäure pro cm³) behandelt. Der Überschuss an Persäure betrug das 2-, 4-, 10- und 20fache der angesetzten Diacetatmengen (Versuche I—IV). Die Persäure war in allen Versuchen in dem gleichen Volumen abs. Äthers (63 cm³) gelöst. Die Versuche I—IV wurden bei Zimmertemperatur im Dunkeln durchgeführt. Daneben wurden zwei Kontrollversuche (Versuche V und VI) unter denselben Bedingungen angestellt, um das Verhalten der Persäure zu verfolgen. Im Versuch V waren 1,575 Millimol- und im Versuch VI 15,75 Millimol Phtalmonopersäure in 63 cm³ abs. Äther gelöst.

Der Verbrauch an Persäure wurde messend verfolgt. 1 cm³ der Versuchs- und Kontroll-Lösungen wurde jeweils auspipettiert, mit einem Überschuss einer 0,1-n. Kaliumjodidlösung und 4—5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt und das ausgeschiedene Jod nach Zugabe von Stärke mit einer n/50 Natriumthiosulfatlösung gemessen. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Zeit in Stunden	Verbrauch der Versuchslösungen an Persäure in Millimol					
	I	II	III	IV	V	VI
1	0,198	0,204	0,144	0,234	0,000	0,042
3½	0,510	0,624	0,426	0,444	0,000	0,078
6	0,546	0,816	0,562	0,570	0,012	0,104
24	0,660	0,876	0,666	0,714	0,012	0,128
32	0,636	0,888	0,804	0,762	0,012	—
48	0,648	0,876	0,828	0,786	0,012	0,198

Aufarbeitung der Oxydationsversuche

Die restlichen Teile der Ansätze I und II wurden vereinigt und im Scheidetrichter zuerst mit einer gesättigten Kaliumbikarbonatlösung und dann mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 650 mg farb-

loses Öl, kristallisierte nicht. Er wurde deshalb in 40 cm³ 5proz. methanolischer Kalilauge gelöst und drei Stunden am Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 350 mg schwach gelb gefärbte Flocken erhalten. Aus Methanol kristallisierten 350 mg feine Nadeln, die zwischen 235 und 240° schmolzen.

Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz die Säure bei 248—249°. Sie zeigte mit der aus Apocholsäure gewonnenen α-3β, 12β-Dioxy-choladiensäure (vergl. S. 54) keine Schmelzpunktserniedrigung.

Das Analysenpräparat wurde 12 Stunden bei 100° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{16} = -12{,}5^0 \text{ (c = 0,293 in Feinsprit)}$$

4,007 mg Substanz gaben 10,89 mg CO_2 und 3,39 mg H_2O

$C_{24}H_{36}O_4$	Ber.	C 74,19%	H 9,34%
	Gef.	C 74,17%	H 9,47%

Aufarbeitung der Versuche III und IV

Die vereinigten Lösungen der Versuche III und IV wurden in derselben Weise wie die Ansätze I und II von den sauren Bestandteilen befreit. Dadurch wurden 610 mg farbloses Öl isoliert; letzteres kristallisierte nicht. Es wurde deshalb versucht, einen Teil (380 mg) des Öles im Hochvakuum zu destillieren. Bei $^1/_{1000}$ mm Hg und oberhalb 230° (zwischen 230 und 250°) konnte das Öl praktisch quantitativ und farblos destilliert werden. Ein Teil des Destillates wurde analysiert. Das Analysenpräparat gab mit Tetranitromethan keine Färbung.

4,148 mg Substanz gaben 10,50 mg CO_2 und 3,17 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_7$			
3,12-Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester	Ber.	C 69,02%	H 8,79%
	Gef.	C 69,08%	H 8,55%

Es handelt sich also mit grosser Sicherheit um das gesuchte Oxyd. Das Destillat kristallisierte bis heute nicht.

Kristallisierter 3α, 12β-Diacetoxy-14,15-oxydocholansäuremethylester

2,30 g (4,70 Millimol) reiner $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Diacetoxycholensäuremethylester (Smp. 132,5°) wurden in 49 cm³ abs. Chloroform aufgenommen und mit 24,5 cm³ einer Lösung von Benzopersäure in Chloroform versetzt (1 cm³ der Persäure-Lösung entsprach 15,30 cm³ 0,1-n. Natriumthiosulfat. Die Lösung enthielt somit 0,765 Millimol Persäure pro cm³). Der Gesamtgehalt der Versuchslösung an Benzopersäure betrug also 0,765 × 24,5 Millimol = 18,74 Millimol.

Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur im Dunkeln aufgestellt. Der Verbrauch an Persäure betrug nach 2 Stunden 4,73 Millimol; berechnet waren 4,70 Millimol.

Nun wurde die Versuchslösung mit Äther stark verdünnt und die überschüssige Persäure durch einen Überschuss von 0,1-n. Kaliumjodid-Lösung zerstört. Das Ganze wurde dann bis zur Entfernung des ausgeschiedenen Jods mit 0,1-n. Natriumthiosulfat, dann zweimal mit 2-n. Soda und schliesslich mit dest. Wasser neutral gewaschen, 1 Stunde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, ein klares, farbloses Öl, wog 2,28 g.

Dieses Öl wurde in 50 cm³ eines Gemisches von 10 % Benzol und 90 % Petroläther gelöst und an 104 g aktives Aluminiumoxyd cromatographiert (siehe S. 70).

Fraktion 8 gab aus Methanol 725 mg Kristalle vom Smp. 99,5—100,5°. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 102,5—103°. Das Analysenpräparat wurde 16 Stunden auf 50° im Hochvakuum getrocknet. Es gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung.

$[\alpha]_D^{17} = +102{,}6^0$ (c = 1,252 in Chloroform)

3,850 mg Substanz gaben 9,730 mg CO_2 und 2,934 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_7$	Ber.	C 69,02%	H 8,79%
	Gef.	C 68,97%	H 8,53%

Aus den Fraktionen 9—12 und aus der Mutterlauge der Fraktion 8 konnten weitere 505 mg Oxido-Verbindung vom Smp. 97—100° isoliert werden, sodass die Gesamtausbeute 1230 mg Oxido-Verbindung oder rund 55 % der Theorie betrug.

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	cm³ Lösungsmittel	Eluat in mg	Bemerkungen
1– 7	Petroläther Benzolgemische	je 100	—	
8	Benzol	100	1050	Kristallisiert aus Methanol in Nadeln Smp. 102—103°
9	do.	100	315	Smp. 101—102,5°
10	do.	100	110	Smp. 101—102,5°
11	do.	100	55	Smp. 100—102°
12	do.	100	45	z. T. Kristalle Smp. 98—101°
13–17	do.	je 100	zusammen 90	Ölig } Kristallisierten alle nicht und wurden nicht näher untersucht
18–20	Benzol-Äther Gemische	je 100	zusammen 140	Ölig
21	Äther 90% Chloroform 10%	400	330	Ölig

Hydrierung von 3α, 12β-Diacetoxy-14,15-oxydocholansäuremethylester

A. Mit Platinoxyd in Feinsprit unter Zugabe von Eisessig

33 mg Platinoxyd wurden in 3 cm³ Feinsprit vorhydriert. Dann wurde eine frisch bereitete Lösung von 205 mg 3α, 12β-Diacetoxy-14,15-oxydocholansäuremethylester in einem Gemisch von 3 cm³ Feinsprit und 1 cm³ Eisessig hinzugefügt. Das Ganze wurde in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 6 Stunden waren 5,00 cm³ Wasserstoff, nach 20 Stunden 10,2 cm³ aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Die berechnete Wasserstoffaufnahme betrug 10,3 cm³ (korr.).

Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde in Äther aufgenommen und im Scheidetrichter einmal mit 2-n. Soda und dann mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet

und eingedampft. Der Rückstand (195 mg farbloses Öl) wurde in einem Gemisch von 50 Teilen Benzol und 50 Teilen Petroläther gelöst und an 10 g aktivem Aluminiumoxyd chromatographiert. 75 cm³ Benzol eluierten 185 mg farbloses Öl, das durch Anreiben mit Methanol kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden 120 mg Prismen vom Smp. 133—137° erhalten, deren Identität mit Diacetyl-apocholsäuremethylester durch Mischprobe bewiesen wurde.

B. Mit Platinoxyd in Feinsprit

(3 α, 12 β-Diacetoxy-14-oxy-cholansäuremethylester.)

130 mg Platinoxyd wurden in 5 cm³ Feinsprit vorhydriert. Dann wurden 385 mg 3 α, 12 β-Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäuremethylester (Smp. 103°), in 12 cm³ Feinsprit gelöst, hinzugefügt. Das Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 23 Stunden waren 22,0 cm³ Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Die berechnete Wasserstoffaufnahme betrug 19,8 cm³ (korr.).

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 385 mg farbloses Öl, wurde in 20 cm³ Benzol-Petroläther 1:4 gelöst und an einer mit Petroläther bereiteten Säule von 28 g Aluminiumoxyd (Aktivität IV) chromatographiert (siehe S. 72).

Die Fraktionen 5—7 (zusammen 115 mg = 29 %) konnten alle als Diacetyl-apocholsäuremethylester identifiziert werden (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt).

Die Fraktionen 9—12 (zusammen 151 mg = 39 %) wurden vereinigt und aus Methanol umkristallisiert. So konnten 120 mg Substanz vom Smp. 128—129° erhalten werden.

Das Analysenpräparat wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert und 24 Stunden bei 85° im Hochvakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt lag zwischen 128,5 und 129,5°.

$$[\alpha]_D^{16} = +128{,}3^0 \text{ (c = 0,5532 in Chloroform)}$$

3,824 mg Substanz gaben 9,658 mg CO_2 und 3,097 mg H_2O

$C_{29}H_{46}O_7$	Ber.	C 68,74%	H 9,15%
	Gef.	C 68,92%	H 9,06%

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	cm³ Lösungsmittel	Eluat in mg	Bemerkungen
1	Benzol-Petrol-Äther 1 : 4	50	Spur	Wurde alles verworfen
2–3	do.	je 50	—	
4	Benzol-Petrol-Äther 1 : 1	50	22	Farblose Flocken aus Methanol
5	do.	50	75	Prismen aus Methanol Smp. 135—136°
6	do.	50	30	Prismen aus Methanol Smp. 134—135°
7	do.	50	10	Prismen aus Methanol Smp. 131—135°
8	do.	50	10	Ölig
9	Benzol	50	112	Nadeln aus Methanol Smp. 126—127°
10	do.	50	21	Smp. 126—127°
11	do.	50	10	Smp. 126—127°
12	do.	50	8	Smp. 126—127°
13	Benzol-Äther 4:1	50	80	Kristallisiert aus Methanol. Der Schmelzpunkt war sehr unscharf (80—115°). Offenbar handelt es sich um ein Gemisch.
14	do.	50	Spur	Verworfen.

Durch Bestimmung des aktiven Wasserstoffes nach *Zerewitinoff* konnte die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe nachgewiesen werden.

6,810 mg Substanz gaben 0,400 cm³ Methan (18° und 731 mm Hg)
= 0,361 cm³ Methan (0° und 760 mm Hg)

Ber. "H" 0,20%
Gef. "H" 0,24%

Es liegt der 3α, 12β - Diacetoxy-14-oxy-cholansäuremethylester vor.

Über die Verarbeitung von Fraktion Nr. 13 s. S. 74.

Acetylierungsversuch von 3α, 12β-Diacetoxy-14-oxy-cholansäuremethylester mit Acetanhydrid und Pryidin

7,5 mg 3α, 12β-Diacetoxy-14-oxy-cholansäuremethylester wurden in einem Gemisch von 0,4 cm³ Acetanhydrid und 0,2 cm³ Pyridin gelöst. Das Gemisch wurde gut verschlossen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 24 Stunden wurden die Lösungsmittel bei 80° Wasserbadtemperatur im Vakuum entfernt. Der Rückstand, 7,5 mg, kristallisierte leicht aus Methanol und schmolz dann zwischen 127—128°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Der Acetylierungsversuch war also negativ verlaufen.

Behandlung von 3α, 12β-Diacetoxy-14-oxy-cholansäuremethylester mit Chromsäure im Eisessig

14,9 mg 3α, 12β-Diacetoxy-14-oxy-cholansäuremethylester wurden mit 2 cm³ Eisessig, der frisch über Chromsäure destilliert war, aufgenommen. Dann wurde eine Lösung 3,0 mg (1,5 Mol) Chromsäure in 1,1 cm³ Eisessig im Laufe von 2 Stunden hinzutropfen gelassen. Hierbei konnte kein Verbrauch an Chromsäure beobachtet werden (Vergleich mit Blindprobe). Die Lösung wurde gut verschlossen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Farbe der Lösung änderte sich während dieser Zeit nicht. Nachdem die Chromsäure durch Zugabe von 1 cm³ Methanol zerstört worden war, wurde die Lösung in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde zuerst einmal mit 10 cm³ 0,2-n. Schwefelsäure, dann zweimal mit je 5 cm³ 2-n. Soda und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (13,2 mg) kristallisierte nach Anreiben mit Methanol; erhalten wurden 9—10 mg kleine Nadeln vom Smp. 135—138°. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol-Wasser schmolz die Substanz bei 139—141°. Sie gab mit dem Ausgangsmaterial eine Schmelzpunktserniedrigung von 30—40°.

Das Analysenpräparat wurde 36 Stunden bei 60° über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt lag zwischen 139 und 141°.

2,856 mg Substanz gaben 7,214 mg CO_2 und 2,257 mg H_2O

$C_{29}H_{46}O_7$	Ber.	C 68,74%	H 9,15%	(Diacetoxy-monooxy-cholansäuremethylester)
$C_{29}H_{44}O_7$	Ber.	C 69,02%	H 8,79%	(Diacetoxy-keto-cholansäuremethylester)
	Gef.	C 68,93%	H 8,84%	

Da keine Chromsäure verbraucht wurde, muss man annehmen, dass es sich um die Oxy-Verbindung handelt. Es hat scheinbar eine Umlagerung der Ringe C und D stattgefunden.

Umlagerungsversuch von 3α, 12β-Diacetoxy-14-oxy-cholansäuremethylester mit Acetylchlorid in Eisessig

16 mg 3α, 12β-Diacetoxy-14-oxy-cholansäuremethylester wurden in einem Gemisch von 0,8 cm³ reinem Eisessig und 0,2 cm³ Acetylchlorid gelöst. Das Gemisch wurde gut verschlossen 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Äther und Wasser verdünnt. Die ätherische Lösung wurde im Scheidetrichter zuerst zweimal mit 10 cm³ 2-n. Soda und dann mit Wasser neutral gewaschen, über wenig Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand, der 14 mg wog, konnten keine kristallisierten Anteile isoliert werden.

Oxydation der Chromatogramfraktinn Nr. 13 mit Chromsäure in Eisessig (Vergl. S. 72)

45 mg der Fraktion Nr. 13 wurden in 4,0 cm³ frisch über Chromsäure destilliertem Eisessig gelöst. Dann wurde eine Lösung von 6 mg (1 Mol) Chromsäure in 2,2 cm³ Eisessig im Laufe von 2 Stunden zutropfen gelassen. Die Chromsäure wurde dabei verbraucht (Blindprobe). Nachdem die Lösung 22 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden war, wurde sie mit Äther verdünnt. Die Ätherlösung wurde zuerst einmal mit 10 cm³ 0,2-n. Schwefelsäure, dann zweimal mit 2-n. Soda und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wog 43 mg und ist bis heute nicht kristallisiert. Das Keton war in Methanol schwer löslich und konnte aus diesem Lösungsmittel als amorphes Pulver umgefällt werden.

17 mg eines dreimal aus Methanol umgefällten Präparates wurden drei Stunden mit einer methanolischen Lösung von Hydroxylaminacetat am Rückfluss gekocht. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Äther verdünnt und im Scheidetrichter dreimal mit dest. Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (16 mg) wurde in wenig Methanol aufgenommen und kristallisierte dann nach 2tägigem Stehen bei — 10° in schönen Würfeln vom Smp. 157°.

Das Analysenpräparat wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert und 15 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

5,698 mg Substanz gaben 0,157 cm³ N_2 (16°/728 mm)

$C_{29}H_{45}O_7N$	Ber.	N 2,70%
	Gef.	N 3,12%

Es liegt das Oxim des 3α, 12β-Diacetoxy-15-keto-cholansäuremethylesters vor. Die Fraktion 13 muss deshalb als ein Gemisch der beiden 15-oxy-Epimeren angesprochen werden.

Hydrierungsversuche mit dem öligen Oxyd (Oxydgemisch) des $\Delta^{14,15}$ 3α, 12β-Diacetoxy-cholansäuremethylesters

A. Mit Platinoxyd in Eisessig

280 mg öliges Oxyd (Oxydgemisch) wurden in 5 cm³ Eisessig „Ciba" gelöst und in einer Wasserstoffatmosphäre mit 42 mg vorhydriertem Platinoxyd geschüttelt. Nach 6½ Stunden waren 21,25 cm³ Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam; berechnet waren für 1 Mol 14,00 cm³. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 270 mg Öl erhalten, das an 8,1 g aktivem Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. 100 cm³ Benzol-Petroläther 1:1 eluierten 85 mg Öl, das, aus Methanol umkristallisiert, Prismen vom Smp. 126—129° lieferte. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol lag der Schmelzpunkt bei 133,5—134,5°. Durch Mischschmelzpunkt mit Diacetyl-apocholsäuremethylester (133—134°) und Drehung $[\alpha]_D^{20,5} = +86,0°$ (c = 0,500 in Chloroform) konnte die Substanz als Diacetyl-apocholsäuremethylester identifiziert werden.

Die weiteren, mit Benzol und Äther eluierten Fraktionen kristallisierten nicht und wurden nicht weiter untersucht.

B. Mit Platinoxyd in Feinsprit

220 mg öliges Oxyd (Oxydgemisch) wurden in 6 cm³ Feinsprit gelöst und in einer Wasserstoffatmosphäre mit 33 mg vorhydriertem Platinoxyd geschüttelt. Nach 18 Stunden waren 15,8 cm³ Wasserstoff aufgenommen worden, und die Hydrierung kam zum Stillstand (berechnet waren für 1 Mol 11,2 cm³ korr.). Nach üblicher Aufarbeitung wurden 215 mg farbloses Öl erhalten, die in einem Gemisch von gleichen Teilen Benzol und Petroläther gelöst und an einer Säule von 6,3 g aktivem Aluminiumoxyd chromatographiert wurden.

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	cm³ Lösungsmittel	Eluat in mg	Bemerkungen
1	Benzol-Petroläther 1:1	25	25	Kristallisierten nach längerem Stehen aus Methanol in Prismen, die sich mit Diacetyl-apocholsäuremethylester als identisch erwiesen. (Mischschmelzpunkt)
2	do.	25	45	
3	do.	25	25	
4	do.	25	Spur	
5	Benzol	25	30	Farblose Öle
6	do.	25	10	
7	do.	25	10	
8	do.	25	—	
9	Benzol-Äther 4:1	25	15	Farblose Öle
10	do.	125	50	

Die Fraktionen 9 und 10 wurden vereinigt und in wenig Benzol gelöst. Die Benzollösung wurde faserfrei filtriert und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wurde 72 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet und analysiert.

$[\alpha]_D^{16} = + 87{,}1^0$ (c = 0,4932 in Chloroform)

3,751 mg Substanz gaben 9,462 mg CO_2 und 3,050 mg H_2O

$C_{29}H_{46}O_7$	Ber.	C 68,74%	H 9,15%	(Diacetoxy-monooxy-cholansäuremethylester)
	Gef.	C 68,84%	H 9,10%	

Die Fraktionen 5—7 wurden genau gleich wie die Fraktionen 9 und 10 behandelt und analysiert.

3,936 mg Substanz gaben 10,189 mg CO_2 und 3,251 mg H_2O

$C_{29}H_{46}O_7$	Ber.	C 68,74%	H 9,15%	(Diacetoxy-monooxy-cholansäuremethylester)
$C_{29}H_{44}O_6$	Ber.	C 71,28%	H 9,08%	(Diacetoxy-cholen-säuremethylester)
	Gef.	C 70,64%	H 9,24%	

Oxydation von $\Delta^{7,8;\,14,15}$ 3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester mit Benzopersäure und anschließende Hydrierung des öligen Oxyds

2,13 g (4,38 Millimol) reiner α-3α, 12β-Diacetoxy-choladiensäuremethylester wurden in 10 cm³ abs. Chloroform aufgenommen und bei —10° mit einer Lösung von 4,92 Millimol Benzopersäure in 5 cm³ abs. Chloroform versetzt. Das Gemisch erwärmte sich dabei deutlich und wurde dann 10 Minuten bei —10° im Dunkeln stehen gelassen. Der Verbrauch an Persäure wurde durch jodometrische Titration einer Probe festgestellt. Er betrug 4,34 Millimol.

Auch bei länger währendem Einwirken der Persäure wurde jeweils nur ein Mol verbraucht. Die zweite Doppelbindung reagierte unter diesen Versuchsbedingungen nicht mit Benzopersäure.

Das Reaktionsgemisch wurde dann in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung unter Eiskühlung zuerst mit 2-n. Soda[42]) und dann mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat ge-

[42]) Die Zerstörung der überschüssigen Benzopersäure durch Reduktion mit Kaliumjodid ist in diesem Falle nicht zu empfehlen. Das hierbei entstehende Jod lässt sich mit Natriumthiosulfat nicht quantitativ entfernen. Es verbindet sich scheinbar mit dem Reaktionsprodukt und scheidet sich später beim Stehen der trockenen Ätherlösung wieder aus.

trocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wog 2,12 g. Er wurde sofort in 17 cm³ Feinsprit gelöst und bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre mit 300 mg vorhydriertem Platinoxyd geschüttelt. Nach 65 Minuten waren 108,1 cm³ Wasserstoff aufgenommen (berechnet für 1 Mol 107,7 cm³). Obwohl die Wasserstoffaufnahme nicht zum Stillstand gekommen war, wurde die Hydrierung unterbrochen. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 2,13 g eines schwach gelben Öls, kristallisierte nicht. Er wurde deswegen in einem Gemisch von 40 cm³ Benzol-Petroläther 1:1 gelöst und an einer Säule von 110 g Aluminiumoxyd (Aktivität 3—4) chromatographiert.

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	cm³ Lösungsmittel	Eluat in mg	Bemerkungen
1– 4	Benzol-Petroläther 1:1	zusammen 400	Spuren	Ölig
5– 8	Benzol	je 80	510	zum Teil kristallin
9	Benzol	80	125	Nadeln vom Smp. 107–109°
10	Benzol	80	60	Smp. 107–109°
11	Benzol	80	60	Smp. 108–109°
12	Benzol-Äther 9:1	80	165	Smp. 108–109°
13–15	Benzol-Äther 9:1	je 80	290	Öl
16–19	Benzol-Äther 1:1	je 80	485	Öl
20–21	Äther	je 200	170	Öl
22	Äther-Chloroform 4:1	100	105	Öl

Die Fraktionen 6—8 (zusammen 485 mg) wurden vereinigt, in 20 cm³ Benzol-Petroläther 1:4 gelöst und nochmals an 24 g Aluminiumoxyd (Aktivität 3—4) chromatographiert.

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	cm³ Lösungsmittel	Eluat in mg	Bemerkungen
1	Petroläther-Benzol 4:1	45	—	
2	Petroläther-Benzol 1:3	45	100	Gab nach Zugabe von Methanol eine kleine Menge von sehr unscharf schmelzenden Prismen
3	do.	45	115	
4	do.	45	95	Nadeln vom Smp. 108–109°
5	do.	45	65	Smp. 108—109°
6	do.	45	55	Ölig

Die Fraktionen 2 und 3 des zweiten Chromatogramms, zusammen 215 mg, gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol 40 mg schöne, zu Rosetten zusammengewachsene Prismen vom Smp. 136—136,5°. Sie konnten durch Mischschmelzpunkt, Analyse und Drehung als Diacetyl-apocholsäuremethylester identifiziert werden. Das Analysenpräparat wurde 12 Stunden bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{15} = + 89{,}2^\circ \text{ (c = 0,7616 in Chloroform)}$$

3,752 mg Substanz gaben 9,794 mg CO_2 und 3,065 mg H_2O

$C_{29}H_{44}O_6$	Ber.	C 71,28%	H 9,08%
	Gef.	C 71,24%	H 9,14%

Die Fraktionen 9—12 des ersten und die Fraktionen 4—5 des zweiten Chromatogramms (zusammen 560 mg) gaben nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 460 mg schöne Nadeln vom Smp. 109,5—110°. Die Analysenpräparate I und II wurden 8 bezw. 72 Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{15} = + 52{,}5^\circ \text{ (c = 0,8377 in Chloroform)}$$

3,674 mg (3,610 mg) Substanz gaben 9,279 mg (9,118 mg) CO_2 und 2,800 mg (2,769 mg) H_2O

λ max. = 290 mμ (log. ε = 2,14)

I	Gef.	C 68,92%	H 8,53%
II	Gef.	C 68,93%	H 8,58%

Ein zweites Analysenpräparat, das 24 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet wurde, gab folgende Resultate:

3,688 mg (3,727 mg) Substanz gaben 9,380 mg (9,498 mg) CO_2 und 2,654 mg (2,728 mg) H_2O

	I	Gef.	C 69,41%	H 8,05%	
	II	Gef.	C 69,54%	H 8,19%	
$C_{29}H_{44}O_7$	Ber.	C 69,02%	H 8,79%	(Diacetoxy-monooxy-cholensäuremethylester)	
$C_{29}H_{42}O_7$	Ber.	C 69,29%	H 8,41%	(Diacetoxy-oxido-cholensäuremethylester oder Diacetoxy-keto-cholensäuremethylester)	

Die Substanz gab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Sie nahm beim Schütteln mit vorhydriertem Platinoxyd in einer Wasserstoffatmosphäre keinen Wasserstoff auf. Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff* gab folgendes Resultat: 5,910 mg Substanz gaben bei Zimmertemperatur kein Methan. In der Hitze (ca. 90°) wurden 0,680 cm³ (18° 731 mm) entwickelt.

$C_{29}H_{42}O_7$	Ber.	"H" 0,40% (für 2 "H")
	Gef.	"H" 0,41%

Um das Verhalten der Verbindung gegenüber Eisessig zu prüfen, wurden 200 mg der Substanz in 5 cm³ Eisessig aufgenommen. Die Lösung wurde zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt und nach dem Erkalten mit Äther und Wasser verdünnt. Die ätherische Lösung wurde im Scheidetrichter zuerst dreimal mit 2-n. Soda und dann mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, der 200 mg wog, kristallisierte leicht aus Methanol. Der Schmelzpunkt der Kristalle lag zwischen 108 und 109°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz bei 108—110°.

Alkalische Verseifung des Diacetyl-methylesters vom Smp. 109,5—110,5°

200 mg Ester wurden mit 30 cm^3 methanolischer Kalilauge 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde das Methanol weitgehend eingedampft und das Reaktionsgemisch mit Wasser (ca. 50 cm^3) und Äther verdünnt. Die ätherische Lösung wurde im Scheidetrichter dreimal mit je 10 cm^3 Soda extrahiert. Die vereinigten Sodaauszüge wurden mit 2-n. Salzsäure auf Kongo angesäuert und das ölige Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, der 150 mg wog, kristallisierte nicht. Er wurde deshalb mit Diazomethan verestert. Der ölige Ester wurde in einem Gemisch von 5 cm^3 Acetanhydrid und 1 cm^3 abs. Pyridin gelöst und 5 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbade erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 170 mg Öl erhalten, aus denen keine kristallisierenden Anteile isoliert werden konnten. Auch beim Animpfen des Öles mit dem Diacetylmethylester vom Smp. 109,5—110,5° trat keine Kristallisation ein.

Zusammenfassung

Die Aglucone vieler natürlich vorkommender Herzgifte der Steroid-Reihe tragen in 14-Stellung eine Hydroxyl-Gruppe. Der Zweck der vorliegenden Arbeit bestand darin, eine Methode zur Einführung einer Oxy-Gruppe in 14-Stellung des Steroid-Gerüstes auszuarbeiten. Als Ausgangsmaterialien dienten die Apocholsäure und die $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Dioxy-cholensäure.

1. Bei der milden Wasserabspaltung von Cholsäure entstehen zwei einfach ungesättigte Dioxy-säuren (Apocholsäure und $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Dioxy-cholensäure), die in zweifach ungesättigte Dioxy-säuren (α- und β — 3α, 12β-Dioxy-choladiensäuren) übergeführt werden können. Die Bildung und Konstitutionsaufklärung dieser Säuren wurden anhand der Literatur besprochen und diskutiert.

2. Apocholsäure und $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Dioxy-cholensäure, ihre Methyl- und ihre Diacetyl-methylester wurden hergestellt.

3. Die Diacetyl-methylester der beiden Säuren wurden mit Benzopersäure oxydiert. Der Diacetyl-methylester der Apocholsäure wurde hierdurch in ein öliges Oxyd-Gemisch, der Diacetyl-methylester der $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Dioxy-cholensäure in ein bei 103^0 schmelzendes Oxyd-Gemisch übergeführt.

4. Das ölige Oxyd-Gemisch des Diacetyl-apocholsäure-methylesters wurde durch katalytische Hydrierung mit Platinoxyd als Katalysator und Eisessig als Lösungsmittel in den Diacetyl-apocholsäure-methylester umgewandelt.

Mit Feinsprit als Lösungsmittel entstand unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein Diacetoxy-monooxy-cholansäure-methylester (Smp. 191,5^0). Es dürfte sich um den 3α, 12β-Diacetoxy-8- oder 14-oxy-cholansäure-methylester handeln.

5. Das kristallisierte Oxyd-Gemisch des $\Delta^{14,15}$-3α, 12β-Diacetoxy-cholensäure-methylesters lieferte bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxyd als Katalysator und Eisessig als Lösungsmittel in quantitativer Ausbeute den Diacetyl-apocholsäure-methylester.

Mit Feinsprit als Lösungsmittel bildeten sich unter den gleichen Versuchsbedingungen neben Diacetyl-apocholsäure-methylester der 3 α, 12 β - Diacetoxy-14-oxy-cholansäure-methylester und ein schwer trennbares Gemisch der beiden in 15-Stellung epimeren 3 α, 12 β-Diacetoxy-15-oxy-cholansäure-methylester. Das Gemisch der beiden Epimeren wurde mit Chromsäure zu dem amorphen 3 α, 12 β - Diacetoxy-15-keto - cholansäure - methylester oxydiert, der als Oxim charakterisiert werden konnte.

6. 3 α, 12 β - Diacetoxy-14-oxy-cholansäure-methylester (Smp. 128,5—129,5 °) zeigte bei der Behandlung mit Chromsäure in Eisessig ein eigenartiges Verhalten. Obwohl keine Chromsäure verbraucht wurde, wurde eine neue Verbindung (Smp. 139—141 °) von der gleichen Zusammensetzung wie das Ausgangsmaterial erhalten. Diese neue Verbindung gab mit dem 3 α, 12 β-Diacetoxy-14-oxy-cholansäure-methylester eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Ihre Konstitution konnte wegen Mangels an Material nicht näher untersucht werden.

7. Die $\Delta^{7,8;14,15}$ - 3 α, 12 β - Dioxy-choladiensäure (α-Dioxy-choladiensäure) und die $\Delta^{8,9;14,15}$ - 3 α, 12 β - Dioxy-choladiensäure (β-Dioxy-choladiensäure) und ihre Diacetyl-methylester wurden hergestellt.

8. Die Diacetyl-methylester der α- und β-Choladiensäuren wurden mit Platinoxyd als Katalysator in Eisessig als Lösungsmittel hydriert. Aus dem α-Isomeren entstand in quantitativer Ausbeute der Diacetyl-apocholsäure-methylester. Die Hydrierung der β-Verbindung lieferte ein Öl, das wahrscheinlich ein Gemisch von drei isomeren Substanzen darstellt.

9. Der α — 3 α, 12 β - Diacetoxy-choladiensäure-methylester wurde mit Benzopersäure zu einem öligen Monoxyd oxydiert. Dieses Monoxyd wurde mit Platinoxyd als Katalysator in Feinsprit hydriert. Als Reaktionsprodukt entstand neben kleinen Mengen Diacetyl-apocholsäure-methylester in 30proz. Ausbeute eine Verbindung (Smp. 109,5—110,5 °) von der Zusammensetzung $C_{29}H_{42}O_7$. Versuche, ihre Konstitution aufzuklären, führten zu keinem eindeutigen Ergebnis.

Lebenslauf

Ich wurde am 2. März 1918 in Strömsgodset bei Drammen (Norwegen) geboren und bin Bürger von Drammen. Daselbst habe ich die Volks- und Mittelschule und das Realgymnasium besucht, welches ich im Juni 1937 mit dem staatlichen norwegischen Abitur abschloss. Im Herbst desselben Jahres nahm ich in Zürich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule das Chemie-Studium auf. Nach vierjährigem Studium wurde mir im Herbst 1941 das Diplom als Ingenieur-Chemiker erteilt. Seither arbeitete ich am organisch-chemischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka an der vorliegenden Doktorarbeit.

Sommer-Semester 1944.

Svein Holtermann.