

147. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

(40. Mitteilung¹⁾).Derivate der 17-*iso*-Ätio-desoxycholsäure. Berichtigung zur Stereochemie von Sterinen und Steroiden bezüglich der Substituenten an den Ringen C und D²⁾

von M. Sorkin und T. Reichstein.

(28. VI. 46.)

Die verschiedenen natürlichen Sterine und Steroide besitzen, soweit bekannt, an C 17 jeweils dieselbe Konfiguration, d. h. die Seitenkette ist in allen auf derselben Seite des Ringsystems angeordnet. Bei Substanzen mit charakteristischen physiologischen Wirkungen, wie Progesteron, Desoxy-corticosteron und wahrscheinlich auch bei den herzaktiven Glykosiden, ist die richtige räumliche Lage dieser Seitenkette für die biologische Wirkung von grosser Bedeutung. In denjenigen Fällen³⁾⁴⁾⁵⁾, wo es gelang, die Isomeren mit umgekehrter Konfiguration an C 17 zu bereiten, erwiesen sie sich als biologisch unwirksam. Desoxycholsäure (IV) und einige ihrer Abbau- und Umwandlungsprodukte sind besonders geeignete Objekte, um die wahre räumliche Lage ihrer Seitenkette sowie anderer Substituenten an den Ringen C und D auf rein chemischem Wege festzulegen.

*Giacomello*⁶⁾ schloss aus röntgenologischen Messungen, dass bei der Desoxycholsäure die Substituenten in 12-, 13- und 17-Stellung alle auf derselben Seite des Ringsystems, und zwar β -ständig, angeordnet sind, entsprechend Formel (I). Wir haben vor kurzem gezeigt⁷⁾, dass 12-*epi*-Bisnor-desoxycholsäure, wenn auch nur schwer, ein Lacton zu bilden vermag, während normale Bisnor-desoxycholsäure unter denselben Bedingungen kein Lacton liefert⁸⁾. Daraus geht

¹⁾ 39. Mitteilung vgl. M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. **29**, 1209 (1946).

²⁾ Die hier vorgeschlagene Nomenklatur bezüglich der räumlichen Lage von Substituenten an den Ringen C und D weicht von der bisher von uns benützten ab. Sie dürfte voraussichtlich in Zukunft allgemein verwendet werden. Vgl. auch Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki, Kd. Meier, Helv. **29**, 942 (1946). Um Verwechslungen zu vermeiden, werden wir den Gebrauch dieser neuen Nomenklatur jeweils durch eine Bemerkung hervorheben.

³⁾ 17-*iso*-Progesteron vgl. A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul, B. **72**, 1112 (1939).

⁴⁾ 17-*iso*-Desoxy-corticosteron-acetat vgl. C. W. Shoppee, Helv. **23**, 925 (1940).

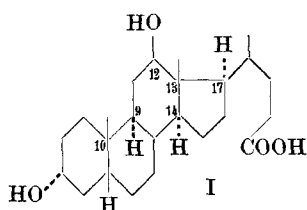
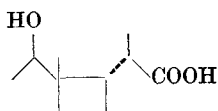
⁵⁾ Die biologisch unwirksamen *allo*-Glykoside unterscheiden sich nach R. Tschesche, K. Bohle, B. **71**, 654 (1938) von den natürlichen aktiven Isomeren durch Raumisomerie an C 17, während E. Bloch, R. C. Elderfield, J. Org. Chem. **4**, 289 (1939) Isomerie an C 14 annehmen.

⁶⁾ G. Giacomello, G. **69**, 790 (1939).

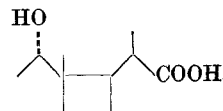
⁷⁾ M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. **27**, 1631 (1944).

⁸⁾ B. Koechlin, T. Reichstein, Helv. **25**, 918 (1942).

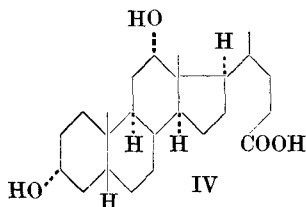
hervor, dass die 12-ständige HO-Gruppe und die Seitenkette sich in der normalen Säure auf verschiedenen Seiten des Ringsystems befinden müssen. Nimmt man an, dass die Methylgruppe an C 13

Desoxycholsäure nach *Giacomello*

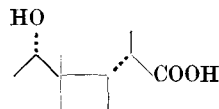
II



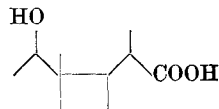
III



Desoxycholsäure, neuer Vorschlag



V



VI

β -ständig angeordnet ist¹⁾, so besitzt die 12-*epi*-Säure somit Formel (V) oder (VI), die normale Säure daher Formel (II) oder (III). Auf chemischem Wege war damals eine Entscheidung nicht möglich. Da es uns schien, dass die von *Giacomello* für die β -Stellung der 12-ständigen HO-Gruppe angeführten Gründe beweiskräftiger sind als diejenigen bezüglich der räumlichen Anordnung der Seitenkette, haben wir für Desoxycholsäure Formel (II) als die wahrscheinlichere betrachtet, obgleich einige chemische Beobachtungen eher zugunsten von (III) sprachen. Für die Seitenkette der Desoxycholsäure und aller anderen natürlichen Sterine und Steroide folgte daraus α -Stellung.

Inzwischen hat sich ergeben, dass diese Formulierung nicht richtig ist. *Carlisle* und *Crowfoot*²⁾ haben mit Hilfe sehr sorgfältiger Auswertungen von Röntgenspektren den räumlichen Bau des Cholesteryl-jodids studiert und festgestellt, dass die Seitenkette sehr wahrscheinlich β -ständig angeordnet ist. *Gallagher* und *Long*³⁾ haben ferner gezeigt, dass eine Reihe chemischer Reaktionen nur mit der Annahme verträglich ist, dass die 12-ständige HO-Gruppe in Desoxycholsäure α -ständig angeordnet ist. Sie erteilen der Desoxycholsäure

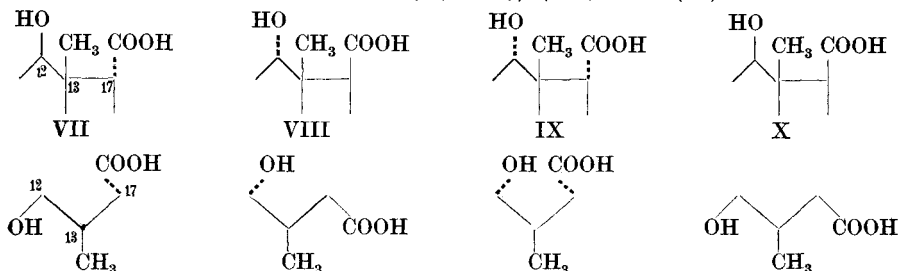
¹⁾ Als Bezugssystem wird im allgemeinen das C-Atom Nr. 10 gewählt und die daran haftende Methylgruppe willkürlich als β -ständig, d. h. vor der Fläche des Ringsystems liegend definiert. Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch die Methylgruppe an C 13 dieselbe räumliche Lage einnimmt. Vgl. z. B. *L. Ruzicka, M. Furter, M. W. Goldberg, Helv. 21, 498 (1938); C. H. Carlisle, D. Crowfoot, Proc. Roy. Soc. [A] 184, 64 (1945)*, sowie weitere Literatur daselbst.

²⁾ *C. H. Carlisle, D. Crowfoot, Proc. Roy. Soc. [A] 184, 64 (1945).*

³⁾ *T. F. Gallagher, W. P. Long, J. Biol. Chem. 162, 495 (1946).*

demnach Formel (IV). Durch das Studium der Ätio-desoxycholsäure und ihrer Isomeren sind wir auf unabhängigem Wege zu demselben Resultat gelangt, worüber im folgenden berichtet wird.

Wie oben erwähnt, ergibt sich aus Betrachtungen an Raummodellen, dass bei den 4 verschiedenen Bisnor-desoxycholsäuren (II), (III), (V) und (VI) eine Lactonbildung sowohl bei (V) wie bei (VI) prinzipiell möglich sein sollte, in letzterem Fall allerdings unter erheblicher Spannung. Anders liegen die Verhältnisse bei den entsprechenden isomeren Ätiosäuren (VII), (VIII), (IX) und (X).



Hier ist eine Lactonbildung nur dann möglich, wenn sich sowohl HO- wie HOOC-Gruppe auf der entgegengesetzten Seite des Ring-systems befinden wie die Methylgruppe. Das ist nur bei (IX) der Fall. In der unteren Formelreihe, die schematisch in Richtung der C-13—C-14-Bindung projiziert ist, wird dies sehr deutlich. Es stellte sich somit die Aufgabe, diese vier isomeren Säuren zu bereiten und festzustellen, welche zur Lactonbildung befähigt ist. Dieser muss Formel (IX) zukommen. Von den 4 Säuren waren zwei bereits bekannt, nämlich die Ätio-desoxycholsäure^{a)}^{b)}¹⁾ und die 12-*epi*-Ätio-desoxycholsäure^{f)}^{b)}^{c)}^{d)}²⁾. Beide geben auch unter sehr energischen Bedingungen kein Lacton³⁾. Unterwirft man die Methylester dieser zwei Säuren der kürzlich beschriebenen Umlagerung mit NaOCH₃⁴⁾, so lassen sich die zwei bisher unbekannten 17-*iso*-Säuren gewinnen. Von diesen geht nun in der Tat eine, und zwar die aus der „natürlichen“ Ätio-desoxycholsäure gewonnene 17-*iso*-Säure äusserst leicht in ein Lacton (XIII) über, während sich die andere nicht lactonisieren lässt. Damit ist bewiesen, dass der 17-*iso*-Ätio-desoxycholsäure die Formel (IX) und der Ätio-desoxycholsäure^{a)}^{b)} Formel (VIII) zukommt. 12-*epi*-Ätio-desoxycholsäure^{f)}^{b)}^{c)}^{d)} besitzt Formel (X) und die neue 12-*epi*-17-*iso*-Ätio-desoxycholsäure Formel (VII). Desoxycholsäure ist analog wie (VIII) gebaut und hat die von *Gallagher* und *Long*⁵⁾ vorgeschlagene Formel (IV). Jetzt wird auch die schwere

¹⁾ Diese Säure besitzt Formel (VIII).

²⁾ Dieser Säure wurde früher^{d)} fälschlicherweise Formel (IX) zuerteilt; sie besitzt Formel (X).

³⁾ *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 27, 1631 (1944).*

⁴⁾ *M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 29, 1209 (1946).*

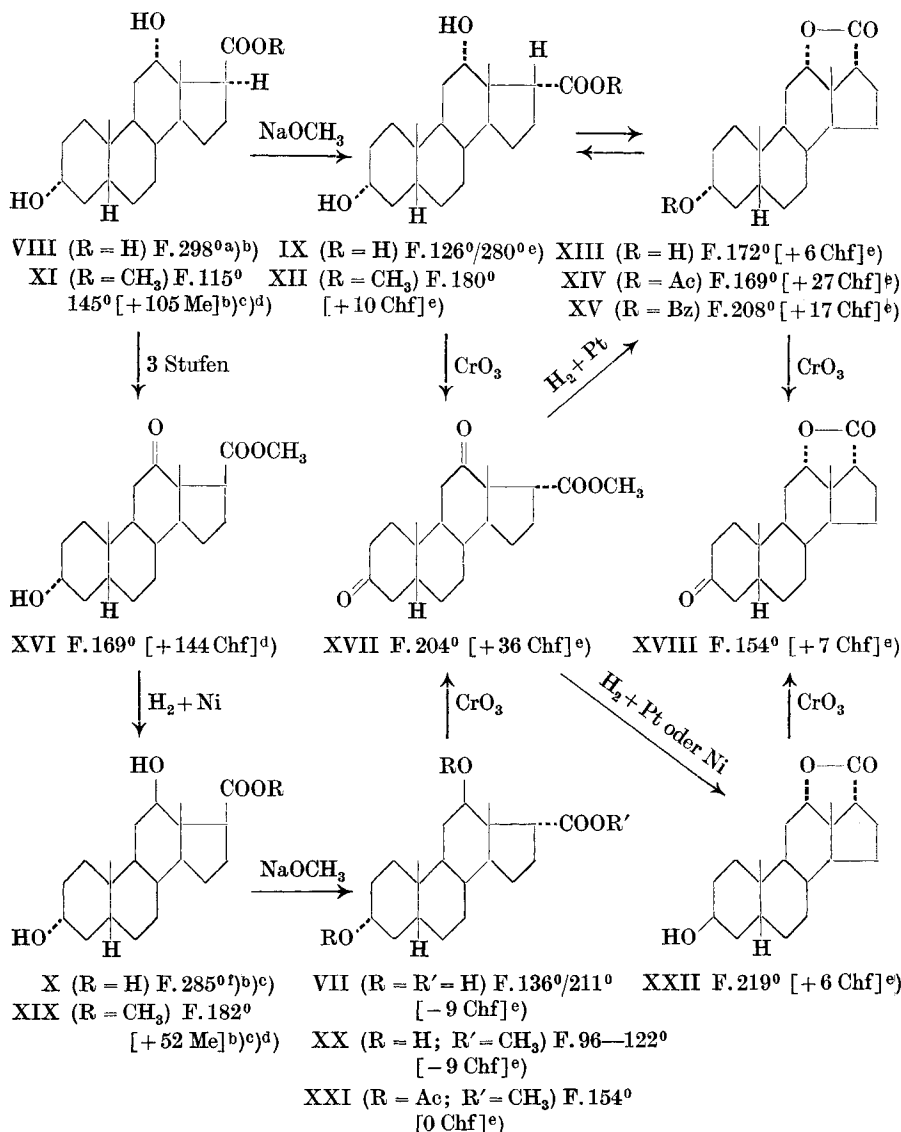
⁵⁾ *T. F. Gallagher, W. P. Long, J. Biol. Chem. 162, 495 (1946).*

Bildung und leichte Spaltbarkeit des Lactons der 12-*epi*-Bisnor-desoxycholsäure verständlich, denn diese Säure besitzt Formel (VI) und nicht, wie früher angenommen, Formel (V). Ein Lacton kann sich somit nur unter erheblicher Spannung bilden. Die Säure (V) sollte sich viel leichter lactonisieren als (VI), doch sind die Säuren (II) und (V) bisher noch nicht bekannt.

Beim erwähnten Erhitzen von Ätio-desoxycholsäure-methylester (XI) mit NaOCH_3 entsteht die 17-*iso*-Säure (IX) in ca. 15 % Ausbeute. Für die präparative Trennung des Gemisches von (VIII) und (IX) wird zweckmässig die leichte Lactonisierbarkeit von (IX) benützt. Das Lacton (XIII) wurde zur Charakterisierung noch ins Acetat (XIV), Benzoat (XV) und ins Ketolacton (XVIII) übergeführt, die alle krystallisierten. Zur Gewinnung der unbeständigen reinen Säure (IX) verseift man zweckmässig das reine Lacton (XIII), was bereits durch Kochen mit K_2CO_3 in wässrigem Methanol gelingt. Aus der von Methanol befreiten Lösung des Kaliumsalzes lässt sich die freie Säure (IX) mit HCl in der Kälte ausfällen. Mit Diazomethan liefert sie einen Methylester (XII), der beim Erhitzen oder Sublimieren unter CH_3OH -Abspaltung wieder quantitativ ins Lacton (XIII) übergeht. Das Lacton (XIII) lässt sich durch Kochen mit NaOCH_3 nicht mehr in (VIII) zurückverwandeln. Dies ist verständlich, da die räumliche Lage der CO-Gruppe fixiert ist. Auch der Methylester (XII) gibt beim Erhitzen mit NaOCH_3 nur Spuren von (VIII). Offenbar wird hier aus dem Ester (XII) unter CH_3OH -Abspaltung das Lacton (XIII) so rasch gebildet, dass nur geringfügige Isomerisierung eintreten kann. Dehydrierung des Methylesters (XII) mit CrO_3 gibt den 3,12-Diketo-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XVII), der erheblich höher schmilzt als der normale Ester¹⁾^{b)} und eine um ca. 100° niedrigere spez. Drehung besitzt.

Der zur Bereitung von (X) benötigte 3 α -Oxy-12-keto-ätio-cholansäure-methylester (XVI)^d wurde auf vereinfachtem Wege wie folgt gewonnen: Erhitzen von Ätio-desoxycholsäure-methylester (XI) mit Bernsteinsäure-anhydrid und Pyridin nach *Schwenk* u. Mitarb.¹⁾ gab den 3 α -Succinyloxy-12 α -oxy-ätio-cholansäure-methylester, dessen freie Carboxylgruppe (im Succinylrest) mit Diazomethan methyliert wurde. Dieser schlecht krystallisierende Dimethylester gab bei der Dehydrierung mit CrO_3 den gut krystallisierenden 3 α -Succinyloxy-12-keto-ätio-cholansäure-dimethylester. Verseifung und Remethylierung lieferten in guter Ausbeute (XVI), der wie früher beschrieben^{d)} durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung in (XIX) übergeführt wurde. Erhitzen von (XIX) mit NaOCH_3 in Methanol gab ein Gemisch von (X) und (VII), das durch fraktionierte Krystallisation getrennt werden musste. Die Ausbeute an (VII) war dem-

¹⁾ *E. Schwenk, B. Riegel, R. B. Moffett, E. Stahl, Am. Soc. 65, 549 (1943).*



Ac = CH₃CO—; Bz = C₆H₅CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform; Me = Methanol.

a) W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

b) H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc. **60**, 2824 (1938).

c) H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc. **61**, 1614 (1939).

d) V. Wenner, T. Reichstein, Helv. **27**, 965 (1944).

e) Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

f) M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **21**, 828 (1938).

entsprechend schlecht. Die Säure (VII) blieb nach zweistündigem Kochen in Toluol völlig unverändert. Bei längerem Erhitzen oder beim Sublimieren trat eine nicht aufgeklärte Reaktion ein (Rückwandlung in (X) ?), doch bildete sich auch unter diesen Bedingungen kein Lacton. Zur Charakterisierung wurden der Methylester (XX) und sein Diacetat (XXI) bereitet. (XX) gab bei der Dehydrierung mit CrO_3 erwartungsgemäss denselben Diketo-ester (XVII), der auch aus (XII) erhalten wurde. Die Hydrierung des Diketo-esters (XVII) mit PtO_2 in Eisessig lieferte neben wenig sauren Bestandteilen ein Lactongemisch, das zur Hauptsache aus (XIII) und 12 α -Oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-lacton-(20 $\rightarrow$ 12) (durch reduktive Eliminierung des Sauerstoffs in 3-Stellung entstanden) und aus wenig 3 β -Lacton (XXII) bestand. Bei der Hydrierung von (XVII) mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung entstand wenig einer kryst. Säure, vermutlich 3 β ,12 β -Dioxy-17-*iso*-ätio-cholansäure. Zur Hauptsache wurde hier aber das 3 β ,12 α -Dioxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-lacton-(20 $\rightarrow$ 12) (XXII) gebildet. Es liefert bei der Dehydrierung mit CrO_3 dasselbe Ketolacton (XVIII), das auch analog aus (XIII) entsteht.

Es sei nochmals hervorgehoben, dass die durch diese Untersuchung erfolgte Fixierung der räumlichen Lage der Substituenten an den Ringen C und D lediglich in bezug auf das C-Atom Nr. 13 erfolgt ist, während sonst meistens das C-Atom Nr. 10 als Bezugssystem dient. Die Konfiguration von C 13 in bezug auf C 10 ist zwar nicht über alle Zweifel erhaben, jedoch durch sorgfältige röntgenographische Daten weitgehend gesichert¹⁾. Ausserdem haben *Gallagher* und *Long*²⁾ die räumliche Lage der 12-ständigen HO-Gruppe in Desoxycholsäure vom Asymmetriezentrum C 9 aus abgeleitet. Der Bau des Asymmetriezentrums C 9 in bezug auf C 10 ist wieder durch röntgenographische Daten weitgehend bewiesen¹⁾³⁾. Unter Berücksichtigung dieses Vorbehalts, also unter der Voraussetzung, dass die an C 13 haftende Methylgruppe β -ständig angeordnet ist, hat das Ergebnis dieser Untersuchung für die Formulierung bekannter Naturstoffe die folgenden Konsequenzen: Desoxycholsäure besitzt Formel (IV), in Übereinstimmung mit *Gallagher* und *Long*⁴⁾; entsprechend gebaut sind auch Cholsäure sowie die anderen bekannten Gallensäuren. Beim Cholesterin ist die Seitenkette β -ständig angeordnet, in Übereinstimmung mit *Carlisle* und *Crowfoot*⁵⁾. Dasselbe gilt für die Herzgifte der Digitalisgruppe, für Progesteron und für Corticosteron. Die 11-ständige HO-Gruppe im Corticosteron besitzt

¹⁾ C. H. Carlisle, D. Crowfoot, Proc. Roy. Soc. [A] **184**, 64 (1945), siehe weitere Literatur daselbst.

²⁾ T. F. Gallagher, W. P. Long, J. Biol. Chem. **162**, 495 (1946).

³⁾ Vgl. L. Ruzicka, H. Brüngger, E. Eichenberger, J. Meyer, Helv. **17**, 1407 (1934).

⁴⁾ T. F. Gallagher, W. P. Long, J. Biol. Chem. **162**, 495 (1946).

⁵⁾ C. H. Carlisle, D. Crowfoot, Proc. Roy. Soc. [A] **184**, 64 (1945).

β -Stellung, in Übereinstimmung mit den Befunden von *Gallagher* und *Long*¹⁾²⁾. Es ist äusserst wahrscheinlich, wenn auch nicht eindeutig bewiesen, dass die sogenannten 17 β -Oxy-Steroide in Wirklichkeit 17 α -Oxy-Konfiguration besitzen und umgekehrt³⁾.

Nicht ganz leicht ist es, den D-Ring bei den Herzgiften der Digitalisgruppe zu formulieren. Entweder muss man annehmen, dass die HO-Gruppe an C 14 β -ständig angeordnet ist, dass also die Ringe C und D in diesen Stoffen im Gegensatz zu anderen natürlichen Steroiden *cis*-ständig verknüpft sind, oder aber die bisherige Erklärung der Bildung der *iso*-Glykoside und *iso*-Aglykone ist unrichtig, denn ohne Isomerisierung in 17-Stellung kann sich ein „*iso*-Lacton“ bei β -ständiger Seitenkette nur mit einer 14 β -Oxy-Gruppe bilden. Bei den Herzgiften besitzen aber zumindest Digoxigenin und Digitoxin in 17-Stellung „normale“ Konfiguration¹⁾⁴⁾, da sie beim Abbau die normalen Ätiosäuren liefern.

Wir danken der *Ciba AG.* Basel für die Überlassung von Ätio-desoxycholsäure.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Wenn nichts anderes vermerkt, wurden die Substanzproben für die Analyse im Hochvakuum bei 80° , für die spez. Drehung bei 60° getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfung im Vakuum, Aufnehmen in Äther (oder CHCl_3 , falls vermerkt), Waschen mit verd. HCl (bei CrO_2 -Oxydationen mit verd. H_2SO_4), Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen.

17-*iso*-Ätio-desoxycholsäure-lacton-(20 $\rightarrow$ 12) (XIII).

7,6 g Ätio-desoxycholsäure (VIII)^{a)}, Smp. $290\text{--}297^\circ$, in Methanol gelöst, bei 0° mit ätherischer Diazomethanolösung methyliert und eingedampft. Roher Methylester durch zweimaliges Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet, in 20 cm^3 abs. Benzol gelöst und mit der Lösung von 30 g Natrium in 250 cm^3 trockenem Methanol 18 Minuten unter H_2O -Ausschluss unter Rückfluss gekocht. Dann in der Siedehitze 100 cm^3 Wasser zugetropft und noch 10 Minuten weitergekocht. 200 cm^3 Wasser zugegeben, Methanol im Vakuum entfernt, Rückstand tropfenweise mit konz. HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und Suspension 2 Std. auf 100° erwärmt. Mit 500 cm^3 Chloroform energisch durchgeschüttelt, unlösliche Krystalle abgenutscht und mehrmals mit wenig Wasser und Chloroform gewaschen. Diese Krystalle stellen fast reines Ausgangsmaterial (VIII) dar. Filtrate im Scheidetrichter getrennt, wässrige Schicht nochmals mit CHCl_3 ausgeschüttelt,

¹⁾ *T. F. Gallagher, W. P. Long, J. Biol. Chem.* **162**, 495 (1946).

²⁾ Selbstverständlich ist auch die frühere Bezeichnung der zwei raumisomeren 11, 12-Oxido-Verbindungen⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ umzukehren, wie dies bereits *Gallagher* und *Long*¹⁾ für das mit Benzopersäure erhaltene Isomere der zwei 3 α -Oxy-11,12-oxido-cholansäuren vorgeschlagen haben.

³⁾ Vgl. spätere Mitteilung.

⁴⁾ *F. Hunziker, T. Reichstein, Helv.* **28**, 1472 (1945).

⁵⁾ *H. B. Alther, T. Reichstein, Helv.* **25**, 805 (1942).

⁶⁾ *J. Press, T. Reichstein, Helv.* **25**, 878 (1942).

⁷⁾ *H. Reich, T. Reichstein, Helv.* **26**, 562 (1943).

⁸⁾ *A. Lardon, T. Reichstein, Helv.* **26**, 586 (1943).

⁹⁾ *G. H. Ott, T. Reichstein, Helv.* **26**, 1799 (1943).

¹⁰⁾ *B. F. McKenzie, W. F. McGuckin, E. C. Kendall, J. Biol. Chem.* **162**, 555 (1946).

Chloroformauszüge mehrmals mit kleinen Portionen Na_2CO_3 -Lösung, dann mit wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. (Die Sodaauszüge gaben nach Ansäuern und Ausschütteln mit Essigester noch etwas „normale“ Säure (VIII). Insgesamt wurden 5,8 g (VIII) zurückerhalten). Der neutrale CHCl_3 -Abdampfrückstand (1,32 g = 17,3%) gab aus CHCl_3 -Äther 1,06 g farblose Prismen, Smp. 172—173°; $[\alpha]_D^{18} = +6,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,437$ in Chloroform).

14,35 mg Subst. zu 0,9994 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,09^0 \pm 0,02^0$

3,778 mg Subst. gaben 10,384 mg CO_2 und 3,189 mg H_2O

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (318,44) Ber. C 75,43 H 9,50%

Gef. „ 75,01 „ 9,45%

Das Lacton lässt sich im Hochvakuum bei ca. 180° leicht sublimieren.

3 α -Acetoxy-12 α -oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-lacton-(20 $\rightarrow$ 12) (XIV).

56 mg Oxy-lacton (XIII) vom Smp. 172—173° mit 0,2 cm^3 abs. Pyridin und 0,2 cm^3 Acetanhydrid 2 Std. auf 60° erwärmt. Übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 39 mg lange Nadeln vom Smp. 169—170°; $[\alpha]_D^{18} = +27,2^0 \pm 2^0$ ($c = 1,012$ in Chloroform).

10,108 mg Subst. zu 0,9994 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,28^0 \pm 0,02^0$

3,677 mg Subst. gaben 9,890 mg CO_2 und 2,978 mg H_2O

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (360,48) Ber. C 73,80 H 8,95%

Gef. „ 73,41 „ 9,06%

Die Mischprobe mit dem Oxy-lacton (XIII) schmolz bei 130—155°.

3 α -Benzoxy-12 α -oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-lacton-(20 $\rightarrow$ 12) (XV).

300 mg Oxy-lacton (XIII) vom Smp. 172—173° in 1 cm^3 abs. Pyridin mit 0,3 cm^3 Benzoylchlorid 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 320 mg farblose Säulen, Smp. 208—209°; $[\alpha]_D^{19} = +17,1^0 \pm 3^0$ ($c = 0,815$ in CHCl_3).

8,147 mg Subst. zu 0,9994 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,14^0 \pm 0,02^0$

3,656 mg Subst. gaben 10,323 mg CO_2 und 2,751 mg H_2O

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (422,54) Ber. C 76,74 H 8,11%

Gef. „ 76,99 „ 8,41%

3-Keto-12 α -oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-lacton-(20 $\rightarrow$ 12) (XVIII).

50 mg Oxy-lacton (XIII), Smp. 172—173°, mit 25 mg CrO_3 in 1,5 cm^3 Eisessig 16 Std. bei 16° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 43 mg Neutralprodukt, aus Äther-Petroläther 35 mg feine Nadeln vom Smp. 154—155°; $[\alpha]_D^{18} = +6,9 \pm 3^0$ ($c = 0,871$ in Chloroform).

8,698 mg Subst. zu 0,9994 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,06^0 \pm 0,02^0$

3,766 mg Subst. gaben 10,447 mg CO_2 und 3,040 mg H_2O

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (316,43) Ber. C 75,91 H 8,93%

Gef. „ 75,70 „ 9,03%

17-*iso*-Ätio-desoxycholsäure-methylester (XII).

a) mit KOH. 252 mg Oxy-lacton (XIII), Smp. 172—173°, mit der Lösung von 0,7 g KOH in 6 cm^3 Methanol kurz aufgeköcht, worauf sich bald das Kaliumsalz in Nadeln abschied. 30 cm^3 Wasser zugegeben, Methanol im Vakuum entfernt, bei 0° mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt, Krystalle (Säure (IX), roher Smp. 126—136°/210—280°) abgenutscht, mit Eiswasser gewaschen und sofort in ätherische Diazomethanlösung eingetragen. Die Gasentwicklung war nach 10 Min. beendet, und ein Teil des Methylesters hatte sich in Nadeln abgeschieden. Übliche Aufarbeitung und Umkrystalli-

sieren aus Äther-Petroläther gab 210 mg lange Nadeln vom Smp. 180—182° (Zers.); $[\alpha]_D^{18} = +10,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,549$ in Chloroform).

15, 707 mg Subst. (1 Std. im Hochvakuum bei 20° getrocknet) zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm;
 $\alpha_D^{18} = +0,16^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse 3 Tage über P₂O₅ bei Zimmertemperatur getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,750 mg Subst. gaben 9,960 mg CO₂ und 3,324 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₄ (350,49) Ber. C 71,96 H 9,78%

Gef. „ 72,48 „ 9,93%

Die Mischprobe mit dem Oxy-lacton (XIII) schmolz bei 128—180°. Sublimation im Hochvakuum liefert das Oxy-lacton (XIII) zurück.

b) mit K₂CO₃. 40 mg Oxy-lacton (XIII), Smp. 171—173°, mit 30 mg K₂CO₃ in 2 cm³ Methanol und 0,3 cm³ Wasser 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Methanol im Vakuum entfernt, Wasser zugegeben und ausgeäthert. (Ätherlösung gab beim Eindampfen keinen Rückstand). Wässrige Lösung bei 0° mit HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und Krystalle wie oben gewaschen und methyliert. 30 mg Ester (XII) vom Smp. 181—183° (Zers.).

Der Ester (XII) geht beim Erhitzen oder bei der Sublimation im Hochvakuum unter CH₃OH-Abspaltung quantitativ ins Oxy-lacton (XIII) über.

Versuch zur Umlagerung des Oxy-lactons (XIII).

100 mg Oxy-lacton (XIII), Smp. 172—173°, durch Abdampfen mit abs. Benzol im Vakuum getrocknet und mit der Lösung von 1,2 g Natrium in 10 cm³ Methanol 15 Min. auf 100° erhitzt. Aufarbeitung wie bei (XIII) aus (XI) gab nur 3 mg saure Anteile sowie 92 mg Neutralprodukt. Aus letzterem 85 mg kryst. Lacton (XIII) vom Smp. 171—173°.

Versuch zur Isomerisierung des Methylesters (XII).

340 mg roher 17-*iso*-Ätio-desoxycholsäure-methylester (XII) durch Abdampfen mit abs. Benzol im Vakuum getrocknet und mit der Lösung von 2 g Natrium in 30 cm³ abs. Methanol 17 Minuten auf 100° erwärmt. Aufarbeitung wie oben gab 300 mg rohes Neutralprodukt, daraus 220 mg reines Oxy-lacton (XIII) vom Smp. 172—173°. Die sodalöslichen Anteile wogen 5 mg und gaben 3 mg Krystalle vom Smp. 293—296°. Die Mischprobe mit Ätio-desoxycholsäure (VIII) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

3 α -Succinoxy-12 α -oxy-ätio-cholansäure-dimethylester.

4,5 g Ätio-desoxycholsäure-methylester (XI), Smp. 141—143°, mit 6,3 g Bernstein-säure-anhydrid und 50 cm³ abs. Pyridin 2 Std. auf 100° erhitzt¹⁾. Eindampfen im Vakuum und Aufnehmen in Äther. Der mehrmals mit verd. HCl gewaschenen Ätherlösung wurden die sauren Anteile durch mehrmaliges Ausschütteln mit verd. Na₂CO₃-Lösung bei 0° völlig gezogen. Sodauszüge sofort mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt, amorphe Säure mit Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig H₂O gewaschene Ätherlösung gab beim Eindampfen ca. 6 g rohe Säure. Diese sofort mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung 10 Minuten stehen gelassen. Durch Eindampfen 5,99 g roher Dimethylester. Aus Äther-Petroläther nach 2 Tagen Nadelchen, Smp. 96—99°. Auf Reinigung wurde verzichtet.

3 α -Succinoxy-12-keto-ätio-cholansäure-dimethylester.

5,99 g roher 3 α -Succinoxy-12 α -oxy-ätio-cholansäure-dimethylester mit 35 cm³ 5-proz. CrO₃-Eisessiglösung 1 Std. bei 19° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung. Aus CHCl₃-Petroläther 5,13 g farblose Blättchen, Smp. 151—152°.

3,708 mg Subst. gaben 9,164 mg CO₂ und 2,72 mg H₂O

C₂₆H₃₈O₇ (462,56) Ber. C 67,51 H 8,28%

Gef. „ 67,44 „ 8,21%

¹⁾ Vgl. E. Schwenk, B. Riegel, R. B. Moffett, E. Stahl, Am. Soc. **65**, 549, (1943).

3 α -Oxy-12-keto-ätio-cholansäure-methylester (XVI)^d) aus dem Succinat.

5,0 g 3 α -Succinoxy-12-keto-ätio-cholansäure-methylester, Smp. 151—152°, in 90 cm³ Methanol mit 4,5 g K₂CO₃ in 30 cm³ Wasser 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Abkühlen und Zusatz von Wasser gab Nadeln, die abgenutscht wurden. Aus Aceton 2,6 g Ester (XVI), Blättchen vom Smp. 168—170°. Vereinigte Filtrate im Vakuum von Methanol und Aceton befreit, mit HCl angesäuert und mit viel Äther ausgeschüttelt. Rohe Säure (aus Äther Nadeln, Smp. 208—211°)¹) mit Diazomethan methyliert gab noch 1,87 g reinen Ester (XVI), total 4,47 g.

3 α , 12 β -Dioxy-17-iso-ätio-cholansäure (12-*epi*-17-iso-Ätio-desoxycholsäure) (VII).

2,94 g des aus (XVI) durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung erhaltenen 12-*epi*-Ätio-desoxycholsäure-methylesters (XIX), Smp. 182—183°, wurden durch Abdampfen mit abs. Benzol getrocknet und unter H₂O-Ausschluss mit der Lösung von 15 g Natrium in 130 cm³ abs. Methanol 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach Zusatz von 25 cm³ Wasser noch 1 Std. auf 100° erwärmt. Nach Zusatz von 250 cm³ Wasser Methanol im Vakuum entfernt, Lösung ausgeäthert (10 mg Rückstand), dann HCl bis zur kongosauren Reaktion zugeben. Kryst. Säuren abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Filtrat mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, Ätherlösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Äther-Rückstand zusammen mit obigen Krystallen aus Benzol-Methanol umkrystallisiert gab 2,44 g unveränderte Säure (X), Smp. 284—287°. Mutterlaugen wiederholt aus Benzol-Methanol und aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Neben wenig (X) ca. 55 mg der gesuchten 12-*epi*-17-iso-Ätio-desoxycholsäure (VII). Prismen, die teilweise bei 136—141° und nach Wiedererstarren bei 210—211° schmelzen; $[\alpha]_D^{18} = -9,20 \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,873$ in CHCl₃).

8,72 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,08^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Bei längerem Erwärmen einer Probe auf 200° sublimierten allmählich Nadeln vom Smp. 287—295°. 5 mg reine Säure, Smp. 136—141°/210—211°, wurden im Hochvakuum bei 0,02 mm und 215° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat schmolz bei 287—295°, die Mischprobe mit 12-*epi*-Ätio-desoxycholsäure (X) vom Smp. 284—287° bei 283—286°. Das gesamte Sublimat erwies sich bei der Trennung mit Soda und Äther als Säure.

3 α , 12 β -Dioxy-17-iso-ätio-cholansäure-methylester (XX).

15,5 mg Säure (VII) in wenig Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 10 Min. stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 15 mg Ester (XX). Aus Äther-Petroläther Nadeln (Hydrat?), die unter Gasentwicklung bei 96—122° zu zäher Flüssigkeit schmolzen; $[\alpha]_D^{18} = -9,0^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,778$ in CHCl₃).

7,779 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,07^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Vakuum geschmolzen.

3,468 mg Subst. gaben 9,140 mg CO₂ und 2,985 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₄ O ₄ (350,49)	Ber. C 71,96	H 9,78%
	Gef. „ 71,92	„ 9,62%

3 α , 12 β -Diacetoxy-17-iso-ätio-cholansäure-methylester (XXI).

32 mg Dioxy-ester (XX), Smp. 96—122°, mit 0,2 cm³ abs. Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 1 Std. auf 100° erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 35 mg neutrales Rohprodukt. An 1 g Al₂O₃ chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Petroläther (1:1) eluierbaren Anteile (28 mg) gaben aus Petroläther 14 mg Nadeln, Smp. 154—156°; $[\alpha]_D^{19} = 0^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,887$ in CHCl₃).

¹) Vgl. E. Schwenk, B. Riegel, R. B. Moffett, E. Stahl, Am. Soc. 65, 549 (1943).

8,86 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = 0,00^\circ \pm 0,02^\circ$
 3,711 mg Subst. gaben 9,369 mg CO₂ und 2,985 mg H₂O
 $C_{25}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81%
 Gef. „ 68,90 „ 9,00%

Versuch zur Lactonisierung von 3 α ,12 β -Dioxy-17-*iso*-ätio-cholansäure (VII).

22 mg Säure (VII), Smp. 136—141°/210—211°, wurden mit 1,4 cm³ Toluol 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Toluol im Vakuum entfernt, Rückstand in wenig Methanol und Äther aufgenommen, Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Nur Spuren Neutralprodukt. Aus der wässrig-alkalischen Lösung nach Ansäuern und Ausäthern 19 mg unveränderte Säure (VII), nach Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther 15 mg Klötzchen vom Smp. 136—140°/210—211°.

3,12-Diketo-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XVII).

a) Aus (XII).

30 mg 17-*iso*-Ätio-desoxycholsäure-methylester (XII), Smp. 181—183° (Zers.), mit 25 mg CrO₃ in 1 cm³ Eisessig 2 Std. bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung und zweimaliges Umkrystallisieren aus Chloroform-Petroläther gab 20 mg Platten, Smp. 204—206°; $[\alpha]_D^{19} = +35,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,816$ in CHCl₃).

8,156 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,29^\circ \pm 0,02^\circ$
 3,704 mg Subst. gaben 9,975 mg CO₂ und 2,902 mg H₂O
 $C_{21}H_{30}O_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73%
 Gef. „ 72,79 „ 8,68%

b) Aus (XX).

8 mg Ester (XX), Smp. 96—122°, mit 0,1 cm³ 5-proz. CrO₃-Eisessiglösung 2 Std. bei 18° stehen gelassen. Aus Äther-Petroläther 6,6 mg Säulen vom Smp. 204—206°. Mischprobe mit dem aus (XII) erhaltenen Präparat ebenso. Die Mischprobe mit dem 3,12-Diketo-ätiocholansäure-methylester vom Smp. 172—173°^{b)} schmolz bei 158—178°.

3 β ,12 α -Dioxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-lacton-(20 $\rightarrow$ 12) (XXII) und Nebenprodukte aus (XVII).

a) Mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung.

185 mg 3,12-Diketo-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XVII), Smp. 204—206°, mit dem aus 0,5 g gepulverter Nickel-Aluminium-Legierung bereiteten *Raney*-Nickel¹⁾ und 0,2 g NaOH in 2 cm³ Methanol 18 Std. hydriert. H₂-Aufnahme 24,7 cm³ (ber. 22,6 cm³). Filtration, Zusatz von Wasser, Eindampfen und Ausschütteln mit Äther gab nur 1 mg Neutralprodukt. Alkalische Lösung mit HCl angesäuert, mit viel Äther ausgeschüttelt. Mit wenig Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung eingedampft. Rückstand in wenig CHCl₃ gelöst 20 Std. stehen gelassen. Trennung mit Soda gab 155 mg Neutrales sowie 25 mg rohe Säure, vermutlich 3 β ,12 β -Dioxy-17-*iso*-ätio-cholansäure; aus Methanol-Äther 16 mg Prismen, Smp. 220—222°. Die Mischprobe mit der bei 136°/211° schmelzenden 3 α ,12 β -Dioxy-17-*iso*-ätio-cholansäure (VII) schmolz bei 204—218°. Die 155 mg Neutralprodukt gaben aus Äther-Petroläther 67 mg reines 3 β -Oxy-lacton (XXII), Smp. 220—222°; $[\alpha]_D^{18} = +5,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,882$ in CHCl₃).

8,948 mg Subst. zu 1,0141 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,05^\circ \pm 0,02^\circ$.

Die Mischprobe des Lactons mit der gleich schmelzenden 3 β ,12 β -Dioxy-17-*iso*-säure schmolz bei 180—205°.

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

20 mg 3 β -Oxy-lacton (XXII), Smp. 220—222°, wurden mit CrO₃ oxydiert, wie bei (XVIII) beschrieben. Aus Äther-Petroläther 18 mg Nadeln, Smp. 153—155°. Mischprobe mit (XVIII) aus (XIII) ebenso.

b) Mit Platinoxyd in Eisessig.

190 mg 3,12-Diketo-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (XVII), Smp. 204—206°, in 1 cm³ reinstem Eisessig mit 100 mg PtO₂ · H₂O bei 18° bis zur völligen Sättigung hydriert. Aufnahme nach 4 Std. 46,2 cm³, berechnet 42,6 cm³. Filtration, Eindampfen und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 37 mg 3 α -Oxy-lacton (XIII), Smp. 172°—173° (Mischprobe). Mutterlauge durch halbstündiges Erhitzen mit 0,1 g KOH in 0,1 cm³ Wasser und 0,5 cm³ Methanol verseift. Nach Zusatz von Wasser im Vakuum von Methanol befreit, mit HCl angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt. Roher Ätherrückstand 6 Std. in 2 cm³ Benzol unter Rückfluss gekocht. Trennung mit Soda gab 23 mg amorphe Säure sowie 92 mg Neutrales. Letzteres an 4 g Al₂O₃ chromatographisch getrennt. Die mit abs. Benzol eluierbaren Anteile gaben aus Petroläther 34 mg Nadeln, Smp. 128—130°.

3,767 mg Subst. gaben 10,970 mg CO₂ und 3,361 mg H₂O

C ₂₀ H ₃₀ O ₂ (302,44)	Ber. C 79,42	H 10,00%
	Gef. „ 79,47	„ 9,98%

Es dürfte sich um 12 α -Oxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-lacton-(20 → 12) handeln. Die mit CHCl₃ eluierbaren Anteile gaben aus Äther noch 38 mg reines 3 α -Oxy-lacton (XIII), Smp. 172—173° (Mischprobe), total somit 75 mg. Aus der letzten Fraktion liessen sich noch ca. 2 mg 3 β -Oxy-lacton (XXII), Smp. 218—221° (Mischprobe), isolieren.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

148. Über Derivate des 4-Aminothiazols

von H. Erlenmeyer und Dieter Markees.

(28. VI. 46.)

An Verbindungen des Thiazols, die in 4-Stellung eine Aminogruppe aufweisen, ist bisher nur das 2,4-Diaminothiazol bekannt geworden. Dieses Derivat des 4-Aminothiazols wurde sowohl aus Thioharnstoff und Chloracetonitril¹⁾ gewonnen als auch durch Abbau²⁾ der 2-Aminothiazol-4-carbonsäure nach Curtius in Form des 2,4-Diacetyl-amino-thiazols erhalten. K. Ganapathi und A. Venkataraman³⁾ berichten in ihren interessanten Beiträgen zur Chemie des Thiazols auch über nichtgelungene Versuche, die unternommen wurden, um aus 2-Methylthiazol-4-carbonsäure nach Curtius zum 2-Methyl-4-acetyl-aminothiazol zu gelangen.

¹⁾ D.R.P. 729 853, C. 1943, I, 2035.

²⁾ K. Ganapathi und A. Venkataraman, Proc. Indian Acad. Sciences 22, 361 (1945).

³⁾ L. c. S. 359.