

- 26) *G. Gutzeit*, Thèse, 10, Genève 1929.
27) *F. Feigl*, Mikroch. Emich-Festschr. 127 (1930).
28) *F. Feigl*, Z. angew. Ch. 44, 739 (1931).
29) *K. Klanfer*, Mikroch. 9, 34 (1931).
30) *F. Feigl*, Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen, 3e éd. 230.
31) *Th. Grosset*, Ann. Soc. sci. Bruxelles [B], 53, 16 (1933); C. 1933, II, 94; Abstr. 1933, 2902.
32) *K. Heller*, Mikroch. 12, 333 (1933).
33) *L. Thiebaud*, Chem. Age 28, 411 (1933); C. 1933, II, 747.
34) *Barreswill*, Ann. Chim. Phys. [3] 20, 364 (1847).
35) *C. F. Schönbein*, A. 108, 160 (1858).
36) *G. Werther*, J. pr. 83, 195 (1861).
37) *Storer*, J. pr. 80, 44 (1860).
38) *Baumann*, Z. angew. Ch. 4, 136 (1891).
39) *C. Reichard*, Z. anal. Ch. 40, 577 (1901).
40) *W. J. Karlslake*, Am. Soc. 31, 250 (1909).
41) *A. Terni*, G. 43, II, 63 (1913).
42) *O. Lutz et J. Jacoby*, Latvijas Augstskolas Univ. Raksti 3, 109 (1922); C. 1923, II, 219; Abstr. 1923, 3147.
43) *A. Scheinkmann*, Z. anal. Ch. 83, 183 (1931).
44) *W. B. S. Bisshop et F. P. Dwyer*, Austr. Chem. Inst. J. et Proc. 2, 278 (1935); Abstr. 1936, 4781.
45) *M.-E. Rumpf*, Ann. Chim. [11] 8, 500 et 513 (1937).

Genève, Laboratoire de Chimie Analytique
et de Microchimie de l'Université.

219. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

32. M. tteilung ¹⁾.

17-iso-Ätio-allo-cholansäure

von J. von Euw und T. Reichstein.

(27. X. 44.)

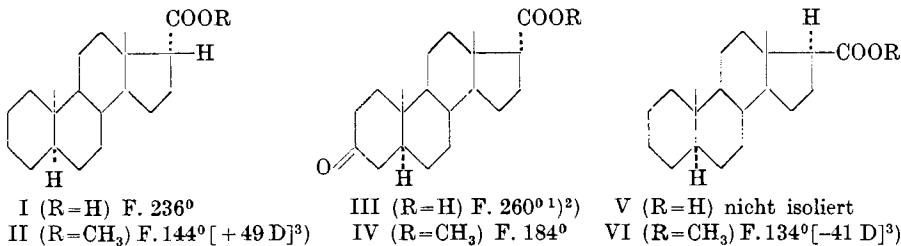
Zur Gewinnung von Ätio-allo-cholansäure (I)²⁾ wurde 3-Keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (IV)³⁾ durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat und Natriumäthylat auf 170° nach Wolff-Kishner reduziert. Ausser der erwarteten Säure (I), die bei der Methylierung den bekannten Methylester (II)²⁾³⁾⁴⁾ lieferte, erhielten wir in kleiner Menge eine isomere Säure, die ebenfalls in Form ihres Methylesters völlig gereinigt wurde. Er schmolz 10° tiefer als (II) und zeigte eine um

¹⁾ 31. Mitt., M. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 27, 1631 (1944).

²⁾ R. Tschesche, B. 68, 7 (1935).

³⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. 20, 1040 (1937).

⁴⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst, Helv. 26, 2266 (1943).



90° tiefere spez. Drehung als dieser. Da kaum etwas anderes als Raumisomerie in 17-Stellung in Frage kommt, erteilen wir der neuen Säure und ihrem Methylester die Formeln (V) und (VI). Die spez. Drehungen stehen mit dieser Annahme in gutem Einklang, denn bei den in 17-Stellung isomeren 3-Keto-äatio-cholen-(4)-säure-methylestern wurde, wie sich aus folgender Tabelle ergibt, ein gleichsinniger Unterschied von ähnlicher Grösse gefunden.

Substanz	Spez. Drehung	Differenz	Spez. Drehung	Differenz
Äatio-allo-cholan-säure-methylester (II) ⁴⁾	$[\alpha]_D^{13} = +48,7^\circ \pm 1^\circ$ Dioxan		$[\alpha]_{5461}^{13} = +58,5^\circ \pm 1^\circ$ Dioxan	
17-iso-Äatio-allo-cholan-säure-methylester (VI) ⁴⁾	$[\alpha]_D^{13} = -40,8^\circ \pm 1^\circ$ Dioxan	$89,5^\circ \pm 2^\circ$	$[\alpha]_{5461}^{13} = -48^\circ \pm 1^\circ$ Dioxan	$106,5^\circ \pm 2^\circ$
3-Keto-äatio-cholen-(4)-säure-methylester ⁴⁾	$[\alpha]_D^{15} = +144,7^\circ \pm 2^\circ$ Aceton		$[\alpha]_{5461}^{15} = +172,2^\circ \pm 2^\circ$ Aceton	
17-iso-3-Keto-äatio-cholen-(4)-säure-methylester ⁵⁾	$[\alpha]_D^{18} = +36^\circ \pm 2^\circ$ Aceton	$108,7^\circ \pm 4^\circ$	$[\alpha]_{5461}^{18} = +46^\circ \pm 3^\circ$ Aceton	$126,2^\circ \pm 5^\circ$

Die Bildung von V ist bemerkenswert, weil nicht nur die freien Ätiosäuren, sondern auch ihre Ester gegen Isomerisierung recht beständig sind⁵⁾. Der Eintritt dieses Vorganges kann entweder durch das lange Erhitzen des Natriumsalzes von (I) mit Alkali auf 170° bewirkt sein oder durch die Einwirkung des Natriumalkoholats auf den noch intakten Ester (IV) oder durch intermediäre Hydrazidbildung. Wir halten letzteres für möglich, da auch in anderen Fällen

¹⁾ R. Tschesche, B. **68**, 7 (1935).

²⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937).

³⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern geben den auf ganze Grade auf- oder abgerundeten Wert der spez. Drehung für Na-Licht an; D = Dioxan.

⁴⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ C. W. Shoppee, Helv. **23**, 925 (1940).

beobachtet wurde¹⁾), dass eine Isomerisierung von Säuren mit einem Asymmetriezentrum in α -Stellung bei der Überführung ins Hydrazid besonders leicht erfolgt. Der Verlauf der Reaktion, durch die sich die sonst schwer zugänglichen 17-*iso*-Säuren relativ leicht gewinnen lassen, soll durch spätere Versuche aufgeklärt werden.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Die Substanzproben zur Drehung und Analyse wurden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.)

2,3 g 3-Keto- α -tio-allo-cholansäure-methylester (IV) vom Smp. 184—185²⁾ wurden mit 5 cm³ Hydrazinhydrat und der Lösung von 2,5 g Natrium in 60 cm³ Alkohol 12 Stunden im Drehautoklaven auf 170³ erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, der Alkohol im Vakuum entfernt und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt, der jedoch nur Spuren Eindampfrückstand gab. Nach Zusatz von HCl wurde wieder mit viel Äther ausgeschüttelt und die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherauszüge eingedampft. Der Rückstand lieferte beim Umkristallisieren aus wenig Aceton-Äther (1:2) sowie aus Eisessig 1 g reine α -Tio-allo-cholansäure (I)³⁾⁴⁾⁵⁾ vom Smp. 236—237⁶. Der daraus mit Diazomethan bereitete Methylester (II)³⁾⁵⁾ schmolz bei 144—145⁰. Die vereinigten und getrockneten Mutterlaugen wurden mit Diazomethan methyliert und das unscharf bei 105—130⁰ schmelzende Estergemisch (II + VI) (866 mg) in reinem Petroläther gelöst und sehr sorgfältig über 35 g Al₂O₃ (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographiert. Zum Nachwaschen diente ausschliesslich Petroläther. Die ersten zwei Fraktionen lieferten nach Umkristallisieren aus wenig Chloroform-Äther, dann aus Aceton-Methanol 130 mg reinen 17-*iso*-Ester (VI) als grobe Prismen vom Smp. 134—135⁰ und $[\alpha]_D^{13} = -40,8^\circ \pm 1^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{13} = -48,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,353$ in Dioxan).

23,580 mg Subst. zu 1,002 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{13} = -0,96^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{13} = -1,13^\circ \pm 0,02^\circ$

3,568 mg Subst. gaben 10,366 mg CO₂ und 3,432 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₂ (318,48) Ber. C 79,19 H 10,76%

Gef. „ 79,29 „, 10,76%

Die folgenden Fraktionen gaben zunächst Gemische von (II) + (VI), und schliesslich folgten noch 150 mg reiner Ester (II) vom Smp. 144—145⁰. Die spez. Drehung dieses Esters betrug: $[\alpha]_D^{13} = +48,7^\circ \pm 1^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{13} = +58,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,1362$ in Dioxan).

21,405 mg Subst. zu 1,002 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{13} = +1,04^\circ \pm 0,02^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{13} = +1,25^\circ \pm 0,02^\circ$.

Der Unterschied gegenüber früheren in Chloroform gefundenen Werten⁶⁾⁷⁾ ist gering.

¹⁾ A. Stoll, A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937).

²⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937) gaben als Smp. 176—179⁰ an. Das hier verwendete Präparat wurde aus dem 3 β -Oxy- α -allo-cholansäure-methylester mit CrO₃ bereitet.

³⁾ R. Tschesche, B. **68**, 7 (1935).

⁴⁾ M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937).

⁵⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst, Helv. **26**, 2266 (1943).

⁶⁾ R. Tschesche, B. **68**, 7 (1935) fand Smp. 140—142⁰ und $[\alpha]_D^{18} = +48^\circ$ (Chf.).

⁷⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst, Helv. **26**, 2266 (1943) fanden Smp. 140—142⁰ und $[\alpha]_D = +55,4^\circ$ (Chf.).

Spez. Drehung des 3-Keto-äthio-cholen-(4)-säure-methylesters.

Das aus Äther umkristallisierte Präparat schmolz bei 131—132°.

$[\alpha]_D^{15} = +144,7^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{15} = +172,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0507$ in Aceton).

10,596 mg Subst. zu 1,002 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{D}^{15} = +1,52^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$; $\alpha_{5461}^{15} = +1,81^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

Die Mikroanalyse wurde im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

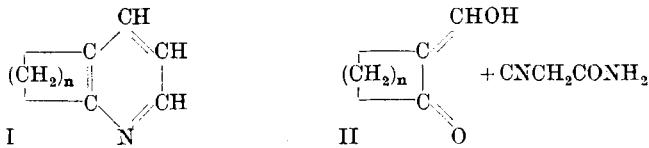
220. Über Cyclohepteno-2,3-pyridin

von V. Prelog und W. Hinden.

(27. X. 44.)

Als Modellversuch zur Herstellung von Cycloalkeno-2,3-pyridinen I mit einer grösseren Zahl von Ringgliedern ($n > 8$) stellen wir das bisher unbekannte Cyclohepteno-2,3-pyridin ($n = 5$) auf einem früher nicht benützten Wege (V–X) her.

Die beiden schon bekannten Vertreter der Cycloalkeno-2,3-pyridin-Reihe, das Pyridan und {5,6-Dihydro-pyriden, Pyhydrinden, n = 3}¹⁾ und das 5,6,7,8-Tetrahydro-chinolin (n = 4)²⁾ sind nach einem von *J. von Braun* und *G. Lemke* stammenden Verfahren hergestellt worden. Die erste Reaktionsstufe dieses Verfahrens, die Kondensation eines α -Oxymethylen-cyclanons (II) mit Cyan-acetamid konnte sowohl zu Cycloalkeno-2,3-pyridin-Derivaten (III), wie zu Cycloalkeno-3,4-pyridin-Derivaten (IV) führen³⁾. Die Konstitution der erhaltenen Verbindungen musste deshalb immer besonders bewiesen werden. Der neue Weg besitzt demgegenüber den Vorteil der Eindeutigkeit.



¹⁾ Über die Benennung vgl. T. Zincke, A. 290, 324 (1896). Die Verbindung wurde zuerst von T. Eguchi, C. 1929, I, 331, aus Schieferteer isoliert. Die Synthese führte W. C. Thompson, Am. Soc. 53, 3160 (1931) aus.

²⁾ Das von *J. von Braun* und *G. Lemke*, A. **478**, 182 (1930), auf synthetischem Wege hergestellte 5,6,7,8-Tetrahydro-chinolin kann nach den Angaben von *M. Ehrenstein* und *W. Bunge*, B. **67**, 1715 (1934), auch durch partielle Dehydrierung von Dekahydro-chinolinen erhalten werden. Substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-chinoline lassen sich durch Reduktion von Chinolin-Derivaten herstellen, vgl. *J. von Braun* und Mitarb., B. **55**, 3779 (1922); **56**, 1338, 1347 (1923); *J. Tröger* und Mitarb., J. pr. [2] **112**, 221, 243 (1926). Über weitere Herstellungsverfahren vgl. *S. Yamaguchi*, C. **1926**, II, 2722; *U. Basu*, A. **512**, 131 (1934); **530**, 131 (1937); *J. Kenner*, *W. H. Ritchie* und *A. L. Wain*, Soc. **1937**, 1526; *A. E. Tchitchibabine*, Bl. [5] **6**, 522 (1939); C. r. **212**, 914 (1941); *S. Fujise* und *K. Tiba*, C. **1940**, I, 1832.

³⁾ Vgl. dazu *H. K. Sen und U. Bose*, C. 1927, II. 435.