

Das Atomverhältnis N:P ergibt sich zu 1,08. Der Ätherextrakt enthält also ausser den Phosphatiden (N:P = 1,0) keine ins Gewicht fallenden Anteile anderer stickstoffhaltiger Verbindungen.

## 6. Zusammenstellung der Ergebnisse.

Die in den Abschnitten 1—4 beschriebenen Versuche wurden an 4 weiteren Hefepräparaten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt.

Hefe Präp. Nr.	Ätherlöslicher Anteil in % der Trockensubstanz			
	ohne Vorbehandlung	nach Vorbehandlung mit 10-proz. HCl	nach der Methode von <i>Koch-Koch</i>	nach Vorbehandlung mit Methanol: <i>Gesamtlipotide</i>
1	3,76*)	6,12	7,41	7,84; 7,80
2	2,89**)	6,09	7,45	7,81; 7,80; 7,84
3	2,63**)	5,98	7,35	7,75; 7,77
4	2,21**)	5,90	7,50; 7,36	7,59; 7,65
5	2,90**)	6,23	7,63	7,97; 8,01; 7,93

\*) Extraktionsdauer 28 Tage.

\*\*) Extraktionsdauer 3 Tage.

Versuchslaboratorium der Cellulosefabrik Attisholz A.-G.,  
vorm. Dr. B. Sieber.

## 110. Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.

30. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Vereinfachte Methode zur Bereitung von 3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Dioxy-ätiocolansäure

von V. Wenner und T. Reichstein.

(10. V. 44.)

3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Dioxy-ätiocolansäure-methylester (IX) ist zuerst durch Abbau von Digoxigenin erhalten<sup>2)</sup>, konstitutionell aber erst später<sup>3)</sup> als solcher erkannt worden. Durch Hydrierung von 3,12-Diketo-ätiocolansäure-methylester liess er sich als Nebenprodukt in sehr bescheidener Ausbeute auch künstlich gewinnen<sup>4)</sup>. Wir beschreiben im folgenden eine ergiebige Methode, die auf der Beobachtung<sup>5)</sup> fusst, dass 12-Ketosteroide bei der Hydrierung mit *Raney-Nickel* in alkalischer Lösung vorzugsweise 12 $\alpha$ -Oxy-Derivate liefern.

<sup>1)</sup> 29. Mitteilung, A. Lardon, T. Reichstein, *Helv.* **27**, 713 (1944).

<sup>2)</sup> M. Steiger, T. Reichstein, *Helv.* **21**, 828 (1938).

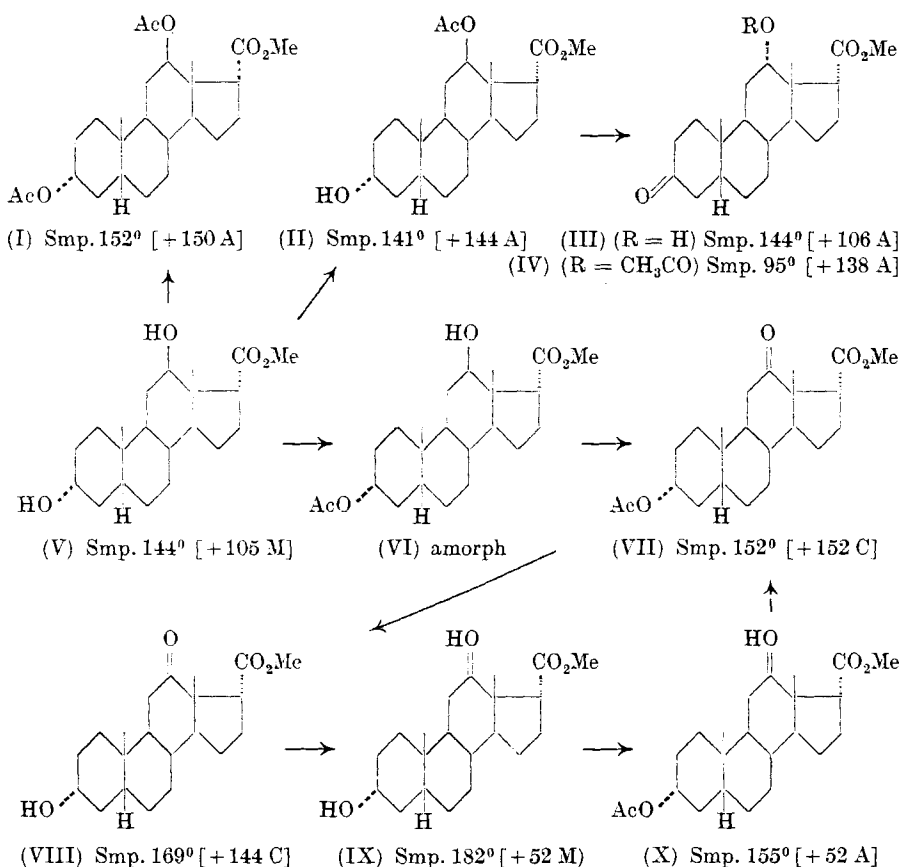
<sup>3)</sup> H. L. Mason, W. M. Hoehn, *Am. Soc.* **60**, 2824 (1938).

<sup>4)</sup> H. L. Mason, W. M. Hoehn, *Am. Soc.* **61**, 1614 (1939).

<sup>5)</sup> B. Koechlin, T. Reichstein, *Helv.* **25**, 918 (1942).

<sup>6)</sup> M. Sorkin, T. Reichstein, *Helv.* **26**, 2097 (1943).

Partielle Acetylierung von  $3\alpha,12\beta$ -Dioxy-ätiolcholsäure-methylester (V)<sup>1)</sup> gab ein Gemisch, das ausser unverändertem Ausgangsmaterial (V), sowie dem Diacetat (I)<sup>2)</sup> zur Hauptsache das 3-Monoacetat (VI) neben wenig 12-Monoacetat (II)<sup>2)</sup> enthielt. Durch Chromatographie liess sich eine weitgehende Trennung erreichen, doch krystallisierte das neue Monoacetat (VI) bisher nicht. Dehydrierung mit Chromsäure lieferte den  $3\alpha$ -Acetoxy-12-keto-ätiolcholsäure-methylester (VII), der vom bekannten isomeren Ester (IV)<sup>2)</sup> verschieden ist, wodurch die Konstitution gesichert ist. Durch alkalische Verseifung entstand der 3-Oxy-ester (VIII), der sich ebenfalls vom bekannten Isomeren (III)<sup>2)</sup> deutlich unterscheidet.



Die Zahlen in den eckigen Klammern bedeuten den auf ganze Grade auf- oder abgerundeten Wert der spez. Drehung für Natriumlicht in den durch Buchstaben gekennzeichneten Lösungsmitteln: A = Aceton; M = Methanol; C = Chloroform.

<sup>1)</sup> H. L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc. **60**, 2824 (1938).

<sup>2)</sup> A. Lardon, T. Reichstein, Helv. **26**, 607 (1943).

Hydrierung von (VII) oder (VIII) mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung gab in guter Ausbeute den 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dioxy-ätiocolansäure-methylester (IX), der sich nach Mischprobe mit dem aus Digoxigenin erhaltenen Material als identisch erwies. Die spez. Drehung war höher als früher gefunden, doch halten wir den neuen Wert für richtig. Das Diacetat von (IX) krystallisierte bisher nicht, dagegen liess sich das 3-Monoacetat (X) in Krystallen erhalten. Seine Konstitution ergibt sich daraus, dass bei der Dehydrierung mit Chromsäure wieder (VII) entsteht. Die Dehydrierung von (IX) zum bekannten 3,12-Diketo-ätiocolansäure-methylester ist schon früher beschrieben worden<sup>1)</sup>.

Wir danken der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel für eine wertvolle Probe Ausgangsmaterial.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . Wenn nichts anderes vermerkt, wurden die zur Analyse und Bestimmung der spez. Drehung dienenden Substanzproben 2 Stunden im Hochvakuum bei 90–100° getrocknet.

#### 3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\beta$ -oxy-ätiocolansäure-methylester (VI).

2,2 g 3 $\alpha$ ,12 $\beta$ -Dioxy-ätiocolansäure-methylester (V) (wasserfreie Form vom Smp. 144–145°<sup>2)</sup>) wurden in 2 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst. In die unter Rückfluss siedende Lösung wurde innert zwei Stunden eine Mischung von 1 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 0,7 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid eingetropf und anschliessend noch eine Stunde gekocht. Die Aufarbeitung gab 2,3 g Rohprodukt, das nach der Durchlaufmethode über 60 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographisch getrennt wurde. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile (0,5 g) lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 0,35 g reines Diacetat (I) vom Smp. 152–153°. Die mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate (0,8 g) krystallisierten bisher nicht, stellten aber, wie sich aus dem weiteren Reaktionsverlauf ergibt, fast reines 3-Monoacetat (VI) dar. Mit reinem Äther wurden hierauf noch 0,3 g amorphes Material abgelöst, das sich als Gemisch der zwei Monoacetate (II) und (VI) erwies. Die erst mit Chloroform, sowie mit Chloroform-Methanol erhaltenen Fraktionen (0,5 g) bestanden aus Dioxy-ester (V).

Zur Charakterisierung der mit Äther erhaltenen Mischfraktionen wurden sie mit CrO<sub>3</sub> dehydriert und anschliessend alkalisch verseift und methyliert. Die so entstandenen zwei Oxy-keto-ester (III) und (VIII) liessen sich durch Chromatographie über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gut trennen, wobei (III) mit Benzol-Äther, das Isomere (VIII) erst mit Äther-Chloroform abgelöst wurde.

#### 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto-ätiocolansäure-methylester (VII).

1,4 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\beta$ -oxy-ätiocolansäure-methylester (VI) (amorph) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit der Lösung von 0,5 g CrO<sub>3</sub> in wenig Wasser und 25 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 4 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 1,4 g neutrales Rohprodukt. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther lieferte 1 g farbloser rechteckiger Plättchen vom Smp. 152–154°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{14} = +151,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,269$  in Chloroform).

<sup>1)</sup> M. Steiger, T. Reichstein, *Helv.* **21**, 828 (1938).

<sup>2)</sup> Diese wird am besten durch Umkrystallisieren aus absolutem Benzol-Petroläther (Impfen mit einer bei 120° wieder erstarrten Schmelze) als rechteckige farblose Platten erhalten. Die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{12} = +104,6^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,236$  in Methanol) stand im Einklang mit dem früher (*Helv.* **25**, 918 (1943)) gefundenen Wert.

15,508 mg Subst. zu 1,2237 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = +1,92^\circ \pm 0,02^\circ$ .

3,732 mg Subst. gaben 9,660 mg CO<sub>2</sub> und 2,921 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub> (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,77%
	Gef. „ 70,64	„ 8,76%

### 3 $\alpha$ -Oxy-12-keto- $\alpha$ -tiocholansäure-methylester (VIII).

0,2 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto- $\alpha$ -tiocholansäure-methylester (VII) vom Smp. 152—154° wurden mit der Lösung von 0,1 g KOH in 10 cm<sup>3</sup> Methanol 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser und Entfernung des Methanols im Vakuum wurde das in Äther schwer lösliche Produkt mit Chloroform ausgeschüttelt. Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther gab längliche, farblose Blättchen vom Smp. 169—170°. Eine im Hochvakuum bei 110° getrocknete Probe zeigte eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{13} = +144,0^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,028$  in Chloroform).

20,573 mg zu 1,0141 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{13} = +2,92^\circ \pm 0,02^\circ$

### 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dioxy- $\alpha$ -tiocholansäure-methylester (IX) aus (VII).

0,5 g 3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto- $\alpha$ -tiocholansäure-methylester (VII) vom Smp. 152—154° wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 3 cm<sup>3</sup> 2-proz. methanolischer Natronlauge und dem frisch aus 1 g gepulverter Nickel-Aluminiumlegierung<sup>1)</sup> bereiteten und zuletzt mit Methanol gewaschenen Raney-Nickel<sup>2)</sup> versetzt und 5 Stunden in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, worauf die Hydrierung stillstand. Die übliche Aufarbeitung lieferte 0,45 g Rohprodukt vom Smp. 170—180°, der auch nach mehrfachem Umkrystallisieren nicht ganz scharf wurde. Daher wurde die ganze Menge über 10 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographisch getrennt. Die mit absolutem Äther eluierbaren Anteile lieferten beim Umkrystallisieren aus Äther 0,3 g dicke, kurze Nadeln vom Smp. 182—183°. Mit Äther-Chloroform liess sich noch wenig unscharf schmelzendes Material eluieren. Das reine, im Hochvakuum bei 100° getrocknete Produkt zeigte eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{14} = +51,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9635$  in Methanol).

24,100 mg Subst. zu 2,5012 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = +0,50^\circ \pm 0,02^\circ$

Der früher mitgeteilte<sup>3)4)</sup> um 10° tiefere Wert dürfte an einem unzureichend getrockneten Präparat bestimmt worden sein. Die Mischprobe mit dem aus Digoxigenin gewonnenen Material<sup>3)</sup> gab keine Schmelzpunkterniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,695 mg Subst. gaben 9,748 mg CO<sub>2</sub> und 3,213 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> (350,48)	Ber. C 71,96	H 9,78%
	Gef. „ 72,00	„ 9,73%

### 3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\alpha$ -oxy- $\alpha$ -tiocholansäure-methylester (X).

60 mg 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dioxy- $\alpha$ -tiocholansäure-methylester (IX) vom Smp. 182—183° wurden mit 1 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 0,1 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Eindampfen im Vakuum und Umkrystallisieren aus Äther lieferte farblose flache Nadeln vom Smp. 155—156°. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{15} = +52,3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9201$  in Aceton).

9,351 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +0,48^\circ \pm 0,02^\circ$

3,948 mg Subst. gaben 10,175 mg CO<sub>2</sub> und 3,285 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> (392,52)	Ber. C 70,37	H 9,24%
	Gef. „ 70,33	„ 9,31%

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

<sup>2)</sup> Am. Pat. 1628190; vgl. L. W. Covert, H. Adkins, Am. Soc. **54**, 4116 (1932).

<sup>3)</sup> M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **21**, 828 (1938).

<sup>4)</sup> H.-L. Mason, W. M. Hoehn, Am. Soc. **61**, 1614 (1939), fanden  $[\alpha]_{5461}^{25} = +49,4^\circ$ .

Die Mischprobe mit dem bei 152° schmelzenden (VII) gab eine Schmelzpunkts-  
erniedrigung von ca. 14°, diejenige mit (I) eine solche von ca. 30°.

3 $\alpha$ -Acetoxy-12-keto- $\alpha$ -tiocholansäure-methylester (VII) aus (X).

22 mg 3 $\alpha$ -Acetoxy-12 $\alpha$ -oxy- $\alpha$ -tiocholansäure-methylester (X) vom Smp. 155—156°  
wurden mit 10 mg CrO<sub>3</sub> in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig 4 Stunden bei 16° stehen gelassen. Die Auf-  
arbeitung lieferte farblose flache Nadeln (aus Äther-Petroläther) vom Smp. 152—154°,  
die sich nach Mischprobe als identisch mit (VII) erwiesen.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 111. Strukturehemische Untersuchungen XII. Über Thiazolderivate aus dem Dithio-amid der Benzol-1,4-dicarbonsäure

von H. Erlenmeyer, W. Büchler und H. Lehr.

(11. V. 44.)

Im Anschluss an die Kondensationsversuche aliphatischer Di-  
thio-amide mit halogenierten Ketonen wird in vorliegender Arbeit  
versucht, diese Reaktion auf aromatische Dithio-amide zu übertragen.  
Als einfachsten Vertreter aromatischer Dithio-amide wählten wir das  
von G. Luckenbach<sup>1)</sup> bereits beschriebene Dithio-amid der Benzol-  
1,4-dicarbonsäure.

Als Ausgangsmaterial diente 1,4-Dicyan-benzol, das wir in guter Ausbeute aus  
p-Dibrombenzol und Kupfer(I)-cyanid erhielten<sup>2)</sup>. Um grössere Mengen des Dithio-amids  
zu erhalten, wandten wir folgende Methode an: Eine Lösung von 1 g 1,4-Dicyan-benzol  
in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol wird mit 50 cm<sup>3</sup> Alkohol, der mit Ammoniak gesättigt wurde, versetzt.  
In diese Lösung wird bei Zimmertemperatur während einer Stunde Schwefelwasserstoff  
eingeleitet. Die Lösung bleibt im verschlossenen Gefäss über Nacht stehen. Das aus-  
geschiedene Dithio-amid wird abfiltriert und aus Nitrobenzol umkrystallisiert. Gelbe  
Krystalle, Smp. 263°. Ausbeute 93,5% der Theorie.

1,512 mg Subst. gaben 0,190 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 743 mm)

C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Ber. N 14,29 Gef. N 14,46%

Kondensation mit Chloraceton.

0,5 g Dithio-terephthalsäure-diamid werden mit 20 cm<sup>3</sup> Chloraceton am Rückfluss  
während 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei alles in Lösung geht. Nach dem Abdestil-  
lieren des überschüssigen Chloracetons bleibt ein festes Reaktionsprodukt zurück. Aus  
Methanol umkrystallisiert, bildet es farblose Nadeln vom Smp. 166°.

<sup>1)</sup> B. 17, 1430 (1884). Dieses Dithio-amid wurde vom Autor benützt, um Isophthalo-  
nitril von geringen Mengen des isomeren Terephthalonitrils zu trennen.

<sup>2)</sup> J. G. Farbenindustrie A.G., Frankfurt, E. P. 488 642, siehe C. 1939, I, 1062.