

phore der Formeln Ia und Ib fehlen aber noch geeignete Modellsubstanzen. Eine sichere Entscheidung zwischen den beiden Formeln ist z. Zt. nicht möglich.

Es ist bemerkenswert, dass eine Verbindung, die, wie die Indolinbase VII, einen durch zwei Äthersauerstoffatome überbrückten, doppelbindungsfreien zentralen Achterring enthält, aus C-Curarin (I) oder Norcurarin (II) bisher nicht zugänglich ist.

Die Indolinbase VII haben wir inzwischen in ein sauerstofffreies Indolin umwandeln können. Versuche, letzteres mit Dihydrotoxiferin (IX) zu korrelieren, sind im Gange. – Auf die Struktur der Ultracurine²⁰⁾¹²⁾ werden wir später zurückkommen.

Die dem C-Curarin analogen hydroxylhaltigen C-Alkaloide-G¹⁾ und E²¹⁾, die sich von C-Alkaloid-H und C-Toxiferin ableiten, sind in entsprechender Weise zu formulieren, d. h. sie besitzen die Formeln Ia oder Ib mit einer bzw. zwei OH-Gruppen in den Stellungen 18 und 18'.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die gewährte Unterstützung.

ZUSAMMENFASSUNG

Methylierung des einheitlichen, kristallisierten Norcurarin-N_(b)-monomethochlorids mit Methyljodid-[¹⁴C] liefert ein C-Curarin, in welchem nur eine der an beiden N_(b)-Atomen stehenden Methylgruppen durch ¹⁴C markiert ist. Bei der Hydrolyse dieser Verbindung wird C-Fluorocurarin mit der halben molaren Aktivität des eingesetzten C-Curarins-[¹⁴C] gebildet. Auf Grund dieses Befundes und anderer Ergebnisse werden für C-Curarin die Formeln Ia und Ib in Betracht gezogen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

²⁰⁾ H. FRITZ & H. MEYER, Liebigs Ann. Chem. 617, 162 (1958).

²¹⁾ K. BERNAUER, F. BERLAGE, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 41, 1202 (1958).

20. Ozonolyse von Diacetylgitoxigenin Untersuchung des Verlaufs der alkalischen Hydrolyse bei einigen 14β-Hydroxyätiansäuren und ihren Methylestern

I. Mitteilung¹⁾

von Max Zingg und Kuno Meyer

(9. XI. 59)

Bei der Verseifung acetylierter Abbauester aus gewissen Bufogeninen²⁾ mit 2,5-proz. KOH-Lösung (in Methanol-Wasser) war beobachtet worden, dass außer der beabsichtigten Hydrolyse der Estergruppen unerwarteterweise auch in einem ganz erheblichen Ausmass Isomerisierung eingetreten war³⁾. Da allen diesen Abbauestern

¹⁾ Auszug aus dem 3. Teil der Dissertation MAX ZINGG, Basel 1957.

²⁾ K. MEYER, Helv. 35, 2444 (1952) (Resibufogenin); ST. PATAKI & K. MEYER, Helv. 38, 1631 (1955) (Marinobufagin); J. P. RUCKSTUHL & K. MEYER, Helv. 41, 2121 (1958) (Cinobufagin).

³⁾ Die Acetoxsäuren verhalten sich demgegenüber völlig normal, d. h. sie erleiden unter denselben Bedingungen der Alkalieinwirkung keine Umlagerung.

das Steroidskelett zugrunde liegt⁴⁾), kann in Analogie zu der grossen Zahl der in ihrer Konstitution aufgeklärten Ätiansäureester, die man beim Abbau von anderen herzwirksamen Steroiden des Digitalis- und Scilla-Bufo-Typs gewonnen hatte, angenommen werden, dass die durch Alkali leicht isomerisierbaren Abbauester ebenfalls 14β -Ätiansäure-Derivate darstellen. $14\beta, 17\beta$ -Ätiansäureester sind nun gegenüber den «normalen» $14\alpha, 17\beta$ -Esteren weniger stabil und lassen sich zu den entsprechenden $14\beta, 17\alpha$ -Verbindungen umlagern. Dies gelingt allerdings erst unter recht drastischen Bedingungen, wie z. B. durch Na-Methylat⁸⁾, so dass bei den eingangs erwähnten Ätiansäureestern, die schon unter dem Einfluss einer 2,5-proz. KOH-Lösung eine Umlagerung erleiden, ausser der *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D – die als wichtigste Voraussetzung zu betrachten ist – noch weitere Faktoren vorhanden sein müssen, die diese relativ leicht verlaufende Isomerisierung so stark begünstigen. Gewisse Anzeichen deuteten darauf hin, dass diese Umlagerung durch die Anwesenheit einer (oder mehrerer) einwertiger Sauerstoff-Funktionen⁹⁾ am Ring D dieser Steroidsäureester bedingt sein könnte¹⁰⁾.

Um die Einwirkung von Alkali in Abhängigkeit einer Sauerstoff-Funktion am Ring D studieren zu können, benötigten wir eine Reihe von 14β -Hydroxyätiansäureestern, die ausser an C-3 noch an andern Stellen des Steroidskelettes HO-Gruppen tragen. Solche Ester sind relativ leicht durch Abbau von Cardenoliden bzw. Bufadienoliden zu gewinnen.

Ganz besondere Bedeutung musste im Rahmen der beabsichtigten und hier mitgeteilten Versuche von vornehmerein dem bekannten $3\beta, 16\beta$ -Diacetoxyl-14-hydroxy- $5\beta, 14\beta$ -ätiansäure-methylester (IX) zukommen, da dieser ja am Ring D eine Sauerstoff-Funktion aufweist, die, wie wir vermuteten, für die leichte Isomerisierbarkeit

⁴⁾ Im Zeitpunkt, da die vorliegenden Untersuchungen unternommen wurden, die dazu beitragen sollten, diese Isomerisierung abzuklären, konnte allerdings nur für die Abbauester aus Marinobufagin und Cinobufagin mit grösster Sicherheit Steroidnatur angenommen werden, denn aus diesen beiden Bufogeninen war bei der Selendehydrierung γ -Methylcyclopentenophenanthren erhalten worden (H. JENSEN, J. Amer. chem. Soc. 59, 767 (1937), bzw. R. TSCHESCHE & H. A. OFFE, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 1998 (1935), und H. JENSEN, J. Amer. chem. Soc. 57, 2733 (1935)). Inzwischen ist für diese Bufogenine²⁾ bzw. ihre Abbausäuren die Zugehörigkeit zur Steroid-Reihe exakt bewiesen worden⁵⁾⁶⁾⁷⁾.

⁵⁾ H. LINDE & K. MEYER, Helv. 42, 807 (1959).

⁶⁾ H. SCHRÖTER, R. REES & K. MEYER, Helv. 42, 1385 (1959).

⁷⁾ P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, Experientia 15, 297 (1959).

⁸⁾ A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. 41, 904 (1958).

⁹⁾ Inzwischen ist am Beispiel des Abbausters aus Acetylresibufogenin gezeigt worden⁵⁾, dass diesem die Konstitution des 3β -Acetoxy- $14, 15\beta$ -oxido- $5\beta, 14\beta$ -ätiansäure-methylesters zukommt. Dieser Ester wird bei der alkalischen Verseifung – wie schon vor längerer Zeit mitgeteilt²⁾ – leicht umgelagert, nicht dagegen die freie Acetoxysäure. Es wurde auch gefunden, dass diese Isomerisierung das Asymmetriezentrum an C-17 betrifft, d. h. durch Alkali war in einem erheblichen Ausmass die entsprechende 17α -Ätiansäure gebildet worden. Damit liess sich an diesem Beispiel wenigstens exakt beweisen, dass die $14\beta, 15\beta$ -Oxidogruppe eine der Faktoren sein kann, die verantwortlich zu machen ist für die auffallend leicht erfolgende Umlagerung solcher $14\beta, 17\beta$ -Ätiansäureester. Da die Ursache dieser Instabilität nur in der Stereochemie dieser $14\beta, 17\beta$ -Sterioide liegen kann, dürften auch andere am Ring D β -ständige, d. h. zu den an C-14 und C-17 befindlichen Substituenten *cis*-orientierte Atome bzw. Atomgruppen, wie z. B. Methylgruppen, denselben isomerisierenden Effekt haben.

¹⁰⁾ Dass $14\beta, 17\beta$ -Ätiansäureester mit einer 16-ständigen Ketogruppe z. B. sehr leicht zu den 17α -Verbindungen umgelagert werden, liegt auf der Hand und wäre nicht verwunderlich.

solcher Ester verantwortlich zu machen ist. Der Ester IX ist zum ersten Male¹¹⁾ beim Abbau von Di-O-acetylgitoxigenin (I) nach der Methode von STEIGER & REICHSTEIN mit KMnO₄ in Aceton¹²⁾ und später¹³⁾ auch nach demselben Abbauverfahren aus Acetylbufotalin gewonnen worden. Da die Ausbeuten an IX beim Abbau von Di-O-acetylgitoxigenin mit KMnO₄ in Aceton recht schlecht waren, haben wir das von MEYER & REICHSTEIN für den Abbau acetylierter Carden-(20:22)-olide eingeführte Verfahren der Ozonolyse benutzt, das eine schonende Methode darstellt und die gesuchten Ätiansäuren in weit besserer Ausbeute liefert¹⁴⁾. Überraschenderweise verlief die Ozonolyse am Beispiel des Di-O-acetylgitoxigenins (I) nun nicht so glatt und übersichtlich wie in den früher beschriebenen Fällen¹⁴⁾. Es zeigte sich zunächst, dass offenbar die Menge des Ozons recht vorsichtig dosiert werden muss, da ein grösserer Überschuss den Reaktionsverlauf unübersichtlich werden lässt. Bei vorsichtigem Arbeiten gelingt es, nach reduktiver Spaltung des rohen Ozonids in guter Ausbeute den Glykolsäureester II zu gewinnen. Früher¹⁴⁾ war angenommen worden, dass bei der reduktiven Spaltung der Ozonide von Carden-(20:22)-oliden mit Zn-Staub in Eisessig die 21-Glyoxylsäureester von 20-Keto-21-ol-Verbindungen entstehen. Da Glyoxylsäure aber durch Zink schon in wässriger Lösung zu Glykolsäure reduziert wird, ist es wenig wahrscheinlich, dass unter den angewandten Bedingungen die bisher¹⁴⁾ angegebene Formulierung für die aus den Ozoniden erhaltenen Reduktionsprodukte zu Recht besteht. Wir weisen dem Ester II deshalb hier die Struktur eines Glykolsäureesters zu und nehmen an, dass alle früher¹⁴⁾ in analoger Weise bereiteten Ester ebenso zu formulieren sind. Dabei stützen wir uns auf folgende Feststellungen: das UV.-Spektrum von II ist dasjenige eines normalen Ketons ($\lambda_{\text{max}} = 282 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 1,65$) (siehe Kurve II der Fig.) und mit der Annahme eines Glyoxylsäureesters nicht verträglich¹⁵⁾. Außerdem wird durch Acetanhydrid in Pyridin eine zum Unterschied von II sogar in Äther sehr leicht lösliche Acetylverbindung gebildet, der wir Formel III zuweisen. II wie III

¹¹⁾ K. MEYER, Helv. 29, 718 (1946).

¹²⁾ M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. 27, 828 (1938).

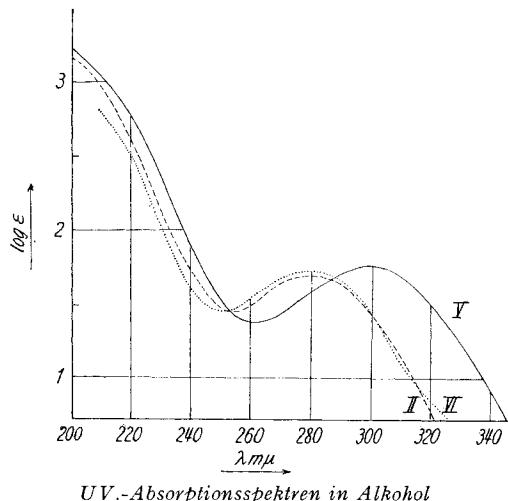
¹³⁾ K. MEYER, Helv. 32, 1993 (1949).

¹⁴⁾ Die Ozonolyse ist von REICHSTEIN und seiner Schule für den Abbau einer ganzen Reihe solcher Cardenolide mit Erfolg durchgeführt worden: P. SPEISER & T. REICHSTEIN, Helv. 30, 2143 (1947); A. BUZAS & T. REICHSTEIN, Helv. 31, 84 (1948); H. HELFENBERGER & T. REICHSTEIN, Helv. 31, 2097 (1948); R. F. RAFFAUF & T. REICHSTEIN, Helv. 31, 2111 (1948); S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, Helv. 32, 939 (1949); A. LARDON, Helv. 32, 1517 (1949); CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 34, 1224 (1951); A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Helv. 35, 1073 (1952); H. HELFENBERGER & T. REICHSTEIN, Helv. 35, 1503 (1952); ST. PATAKI, K. MEYER & T. REICHSTEIN, Helv. 36, 1295 (1953); W. SCHLEGEL, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 38, 1013 (1955); H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 38, 1721 (1955); H. KÜNDIG-HEGEDÜS & O. SCHINDLER, Helv. 39, 904 (1956); M. FRÈREJACQUE, H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, Helv. 39, 1900 (1956); O. SCHINDLER, Helv. 39, 2021 (1956); CH. TAMM, G. VOLPP & G. BAUMGARTNER, Helv. 40, 1469 (1957); O. RENKONEN, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Croatica chemica Acta 29, 239 (1957); A. LARDON & J. v. EUW, Helv. 41, 50 (1958).

¹⁵⁾ Das Absorptionsmaximum müsste beim Vorliegen eines Glyoxylsäureesters langwelliger sein und demjenigen eines α -Ketocarbonsäureesters entsprechen. So zeigt z. B. der 3β -Acetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta,17\alpha$ -pregnan-20-keto-21-säure-methylester¹⁶⁾, wie wir fanden, im UV. ein Maximum bei $325 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,43$ (in Alkohol).

¹⁶⁾ F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, Helv. 28, 1472 (1945); vgl. auch K. MEYER, Helv. 30, 1976 (1947).

reduzieren erwartungsgemäss Silberdiamminlösung rasch und stark. II ist nicht das einzige Produkt, das bei der Ozonolyse von I gebildet wird. Auch bei vorsichtiger Dosierung des Ozons lassen sich nämlich neben II – allerdings in weit kleineren Mengen – Kristalle einer als «Nebenprodukt A» (= IV) bezeichneten Verbindung gewinnen, deren CH-Werte sehr gut auf die Formel $C_{25}H_{38}O_7$ passten. Wird Ozon im Überschuss auf I einwirken gelassen, so wird nach der reduktiven Spaltung neben grossen Mengen amorpher Anteile nur wenig II, dafür aber wesentlich mehr IV erhalten. Das UV.-Spektrum von IV ist praktisch identisch mit demjenigen von II. IV wurde bisher noch nicht näher untersucht.



UV.-Absorptionsspektren in Alkohol

II = $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy-21-glykolyloxy- $5\beta,14\beta$ -pregnanon-(20) (II). Maximum bei $282 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,69$, ber. auf $C_{27}H_{40}O_9$.

V = «Acetat A» (V). Maximum bei $300 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,76$, ber. auf $C_{27}H_{40}O_8$.

VI = «Acetat B» (VI). Maximum bei $282 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,72$, ber. auf $C_{27}H_{40}O_8$.

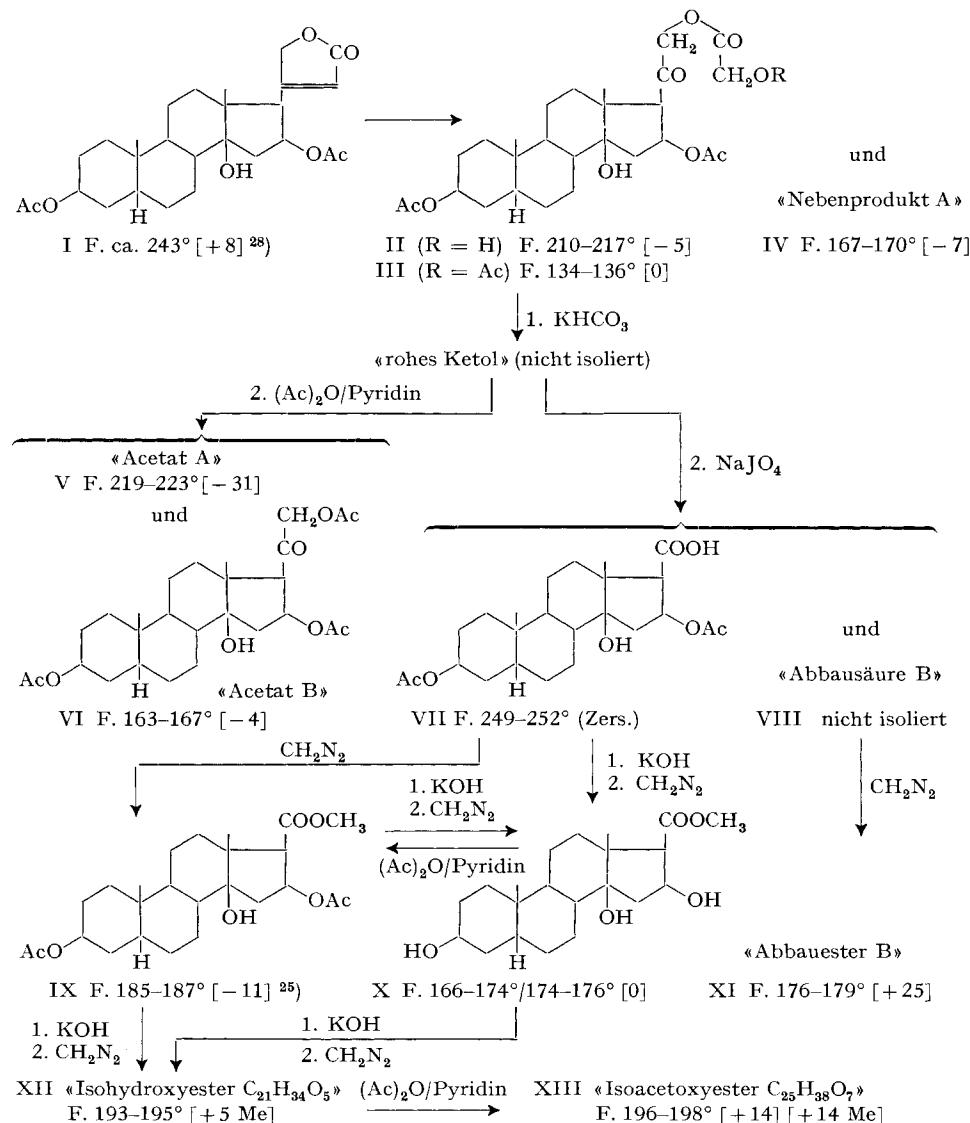
Wird der reine Ester II mit $KHCO_3$ in Methylcellosolve-Methanol-Wasser¹⁷⁾ bei Raumtemperatur 40 Std. stehengelassen und das dabei gebildete rohe Ketol in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert, so werden nach chromatographischer Reinigung an Silicagel¹⁸⁾ zwei kristallisierte Acetylverbindungen erhalten. Die eine, vorläufig als «Acetat A» (V) bezeichnet, reduziert auffallenderweise Silberdiamminlösung *nicht*, während die andere (= «Acetat B») dies sofort und mit grosser Intensität tut, weshalb wir letzterer die Formel VI zuerteilen. Das UV.-Spektrum von V weist gegenüber demjenigen von VI (siehe Fig., Kurven V und VI) eine Verschiebung des Maximums von $280 \text{ m}\mu$ nach $300 \text{ m}\mu$ auf. Die IR.-Spektren von V in CS_2 und in KBr zeigen gegenüber dem IR.-Spektrum von VI in CS_2 als auffallendsten Unterschied das Fehlen einer deutlichen HO-Bande in der Region von $2,8 \mu$. Ob daraus wirklich

¹⁷⁾ Der Ester II lässt sich nicht in dem sonst verwendeten Methanol-Wasser-Gemisch in Lösung halten.

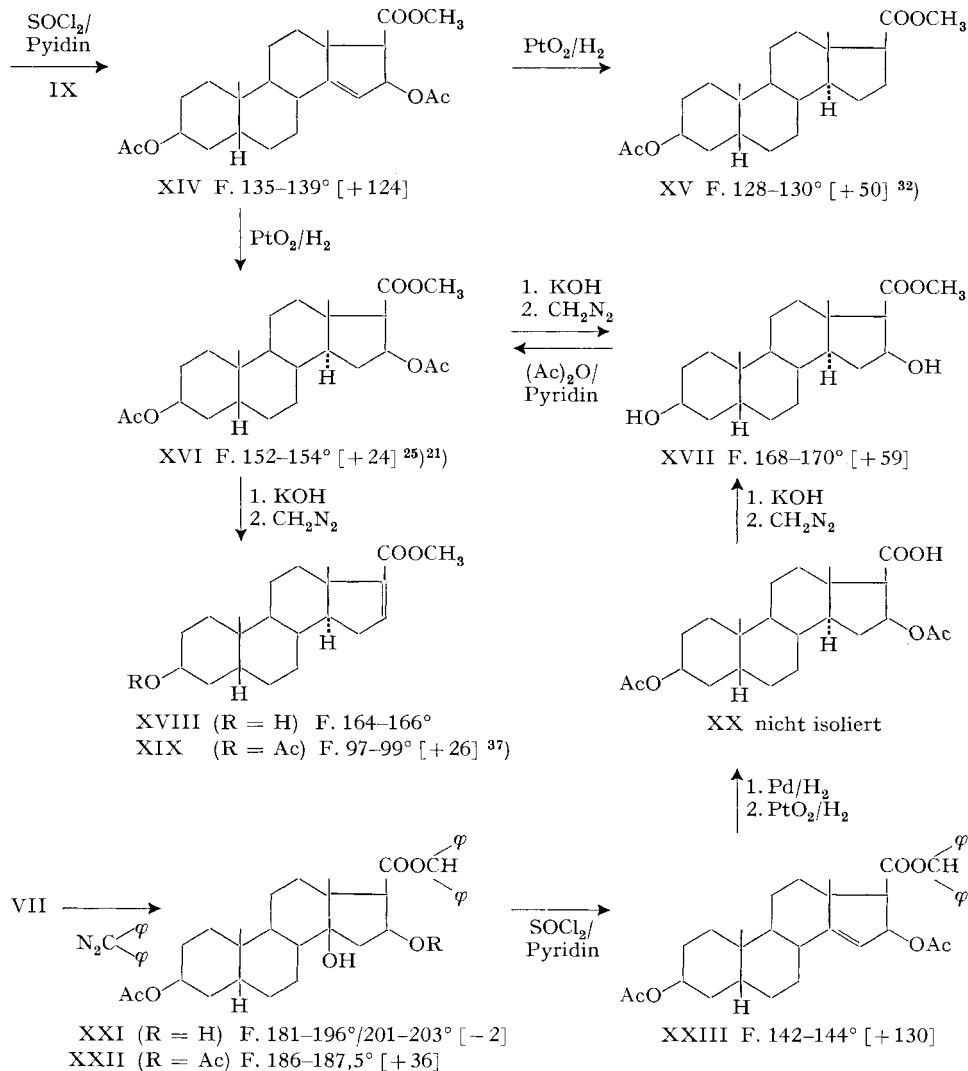
¹⁸⁾ Al_2O_3 ist hier als Adsorbens ungeeignet, da durch dieses die 16-ständige Acetoxygruppe als Essigsäure abgespalten werden könnte, wie das z. B. beim Diacetylgitoxigenin der Fall ist (vgl. K. MEYER, Helv. 29, 718 (1946)).

auf die Abwesenheit einer HO-Gruppe an C-14 geschlossen werden darf, lässt sich noch nicht sagen, da V bisher noch nicht näher untersucht wurde. Wir können deshalb für V keinen Formelvorschlag machen.

Das aus II durch Verseifung mit KHCO_3 gewonnene rohe Ketol liess sich auch bei Verwendung eines grossen Überschusses an Natriumperjodat nur zum Teil zu Säuren abbauen¹⁹⁾. Der daneben erhaltene Neutralteil reduzierte Silberdiammin-



¹⁹⁾ Das aus Diacetyldigoxigenin durch Ozonolyse erhaltene Ketol z. B. wird demgegenüber durch Perjodat glatt und praktisch quantitativ zur Säure abgebaut; siehe ST. PATAKI, K. MEYER & T. REICHSTEIN, Helv. 36, 1295 (1953).



lösung rasch und stark, gab aber bei erneuter Einwirkung von Perjodat nur noch sehr wenig saure Produkte. In einem Fall haben wir den nach zweimal durchgeföhrtem Perjodataabbau anfallenden Neutralteil nochmals mit KHCO_3 verseift und hierauf erneut mit NaJO_4 behandelt, wobei wieder mehr saure Abbauprodukte erhalten werden konnten. Der «Ozonabbau» verläuft somit im Falle des Di-O-acetyltoxigenins recht unübersichtlich. Aus den sauren Anteilen liess sich die bekannte $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure¹¹⁾ (VII) z. T. in Kristallen abtrennen. Die Mutterlaugen wurden nach Methylierung mit Diazomethan an Al_2O_3 chromatogra-

phiert. Dabei wurde zuerst der bekannte $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiansäure-methylester (IX)¹¹⁾ eluiert und hierauf der «Abbauester B» (XI). Letzterer ist auf Grund der gefundenen CH-Werte isomer mit dem Ester IX. Es ist deshalb naheliegend, anzunehmen, dass der Ester XI aus dem (nicht als solchem isolierten) «Ketol» hervorgegangen ist, dessen einheitliche und gut kristallisierende Acetylverbindung V («Acetat A») gefasst werden konnte. Ob wirklich ein chemischer Zusammenhang zwischen V (bzw. dem ihm zugrundeliegenden «Ketol») und dem Ester XI besteht, ist nicht sicher. Auffallend ist die Tatsache, dass das IR.-Spektrum von V – wie oben bereits erwähnt – keine eindeutige HO-Bande aufweist (Hydroxyl an C-14!), dasjenige des Esters XI aber eine sehr deutliche und ausgeprägte Bande bei $2,9 \mu$ besitzt. Der Ester XI wurde bisher noch nicht weiter untersucht.

Um die durch Alkali verursachte Isomerisierung in Abhängigkeit einer 16-ständigen einwertigen Sauerstoff-Funktion demonstrieren zu können, stellten wir zunächst fest, dass die folgenden drei bekannten Ätiansäuremethylester durch KOH (etwa 2,5-proz.) in 90-proz. Methanol lediglich eine Verseifung der Estergruppen, aber in keinem einzigen Fall eine Isomerisierung erfahren: 3β -Acetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiansäure-methylester¹⁶⁾, $3\beta,12\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiansäure-methyl-ester¹⁹⁾ und $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiansäure-methylester²⁰⁾. Wird demgegenüber der Ester IX unter denselben Bedingungen mit Alkali behandelt, so werden nach Veresterung der dabei erhaltenen rohen Säure mit ätherischem Diazomethan und anschliessender Chromatographie an Al_2O_3 zwei Trihydroxy-ätiansäure-methylester erhalten. Dem einen dieser Ester muss die Formel X zukommen, denn bei der Acetylierung in Acetanhydrid-Pyridin wird quantitativ der Ausgangsester IX erhalten. Der zweite Ester – den wir vorläufig als «Isohydroxyester $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$ » (XII) bezeichnen – gibt bei der Acetylierung den «Isoacetoxyester $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7$ » (XIII), der auf Grund der Verbrennungsdaten isomer mit IX ist. Man hätte außerdem erwarten können, dass beim Ester IX durch die Einwirkung von Alkali unter Abspaltung von Essigsäure wenigstens z. T. der Δ^{16} -Ester entsteht, wie dies ja beim Ester XVI (siehe weiter unten) beobachtet wird. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein, wenigstens nicht in dem Ausmaße, dass der betreffende ungesättigte Ester sich bei der präparativen Aufarbeitung der Verseifungsansätze hätte fassen lassen. Worauf dieses abweichende Verhalten des Esters IX berülit, soll gelegentlich noch untersucht werden.

Ganz analog wie der Acetoxyester IX verhielt sich auch der Trihydroxyester X bei der Einwirkung von KOH in 90-proz. Methanol: auch hier wurde nach Methylierung des erhaltenen rohen Säuregemisches bei der chromatographischen Aufteilung an Al_2O_3 neben X rund 60% des Isoesters XII erhalten.

Demgegenüber gab die Verseifung der *freien* Acetoxyäure VII mit KOH in wässrigem Methanol und Methylierung der rohen Säure nur den normalen $3\beta,14\beta,16\beta$ -Trihydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiansäure-methylester (X).

In diesem Zusammenhang interessierte uns auch die Frage, wie sich der bekannte $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5β -ätiansäure-methylester XVI¹¹⁾²¹⁾ gegen KOH verhält. Diesem

²⁰⁾ A. KATZ, Helv. 31, 993 (1948); vgl. hierzu auch K. MEYER, Helv. 32, 1599 (1949).

²¹⁾ H. HIRSCHMANN & F. B. HIRSCHMANN, J. Amer. chem. Soc. 78, 3755 (1956), haben vor kurzem diesen Ester auf partialsynthetischem Wege bereitet. Das von diesen Autoren benützte Verfahren ist aber langwierig und gibt nur geringe Ausbeuten.

Ester fehlt die 14-ständige HO-Gruppe, und zudem weist er gegenüber dem Ester IX (bzw. X) *trans*-Verknüpfung der Ringe C/D auf. Der Ester XVI ist nicht leicht zugänglich und wäre an sich am einfachsten aus IX durch Wasserabspaltung an C-14 und Hydrierung des dabei gebildeten $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5β -ätiens-(14)-säure-methylesters (XIV) zu bereiten²¹⁾. Mit POCl_3 in Pyridin wird aber, wie früher gefunden wurde¹¹⁾, grösstenteils auch die Acetoxygruppe an C-16 eliminiert. Wir fanden am Modell des Di-O-acetylgitoxigenins (I) nun, dass dessen 14-ständige HO-Gruppe mit SOCl_2 in Pyridin²²⁾ leicht selektiv abgespalten werden kann, wobei in guter Ausbeute das 14-Anhydro-di-O-acetyl-gitoxigenin gebildet wird²³⁾. Diesen Vorversuchen entsprechend konnte aus dem Ester IX in ausgezeichneter Ausbeute die gesuchte 14-Anhydro-Verbindung XIV gewonnen werden. Bei der Hydrierung des reinen Esters XIV mit $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$ in Alkohol – Pd-Kohle erwies sich als zuwenig aktiv – wurde hauptsächlich die gesuchte Verbindung XVI gebildet. Daneben entstand aber auch unter Eliminierung der 16-ständigen Acetoxygruppe in beachtlichen Mengen der 3β -Acetoxy- 5β -ätiensäure-methylester (XV)²⁴⁾. Obwohl die hydrogenolytische Eliminierung der in Allylstellung befindlichen 16-ständigen Acetoxygruppe in XIV zu erwarten war, ist die Entstehung des 3β -Acetoxy- 5β -ätiensäure-methylesters (XV) als einziges Nebenprodukt doch bemerkenswert. Bei der Hydrierung der dem Ester XIV entsprechenden $\Delta^{14;16}$ -Verbindung wird der 3β -Acetoxy- $5\beta,14\beta,17\alpha$ -ätiensäure-methylester gebildet²⁵⁾. Die Anlagerung des Wasserstoffes erfolgt also beim konjugierten System von der β -Seite her. Bei der Hydrierung von XIV greift der Wasserstoff aber normal an (d. h. von der α -Seite her), und erst dann kommt es zur Eliminierung von Essigsäure zwischen C-16 und C-17.

Verseifung des Esters XVI mit KOH in Methanol, Methylierung der rohen Hydroxsäure mit ätherischem Diazomethan und anschliessende chromatographische Aufteilung gab 2 Produkte. Das erste erwies sich als identisch mit dem früher²⁶⁾ beschriebenen 3β -Hydroxy- 5β -ätiens-(16)-säure-methylester (XVIII). (Acetylierung gab den ebenfalls bekannten Acetoxyester XIX²⁶⁾.) Das zweite Produkt stellte den $3\beta,16\beta$ -Dihydroxy- 5β -ätiensäure-methylester (XVII) dar, denn Acetylierung gab den Diacetoxyester XVI. Die Ausbeuten an XVII und XVIII entsprachen der eingesetzten Menge an XVI, so dass also der bei der Verseifung von XVI erfolgte Reaktionsverlauf klar überblickt werden kann: es tritt einerseits Abspaltung von Essigsäure zwischen C-16 und C-17 ein, und andererseits bildet sich *ohne* Isomerisierung die dem Ester XVI zugrundeliegende Dihydroxsäure XVII. Ganz analoge Ergebnisse haben vor kurzem HIRSCHMANN & HIRSCHMANN²¹⁾ erhalten, die zeigen konnten, dass die

²²⁾ V. A. PETROW, OS. ROSENHEIM & W. W. STARLING, J. chem. Soc. 1938, 677; vgl. auch G. DARZENS, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 152, 1601 (1911). In neuerer Zeit von REICHSTEIN und seiner Schule vielfach und mit Erfolg zur schonenden Abspaltung tertärer HO-Gruppen angewandt, vgl. z. B. H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 38, 1721 (1955); O. SCHINDLER, Helv. 39, 375 (1956).

²³⁾ Dieselbe Beobachtung haben eben auch H. JÄGER, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 977 (1959), gemacht. Ältere Literatur über dieses Anhydroprodukt siehe daselbst.

²⁴⁾ Wird die Hydrierung von XIV mit $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$ in Eisessig durchgeführt, so wird erwartungsgemäss mehr XV gebildet.

²⁵⁾ K. MEYER, Helv. 29, 718 (1946); vgl. auch L. Ruzicka, PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER & KD. MEIER, Helv. 30, 1342 (1947).

²⁶⁾ K. MEYER, Helv. 29, 1580 (1946).

an C-16 epimeren $3\beta,16$ -Diacetoxy- α -tiansäure-methylester schon bei der Einwirkung von K_2CO_3 eine Abspaltung von Essigsäure erfahren, die graduell sehr verschieden ist: während bei der 16α -Verbindung nur sehr geringe Mengen des α,β -ungesättigten Esters XVIII entstehen, werden erwartungsgemäß bei der 16β -Verbindung sehr grosse Mengen XVIII gebildet (*trans*-Abspaltung!).

Der Vollständigkeit halber haben wir auch das Verhalten der freien Acetoxy säure XX gegenüber 2,5-proz. KOH in 90-proz. Methanol untersucht. Für die Gewinnung von XX schlugen wir den vor kurzem von SCHINDLER²⁷⁾ in einem ähnlichen Fall benützten und von HARDEGGER und Mitarb.²⁸⁾ empfohlenen Weg über den Benzhydrylester XXII ein. Dieser liess sich in sehr guter Ausbeute ausgehend von VII mittels Diphenyldiazomethan gewinnen. Die 16β -ständige Acetoxygruppe erwies sich auch hier einmal mehr als leicht hydrolysierbar: sie wird nämlich unter den an sich milden Reaktionsbedingungen dieser Veresterung teilweise entacetyliert, wobei der Ester XXI entsteht²⁹⁾. Im Benzhydrylester XXII liess sich mit $SOCl_2$ in Pyridin selektiv zwischen C-14 und C-15 Wasser abspalten, wobei der Ester XXIII entstand. Dieser wurde in Alkohol mit Pd-Kohle in H_2 -Atmosphäre geschüttelt und nach Verbrauch der für die Hydrogenolyse der C-20-Estergruppe berechneten Wasserstoffmenge zur Absättigung der noch bestehenden C-14/C-15-Doppelbindung im gleichen Lösungsmittel mit PtO_2, H_2O hydriert. Die so gewonnene rohe Acetoxy säure war nicht einheitlich und enthielt – wie aus dem Endergebnis gefolgert werden muss – noch 3β -Acetoxy- 5β -tiansäure, die aus XXII in analoger Weise entstanden war wie XV aus XIV. Da eine Aufteilung des Säuregemisches durch fraktionierte Kristallisation nicht möglich war, haben wir das ganze Gemisch der Verseifung mit KOH unterworfen. Nach Methylierung des rohen Säuregemisches mit ätherischer Diazomethanlösung wurde an Al_2O_3 chromatographisch aufgeteilt. Es konnten dabei 2 einheitliche kristallisierte Substanzen isoliert werden: die erste ($2/3$ der abgelösten Menge) war identisch mit 3β -Hydroxy- 5β -tiansäure-methylester (Acetylierung gab XV); die zweite ($1/3$ der abgelösten Menge) zeigte völlige Übereinstimmung mit $3\beta,16\beta$ -Dihydroxy- 5β -tiansäure-methylester (XVII). Eine dritte Substanz konnte nicht aufgefunden werden. Die Tatsache, dass hier nur der Ester XVII erhalten wurde und nicht auch die an C-16/C-17 ungesättigte Verbindung XVIII, ist bemerkenswert (siehe nachfolgende Diskussion).

Diskussion der Ergebnisse

Aus dem Vorstehenden geht hervor, dass bei der Einwirkung von Alkali die $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -tiansäure (VII) nur eine Verseifung ihrer Acetoxygruppen erfährt, während ihr Methylester IX dabei zum Teil unter Isomerisierung tiefgreifender verändert wird: die neben dem normalen Verseifungsprodukt erhaltene isomere Trihydroxytiansäure gibt, nach Veresterung mit Diazomethan zu XII und anschliessender Acetylierung, den mit IX isomeren «Isoacetoxyester $C_{25}H_{38}O_7$ » (XIII). Ganz analog wie der Acetoxyester IX verhält sich auch der ihm zugrundeliegende Hydroxyester X. Werden ferner die $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5β -tiansäure (XX) und ihr Methylester XVI unter den gleichen Bedingungen mit Alkali

²⁷⁾ O. SCHINDLER, Helv. 39, 375 (1956).

²⁸⁾ E. HARDEGGER, Z. EL HEWEIHI & F. G. RABINET, Helv. 31, 439 (1948).

²⁹⁾ Desacetylierungen mittels Diazomethan sind schon mehrfach beobachtet worden; vgl. H. BREDERECK, Chem. Ber. 80, 401 (1947).

behandelt, so tritt bei XX lediglich Desacetylierung ein; der Methylester XVI hingegen erfährt darüber hinaus in einem erheblichen Ausmass noch eine Abspaltung der 16-ständigen Acetoxygruppe, wodurch der α,β -ungesättigte Ester XIX entsteht.

Es erhebt sich nun die Frage, worin die durch Alkali bewirkte Isomerisierung des Esters IX besteht bzw. wodurch sich der Ester XIII vom Ester IX unterscheidet. Am naheliegendsten ist es anzunehmen, dass eines der beiden Asymmetriezentren an C-16 bzw. C-17 eine Umkehrung erfahren hat. Diese Frage müsste sich durch Vergleich der Drehungswerte von IX und XIII entscheiden lassen. Für den Ester IX wurde $[\alpha]_D$ mit $-10,6^\circ$ ermittelt und für den Ester XIII mit $+14,1^\circ$. Die spez. Drehung hat also beim Übergang von IX nach XIII eine Änderung von rund 25° im *positiven* Sinne erfahren. Nun ist in der Reihe der Ätiansäureester früher gezeigt worden³⁰⁾, dass eine solche konfigurative Änderung eine starke *Linksverschiebung* der spez. Drehung zur Folge hat, die zwischen $50-80^\circ$ beträgt. Diese Tatsache spricht eigentlich gegen die Annahme einer Umkehrung an C-17 beim Übergang von IX zu XIII. Vor kurzem ist aber gezeigt worden, dass $14\beta,15\beta$ -Oxidoätiansäureester durch Alkali sehr leicht in die entsprechenden 17α -Verbindungen umgelagert werden. Diese weisen nun gegenüber ihren 17β -Muttersubstanzen^{5,6)} eine deutliche Rechtsverschiebung der spez. Drehung auf. Die früher aufgefundene Regel³⁰⁾ ist somit nur auf solche Ätiansäureester anwendbar, die am Ring D ausser dem an C-17 befindlichen Substituenten keine β -orientierten Gruppen tragen und ist deshalb im vorliegenden Fall nicht beweiskräftig. Man könnte natürlich auch annehmen, dass der Ester XIII (und XII) an C-16 α -Konfiguration besitzt. Dies halten wir aber für wenig wahrscheinlich³¹⁾. Die Annahme gar, dass beide Asymmetriezentren (d. h. die an C-17 und C-16) einen Konfigurationswechsel erfahren haben, erscheint zweifelhaft, da aus sterischen Gründen nur die zwei Möglichkeiten in Betracht fallen dürften, bei denen die beiden Substituenten an C-16 und C-17 *trans* zueinander stehen. Es ist somit im Moment noch nicht völlig klar, worin sich die beiden Ester IX und XIII voneinander unterscheiden. Wir vermuten aber, dass der Ester XIII an C-17 α -Konfiguration besitzt und sich lediglich durch diesen Umstand vom Ester IX unterscheidet.

Die oben erwähnte, bereits unter dem Einfluss von verdünntem Alkali leicht verlaufende Isomerisierung der beiden Ester IX und X ist bemerkenswert und – wie oben erwähnt – bisher nur bei $14\beta,15\beta$ -Oxidoätiansäureestern^{5,6)} beobachtet worden. Die Tatsache, dass demgegenüber die freien Säuren keine Umlagerung erleiden, muss darauf zurückgeführt werden, dass erstere bei der Alkalizugabe sofort in die entsprechenden Carboxylat-Anionen übergeführt werden und damit eine Stabilisierung erfahren³³⁾. Für die Isomerisierung an sich ist aber nicht nur die Estergruppe an C-17 eine unbedingte Voraussetzung – andere Ätiansäureester erleiden ja unter den

³⁰⁾ K. MEYER, Helv. 30, 1976 (1947); vgl. auch J. VON EUW & T. REICHSTEIN, Helv. 27, 1851 (1944), und M. SORKIN & T. REICHSTEIN, Helv. 29, 1209 und 1218 (1946).

³¹⁾ Am Beispiel der an C-16 epimeren $3\beta,16$ -Diacetoxy- 5β -ätiansäure-methylester ist gezeigt worden, dass diese sich in der spez. Drehung kaum voneinander unterscheiden: für das α -Isomere wird $[\alpha]_D$ mit $-17,5^\circ$ ³²⁾ bzw. -12° ²¹⁾ angegeben, während für die β -Verbindung der Wert -12° ¹¹⁾ gefunden wurde.

³²⁾ J. A. MOORE, Helv. 37, 659 (1954).

³³⁾ Dies dürfte der Grund sein, dass bei der Verseifung der Acetoxsäure XX – zum Unterschied zu ihrem Methylester XVI – keine Abspaltung von Essigsäure unter Bildung der entsprechenden Δ^{16} -Verbindung erfolgt.

gleichen Bedingungen der alkalischen Verseifung keine Umlagerung –, sondern es ist, worauf eingangs schon hingewiesen worden ist⁹), auch das Vorhandensein β -ständiger Substituenten am Ring D nötig. Das gehäufte Auftreten β -orientierter Gruppen an diesem Teil des Steroidskelettes muss ja eine erhebliche Instabilität infolge gegenseitiger sterischer Behinderung dieser zueinander *cis*-orientierten Gruppen bedingen, wodurch dann derjenige Substituent, der einer Enolisierung zugänglich ist – im vorliegenden Fall die Estergruppe an C-17 –, diesem sterischen Zwang durch Konformationswechsel ausweicht. Darum glauben wir auch, dass die beiden Ester XII und XIII nichts anderes als die 17 α -Epimeren der Ester IX und X sind, wofür wir demnächst auch eindeutige Beweise zu erbringen hoffen.

Wir danken der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG. für die Überlassung von 5 g Gitoxigenin.

Experimenteller Teil

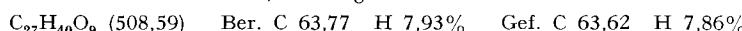
Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

Di-O-acetylgitoxigenin (I). Umsetzung von Gitoxigenin in Pyridin-Acetanhydrid und Chromatographie des rohen Acetylproduktes an Silicagel gab pro 1,0 g Genin 1,16 g kristallisiertes I. Nach zweimaligem Umlösen aus Aceton glänzende Blättchen vom Smp. 240–245°.

Ozonolyse von Di-O-acetylgitoxigenin (I). – $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy-21-glykohydroxy-5 β ,14 β -pregnanon-(20) (II) und «Nebenprodukt A» (IV). 2,0 g Di-O-acetylgitoxigenin vom Smp. 240–245° wurden in 120 ml frisch neutral-gewaschenem und getrocknetem Essigester gelöst. Durch die in einem CO₂-Schnee/Äther-Gemisch abgekühlte Lösung wurde während 8 Min. trockener ozonhaltiger Sauerstoff (ca. 200 ml/Min. mit ca. 3–4% O₃) geleitet, wobei die Lösung schwach blauviolett gefärbt wurde. Nach 10 Min. Stehenlassen bei –80° war fast völlige Entfärbung eingetreten. Nun wurde in Intervallen von je 15 Min. noch zweimal ozonhaltiger Sauerstoff (jeweils während 3–4 Min.) eingeleitet, wobei sich die Lösung zunächst immer wieder blassblau färbte, um sich dann wieder aufzuhellen. Schliesslich wurde noch während 3 Min. ozonisiert. Die dabei erzielte Färbung blieb 50 Min. beinahe unverändert bestehen. Nach dieser Zeit wurde im Vakuum eingedampft, zunächst ohne zu erwärmen, bis die Lösung wasserhell geworden war, dann bei 20–25° Badtemperatur. Der farblose sirupöse Rückstand wurde in 10 ml Eisessig gelöst und unter Schütteln mit kleinen Portionen Zn-Staub versetzt (wobei Selbsterwärmung eintrat, die durch äusserre Kühlung auf höchstens 30° gemässigt wurde), bis eine Probe der Lösung auf feuchtem Kaliumjodidstärkepapier keine Blaufärbung mehr hervorrief. Dann wurde filtrirt, mit Chloroform nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung zweimal mit Wasser, dann dreimal mit verd. Sodalösung und schliesslich zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (farbloser Schaum) gab aus Aceton 1,69 g Kristalle und 520 mg Mutterlauge-rückstände. Die Kristalle gaben nach einmaligem Umlösen aus Aceton feine Nadeln (= II) vom Smp. 210–217° (Sint. ab 206°). Der Rückstand der ersten Mutterlauge (520 mg) wurde an 16 g Silicagel chromatographiert. Benzol-Chloroform-(1:4) und die beiden ersten Fraktionen mit reinem Chloroform eluierten 230 mg Substanz, die Silberdiamminlösung rasch und stark reduzierte. Aus Aceton-Äther Kristalle, die nach mehrmaligem Umlösen aus demselben Lösungsmittelgemisch rund 100 mg prismatische Platten vom Smp. 167–170° gaben [= «Nebenprodukt A» (IV)]; $[\alpha]_D^{20} = -7,4^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,352 in Chloroform). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.



Reines Chloroform und Chloroform-Methanol (99:1) eluierten weitere 175 mg Substanz. Aus Aceton-Äther 150 mg Kristalle, die nach dem Umlösen aus Aceton prismat. lange Nadeln vom Smp. 210–217° (Sint. ab 206°) gaben = II. $[\alpha]_D^{20} = -5,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,9534 in Chloroform). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° und 0,02 Torr getrocknet.



Der Rest des Chromatogramms gab noch 60 mg Öl, das verworfen wurde.

In einem weiteren Ansatz wurden 2,0 g I in gleicher Versuchsanordnung wie oben ozonisiert. Es wurde zunächst aber während 20 Min. ozonhaltiger Sauerstoff eingeleitet, wobei eine tiefblaue Farbe resultierte. Diese war nach 20 Min. nur wenig heller geworden. Nach dieser Zeit wurde nochmals während 6 Min. Ozon eingeleitet und 2 Std. bei -80° stehengelassen, wobei die tiefblaue Farbe der Lösung bestehen blieb. Nun wurde wie oben aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt war zum Unterschied zum obigen Versuch grösstenteils ölig und zeigte nur geringe Kristallisationstendenz. Chromatographie an Silicagel gab rund 600 mg rohe Kristalle von IV und nur 180 mg rohe Kristalle von II. Der Rest (ca. 1,2 g) blieb ölig.

Acetylverbindung III aus II. 220 mg II wurden in 1,5 ml Pyridin gelöst, mit 1,0 ml Acetanhydrid versetzt, 18 Std. bei 35° stehengelassen und hierauf im Vakuum unter dreimaligem Zusatz von Benzol zum Schaum eingedampft. Dieser wurde an 8 g Silicagel chromatographiert. Alle Fraktionen mit Benzol-Chloroform bis und mit reinem Chloroform erwiesen sich als einheitlich und gaben Kristalle vom Smp. $132\text{--}135^\circ$. Nach dem Umlösen aus Aceton-Äther 130 mg vom Smp. $133\text{--}135^\circ$ und 80 mg vom Smp. $132\text{--}135^\circ$. Umkristallisieren der Spitzenfraktion gab 100 mg rhombische Platten vom Smp. $134\text{--}136^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = 0,00^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,291$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 5 Std. über P_2O_5 bei 70° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{29}H_{42}O_{10}$ (550,66) Ber. C 63,25 H 7,69 O 29,06% Gef. C 63,38 H 7,67 O 29,17%

Verseifung des Glykolsäureesters II. 1,0 g Ester II wurde in 50 ml frisch im Vakuum destilliertem Methylcellosolve in der Wärme gelöst und nach dem Erkalten mit 30 ml Methanol und der Lösung von 550 mg $KHCO_3$ in 12 ml Wasser versetzt. Die Lösung blieb völlig klar und wurde nach 40ständigem Stehenlassen bei 20° zunächst mit 5,5 ml 0,1 N HCl versetzt (war dann neutral) und bei 20° im Vakuum vom Methanol und Methylcellosolve befreit. Nach Zugabe von etwas Wasser und 2-3 Tropfen verd. H_2SO_4 bis zur eben lackmussauren Reaktion wurde erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden etwa 950 mg rohes Ketol als weisser Schaum erhalten. Dieser reduzierte alkalische Silberdiamminlösung rasch und stark.

Acetylverbindungen V und VI. 450 mg des oben erhaltenen rohen Ketols wurden in üblicher Weise in Pyridin-Acetanhydrid durch Stehenlassen während 16 Std. bei 45° acetyliert. Das rohe Acetylprodukt wurde an 15 g Silicagel chromatographiert. Benzol-Chloroform-(3:2) eluierte 190 mg Substanz, die aus Äther längliche Prismen vom Smp. $219\text{--}223^\circ$ (Sint. ab 208°) gab («Acetat A» = V), die alkalische Silberdiamminlösung nicht reduzierten. $[\alpha]_D^{18} = -30,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,7309$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{27}H_{40}O_8$ (492,59) Ber. C 65,83 H 8,19% Gef. C 66,08 H 8,10%

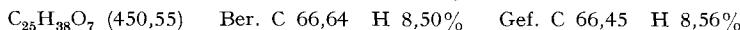
Die Fraktionen mit Benzol-Chloroform-(3:7) und die erste mit reinem Chloroform gaben 130 mg Substanz. Aus Äther rhombische Platten vom Smp. $158\text{--}164^\circ$, die alkalische Silberdiamminlösung rasch und stark reduzierten (= VI). Zweimaliges Umlösen dieser Kristalle aus Aceton-Äther liess den Smp. auf $163\text{--}167^\circ$ (Sint. ab 152°) ansteigen. $[\alpha]_D^{18} = -4,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,7584$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{27}H_{40}O_8$ (492,59) Ber. C 65,83 H 8,19% Gef. C 65,70 H 8,19%

Perjodataabbau des rohen Ketols. — $\beta\beta,16\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure (VII). 510 mg rohes Ketol (siehe oben) wurden in 40 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 800 mg $NaJO_4$ in 12 ml H_2O versetzt. Nach 15 Std. hatten sich feine Nadelchen ($NaJO_3$?) abgeschieden. Die im Vakuum vom Methanol befreite Lösung wurde mit einigen Tropfen verd. H_2SO_4 eben kongosauer gemacht und mit Chloroform-Äther(1:4) extrahiert. Übliche Aufteilung mit verd. Na_2CO_3 -Lösung in saure und neutrale Anteile gab 230 mg rohe Säure und 270 mg Neutrales. Letzteres reduzierte immer noch alkalische Silberdiamminlösung rasch und stark. In einem grösseren Ansatz wurden 3,6 g rohes Ketol in 160 ml Methanol mit 3,6 g $NaJO_4$ in 60 ml H_2O abgebaut. Die Aufarbeitung nach 36 Std. gab 1,86 g rohe Säure und 1,64 g Neutrales. Die Nachoxydation des Neutralteiles (in 160 ml Methanol und 3,6 g $NaJO_4$ in 60 ml H_2O) gab nur noch 300 mg rohe Säure. Der Neutralteil (1,30 g), der immer noch Silberdiamminlösung sofort und stark reduzierte, wurde einer Nachhydrolyse unterzogen. (In 80 ml Methanol gelöst und mit 1,1 g $KHCO_3$ in 34 ml H_2O während 20 Std. stehengelassen.) Nach Aufarbeitung wurde in 160 ml Methanol gelöst, mit der Lösung von 3,6 g $NaJO_4$ in 60 ml H_2O versetzt und 40 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung ergab 580 mg Säure und 540 mg Neutrales. Die sauren Anteile der verschiedenen Perjodataabbauversuche wurden vereinigt. Beim Versetzen mit Äther

trat teilweise Kristallisation ein. Mehrmaliges Umlösen der so gewonnenen Kristalle aus Aceton-Äther gab wasserklare Prismen von VII, die bei 249–252° (Zers. und Sint. ab 247°) schmolzen.

3β,16β-Diacetoxyl-14-hydroxy-5β,14β-ätiensäure-methylester (IX) und «Abbauester B» (XI). Die Mutterlaugenrückstände von VII wurden vereinigt, in wenig Methanol gelöst und mit ätherischem Diazomethan verestert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das resultierende Öl in Pyridin-Acetanhydrid nachacetyliert und nach üblicher Aufarbeitung an Al_2O_3 chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(4:1) wurde der Ester IX eluiert, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther bei 185–187° (Tröpfchen ab 180°) schmolz. Petroläther-Benzol-(1:1) und -(1:3) sowie reines Chloroform eluierten den «Abbauester B» (XI). Dieser kristallisierte aus Äther in rhombischen Platten, die nach dem Umlösen aus wenig Aceton/viel Äther bei 176–179° (Tröpfchen ab 164°) schmolzen. $[\alpha]_D^{18} = +24,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,7011$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.



Der Abbau des Diacetylgitoxigenins (I) nach der Ozonmethode gibt rund 40% an kristallisierten Abbauestern (nach Chromatographie). Etwa $\frac{4}{5}$ davon entfallen auf den bekannten Ester IX, etwa $\frac{1}{5}$ auf den Ester XI.

Verseifungsversuche. — a) Von *3β-Acetoxy-14-hydroxy-5β,14β-ätiensäure-methylester*. 530 mg dieses bekannten Esters¹⁸⁾ vom Smp. 153–157° wurden in 20 ml Methanol gelöst, mit 2,0 ml 25-proz. KOH versetzt und 24 Std. bei 35° stehengelassen. Die Lösung bleibt dabei wasserhell. Nach Verdampfen des Methanols im Vakuum und Zufügen von Wasser, bis eben eine klare Lösung resultierte, wurde mit verd. HCl vorsichtig kongosauer gemacht und mit Äther-Chloroform extrahiert. Die organische Phase gab nach dreimaligem Durchschütteln mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 , Filtrieren, Eindampfen und Methylieren mit ätherischem Diazomethan rund 500 mg eines völlig farblosen Öls, das an 15 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. (Die Säule war mit Petroläther-Benzol-(1:1) bereitet worden.) Von der 5. Fraktion mit dem erwähnten Lösungsmittelgemisch an wurde Substanz eluiert, und es liess sich in 15 Fraktionen (bis zu reinem Chloroform als Eluierungsmittel) das gesamte Material von der Säule wieder herunterlösen. Alle Fraktionsrückstände erwiesen sich als einheitlich und gaben, in wenig Methanol gelöst, auf Zusatz von Wasser lange, flache Nadeln, die zwischen 71–76° schmolzen. Nach dem Umlösen aus Methanol/Wasser konnten 420 mg des reinen *3β,14-Dihydroxy-5β,14β-ätiensäure-methylesters*³⁴⁾ vom Smp. 73–76° erhalten werden; $[\alpha]_D^{20} = +39,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,309$ in Chloroform). Die vereinigten Mutterlaugen (rund 70 mg) wurden in Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und das rohe Acetylierungsprodukt an Al_2O_3 chromatographiert. Es konnte dabei nur der bekannte *3β-Acetoxy-14-hydroxy-5β,14β-ätiensäure-methylester*¹⁸⁾ erhalten werden.

b) Von *3β,12β-Diacetoxyl-14-hydroxy-5β,14β-ätiensäure-methylester*. 600 mg dieses Esters¹⁹⁾ vom Smp. 185–186° wurden in 20 ml Methanol gelöst, mit 2,0 ml 25-proz. KOH versetzt und 24 Std. bei 30° stehengelassen, wobei die Lösung wasserhell blieb. Die Aufarbeitung geschah wie unter a) beschrieben. Die dabei resultierende rohe Säure wurde mit ätherischem Diazomethan methyliert; Verdampfungsrückstand (als Schaum): rund 500 mg. Chromatographische Aufteilung an 15 g Al_2O_3 (Säule mit reinem Benzol bereitet) gab in 15 Fraktionen [Benzol-Chloroform-(9:1), -(4:1), -(3:2) und -(3:7)] im ganzen 480 mg Substanz, die von der ersten bis zur letzten Fraktion einheitlich war. Es konnten aus Aceton-Äther total 410 mg *3β,12β,14-Trihydroxy-5β,14β-ätiensäure-methylester* in prismatischen Plättchen vom Smp. 215–218° und $[\alpha]_D^{20} = +34,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,244$ in Chloroform) erhalten werden³⁵⁾. Acetylierung der vereinigten Mutterlaugenrückstände (60 mg) und chromatographische Aufteilung gab nur den bekannten *3β,12β-Diacetoxyl-14-hydroxy-5β,14β-ätiensäure-methylester*.

c) Von *3β,11α-Diacetoxyl-14-hydroxy-5β,14β-ätiensäure-methylester*. 480 mg dieses Esters²⁰⁾ vom Smp. 162–166° wurden in 20 ml Methanol gelöst, mit 2 ml 25-proz. KOH versetzt und 24 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie unter a) beschrieben: 400 mg rohe Säure, die mit ätherischem Diazomethan methyliert und hierauf an 15 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Benzol-Chloroform-(4:1) eluierte 115 mg Substanz. Aus Äther dicke prismatische Platten von

³⁴⁾ K. MEYER & T. REICHSTEIN, Helv. 30, 1508 (1947).

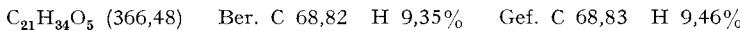
³⁵⁾ Dass es sich bei diesem Ester um die *3β,12β-Dihydroxyverbindung* handelte, schliessen wir aus dem IR.-Spektrum, dem in der Region von 8 μ die für die Acetoxygruppe typische Bande fehlt.

$3\beta,14$ -Dihydroxy- 11α -acetoxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure-methylester vom Smp. 186–187°; $[\alpha]_D^{21} = +5,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,449$ in Chloroform). Eine Probe wurde in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und gab quantitativ den Ausgangsester vom Smp. 162–166°. Die späteren Fraktionen des obigen Chromatogramms (Benzol-Chloroform-(3:2), -(3:7) und reines Chloroform) gaben total 230 mg rohen $3\beta,11\alpha,14$ -Trihydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure-methylester. Aus Aceton-Äther feine Nadelchen vom Doppel-Smp. 105–110°/140–143°; $[\alpha]_D^{20} = +17,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,239$ in Chloroform). Aus den acetylierten Mutterlaugenrückständen des Trihydroxyesters liess sich nur Ausgangsester vom Smp. 162–166° gewinnen.

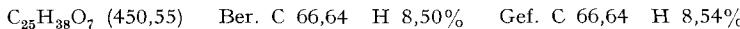
d) Von $3\beta,16\beta$ -Diacetoxyl- 14 -hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure (VII). 380 mg Acetoxyäure VII vom Smp. 247–250° (Zers.) wurden in 16 ml Methanol gelöst, mit 1,6 ml 25-proz. KOH versetzt und 24 Std. bei 35° stehengelassen. Nach Neutralisation mit verd. HCl wurde noch etwas Wasser zugegeben, das Methanol im Vakuum bei 20° entfernt, mit verd. HCl eben kongosauer gemacht, die ausgefallene Säure abgenutscht, diese gründlich mit Wasser gewaschen und anschliessend bei 50° getrocknet. Methylierung mit überschüssigem ätherischem Diazomethan und Verdampfen des letzteren im Vakuum gab rund 310 mg Schaum, der an 10 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Benzol-Chloroform-Gemische und Chloroform allein eluierten total 300 mg Substanz. Die Kristalle aller Fraktionen zeigten denselben Smp. von 161–171° und gaben untereinander keine Smp.-Erniedrigung. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Äther resultierten feine Nadelchen von X, die einen undeutlichen Doppel-Smp. von 166–174°/174–176° zeigten. $[\alpha]_D^{18} = 0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,3784$ in Chloroform). Eine Probe wurde in Acetanhydrid-Pyridin acetyliert und gab nach üblicher Aufarbeitung quantitativ den Acetoxyester IX vom Smp. 184–186°.

e) Von $3\beta,16\beta$ -Diacetoxyl- 14 -hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure-methylester (IX). – 1. $3\beta,14,16\beta$ -Trihydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure-methylester (X). 250 mg Acetoxyäure-methylester IX vom Smp. 183–186° wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 1,0 ml 25-proz. KOH 24 Std. bei 35° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wie unter a) und nach Veresterung mit Diazomethan wurde der rohe Ester (190 mg) an Al_2O_3 chromatographiert. Benzol-Chloroform-(1:1) und -(1:3) eluierten neben 19 mg Öl, das nicht kristallisierte, 43 mg Substanz, die aus wenig Aceton auf Zugabe von Äther-Pentan in feinen Nadelchen kristallisierte und den undeutlichen Doppel-Smp. 162–170°/170–174° des Trihydroxyesters X gab. Misch-Smp. mit X ebenso. Acetylierung eines aliquoten Teils gab praktisch quantitativ den Ester IX vom Smp. 182–186°.

2. «Isohydroxyester $C_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$ » (XII) und «Isoacetoxyester $C_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7$ » (XIII). Aus den Fraktionen mit reinem Chloroform und Chloroform-Methanol-Gemischen (199:1) und (99:1) des obigen Chromatogramms konnten insgesamt 118 mg Kristalle vom Smp. 189–195° gewonnen werden, die nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Äther Blättchen oder kurze Nadeln des Esters XII gaben. Smp. 193–195°; $[\alpha]_D^{20} = +4,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,479$ in Methanol). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.



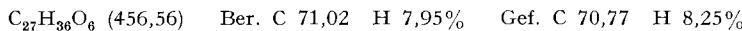
100 mg XII vom Smp. 193–195° wurden in Acetanhydrid-Pyridin acetyliert und gaben 120 mg rohe Acetylverbindung, die an Al_2O_3 chromatographiert wurde. P.Ä.-Benzol-(1:1), reines Benzol, Benzol-Chloroform-(9:1) und -(4:1) eluierten insgesamt 108 mg. Die Kristalle aller Fraktionen schmolzen zwischen 183–194°. Nach viermaligem Umlösen aus Aceton-Äther wurden Nadelchen vom Smp. 196–198° erhalten; $[\alpha]_D^{19} = +13,7^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,8013$ in Methanol) bzw. $[\alpha]_D^{19} = +14,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,413$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.



f) Von $3\beta,14,16\beta$ -Trihydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure-methylester (X). 350 mg des Trihydroxyesters X vom Doppel-Smp. 162–170°/170–174° wurden in 15 ml Methanol gelöst und mit 1,5 ml 25-proz. KOH 26 Std. bei 20° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wie unter a) und nach Veresterung mit Diazomethan wurde der rohe Ester (315 mg) wie unter e) an Al_2O_3 chromatographiert. Es konnten dabei 111 mg rohe Kristalle des Esters X (Smp. 158–174°) und 180 mg rohe Kristalle des Esters XII (Smp. 194–197°) erhalten werden.

14-Anhydro-di-O-acetyl-gitoxigenin aus I. 200 mg Di-O-acetylgitoxigenin (I) wurden in 1 ml Pyridin gelöst, auf etwa –40° abgekühlt und mit einem bei –40° bereiteten Gemisch von 1 ml Pyridin und 0,2 ml SOCl_2 versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 2 Std. bei –12° gehalten, hierauf vorsichtig mit kleinen Stückchen Eis unter äusserer Kühlung versetzt und dann

mit Äther-Chloroform-(3:1) extrahiert. Die bei +2–4° mit verd. HCl, verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschene organische Phase hinterliess nach dem Trocknen über Na_2SO_4 , Filtrieren und Eindampfen rund 190 mg Rohprodukt, das an Silicagel chromatographiert wurde. Es konnten total 188 mg rohe Kristalle vom Smp. 155–158°/183–190° erhalten werden, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Äther glänzende Blättchen vom Smp. 188–190° gaben. $[\alpha]_D^{17} = +159,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,3624$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 2 Std. über P_2O_5 bei 50° und 0,02 Torr getrocknet.



$3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5β -ätiens-(14)-säure-methylester (XIV). 700 mg des Acetoxyesters IX wurden in 2,5 ml Pyridin gelöst, auf etwa –25° abgekühlt, mit dem bei –25° bereiteten Gemisch von 0,6 ml SOCl_2 und 2 ml Pyridin versetzt und zunächst 10 Min. bei –25°, dann anschliessend noch 2 Std. bei –12° stehengelassen. Unter guter äusserer Kühlung wurde mit Eisstückchen zerlegt, in Äther-Chloroform (4:1) aufgenommen und dieses Gemisch bei etwa +3° mit kalter verd. HCl und Eis, mit Eiswasser, verd. Soda-Lösung und Eis und schliesslich mit Eiswasser so lange gewaschen, bis dieses völlig neutral reagierte. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen gab 672 mg. Daraus liessen sich durch direkte Kristallisation aus Äther-Pentan 342 mg Kristalle vom Smp. 127–132° gewinnen. Der Mutterlaugenrückstand (329 mg) wurde an 10 g Silicagel chromatographiert, wobei noch rund 200 mg Kristalle vom Smp. 126–132° erhalten werden konnten. Durch mehrmaliges Umlösen aus Äther-Pentan konnten schön ausgebildete, kurze prismatische Kristalle vom Smp. 135–139° gewonnen werden. Tetranitromethan-Probe (in wenig Chloroform) gelb. $[\alpha]_D^{18} = +123,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,959$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.



Hydrierung von $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5β -ätiens-(14)-säure-methylester (XIV). – a) *Mit PtO_2 in Eisessig:* 95 mg des 14-Anhydroesters XIV vom Smp. 127–132° wurden in 3 ml Eisessig mit 20 mg $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$ 70 Min. in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde an 4,5 g Al_2O_3 chromatographiert. Petroläther-Benzol-(4:1) und -(3:1) eluierten 23 mg Substanz, die aus Pentan oder Methanol in prismatischen Platten vom Smp. 128–130° kristallisierte: 3β -Acetoxy- 5β -ätiensäure-methylester (XV). Mit authentischem Ester XV keine Smp.-Depression³⁶⁾. Petroläther-Benzol-(3:1) und -(3:7) sowie Benzol und Benzol-Chloroform-Gemische eluierten 58 mg Substanz. Aus Äther-Pentan zu fiederförmigen Drusen vereinigte Prismen vom Smp. 152–154°: $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5β -ätiensäure-methylester (XVI)¹¹⁾.

b) *Mit PtO_2 in Methanol:* 380 mg des 14-Anhydroester XIV vom Smp. 127–132° wurden mit 80 mg $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$ in 10 ml reinstem Methanol 2 Std. in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Das nach üblicher Aufarbeitung gewonnene Rohprodukt gab aus Aceton-Äther insgesamt 280 mg Kristalle vom Smp. 151–154° (= XVI). Aus der Mutterlauge konnte nach Chromatographie an Al_2O_3 35 mg des rohen Esters XV und 60 mg des rohen Esters XVI gewonnen werden.

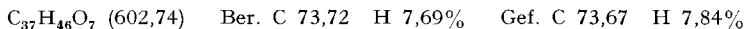
Bei der Hydrierung von XIII mit PtO_2 in Eisessig werden somit neben XVI rund 25% XV und bei der Hydrierung in Methanol dagegen nur rund 12% XV gebildet.

Verseifung von $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5β -ätiensäure-methylester (XVI) mit KOH. – 3β -Hydroxy- 5β -ätiens-(16)-säure-methylester (XVIII), 3β -Acetoxy- 5β -ätiens-(16)-säure-methylester (XIX) und $3\beta,16\beta$ -Dihydroxy- 5β -ätiensäure-methylester (XVII). 434 mg des Diacetoxyesters XVI vom Smp. 152–154° wurden in 16 ml Methanol gelöst und mit 1,6 ml 25-proz. wässrigem KOH 28 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit verd. HCl genau neutralisiert, vom Methanol im Vakuum unter Zugabe von etwas Wasser befreit, mit verd. HCl eben kongosauer gemacht und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Nach dem Verdampfen des Chloroforms resultierten 362 mg, die aus Aceton ein feines Kristallpulver vom Smp. 253–262° gaben. Kristalle und Mutterlauge (total 280 mg) wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und an 10 g Al_2O_3 chromatographiert. Petroläther-Benzol-(1:3), Benzol und Benzol-Chloroform-(9:1) eluierten total 160 mg Material. Dieses gab aus Äther Platten, die zwischen 158–166° schmolzen. Einmaliges Umlösen aus Äther brachte den Smp. auf 164–166°; Misch-Smp. mit authentischem

³⁶⁾ T. REICHSTEIN & H. G. FUCHS, Helv. 23, 658 (1940); F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, Helv. 28, 1472 (1945).

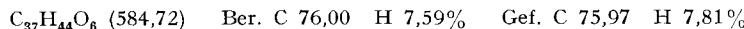
3β -Hydroxy- 5β -ätiensäure-methylester (XVIII)³⁷⁾ ebenso. Acetylierung in Acetanhydrid/Pyridin gab nach üblicher Aufarbeitung aus Pentan Nadelchen vom Smp. 96–100°. Misch-Smp. mit authentischem 3β -Acetoxy- 5β -ätiensäure-methylester XIX³⁷⁾ vom Smp. 97–99°: 97–100°. Benzol-Chloroform-(2:3), -(7:3) und Chloroform eluierten total 118 mg Material, das zwischen 160–166° schmolz. Umlösen aus Aceton-Äther gab rhombische Platten vom Smp. 168–170° = $3\beta,16\beta$ -Dihydroxy- 5β -ätiensäure-methylester (XVII). $[\alpha]_D^{18} = +59,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,4534$ in Chloroform). Acetylierung in Acetanhydrid/Pyridin gab nach üblicher Aufarbeitung aus Äther-Pentan flache Prismen vom Smp. 151–153°; Misch-Smp. mit Ausgangsester XVI: 152–154°.

$3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure-benzhydrylester (XXII). 830 mg $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy-14-hydroxy- $5\beta,14\beta$ -ätiensäure (VII) vom Smp. 247–250° (Zers.) wurden in 15 ml Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 1,6 g frisch bereittem Diphenyldiazomethan³⁸⁾ in 45 ml Isopropyläther 22 Std. unter Rückfluss bei Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Darauf wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Äther-Chloroform-(4:1) aufgenommen. Durch Schütteln mit etwa 5 ml verd. HCl wurde das überschüssige Diphenyldiazomethan zerstört, wobei die ursprünglich hellrot gefärbte organische Phase gelb wurde. Nach Neutralwaschen mit verd. Na_2CO_3 -Lösung und Wasser, Trocknen über Sulfat und Eindampfen wurden 2,40 g neutrales, gelb gefärbtes Öl erhalten, das an 60 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die Fraktionen mit Petroläther, Petroläther-Benzol-(9:1), -(4:1) und die erste Fraktion Petroläther-Benzol-(1:1) eluierten total 660 mg Material, das z. T. kristallisierte. Es wurde nicht näher untersucht. Petroläther-Benzol-(1:1), -(1:3), Benzol, Benzol-Chloroform-(19:1), -(9:1) eluierten noch total 980 mg Substanz. Aus Aceton-Äther Kristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Äther 720 mg kurze, flache Prismen von XXII gaben. Smp. 186–187,5° (Sint. ab 183°); $[\alpha]_D^{18} = +35,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,6582$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° getrocknet.



Die erste Fraktion mit reinem Chloroform gab 250 mg Rückstand, der grösstenteils kristallisierte und nach dem Umlösen aus Äther kurze Balken vom Doppel-Smp. 181–196°/201–203° lieferte. $[\alpha]_D^{19} = -2,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,6772$ in Chloroform). Vermutlich handelte es sich bei dieser Substanz um die 16-Hydroxy-Verbindung XXI, denn nach Acetylierung in Acetanhydrid/Pyridin und üblicher Aufarbeitung wurde der Ester XXII erhalten.

$3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5β -ätiensäure-benzhydrylester (XXIII). Die Kristalle und die besten Mutterlaugenrückstände des Esters XXII (total 808 mg) wurden in 3 ml Pyridin gelöst, in CO_2 -Schnee/Äther abgekühlt und mit einer ebenso gekühlten, bei ca. –40° bereiteten Mischung von 6 ml Pyridin und 1,2 ml SOCl_2 versetzt. Nach 1 Std. wurde das Reaktionsgemisch aus dem Kältebad genommen und noch 1 Std. bei –12° stehengelassen. Nach dieser Zeit hatte sich die von Kristallen (Pyridin-hydrochlorid) durchsetzte Lösung dunkel verfärbt. Sie wurde unter guter äusserer Kühlung mit Eisstückchen und Eiswasser zerlegt, mit Äther-Chloroform-(4:1) ausgeschüttelt, dieses bei +3° fünfmal mit verd. HCl, einmal mit Eiswasser, dreimal mit verd. Sodalösung gewaschen, über Sulfat getrocknet und eingedampft. Rückstand: 774 mg beinahe farbloses Öl, welches an Silicagel chromatographiert wurde. Petroläther-Benzol-(1:3), Benzol, Benzol-Chloroform-(19:1), -(9:1), -(4:1) und -(3:2) eluierten total 740 mg, die sich als einheitlich erwiesen. Die Kristalle der einzelnen Fraktionen schmolzen zwischen 137–142°. Durch Umlösen aus Äther, zuletzt aus wenig Aceton/Äther, konnte eine Spitzenfraktion an XXIII vom Smp. 142–144° erhalten werden; $[\alpha]_D^{18} = +129,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,5056$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.



Hydrierung des $3\beta,16\beta$ -Diacetoxy- 5β -ätiensäure-benzhydryesters (XXIII). 642 mg XXIII (Kristalle und beste Mutterlaugenrückstände) wurden in 50 ml 96-proz. Äthanol gelöst und mit 600 mg Pd-Kohle 7 Std. in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Nach dieser Zeit war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und dieser siebenmal mit verd. Sodalösung (+ Eis) extrahiert. Die angesäuerten Sodaauszüge gaben nach üblicher Aufarbeitung 320 mg

³⁷⁾ K. MEYER, Helv. 29, 1580 (1946).

³⁸⁾ Nach Organic Syntheses 24, 53 (1944).

rohe Säure, die mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung zeigte. Der Neutralteil (194 mg) wurde nicht weiter untersucht. Die rohe Säure wurde in 7 ml Methanol gelöst und mit 50 mg PtO₂, H₂O hydriert. Nach der Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes wurde dieses in Äther gelöst und mit Pentan versetzt, wobei Kristallisation einsetzte. Das so gewonnene Produkt (= XX) schmolz zwischen 155–172° und war nicht einheitlich.

Verseifung der rohen Acetoxyssäure XX. 255 mg der im vorangegangenen Versuch gewonnenen rohen Säure XX wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit 1 ml 25-proz. KOH versetzt und 28 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung und Methylierung der rohen Säure geschah analog wie bei den oben beschriebenen Verseifungsversuchen. Der Methylester (224 mg) wurde an 8 g Al₂O₃ chromatographiert. Benzol, Benzol-Chloroform-(19:1) und -(9:1) eluierten 80 mg Material, das zwischen 130–140° schmolz. Nach Acetylierung und chromatographischer Reinigung an Al₂O₃ wurde 3β-Acetoxy-5β-ätiensäure-methylester (XV) vom Smp. 125–127° erhalten. Benzol-Chloroform-(4:1), -(3:2), -(3:7) und Chloroform eluierten 40 mg Substanz, die aus Aceton-Äther in flachen Prismen vom Smp. 166–170° kristallisierte; Misch-Smp. mit authentischem 3β,16β-Dihydroxy-5β-ätiensäure-methylester (XVII) vom Smp. 168–170°: 167–170°.

Die Analysen wurden im Mikrolabor (Leitung E. THOMMEN) der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel ausgeführt.

SUMMARY

The degradation of di-O-acetylgitoxigenin by the ozonization method and the behavior of the resulting degradation products against alkali is described.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel

21. Komplexe Gleichgewichte bei Deuterierungen durch wiederholten Austausch

von E. BUSER¹⁾, T. BÜRER und HS. H. GÜNTHER

(13. XI. 59)

1. Einleitung

Bei der Herstellung von deuterierten Verbindungen durch Wiederholung von Austauschoperationen erhebt sich oft die Frage der Zusammensetzung der in aufeinanderfolgenden Stufen entstehenden Austauschprodukte. Von Interesse ist diese Frage beim Vorhandensein mehrerer austauschbarer Wasserstoffatome in einer Molekel. Dann besteht prinzipiell die Möglichkeit, gewisse partiell deuterierte Isotope durch geeignete Wahl der Versuchsbedingungen in optimaler Konzentration zu erhalten. Auch die theoretische Anzahl der benötigten Austauschoperationen zur Erreichung der Grenzkonzentrationen der Isotope im Endprodukt bei gegebenen Versuchsbedingungen ist in vielen Fällen wissenswert. Diese Zahl der erforderlichen Austauschoperationen ist abhängig von der Zusammensetzung des verwendeten Wassers und vom Molverhältnis Substanz-Wasser.

Zur Berechnung dieser Größen benötigt man die Gleichgewichtskonstanten zwischen den einzelnen Isotopen. Obgleich im Prinzip deren statistische Berechnung bei gegebenen Molekeldaten möglich wäre, betrachten wir für das folgende die Gleich-

¹⁾ Teil der Diplomarbeit ETH., Zürich 1958.