

braunes, sehr viscoses Öl abgeschieden. Dieses löst man in 15 cm<sup>3</sup> Wasser, entfärbt die Flüssigkeit mit etwas Kohle, filtriert und versetzt sie mit 80 cm<sup>3</sup> Aceton. Nach mehrstündigem Stehen hat sich am Boden des Gefässes ein Öl gesammelt, welches bei mehrtägigem Aufbewahren unter Aceton, das man mehrmals erneuert, fest und mikrokristallin wird. Diese Substanz besteht aus dem rohen, noch nicht ganz reinen Cocarboxylasephosphat, dessen Cocarboxylasewirkung ca. 80% derjenigen der reinen Cocarboxylase beträgt. Ausbeute 3,5 g (ca. 55% der Theorie).

C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> O <sub>11</sub> N <sub>4</sub> SP <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O (540)	Ber. C 27,5	H 4,44	N 10,0	P 17,06%
	Gef. „ 26,5	„ 4,26	„ 10,35	„ 17,20%

Aus den Mutterlaugen dieser Fraktion lässt sich durch weiteren Zusatz von Aceton (200 cm<sup>3</sup>) und von Äther (50 cm<sup>3</sup>) eine zweite Fällung (2,1 g) von noch weniger einheitlichem Cocarboxylase-phosphat erhalten, dessen Phosphorgehalt 16,43% betrug. Es wird zur Überführung in reinere Cocarboxylase zweckmässig nochmals mit Phosphorsäure in der oben angegebenen Weise verestert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 91. Ein neuer Abbau des Gitoxigenins.

Glykoside und Aglykone, 12. Mitteilung<sup>1)</sup>

von Kuno Meyer.

(29. III. 46.)

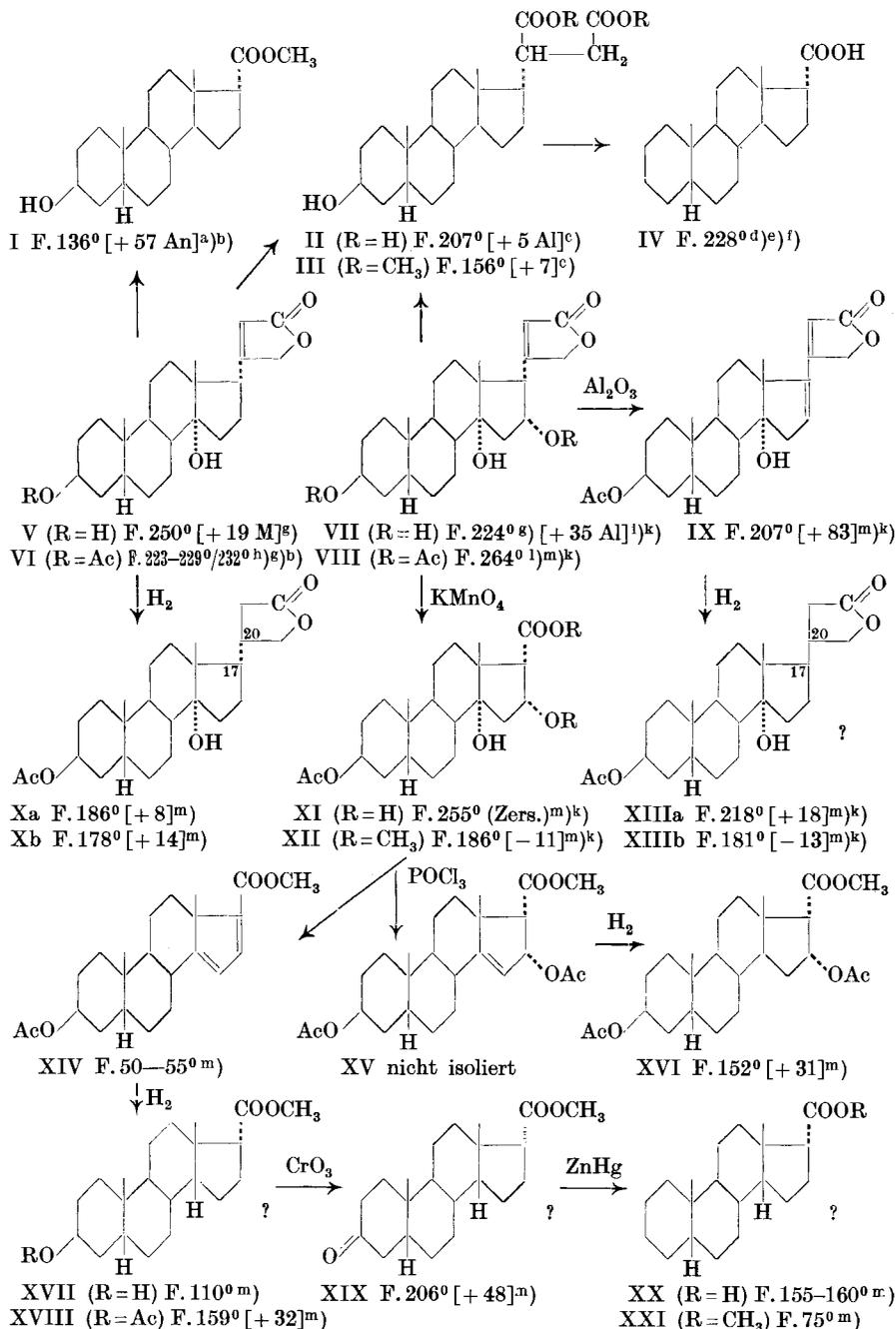
Gitoxigenin (VII) unterscheidet sich von Digitoxigenin (V) durch eine zusätzliche HO-Gruppe in 16-Stellung<sup>2)</sup>. Sicher ist, dass die Ringe A und B in beiden Aglykonen gleich gebaut sind, denn *Jacobs* und *Gustus*<sup>c)</sup> konnten durch eine Reihe von Abbaureaktionen, bei denen diese 2 Ringe nicht verändert wurden, aus beiden Aglykonen dieselbe Digitoxanol-disäure (II) erhalten, die weiter zur Ätiocholansäure (IV) abgebaut wurde<sup>3)</sup>. Kürzlich wurde durch Abbau von Digitoxigenin (V) zur 3β-Oxy-ätio-cholansäure (I) gezeigt<sup>1)</sup>, dass die HO-Gruppe in (V) β-ständig angeordnet ist und dass (V) in 17-Stellung dieselbe Konfiguration besitzt wie die Gallensäuren. Obwohl es höchstwahrscheinlich, wenn auch nicht bewiesen<sup>4)</sup> war, dass Gitoxigenin (VII) auch bezüglich der Ringe C und D gleich gebaut ist wie Digitoxigenin (V), wurde doch der Abbau des Gitoxigenindiacetats (VIII) mit KMnO<sub>4</sub> nach der früher beschriebenen Methodik<sup>f)</sup> durchgeföhrt. Die einzelnen Reaktionen verliefen zwar normal, doch führten sie zu einem unerwarteten Endresultat, das bisher noch nicht abgeklärt werden konnte. Daher sind eine Reihe von Formeln vorläufig als hypothetisch zu betrachten. Sie sollen später noch auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

<sup>1)</sup> 11. Mitt. *F. Hunziker, T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 1472 (1945).

<sup>2)</sup> *W. A. Jacobs, E. L. Gustus*, *J. Biol. Chem.* **79**, 553 (1928); **82**, 403 (1929); **88**, 531 (1930).

<sup>3)</sup> *W. A. Jacobs, E. L. Gustus*, *Sci.* **80**, 434 (1934); *J. Biol. Chem.* **108**, 497 (1934).

<sup>4)</sup> Bei der von *Jacobs* und *Gustus*<sup>c)</sup> angewandten Reaktionsfolge sind verschiedene Isomerisierungen an den Ringen C und D sowie am C-Atom 20 möglich.



Ac = CH<sub>3</sub>CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Bezeichnung = Chloroform; An = Aceton; Al = Alkohol; M = Methanol.

Anmerkungen siehe folgende Seite.

Gitoxigenin (VII) wurde durch Hydrolyse von Gitoxin mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in wässrigem Alkohol bereitet und in üblicher Weise ins Diacetat (VIII') übergeführt. Dieses spaltet schon bei der Chromatographie mit aktiviertem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  1 Mol Essigsäure ab und liefert einen Stoff vom Smp.  $207^\circ$  und der Formel  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$ , der in alkoholischer Lösung im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei  $273\text{ m}\mu$  und  $\log \varepsilon = \text{ca. } 4,4$  zeigt. Es dürfte ihm daher die Formel (IX) zukommen. Ein fast identisches Spektrum  $\lambda_{\text{max}} = 273\text{ m}\mu$  und  $\log \varepsilon = 4,35$  fanden kürzlich *Ruzicka* u. Mitarb.<sup>1)2)</sup> für das  $\Delta^{16,17;20,22}$ -3 $\beta$ -Acetoxy-21-oxy-nor-allo-choleadiensäure-lacton. Dianhydro-gitoxigenin, das noch eine konjugierte Doppelbindung mehr besitzt, zeigt nach *Tschesche*<sup>3)</sup> in Chloroform ein Maximum bei  $340\text{ m}\mu$ . Zur Gewinnung von (IX) werden zweckmässig die Mutterlaugen des Gitoxigenins nach Acetylierung an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert.

Reines Gitoxigenin-diacetat (VIII) lieferte mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton neben neutralen Stoffen ein Säuregemisch, aus dem sich in mässiger Ausbeute eine krystallisierte Säure  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_7$  abscheiden liess, der die Formel (XI) zukommen dürfte. Der mit Diazomethan leicht erhältliche Methylester (XII) gab bei Behandlung mit  $\text{POCl}_3$  in Pyridin bei  $16^\circ$  ein Gemisch, das sehr wahrscheinlich die beiden Stoffe (XIV) und (XV) enthielt. Durch Ausfrieren aus Methanol liess sich eine kleine Menge von Krystallen isolieren, die bei ca.  $50$ — $55^\circ$  schmolzen, bei der Analyse ungefähr auf die Formel  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$  stimmende Werte gaben und im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei  $\lambda_{\text{max}} = 294\text{ m}\mu$  und  $\log \varepsilon = 4,17$  (Alkohol) zeigten. Wahrscheinlich handelt es sich um den doppelt ungesättigten Ester (XIV). Die Hauptmenge des obigen Gemisches wurde nicht getrennt, sondern direkt hydriert. Aus dem Hydrierungsprodukt liessen sich 2 Stoffe isolieren, deren Analysen auf die Formeln  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$  und  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6$  passten. Der erste, der in grösserer Menge erhalten wurde,

a) *T. Reichstein, H. G. Fuchs, Helv. 23, 658 (1940).*

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

c) *W. A. Jacobs, E. L. Gustus, J. Biol. Chem. 86, 199 (1930).*

d) *H. Wieland, O. Schlichting, R. Jacobi, Z. physiol. Ch. 161, 80 (1926).*

e) *W. A. Jacobs, R. C. Elderfield, J. Biol. Chem. 108, 497 (1935).*

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

g) *A. Windaus, G. Stein, B. 61, 2436 (1928).*

h) *M. Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 88, 113 (1920).*

i) *M. Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 112, 261 (1926).*

k) Die HO-Gruppe in 14-Stellung wird lediglich aus Analogiegründen  $\alpha$ -ständig formuliert.

l) *A. Windaus, K. Westphal, G. Stein, B. 61, 1847 (1928).*

m) Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

1) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, J. Pataki, Helv. 28, 1360 (1945).*

2) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser, Helv. 29, 473 (1946).*

3) *R. Tschesche, B. 70, 1554 (1937); vgl. auch 2).*

war weder mit 3 $\alpha$ - noch mit 3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-cholansäure-methylester noch mit den 2 entsprechenden Allo-estern identisch. Da der durch Verseifung und Remethylierung gewonnene Oxy-ester mit Digitonin in 50-proz. Methanol eine schwer lösliche Fällung gab, kann man annehmen, dass die HO-Gruppe an C<sub>3</sub>  $\beta$ -ständig angeordnet ist. Nach der spez. Drehung des Acetoxy-esters kann auch der 17-*iso*-Ester nicht vorliegen, da 17-*iso*-Verbindungen immer eine im Mittel um 70° niedrigere spez. Drehung als die der „normalen“ Reihe aufweisen<sup>1</sup>). Falls bei der Wasserabspaltung aus (XII) keine Umlagerung des Ringsystems und keine Wanderung der Methylgruppe an C<sub>13</sub> erfolgt ist, liegt die Annahme am nächsten, dass sich der erhaltene Oxy-ester von den normalen Steroiden durch Raumisomerie in 14-Stellung unterscheidet und dass ihm die Formel (XVIII) zukommt. Die Verknüpfung der Ringe C und D müsste also, wie in den Formeln (XVII)—(XXI) angedeutet, *cis*-ständig sein, da für die „normalen“ Steroide von *Dimroth* und *Jonsson*<sup>2</sup>) *trans*-Verknüpfung bewiesen wurde. Da bei der Hydrierung von  $\Delta^{14,15}$ -Steroiden bisher immer nur die Bildung der normalen (*trans*-) Form beobachtet wurde, muss man annehmen, dass durch das doppelt ungesättigte System in (XIV) die Bildung der *cis*-Form begünstigt wird.

Schliesslich wurde noch der aus (XVIII) erhältliche Oxy-ester (XVII) mit CrO<sub>3</sub> zum Keto-ester (XIX) dehydriert, der ebenfalls von 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester verschieden war. *Clemmensen*-Reduktion von (XIX) lieferte die 14-*epi*-Ätio-cholansäure (?) (XX), die durch ihren Methylester (XXI) charakterisiert wurde<sup>3</sup>). Der bei der Hydrierung des Gemisches von (XIV) und (XV) erhaltene zweite Stoff der Formel C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> wurde bisher nicht weiter untersucht. Wahrscheinlich kommt ihm die Formel (XVI) zu.

Anschliessend wurde noch auf anderem Wege die Frage zu prüfen versucht, ob sich (VII) und (V) wirklich nur durch eine zusätzliche HO-Gruppe in 16-Stellung unterscheiden oder ob noch andere Unterschiede bestehen. Das eingangs erwähnte Monoanhydrodigitoxigenin-acetat (IX), das sich formal nur durch eine weitere Doppelbindung in 16,17-Stellung von Digitoxigenin-acetat (VI) unterscheidet, sollte nach Hydrierung dieselben Produkte liefern wie (VI). (IX) wurde deshalb mit PtO<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O in Eisessig hydriert, wobei sich 2 isomere Stoffe (XIIIa) und (XIIIb) der Formel C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> gewinnen liessen. Analoge Hydrierung von Digitoxigenin-acetat gab ebenfalls

<sup>1</sup>) 3 $\beta$ -Acetoxy-17-*iso*-ätio-cholansäure-methylester ist inzwischen im hiesigen Institut bereitet worden. Er schmilzt bei 110—112° und zeigt  $[\alpha]_D = -28,0^\circ \pm 2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>2</sup>) *K. Dimroth, H. Jonsson, B. 74, 520 (1941).*

<sup>3</sup>) Die Analysenwerte dieser Substanz passen nicht gut auf die berechnete Formel C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>. Da aber wegen Substanzmangel die Analyse nicht wiederholt werden konnte, soll dies nachgeholt werden, sobald mehr Material von (XXI) vorliegt.

2 isomere Stoffe der Bruttoformel  $C_{25}H_{38}O_5$  (Xa u. Xb), die aber von (XIIIa) und (XIIIb) deutlich verschieden waren. Da bei (Xa) und (Xb) nur Isomerie in 20-Stellung möglich ist, könnte aus diesem Resultat geschlossen werden, dass (XIIIa) und (XIIIb) sich von (Xa) und (Xb) durch Isomerie in 17-Stellung unterscheiden. Dies wäre um so bemerkenswerter, als bekannt ist, dass die Hydrierung der Doppelbindung in 16,17-Stellung in der Regel zu Produkten der „normalen“ Reihe führt<sup>1)2)3)4)</sup>. Ob der Unterschied wirklich auf Isomerie in 17-Stellung beruht oder ob andere, noch unbekanntere Ursachen vorliegen, soll gelegentlich durch weitere Untersuchungen geprüft werden.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* ausgeführt, wofür auch hier verbindlichst gedankt sei. Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. T. Reichstein für seine wertvolle Hilfe und seine Ratschläge sowie der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, für die Überlassung von 10 g Gitoxin zu reduziertem Preis.

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 80—90<sup>o</sup> getrocknet.)

#### Gitoxigenin-diacetat (VIII)<sup>1)</sup>.

920 mg Gitoxigenin<sup>5)</sup> vom Smp. 216—228<sup>o</sup> in 9,2 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst u. nach Zugabe von 9,2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 15 Std. bei 18<sup>o</sup> stehen gelassen. Anschliessendes Erwärmen auf 60<sup>o</sup> während 2 Std. und übliche Aufarbeitung (Neutralwaschen in Chloroform) gab 1,1 g Rohprodukt. Aus Essigester 760 mg kurze, rechteckige Platten vom Smp. 253—257<sup>o</sup>, die nach Umkrystallisieren aus Aceton-Essigester bei 264—265<sup>o</sup> (nach Sintern ab 260<sup>o</sup>) schmolzen. *Windaus* und Mitarb.<sup>1)</sup> fanden Smp. 249,5<sup>o</sup> (unkorr. ?).

#### Monoanhydro-gitoxigenin-acetat (IX).

130 mg Gitoxigenin-diacetat (VIII), Smp. 240—250<sup>o</sup>, wurden in benzolischer Lösung auf eine Säule von 4,2 g  $Al_2O_3$ <sup>7)</sup> gebracht. Benzol-Chloroform (9:1) eluierte 50 mg fast reines Diacetat (VIII), Benzol-Chloroform (4:1) 28 mg Gemisch (Diacetat (VIII) und Anhydroverbindung (IX)), Benzol-Chloroform (1:1) 39 mg einheitliche Anhydroverbindung (IX), die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester-Äther 20 mg prismatische Nadelchen vom Smp. 207—208<sup>o</sup> ergab.  $[\alpha]_D^{13} = +82,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,353$  in Chloroform).

13,49 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{13} = +1,12^\circ \pm 0,02^\circ$

<sup>1)</sup> *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. 71, 1487 (1938).*

<sup>2)</sup> *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, B. 72, 182 (1939).*

<sup>3)</sup> *L. Ruzicka, E. Hardegger, C. Kauter, Helv. 27, 1164 (1944).*

<sup>4)</sup> *Pl. A. Plattner, H. Heusser, E. Angliker, Helv. 29, 468 (1946).*

<sup>5)</sup> Aus Gitoxin durch 40 Minuten langes Erhitzen mit 50 Teilen 0,1-n.  $H_2SO_4$  und 50 Teilen 96-proz. Alkohol und Entfernen des Alkohols im Vakuum gewonnen.

<sup>6)</sup> Gibt in wenig Methanol gelöst auf Zusatz des doppelten Volumens einer 2-proz. Lösung von Digitonin in 50-proz. Methanol keine Fällung.

<sup>7)</sup> Frisches  $Al_2O_3$  „*Merck*“ standardisiert nach *Brockmann* 5-mal mit der 4-fachen Menge destilliertem Wasser ausgekocht und nach Verdrängen des Wassers mit Methanol und Trocknen während  $\frac{1}{2}$  Std. bei 190—200<sup>o</sup> im Vakuum aktiviert.

Zur Analyse 1 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,778 mg Subst. gaben 10,024 mg CO<sub>2</sub> und 2,820 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27%  
Gef. ,, 72,41 ,, 8,35%

U.V.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max} = 273 \text{ m}\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,4$  (i. Alkohol). Tetranitromethanprobe (in Chloroform) negativ.

### 3,16-Diacetoxy-14-oxy-ätio-cholansäure (XI).

1,5 g Gitoxigenin-diacetat (VIII), Smp. 252—257°, in 90 cm<sup>3</sup> Aceton<sup>1)</sup> gelöst und nach Zugabe von 1,5 g fein gepulvertem KMnO<sub>4</sub> bis zum völligen Verschwinden der violetten Farbe auf der Maschine geschüttelt (3½ Std.). Nach Verjagen des Acetons im Vakuum wurde der schwarzbraune krümelige Rückstand im Mörser fein verrieben und bei kongosaurer Reaktion (verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Vereinigte Chloroformauszüge 2-mal mit verd. Sodalösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. 990 mg Neutralprodukt. Wässrig-alkalische Lösungen sofort mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen u. Eindampfen im Vakuum 370 mg rohe Säure. Die 990 mg Neutralprodukt gaben nach erneuter Oxydation mit ca. 500 mg KMnO<sub>4</sub> (6 Std. geschüttelt) noch 100 mg rohe Säure. Auf Zusatz von Äther 170 mg Krystalle (XI), die bei 245—256° (Zers.) schmolzen. 2-maliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab dicke, kurze, durchsichtige Prismen vom Smp. 255—258° (Zers.).

Zur Analyse 2 Std. bei 80° getrocknet. Gew.-Verlust 0,008 mg.

3,782 mg Subst. gaben 9,121 mg CO<sub>2</sub> und 2,774 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (436,53) Ber. C 66,03 H 8,31%  
Gef. ,, 65,81 ,, 8,21%

Die öligen Mutterlaugen von (XI) wurden mit CrO<sub>3</sub> in Eisessig nachoxydiert, lieferten aber keine krystallisierte Säure mehr. Durch Methylierung mit Diazomethan und Chromatographie konnten noch 20 mg Methylester (XII) (siehe unten) gewonnen werden.

### 3,16-Diacetoxy-14-oxy-ätio-cholansäure-methylester (XII).

170 mg rohe krystallisierte Säure (XI) vom Smp. 245—256° mit ätherischer Diazomethanolösung übergossen, nach 15 Minuten zur Trockne gebracht und in Äther neutral gewaschen. 2-maliges Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Aceton-Äther gab 115 mg reinen Ester (XII) in wasserklaren, meist zu Drusen vereinigten Prismen vom Smp. 185—188°;  $[\alpha]_D^{21} = -10,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,801$  in Chloroform).

17,958 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1 \text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{21} = -0,19^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde nochmals aus Äther allein umkrystallisiert. Smp. 186—188°.

3,672 mg Subst. gaben 8,965 mg CO<sub>2</sub> und 2,802 mg H<sub>2</sub>O

3,802 mg Subst. verbr. 2,432 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Ziesel-Vieböck)

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub> (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50 —OCH<sub>3</sub> 6,89%  
Gef. ,, 66,63 ,, 8,54 ,, 6,61%

### Einwirkung von POCl<sub>3</sub> in Pyridin auf (XII).

115 mg (XII), Smp. 185—188°, in 1,4 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin mit 0,34 cm<sup>3</sup> reinstem POCl<sub>3</sub> 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei tiefgelb, und es schieden sich Krystalle ab. Im Vakuum bei 20° etwas eingeengt, mit 2 cm<sup>3</sup> Eiswasser versetzt, ausgeäthert, Ätherlösungen mit eisgekühlter verd. HCl, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Rohprodukt (100 mg) im Molekular Kolben bei 0,02 mm und 120—145° Badtemperatur destilliert gab 95 mg Öl, das aus Methanol bei -15° z. T. in dünnen Blättchen krystallisierte. Sie schmolzen bei 50—58°, z. T. bei 101—102° und stellten wahrscheinlich den doppelt ungesättigten Ester (XIV) dar.

<sup>1)</sup> 2-mal langsam über gepulvertem KMnO<sub>4</sub> abdestilliert.

Für die Bestimmung der spez. Drehung wurde 1 Std. im Hochvakuum bei 45°, dann noch 1/2 Std. bei 80—85° getrocknet.  $[\alpha]_D^{15} = +320,35^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,3033$  in Chloroform).

12,995 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +4,175^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde kurz vor dem Verbrennen im Hochvakuum geschmolzen. Kein Gew.-Verlust.

3,745 mg Subst. gaben 10,115 mg CO<sub>2</sub> und 2,873 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66%

Gef. ,, 73,71 ,, 8,58%

Die Analyse spricht dafür, dass die obigen Krystalle noch etwas Ester (XV) enthielten.

U. V.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max} = 294$  m $\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,17$  (i. Alkohol). Tetranitromethanprobe deutlich positiv.

### 3-Acetoxy-14-*epi*-ätio-cholansäure-methylester (?) (XVIII).

95 mg Gemisch von (XIV) und (XV) in 2 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig mit 40 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O bei 16° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 10 Minuten praktisch beendet (ber. für (XIV) 18,6 cm<sup>3</sup>, aufgenommen 17,7 cm<sup>3</sup>). Filtration, Eindampfen u. Neutralwaschen in Äther gab 97 mg Rohprodukt. Aus Pentan ca. 40 mg dünne lange Nadelchen (XVIII). Nach Sublimation im Hochvakuum bei 0,02 mm und 135—140° Badtemperatur und 2-maligem Umkrystallisieren aus Pentan 17 mg glänzende prismatische Nadeln vom Smp. 158,5—159,5°;  $[\alpha]_D^{16} = +31,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,8685$  in Chloroform).

8,660 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = +0,275^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert und direkt verbrannt.

3,474 mg Subst. gaben 9,333 mg CO<sub>2</sub> und 2,965 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64%

Gef. ,, 73,35 ,, 9,55%

Die Mischprobe mit 3 $\beta$ -Acetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester vom Smp. 154—154,5<sup>1)</sup> schmolz zur Hauptsache bei 118—122°.

### 3,16-Diacetoxy-ätio-cholansäure-methylester (?) (XVI).

Aus den vereinigten Mutterlaugen von (XVIII) konnten bei der chromatographischen Trennung durch Elution mit Benzol noch weitere 15 mg reiner und 35 mg weniger reiner Ester (XVIII) erhalten werden. Mit Benzol-Äther (19:1) und (9:1) wurden ca. 15 mg (XVI) abgelöst, die zum Unterschied von (XVIII) kaum in Pentan löslich sind. Aus Äther-Pentan durchsichtige, zu Rosetten vereinigte, breitwinklig zugespitzte Platten vom Smp. 151,5—153°;  $[\alpha]_D^{14} = +30,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,9703$  in Chloroform).

9,675 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = +0,30^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 0,02 mm und 150—160° Blocktemperatur sublimiert und direkt verbrannt.

3,615 mg Subst. gaben 9,152 mg CO<sub>2</sub> und 2,867 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81%

Gef. ,, 69,09 ,, 8,87%

### 3-Oxy-14-*epi*-ätio-cholansäure-methylester (?) (XVII).

30 mg (XVIII), Smp. 154—158°, in 0,9 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst u. nach Zugabe von 0,10 cm<sup>3</sup> 20-proz. KOH 1 1/2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 0,5 cm<sup>3</sup> Wasser und Entfernen des Methanols im Vakuum mit 8 Tropfen 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kongomethan gemacht und ausgeäthert, Ätherlösungen etwas eingengt, mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und nach 10 Minuten zur Trockene verdampft. Rückstand 27 mg. Aus

<sup>1)</sup> M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937).

einer Spur Äther mit viel Pentan kristallisiert der Oxy-ester (XVII) in feinsten, zu dichten kugeligen Rosetten vereinigten Nadelchen vom Smp. 110—112°. 0,5 mg Substanz in 1 Tropfen Methanol gelöst gab mit 2 Tropfen 2-proz. Digitoninlösung (in 50-proz. Methanol) sofort eine starke, auch in der Hitze unlösliche Fällung.

### 3-Keto-14-*epi*-ätio-cholansäure-methylester (?) (XIX).

26,5 mg Oxy-ester (XVII) in 0,4 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,4 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessiglösung (1 Mol CrO<sub>3</sub>) versetzt u. 2 Std. bei 18° stehen gelassen. Nach dieser Zeit war die Hauptmenge an CrO<sub>3</sub> verbraucht. Nach Zufügen von weiteren 0,04 cm<sup>3</sup> CrO<sub>3</sub>-Lsg. konnte nach 6-stündigem Stehen noch deutlich CrO<sub>3</sub> nachgewiesen werden. In dieser Zeit hatten sich dicke, kurze, wasserklare Prismen von (XIX) abgeschieden, die nach Abnutschen und Waschen mit Eisessig und Äther bei 200—206° schmolzen (4,2 mg). Eisessiglösung im Vakuum eingedampft, Rückstand in Chloroform-Äther aufgenommen, mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, verd. NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet u. eingedampft. 22 mg Rohprodukt, aus Aceton-Äther 16 mg Krystalle vom Smp. 200—207°, die mit den obigen 4,2 mg im Molekularkolben bei 120—150° Badtemperatur und 0,02 mm sublimiert und aus reinem Chloroform unter Zusatz von etwas Aceton umkristallisiert wurden. 13 mg Prismen vom Smp. 206—208°;  $[\alpha]_D^{12} = +47,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,317$  in Chloroform).

13,132 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{12} = +0,63^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde nochmals sublimiert und direkt verbrannt.

3,092 mg Subst. gaben 8,585 mg CO<sub>2</sub> und 2,661 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70%  
Gef. „ 75,77 „ 9,63%

### 14-*epi*-Ätio-cholansäure-methylester (?) (XXI).

15,5 mg Keto-ester (XIX) wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst, mit 2 cm<sup>3</sup> reiner konz. HCl und 1,5 g amalgamierter Zinkwolle<sup>1)</sup> versetzt und 2 Std. auf dem Wasserbad unter Einleiten von HCl-Gas auf die Oberfläche des Reaktionsgemisches erwärmt. Nach weiterem Zusatz von 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig u. 1 g amalgamierter Zn-Wolle wurde noch weitere 5 Std. erwärmt, darauf im Vakuum leicht eingeeengt, mit 4 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O versetzt u. mit Petroläther extrahiert. Waschen mit Wasser, Trocknen, Filtrieren und Eindampfen gab 12 mg Rückstand. Er wurde in Pentan gelöst und mit ca. 1 cm<sup>3</sup> verd. Sodalösung geschüttelt, wobei sich das schwer lösliche Natriumsalz der Ätiosäure abschied, das mit frischem Pentan gewaschen und mit verd. HCl zerlegt wurde. Säure in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Smp. der rohen Säure (XX) 155—160°. Übliche Methylierung mit Diazomethan gab ca. 7 mg rohen Ester (XXI). Durch chromatographische Reinigung ca. 5 mg Krystalle (aus Methanol) vom Smp. 70—76°, die nach Sublimation im Hochvakuum bei 0,02 mm und 80° Badtemperatur aus einem Tropfen Äther auf Zusatz von wenig Methanol in schönen, wasserklaren Prismen kristallisierten. Smp. 75—76°. Ausbeute 3,5 mg.

Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert und direkt verbrannt.

2,378 mg Subst. gaben 6,859 mg CO<sub>2</sub> und 2,430 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> (318,48) Ber. C 79,19 H 10,76%  
Gef. „ 78,71 „ 11,43%

### Dihydro-monoanhydro-dihydro-gitoxigenin-acetat (XIIIa und XIIIb).

195 mg Monoanhydro-gitoxigenin-acetat (IX), Smp. 205—208°, in 3 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig mit 90 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O bei 18° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 10 Minuten praktisch beendet (ber. 37,3 cm<sup>3</sup>, aufgenommen 39,1 cm<sup>3</sup>). Filtrieren, Eindampfen u. Neutralwaschen in Chloroform gab 200 mg Rohprodukt (Schaum). In ca. 200 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst und vorsichtig eingeeengt. Der flockig-gallertige Niederschlag wurde abgenutscht und mit Äther gewaschen (40 mg), dann mehrmals aus Aceton-Äther umkry-

<sup>1)</sup> Zur Darstellung vgl. C. W. Shoppee, Helv. 27, 246 (1944).

stallisiert. Zu Drusen vereinigte dünne Plättchen vom Smp. 218—220°;  $[\alpha]_D^{17} = +17,9^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,562$  in Chloroform).

15,576 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +0,28^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 2 Std. bei 100° getrocknet.

3,688 mg Subst. gaben 9,653 mg CO<sub>2</sub> und 2,977 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%  
Gef. „ 71,43 „ 9,04%

Die erste Mutterlauge des obigen Isomeren gab bei weiterem Einengen 90 mg schön ausgebildete Nadelchen vom Smp. 160—174°, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther schliesslich scharf bei 181—182° schmolzen (37 mg).  $[\alpha]_D^{16} = -12,5^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,740$  in Chloroform).

17,35 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{16} = -0,22^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° getrocknet.

3,870 mg Subst. gaben 10,155 mg CO<sub>2</sub> und 3,159 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%  
Gef. „ 71,61 „ 9,13%

#### Dihydro-digitoxigenin-acetat (Xa und Xb).

200 mg Digitoxigenin-acetat (VI), Smp. 223—229° bzw. 231—233°, in 3 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig mit 90 mg PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O bei 17° hydriert. Die Gasaufnahme war nach 10 Minuten beendet (ber. 26,9 cm<sup>3</sup>, aufgenommen 28,1 cm<sup>3</sup>). Analoge Aufarbeitung wie oben gab 206 mg Rohprodukt (Schaum). Beim Stehen mit ca. 10 cm<sup>3</sup> abs. Äther schieden sich bald schöne Nadelchen aus, die bei 174—178° schmolzen (65 mg). Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 25 mg (Xa) vom Smp. 186—187°;  $[\alpha]_D^{15} = +8,3^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,931$  in Chloroform).

19,25 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{15} = +0,16^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse 4 Std. bei 100° getrocknet. Gew.-Verlust 0,021 mg.

3,596 mg Subst. gaben 9,449 mg CO<sub>2</sub> und 2,940 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%  
Gef. „ 71,71 „ 9,15%

Die Mischprobe mit (XIIIa) vom Smp. 181—182° schmolz bei 158—170°.

Aus der ersten Mutterlauge des Isomeren (Xa) liess sich durch stufenweise Krystallisation aus abs. Äther neben Mischfraktionen eine kleine einheitliche Fraktion isolieren, die in glänzenden, dünnen Blättchen vom Smp. 172—176° krystallisierte. Aus den Mischfraktionen konnten durch Animpfen noch weitere Mengen des Isomeren (Xb) erhalten werden, insgesamt 80 mg Blättchen vom Smp. 170—177°. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte 35 mg einheitliches Material vom Smp. 178—179,5°;  $[\alpha]_D^{14} = +14,0^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,961$  in Chloroform).

19,555 mg Subst. zu 0,9971 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{14} = +0,275^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 100° getrocknet. Gew.-Verlust 0,027 mg.

3,752 mg Subst. gaben 9,853 mg CO<sub>2</sub> und 3,088 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%  
Gef. „ 71,67 „ 9,21%

Die Mikroanalysen und U.V.-Absorptionsspektren wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.