

183. 3 α -Acetoxy-ätien-(8:9 oder 8:14)-säure-methylester. Vorläufige Mitt.¹⁾

Über Gallensäuren und verwandte Stoffe 48. Mitteilung²⁾.

von H. P. Sigg und T. Reichstein.

(16. VII. 56.)

Beim Abbau des 3-Epi-Tanghinigenins³⁾ wurden zwei isomere 3 α -Acetoxy-ätiansäure-methylester (HPS 25 u. HPS 35) erhalten. Dem einen davon (HPS 35) wurde die Formel XIV (XIVa oder XIVb) zuerteilt. Wir beschreiben hier die bereits damals³⁾ erwähnte Synthese dieses Esters XIV. Dadurch ist das C-Skelett und die Lage der Substituenten an C-3 und C-17 im Tanghinigenin eindeutig bewiesen, die Lage der Doppelbindung im Ester XIV jedoch noch nicht völlig gesichert¹⁾. Sie kann sich entweder in 8:9-Stellung (XIVa) oder in 8:14-Stellung (XIVb) befinden.

Als Ausgangsmaterial diente der krist. 3 α -Succinoxy-12 α -hydroxy-ätiansäure-dimethylester (I) von *Lardon*⁴⁾, der durch Dehydrierung in den krist. 12-Keto-ester II übergeführt wurde. Dieser war nach Mischprobe identisch mit *Lardon's* früherem Präparat⁴⁾. Die Verseifung des Keto-esters II mit KOH in Methanol (2 Std. Kochen oder 48 Std. bei 20°) und anschließende Methylierung mit CH₂N₂ gab einen krist. Ester V, der zwar praktisch gleich schmolz wie das alte Präparat⁴⁾, bei der Mischprobe damit aber eine starke Smp.-Depression gab. Da unser jetziges Präparat mit CrO₃ einen krist. Triketo-ester III lieferte, der nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit dem entsprechenden früheren Präparat von *Lardon*⁴⁾ identisch war, bleibt der bei V erhaltene Befund unabgeklärt.

Jedenfalls dürfte unser Präparat V die richtige Konstitution besitzen. Dementsprechend zeigte das UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Kurve V in Fig. 1) ein Maximum bei 288 m μ (log ϵ = 1,66), wie es von einer 12-Ketogruppe zu erwarten ist⁵⁾. Die molekulare Drehung des Esters V entspricht auch sehr gut dem berechneten Wert (vgl. Tab. 3).

¹⁾ Aus Zeit- und Materialmangel musste diese Arbeit unterbrochen werden, bevor es gelang, die Lage der Doppelbindung im Endprodukt XIV sicher zu beweisen und die Konfiguration der Stoffe VI, IX, XII und XV eindeutig abzuklären. Eine ergänzende Publikation von *Jungmann* u. Mitarb. soll später folgen.

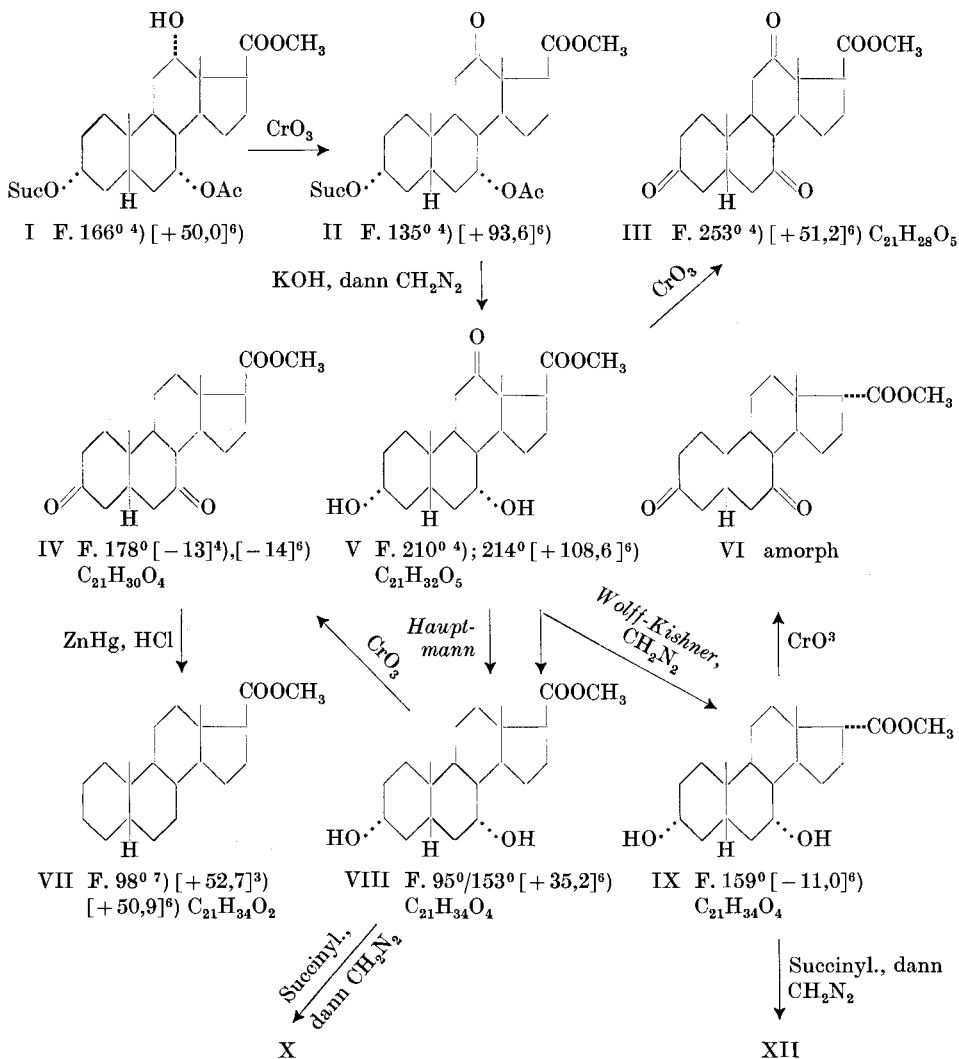
²⁾ 47. Mitt.: *G. Baumgartner & Ch. Tamm*, Helv. **38**, 441 (1955).

³⁾ *H. P. Sigg, Ch. Tamm & T. Reichstein*, Helv. **38**, 1721 (1955).

⁴⁾ *A. Lardon*, Helv. **30**, 597 (1947).

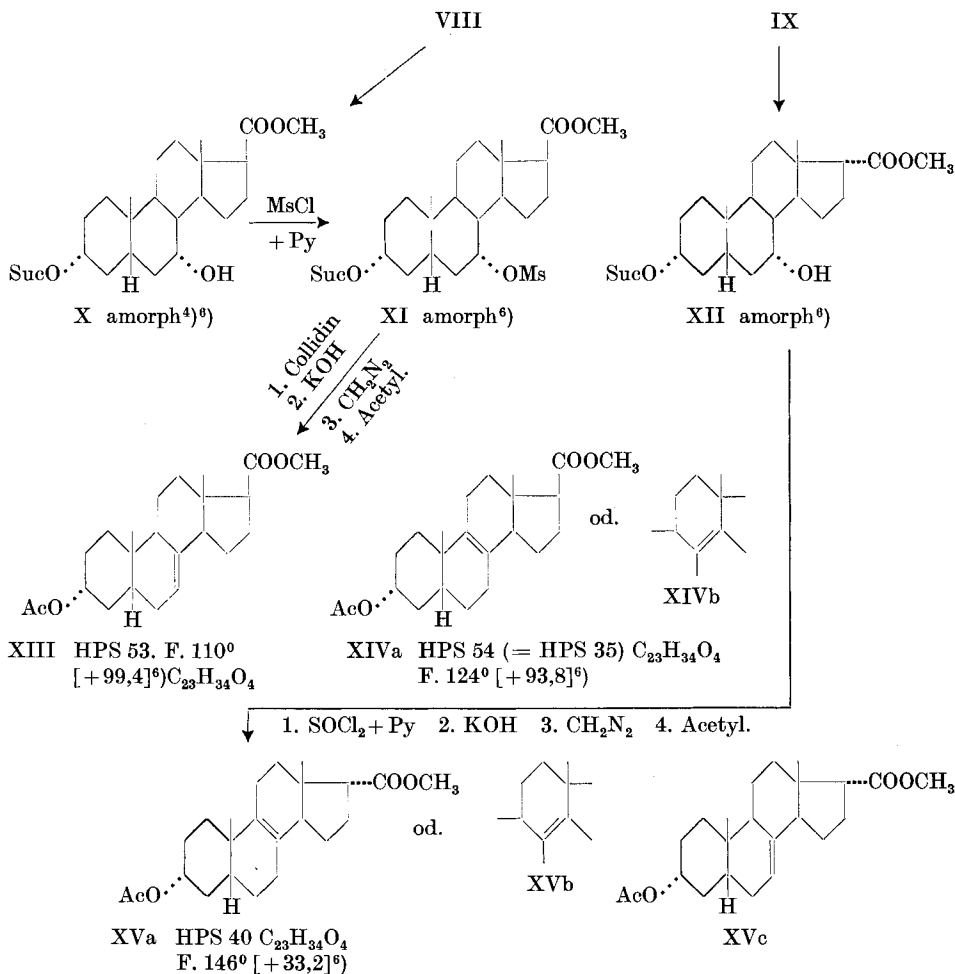
⁵⁾ *O. Schindler & T. Reichstein*, Helv. **37**, 667 (1954), Tab. 1.

Die Reduktion des Ketoesters V nach *Wolff-Kishner* ist auch schon von *Lardon*⁴⁾ durchgeführt worden. Er erhielt nach Methylierung der Reduktionsprodukte einen Dihydroxy-ester vom Smp. 159° und $[\alpha]_D^{16} = +2,0^{\circ}$ (in Chf), dem die Formel VIII zugeschrieben wurde. Bei der Wiederholung dieser Reaktion erhielten wir zwei isomere Ester, VIII und vermutlich IX, die sich zwar nicht durch Kristallisation, wohl aber durch Chromatographie an Al_2O_3 weitgehend trennen liessen. Diese zwei Ester waren isomorph und gaben bei der



⁶⁾ Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

⁷⁾ H. Wieland, O. Schlichting & R. Jacobi, Z. physiol. Chem. **161**, 80 (1926).



Die Formeln der Stoffe VI, IX, XII und XV sind nicht sicher bewiesen, und die Lage der Doppelbindung und andere Isomere in XIV ist nicht völlig gesichert. Das früher⁴⁾ beschriebene Präparat von X war vermutlich ein Gemisch von X + XII, da es aus einem Gemisch von VIII + IX bereitet wurde. Ac = CH₃CO—, Ms = CH₃SO₂— im Text als Mesyl bezeichnet. Suc = CH₃OCO—CH₂CH₂—CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chf³⁶⁾ an. Die mit Bruttoformeln versehenen Stoffe wurden analysiert.

Mischprobe keine Depression. Dem Ester VIII kommt sicher die angegebene Formel zu, denn derselbe Stoff wurde als einzig fassbares Reaktionsprodukt aus V auch durch Umsatz mit Äthandithiol nach *Hauptmann*⁸⁾ und anschließende Entschwefelung des entstehenden

⁸⁾ *H. Hauptmann*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 562 (1947).

amorphen Dithioketals nach *Mozingo* u. Mitarb.⁹⁾ erhalten. Bei dieser Reaktionsfolge ist eine Isomerisierung kaum zu erwarten. Eine teilweise Isomerisierung an C-17 ist jedoch bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion von Keto-ätiansäure-methylestern schon früher¹⁰⁾ beobachtet worden. Wir glauben daher, dass der isomere Ester wahrscheinlich die Formel IX besitzt¹¹⁾, obgleich dies nicht sicher bewiesen wurde¹²⁾. Seine Dehydrierung gab einen Diketoester der vermutlichen Formel VI, der bisher nicht kristallisierte und der daher von IV verschieden ist (siehe unten). VIII und IX können sich somit nicht ausschliesslich durch Epimerie von HO-Gruppen unterscheiden. Die Differenz der molekularen Drehungen zwischen VIII u. IX beträgt $+162,0^{\circ} \pm 16^{\circ}$ (in Chf). Als Differenz zwischen 5 α -Ätiansäure-methylester und ihrem 17-Iso-derivat wurde früher¹⁰⁾ ein merklich höherer Wert, nämlich $+285^{\circ} \pm 6^{\circ}$ (in Dioxan) gefunden. Der Unterschied ist nicht durch die verschiedene Konfiguration an C-5 bedingt, denn zwischen 3 β -Acetoxy-ätiansäure-methylester ($[\text{M}]_{\text{D}} = +189^{\circ} \pm 8^{\circ}$)¹³⁾ und seinem 17-Isomeren ($[\text{M}]_{\text{D}}^{20} = -105^{\circ} \pm 11^{\circ}$)¹⁴⁾ besteht dieselbe Differenz von $+294^{\circ} \pm 19^{\circ}$ (in Chf). Es ist aber möglich und sogar wahrscheinlich, dass die Trennung von VIII u. IX wegen der Isomorphie nicht ganz gelungen ist, und dass beide Präparate noch Beimischungen der anderen Komponente enthalten. Dehydrierung von VIII mit CrO_3 gab in guter Ausbeute den krist. 3,7-Diketo-ätiansäure-methylester (IV), der nach Smp., Mischprobe und Drehung mit dem von *Lardon* beschriebenen Präparat⁴⁾ identisch war. Bei der Reduktion dieses Esters IV mit Zn-Amalgam und HCl nach *Clemmensen* und anschließender Methylierung wurde dementsprechend ein krist. Methylester VII erhalten, der nach Smp., Mischprobe und Drehung mit authentischem Ätiansäure-methylester (VII)⁷⁾¹⁵⁾³⁾ identisch war. Das oben erwähnte, von *Lardon* aus V hergestellte Präparat vom Smp. 159° und $[\alpha]_{\text{D}} = +2,0^{\circ}$ (in Chf)¹⁶⁾ dürfte demnach ein Mischkristallisat von VIII u. IX gewesen sein. Nach Dehydrierung wurde von *Lardon* daraus das reine krist. Keton IV erhalten, weil das vermutlich nebenher gebildete amorphe VI bei der Kristallisation von IV in den Mutterlaugen geblieben sein dürfte. Die molekulare Drehung des Esters IV entspricht dem erwarteten Wert (vgl. Tab. 3).

⁹⁾ *R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Hartis & K. Folkers, J. Amer. chem. Soc.* **65**, 1013 (1943).

¹⁰⁾ *J. v. Euw & T. Reichstein, Helv.* **27**, 1851 (1944).

¹¹⁾ Eine Epimerisierung von HO-Gruppen ist prinzipiell nicht auszuschliessen.

¹²⁾ Es soll später versucht werden, diese Formel zu beweisen.

¹³⁾ *F. Hunziker & T. Reichstein, Helv.* **28**, 1472 (1945), fanden Smp. $124\text{--}126^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{14} = +47,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,726$ in Chf).

¹⁴⁾ *M. Sorkin & T. Reichstein, Helv.* **29**, 1209 (1946), fanden Smp. $109\text{--}111^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28,0^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,821$ in Chf).

¹⁵⁾ *M. Steiger & T. Reichstein, Helv.* **20**, 1040 (1937).

¹⁶⁾ In der erwähnten Arbeit mit XLII bezeichnet.

Der weitere Abbau des so strukturell gesicherten Esters VIII wurde wie folgt durchgeführt¹⁷). Zunächst wurde VIII durch Erwärmen mit Bernsteinsäureanhydrid in Pyridin und anschließende Methylierung mit Diazomethan in den 3 α -Succinoxy-7 α -hydroxy-ätiansäure-dimethylester (X)¹⁸ übergeführt, der nur in amorpher Form isoliert wurde. Wie *Schwenk* u. Mitarb.¹⁹) gezeigt haben, wird bei der Umsetzung von Desoxycholsäure-Derivaten mit Bernsteinsäureanhydrid unter den genannten Bedingungen fast nur die 3-ständige HO-Gruppe verestert. Dass dies auch hier der Fall war, folgt aus dem weiteren Verlauf der Reaktionen. Umsetzung des Esters X mit Methansulfonsäure-chlorid in Pyridin gab das amorphe Mesylat XI. Dieses wurde 14 Std. mit 2,4,6-Collidin in Toluol gekocht, worauf ein amorphes ungesättigtes Succinat (entspr. XIII) erhalten wurde. Wir haben es durch Kochen mit KOH in wässrigem Methanol verseift, die erhaltene Säure mit CH₂N₂ methyliert und den amorphen Ester mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Nach Chromatographie liess sich der gewünschte 3 α -Acetoxy-ätien-(7)-säure-methylester (Nr. HPS 53, XIII) in Kristallen gewinnen. Seine Analyse, die molekulare Drehung (vgl. Tab. 3), das UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Kurve XIII in Fig. 1a) und sein Verhalten beim Schütteln mit Pt u. H₂ in Eisessig (siehe unten) stehen mit der angegebenen Formulierung in guter Übereinstimmung²⁰). Im IR.-Absorptionsspektrum (in CS₂) waren zwei schwache aber deutliche Banden bei 12,05 und 12,35 μ sichtbar, wie sie bei trisubstit. Äthylenen beobachtet werden. Schütteln dieses Esters XIII mit Pt in Eisessig unter H₂ verursachte keinen Gasverbrauch, führte aber zu einer Isomerisierung. Als bisher einzig fassbares krist. Reaktionsprodukt wurde ein neuer Ester (Nr. HPS 54) C₂₃H₃₄O₄ erhalten. Auf Grund der Synthese, seiner Drehung und des UV.-Absorptionsspektrums (siehe Diskussion) kann ihm nur Formel XIVa oder XIVb zukommen. Im IR.-Spektrum (in CS₂)³) zeigte HPS 54 dementsprechend bei 12,05 und 12,35 μ nur noch Andeutungen einer selektiven Absorption. – Ein Ester (Nr. HPS 35), der sich mit diesem Präparat (Nr. HPS 54) als identisch

¹⁷) Analoge Reaktionsfolgen sind bei 5 α -Steroiden schon lange bekannt, vgl. *K. Heusler & A. Wettstein*, *Helv.* **35**, 284 (1952), und frühere Lit. daselbst. Für Abkömmlinge der Cholsäure ist sie auch beschrieben²⁰).

¹⁸) Ein ebenfalls amorpher Ester, dem diese Formel erteilt wurde, ist bereits von *Lardon* bereitet worden (dort⁴) als XLI bezeichnet). Aus den oben erwähnten Gründen dürfte es sich dabei um ein Gemisch von X und XII gehandelt haben. Die Konfiguration der weiter daraus bereiteten Ester, insbesondere des 3 α -Succinoxy- und des 3 α -Acetoxy-7-keto-esters (dort⁴) als XL und XLIV bezeichnet) ist daher nicht gesichert.

¹⁹) *E. Schwenk, B. Riegel, R. B. Moffett & E. Stahl*, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 549 (1943).

²⁰) In ähnlicher Weise ist früher aus Cholsäure-Derivaten die 7-ständige HO-Gruppe abgespalten worden, vgl. *R. Grand & T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 344 (1945), sowie *Berner u. Mitarb.*²⁶).

erwies, wurde, wie erwähnt³⁾, auch durch Abbau von 3-Epi-Tanghinigenin erhalten. Auch dort wurde in der letzten Stufe mit Pt in Eisessig und H₂ geschüttelt, so dass offenbar die (oder eine) unter diesen Bedingungen begünstigte Form vorliegt²¹⁾. Die Gründe, warum wir heute die Formel XIVb als wahrscheinlicher aber noch als unbewiesen betrachten, werden unten diskutiert.

Einer analogen Reaktionsfolge wie VIII wurde auch der isomere Dihydroxy-ester IX unterworfen. Nach Umsetzung mit Bernstein-säureanhydrid und anschliessender Methylierung mit Diazomethan wurde der amorphe Ester XII erhalten. Wasserabspaltung mit SOCl₂ und Pyridin (15 Std. bei 0°) gab ein amorphes Präparat²²⁾. Dieses wurde mit KOH verseift, die erhaltene Säure mit Diazomethan methyliert und der rohe Hydroxyester acetyliert. Chromatographie an Al₂O₃ lieferte ein krist. Präparat (Nr. HPS 40), von dem wir zunächst annahmen, dass es die Formel XVc (mit Doppelbindung in 7:8-Stellung) besitze. Im IR.-Spektrum (in CS₂) waren auch schwache aber deutliche Banden bei 12,08 und 12,35 μ sichtbar. Es zeigt aber im kurzwelligen UV. (vgl. Kurve HPS 40 in Fig. 1a) ein deutliches Maximum bei 202–203 m μ , so dass wir glauben, dass ihm Formel XVa oder XVb zukommt (vgl. auch Diskussion). Die Verschiebung der Doppelbindung könnte am ehesten bereits bei der Behandlung mit SOCl₂ und Pyridin erfolgt sein. Möglicherweise war das Präparat auch noch nicht ganz einheitlich. Die molekulare Drehung würde unter Benützung der von *Barton & Klyne*²³⁾ verwendeten Werte besser auf XVc passen (vgl. Tab. 3). Der geringe Unterschied in der Drehung zwischen XIII u. XIV zeigt aber, dass in der Reihe der Ätiansäure-ester (wenigstens soweit sie an C-12 keinen Substituenten tragen) auf Grund der Drehung allein zwischen 7:8- und 8:14- (oder 8:9?) Stellung nicht sicher entschieden werden kann (vgl. Diskussion). Auch sind die bei normalen Steroiden abgeleiteten Inkremente nicht ohne weiteres auf die 17-iso-Säuren übertragbar.

Diskussion der Ergebnisse. Durch die Synthese von HPS 54 (XIVa od. XIVb) und seine Identifizierung mit HPS 35 aus 3-Epi-Tanghinigenin war das ursprüngliche Ziel dieser Arbeit erreicht, auch wenn eine sichere Entscheidung über die Lage der Doppelbindung im Endprodukt (XIVa od. XIVb) heute noch nicht möglich ist¹⁾. Wir

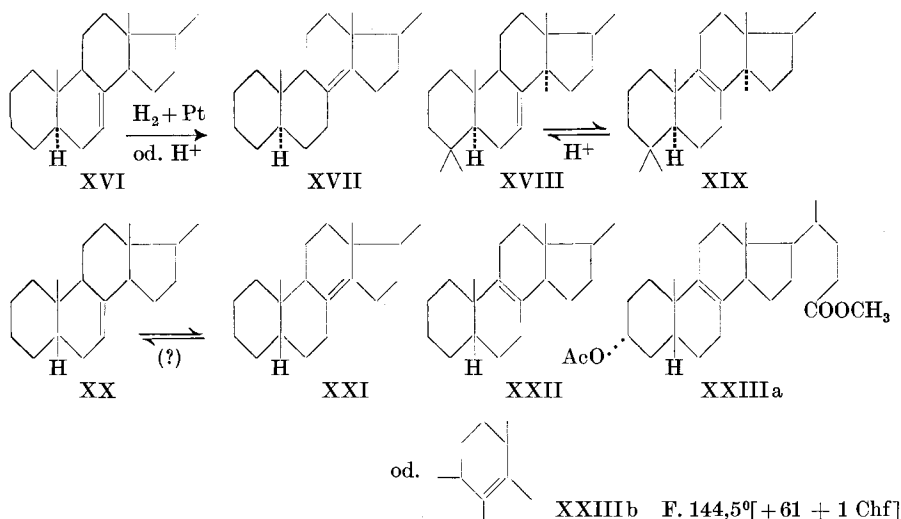
²¹⁾ Es ist durchaus möglich, dass in beiden Fällen daneben auch ein isomerer Ester entstand, und dass Nr. HPS 35 (= HPS 54) lediglich auf Grund seiner relativ guten Kristallisierbarkeit aus dem Gemisch isoliert wurde.

²²⁾ Wurde dieses Präparat zuerst mit Pt und H₂ in Eisessig geschüttelt oder mit HCl in Chf behandelt (bei 0° halb gesättigte Lösung von HCl in abs. alkoholfreiem Chloroform, 4 Std. bei 0° stehengelassen) und anschliessend energisch verseift, mit CH₂N₂ methyliert und dann acetyliert, so entstanden in beiden Fällen Gemische, die wahrscheinlich auch HPS 40 enthielten (höchster Smp. 138–144° bzw. 135–145°), sich aber eher schwerer trennen liessen.

²³⁾ *D. H. R. Barton & W. Klyne*, Chemistry and Ind. **26**, 755 (1948).

haben früher³⁾ der Formel XIVa den Vorzug gegeben, weil der für HPS 54 gefundene molekulare Drehungsbeitrag der Doppelbindung anscheinend auf XIVb gar nicht passte. Wie unten gezeigt wird, kommen wir jetzt nach Bestimmung von zwei fehlenden Drehungen in Chf und nach kritischer Sichtung bekannter Literaturwerte zu einem gegenteiligen Resultat. Zunächst scheint es uns aber richtig, die bisher bekannten Isomerisierungen bei Δ^7 -ungesättigten Steroiden in der 5α - und der 5β -Reihe, soweit bekannt, miteinander zu vergleichen.

Isomerisierungen Δ^7 -ungesättigter Steroide. Es ist bekannt, dass bei 5α -Steroiden eine Doppelbindung in 7-Stellung (XVI) durch Pt und H_2 nicht hydrierbar ist. Beim Hydrierungsversuch (mit Pd schon in neutraler^{24f)}, mit Pt in schwach saurer Lösung; H_2 ist nötig^{24i,k)} tritt jedoch sehr weitgehende Verschiebung in die 8:14-Stellung (XVII) ein²⁴⁾. Δ^8 -ungesättigte 5α -Steroide²⁵⁾ werden beim Schütteln mit Pt und H_2 in essigsaurer Lösung ebenfalls praktisch quantitativ in die 8:14-Isomeren umgelagert²⁶⁾.



Durch Einwirkung von Säure²⁴⁾²⁶⁾ lassen sich 5α -Steroide mit einer nicht hydrierbaren Doppelbindung in 7,8 oder 8:14-Stellung teilweise in die hydrierbaren Δ^{14} -Isomeren umlagern. Die Umlagerungen mit Säure sind teilweise reversibel aber nicht genau untersucht. Bei Derivaten des Lanostens-(7) (XVIII), bei denen eine Verschiebung der Doppel-

²⁴⁾ a) *F. Reindel, E. Walter & H. Rauch*, Liebigs Ann. Chem. **452**, 34 (1927); b) *F. Reindel & E. Walter*, *ibid.* **460**, 212 (1928); c) *I. M. Heilbron & D. G. Wilkinson*, J. chem. Soc. **1932**, 1708; d) *S. v. Reichel*, Z. physiol. Chem. **226**, 146 (1934); e) *F. Schenk, K. Buchholz & O. Wiese*, Ber. deutsch. chem. Ges. **69**, 2696 (1936); f) *J. C. Eck & E. W. Hollingsworth*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2986 (1941) (die dort beschriebenen Stoffe waren Gemische); g) *H. Wieland & W. Benend*, Liebigs Ann. Chem. **554**, 1 (1943); h) *O. Wintersteiner & M. Moore*, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1507 (1943); i) *H. E. Stavely & G. N. Bollenback*, *ibid.* **65**, 1600 (1943); k) *D. H. R. Barton & J. D. Cox*, J. chem. Soc. **1948**, 1354. In der letztgenannten Arbeit k) werden eine Anzahl früherer Angaben, die sich als falsch oder ungenau erwiesen haben, korrigiert.

²⁵⁾ Solche Steroide sind in reiner Form erstmals eindeutig von *Barton & Cox*²⁶⁾ hergestellt worden, die auch nachwiesen, dass Zymosterol eine 8:9-Doppelbindung enthält.

²⁶⁾ *D. H. R. Barton & J. D. Cox*, J. Chem. Soc. **1949**, 214.

bindung nach 8:14 nicht möglich ist, wird durch Behandlung mit Säure ein Gleichgewicht zwischen XVIII und XIX erreicht²⁷⁾.

Bei 5 β -Derivaten (XX) sind analoge Isomerisierungen viel weniger genau untersucht und die Struktur der entstehenden Stoffe ist weniger gut gesichert. 3 α ,12 α -Di-acetoxy-cholen-(7)-säure-methylester (XX) gab beim Schütteln mit Pt und H₂ in Eisessig ein Gemisch²⁸⁾, aus dem sich ca. 40% 8:14-Derivat (XXI) und ca. 37% Ausgangsmaterial (auf rohe Kristalle berechnet) isolieren liessen. Daneben wurden aber noch ca. 22% schwerer eluierbares amorphes Material erhalten, das möglicherweise das Isomere XXII enthielt. Die Isomerisierung XX \rightarrow XXI ist also unter diesen Bedingungen auch in der 5 β -Reihe möglich. Es scheint sich aber hier ein Gleichgewicht mindestens zwischen XX und XXI (vielleicht auch mit XXII) einzustellen, obgleich XXII bisher nicht isoliert wurde, und auch nicht geprüft wurde, ob XX auch rückwärts aus XXI entsteht. Die mässige Ausbeute an XXI und die Isolierung von unverändertem XX machen es aber wahrscheinlich, dass in der 5 β -Reihe die 8:14-ungesättigte Form XXI weniger begünstigt ist als die analoge Form XVII in der 5 α -Reihe oder dass die Umlagerung langsamer verläuft²⁹⁾. Bei Einwirkung von Säure allein (ohne Pt und H₂) werden aus Cholsäure Gemische erhalten^{28)29)30a-d)31)32)33)34)}, die relativ gut untersucht, wenn auch nicht völlig aufgeklärt sind. Unter günstigen Bedingungen³⁴⁾ lässt sich daraus reichlich Apocholsäure isolieren, deren Struktur als 3 α ,12 α -Dihydroxycholen-(8:14)-säure (entspr. XXI) gut begründet ist. Daneben wurden je nach Versuchsbedingungen noch die 3 α ,12 α -Dihydroxycholen-(14)-säure^{30b)c)32)33)} und die Isodioxycholsäure von *Yamasaki*³¹⁾³³⁾ erhalten. Auf indirektem Weg gewann *Callow*³²⁾ noch die β -Apocholsäure. Auch hier lässt sich nur die Δ^{14} -ungesättigte Säure hydrieren^{30d)}. Apocholsäure bleibt beim Hydrierungsversuch unverändert, und Isodioxycholsäure nimmt offenbar keinen Wasserstoff auf³¹⁾ (ob sie isomerisiert wird, scheint nicht geprüft zu sein). Mit Mineralsäure lassen sich Apocholsäure und Dihydroxycholen-(14)-säure ineinander umlagern, aus beiden entsteht daneben etwas Isodioxycholsäure³¹⁾³³⁾. Ob letztere sich rückwärts wieder ins Gleichgewichtsgemisch überführen lässt, scheint nicht geprüft zu sein.

Neuberechnung des molekularen Drehungsbeitrags für die 8:14-Doppelbindung²³⁾. In Tab. 1 sind die Smp. und Drehungen der obigen 5 isomeren Säuren sowie ihrer Methylester und Di-O-acetyl-methylester, soweit bekannt, zusammengestellt. Als Vergleich zur Berechnung des molekularen Drehungsbeitrags ($\Delta[M]_D$)³⁵⁾ für die Doppelbindung nach *Barton & Klyne*²³⁾ dienen die Werte der gesättigten Derivate. Die zwei bisher fehlenden Drehungen in Chf wurden neu bestimmt⁶⁾.

²⁷⁾ a) *R. E. Marker, E. L. Wittle & L. W. Mixon*, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1368 (1937); b) *R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives & R. B. Kelly*, ibid. **76**, 2852 (1954).

²⁸⁾ *E. Berner, A. Lardon & T. Reichstein*, Helv. **30**, 1542 (1947).

²⁹⁾ *D. H. R. Barton*, J. chem. Soc. **1946**, 1116.

³⁰⁾ a) *H. Wieland & E. Boersch*, Z. physiol. Chem. **110**, 143 (1920); b) *F. Boedecker*, Ber. deutsch. chem. Ges. **53**, 1852 (1920); c) Ders. mit *H. Volk*, ibid. **54**, 2489 (1921); d) *F. Boedecker & H. Volk*, ibid. **55**, 2302 (1922); e) *H. Wieland & E. Dane*, Z. physiol. Chem. **212**, 263 (1932).

³¹⁾ *K. Yamasaki*, Z. physiol. Chem. **220**, 42 (1933); **233**, 10 (1935).

³²⁾ *R. K. Callow*, J. chem. Soc. **1936**, 462.

³³⁾ *H. Wieland, E. Dietz & H. Ottava*, Z. physiol. Chem. **244**, 194 (1936), vgl. auch *D. H. R. Barton*²⁹⁾.

³⁴⁾ *A. W. Devor & H. W. Marlow*, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2101 (1946).

³⁵⁾ Molekularer Drehungsbeitrag (= Inkrement) der Doppelbindung ist die Differenz der molekularen Drehung der ungesättigten Verbindung gegenüber dem gleich substituierten gesättigten Derivat mit „normalem“ (8 β , 9 α , 14 α)-Steringerüst.

Tabelle 1.
Vergleich der Drehungen der 5 isomeren 3 α ,12 α -Dihydroxy-cholensäuren mit der gesättigten 3 α ,12 α -Dihydroxy-cholensäure³⁶).

	Stoff	Smp.	$[\alpha]_D$	$\Delta [M]_D^{35}$ für Doppelbindung
1.	3 α ,12 α -Dihydroxy-cholensäure ³⁷)	172°	+ 57,0° ± 1° Alk	—
	3 α ,12 α -Dihydroxy-cholensäure ³⁸)	176°	+ 47,7° ± 1,5° Di	
	3 α ,12 α -Dihydroxy-cholensäure-methylester ³⁸)	80°	+ 55,8° ± 1° An	
	3 α ,12 α -Dihydroxy-cholensäure-methylester ³⁹)	80°	+ 54,3° ± 2° Alk	
	3 α ,12 α -Dihydroxy-cholensäure-methylester ⁶)	80°	+ 39,0° ± 1° Chf	
	3 α ,12 α -Diacetoxy-cholensäure-methylester ³⁹)	118°	+ 94,4° ± 2° An	
2.	3 α ,12 α -Diacetoxy-cholensäure-methylester ⁶)	118°	+ 86,3° ± 1° Chf	
	3 α ,12 α -Dihydroxy-cholen-(7)-säure ²⁸)	210°	+ 92,6° ± 2° Di	+ 174° ± 14° Di
	3 α ,12 α -Dihydroxy-cholen-(7)-säure-methylester ²⁸)	64–67°	+ 78,3° ± 2° Chf	+ 159° ± 12° Chf
3.	3 α ,12 α -Diacetoxy-cholen-(7)-säure-methylester ²⁸)	101°	+ 144,5° ± 2° An	+ 243° ± 20° An
	3 α ,12 α -Diacetoxy-cholen-(7)-säure-methylester ²⁸)	101°	+ 127,0° ± 1° Chf	+ 197° ± 10° Chf
	β -Apocholelsäure ⁴⁰)	163°	+ 78,5° ± 2° Alk	+ 83° ± 12° Alk
	β -Apocholelsäure-methylester ³²)	84–87°	+ 79° ± 2° Alk	+ 97° ± 16° Alk
4.	Apocholelsäure (8:14-ungesättigt) ⁴¹)	176°	+ 50,2° ± 0,5° Alk	– 27° ± 6° Alk
	Apocholelsäure-methylester ⁴¹)	84°	+ 46,9° ± 1,5° Chf	+ 31° ± 10° Chf
	Di-O-acetyl-apocholelsäure-methylester ⁴¹)	137°	+ 86,1° ± 1° Chf	+ 0° ± 10° Chf
5.	Isodioxy-cholensäure ³¹)	198°	+ 5,9° ± 3° Alk	– 199° ± 16° Alk
	Isodioxy-cholensäure ³³)	196°	+ 6,9° ± ? Alk	– 195° ± ? Alk
6.	3 α ,12 α -Dihydroxy-cholen-(14)-säure ⁴¹)	259°	+ 67,8° ± 8° Alk	+ 41° ± 36° Alk
	3 α ,12 α -Dihydroxy-cholen-(14)-säure-methylester ⁴¹)	89°	+ 60,4° ± 3° Chf	+ 86° ± 16° Chf
	3 α ,12 α -Diacetoxy-cholen-(14)-säure-methylester ⁴¹)	132,5°	+ 102,5° ± 2° Chf	+ 78° ± 15° Chf

Wo in den Originalarbeiten keine Fehlergrenze angegeben war, wurde der minimale Fehler berechnet, der sich bei der angegebenen Konzentration und Rohlänge ergibt, wenn ein Polarimeter verwendet wurde, das eine Ablesung mit ± 0,01° Genauigkeit gestattet.

³⁶) Abkürzungen vgl. Einleitung zum Exper. Teil. ³⁷) *H. Wieland & H. Sorge*, Z. physiol. Chem. **97**, 1 (1916); *Reichstein & Sorlein*³⁸) fanden + 52,8° ± 1,5° (c = 1,5 in Alk). ³⁸) *T. Reichstein & M. Sorlein*, Helv. **25**, 797 (1942). ³⁹) *H. Koechlin & T. Reichstein*, Helv. **25**, 918 (1942). ⁴⁰) Eine Identität von β -Apocholelsäure (Nr. 3) mit 3 α ,12 α -Dihydroxy-cholen-(7)-säure (Nr. 2), wie sie von *Barlon*²⁹) zur Diskussion gestellt wurde, ist nicht ausgeschlossen, aber unwahrscheinlich. Eine Entscheidung wäre nur durch genaueren direkten Vergleich möglich. ⁴¹) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka & S. Hollermann*, Helv. **28**, 1660 (1945), und frühere Lit. daselbst.

Als molekularer Drehungsbeitrag der 8:14-Doppelbindung für Apocholsäurederivate ergibt sich demnach ein mittlerer Wert von 0° ($-27,4$ bis $+31^{\circ}$), während bisher mit -37^{23}) bzw. -42^{03}) gerechnet wurde, weil für die zwei Ester von Nr. 1 keine Drehung in Chf bekannt war. Wir glauben, dass auch der neue Wert nicht ohne weiteres auf Steroide ohne Substituenten an C-12 übertragen werden darf, da ein solcher Substituent den C-Ring merklich deformieren dürfte. In Tab. 2 sind daher noch einige andere 5β -Steroide mit Doppelbindungen in 8:14- und 14:15-Stellung angeführt, deren Struktur relativ gut begründet ist und die an C-12 keinen Substituenten tragen.

Tabelle 2.

Berechnung des molekularen Drehungsbeitrags der 8:14- und 14:15-Doppelbindung bei 5β -Steroiden, die an C-12 keinen Substituenten tragen⁴²⁾.

	Stoff	Smp.	$[\alpha]_D$	$\Delta[M]_D^{35}$
7.	3 β -Hydroxy-20 β -carden-(8:14)-olid ⁴³⁾	168 ⁰	+40 ⁰ Me	+67 ⁰ Me
7.	3 β -Hydroxy-20 β -carden-(8:14)-olid ⁴⁴⁾	170 ⁰	+32 ⁰ Chf	
8.	3 β -Hydroxy-20 β -carden-(14:15)-olid ⁴³⁾⁴⁵⁾	185 ⁰	+41,5 ⁰ Me	+72 ⁰ Me
9.	3 β -Hydroxy-20 β -cardanolid ⁴³⁾⁴⁶⁾	167 ⁰	+21,3 ⁰ Me	
10.	3 β , 11 α -Diacetoxy-ätien-(8:14)-säuremethylester ⁴⁷⁾	169 ⁰	+40,6 ⁰ \pm 2 ⁰ Chf	+64 ⁰ \pm 20 ⁰
11.	3 β , 11 α -Diacetoxy-ätien-(14:15)-säuremethylester ⁴⁸⁾⁴⁹⁾	102 ⁰	+ 4,0 ⁰ \pm 1,5 ⁰ Chf	-94 ⁰ \pm 18 ⁰
12.	3 β , 11 α -Diacetoxy-ätiansäuremethylester ⁵⁰⁾	180 ⁰	+25,7 ⁰ \pm 3 ⁰ Chf	
13.	3 β -Acetoxy-ätien-(14:15)-säuremethylester ⁵¹⁾	116 ⁰	+34,7 ⁰ \pm 2 ⁰ Chf	-57 ⁰ \pm 15 ⁰ Chf
14.	3 β -Acetoxy-ätiansäuremethylester ⁵¹⁾⁵²⁾	124 ⁰	+50,1 ⁰ \pm 2 ⁰ Chf	

⁴²⁾ Es ist auffallend, dass bei den Cardenoliden mit gesättigtem Lactonring (Nr. 7 u. 9 der Tab.) das 8:14- und das 14:15-ungesättigte Derivat fast gleiche Drehung zeigen, während bei den entsprechenden Buten-(2)-oliden die $\Delta^{8:14}$ -Verbindung („ α^{ϵ} -Anhydrodigitoxigenin) erheblich stärker rechts dreht. Aus den weiteren von *Cardwell & Smith*⁴³⁾ veröffentlichten Zahlen ist ersichtlich, dass nur im Falle der Δ^{14} -Verbindung der ungesättigte Lactonring durch „Vicinalwirkung“ die Drehung stark beeinflusst (erniedrigt). Eine „Vicinalwirkung“ ist auch bei den hier erwähnten 11 α -Acetoxy-Derivaten zu erwarten, ferner zwischen der 14-ständigen Doppelbindung und der Carboxylgruppe in 17-Stellung. Da uns aber gerade die Ätiansäuren interessierten, schienen uns diese Beispiele wichtig.

⁴³⁾ *H. M. E. Cardwell & S. Smith*, J. chem. Soc. **1954**, 2012.

⁴⁴⁾ *R. Tschesche & K. Bohle*, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 654 (1938).

⁴⁵⁾ *A. Windaus & G. Stein*, Ber. deutsch. chem. Ges. **61**, 2436 (1928).

⁴⁶⁾ *A. Windaus & C. Freese*, Ber. deutsch. chem. Ges. **58**, 2503 (1925).

⁴⁷⁾ *A. Lardon*, unpubliziert, dieser Wert dürfte etwas zu tief sein, da das Präparat noch etwas gesättigte Verbindung beigemischt enthielt.

⁴⁸⁾ *R. K. Callow & D. A. H. Taylor*, J. chem. Soc. **1952**, 2299.

⁴⁹⁾ *A. Lardon & T. Reichstein*, Pharmac. Acta Helv. **27**, 287 (1952).

⁵⁰⁾ *A. Katz*, Helv. **31**, 993 (1948).

⁵¹⁾ *F. Hunziker & T. Reichstein*, Helv. **28**, 1472 (1945).

⁵²⁾ *T. Reichstein & H. G. Fuchs*, Helv. **23**, 658 (1940).

Wie ersichtlich, ergibt sich für die zwei Stoffe mit 8:14-Doppelbindung ein Drehungsbeitrag derselben von $+68^{\circ}$ bzw. $+64^{\circ}$, wobei der letztere eher etwas zu tief sein dürfte⁴⁷). Wir glauben daher, dass für 5β -Steroide mit unsubstituiertem C-Ring der molekulare Drehungsbeitrag der 8:14-Doppelbindung etwa $+70^{\circ}$ beträgt. Dieser Wert ist mehr als 100° positiver als bisher angenommen.

Ein Stoff, der sich zum Vergleich mit XIV besonders gut eignet, ist der 3α -Acetoxy-cholensäure-methylester von *Fieser* u. Mitarb.⁵³), für den diese Autoren die Formel XXIIIa mit 8:9-Doppelbindung vorgeschlagen haben. Er wurde durch *Wolff-Kishner*-Reduktion oder durch Hydrogenolyse der entsprechenden 7-Ketoverbindung mit Pt in Eisessig erhalten und ist offenbar gegen weitere Hydrierung unter diesen Bedingungen beständig. Aus der molekularen Drehung ergab sich ein Inkrement für die Doppelbindung von $+80^{\circ} \pm 8^{\circ}$ (in Chf)⁵⁴). Für den Ester XIV wurde der sehr ähnliche Wert von $+65^{\circ} \pm 12^{\circ}$ (in Chf) gefunden⁵⁴). Ein Originalpräparat des Esters XXIII⁵⁵) in Cyclohexan⁵⁶) gab im UV. die in Kurve XXIII, Fig. 1, wiedergegebene Absorption⁵⁷). Ein fast gleiches Spektrum (vgl. die Kurven HPS 54 und HPS 35 in Fig. 1) gaben unter gleichen Bedingungen jetzt auch die zwei Präparate des Esters XIV⁵⁸). Das im *Unicam*-Spektrophotometer bei ca. 202–205 $m\mu$ gefundene „scheinbare“ Maximum ist nach *Bladon* u. Mitarb.⁶⁰) für tetrasubstituierte Äthylene charakteristisch. Wir konnten uns von der Richtigkeit dieser Angabe überzeugen. Unter Verwendung von 0,1-mm-Zellen erhielten wir ein solches Maximum (200–206 $m\mu$) mit allen bisher geprüften voll substituierten Äthylenen. Cholesterin und Cholesten-(7) gaben unter gleichen Bedingungen nur Endabsorption. Ebenso gab der Ester XIII die in Kurve XIII Fig. 1 wiedergegebene Kurve, die bis 190 $m\mu$ kein Maximum erkennen lässt. Der Methode kommt daher rein empirisch ein diagnostischer Wert zu. Trotzdem ist sie

⁵³) *L. F. Fieser, Wei-Yuang Huang & J. C. Babcock*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 116 (1953).

⁵⁴) Vgl. Tab. 1 in letzter Publikation³).

⁵⁵) Wir danken Herrn Prof. *L. F. Fieser* auch hier bestens für das wertvolle Präparat.

⁵⁶) Cyclohexan ist als Lösungsmittel im kurzwelligen UV. ungünstig, vgl. *H. B. Klevens & J. R. Platt*, Survey of Vacuum Ultraviolet Spectra of Organic Compounds in Solution. Reprinted from Technical Report 1953–1954, Part. I. Lab. of Molecular Structure and Spectra, Dep. of Physics, Univ. of Chicago. Die Messungen sollen wenn möglich später mit den von *W. J. Potts, Jr.*, J. chem. Physics **20**, 809 (1952), empfohlenen Lösungsmitteln wiederholt werden.

⁵⁷) Aufgenommen von Herrn Dr. *P. Zoller* in einem *Unicam* SP 500 Spektrophotometer. Für den kurzwelligen Bereich von 190 bis ca. 215 $m\mu$ wurde eine 0,1-mm-Quarz-Zelle⁵⁸) verwendet. Damit liessen sich auch ohne Fernhaltung von O_2 reproduzierbare Werte erhalten⁵⁸).

⁵⁸) Siehe spätere Mitteilung.

⁵⁹) In Alkohol und in 10-mm-Zelle hatte HPS 35 früher³) nur Endabsorption ergeben.

⁶⁰) *P. Bladon, H. B. Henbest & G. H. Wood*, Chemistry and Ind. **1951**, 866; J. chem. Soc. **1952**, 2737.

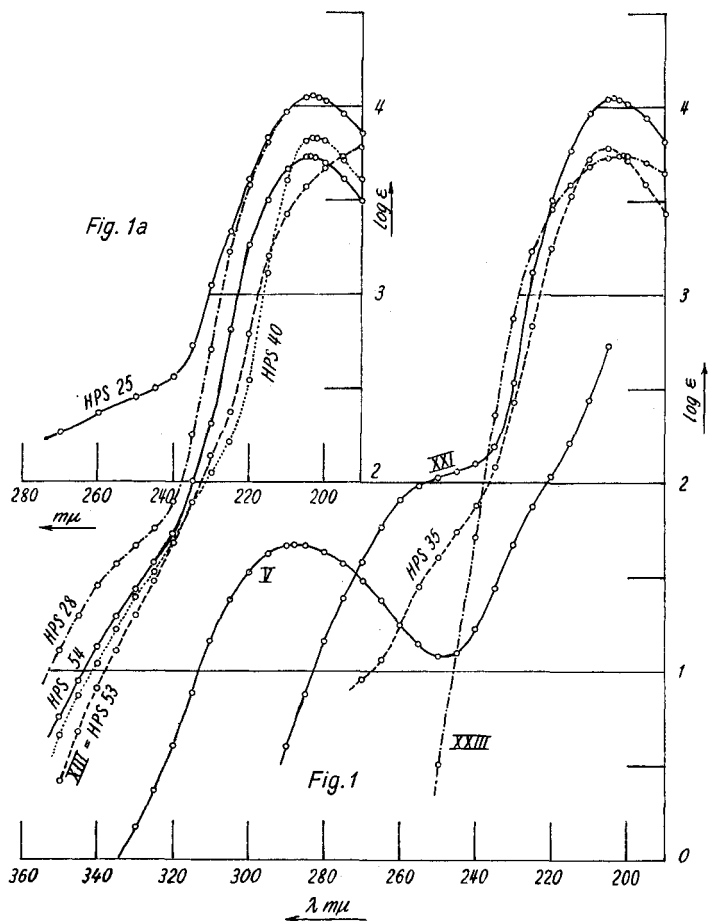


Fig. 1 und 1a.

UV.-Absorptionsspektren⁵⁷⁾.

- Kurve V = 3 α , 7 α -Dihydroxy-12-keto- Δ^5 -steroidsäure-methylester (V) in Alk. Maximum bei 288 m μ , log ϵ = 1,66, ber. auf C₂₁H₃₂O₅ = 364,47.
- Kurve XXI = 3 α , 12 α -Diacetoxy-cholen-(8:14)-säure-methylester⁶¹⁾ (Typ XXI) in Cyclohexan. Maximum bei 203–204 m μ , log ϵ = 4,03, ber. auf C₂₉H₄₄O₆ = 488,64.
- Kurve XXIII = 3 α -Acetoxy-cholen-(8:14 Δ^5)-säure-methylester (XXIII)⁵³⁾⁵⁵⁾ in Cyclohexan. Maximum bei 202–203 m μ , log ϵ = 3,73, ber. auf C₂₇H₄₂O₄ = 430,61.
- Kurve HPS 35 = 3 α -Acetoxy- Δ^5 -steroidsäure-methylester (XIV) aus 3-Epi-Tanghinigenin³⁾ in Cyclohexan. Maximum bei 203–204 m μ , log ϵ = 3,76, ber. auf C₂₃H₃₄O₄ = 374,50.
- Kurve HPS 54 = 3 α -Acetoxy- Δ^5 -steroidsäure-methylester synthetisch⁶⁾, in Cyclohexan. Maximum bei 203–204 m μ , log ϵ = 3,72, ber. auf C₂₃H₃₄O₄ = 374,50.

⁶¹⁾ Apocholsäure, bereitet nach Devor & Marlow³⁴⁾ wurde methyliert, acetyliert und an Al₂O₃ chromatographiert. Smp. 139–140°. Das Präparat von Plattner u. Mitarb.⁴¹⁾ sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

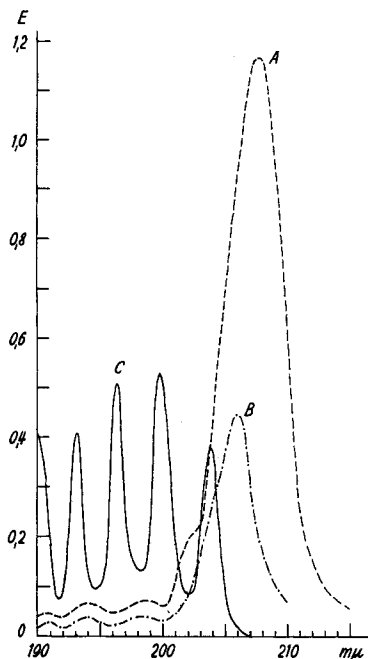
- Kurve XIII = HPS 53 = 3 α -Acetoxy-ätien-(7)-säure-methylester (XIII) in Cyclohexan. Kein Maximum bis 190 m μ .
- Kurve HPS 25 = Vermutl. 3 α -Acetoxy-ätien-säure-methylester aus 3-Epi-Tanghinigenin (in früherer Publikation³) mit XII bezeichnet) in Cyclohexan. Maximum bei 202–203 m μ , log ϵ = 4,05, ber. auf C₂₃H₃₄O₄ = 374,50.
- Kurve HPS 28 = Vermutl. 3 β -Acetoxy-ätien-(8:14?) -säure-methylester aus Tanghinigenin (in früherer Publikation³) mit XVII bezeichnet) in Cyclohexan. Maximum bei 202–203 m μ , log ϵ = 4,04, ber. für C₂₃H₃₄O₄ = 374,50.
- Kurve HPS 40 = Vermutl. 3 α -Acetoxy-17-iso-ätien-(8:14?) -säure-methylester (XV) synthetisch⁶) in Cyclohexan. Maximum bei 202–203 m μ , log ϵ = 3,81, ber. auf C₂₃H₃₄O₄ = 374,50.

nicht sehr befriedigend, weil das gefundene Maximum sicher nicht reell ist und es unbestimmt ist, was gemessen wird. Dies ergibt sich eindeutig aus Fig. 2. Kurve A zeigt Benzoldampf, gesättigt in Luft bei 24° in 10 mm Schichtdicke, Kurve B dasselbe in 1 mm Schichtdicke und Kurve C das wahre Spektrum von Benzoldampf in diesem Gebiet nach *Povenz & Lindström*⁶²). Schon die Tatsache, dass der Übergang von 10 zu 1 mm Schichtdicke eine merkliche Verschiebung des scheinbaren Maximums um ca. 2 m μ gegen kürzere Wellen ergibt, deutet auf einen Streulichteffect. Aus dem Vergleich mit Kurve C ergibt sich, dass die Maxima der Kurven A und B bestenfalls nur ein sehr verzerrtes Bild vom wahren Benzolspektrum geben. Die Grenze des wahren Messbereichs des Instruments liegt bei ca. 205–210 m μ .

Auf Grund analoger Entstehungsweisen, der übereinstimmenden molekularen Drehungen und UV.-Spektren ist kaum ein Zweifel möglich, dass die Stoffe XIV und XXIII gleich gebaut sind. In der früheren Mitteilung³) haben wir der Formulierung mit 8:9-Doppelbindung (XIVa u. XXIIIa) wegen der scheinbar für eine 8:14-Doppelbindung gar nicht passenden opt. Drehung den Vorzug gegeben. Nachdem aber die molekularen Drehungen von XIV und XXIII ausgezeichnet mit den Formeln XIVb und XXIIIb übereinstimmen, wenn man den neuen Wert (+70°) für das Inkrement der 8:14-Doppelbindung einsetzt, entfällt jeder Grund, diese an sich wahrscheinliche Lage abzulehnen. Solange aber kein Vertreter der 5 β -Steroide mit 8:9-Doppelbindung bekannt ist, dem mit Sicherheit diese Formel (Typ XXII) zukommt⁶³), können die Formeln XIVb und XXIIIb wegen der Drehungen allein, auch wenn sie noch so gut passen, nicht als wirklich bewiesen angesehen werden⁶³).

⁶²) *F. Povenz & C. F. Lindström*, Z. physik. Chem. B **20**, 300 (1933), vgl. *Landolt-Börnstein*, 6. Aufl. I, 3 Molekeln II, S. 265.

⁶³) Sollte der Isodioxylocholsäure von *Yamasaki*³¹)³³) doch diese Konstitution zukommen, so wäre die Entscheidung wegen der sehr stark abweichenden Drehung (vgl. Tab. 1) relativ einfach. Ob dem δ -Koprostenol von *A. Windaus & G. Zühlendorf*, *Liebigs Ann. Chem.* **536**, 204 (1938), die zugeschriebene Formel (Typ. XXII) zukommt, wäre nach den Resultaten, die *Barton & Cox*²⁶) mit dem analog hergestellten δ -Cholestenol erhalten haben, zunächst noch genauer zu prüfen.



Kurve A = Benzoldampf (gesättigt in Luft bei 24°, Partialdruck ca. 100 mm). Aufgenommen mit Unicam SP 500, Schichtdicke 10 mm.

Kurve B = Benzoldampf wie oben, Schichtdicke 1 mm.

Kurve C = Benzoldampf, Kurve gezeichnet nach Werten von *Povenz & Lindström*⁶²⁾.
 $d = 10$ cm, $p = 0,1$ Torr, Maxima bei
 203,79 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,80$;
 199,76 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,95$;
 196,38 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,93$;
 190,16 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,84$.

Fig. 2.

UV.-Absorptionsspektren von Benzoldampf.

In Tab. 3 sind noch für die Stoffe IV, V, VIII, IX, XIII, XIVa, XIVb, XVa, XVb und XVI die nach *Barton & Klyne*²³⁾ berechneten Werte⁶⁴⁾ der molekularen Drehung mit den folgenden verglichen. Ferner sind noch die eventl. Maxima oder scheinbaren Maxima⁶⁰⁾ im UV.-Absorptionsspektrum angegeben.

Tabelle 3.
Molekulare Drehungen und UV.-Maxima⁶⁰⁾.

Stoff	Ber.	Gef.	λ_{\max} in $m\mu$	$\log \epsilon$
IV	- 19°	- 46° ⁴⁾ (- 50°) ⁶⁾ $\pm 8^0$	—	—
V	+ 389°	+ 396° $\pm 8^0$ ⁶⁾	288	1,66 (Alk)
VIII	+ 119°	+ 123° $\pm 8^0$	—	—
IX	- 153°	- 39° $\pm 8^0$ ⁶⁵⁾	—	—
XIII	+ 399°	+ 372° $\pm 8^0$	kein Maximum sichtbar	
XIVa	?	+ 351° $\pm 8^0$	ca. 203	3,72; 3,76
XIVb	+ 350°			
XVa	?	+ 124° $\pm 8^0$	ca. 202	3,81
XVb	+ 78°			
XVI	+ 127°			

⁶⁴⁾ Lediglich bei XIVb und XVb wurde für den Drehungsbeitrag der 8:14-Doppelbindung statt - 37° der oben begründete Wert + 70° eingesetzt.

Zur Ergänzung der früheren Befunde³⁾ haben wir auch noch bei den zwei mit XIV isomeren, aus Tanghinigenin erhaltenen Estern HPS 25 und HPS 28 (in der früheren Publikation³⁾ mit XII und XVII bezeichnet) die Absorption im kurzwelligen UV. nochmals bestimmt (vgl. Kurve HPS 25 und HPS 28 in Fig. 1a). In Cyclohexan und in 0,1 mm Zelle erhielten wir jetzt für beide Stoffe ein deutliches Maximum bei 202–203 m μ , $\log \epsilon = 4,04$, was für das Vorliegen einer vierfach substit. Doppelbindung spricht.

Nachtrag zur früheren Publikation³⁾. Herr Dr. *Dorfman* macht uns auf die aus der Literatur zusammengestellten Werte⁶⁶⁾ der folgenden Diene aufmerksam⁶⁷⁾:

7,14-Dien	λ_{\max} 242–245 m μ ,	$\epsilon = 10\,000$ –14 000
8,14-Dien	λ_{\max} 247–249 m μ ,	$\epsilon = 17\,000$ –20 000
8:14,15-Dien	λ_{\max} 246–247 m μ ,	$\epsilon = 7\,000$ –8 000

Danach sollte es sich bei dem in der früheren Publikation³⁾ als XVI bezeichneten Stoff um ein 8,14-Dien handeln.

Ein chromophores System, das von *Lemin* u. Mitarb.⁶⁸⁾ als 8:14,15-Dien-7-on und von *Fieser* u. Mitarb.⁶⁹⁾ als 8,14-Dien-7-on formuliert wird, zeigt im UV. zwei Maxima: bei 224–225 m μ ($\epsilon = 15\,600$ –18 500) und bei 298 m μ ($\epsilon = 5\,100$ –6 300).

Das in der früheren Publikation³⁾ aus dem dort als XVI bezeichneten Dienol erhaltene Dienon XIX zeigte dagegen nur ein Maximum bei 300 m μ ($\epsilon = 27\,540$). Es muss demnach ein anderes chromophores System enthalten als die zwei oben genannten Stoffe⁶⁸⁾⁶⁹⁾.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200^o etwa $\pm 2^o$, darüber etwa $\pm 3^o$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 70^o und 0,01 Torr getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chf-Ae-(1:3), Waschen mit verd. HCl (bei CrO₃-Oxydationen mit 2-n. H₂SO₄), 2-n. Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum. Alle Chromatographien wurden nach der Durchlaufmethode⁷⁰⁾ an alkalifreiem Al₂O₃⁷¹⁾ durchgeführt. Es werden die folgenden Abkürzungen benützt: Ae = Äther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Di = Dioxan, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan, Py = Pyridin.

Bestimmung von Drehungen. Die Drehung der folgenden vier Ester wurde neu bestimmt. Dazu wurden Proben durch Chromatographie und Umkristallisieren gereinigt.

⁶⁵⁾ Dieses Präparat enthielt voraussichtlich noch etwas VIII.

⁶⁶⁾ Vgl. *L. Dorfman*, Chem. Rev. **53**, Tab. 4 sowie S. 60 und 143.

⁶⁷⁾ Wir danken Herrn Dr. *L. Dorfman*, *Ciba Pharmac. Prod., Inc.* Summit, N. J., auch hier bestens für sein Interesse und seine Mühe.

⁶⁸⁾ *A. J. Lemin*, *G. Rosenkranz* & *C. Djerassi*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1745 (1953).

⁶⁹⁾ *L. F. Fieser*, *K. Nakaniski* & *Wei-Yuan Huang*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4719 (1953).

⁷⁰⁾ *T. Reichstein* & *C. W. Shoppee*, Disc. Faraday Soc. **1949**, 305.

⁷¹⁾ *J. v. Euw*, *A. Lardon* & *T. Reichstein*, Helv. **27**, 1292, Fussnote 2 (1944), aber reaktiviert bei 185^o.

3 α , 12 α -Diacetoxy-cholansäure-methylester, Smp. 118—120°: $[\alpha]_D = +86,3^0 \pm 1^0$ ($c = 2,01$ in Chf). $[M]_D$ Ber.²³) + 471°, Gef. + 423,3° $\pm 5^0$.

3 α , 12 α -Dihydroxy-cholansäure-methylester, Smp. 81°: $[\alpha]_D = +39,0^0 \pm 1^0$ ($c = 2,15$ in Chf). $[M]_D$ Ber.²³) + 202°, Gef. + 158,7° $\pm 4^0$.

3, 12-Diketo-cholansäure-methylester, Smp. 133—134°: $[\alpha]_D = +88,5^0 \pm 1^0$ ($c = 2,204$ in Chf). $[M]_D$ Ber.²³) + 386°, Gef. + 357,9° $\pm 4^0$.

3, 12-Diketo-ätiansäure-methylester, Smp. 171—172°: $[\alpha]_D = +133,9^0 \pm 1^0$ ($c = 2,293$ in Chf). $[M]_D$ Ber.²³) + 475°, Gef. + 463,8° $\pm 3,5^0$.

3 α -Succinoxy-7 α -acetoxy-12-keto-ätiansäure-dimethylester (II)⁴). 7,5 g 3 α -Succinoxy-7 α -acetoxy-12 α -hydroxy-ätiansäure-dimethylester (I)⁴) (Rohprodukt, eine Probe gab aus Ae-Pe Nadeln, Smp. 165—167°, Misch-Smp. mit *Lardon's* Präparat³) ebenso, $[\alpha]_D^{28} = +50,0^0 \pm 2^0$, ($c = 1,036$ in Chf) wurde in 50 cm³ Eisessig portionsweise mit insgesamt 25 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und zuletzt noch 4 Std. stehengelassen, worauf noch CrO₃ nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 7,4 g Rohprodukt (II). Eine Probe gab aus An-Ae Nadeln, Smp. 134—136°, $[\alpha]_D^{27} = +93,6^0 \pm 2^0$ ($c = 1,102$ in Chf). Die Mischprobe mit *Lardon's* Präparat⁴) schmolz gleich.

3 α , 7 α -Dihydroxy-12-keto-ätiansäure-methylester (V)⁴). Die 7,4 g roher Ester II wurden in 150 cm³ Me mit 14 g KOH in 40 cm³ Wasser 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab 5,4 g rohe Säure, die in Me gelöst bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert wurde. Aus An-Ae 3,6 g farblose Nadeln. Nach Umkristallisieren Smp. 214—215°, $[\alpha]_D^{25} = +108,6^0 \pm 2^0$ ($c = 1,0317$ in Chf). Trocknung zur Analyse 2 Std. bei 0,01 Torr und 100°.

C₂₁H₃₂O₅ (364,47) Ber. C 69,20 H 8,85% Gef. C 68,63 H 8,79% (Gy)

Die Mischprobe mit Präparat *Lardon's*⁴) gab eine starke Depression (!). UV.-Absorptionsspektrum vgl. Kurve V in Fig. 1.

3, 7, 12-Triketo-ätiansäure-methylester (III) aus V⁴). 10 mg 3 α , 7 α -Dihydroxy-12-keto-ätiansäure-methylester (V), obiges Präparat vom Smp. 214—215°, wurden in 0,5 cm³ Eisessig portionsweise mit insgesamt 0,4 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und zum Schluss noch 3 Std. stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 9,5 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 8 mg Nadeln, Smp. 253—255°, $[\alpha]_D^{26} = +51,2^0 \pm 2^0$ ($c = 1,308$ in Chf). Das alte Präparat⁴) sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Die IR.-Spektren in CH₂Cl₂ waren identisch.

3 α , 7 α -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (VIII) aus V via Thioketal⁸). 210 mg 3 α , 7 α -Dihydroxy-12-keto-ätiansäure-methylester V vom Smp. 207—213° (1 Std. bei 70° und 0,02 Torr getrocknet) mit 4 cm³ Äthandithiol versetzt und bei -15° unter H₂O-Ausschluss 10 Min. langsam mit trockenem HCl-Gas behandelt. Die Kristalle lösten sich sofort, und die Mischung färbte sich rosa. Nach 3 Std. bei 0° wurde mit fester Soda neutralisiert und das Äthandithiol bei 0,02 Torr mögl. abdestilliert. Die übliche Aufarbeitung gab 230 mg neutrales Rohprodukt, das an 6,9 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die mit Be-Chf-(1:1) eluierten Anteile (90 mg) enthielten die Hauptmenge des Thioketals, liessen sich aber nicht kristallisieren (gaben Gallerten).

Die mit Chf und Chf-Me-(98:2) abgelösten Anteile (140 mg) gaben aus An-Pe 94 mg reines Ausgangsmaterial, Smp. 214—215°, Misch-Smp. ebenso.

Die 90 mg S-haltige Gallerte wurden in 30 cm³ abs. Me mit dem *Raney*-Ni aus 6 g Legierung 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 70 mg neutrales Rohprodukt, das an Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be-Chf-(1:2) sowie reinem Chf eluierten Anteile (50 mg) gaben aus Me bei -10° oder aus Ae-Pn 35 mg farblose Nadeln mit Doppel-Smp. 95—98°/153—154°, $[\alpha]_D^{25} = +35,2^0 \pm 2^0$ ($c = 1,024$ in Chf). Trocknung zur Analyse 14 Std. bei 0,01 Torr und 75° über P₂O₅, Schweinchen.

C₂₁H₃₄O₄ (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 72,23 H 9,98% (OAB)

Die Mischprobe mit dem alten Präparat⁴) (vermutlich Mischung von VIII u. IX) gab keine Smp.-Erniedrigung.

3 α , 7 α -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (VIII) und vermutlicher 3 α , 7 α -Dihydroxy-17-iso-ätiansäure-methylester (IX) aus V (vgl. 4)). 5,3 g roher 3 α , 7 α -Dihydroxy-7-keto-ätiansäure-methylester (V) wurden in 40 cm³ abs. Alk mit 20 cm³ Hydrazinhydrat und der Lösung von 6 g Na in 60 cm³ abs. Alkohol in 4 Bombenröhren verteilt und 14 Std. auf 170–180° erhitzt. Die Aufarbeitung⁴) gab 4,7 g rohe Säure. Sie wurde mit Diazomethan methyliert und der rohe Ester (4,9 g) an Al₂O₃ chromatographiert.

Die mit Be-Chf-(4:1) und -(2:1) eluierten Anteile (1,9 g) gaben aus Ae-Pe 1,1 g normalen Ester VIII in Nadeln vom Doppel-Smp. 95–98° → 152–154°, $[\alpha]_D^{25} =$ ungefähr + 35°.

Die mit Be-Chf-(1:1) sowie reinem Chf eluierten Anteile (2,7 g) gaben aus Ae-Pe 1,4 g Iso-ester IX in farblosen Prismen, Smp. 159–163°, $[\alpha]_D^{24} = -10,8^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,462$ in Chf), $[\alpha]_D^{33} = -11,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,109$ in Chf). Trocknung zur Analyse 14 Std. bei 0,01 Torr und 80° über P₂O₅, Schweinchen.

C₂₁H₃₄O₄ (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. 72,56 H 9,87% (OAB)

Die zwei Ester VIII u. IX gaben bei der Mischprobe weder unter sich noch mit dem früheren Präparat von *Lardon*⁴) (das vermutlich eine Mischung von VIII u. IX war) eine Depression.

3, 7-Diketo-ätiansäure-methylester IV aus VIII. 72 mg 3 α , 7 α -Dihydroxy-ätiansäure-methylester VIII vom Doppel-Smp. 90–95°/151–153° wurden in 5 cm³ reinstem Eisessig portionsweise mit total 2 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und zum Schluss noch 2 Std. stehengelassen, worauf noch CrO₃ nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 70 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde bei 0,01 Torr und 160° Badtemp. destilliert; das Destillat gab aus An-Ae 56 mg Nadeln, Smp. 177–178°, $[\alpha]_D^{25} = -14,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,105$ in Chf). Die Mischprobe mit dem alten Präparat ($[\alpha]_D^{14} = -13,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$)⁴) schmolz ebenso.

Ätiansäure-methylester (VII) aus IV. 42 mg 3, 7-Diketo-ätiansäure-methylester (IV) vom Smp. 176–178° wurden in 6 cm³ Eisessig mit 3 g amalgamierter Zinkwolle (25 Min. mit 60 cm³ 5-proz. HgCl₂-Lösung geschüttelt, abgenutscht, mit H₂O gewaschen) und 7 cm³ konz. HCl unter Überleiten von HCl-Gas auf 100° erhitzt. Nach 1 ½ Std. war das Zn verbraucht, worauf nochmals 3 g amalgamiertes Material und 2 cm³ konz. HCl zugegeben und noch 3 Std. unter HCl-Gas erhitzt wurde. Dann wurde mit 5 cm³ Wasser versetzt, kurz evakuiert und nochmals mit Pentan ausgeschüttelt. Waschen und Eindampfen gab 38 mg rohe Säure, aus kaltem Pe Nadeln, Smp. 210–220°. Sie wurde in Ae gelöst und mit CH₂N₂ methyliert. Zur Reinigung wurde durch wenig Al₂O₃ filtriert, bei 0,01 Torr und 100° destilliert und aus Me bei 0° kristallisiert. Prismen, Smp. 95–100°, $[\alpha]_D^{23} = +50,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,002$ in Chf). Die Mischprobe mit authentischem Material ($[\alpha]_D^{28} = +52,7^{\circ}$)⁴) schmolz ebenso.

3 α -Acetoxy-ätien-(7)-säure-methylester (XIII). 1,23 g 3 α , 7 α -Dihydroxy-ätiansäure-methylester (VIII) (Kristalle und Mutterlaugenanteile aus der Al₂O₃-Chromatographie der Produkte von *Wolff-Kishner*-Reduktion), 1,80 g Bernsteinsäureanhydrid und 20 cm³ abs. Py wurden 3 Std. auf 100° erhitzt. Die Aufarbeitung gab 1,40 g amorphe, sodalösliche Anteile, die mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert wurden und 1,45 g rohen amorphen Dimethylester X lieferten.

940 mg roher Ester X wurden in 5 cm³ abs. Py bei –15° unter H₂O-Ausschluss mit der Mischung von 1 cm³ Methansulfonsäurechlorid und 2 cm³ abs. Py versetzt. Es wurde 2 Std. bei 0° und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 1 g Eis versetzt und nochmals 2 Std. stehengelassen. Hierauf wurde mit viel Eiswasser vermischt, ausgeschüttelt und bei 0° gewaschen. Erhalten wurden 1,10 g neutrales amorphes Material (rohes Mesylat XI).

Die 1,10 g rohes Mesylat XI wurden mit 20 cm³ abs. Toluol und 20 cm³ 2, 4, 6-Collidin 14 Std. unter Rückfluss gekocht (Badtemp. 140°). Nach Abkühlen wurde mit Ae verdünnt, mit verd. H₂SO₄, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (780 mg gelbes Öl) wurde mit 20 cm³ Me und 1,5 g KOH in

5 cm³ Wasser 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab 460 mg rohe Säure. Sie wurde mit CH₂N₂ in Ae methyliert und der rohe Ester wie üblich mit Acetanhydrid in Py acetyliert. Das Rohprodukt (475 mg) wurde an 14,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Pe-Be-(9:1) bis -(4:1) eluierten Anteile (231 mg) gaben aus Pn bei -10° 125 mg reinen Ester XIII (Präparat Nr. HPS 53) in farblosen Prismen, Smp. 110—112°, $[\alpha]_D^{25} = +99,4^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,424$ in Chf). Zur Analyse bei 12 Torr und 115° kurz geschmolzen.

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,79 H 9,25% (OAB)

UV.-Spektrum siehe Kurve XIII in Fig. 1a. Tetranitromethan gab eine deutliche Gelbfärbung.

Die Mutterlauge lieferte noch 30 mg Kristalle, Smp. 105—112°. Die bei der Chromatographie an Al₂O₃ erst mit Be und Chf eluierten Fraktionen (134 mg) gaben bisher keine Kristalle.

3 α -Acetoxy-ätien-(8:14 ?)-säure-methylester (XIV aus XIII). 125 mg 3 α -Acetoxy-ätien-(7)-säure-methylester (XIII) vom Smp. 107—112° wurden in 5 cm³ Eisessig mit 60 mg PtO₂ 5 Std. bei 20° in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Es wurde nur die vom PtO₂ benötigte Gasmenge verbraucht. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 120 mg farbloses Neutralprodukt, das an 5 g Al₂O₃ sehr sorgfältig chromatographiert wurde.

Die mit Pe-Be-(9:1) eluierten Anteile (57 mg) wurden bei 0,01 Torr und 70—100° Badtemperatur destilliert und dann dreimal aus Pn bei -20° kristallisiert. Erhalten wurden 22 mg Präparat HPS 54 in farblosen Prismen, Smp. 124—127°, $[\alpha]_D^{25} = +93,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,1285$ in Chf). Zur Analyse wurde kurz bei 12 Torr und 130° geschmolzen.

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,85 H 9,34% (OAB)

Tetranitromethan gab eine deutliche Gelbfärbung. UV.-Absorptionsspektrum s. Kurve HPS 54 in Fig. 1. IR.-Spektrum vgl. frühere Mitteilung³). Die Mischprobe mit dem Ester XIII schmolz bei 95—120°, gab also eine zwar geringe aber merkliche Depression.

Die bei obiger Chromatographie an Al₂O₃ erst mit Pe-Be-(4:1) bis reinem Be eluierten Anteile (44 mg) kristallisierten auch (Smp. 118—132°), waren aber vermutlich Gemische.

Vermutlicher 3,7-Diketo-17-iso-ätiansäure-methylester (VI). 75 mg vermutl. 3 α ,7 α -Dihydroxy-17-iso-ätiansäure-methylester (IX) vom Smp. 157—161° wurden wie bei IV beschrieben mit CrO₃ dehydriert. Das neutrale Rohprodukt VI (70 mg) war ein farbloses Harz. Nach Chromatographie an Al₂O₃ liess sich eine Spur Kristalle, Smp. 140—172° isolieren. Die Hauptmenge blieb amorph.

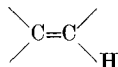
Vermutlicher 3 α -Acetoxy-17-iso-cholen-(8:14 ?)-säure-methylester (XV). 1,4 g vermutl. 3 α ,7 α -Dihydroxy-17-iso-ätiansäure-methylester (IX) vom Smp. 151—163° und 1,6 g Bernsteinsäureanhydrid wurden in 20 cm³ abs. Pyridin 2 Std. auf 100° erhitzt. Erhalten wurden 1,7 g sodalösl. Anteile. Sie wurden in Ae mit CH₂N₂ methyliert und gaben 1,75 g rohen Dimethylester XII als hellbraunes Glas.

Die 1,75 g Dimethylester XII wurden in 15 cm³ abs. Py bei -15° unter H₂O-Ausschluss mit 1,5 cm³ SOCl₂ versetzt und 15 Std. bei 0° stehengelassen. Zerlegen mit Eis und übliche Aufarbeitung gab 1,7 g neutrales Rohprodukt, 1,1 g davon wurden wie bei XIII mit KOH in Me heiss verseift und gaben 0,70 g rohe Säure. Diese wurde mit CH₂N₂ methyliert und der rohe Methylester (0,71 g) mit Acetanhydrid in Py acetyliert. Das Rohprodukt (0,73 g) wurde an 25 g Al₂O₃ chromatographiert.

Die mit Pe-Be-(9:1) bis -(3:2) eluierten Fraktionen (458 mg) gaben aus Pe bei -20°, dann aus Me bei -10° 345 mg krist. Ester XV vom Smp. 140—144°. Zur weiteren Reinigung wurde bei 0,02 Torr und 130—150° Badtemp. destilliert und aus kaltem Pn umkristallisiert. Das so erhaltene Präparat Nr. HPS 40 zeigte Smp. 146—148°, $[\alpha]_D^{23} = +33,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,043$ in Chf). Trocknung zur Analyse 10 Std. bei 12 Torr und 21° über P₂O₅.

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,78 H 9,27% (OAB)

Tetranitromethan gab eine deutliche Gelbfärbung; UV.-Absorptionsspektrum vgl. Kurve HPS 40 in Fig. 1a. Das IR.-Spektrum (in CS₂) zeigte aber bei 12,08 μ und bei 12,35 μ zwei schwache aber deutliche Banden: Eine



Gruppe ist daher nicht auszuschliessen.

Die mit OAB bezeichneten Mikroanalysen wurden im Mikrolabor (Leitung *E. Thommen*) des Instituts ausgeführt. Die mit *Gy* bezeichneten verdanken wir dem Mikrolabor der *CIBA Aktiengesellschaft* (Leitung Dr. *H. Gysel*).

Zusammenfassung.

Die Synthese von 3 α -Acetoxy-ätiën-(8:9 oder 8:14)-säuremethylester wird beschrieben. Die Neuberechnung des molekularen Drehungsbeitrags für die 8:14-Doppelbindung in 5 β -Steroiden ergibt einen Wert von etwa +70°.

Organisch-chemische Anstalt
der Universität, Basel.

184. Zur Herstellung der Chlorid-hydrochloride der α -Aminosäuren

von **M. Brenner** und **Iphigenia Photaki**.

(16. VII. 56.)

Aminosäurechlorid-hydrochloride sind in gewissen Fällen sehr günstige Ausgangsmaterialien für die Gewinnung von Aminosäureestern. Ihre Herstellung ist von *E. Fischer*¹⁾ und *S. Levine*²⁾ beschrieben worden. Beide Autoren behandeln die in Acetylchlorid bzw. Tetrachlorkohlenstoff suspendierten Aminosäuren mit Phosphor-pentachlorid. Die unlösliche Aminosäure verwandelt sich in heterogener Reaktion in unlösliches Chlorid-hydrochlorid, das durch Kristallisation gereinigt werden muss.

Die grosse Empfindlichkeit der Chlorid-hydrochloride veranlasste uns nach einem Verfahren zu suchen, das direkt zu reinen Produkten führen sollte. Es zeigte sich, dass die Anhydride der N-Carboxyaminosäuren, gelöst in Dioxan, beim Durchleiten von trockenem HCl bzw. HBr unter Bildung der Chloride bzw. Bromide aufgespalten werden. Letztere kristallisieren in Form der Hydrochloride bzw. Hydrobromide aus der Dioxanlösung bereits analysenrein aus.

¹⁾ *E. Fischer*, Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 2914 (1905).

²⁾ *S. Levine*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1382 (1954).