

203. Synthese von 3 β , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester und zweier isomerer Ätiansäureester.

Gallensäuren und verwandte Stoffe, 49. Mitteilung¹⁾

von O. Schindler.

(22. VIII. 56.)

Durch Abbau von 3, 12-Di-O-acetyl-sarmutogenin²⁾ wurde ein Diacetoxy-keto-ätiansäure-methylester erhalten, dem auf Grund der Eigenschaften von Sarmutogenin³⁾ die Konstitution XIV zukommen sollte.

Für einen Stoff dieser Formel und seine Ring-C-Isomeren lässt sich die molekulare Drehung und die Lage der schwachen Carbonylbande im UV.-Spektrum recht gut voraussagen, da in der 3 α -Hydroxycholansäure-Reihe alle vier theoretisch möglichen isomeren Ring-C-Ketole und die Acetyl-derivate ihrer Methylester bekannt sind⁴⁾.

In Tab. 1 sind die molekularen Drehungsbeiträge der 11- bzw. 12-ständigen Acetoxygruppe, wie sie für die 4 isomeren Di-O-acetyl-Derivate in der Cholansäure-Reihe gefunden wurden⁴⁾, zusammengestellt; zum Vergleich die entsprechenden Werte der zwei analogen Ätiansäure-Derivate von *Gallagher*⁵⁾. Der von *Gallagher*⁵⁾ als 3 α , 11 α (?) -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester bezeichnete Stoff dürfte somit das 11 β -Isomere gewesen sein.

Tabelle 1.

Molekularer Drehungsbeitrag der im Ring C befindlichen Acetoxygruppe⁶⁾.

Substanz	$[\alpha]_D$
3 α , 12 α -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester	+ 322 ⁰ \pm 20 ⁰
3 α , 12 β -Diacetoxy-11-keto-cholansäure-methylester	- 24 ⁰ \pm 16 ⁰
3 α , 11 α -Diacetoxy-12-keto-cholansäure-methylester	- 282 ⁰ \pm 17 ⁰
3 α , 11 β -Diacetoxy-12-keto-cholansäure-methylester	+ 158 ⁰ \pm 17 ⁰
3 α , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester ⁵⁾	- 19 ⁰ \pm 16 ⁰
3 α , 11 α (?) -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester ⁵⁾	+ 178 ⁰

¹⁾ 48. Mitteilung: *H. P. Sigg & T. Reichstein*, *Helv.* **39**, 1507 (1956).

²⁾ *H. Kündig & O. Schindler*, *Helv.* **39**, 904 (1956).

³⁾ *R. Richter, O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **37**, 76 (1954).

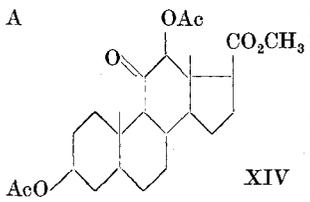
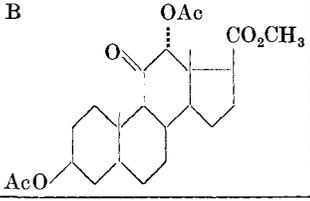
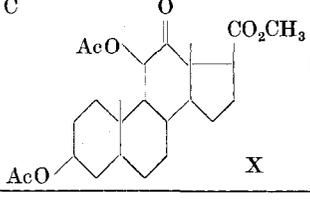
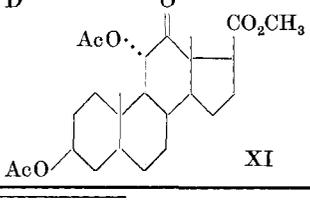
⁴⁾ *G. Baumgartner & Ch. Tamm*, *Helv.* **38**, 441 (1955), und frühere Lit. daselbst.

⁵⁾ *T. F. Gallagher*, *J. biol. Chemistry* **165**, 211 (1946).

⁶⁾ 3 α -Acetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester zeigt nach *A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 705 (1943), $[\alpha]_D^{17} = +382,6^0 \pm 8^0$ in An. — 3 α -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester zeigt nach *V. Wenner & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 965 (1944), $[\alpha]_D^{14} = +597^0 \pm 8^0$ in Chf.

Für 3 β -Acetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester ($[M]_D = +281^0 \pm 8^0$ in Chf⁷⁾) und 3 β -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (VIII) ($[M]_D = +456^0 \pm 8^0$ in Chf⁸⁾) sind nur die Werte in Chloroform bekannt. Zählt man die in Tab. 1 gegebenen Inkremente dazu, so ergeben sich für die molekulare Drehung der vier isomeren Verbindungen A–D die in Tab. 2 berechneten Werte.

Tabelle 2.
Molekulare Drehungen und Maxima der schwachen Carbonylbande.

	$[M]_D$ in Chf ⁹⁾		λ_{\max} in $m\mu$ Gef.	
	Ber.	Gef.	In entspr. 3 α -Acetoxy-cholansäure-Derivat ⁴⁾	In 3 β -Acetoxy-ätiansäure-Derivat nach Formel
 <p style="text-align: center;">XIV</p>	$+257^0 \pm 24^0$	$+161^0 \pm 10^0$	294	293
 <p style="text-align: center;">B</p>	$+603^0 \pm 28^0$	—	308	—
 <p style="text-align: center;">X</p>	$+614^0 \pm 25^0$	$+615^0 \pm 10^0$	298	298
 <p style="text-align: center;">XI</p>	$+174^0 \pm 25^0$	$+225^0 \pm 10^0$	285	284

⁷⁾ Unpublizierter Versuch von Herrn Dr. A. Lardon.

⁸⁾ S. Pataki, K. Meyer & T. Reichstein, Helv. 36, 1295 (1953).

⁹⁾ Da die Werte der Cholansäure-Derivate in Alkohol, diejenigen der Ätiansäure-Derivate in Chf bestimmt sind, ist die Fehlerbreite grösser als die reine Fehlergrösse der Messung.

Eine sichere Unterscheidung zwischen A und D sowie B und C ist auf Grund der Drehungen allein also nicht möglich. Vergleicht man aber ausserdem noch die Lage der schwachen Maxima im UV.-Spektrum, so ergibt sich eine recht befriedigende Zuordnung.

Von den genannten vier theoretisch möglichen Isomeren A–D sind jetzt drei synthetisch bereitet worden, worüber hier berichtet wird. Ihre molekularen Drehungen und die Maxima im UV.-Spektrum sind ebenfalls in Tab. 2 angeführt.

Die Synthese von XIV haben wir auf einem analogen Weg durchgeführt, wie ihn *Gallagher*⁵⁾ zur Bereitung von 3 α , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester benützt hat.

Als Ausgangsmaterial hiezu benötigten wir 3 β -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (VIII). Diese Substanz wurde von *Pataki, Meyer & Reichstein*⁸⁾ durch partielle Acetylierung von 3 β , 12 β -Dihydroxy-ätiansäure-methylester und anschliessende Dehydrierung hergestellt. Der benötigte 3 β , 12 β -Dihydroxy-ätiansäureester wird am einfachsten durch Abbau von Digoxigenin gewonnen. Wir versuchten daher zuerst auf einem neuen Weg zu VIII zu gelangen. Hierzu haben wir versucht, Digoxigenin (III) partiell zu acetylieren, in der Annahme, dass die Acetylierung hier ebenfalls vorwiegend in 3-Stellung erfolge. Erhalten wurde ein Gemisch, das durch wiederholte Chromatographie in drei Produkte zerlegt werden konnte. Neben Di-O-acetyl-Derivat (VI, ca. 20%) und Ausgangsmaterial (III, ca. 6%) wurde ein dritter Stoff erhalten, der nach Papierchromatogramm (Nr. 3 in Fig. 5) einheitlich war und dessen Analyse auf ein Mono-acetyl-Derivat C₂₅H₃₆O₈ passte. Bei energischer Acetylierung lieferte er dementsprechend das Di-O-acetyl-digoxigenin (VI). Seine molekulare Drehung (+ 243° ± 9°) ergibt aber ein Acetylierungssinkrement von + 180° ± 25°, so dass es sich um das 12-O-Acetylderivat (II) handeln muss (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3.

Molekulare Acetylierungssinkremente für 3 β - und 12 β -HO-Gruppe in der Carden-(20:22)-olid-Reihe¹⁰⁾.

Gruppe	$\Delta[M]_D$ in Chf
3 β (3-O-Acetyl-digitoxigenin – Digitoxigenin)	+ 8° ± 18°
3 β +12 β (3,12-Di-O-acetyl-digoxigenin – Digoxigenin)	+176° ± 23°
12 β Differenz der obigen	+168° ± 41°

¹⁰⁾ *D. H. R. Barton & W. Klyne*, Chemistry and Ind. **1948**, 755, fanden als Acetylierungssinkrement der 3 β -Hydroxylgruppe in normalen (5 β , 14 α -)-Steroiden den Wert + 17°. Aus der Drehung des 3 β , 12 β -Diacetoxy-ätiansäure-methylesters und des 3 β -Acetoxy-12 β -hydroxy-ätiansäure-methylesters ergibt sich für die 12 β -HO-Gruppe in normalen Steroiden ein Acetylierungssinkrement von + 181° ± 17°, also ebenfalls ein fast gleicher Wert wie in der Cardenolid-Reihe.

Die Dehydrierung von II mit CrO_3 gab einen Stoff I, der bisher auch nach Chromatographie nicht kristallisierte. Er war nach Papierchromatographie einheitlich und zeigte im UV-Spektrum (vgl. Kurve I in Fig. 1) neben dem Maximum des Butenolidrings nur eine schwach ausgebildete Schulter bei ca. 280 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,5$). Auch die molekulare Drehung dieses amorphen Stoffes ist nur mit der Annahme verträglich, dass ein 3-Ketoderivat vorliegt¹¹⁾¹²⁾. Da das 3-Mono-

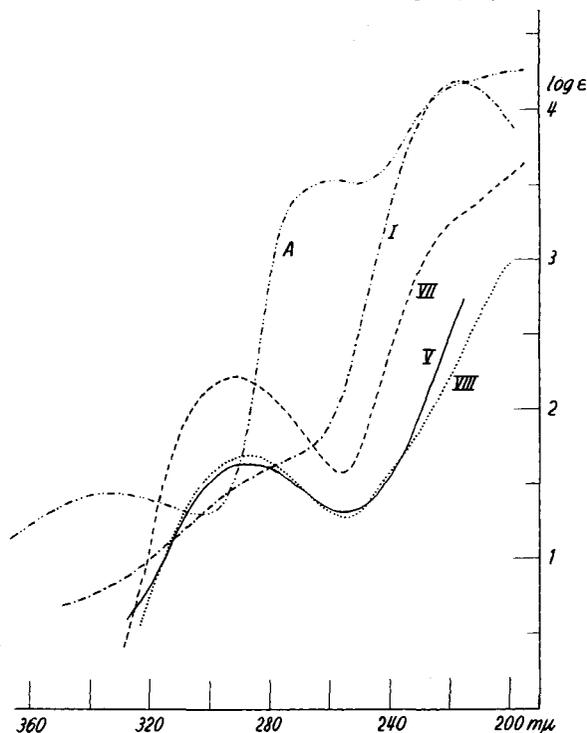


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol.

- Kurve I. 3-Dehydro-12-O-acetyl-digoxigenin (I). Maximum bei 217 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,20$, berechnet auf $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (430,52).
- Kurve A. Schwefelhaltiges Produkt aus I mit SOCl_2 und Pyridin. Maxima bei 260 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,74$; 335 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,44$, berechnet auf $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{S}$.
- Kurve V. 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-12-keto-ätiansäure-methylester (V). Maximum bei 287–288 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,66$, berechnet auf $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (406,50).
- Kurve VII. 3 β -Acetoxy-12-keto-ätien-(14)-säuremethylester (VII). Maximum bei 292 $m\mu$, $\log \epsilon = 2,21$, berechnet auf $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388,49).
- Kurve VIII. 3 β -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (VIII). Maximum bei 288 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,70$, berechnet auf $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (390,53).

¹¹⁾ Differenz der molekularen Drehungen I—II = $+14^\circ \pm 18^\circ$. Digitoxigenon – Digitoxigenin = $+52^\circ \pm 16^\circ$. Für die 12-Keto-12 β -hydroxy-Gruppe ergibt sich in der normalen Reihe (3 β -Acetoxy-12 β -hydroxy-ätiansäure-methylester) eine Differenz von $+420^\circ \pm 14^\circ$.

¹²⁾ Die Wasserabspaltung aus I mit SOCl_2 in Pyridin führte zu einem krist., S-haltigen Produkt, dessen Analysen am besten auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{S}$ stimmten und dessen UV.-Spektrum in Fig. 1, Kurve A, wiedergegeben ist. Es wurde nicht weiter untersucht.

O-acetyl-digoxigenin auf diese Weise offenbar nicht leicht erhältlich ist, wurde zur Gewinnung von VIII der frühere Weg⁸⁾ beschritten. Für den Abbau des Digoxigenins mit Ozon hielten wir uns genau an die gegebene Vorschrift, wobei wir lediglich die Wasserabspaltung aus 3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätiansäure-methylester mit SOCl₂ in Pyridin bei 0°, statt mit POCl₃ in Pyridin bei 60° durchführten. Das Wasserabspaltungsprodukt war identisch mit dem früher⁸⁾ erhaltenen Material. Um zu prüfen, ob auch das von *Steiger & Reichstein*¹³⁾ unter anderen Bedingungen erhaltene Isomere (dessen Doppelbindung wahrscheinlich in 8,14-Stellung liegt) entstanden sei, chromatographierten wir die Mutterlaugen an Al₂O₃, ohne aber dabei ein Kristallsat finden zu können, das sich vom Hauptprodukt unterschied.

Bei der Chromatographie des als Zwischenprodukt erhaltenen 3 β , 12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätiansäure-methylesters erhielten wir jedoch ein schwerer eluierbares Nebenprodukt IV, das sich auf Grund der Analyse und seiner Dehydrierbarkeit mit CrO₃ als Monoacetylverbindung erwies. Das Dehydrierungsprodukt V zeigte im UV.-Spektrum (vgl. Fig. 1) die Absorption einer Carbonylbande ($\lambda_{\max.} = 287 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 1,66$). Die Konstitution dieses Ketoesters wurde bewiesen durch Wasserabspaltung zu VII, das durch Hydrierung in den auf anderem Wege erhaltenen 3 β -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (VIII) überging. Auch die Berechnung der Drehungsunterschiede spricht für die Richtigkeit der angenommenen Struktur von IV. Das Acetylierungsinkrement für die Überführung von IV in 3 β , 12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätiansäure-methylester beträgt $+98^{\circ} \pm 15^{\circ}$, was zwischen den für die 3 β -HO- und die 12 β -HO-Gruppe berechneten Werten liegt; vgl. Tab. 3. Der Drehungsunterschied zwischen IV und V beträgt $+364^{\circ} \pm 15^{\circ}$, was gut mit dem für diesen Übergang in der normalen (= 14 α -) Reihe berechneten Wert ($+420^{\circ} \pm 14^{\circ}$) übereinstimmt¹¹⁾¹⁴⁾.

Von Interesse ist der Vergleich der schwachen Carbonylbanden im UV. (300 m μ Region) bei V, VII und VIII. In V lag sie bei ca. 288 m μ mit $\log \epsilon = 1,66$. Bei VII wurde sie an gleicher Stelle gefunden, die Extinktion stieg jedoch auf den 3,5fachen Wert ($\log \epsilon = 2,21$). Nach Absättigung der Doppelbindung zeigte sich bei VIII wieder die normale Extinktion ($\log \epsilon = 1,70$). Analoge Veränderungen in den Extinktionswerten wurden auch bei den Wasserabspaltungsprodukten von 3 β ,12 β -Diacetoxy-11-keto-14 β -hydroxy-ätiansäure-methylester²⁾ sowie bei Sarverogeninderivaten¹⁵⁾ beobachtet.

¹³⁾ *M. Steiger & T. Reichstein*, Helv. **21**, 828 (1938).

¹⁴⁾ IV ist vielleicht durch einen Zwischenfall bei der Methylierung von 3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätiansäure entstanden: Mit der ätherischen Diazomethan-Lösung floss etwas konz. KOH-Lösung zur Veresterungslösung, was zu spät bemerkt wurde und wahrscheinlich eine partielle Verseifung bewirkte.

¹⁵⁾ *O. Schindler*, Helv. **39**, 375 (1956).

Unter den von *Gallagher*⁵⁾ beschriebenen Reaktionsbedingungen war die Bromierung des Ketoesters VIII nach 18 Std. bei 25° beendet. In Analogie zu andern Bromierungen von 12-Ketosteroiden dürfte das entstandene amorphe Produkt zum grösseren Teil aus der 11 α -Bromverbindung IX bestanden haben¹⁶⁾17). Da es bisher nicht gelang, aus dem Bromierungsgemisch Kristalle zu erhalten¹⁸⁾, haben wir darauf verzichtet, IR.-¹⁹⁾ oder UV.-Absorptions-Spektren²⁰⁾ aufzunehmen.

Die Umsetzung dieses amorphen Bromierungsproduktes mit NaOH in siedendem Methanol lieferte nur saure Anteile. Diese wurden mit CH₂N₂ methyliert und der rohe Methylester mit Pyridin-Acetanhydrid bei 35° acetyliert. Nun liess sich durch direkte Kristallisation in 46% Ausbeute ein einheitlicher Stoff XIV fassen. Dieser erwies sich nach Mischschmelzpunkt, spez. Drehung, UV.- und IR.-Spektren mit dem Ätiansäure-methylester aus dem Abbau von Diacetyl-sarmutogenin²⁾ als identisch. Aus den Mutterlaugen von XIV wurden durch Chromatographie an Al₂O₃ neben weiteren Kristallen von XIV nur noch wenig tiefer schmelzende Kristalle erhalten, die nicht weiter untersucht wurden. Auf Grund des von *Gallagher*¹⁷⁾ in der Cholansäurereihe untersuchten Reaktionsverlaufes und der Eigenschaften des Endproduktes (vgl. Tab. 2) formulieren wir das Umsetzungsprodukt von IX mit Alkali in der Wärme als XIV. In Übereinstimmung damit blieb XIV beim Kochen mit Hydroxylaminacetat in Alkohol unverändert. Die Verseifung von XIV mit Alkali in der Wärme und Remethylierung mit Diazomethan gab den Dihydroxyester XIII in Kristallen. Dieser lieferte bei der Reacetylierung das ursprüngliche Diacetylderivat XIV zurück, so dass also die alkalische Verseifung ohne Umlagerung an der Ketolgruppierung verlief. Dies war nach *Gallagher*⁵⁾ zu erwarten, da die 11-Keto-12 β -hydroxy-Struktur die energetisch begünstigte Form darstellt. XIII zeigte im UV.-Spektrum (vgl. Fig. 2) bei 288 m μ das Carbonylmaximum, was gegenüber der Diacetylverbindung XIV eine Verschiebung um 4–5 m μ nach kürzeren Wellenlängen ausmacht. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Inkrement, das *Cookson & Dandegaonker*²¹⁾ sowie *Baumgartner & Tamm*⁴⁾ für die äquatoriale 12 β -HO-Gruppe gefunden haben.

XIII zeigte im IR.-Absorptions-Spektrum (vgl. Fig. 4) zwei HO-Banden (bei 2,71 μ und 2,85 μ) und zwei CO-Banden (bei 5,74 μ die Absorption der Carbomethoxy-Gruppe und bei 5,81 μ diejenige

¹⁶⁾ *E. Seebeck & T. Reichstein*, Helv. **26**, 536 (1943).

¹⁷⁾ *T. F. Gallagher & W. P. Long*, J. biol. Chemistry **162**, 495 (1946).

¹⁸⁾ Auch *Gallagher*⁵⁾ erhielt aus dem analogen 3 α -Derivat keine Kristalle.

¹⁹⁾ *E. J. Corey*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 175 (1954).

²⁰⁾ *R. C. Cookson*, J. chem. Soc. **1954**, 282.

²¹⁾ *R. C. Cookson & S. H. Dandegaonker*, J. chem. Soc. **1955**, 352.

der Ketogruppe, die in den entsprechenden acetylierten Derivaten XII und XIV nach kürzeren Wellenlängen verschoben ist²²⁾). Die integrale Absorption²³⁾²⁴⁾ von 5,4–6,1 μ betrug für XIV $6,4 \cdot 10^4$, für 3 α , 12 β -Diacetoxy-11-keto-cholansäuremethylester zwischen 4,5–6,1 μ $7,5 \cdot 10^4$, während der entsprechende Wert für Di-O-acetyl-

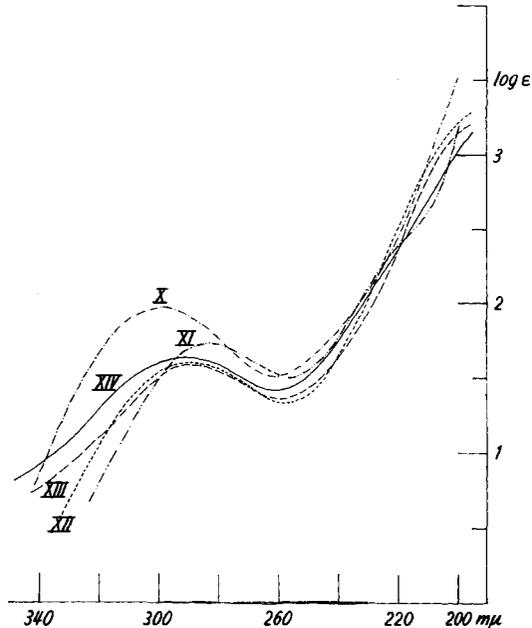


Fig. 2.

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol.

- Kurve X. 3 β , 11 β -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (X). Maximum bei 298 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,97$, berechnet auf $C_{25}H_{36}O_7$ (448,54).
- Kurve XI. 3 β , 11 α -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (?) (XI). Maximum bei 284 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,73$, berechnet auf $C_{25}H_{36}O_7$ (448,54).
- Kurve XII. 3 β -Hydroxy-12 β -acetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XII). Maximum bei 288–290 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,61$, berechnet auf $C_{23}H_{34}O_6$ (406,50).
- Kurve XIII. 3 β , 12 β -Hydroxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIII). Maximum bei 288 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,60$, berechnet auf $C_{21}H_{34}O_5$ (364,47).
- Kurve XIV. 3 β , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIV). Maximum bei 292–293 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,62$, berechnet auf $C_{25}H_{36}O_7$ (448,54).

²²⁾ L. J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, London 1954, p. 127.

²³⁾ D. A. Ramsay, J. Amer. chem. Soc. **74**, 72 (1952).

²⁴⁾ R. N. Jones, D. A. Ramsay, D. S. Keir & K. Dobriner, J. Amer. chem. Soc. **74**, 80 (1952). Die angegebenen Werte sind nach der Formel

$$\frac{10^4}{c \cdot d \cdot \lambda^2} \int \log \frac{I_0}{I} d\lambda$$

berechnet, ohne Berücksichtigung der Flankenkorrekturen; vgl. auch W. Brügel, Einführung in die Ultrarotspektroskopie, Darmstadt 1954, p. 233.

sarmutogenin²⁾ zwischen 5,4–6,0 μ 8,9·10⁴ betrug; bei letzterem Wert ist zu berücksichtigen, dass die Absorptionen des Butenolidringes darin enthalten sind²⁵⁾.

Obwohl das Ziel der Arbeit, die Synthese von XIV, damit erreicht war, haben wir noch versucht, einige der anderen Isomeren von XIV auf dem von *Gallagher*⁵⁾ benützten Weg zu erhalten. Die Reaktion von IX mit wässerig-alkoholischem Alkali bei 25° lieferte ein Gemisch, dessen Zusammensetzung zum Teil von der Reaktionszeit abhängig war. Wir untersuchten die Produkte der Reaktion nach 20, 25 und 30 Min. Reaktionsdauer. Hierzu wurde das erhaltene Gemisch jeweils mit Diazomethan methyliert, dann mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und anschliessend an Al₂O₃ chromatographiert. Es gelang so, die folgenden Produkte in der Reihenfolge der Chromatographie an Al₂O₃ zu fassen.

a) Als leichtest eluierbares amorphes Produkt etwas unverändertes Ausgangsmaterial. (Enthielt Brom und lieferte mit heisser KOH etc. den Ester XIV in 63% Ausbeute.)

b) Aus dem Ansatz c mit 25 Min. Reaktionsdauer in ca. 9,8% Ausbeute einen krist. Stoff vom Smp. 133°, der vermutlich Formel XI besitzt. Die Analyse passte auf C₂₅H₃₆O₇, die molekulare Drehung betrug +225° ± 10° (in Chf), und im UV.-Absorptionsspektrum wurde ein Maximum bei 284 m μ gefunden. Nach Tab. 2 spricht dies für XI. Das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 3) steht damit in Übereinstimmung (insbesondere die Aufspaltung der Acetyl-Absorption in 3 Banden zwischen 8,1 und 8,5 μ). Wegen Substanzmangel mussten chemische Versuche zum Strukturbeweis unterbleiben.

c) Kristalle vom Smp. 175°, denen auf Grund der folgenden Eigenschaften die Formel X zugeschrieben wird. Die Analyse stimmte auf die Formel C₂₅H₃₆O₇. Der Stoff war gegen CrO₃ in Eisessig bei 20° längere Zeit beständig. Die molekulare Drehung in Chloroform (+615° ± 9°) und das UV.-Spektrum ($\lambda_{\max.}$ = 298 m μ) passen zu X (vgl. Tab. 2). Beim Kochen mit Hydroxylaminacetat in Alkohol²⁶⁾ trat Reaktion ein. Das vermutlich entstandene Oxim kristallisierte allerdings bisher nicht, gab aber einen annähernd richtigen N-Wert. Das IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 3) ist mit der Formel X in Einklang. Beim Kochen mit KOH in wässrigem Methanol wurde ein Gemisch von Säuren erhalten. Nach Methylierung und Acetylierung liess sich daraus in ca. 10% Ausbeute XIV erhalten.

d) Kristalle vom Smp. 175°, denen die Formel XII zukommt; von X erst nach wiederholter Chromatographie trennbar. Die Analyse stimmte auf die Formel C₂₃H₃₄O₆. Acetylierung gab XIV, es handelte

²⁵⁾ Die Berechnungen und Interpretationen wurden von Herrn Dr. *P. Zoller* durchgeführt.

²⁶⁾ Reaktionsbedingungen nach: *R. S. Rosenfeld & T. F. Gallagher*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4367 (1955).

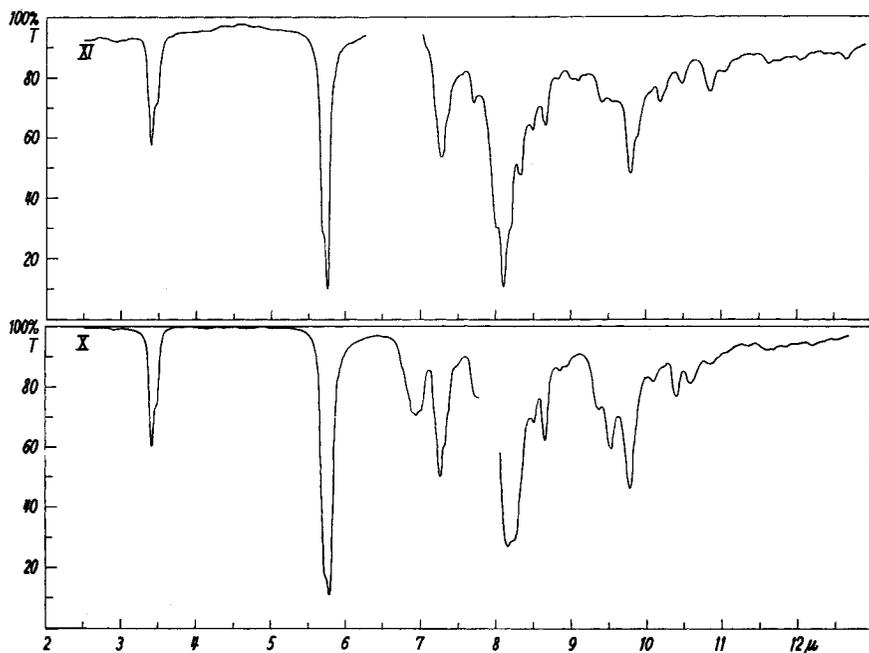


Fig. 3.

IR.-Spektren.

- Kurve XI. $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-3-oxo-11-hydroxy-steroid-methylester (?) (XI) in CS_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel, Schichtdicke 0,227 mm.
- Kurve X. $3\beta,11\beta$ -Diacetoxy-12-keto-3-oxo-11-hydroxy-steroid-methylester (X) in CH_2Cl_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel, Schichtdicke 0,227 mm.

sich somit um ein Monoacetat. Na-Perjodat wurde nach 17 Std. bei 25° nicht verbraucht; XII blieb unverändert, während bei $3\alpha,12\beta$ -Dihydroxy-11-keto-cholansäure-methylester unter gleichen Bedingungen 1,13 Mol. NaJO_4 -Verbrauch gemessen wurde. Es muss somit die 3-ständige HO-Gruppe frei vorliegen. XII zeigte im UV.-Spektrum ein Maximum bei $288-290\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,61$); das IR.-Spektrum ist in Fig. 4 wiedergegeben.

Die relativen Ausbeuten an den drei krist. Stoffen waren je nach Reaktionszeit verschieden. Nach 20' war X das Hauptprodukt, während nach 25-30' nur noch wenig davon nachweisbar war und vorwiegend XII bzw. XIV erhalten wurde. XI konnte nur in einem Versuch (Ansatz c) erhalten werden. Da die Reaktionsprodukte aber als schwer trennbare Gemische vorlagen, können die wirklich entstandenen Mengen aus den erhaltenen Ausbeuten nur roh geschätzt werden.

Wenn die Interpretation der Resultate richtig ist und X tatsächlich die angenommene Struktur besitzt, so ist die Acetylierbarkeit der 11β -ständigen HO-Gruppe in diesem Stoff bemerkenswert.

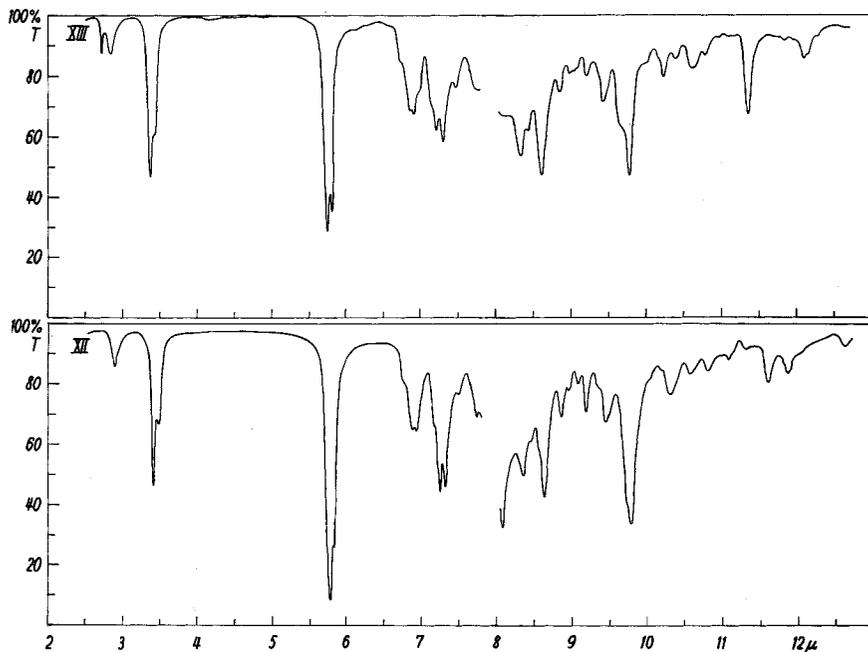


Fig. 4.
IR.-Spektren.

- Kurve XIII. $3\beta, 12\beta$ -Dihydroxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIII) in CH_2Cl_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel, Schichtdicke 0,227 mm.
- Kurve XII. 3β -Hydroxy-12 β -acetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XII) in CH_2Cl_2 , kompensiert gegen reines Lösungsmittel, Schichtdicke 0,227 mm.

11 β -Hydroxy-steroiden werden bekanntlich von Pyridin-Acetanhydrid bei 70° nicht acetyliert²⁷⁾. Auch bei 3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-12-keto-cholansäure-methylester (also trotz der Aktivierung durch die benachbarte Ketogruppe) tritt bei 25° keine Acetylierung ein²⁸⁾. Die bei X verkürzte Seitenkette muss daher wohl in erster Linie die Acetylierbarkeit ermöglichen²⁹⁾.

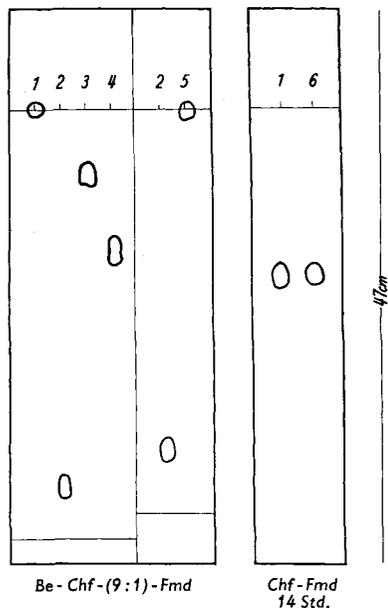
Wie oben erwähnt (vgl. Tab. 2) vermuten wir, dass dem von *Gallagher*⁵⁾ auf ganz analogem Wege bereiteten und als 3 α , 11 α (?)-Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester bezeichneten Stoff in Wirklichkeit ebenfalls die 3 α , 11 β -Konfiguration zukommt. Da *Gallagher* die Acetylierung mit Acetanhydrid und HClO_4 durchführte, ist ein Vergleich mit dem Verhalten in unserem Fall nicht zulässig, da die

²⁷⁾ *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 953 (1937).

²⁸⁾ *W. P. Long & T. F. Gallagher*, *J. biol. Chemistry* **162**, 511 (1946).

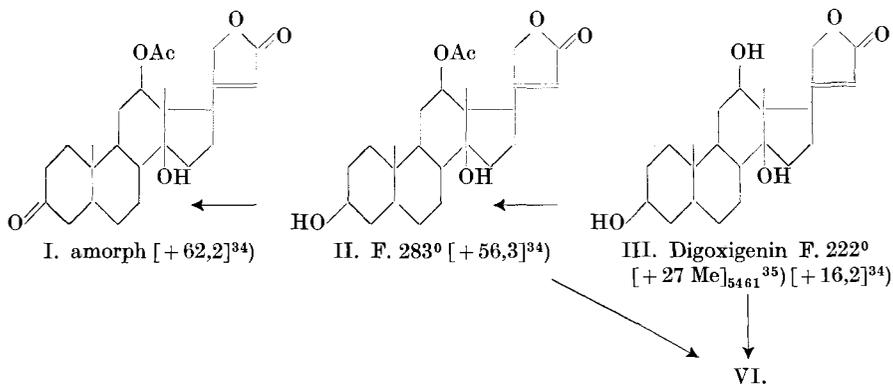
²⁹⁾ Es ist bekannt, dass die Länge der Seitenkette auf die Acetylierbarkeit einer 12 α -ständigen HO-Gruppe von grossem Einfluss ist, ebenso auf die Verseifbarkeit der 12 α -Acetoxygruppe; vgl. *B. Koechlin & T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 918 (1942).

11 β -Hydroxygruppe mit Acetanhydrid und HClO_4 acetylierbar ist³⁰⁾³¹⁾.



- 1 0,03 mg Digoxigenin (III).
- 2 0,03 mg Di-O-acetyl-digoxigenin (VI).
- 3 0,03 mg 12-Mono-O-acetyl-digoxigenin (II).
- 4 0,03 mg 3-Dehydro-12-mono-O-acetyl-digoxigenin (I).
- 5 0,03 mg S-haltiges Produkt aus Wasserabspaltungsversuch aus I.
- 6 0,03 mg Digoxigenin (III) aus Fr. 21—26, Tab. 8.

Fig. 5.
Papierchromatogramme.



³⁰⁾ E. P. Oliveto, C. Gerold, L. Weber, H. E. Jorgensen, R. Rausser & E. B. Hershberg, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5486 (1953).

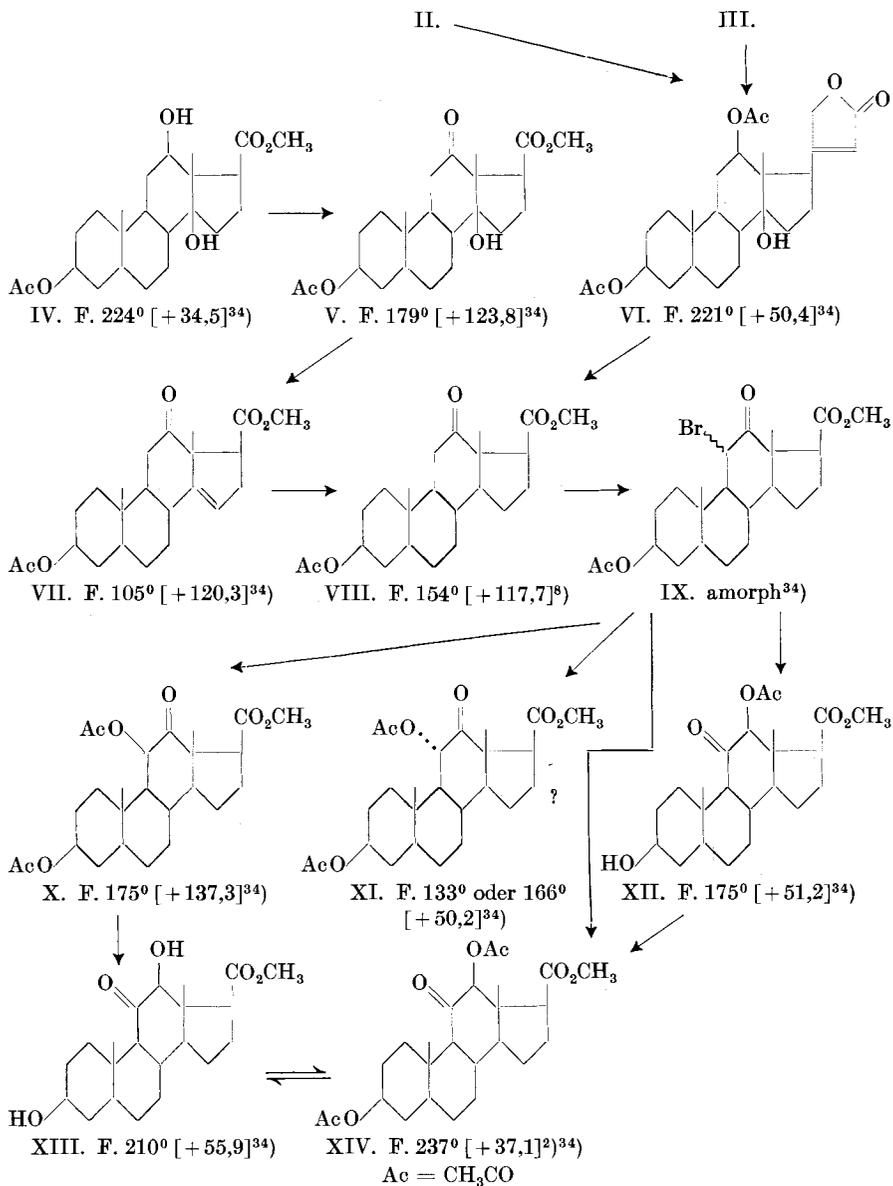
³¹⁾ Auch 3,9-Epoxyde ermöglichen die Acetylierung einer 11 β -Hydroxy-Gruppe³²⁾³³⁾.

³²⁾ V. R. Mattox, R. B. Turner, B. F. McKenzie, L. L. Engel & E. C. Kendall, *J. biol. Chemistry* **173**, 283 (1948).

³³⁾ H. Heymann & L. F. Fieser, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5252 (1951).

³⁴⁾ Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

³⁵⁾ S. Smith, *J. chem. Soc.* **1930**, 508.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht in Chloroform an; Me = Methanol.

Ich bin Herrn Prof. *T. Reichstein*, unter dessen Leitung die Arbeit ausgeführt wurde, für zahlreiche Ratschläge zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. *J. Renz, Sandoz AG.*, Basel, möchte ich für die Überlassung einer größeren Menge Digoxigenin, wodurch diese Arbeit ermöglicht wurde, danken.

Bei der Durchführung der Versuche war Herr *R. Bloch* behilflich; seine gewissenhafte Arbeit sei auch hier bestens verdankt.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca. $\pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und 60—70° getrocknet; zur Analyse 16 Std. bei 20°, anschliessend 6 Std. bei 90° und 0,01 Torr über P_2O_5 . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform-Äther-(1:3) oder Chloroform, Waschen mit 2-n. HCl, 2-n. Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum. Al_2O_3 wurde nach früherer Angabe³⁶⁾ ohne Verwendung von Säure von Alkali befreit, aber bei 185° reaktiviert. Die Chromatogramme wurden nach dem Durchlaufverfahren³⁷⁾ und die Papierchromatogramme wie früher beschrieben³⁸⁾ durchgeführt. Es gelten die folgenden Abkürzungen: Ae = Äther, Alk = Alkohol, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, An = Aceton, Pe = Petroläther (Sdp. 50—70°), Pn = Pentan (Sdp. 35—37°), Fmd = Formamid.

I. Abbau und Derivate von Digoxigenin (III).

Ozon-Abbau von 3,12-Di-O-acetyldigoxigenin (VI). 2,50 g Digoxigenin (Smp. 218—221°) wurden in 10 cm³ Pyridin und 9 cm³ Acetanhydrid gelöst und 20 Std. auf 40° und anschliessend 1 Std. auf 70—75° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 2,884 g neutrales Rohprodukt, das aus An-Ae insgesamt 2,62 g Kristalle vom Smp. 220—227° gab. Diese wurden nach der früher³⁾ 39) beschriebenen Methode ozonisiert, wobei wir jedoch auf die Kristallisation des Ketoles verzichteten und den Abbau ohne Reinigung der Zwischenstufen bis zum 3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätiansäure-methylester ausführten. Es wurden dabei 2,4 g roher Methylester erhalten, der aus Ae-Pn bei 0° 1,337 g Blättchen vom Smp. 177—184° lieferten. Diese Kristalle wurden aus Ae-Pn umkristallisiert, wobei 962 mg Kristalle vom Smp. 175—178° (mit Tröpfchenbildung ab 165°) resultierten. Diese, sowie die gesammelten Mutterlaugen wurden getrennt chromatographisch gereinigt.

962 mg Kristalle wurden an 30 g Al_2O_3 chromatographiert; zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 100 cm³ der in Tabelle 4 angeführten Lösungsmittel.

Tabelle 4.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Menge und Smp. der Kristalle. Krist. aus An-Ae-Pn
1—7	Be-Pe- (80:20)	647	720 mg Smp. 189—191°
8—10	Be	43	
11—14	Be-Ae-(90:10)	62	
15—18	Be-Ae-(80:20)	97	73 mg Smp. 222—225°
19—20	Be-Ae-(80:20)	23	
21—23	Be-Ae-(60:40)	26	59 mg Smp. 223—225°
24—26	Be-Ae-(20:80)	8	
27—28	Ae	13	
29	Chf	3	

1,066 g Mutterlaugensubstanz wurden an 33 g Al_2O_3 chromatographiert; zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 100 cm³ der in Tabelle 5 angeführten Lösungsmittel.

³⁶⁾ J. v. Eeuw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1292, Fussnote 2 (1944).

³⁷⁾ T. Reichstein & C. W. Shoppee, Disc. Transact. Faraday Soc. **7**, 305 (1949).

³⁸⁾ O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **34**, 108 (1951).

³⁹⁾ D. A. H. Taylor, J. chem. Soc. **1953**, 3325.

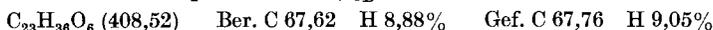
Tabelle 5.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Menge und Smp. der Kristalle aus An-Ae-Pn
1—7	Be-Pe-(80:20)	541	424 mg, Smp. 189—192°
8—10	Be	27	
11—13	Be-Ae-(90:10)	59	vereinigt, reacctyliert
14—18	Be-Ae-(80:20)	221	
19—22	Be-Ae-(60:40)	86	
23—24	Be-Ae-(20:80)	23	
25—26	Ae	12	amorph
27	Chf	18	

Die Kristalle aus Fraktionen 1—14 der Tabelle 4, sowie diejenigen aus Fraktionen 1—10 der Tabelle 5, waren nach Misch-Smp. untereinander identisch und zeigten mit einer authentischen Probe von 3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätiansäure-methylester keine Smp.-Depression.

Aus dem in Tabelle 4 beschriebenen Chromatogramm wurden die Mutterlaugen aus Fraktionen 15—18, sowie die zweiten Mutterlaugen aus Fraktionen 1—14, mit den Kristallen und Mutterlaugen aus Fraktionen 11—26 der Tabelle 5 vereinigt (532 mg) und in 5 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid 90 Min. auf dem Dampfbad unter Chlorcalciumverschluss erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 560 mg neutrales Rohprodukt, das an 16,8 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Es konnten so noch 438 mg kristallisierter 3 β ,12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxy-ätiansäure-methylester vom Smp. 189—191° erhalten werden.

3 β -Acetoxy-12 β ,14 β -dihydroxy-ätiansäure-methylester (IV). Die aus den Fraktionen 19—23 der Tabelle 4 erhaltenen Kristalle wurden aus An-Pn umkristallisiert. Farblose Würfel, Smp. 223—225°, $[\alpha]_D^{25} = +34,48^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,1083$ in Chf).



Die Substanz ist in Pn unlöslich, schwer löslich in Ae, leichter löslich in An, Chf und Eisessig.

3 β -Acetoxy-12-keto-14 β -hydroxy-ätiansäure-methylester (V). 73 mg IV wurden in 1 cm³ gegen CrO₃ beständigem Eisessig gelöst und mit 0,8 cm³ 2-proz. CrO₃-Lösung in 98-proz. Eisessig versetzt. Nach 3 Std. bei 25° wurden 2 cm³ Me zugesetzt und nach weiteren 2½ Std. wie üblich aufgearbeitet. 76 mg neutrales Rohprodukt gaben aus Ae-Pn 69 mg Blättchen vom Smp. 180—182°, $[\alpha]_D^{25} = +123,81^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,718$ in Chf).

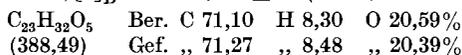


UV.-Abs.-Spektrum vgl. Fig. 1 im theoretischen Teil.

Aus An-Pn kristallisierte die Substanz in Prismen vom Smp. 178—180°. Die Substanz hat sehr ähnliche Löslichkeitseigenschaften wie IV.

3 β -Acetoxy-12-keto-ätien-(14)-säuremethylester (VII). 48 mg V wurden in 0,3 cm³ Pyridin gelöst und bei 0° mit 0,05 cm³ Thionylchlorid versetzt. Nach 5 Std. bei 0° wurde mit ca. 1 g gewaschenem Eis versetzt. Die übliche Aufarbeitung gab 54 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 140—155° Badtemperatur destilliert und das Destillat (44 mg) an 1,2 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 5 cm³ der in Tabelle 6 angeführten Lösungsmittel.

Die Kristalle aus den Fraktionen 1—10 wurden aus Ae-Pn umkristallisiert, wobei der Smp. unverändert blieb, $[\alpha]_D^{25} = +120,30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,98$ in Chf).



UV.-Abs.-Spektrum vgl. Fig. 1, theoretischer Teil.

Tabelle 6.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Menge und Smp. der Kristalle aus Ae-Pn bei 0°
1—6	Pe-Be-(80:20)	25	23 mg, Smp. 105—109°
7—10	Pe-Be-(60:40)	11	
11—13	Pe-Be-(40:60)	2	
14—16	Pe-Be-(20:80)	1,5	amorph
17—18	Be	1	
19	Ae	1	

3 β -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (VIII) aus VII. 13 mg VII und 8,5 mg PtO₂, H₂O wurden in 1,5 cm³ gegen CrO₃ beständigem Eisessig gelöst und bei 22° und 740 Torr hydriert. Die Wasserstoffaufnahme kam nach 10 Min. zum Stillstand. Die Lösung wurde durch ein kleines mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter abgenutscht und das Filtrat mit 0,2 cm³ 2-proz. CrO₃-Lösung in 98-proz. Eisessig versetzt. Nach 3 Std. bei 25° wurde wie üblich aufgearbeitet. 12 mg neutrales Rohprodukt gaben aus An-Ae-Pn 8 mg lange, flache Nadeln vom Smp. 156—158°, Misch-Smp. mit authentischem VIII ebenso.

3 β , 12 β -Diacetoxy-ätien-(14)-säure-methylester aus 3 β , 12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxyätiansäure-methylester mit SOCl₂. 5mal je 100 mg 3 β , 12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxyätiansäure-methylester wurden in je 1,0 cm³ abs. Pyridin gelöst und bei 0° mit je 0,1 cm³ Thionylchlorid versetzt und, in Ampullen eingeschmolzen, 5 Std. bei 0° gehalten. Nach dieser Zeit wurden die Ampullen geöffnet, mit ca. 10 cm³ gewaschenem Eis versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt (500 mg) wurde im Molekularkolben bei 0,03 Torr und 140—150° Badtemperatur destilliert. Das Destillat gab aus Ae-Pn insgesamt 393 mg farblose Nadeln Smp. 144—146°, Misch-Smp. mit dem früher beschriebenen Präparat⁸) ebenso.

Die gesammelten Mutterlaugenprodukte (276 mg) aus der Abspaltungsreaktion mit insgesamt 1658 mg 3 β , 12 β -Diacetoxy-14 β -hydroxyätiansäure-methylester wurden an 8,3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Be-Pe und reinem Be eluierten Anteile (162 mg) gaben aus Ae-Pe noch 132 mg Kristalle; Smp. 144—146°, Misch-Smp. ebenso. Andere Kristalle wurden nicht erhalten.

Partielle Acetylierung von Digoxigenin. 253 mg Digoxigenin, Smp. 218—221°, wurden in 1,1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,13 cm³ Acetanhydrid (entsprechend 2 Mol) versetzt und 16 Std. bei 23° stengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 297 mg neutrales Rohprodukt, das an 9,0 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 30 cm³ der in der Tabelle 7 angeführten Lösungsmittel.

Die Fraktionen 7—11 gaben aus An-Ae 60 mg 3,12-Di-O-acetyldigoxigenin (VI), Smp. 213—220°, Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression. Die Kristalle aus den Fraktionen 15—29 erwiesen sich untereinander als identisch und wurden vereinigt (91 mg). Sie stellen das rohe 12-O-Acetyl-digoxigenin (II) dar.

12-O-Acetyl-digoxigenin (II). Die obigen 91 mg Rohkristalle wurden zweimal aus Chf-Ae umkristallisiert. Farblose Prismen, Smp. 283—286° (sintern ab 278°), $[\alpha]_D^{25} = +56,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,98 in Chf).

C₂₅H₃₆O₈ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,12 H 8,57%

Die Substanz ist in An und Ae schwer löslich, leichter löslich in Me und Chf.

Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄: gelb (0'—10'), orange (20'—70'), rötlichgelb (110'—3 Std.), orangegelb (4—6 Std.); mit konz. H₂SO₄: intensiv gelb (0'), ocker mit rotem Rand (10'—60'), ocker mit dunkelbraunen Strichen (70'—2 Std.), grüngelb (3—4 Std.), intensiv gelb (6 Std.).

Papierchromatogramm vgl. Fig. 5.

Tabelle 7.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Habitus, bei Krist. Smp. aus An-Ae
1—3	Be	1	amorph
4—6	Be-Ae-(85:15)	1	amorph
7—11	Be-Ae-(80:20)	52	213—220°
12	Be-Ae-(65:35)	15	222—224° letzte Resten bis 278°
13—16	Be-Ae-(65:35)	49	268—277°
17—20	Be-Ae-(50:50)	28	284—287°
21—23	Be-Ae-(30:70)	17	281—286°
24—26	Ae	11	281—283°
27—29	Ae-Chf-(50:50)	16	280—286°
30	Chf	12	261—283°
31—35	Chf	36	160—210°
36—38	Chf-Me-(96:4)	16	amorph

Nachacetylierung von II zu Di-O-acetyl-digoxigenin (VI). 35 mg II wurden in 0,5 cm³ Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid gelöst und 2,5 Std. unter CaCl₂-Verschluss auf 100° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 34 mg neutrales Rohprodukt, aus An-Ae insgesamt 30 mg Blättchen Smp. 229—231°, Misch-Smp. mit VI ebenso, $[\alpha]_D^{25} = +50,4 \pm 2^\circ$ (c = 1,2121 in Chf).

Die Kristalle und die Mutterlaugenprodukte der Fraktionen 30—35 der in Tabelle 7 beschriebenen Chromatographie wurden mit 72 mg analogen Fraktionen aus einem zweiten Acetylierungsversuch von 255 mg Digoxigenin vereinigt und an 6,0 g Al₂O₃ chromatographiert; zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 15 cm³ der in Tabelle 8 aufzeichneten Lösungsmittel.

Tabelle 8.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Habitus bei Krist. Smp. aus An-Ae
1—3	Be-Ae-(80:20)	2	amorph
4—6	Be-Ae-(65:35)	1,5	
7	Be-Ae-(50:50)	0,5	
8—9	Be-Ae-(50:50)	2	
10	Ae	8	225—227°
11—13	Ae	11	226—228°
14—19	Ae-Chf-(50:50)	39	211—268°
20	Chf	11	276—288°
21—25	Chf	41	225—268°
26	Chf-Me-(99,5:0,5)	1	211—215°
27—28	Chf-Me-(99,5:0,5)	1	213—216°
29—31	Chf-Me-(99:1)	2	amorph
32	Chf-Me-(90:10)	1	

Die Kristalle aus den Fraktionen 8—10, 6 mg, waren nach Mischprobe identisch mit 3,12-Di-O-acetyldigoxigenin (VI).

Die Kristalle aus den Fraktionen 14—19, 32 mg, waren nach Mischprobe identisch mit 12-O-Mono-acetyl-digoxigenin (II).

Die Kristalle aus den Fraktionen 21—26, 30 mg, wurden aus An-Ae umkristallisiert: Körner vom Smp. 218—221°, Misch-Smp. mit Digoxigenin ebenso, $[\alpha]_D^{25} = +16,2^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,5247$ in Chf). Farbreaktionen mit 84-proz. H_2SO_4 und konz. H_2SO_4 gleich wie Digoxigenin. Papierchromatographische Vergleiche siehe Figur 5.

3-Dehydro-12-O-acetyl-digoxigenin (I). 77 mg 12-O-Acetyl-digoxigenin (II): Smp. 283—286°, wurden in 1,5 cm³ gegen CrO_3 beständigem Eisessig gelöst und mit 1,1 cm³ 2-proz. CrO_3 -Lösung in 98-proz. Eisessig versetzt und 4 Std. bei 20° stehengelassen. Das noch unverbrauchte CrO_3 wurde durch Zusatz von 2,0 cm³ Me reduziert. Nach 2 Std. bei 20° wurde wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt, 69 mg, war weder aus An-Ae noch aus Me-Ae kristallisierbar. Das Oxydationsprodukt wurde an 2,5 g Al_2O_3 chromatographiert; zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 10 cm³ der in Tabelle 9 angeführten Lösungsmittel.

Tabelle 9.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampfrückstand
1—3	Be-Ae-(80:20)	1,5
4—10	Be-Ae-(65:35)	54
11—13	Be-Ae-(50:50)	5
14—16	Be-Ae-(30:70)	3
17—19	Ae	1,5
20	Chf	5

Keine der Fraktionen war aus An-Ae oder Me-Ae kristallisierbar. Die Hauptfraktion 5 (Tab. 9) zeigte $[\alpha]_D^{24} = +62,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1632$ in Chf). Sie diente zur Aufnahme des UV.-Absorptionsspektrums (vgl. Fig. 1).

Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : gelb (0'), grünlichgelb (10'), graugelb mit roten Flecken (30'), orange (45—60'), hellbraun mit hellgrünem Rand (90'), braungrün (2 Std.), grüngelb (3 Std.), grau (4 Std.), violett (6 Std.); mit konz. H_2SO_4 : gelb (0—10'), graugelb (30—60'), rötlich mit gelbem Rand (70—100'), bräunlich (2—3 Std.), graugrün mit rötlichem Rand (4 Std.), violett (6 Std.).

Versuch zur Wasserabspaltung aus 3-Dehydro-12-O-acetyl-digoxigenin (I). 56 mg I wurden in 0,6 cm³ Pyridin gelöst, auf -15° abgekühlt und mit 0,06 cm³ auf -15° abgekühltem Thionylchlorid versetzt. Nach 1 Std. bei -15° wurde mit wenig gewaschenem Eis versetzt und zweimal mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden dreimal mit je ca. 5 cm³ 2-n. HCl, dreimal mit je ca. 5 cm³ 2-n. Na_2CO_3 und dreimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Sie gaben nur 12 mg neutralen Rückstand, der nicht kristallisierte. Ansäuern der Soda-Auszüge und Ausschütteln mit Chf-Ae gab nur 1 mg saure Anteile (nicht untersucht). Die ersten Waschwässer und die mit 2-n. HCl erhaltenen Waschlösungen wurden hierauf mit Na_2CO_3 leicht alkalisch gemacht und mit reinem Chf ausgeschüttelt. Trocknen und Eindampfen gaben 54 mg Material, das positive *Kedde*-Reaktion zeigte. Es lieferte aus An-Ae 30 mg Nadeln, Smp. 272—276° (unter Braunfärbung und Zersetzung von 265° an). Die Kristalle waren in Ae unlöslich, schwer löslich in An, leichter löslich in Chf. $[\alpha]_D^{25} = +64,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9$ in Chf).

$C_{25}H_{34}O_8S$ Ber. C 60,71 H 6,93 S 6,48%
(494,58) Gef. „ 60,89 „ 7,04 „ 5,38%

UV.-Absorptionsspektrum vgl. theoret. Teil (Fig. 1, Kurve A).

Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : gelb (0—10'), orange (20—70'), rötlich gelb (110'), orange (3 Std.), orange gelb (4—6 Std.); mit konz. H_2SO_4 : intensiv gelb (0'), ocker mit rotem Rand (10'—1 Std.), ocker mit dunkelbraunem Strich (70'—2 Std.), grüngelb (3—4 Std.), intensiv gelb (6 Std.).

II. Synthese von 3 β , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIV) und der Isomeren X und XI.

Roher 3 β -Acetoxy- ξ -brom-12-keto-ätiansäure-methylester (IX). 139 mg 3 β -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (VIII) wurden in 1,0 cm³ Eisessig gelöst und mit 63 mg (entspr. 2,1 Äquivalente) Brom und 0,005 cm³ einer gesättigten Lösung von Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt. Nach 1 Std. bei 25° war die anfänglich rotbraune Lösung hellgelb gefärbt. Nach 18 Std. bei 25° wurde mit 50 cm³ Ae verdünnt und fünfmal mit je 10 cm³ Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen wurden mit 40 cm³ Ae nachextrahiert. Die Ae-Lösungen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde bei 35° und 0,05 Torr getrocknet; Ausbeute 170 mg, berechnet 166,5 mg, *Beilstein*-Probe auf Halogen positiv. Aus Ae-Pn liess sich das Bromierungsprodukt nicht kristallisieren.

3 β , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIV). 104 mg roher, amorpher 3 β -Acetoxy-11- ξ -brom-12-keto-ätiansäure-methylester (IX) wurden in 1,0 cm³ 20-proz. methanolischer KOH 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 5 cm³ Wasser wurde das Me im Vakuum abdestilliert und die wässrige Lösung zweimal mit je ca. 15 cm³ Chf-Ae ausgeschüttelt. Die Chf-Ae-Lösungen wurden je zweimal mit 2-n. NaOH und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft, Rückstand 1 mg (verworfen).

Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 2-n. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und viermal mit je 10 cm³ Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Lösungen wurden zweimal mit je 4 cm³ Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wog 42 mg, 4 weitere analog ausgeführte Ausschüttelungen mit Chf gaben noch 1 mg Rückstand. Diese 43 mg Säuren wurden in 5 cm³ Chf gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Der rohe Methylester (50 mg) wurde in 0,7 cm³ Pyridin und 0,6 cm³ Acetanhydrid gelöst und 16 Std. auf 35° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 63 mg neutrales Rohprodukt, das aus Ae und später zur Vervollständigung der Kristallisation mit Pentan-Zusatz 36 mg Prismen Smp. 230—238° lieferte. Diese wurden aus An-Ae-Pn umkristallisiert, wobei der Smp. auf 235—238° stieg, $[\alpha]_D^{23} = +35,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,0959 in Chf); das Präparat wurde auch in Stäbchen erhalten, die sich zwischen 225—230° zu Prismen umwandelten, die dann bei 238—240° schmolzen.

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 67,40 H 8,61%

UV.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 2 im theoretischen Teil; das IR.-Spektrum ist früher²⁾ publiziert worden. Die gesammelten Mutterlaugenprodukte, 25 mg, wurden an 0,8 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Be-Ae-(4:1) eluierten Anteile (22 mg) gaben aus Ae-Pn noch 7 mg XIV in Kristallen vom Smp. 230—234° (Mischprobe). Die Mutterlauge lieferte noch ca. 6 mg Kristalle vom Smp. 156—162°, die nicht weiter untersucht wurden.

Versuch zur Herstellung eines Oximes aus 3 β , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIV). 20 mg XIV, 16 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 26 mg Na-Acetat-trihydrat wurden in 2 cm³ Alk und 0,2 cm³ Wasser 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Chf-Ae aufgenommen und zweimal mit 2-n. HCl, 2-n. Na₂CO₃ und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (21 mg) gab aus Ae-Pn 17 mg Kristalle, Smp. 236—240°, Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ebenso; $[\alpha]_D^{23} = +36,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,2435 in Chf).

3 β , 12 β -Dihydroxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIII). 48 mg 3 β , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIV) wurden in 10 cm³ Me gelöst, mit 1,0 cm³ 50-proz. KOH versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 3 cm³ Wasser verdünnt, das Me im Vakuum entfernt, der Rückstand tropfenweise mit konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und dreimal mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die Chf-Ae-Lösungen wurden dreimal mit je 4 cm³ Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 4 cm³ Chf-Me-(1:1) gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 5 Min. bei 25° wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wie üblich gewaschen. Das neutrale Roh-

produkt (42 mg) gab aus An-Pn 26 mg kleine verfilzte Nadeln, Smp. 208—210° (Umwandlung in lange Nadeln bei 195°), nochmaliges Umkristallisieren aus An-Pn änderte den Smp. nicht; $[\alpha]_D^{25} = +55,98^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,8342$ in Chf).

$C_{21}H_{32}O_5$ Ber. C 69,20 H 8,85 O 21,95%
(364,47) Gef. „ 69,28 „ 9,27 „ 21,75%

Das UV.-Spektrum ist im theoret. Teil (Fig. 2) wiedergegeben; IR.-Spektrum s. Fig. 4.

Die Kristalle waren in Me leicht löslich und konnten daraus nicht kristallisiert werden; das Produkt neigt dazu, in Gallerten zu erstarren.

Rückacetylierung von XIII zu XIV: 22 mg 3 β ,12 β -Dihydroxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIII) wurden in 0,7 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,5 cm³ Acetanhydrid versetzt und 20 Std. auf 38—40° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 26 mg neutrales Rohprodukt, das aus Ae-Pn 18 mg Kristalle vom Smp. 230—235° gab. Diese wurden aus An-Ae-Pn umkristallisiert, Smp. 235—238°, Misch-Smp. mit XIV ebenso.

Umsetzung von 3 β -Acetoxy-11 ξ -brom-12-keto-ätiansäure-methylester (IX) mit NaOH bei 25°. a) 174 mg amorphes, rohes IX wurden in 11 cm³ abs. Alk gelöst und mit 2,8 cm³ einer Lösung von 863 mg NaOH in 25 cm³ Wasser (entspr. 6,5 Äquivalenten NaOH) versetzt und 20 Min. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit 6,0 cm³ 2-n. HCl versetzt und dreimal mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die Chf-Ae-Lösungen wurden zweimal mit je 5 cm³ Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (153 mg) zeigte positive *Beilstein'sche* Halogenprobe; er wurde mit ätherischer Diazomethanlösung im Überschuss versetzt und nach ca. 5 Min. bei 25° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 2 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid 20 Std. auf 38° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 170 mg neutrales Rohprodukt, das an 5,1 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 20 cm³ der in der Tabelle 10 angeführten Lösungsmittel.

Tabelle 10.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Habitus bei Krist. Smp. aus Ae—Pn
1—2	Pe-Be-(20:80)	46	amorph, <i>Beilstein</i> -Probe positiv
3—6	Pe-Be-(20:80)	29	Smp. 168—171°
7—9	Be	10	Smp. 169—173°
10—12	Be-Ae-(90:10)	25	Smp. 168—172°
13—14	Be-Ae-(90:10)	7	Smp. 142—145°
15—18	Be-Ae-(80:20)	16	amorph
19—21	Be-Ae-(70:30)	10	
22—24	Be-Ae-(50:50)	5	
25—26	Be-Ae-(30:70)	2	
27—28	Ae	4	
29	Chf		

Die Fraktionen 3—12 gaben aus Ae-Pn insgesamt 37 mg rohen 3 β ,11 β -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (X) (s. unten). Die Mutterlaugen (25 mg) gaben noch 6 mg Kristalle Smp. 146—150° (letzte Reste bis 160°), die nicht weiter untersucht wurden.

b) 217 mg 3 β -Acetoxy-11 ξ -brom-12-keto-ätiansäure-methylester (IX) wurden in 14 cm³ abs. Alk gelöst und mit 3,5 cm³ der Lösung von 862 mg NaOH in 25 cm³ Wasser (entspr. 6,5 Äquivalenten NaOH) versetzt und 30 Min. bei 23° stehengelassen. Hierauf wurde mit 7 cm³ 2-n. HCl versetzt und dreimal mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die weitere

Aufarbeitung wie bei a) gab 182 mg Methylierungsprodukt. Dieses wurde in 0,8 cm³ Pyridin und 0,3 cm³ Acetanhydrid 17 Std. bei 20° stengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 178 mg neutrales Rohprodukt, das an 5,5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 20 cm³ der in der Tabelle 11 angeführten Lösungsmittel.

Tabelle 11.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Habitus bei Krist. Smp. aus Ae-Pn
1—4	Pe-Be-(80:20)	30	amorph, <i>Beilstein</i> -Probe positiv
5—8	Pe-Be-(20:80)	49	Smp. 146—151° letzte Resten bis 165°,
9—11	Be	15	Smp. 168—173°
12—16	Be-Ae-(90:10)	47	Smp. 168—173°
17—19	Be-Ae-(80:20)	16	Smp. 171—173°
20—22	Be-Ae-(70:30)	11	Smp. 171—173°
23—25	Be-Ae-(50:50)	6	Smp. 171—173°
26—28	Be-Ae-(30:70)	4	amorph
29—30	Ae	2	amorph
31	Chf	3	amorph

Fractionen 5—8 vgl. Tab. 13. — Die Fractionen 9—25 gaben aus Ae-Pn 60 mg rohen 3 β -Hydroxy-12 β -acetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XII) (s. unten), Smp. 170—173°. — Die Mutterlaugen der Fr. 9—16 (16 mg) gaben aus Ae-Pn 4 mg unscharf bei 154—161° schmelzende Kristalle (nicht untersucht). — Die Mutterlaugen der Fr. 17—25 (12 mg) gaben aus Ae-Pn noch 6 mg rohen Ester XIV in Kristallen vom Smp. 168—172°. Die anderen Fractionen kristallisierten nicht.

c) 149 mg roher amorpher 3 β -Acetoxy-11 ξ -brom-12-keto-ätiansäure-methylester (IX) wurden in 9,5 cm³ abs. Alk gelöst, mit 2,4 cm³ der Lösung von 862 mg NaOH in 25 cm³ Wasser versetzt und 25 Min. bei 20° stengelassen. Hierauf wurden 2,5 cm³ 2-n. HCl zugefügt und die kongosäure Lösung dreimal mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Die weitere Aufarbeitung und Methylierung der rohen Säure geschah wie unter a) beschrieben. Das rohe Methylierungsprodukt wurde in 2,0 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid gelöst und 48 Std. bei 20° stengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 142 mg neutrales Rohprodukt, das an 3,4 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 15 cm³ der in der Tabelle 12 angeführten Lösungsmittel.

Die Fr. 2—3 gaben aus Ae-Pn 27 mg rohen 3 β ,11 α -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (XI) (s. unten). Die Fr. 4—11 gaben aus Ae-Pn 13 mg rohe Kristalle. Umkristallisieren lieferte 10 mg 3 β ,11 β -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (X) vom Smp. 173—175°; Misch-Smp. mit X ebenso.

Die Fr. 21—23 gaben aus Ae-Pn 3 mg Klötze Smp. 172—174°; Misch-Smp. mit XII ohne Depression.

Die Fr. 12—20 gaben aus Ae-Pn 30 mg Kristalle mit unscharfem Smp. zwischen 147—170°. Sie wurden mit den Kristallen aus den Fractionen 5—8 der Tabelle 11 vereinigt, dazu wurden noch 10 mg analoges Material aus einem hier nicht beschriebenen Versuch gegeben (total 55 mg). Dieses Material wurde an 3,5 g Al₂O₃ chromatographiert, zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 5,0 cm³ der in Tabelle 13 angeführten Lösungsmittel.

Die Fr. 12—13 gaben nur 0,5 mg Kristalle (nicht untersucht).

Tabelle 12.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Habitus, bei Krist. Smp. aus Ae-Pn
1	Pe-Be-(20:80)	3	amorph
2—3	Pe-Be-(20:80)	41	157—162°
4—5	Pe-Be-(20:80)	9	170—172°
6—8	Be	11	171—173°
9—11	Be-Ae-(90:10)	15	171—173°
12—16	Be-Ae-(80:20)	36	147—170°
17—19	Be-Ae-(70:30)	7	150—170°
20	Be-Ae-(50:50)	3	136—155°
21—22	Be-Ae-(50:50)	2	172—173°
23	Be-Ae-(30:70)	4	162—167°
24—25	Be-Ae-(30:70)	1	134—143°
26—27	Ae	0,5	amorph
28	Chf	1	

Tabelle 13.

Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- rückstand	Habitus, bei Krist. Smp. aus Ae-Pn
1—3	Pe-Be-(20:80)	1,5	amorph
4—6	Be	1,5	
7—10	Be-Ae-(90:10)	5	
11	Be-Ae-(80:20)	0,5	
12—13	Be-Ae-(80:20)	2	152—167° 0,5 mg
14—15	Be-Ae-(60:40)	5	167—172°
16	Be-Ae-(60:40)	3	156—164°
17—18	Be-Ae-(60:40)	7	173—174°
19—21	Be-Ae-(40:60)	9	172—173°
22	Be-Ae-(20:80)	2	172—174°
23—24	Be-Ae-(20:80)	7	140—153°
25	Ae	2	141—143° letzte Resten bis 158°
26—27	Ae	1	amorph
28	Chf	1	

Die Fr. 14—18 gaben aus Ae-Pn 15 mg Kristalle in farblosen Blöcken, Smp. 174—176°, $[\alpha]_D^{26} = +46,8^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Chf). Misch-Smp. mit X: 168—175°; mit XII: 150—160°. Der Stoff konnte wegen Substanzmangel nicht weiter untersucht werden.

Die Fr. 19—22 gaben aus Ae-Pn 9 mg Ester XII vom Smp. 172—173° (Misch-Smp. ebenso).

Die Fr. 23—25 gaben aus Ae-Pn nur 4 mg Kristalle, Smp. ca. 140—153° (nicht untersucht).

Untersuchung der Brom-haltigen Eluate aus Ansätzen a) und b). Die ersten amorphen Eluate mit positiver *Beilstein*-Probe aus der Umsetzung von insgesamt 453 mg 3- β -Acetoxy-11- ξ -brom-12-keto-ätiansäure-methylester (Ansätze a u. b) und von

einem hier nicht beschriebenen Versuch mit Lauge bei 25° wurden vereinigt (90 mg) und in 1 cm³ 20-proz. methanolischer KOH 30 Min. gekocht. Aufarbeitung wie auf S. 1715 beschrieben gab 78 mg rohen Methylester. Dieser wurde in 1,0 cm³ Pyridin und 0,6 cm³ Acetanhydrid 15 Std. auf 43° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 27 mg neutrales Rohprodukt, das aus An-Ae-Pn insgesamt 54 mg Kristalle Smp. 230–236° gab. Diese schmolzen nach dem Umkristallisieren aus An-Ae-Pn bei 235–238°, Misch-Smp. mit obigem Analysen-Präparat von XIV ebenso.

3β, 11β-Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (X). Aus An-Ae-Pn farblose, zu Drusen vereinigte Prismen. Smp. 174–176°, $[\alpha]_D^{25} = +137,30 \pm 20$ (c = 1,25 in Chf).

C₂₅H₃₆O₇ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 67,16 H 8,24%

UV.- und IR.-Spektren vgl. Fig. 2 und 3 im theoret. Teil.

Ausser in Pn ist die Substanz in allen üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Oxim von 3β, 11β-Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (X). 12,2 mg X, 25 mg Hydroxylamin·HCl und 50 mg Na-Acetat-trihydrat wurden in 0,45 cm³ Alk und 0,05 cm³ Wasser 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde in Essigester aufgenommen und dreimal mit wenig Wasser gewaschen. Die Waschlösungen wurden nochmals mit Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Essigesterlösungen über Na₂SO₄ wurden diese im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (13,1 mg) war aus Ae-Pn auch nach Animpfen mit dem Ausgangsmaterial nicht kristallisierbar. Es wurde an 0,5 g Silicagel chromatographiert. Die Hauptmenge (12 mg) wurde als farbloses Glas mit Be-Ae-(1:1) eluiert. Diese Fraktion diente zur N-Bestimmung.

C₂₅H₃₇O₇N (463,56) Ber. N 3,03% Gef. N 2,57%

Eine Kristallisation gelang weder aus Ae-Pn noch aus Me-Wasser.

Verseifung und Umlagerung von 3β, 11β-Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (X). 10,36 mg X wurden mit 0,5 cm³ einer Lösung von 2,0 g KOH in 0,5 cm³ Wasser und 10,0 cm³ Me unter Stickstoff 90 Min. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei XIV gab 14 mg rohes Methylierungsprodukt. Es wurde in 0,3 cm³ Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid gelöst und 20 Std. auf 43° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 10 mg neutrales Rohprodukt, das an 0,5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-(85:15) und -(75:25) eluierten Anteile (4 mg) gaben aus Ae-Pn 1,68 mg Kristalle; Umkristallisieren aus An-Ae-Pn gab Prismen vom Smp. 238–240°, Misch-Smp. mit XIV ohne Depression.

Prüfung von X auf Beständigkeit gegen CrO₃. 6,5 mg 3β, 11β-Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (X) wurden in 0,3 cm³ gegen CrO₃ beständigem Eisessig gelöst und mit 0,08 cm³ einer 2-proz. Lösung von CrO₃ in 98-proz. Eisessig versetzt. Nach 3 Std. bei 20° war CrO₃ unverbraucht. Die übliche Aufarbeitung gab 7 mg neutrales Rohprodukt; aus Ae-Pn 6,5 mg Kristalle Smp. 172–173°, Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ebenso.

3β-Hydroxy-12β-acetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XII). Aus Ae-Pn farblose 4kantige Prismen; Smp. 174–175°, $[\alpha]_D^{25} = +50,20 \pm 20$ (c = 1,3 in Chf); $[\alpha]_D^{24} = +51,80 \pm 30$ (c = 0,7 in Chf).

C₂₃H₃₄O₆ (406,50) Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 67,71 H 8,71%

Misch-Smp. mit dem gleich schmelzenden Ester X: 135–155°. XII ist in An, Chf und CH₂Cl₂ leicht löslich, schwerer in Ae, noch schwerer in Pn. UV.- und IR.-Spektren siehe Fig. 2 und 4 im theoret. Teil.

3β, 12β-Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIV) aus XII. a) Mit Pyridin-Acetanhydrid: 13,5 mg XII wurden in 0,3 cm³ Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid gelöst und zuerst 15 Std. auf 43° und anschliessend 3 Std. auf 60° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 15 mg neutrales Rohprodukt, das aus Ae unter allmählichem Pn-Zusatz 12 mg Prismen Smp. 232–237° lieferte; Misch-Smp. mit XIV ohne Depression.

Die Kristalle wurden noch zweimal aus Ae-Pn umkristallisiert; Smp. 235—237°, $[\alpha]_D^{25} = +36,03^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,92436$ in Chf).

$C_{25}H_{36}O_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 67,41 H 8,40%

b) Mit Acetanhydrid-Überchlorsäure: 0,75 cm³ Acetanhydrid wurden mit 0,025 cm³ 70-proz. Überchlorsäure 70 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde die Lösung auf 0° abgekühlt und 0,03 cm³ davon zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 6 mg XII in 0,06 cm³ Eisessig gegeben. Die Lösung wurde zuerst 7 Min. bei 0° und dann 75 Min. bei 20° gehalten. Dann wurde mit wenig gewaschenem Eis versetzt und zweimal mit ca. 20 cm³ Ae ausgeschüttelt. Die dreimal mit wenig 2-n. Na₂CO₃-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ae-Lösungen gaben nach Eindampfen im Vakuum 9 mg Rückstand; aus Ae-Pn 8 mg Kristalle, Smp. 234—238°, Misch-Smp. mit XIV ebenso.

Versuch zur Oxydation von XII mit NaJO₄. 1,25 g Na₃H₂JO₆ wurden in 70 cm³ Wasser aufgeschwemmt, mit 3,85 cm³ 2-n. H₂SO₄ versetzt und mit Wasser zu 100 cm³ aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden 1,50 cm³ zur Lösung von 6,55 mg XII in 2 cm³ Me gegeben und die schwach trübe Lösung 17 Std. im Dunkeln bei 25° stehengelassen. Gleichzeitig wurden 4,14 mg 3 α , 12 β -Dihydroxy-11-keto-cholansäure-methylester in der genau gleichen Art angesetzt. Als Blindwert wurden 3 Proben zu je 1,5 cm³ Na₃H₂JO₆-Lösung mit 2 cm³ Me versetzt. Die Titration mit 0,02-n. Na₂S₂O₃⁴⁰) ergab folgenden Verbrauch an Na₃H₂JO₆: 3 α , 12 β -Dihydroxy-11-keto-cholansäure-methylester: 1,13 Mol.; XII: 0,061 Mol. Die titrierte Lösung von XII wurde dreimal mit ca. 40 cm³ Chf-Ae ausgeschüttelt und die Chf-Ae-Lösungen je zweimal mit wenig kalt gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung und 2-n. Sodalösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 9 mg, wurde in ätherischer Lösung durch ein kleines mit Kieselgur (Hyflo-Supercel) gedichtetes Filter filtriert und die klare Lösung durch Zusatz von Pn kristallisiert. Erhalten wurden 5 mg Prismen, Smp. 172—174°, Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ebenso.

3 β , 11 α -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (XI). Aus Ae-Pn farblose Blättchen oder Klötze vom Smp. 164—166° oder Nadeln mit dem Smp. 133—135°, $[\alpha]_D^{25} = +50,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,00$ in Chf).

$C_{25}H_{36}O_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,90 H 8,09%

Die Mischprobe mit 3 β -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (VIII) gab eine Depression von ca. 15°. UV.- und IR.-Spektren vgl. Fig. 2 und 3 im theoret. Teil.

Die UV.-Abs.-Spektren wurden auf einem *Unicam*-SP-500-Spektrophotometer, die IR.-Abs.-Spektren auf einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prismen, von Herrn Dr. P. Zoller aufgenommen. Für die Interpretationen und seine Hilfe bin ich ihm zu Dank verpflichtet.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Institutes (Leitung: E. Thommen) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Digoxigenin liefert bei der partiellen Acetylierung in schlechter Ausbeute u. a. das 12-O-Acetyldigoxigenin (II). 3,12-Di-O-acetyldigoxigenin (VI) wurde zu 3 β -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (VIII) abgebaut, und daraus wurde durch Bromieren 3 β -Acetoxy-12-keto-11 ξ -brom-ätiansäure-methylester (IX) hergestellt.

Der Umsatz dieses amorphen Bromketones IX mit NaOH in methanolischer Lösung in der Wärme führte nach Methylierung mit

⁴⁰) Methodik vgl. H. Hegedüs, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **38**, 98 (1955).

CH_2N_2 und Acetylierung zu 3 β , 12 β -Diacetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XIV). Aus dem Reaktionsgemisch, das durch Umsatz des Bromketones IX mit NaOH bei 20° resultierte, konnten nach Methylierung und Acetylierung 3 β , 11 β -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (X), 3 β , 11 α -Diacetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (XI) und 3 β -Hydroxy-12 β -acetoxy-11-keto-ätiansäure-methylester (XII) erhalten werden. Der letztgenannte Stoff XII wurde bei Versuchen erhalten, bei denen die Acetylierung unter relativ milden Bedingungen ausgeführt wurde.

Organisch-chemische Anstalt der Universität, Basel.

204. Sur la synthèse des isosérines N-disubstituées à partir des esters α -acétoxy-acryliques

par Jacques Monnin.

(23 VIII 56)

Les isosérines N-substituées n'ont été jusqu'à présent que peu décrites dans la littérature. Seuls *Mannich & Bauroth*¹⁾ font mention des isosérines N-méthylées et N-diméthylées, et encore seulement sous forme de leurs chlorhydrates. La méthode utilisée par ces auteurs consiste à faire agir une solution de formaldéhyde sur le sel de diméthylammonium de l'acide tartronique. L'acide diméthylamino-méthyltartronique ainsi obtenu est ensuite hydrolysé. On obtient la diméthylisosérine que l'on isole sous forme de son chlorhydrate.

Dans le cycle de nos recherches sur la réactivité des énol-acétates des esters pyruviques, nous avons été amenés à mettre au point une nouvelle méthode de synthèse des isosérines N-disubstituées. Comme produit de départ nous utilisons l'ester de l'acide pyruvique. La méthode choisie consiste à stabiliser la forme énolique de l'ester α -cétonique par acétylation (I), d'ajouter une amine secondaire aliphatique²⁾ sur la double liaison de l'énol-acétate ainsi obtenu (II), puis d'hydrolyser le produit d'addition. La coupure au niveau du groupement acétoxy se faisant en même temps que l'hydrolyse de l'ester, on aboutit directement à l'acide α -hydroxy- β -aminé (III). Nous avons ainsi préparé la série des dérivés suivants:

¹⁾ *Mannich & Bauroth*, Ber. deutsch. chem. Ges. **55**, 3507 (1922).

²⁾ Les amines primaires aliphatiques, dans les mêmes conditions expérimentales, ne permettent pas la synthèse des isosérines N-monosubstituées.