

B. *Dosage d'environ 100 γ de fer* (tableau VI). Pour ne pas trop diluer, nous avons utilisé la micro-cuve «Metrohm» qui permet d'électrolyser 10 cm³ d'anolyte. Prise: 10 cm³ d'une solution de sel de *Mohr* (0,7303 g/l) dans H₂SO₄ n. + 0,05 cm³ de H₃PO₄. Le dosage volumétrique de si petites quantités de fer ne pouvant servir de référence, nous nous sommes contentés de déterminer la reproductibilité de la méthode.

Dans le cas du dosage de 10 mg de fer, le calcul statistique indique une différence max. de $\pm 0,64\%$ (intervalle fiduciaire). Seuil de sécurité 95%. Dans les dosages de 100 γ de fer, l'intervalle fiduciaire vaut $\pm 6\%$ pour la série I et $\pm 9,5\%$ pour la série II (seuil de sécurité 95%).

Ces dosages ont été effectués sans précautions spéciales, comme on le fait pour des analyses courantes. On peut améliorer les résultats en travaillant avec plus de minutie (en évitant l'oxydation à l'air du Fe (II) et l'apport de poussières).

RÉSUMÉ.

Il est proposé une méthode coulométrique à courant constant qui permet de préparer des solutions titrées de dichromate par une simple mesure de temps. Le procédé consiste à effectuer l'électrolyse d'une solution d'acide sulfurique en utilisant une anode de chrome et une cathode de platine. Une étude approfondie a montré que, si le rendement de courant n'est pas de 100%, il est indépendant de la densité de courant et ne varie que faiblement avec le pH. Le mécanisme de l'oxydation est examiné. Ces diverses recherches permettent de conclure que la dichromatométrie coulométrique est possible; une application en est donnée sous forme d'un procédé de dosage rapide du fer, n'exigeant pas de solution titrée pour des quantités de ce métal comprises entre 100 γ et 10 mg. La précision de la méthode est étudiée.

Laboratoires de chimie minérale, de chimie analytique
et de microchimie, Université de Genève.

223. Die Reduktion des Isodigitoxigenins nach *Wolff-Kishner*.

Glykoside und Aglykone, 163. Mitteilung¹⁾

von O. Schindler und T. Reichstein.

(14. IX. 56.)

Einer der wichtigsten Schritte beim Konstitutionsbeweis des Aldosterons²⁾ bestand in der Reduktion der potentiellen Aldehydgruppe im Lacton Nr. 880 (II) mit Hydrazin und NaOC₂H₅ nach *Wolff-Kishner*. – Diese Reaktion lieferte ein Gemisch. Nach Methylierung und Acetylierung der Reaktionsprodukte konnte der für die Konstitutionsbestimmung massgebende Ester Nr. 883 (I) zwar in reiner Form erhalten werden, die Ausbeute war aber gering. In grösserer

¹⁾ 162. Mitteilung: A. Katz, *Experientia* **12**, 285 (1956).

²⁾ S. A. Simpson, J. F. Tail, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein, *Helv.* **37**, 1200 (1954).

Menge wurde daneben ein Lactonester Nr. 882 isoliert, für den die Formel III bewiesen wurde³⁾. Es wurde vermutet, dass die unerwartete Bildung von III einer Disproportionierung nach *Canizzaro* entspricht, obwohl es nicht gelang, das entsprechende Reduktionsprodukt ($3\beta, 11\beta, 18$ -Trihydroxy- 5α -ätiansäurelacton-(20 \rightarrow 18)) zu fassen. Es wurden daher Modellversuche mit Isodigitoxigenin (IV) durchgeführt, das eine potentielle Aldehydgruppe in ganz ähnlicher Bindung wie II enthält. Bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion verhielt sich Isodigitoxigenin (IV) tatsächlich ganz gleich wie das Lacton Nr. 880 (II); neben völliger Reduktion trat in beträchtlichem Ausmass Oxydation ein. Die erhaltenen Stoffe konnten damals nur teilweise aufgeklärt werden. Daher wird hier nochmals über die erwähnte Reaktion berichtet.

Isodigitoxigenin (IV) wird aus Digitoxigenin mit Alkali (entweder direkt oder über die Isodigitoxigeninsäure (VI) (= Isodigitoxigeninic acid⁴⁾) erhalten. Auf Grund der Arbeiten von *Jacobs & Gustus*⁴⁾ sowie von *Windaus & Stein*⁵⁾ kommt ihm die Formel IV zu. Diese Formel kann heute bis auf die unsichere Konfiguration an C-20 und C-21 als eindeutig bewiesen gelten, insbesondere steht die Konfiguration aller andern Asymmetriezentren fest. In Fig. 1 wird hier

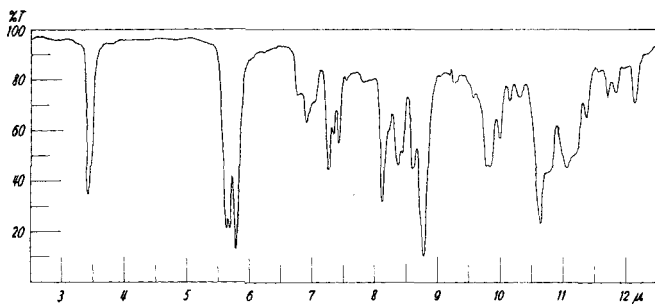


Fig. 1.

IR.-Spektrum von 3-O-Acetyl-isodigitoxigenin (V) in CH_2Cl_2 ; $c = 7,7 \cdot 10^{-2}$.

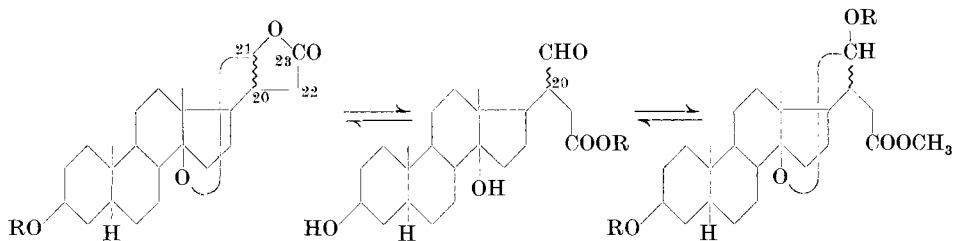
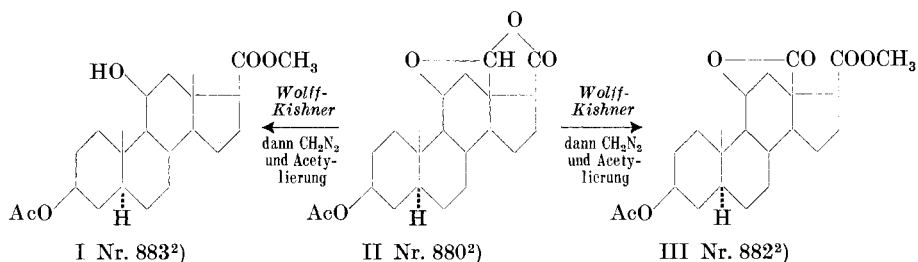
das IR.-Spektrum des 3-O-Acetyl-Derivats V wiedergegeben, das mit dieser Formel gut übereinstimmt. Es zeigt insbesondere keine HO-Bande, dagegen die für ein γ -Lacton charakteristische Bande bei ca. $5,63 \mu$. Das Acetylderivat V wird beim Schütteln mit Pt in Eisessig nicht verändert⁶⁾ und verhält sich dabei also gleich wie II. Isodigitoxigenin gibt mit Lauge sehr leicht Salze der Isodigitoxigeninsäure

³⁾ Eine analog gebaute Lactonsäure, aber noch mit Δ^4 -3-Keto-Gruppierung im Ring A, ist inzwischen auch von *E. A. Ham, R. E. Harman, N. G. Brink & L. H. Saret*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1637 (1955), beschrieben worden.

⁴⁾ *W. A. Jacobs & L. Gustus*, *J. biol. Chemistry* **78**, 573 (1928).

⁵⁾ *A. Windaus & G. Stein*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **61**, 2436 (1928).

⁶⁾ *Exper. Teil dieser Arbeit.*



IV (R = H) Isodigitoxigenin F. 275⁰
[- 18,3⁴]⁵)⁷)

VI (R = H) Isodigitoxigeninsäure F. 250⁰

VIIb (R = H) Cycl. Form

VIII (R = Ac) F. 174⁰

VIIa (R = CH₃) F. 121⁰
[- 12,1⁴]⁶)

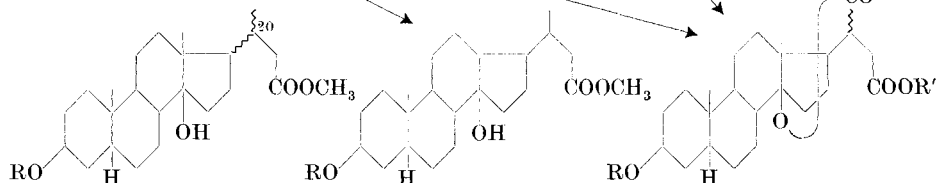
[+ 20,5⁹]

V (R = Ac) F. 255⁰
[+ 2,4⁵]⁷)

H₂NNH₂ +
NaOC₂H₅ etc.

VI + NaOBr

CrO₃



IX (R = H) F. 123⁰
[+ 7,8⁹]

XI (R = H) nicht rein
isoliert

XIII (R = R' = H) Iso-
digitoxigensäure
F. 229⁰ ⁴)

X (R = Ac) F. 123⁰;
168⁰ [+ 11,4⁶]

XII (R = Ac) F. 170⁰
[+ 9,7⁶]

XIV (R = H; R' = CH₃)
F. 182⁰ [- 40,8⁶]

XV (R = Ac; R' = CH₃)
F. 149⁰ [- 33,2⁶]

POCl₃ +
Pyridin

4 Stufen

XVI

XVII/XVIII

⁷) N. M. Shah, K. Meyer & T. Reichstein, *Pharmac. Acta Helv.* **24**, 113 (1949).

in Lösung wenigstens teilweise in der Cyclohalbacetalform (entspr. VIIb) vorliegen. Mit Diazomethan gibt sie den krist. Methylester VII⁴⁾, der zwar ein krist. Semicarbazon⁴⁾ liefert, in Lösung aber ebenfalls in der Cyclohalbacetalform VIIb vorliegen dürfte, denn er zeigt im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2) zwischen 5,84–5,88 μ keine Absorption. Auch ist im UV. gar keine selektive Absorption sichtbar. Bei der Acetylierung⁶⁾ gab er ein krist. Diacetylderivat, dem daher nur die Formel VIII zukommen kann. Dementsprechend zeigte es im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 3) keine HO-Bande. Merkwürdigerweise wurde VIII durch CrO₃ in Eisessig unter Abspaltung eines Acetylrestes zu XV dehydriert¹¹⁾.

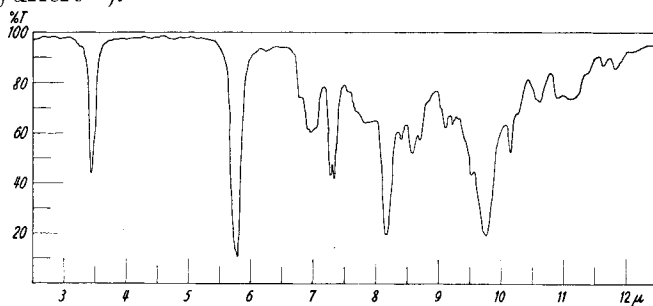


Fig. 3.

IR.-Spektrum von O-Diacetyl-isodigitoxigeninsäure-methylester (VIII) in CH₂Cl₂;
 $c = 5,7 \cdot 10^{-2}$.

Bei normalem Verlauf der *Wolff-Kishner*-Reduktion sollte aus IV (formal gleichwertig mit VI) entweder 3 β ,14-Dihydroxy-14 β -norcholansäure (entspr. Formel XI) oder eine an C-20 damit isomere Säure oder ein Gemisch dieser zwei Stoffe entstehen. Eine Disproportionierung nach *Canizzaro* sollte (nach Ansäuern und Rücklactonisierung) Isodigitoxigeninsäure (XIII) sowie ein neutrales Lacton XXIII liefern, wobei auch hier noch Isomere an C-20 denkbar wären. Isodigitoxigenin wurde in mehreren Versuchen mit Hydrazinhydrat und NaOC₂H₅ in Äthanol auf Temperaturen von 130–180° erhitzt. Nach Erkalten wurde angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt und völlig eingedampft, um allen γ -Hydroxysäuren Gelegenheit zur völligen Lactonisierung zu geben. Erst dann wurde mit Alkali getrennt. Neutrale Anteile entsprechend XXIII oder IV wurden aber nicht erhalten. Das gesamte Reaktionsgemisch bestand aus Säuren; sie zeigten in allen Versuchen im wesentlichen dieselbe Zusammensetzung. Zur Trennung wurde mit Diazomethan methyliert, wobei in einem Versuch bereits das so erhaltene Gemisch von Methylestern chromatographisch getrennt wurde. Es wurden dabei die Ester IX und XIV in Kristallen erhalten; sie lieferten bei der Acetylierung die krist. Acetylivate X bzw. XV. In weiteren Versuchen wurde das Gemisch der Hydroxy-

¹¹⁾ Im Unterschied zum Verhalten von VIII ist Pentacetyl- α -glucose gegen CrO₃ in Eisessig während längerer Zeit beständig⁶⁾.

ester zunächst acetyliert und es wurden erst die Acetylderivate chromatographiert. Es wurden so jeweils wieder die Ester X und XV erhalten; bei grösseren Ansätzen in kleinen Mengen noch ein dritter Ester XII, der mit X isomer war. Die ungefähren Ausbeuten betragen: 25% X, 4% XII und 18% XV.

Konstitutionsbestimmungen. Am einfachsten war die Konstitutionsbestimmung beim Ester XIV. Seine Analyse passte auf die Formel $C_{24}H_{36}O_5$, und er erwies sich als identisch mit dem Isodigitoxigensäure-methylester (XIV), den wir durch Methylierung von Isodigitoxigensäure (XIII) (= Isodigitoxigenic acid)⁴) mit Diazomethan gewannen. Auch die bei der Acetylierung erhaltenen 3-O-Acetylderivate XV waren nach Smp., Drehung und Mischprobe identisch.

Eine sichere Konstitutionsbestimmung gelang auch beim Ester XII, der nur in kleiner Menge vorlag. Die Analyse passte auf die Formel $C_{26}H_{42}O_5$. Zur Entfernung der 14-ständigen HO-Gruppe wurde er mit $POCl_3$ und Pyridin erwärmt und das erhaltene Rohprodukt mit Pt in Eisessig hydriert. Dann wurde alkalisch verseift, die erhaltene Oxysäure mit Diazomethan methyliert und der Hydroxyester mit CrO_3 in Eisessig dehydriert¹²). Der so gewonnene neutrale Ketoester XVII kristallisierte zwar nicht, gab aber ein krist. Semicarbazon XVIII. Zum Vergleich wurde 3-Keto-norcholansäure-methylester (XVII) durch Dehydrierung von Nor-lithocholsäure-methylester (XIX) mit CrO_3 bereitet. Er kristallisierte langsam und erst nach chromatographischer Reinigung. Das daraus bereitete Semicarbazon XVIII war nach Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum (vgl. Fig. 4) mit dem durch Abbau aus XII erhaltenen Präparat¹³) identisch.

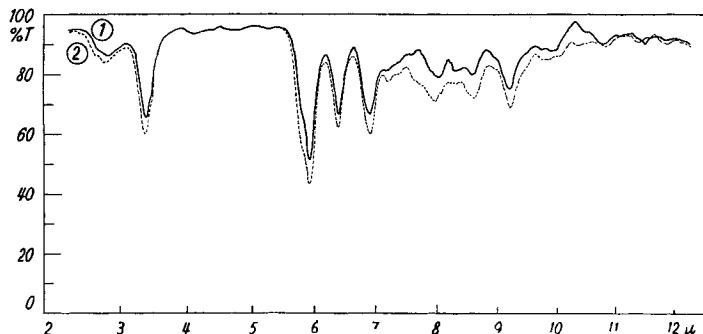


Fig. 4.

IR.-Spektrien in Chloroform von XVII

① aus Abbau von XII, $c = 1,245 \cdot 10^{-2}$;

② bereitet aus XVII, das aus XIX dargestellt wurde,
 $c = 1,430 \cdot 10^{-2}$.

¹²) Wegen der geringen Substanzmenge musste auf die Isolierung reiner Zwischenstufen verzichtet werden.

¹³) Das aus XII erhaltene Semicarbazon XVIII zeigte eine um ca. 24° zu positive Drehung. Ein nochmaliges Umkristallisieren war wegen zu geringer Menge nicht möglich.

Der Ester IX gab Analysenwerte, die auf die Formel $C_{24}H_{40}O_4$ passten, das Acetylderivat X entsprach der Formel $C_{26}H_{42}O_5$, war also mit XII isomer. Der weitere Abbau von X wurde wie bei XII durchgeführt, wobei die Zwischenstufen XVI, XXI sowie der Ketoester XXII in Kristallen erhalten wurden. — Wir vermuten, dass XXII den 3-Keto-20 α -norcholansäure-methylester¹⁴⁾ darstellt und sich von XVII also lediglich durch Raumisomerie an C-20 unterscheidet¹⁵⁾. Versuche, dies zu beweisen, wurden bisher nicht durchgeführt.

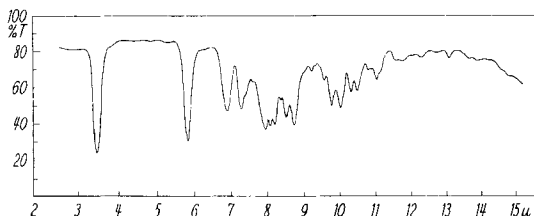


Fig. 5.

IR.-Spektrum in Nujol, $\alpha = 0,02$ mm, von O-Acetyl-isodigitoxigensäure-methylester (XV).

Diskussion.

Bei der Bildung von Isodigitoxigenin (IV) aus Digitoxigenin mit Alkali werden die 2 Asymmetriezentren C-20 und C-21 neu gebildet. Über ihre Konfiguration in IV lässt sich bisher nur spekulieren. So scheint es uns vernünftig anzunehmen, dass bei der erwähnten Reaktion mit Alkali das energetisch besonders bevorzugte Isomere entstehen wird, d. h. dass die Reaktion nicht auf stereospezifischem Wege zu einem besonders energiereichen Isomeren führt. Auf Grund dieser Annahme lässt sich durch eine Konstellationsanalyse¹⁶⁾ nach Barton¹⁷⁾ und Pitzer¹⁸⁾ Folgendes ableiten.

Der neue sechsgliedrige Lactol-Ring (hier als E-Ring bezeichnet) wird die Sesselform annehmen, die durch den dazu als Brücke angegliederten D-Ring in starrer Lage entsprechend den Raumformeln XXIV–XXVII fixiert ist. Versucht man jetzt den 5gliedrigen Lactonring (hier als Ring F bezeichnet) in den 4 theoretisch möglichen Konfigurationen an C-20 und C-21 anzugliedern, so ergeben sich die 4 Raumformeln XXIV–XXVII. Von diesen ist die di-axiale trans-Verknüpfung entspr. XXVII unmöglich, sie würde die Einstellung

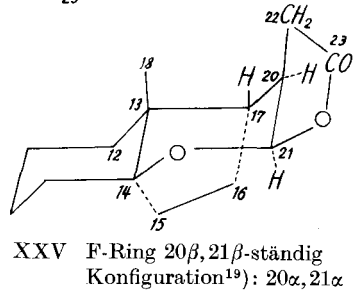
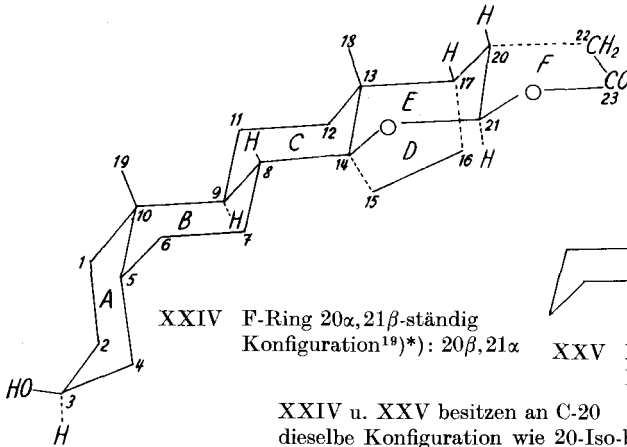
¹⁴⁾ Bezeichnung nach Definition von *Pl. A. Plattner*, *J. chem. Soc.* **1951**, 3536; *Helv.* **34**, 1693 (1951), früher als 20-iso-Norcholansäure-methylester bezeichnet.

¹⁵⁾ Sollten IX und X an C-17 α -Konfiguration besitzen, so wäre bei der Hydrierung von XVI die Bildung von 14 β -Derivaten möglich. Die Konfiguration von XX, XXI und XXII an C-14 wäre dann ebenfalls unsicher.

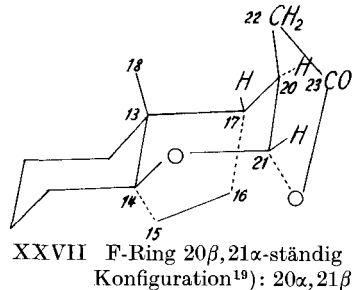
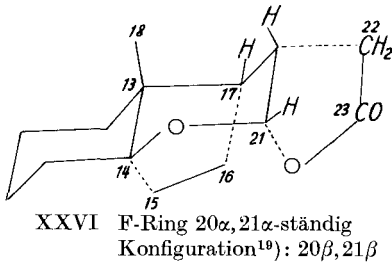
¹⁶⁾ Das im Englischen benützte Wort „Conformation“ hat eine so abweichende Bedeutung, dass es nicht benützt werden sollte.

¹⁷⁾ Vgl. z. B. die Übersicht: *D. H. R. Barton & R. C. Cookson*, *Quart. Rev.* **10**, 44 (1956).

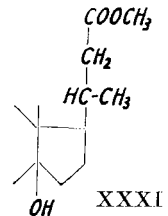
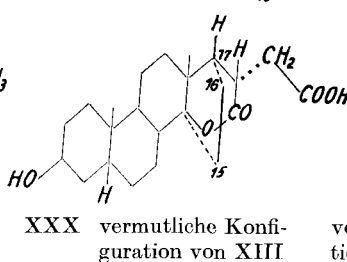
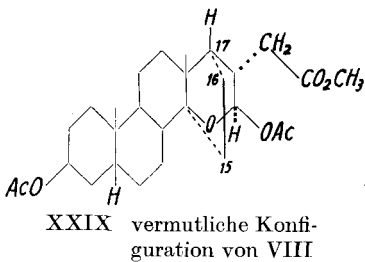
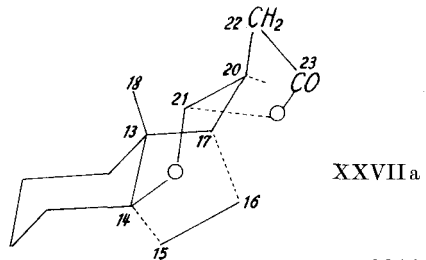
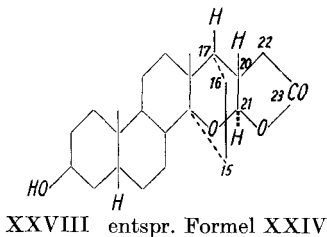
¹⁸⁾ *K. S. Pitzer*, *Chem. Rev.* **27**, 39 (1940).



XXIV u. XXV besitzen an C-20
dieselbe Konfiguration wie 20-Iso-bisnorcholansäure²⁰)



XXVI u. XXVII besitzen an C-20 dieselbe Konfiguration wie Cholesterin u. die Gallensäuren



vermutl. Konfiguration von IX u. X an C-20; umgekehrt wie in Cholesterin²⁰)²¹)

*) Fussnoten 19—21 siehe Seite 1884.

des E-Ringes in die Wannenform entspr. XXVIIa erzwingen, aber auch diese dürfte energetisch relativ ungünstig sein. Von den 3 Isomeren XXIV–XXVI dürfte XXIV mit di-äquatorial angegliedertem Ring F energetisch weitaus am günstigsten sein, da keinerlei sterische Behinderung durch metaständige axiale Substituenten (ausser durch H-Atome) eintritt. Bei XXV ist starke Abstossung zwischen C-18 und C-22, bei XXVI eine solche zwischen dem O-Atom des Lactonringes und C-15 sowie C-16 zu erwarten, so dass diese zwei Isomeren merklich energiereicher sein sollten als XXIV. Aus diesem Grunde glauben wir, dass Isodigitoxigenin räumlich entsprechend Formel XXIV gebaut ist, die der Skelettformel XXVIII entspricht. Es würde demnach an C-20 umgekehrte Konfiguration besitzen als Cholesterin und die Gallensäuren^{21a}).

Wegen des leichten reversiblen Überganges zwischen IV und VI ist es höchst wahrscheinlich, dass auch Isodigitoxigeninsäure (VI) an C-20 dieselbe Konfiguration besitzt wie IV. Dasselbe gilt für Isodigitoxigensäure (XIII), die unter sehr milden Bedingungen aus VI entsteht. Für das Di-O-acetyl-Derivat VIII ist aus analogen Gründen wie bei IV wieder die di-äquatoriale Formel XXIV am wahrscheinlichsten. Wir vermuten daher, dass die Stoffe VI, VII, VIII und XIII–XV die 20-Isokonfiguration besitzen, wobei VIII und XIII die Skelettformeln XXIX und XXX zukämen.

Es ist bekannt, dass bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion von Aldehyden mit einem asymmetrischen C-Atom in α -Stellung, das noch ein H-Atom trägt, teilweise Inversion an diesem C-Atom erfolgt²²). Aus IV (gleichwertig mit VI) wäre bei reiner Reduktion daher ein Gemisch von $3\beta, 14$ -Dihydroxy- $14\beta, 20$ -iso-norcholansäure sowie der isomeren, an C-20 normal gebauten Säure (entspr. XI) zu erwarten. Letztere wurde tatsächlich in kleiner Menge in Form des 3-O-Acetyl-methylesters XII isoliert. Es ist daher höchst wahrscheinlich, dass der in viel grösserer Menge erhaltene isomere Ester X das 20-Iso-Derivat von XII darstellt²³). Die spez. Drehung von X ist mit

¹⁹) Konfiguration an Ringverknüpfungsstellen ist (ausser für C-17) definiert durch die Lage des Wasserstoffatoms (oder eines Substituenten) in bezug auf die Fläche des Ringsystems, vgl. Helv. **34**, 1680 (1951).

²⁰) Pl. A. Plattner & J. Pataki, Helv. **26**, 1241 (1943).

²¹) Methylgruppe α -ständig in Definition von L. F. Fieser & M. Fieser, *Experientia* **4**, 285 (1948), für aliphatische Seitenkette an C-17.

^{21a}) Es liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie bei den an C-20 isomeren C₂₂-Lactonen aus Tigogenin, J. W. Corcoran & H. Hirschmann, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2325 (1956). Auch dort ist das Lacton der 20-Isosäure stabiler als dasjenige der normalen Säure. Die offenkettigen Ester der Bisorcholansäuren verhalten sich umgekehrt.

²²) Vgl. z. B. E. Ménard, H. Wyler, A. Hiestand, D. Arigoni, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **38**, 1517 (1955).

²³) Da eine weitere Isomerisierung an C-17 nicht völlig ausgeschlossen ist, wurde in den Formeln IX, X, XVI, XX–XXII die Konfiguration an C-20 und an C-17 offengelassen.

einer solchen Annahme verträglich. Nach *Plattner & Pataki*²⁰⁾ bewirkt die Umkehrung der 20-ständigen Methylgruppe im Cholesterin eine geringe Abnahme der molekularen Drehung entspr. $\Delta = -10,2^{\circ}$. Die Differenz $[M]_D$ von X minus $[M]_D$ von XII ergibt einen leicht positiven Wert von $\Delta = +7,4^{\circ} \pm 15,5^{\circ}$. Trotz verschiedenen Vorzeichen übertrifft der Unterschied kaum die Fehlergrenze der Methodik, auch ist bei X und XII bereits mit einem merklichen Einfluss der Carbo-methoxy-gruppe auf die Drehung zu rechnen. Der Vergleich von XVII und XXII ergibt ein $\Delta = -37,5^{\circ} \pm 19^{\circ}$.

Trotzdem die Konstitution der Stoffe IX und X bisher nicht streng bewiesen werden konnte, glauben wir zusammenfassend folgendes sagen zu dürfen. Bei der Reduktion von Isodigitoxigenin (IV) mit Hydrazinhydrat und Na-Äthylat in Äthanol nach *Wolff-Kishner* findet teilweise eine vollständige Reduktion der potentiellen Aldehydgruppe statt, wobei gleichzeitig in geringem Umfang Isomerisierung an C-20 eintritt; teilweise wird die potentielle Aldehydgruppe zu einer Carboxylgruppe oxydiert. Das bei einer Disproportionierung nach *Canizzaro* zu erwartende Reduktionsprodukt XXIII wurde nicht erhalten. Isodigitoxigenin verhielt sich bei dieser Reaktion somit ganz analog wie das aus Aldosteron bereitete Lacton Nr. 880 (II).

Die in den Fig. 1–3 abgebildeten IR.-Spektren wurden auf einem *Perkin-Elmer* double beam Spectrophotometer Modell 21 aufgenommen; diejenigen in Fig. 4 und 5 abgebildeten Spektren auf einem von *R. Zbinden, E. Baldinger & E. Ganz*, *Helv. physica Acta* **22**, 411 (1949), konstruierten Apparat.

Wir danken Herrn Dr. *P. Zoller* für die Aufnahme dieser Spektren.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^{\circ}$, darüber etwa $\pm 3^{\circ}$. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chf-Ae-(1:3), Waschen mit 2-n. HCl (dreimal) (bei CrO_3 -Oxydationen mit 2-n. H_2SO_4), 2-n. Na_2CO_3 (dreimal) und Wasser (zweimal), Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum. Substanzproben zur Drehung wurden $\frac{1}{2}$ Std. bei 60° und 0,01 Torr getrocknet, zur Analyse — wo nichts anderes bemerkt — 5 Std. bei $0,01$ Torr und 100° über P_2O_5 . Die Chromatographien wurden nach dem Durchlaufverfahren²⁴⁾ an alkalifreiem Al_2O_3 ²⁵⁾ durchgeführt²⁶⁾. Es gelten die folgenden Abkürzungen: Alk = Äthanol, An = Aceton, Ae = Äther, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther. Isodigitoxigenin (IV) wurde nach *N. M. Shah, K. Meyer & T. Reichstein*⁷⁾ bereitet.

Hydrierungsversuch mit 3-O-Acetyl-isodigitoxigenin (V). 100 mg 3-O-Acetyl-isodigitoxigenin (V) vom Smp. 252 – 258° wurden mit 20 mg PtO_2 , H_2O in 6 cm^3 reinem Eisessig 6 Std. bei 20° geschüttelt (scheinbare Gasaufnahme 5 cm^3). Filtration und übliche Aufarbeitung gaben 85 mg neutrales Rohprodukt. Aus Me 80 mg lange schmale Prismen, Smp. 252 – 258° , $[\alpha]_D^{25} = +2,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,0924$ in Chf). Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial schmolz gleich.

²⁴⁾ *T. Reichstein & C. W. Shoppee*, *Disc. Faraday Soc.* **7**, 305 (1949).

²⁵⁾ Hergestellt nach *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1292, *Fuss-note* 2 (1944), aber nur bei 180 – 185° reaktiviert.

²⁶⁾ Aus den oben angeführten Gründen¹⁰⁾ wäre Silicagel hier besser gewesen. Trotz Verwendung von alkalifreiem Al_2O_3 wurden teilweise irreversible Verluste beobachtet.

3,21-Di-O-acetyl-isodigitoxigeninsäure-methylester (VIII) = vermutlicher $3\beta, 21\beta$ -Diacetoxy-14,21-oxido-14 $\beta, 20$ -iso-norcholansäure-methylester (entspr. XXIX). 45 mg Isodigitoxigeninsäure-methylester (VIIa \rightleftharpoons VIIb)⁴) vom Smp. 120—123°, $[\alpha]_D^{25} = -12,1^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1,504 in Chf), wurden mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid 20 Std. auf 38° erwärmt. Die übliche Aufarbeitungsgabs. gab 55 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pentan 48 mg Prismen, Smp. 147—150°. Zur Reinigung wurde in Chf gelöst und durch 0,3 g Al₂O₃ filtriert. Das eingedampfte Filtrat gab aus An-Pentan farblose Prismen, Smp. 173—175°, $[\alpha]_D^{25} = +20,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 2,097 in Chf).

C₂₈H₄₂O₇ (490,62) Ber. C 68,59 H 8,64% Gef. C 68,72 H 8,82%
(A. P.) „ „ 68,69 „ 8,75%

Oxydation mit CrO₃ zu XV. 18 mg O-Acetyl-isodigitoxigeninsäure-methylester (VIII), Smp. 167—169°, wurden in 2 cm³ gegen CrO₃ beständigem Eisessig gelöst und mit 0,18 cm³ 2-proz. CrO₃-Lösung in 98-proz. Eisessig versetzt. Nach 4 Std. war CrO₃ noch deutlich nachweisbar. Nach Zusatz von 1 cm³ Me wurde 4 Std. bei 20° stehengelassen und hierauf wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt, 16 mg, gab aus Ae-Pentan 12 mg lange schmale Blättchen, Smp. 145—148°; aus Ae-Pentan umkristallisiert Smp. 147—150°. $[\alpha]_D^{25} = -34,7^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1,4022 in Chf). Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial (VIII): 132—146° (Depression); Misch-Smp. mit XV: 146—148° (ohne Depression).

Isodigitoxigensäure-methylester (XIV) = vermutlicher 3β -Oxy-14 $\beta, 20$ -iso-norcholan-21,23-disäure-lacton-(21 \rightarrow 14)-methylester-(23) (entspr. XXX). 80 mg Isodigitoxigenin (IV) vom Smp. 272—278° wurden in 1 cm³ Pyridin gelöst mit 1 cm³ 0,5-n. NaOH versetzt und der ausfallende Kristallbrei durch leichtes Erwärmen in Lösung gebracht. Dann wurde mit Eisessig gegen Lackmus neutralisiert, mit der Lösung von 0,138 g Brom in 1,2 cm³ n. NaOH versetzt und 1½ Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit HCl angesäuert und dreimal mit je 15 cm³ Chf ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 90 mg Rückstand. Es wurde in wenig Chf gelöst, mit überschüssigem ätherischem Diazomethan versetzt und 5 Min. bei 20° stehengelassen. Eindampfen gab 90 mg rohen Methylester, der an 2,7 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die Fr. 1—5 (23 mg, eluiert mit Be) gaben aus An-Pentan 3 mg Kristalle, Smp. 213—220°, nicht untersucht.

Die Fr. 6—11 (30 mg, eluiert mit Be-Ae(4:1)) gaben aus An-Pentan 23 mg krist. Ester XIV, Smp. 175—178°.

Die weiteren Fraktionen 12—25 (eluiert mit Be-Ae, Chf und Essigester) gaben nur noch 11 mg amorphes Material. Verluste an der Säule total 26 mg.

Die obigen Kristalle gaben aus An-Ae-Pentan farblose dünne Blättchen, Smp. 179—182°, $[\alpha]_D^{20} = -39,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,312 in Chf). Nach Mischprobe identisch mit Produkt aus *Wolff-Kishner*-Reduktion, Analyse siehe dort.

3-O-Acetyl-isodigitoxigensäure-methylester (XV) = vermutlicher 3β -Acetoxy-14 $\beta, 20$ -iso-norcholan-21,23-disäure-lacton-(21 \rightarrow 14)-methylester-(23) (entspr. XXX). 15 mg Isodigitoxigensäure-methylester (XIV) vom Smp. 179—182° wurden in 0,2 cm³ abs. Pyridin und 0,1 cm³ Acetanhydrid 16 Std. auf 38° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 14 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pentan 10 mg Nadeln, Smp. 147—149°, $[\alpha]_D^{21} = -33,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,9176 in Chf). Nach Mischprobe identisch mit Produkt aus *Wolff-Kishner*-Reduktion, Analyse siehe dort.

Reduktion von Isodigitoxigenin nach *Wolff-Kishner*. a) *Versuch bei 178° mit viel Hydrazin*. 200 mg Isodigitoxigenin (IV) vom Smp. 270—278° wurden mit 3 cm³ wasserfreiem Hydrazinhydrat (ca. 114 Mol.) und der Lösung von 0,2 g Natrium in 10 cm³ abs. Alk im Einschlußrohr 16 Std. auf 178° erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 20 cm³ Wasser gelöst und zweimal mit je 70 cm³ Chf-Ae(1:3) ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen nur 1 mg Rückstand (= Neutrales, verworfen).

Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden unter Kühlung tropfenweise mit konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und dreimal mit je 70 cm³ Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. — Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge wurden eingedampft. Der Rückstand wurde erneut in 60 cm³ Chf-Ae-(1:3) gelöst und viermal mit je 10 cm³ 2-n. Sodalösung und zweimal mit je 10 cm³ Wasser gewaschen. Die Auszüge passierten noch einen zweiten Scheidetrichter mit 50 cm³ Chf-Ae-(1:3), wo sie nochmals geschüttelt wurden. Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen gab nur 1 mg Rückstand (Lactone, nicht untersucht).

Die vereinigten Sodaauszüge und Waschwasser wurden erneut mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 210 mg Säuren. — Sie wurden in wenig Chf mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 5 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde eingedampft, der Rückstand mit 3 cm³ abs. Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid versetzt und 22 Std. auf 36° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 227 mg neutrales Rohprodukt, das an 6,8 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 25 cm³ Lösungsmittel.

Die Fr. 1—2 (eluiert mit Be-Pe-(2:3)) gaben nur 36 mg amorphes Material (nicht untersucht).

Die Fr. 3—7 (57 mg, eluiert mit Be-Pe-(2:3)) gaben aus Ae-Pentan 46 mg rohen 20-Iso-ester X in Prismen, Smp. 117—121°. Umkristallisieren aus Ae-Pentan gab reine Kristalle, Smp. 123—125°, Misch-Smp. ebenso. Drehung und Analyse siehe unten.

Die Fr. 8 (35 mg, eluiert mit Be-Pe-(4:1)) gab aus Ae-Pentan 15 mg rohen Ester XII in Drusen, Smp. 164—168°, nach Umkristallisieren Smp. 169—171°, Misch-Smp. ebenso. Drehung und Analyse siehe unten.

Fr. 9 (13 mg, eluiert mit Be-Pe-(4:1)) gab aus Ae-Pentan noch etwas unreinen Ester XII in Drusen, Smp. 140—163° (nicht untersucht).

Die Fr. 10—15 (31 mg, eluiert mit Be-Pe-(4:1), reinem Be sowie Be-Ae-(3:1)) gaben aus Ae-Pe 18 mg rohen Ester XV, Smp. 148—150°, Misch-Smp. ebenso. Drehung und Analyse siehe unten.

b) *Versuch bei 185°*²⁷⁾. 435 mg Isodigitoxigenin (IV) vom Smp. 272—278° und 0,7 cm³ Hydrazinhydrat wurden mit der Lösung von 400 mg Natrium in 35 cm³ abs. Alk 15 Std. auf 185° erhitzt. Die Aufarbeitung gab 3 mg neutrale Anteile (verworfen) und 397 mg rohe Säuren. Letztere wurden mit Diazomethan methyliert und die Methyl ester (394 mg) an 12 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 40 cm³ Lösungsmittel.

Die Fr. 1—3 (eluiert mit Be) gaben nur 4 mg amorphes Material.

Die Fr. 4—11 (214 mg, eluiert mit Be-Chf-(95:5) und -(85:15)) gaben aus Ae-Pentan 158 mg rohen Hydroxyester IX, Smp. 121—123°; Reinigung und Konstanten siehe unten.

Die Fr. 12—14 (62 mg, eluiert mit Be-Chf-(85:15)) waren amorph.

Die Fr. 15—19 (70 mg, eluiert mit Be-Chf-(3:1) und -(1:1)) waren ebenfalls amorph²⁸⁾.

Die Fr. 20—23 (eluiert mit Chf sowie Chf-Me-(95:5)) gaben noch 14 mg amorphes Material.

Die 70 mg amorphe Fraktionen 15—19 wurden wie oben acetyliert und das rohe Acetatgemisch (80 mg) wie oben an Al₂O₃ chromatographiert. Dabei liessen sich 10 mg krist. Ester X vom Smp. 123—126°, 8 mg Kristallgemische, Smp. 135—143°, 20 mg krist. Ester XV vom Smp. 141—144° isolieren. Die spätern Fraktionen gaben noch 9 mg Kristalle vom Smp. 118—130° (nicht untersucht).

c) *Versuch bei 180°*. 600 mg Isodigitoxigenin (IV) vom Smp. 275—279° (17 mg davon waren Mutterlaugenprodukt vom Smp. 262—266°), 0,96 cm³ Hydrazinhydrat und

²⁷⁾ Bei diesem und den folgenden Versuchen wurde auf die Isolierung neutraler Lactone verzichtet, sonst wurde wie oben aufgearbeitet.

²⁸⁾ Diese Fraktionen enthielten nach dem Resultat der Acetylierung vorwiegend den Oxyester XIV. Zur Zeit der Ausführung dieses Versuchs standen aber noch keine Impfkristalle davon zur Verfügung.

die Lösung von 0,6 g Na in 36 cm³ abs. Alk wurden 15 Std. auf 180° erhitzt. Die Aufarbeitung gab 3 mg neutrale Anteile (verworfen) und 570 mg rohe Säuren. Diese wurden mit Diazomethan methyliert und das Gemisch der Methyl ester wie oben acetyliert. Das rohe Acetat (626 mg) wurde an 19 g Al₂O₃ chromatographiert. Dabei wurden in Kristallen erhalten: 110 mg Ester X in Prismen vom Smp. 123—126°, 16 mg Ester XII in Nadeln vom Smp. 168—170° und 46 mg Ester XV in Blättchen vom Smp. 145—149°.

d) *Versuch bei 130°*. 80 mg Isodigitoxigenin (IV) vom Smp. 272—278°, 0,15 cm³ Hydrazinhydrat und die Lösung von 80 mg Na in 6 cm³ abs. Alk wurden 16 Std. auf 130° erhitzt. Aufarbeitung wie oben gab 1 mg neutrale Anteile und 83 mg rohe Säuren. Letztere wurden mit Diazomethan methyliert und die rohen Methyl ester (76 mg) an 2,3 g Al₂O₃ chromatographiert. In Kristallen wurden erhalten 19 mg Ester IX vom Smp. 117—120° und 22 mg Ester XIV vom Smp. 178—182°.

3β,14-Dihydroxy-14β,17ξ,20ξ-norcholansäure-methylester (IX) (wahrscheinlich mit 17β,20-iso-Konfiguration). Das Analysenpräparat stammte aus Versuch b). Aus Ae-Pentan farblose, lange, fächerförmig angeordnete Blättchen, Smp. 123—124°, $[\alpha]_D^{25} = + 7,80 \pm 2^0$ (c = 1,0 in Chf). Zur Analyse Trocknung 3 Std. bei 60°.

C₂₄H₄₀O₄ (392,56) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,76 H 10,07%

Der Ester liess sich bei 0,02 Torr und 200—210° Badtemperatur unzersetzt destillieren.

3β-Acetoxy-14-hydroxy-14β,17ξ,20ξ-norcholansäure-methylester (X) (wahrscheinlich mit 17β,20-iso-Konfiguration). 163 mg 3β,14-Dihydroxy-14β,17ξ,20-norcholansäure-methylester (IX) vom Smp. 121—123° wurden mit 0,8 cm³ abs. Pyridin und 0,7 cm³ Acetanhydrid 18 Std. auf 37° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 177 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pentan lange Prismen, Smp. 123—125° (tiefschmelzende Form). Umkristallisieren von 134 mg dieser Kristalle aus Ae-Pentan gab 73 mg hochschmelzende Form in Prismen, Smp. 168—169°. Die Mutterlauge lieferte 54 mg tiefschmelzende Form in kleinen Prismen, Smp. 123—126°.

Hochschmelzende Form. Prismen, Smp. 168—169°, $[\alpha]_D^{25} = + 11,4^0 \pm 2^0$ (c = 1,206 in Chf). Trocknung zur Analyse 5 Std. bei 80°.

C₂₆H₄₂O₅ (434,60) Ber. C 71,85 H 9,74% Gef. C 72,16 H 9,55%

Tiefschmelzende Form. Prismen, Smp. 123—126°, $[\alpha]_D^{25} = + 11,4^0 \pm 2^0$ (c = 1,019 in Chf).

C₂₆H₄₂O₅ (434,60) Ber. C 71,85 H 9,74% Gef. C 71,62 H 9,69%

Umwandlung von hochschmelzender in tiefschmelzende Form. 12 mg der Kristalle vom Smp. 168—169° wurden in Ae gelöst und die filtrierte Lösung eingengt, mit Pentan versetzt und mit der tiefschmelzenden Form geimpft. Erhalten 9 mg Prismen, Smp. 123—126°. Die umgekehrte absichtliche Umwandlung der tief schmelzenden in die hochschmelzende Form gelang bisher nicht. Bei der Mischprobe zwischen den zwei Formen schmolz die Hauptmenge bei 123—126°, ein Rest bei 160—165°.

Bei der direkten Isolierung des Esters X aus Gemischen durch Chromatographie wurde fast stets die tiefschmelzende Form erhalten.

3β-Acetoxy-14-hydroxy-14β-norcholansäure-methylester (XII). Das Analysenpräparat stammte aus Versuch c). Aus Ae-Pentan farblose Nadeln, Smp. 168—170°, $[\alpha]_D^{25} = + 9,7^0 \pm 1,5^0$ (c = 1,453 in Chf).

C₂₆H₄₂O₅ Ber. C 71,85 H 9,74 - OCH₃ 7,14%
(434,60) Gef. „, 71,90 „, 9,28 „, 7,15%

Misch-Smp. mit der hochschmelzenden Form von X: 126—160°.

Isodigitoxigensäure-methylester XIV aus *Wolff-Kishner*-Reduktion von IV. Das Analysenpräparat stammt aus Versuch d). Aus Ae-Pentan farblose dünne rechteckige Blättchen, Smp. 181—183°, $[\alpha]_D^{25} = - 40,8^0 \pm 2^0$ (c = 1,2 in Chf). Einwage zur Analyse im Schweinchen.

C₂₄H₃₆O₅ (404,53) Ber. C 71,25 H 8,97% Gef. C 70,95 H 9,24%

Misch-Smp. mit authentischem Material (siehe oben): 180—183°.

3-O-Acetyl-isodigitoxigensäure-methylester XV aus *Wolff-Kishner* Reduktion von IV. a) *Aus obigem Präparat (Versuch d)*). 8 mg obiger Ester, Smp. 181—183° wurden mit 0,15 cm³ abs. Pyridin und 0,1 cm³ Acetanhydrid 16 Std. auf 38° erwärmt. Das rohe Neutralprodukt (8 mg) gab aus Ae-Pentan 7 mg kleine Prismen, Smp. 148—150°. Einwaage zur Analyse im Schmelzen.

C₂₆H₃₈O₆ (446,56) Ber. C 69,93 H 8,58% Gef. C 70,13 H 8,61%

Die Mischprobe mit authentischem Material schmolz gleich.

b) *Direkt aus Acetylierungsgemisch isoliert*. Das Analysenpräparat stammte aus Versuch b). Aus An-Pentan lange Blättchen, Smp. 148—150°, $[\alpha]_D^{25} = -33,7^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,6446 in Chf).

C₂₆H₃₈O₆ Ber. C 69,93 H 8,58 –OCH₃ 6,95%
(446,56) Gef. „ 69,45 „ 8,77 „ 7,03%

Die Mischprobe mit authentischem Material schmolz gleich. Beim Versuch zur Umsetzung mit Semicarbazidacetat in Me (Bedingungen wie bei XVIII siehe unten, 24 Std. bei 38° stehengelassen) wurde nur unveränderter Ester XV zurückerhalten.

Abbau von Ester X: 3β-Acetoxy-17ξ,20ξ-norcholen-(14)-säure-methylester (XVI) (wahrscheinlich mit 17β,20-iso-Konfiguration). a) *Aus tief-schmelzender Form von X*. 73 mg 3β-Acetoxy-14-hydroxy-14β-17ξ,20ξ-norcholansäure-methylester (X) vom Smp. 123—125° wurden mit 1 cm³ abs. Pyridin, 0,008 cm³ Wasser und 0,5 cm³ POCl₃ im Vakuum eingeschmolzen 15 Std. auf 68° erwärmt. Zusatz von Eis und übliche Aufarbeitung gaben 75 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde bei 0,06 Torr und 170° Badtemperatur destilliert. Das Destillat (67 mg) gab aus Pentan bei 0° 43 mg farblose Blättchen, Smp. 111—113°, $[\alpha]_D^{24} = +23,0^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2,137 in Chf). Zur Analyse wurde 10 Min. bei 0,01 Torr und 120° über P₂O₅ geschmolzen.

C₂₆H₄₀O₄ (416,58) Ber. C 74,96 H 9,68% Gef. C 74,99 H 9,68%

Tetranitromethanprobe: positiv (gelb). Die Mutterlauge lieferte noch 7 mg Blättchen, Smp. 104—108°.

b) *Aus hochschmelzender Form von X*. 60 mg X vom Smp. 168—169° wurden wie oben behandelt. Das neutrale Rohprodukt (50 mg) gab 43 mg Destillat und aus Pentan bei 0° 26 mg Blättchen, Smp. 112—114°. Die Mischprobe mit der Probe aus Versuch a) schmolz gleich.

3β-Acetoxy-14ξ,17ξ,20ξ-norcholansäure-methylester (XXI) (wahrscheinlich mit 14α,17β,20-iso-Konfiguration). 33 mg 3β-Acetoxy-17ξ,20ξ-norcholen-(14)-säure-methylester (XVI) vom Smp. 105—110° wurden mit 9 mg PtO₂, H₂O in 3 cm³ Eisessig bei 20° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 20 Min. beendet und betrug 5,3 cm³. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 34 mg Rohprodukt. Aus Pentan bei 0° 27 mg farblose Platten, Smp. 130—134°, nach nochmaligem Kristallisieren Smp. 135—138°, $[\alpha]_D^{24} = +16,9^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,785 in Chf).

C₂₆H₄₂O₄ (418,60) Ber. C 74,60 H 10,11% Gef. C 74,66 H 10,14%

Tetranitromethanprobe: negativ.

3-Keto-14ξ,17ξ-norcholansäure-methylester (XXII) (wahrscheinlich mit 14α,17β,20-iso-Konfiguration). 17 mg 3β-Acetoxy-14ξ,17ξ,20ξ-norcholansäure-methylester (XXI) vom Smp. 130—135° wurden in 2 cm³ Alk mit 0,03 g KOH in 0,03 g Wasser 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, mit Wasser, dann mit verd. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und dreimal mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 17 mg rohe Säure. Diese wurde in 1,5 cm³ Chf mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Eindampfen gab den kristallinen rohen Ester XX. Er wurde ohne Reinigung in 2 cm³ reinem Eisessig gelöst, mit 0,35 cm³ 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (entspr. 7 mg CrO₃) versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO₃ nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 16 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 14 mg farblose Platten, Smp. 160—164°, $[\alpha]_D^{25} = +24,2^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,491

in Chf). Zur weitem Reinigung wurde in benzolischer Lösung durch 0,5 g Al_2O_3 filtriert. Die eingedampften Filtrate gaben aus Pentan bei 0° farblose Prismen, Smp. 168—170°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (374,54) Ber. C 76,96 H 10,23% Gef. C 76,98 H 10,30%

Misch-Smp. mit dem isomeren 3-Keto-norcholansäure-methylester (XVII) vom Smp. 105—110°: 86—94°.

Abbau von Ester XII. 62 mg 3 β -Acetoxy-14-hydroxy-14 β -norcholansäure-methylester (XII) vom Smp. 170—171° wurden wie oben mit POCl_3 in Pyridin erwärmt und das neutrale Rohprodukt bei 0,05 Torr und 175° Badtemperatur destilliert. Das amorphe Destillat (48 mg) wurde mit PtO_2 in Eisessig hydriert. Das rohe Hydrierungsprodukt (45 mg) gab aus Pentan nur 3 mg Nadeln, Smp. 144—148°. Die Mutterlauge wurde an 1,5 g Al_2O_3 chromatographiert, wobei aber keine Kristalle mehr erhalten werden konnten. Die ersten (mit Pe eluierten) und die letzten (mit Be und Ae eluierten) Fraktionen wurden verworfen. Die mittleren Fraktionen (31 mg) wurden mit 0,06 g KOH in 0,06 cm³ Wasser und 4 cm³ Alk 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab 2 mg neutrale Anteile (verworfen) und 27 mg rohe Säuren. Letztere wurden mit Diazomethan methyliert und der rohe Ester in 2 cm³ Eisessig mit 0,5 cm³ 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (entspr. 10 mg CrO_3) versetzt und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 31 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde bei 0,08 Torr und 140° Badtemperatur destilliert. Das Destillat (23 mg) gab aus Spur Ae mit Pentan 3 mg Kristalle, Smp. 130—165° (nicht untersucht). Die Mutterlauge zeigte $[\alpha]_D^{22} = +45,90 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,47$ in Chf). Sie wurde mit der frisch bereiteten und filtrierten Lösung von 30 mg Semicarbazidhydrochlorid und 45 mg Na-Acetat-trihydrat in 0,6 cm³ Me versetzt. Innerhalb von 38 Std. bei 20° hatten sich 9 mg Nadeln vom Smp. 226—230° ausgeschieden. Es wurde mit Me und Ae gewaschen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chf-Ae-(1:3) aufgenommen und mit 2-n. HCl, 2-n. Na_2CO_3 und Wasser gewaschen; Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen gab 11 mg Rückstand, der aus Me noch 1 mg Kristalle gab, Smp. 210—220°.

Die 9 mg erste Kristalle wurden in Chf gelöst, die filtrierte Lösung stark eingengt und durch Zusatz von Me kristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 223—228°, $[\alpha]_D^{22} = +47,8^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Chf). IR.-Spektrum siehe theoret. Teil. Misch-Smp. mit authentischem Semicarbazon von 3-Keto-norcholansäure-methylester XVIII vom Smp. 230—237°: 223—230°.

3-Keto-norcholansäure-methylester (XVII) aus XIX. 160 mg Nor-lithocholansäure-methylester (XIX)²⁹ wurden in 5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 2,4 cm³ 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (entspr. 48 mg CrO_3) versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO_3 nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 155 mg neutrales Rohprodukt, das an 4,6 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Fr. 1 (8 mg, eluiert mit Pe-Be-(7:3)) blieb amorph.

Die Fr. 2—6 (93 mg, eluiert mit Pe-Be-(7:3)) gaben aus Ae-Pentan 44 mg farblose Blättchen, Smp. 108—111°.

Die Fr. 7—9 (15 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:1)) gaben aus Ae-Pentan noch 2 mg Blättchen, Smp. 108—111°.

Die Fr. 10—12 (10 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:4)) gaben aus Ae-Pentan noch wenig Kristallgemische (Nadeln u. Blättchen), Smp. 98—102° (nicht untersucht).

Die Fr. 13—15 (10 mg, eluiert mit Be u. Ae) blieben amorph.

Die 44 mg aus Fr. 2—6 wurden aus Ae-Pentan umkristallisiert. Erhalten wurden lange farblose Blättchen, Smp. 106—111°, $[\alpha]_D^{22} = +34,3^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,966$ in Chf). Trocknung zur Analyse bei 50°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (374,54) Ber. C 76,96 H 10,23% Gef. C 76,81 H 10,35%

Semicarbazon XVIII. 31 mg 3-Keto-norcholansäure-methylester XVIII (obiges Präparat vom Smp. 106—111°) wurden in der filtrierten Lösung von 30 mg Semicarbazid-

²⁹) Hergestellt nach E. Schwenk, B. Riegel, R. B. Moffett & E. Stahl, J. Amer. chem. Soc. 65, 549 (1943).

hydrochlorid und 45 mg Na-Acetat-trihydrat in 0,6 cm³ Me gelöst. Nach kurzer Zeit setzte die Abscheidung von Kristallen ein. Nach 4 Std. wurde abgenutscht und mit Me gewaschen. Ausbeute 24 mg, Smp. 222—225° Blättchen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chf-Ae-(1:3) aufgenommen und mit 2-n. HCl (einmal), 2-n. Na₂CO₃ (zweimal) und Wasser (zweimal) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (16 mg) gab aus Me noch 4 mg Nadeln, Smp. 226—229°.

Die ersten 24 mg Rohkristalle wurden in Chf gelöst filtriert und die Lösung stark eingengt und mit Me versetzt. Erhalten wurden farblose Nadeln, Smp. 231—233°, $[\alpha]_D^{25} = + 23,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,949 in Chf).

C ₂₅ H ₄₁ O ₃ N ₃ (431,61)	Ber. C 69,57	H 9,58	N 9,74%
	Gef. „ 69,56	„ 9,40	„ 9,81%

IR.-Spektrum siehe theoret. Teil.

Prüfung auf Beständigkeit gegen CrO₃ von Pentacetyl- α -glucose. 80 mg Pentacetyl- α -glucose, Smp. 111—112° wurden in 5 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 1,0 cm³ einer 2-proz. Lösung von CrO₃ in 98-proz. Eisessig versetzt. Nach 3 Std. bei 20° war CrO₃ noch nachweisbar; es wurde mit 2,0 cm³ Me versetzt und 17 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 82 mg neutrales Rohprodukt, das aus Ae-Pe 70 mg Nadeln, Smp. 111—113° gab, Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial ebenso.

Die Mikroanalysen ohne Bezeichnung wurden im Mikrolabor des Instituts (Leitung E. Thommen), diejenigen mit der Bezeichnung A. P. bei Herrn A. Peisker, Brugg, ausgeführt.

Zusammenfassung.

Bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion von Isodigitoxigenin wurde ein Gemisch von Säuren erhalten, aus dem sich drei einheitliche Säuren in Form ihrer Methylester (teilweise nach Acetylierung) isolieren liessen. Eine davon konnte mit Isodigitoxigensäure (XIII) identifiziert werden. Für die zweite Säure wurde durch Abbau die Konstitution als 3 β ,14-Dihydroxy-14 β -norecholansäure (entspr. XI) bewiesen. Die dritte Säure war mit der zweiten isomer. Ein Abbau wurde durchgeführt, aber nicht bis zu bekannten Stoffen vorgetrieben. Es werden Gründe angegeben, die dafür sprechen, dass sich diese Säure von der zweiten nur durch Isomerie an C-20 unterscheidet. Auf Grund einer Konstellationsanalyse werden Raumformeln für Isodigitoxigenin und die hier erhaltenen Stoffe vorgeschlagen. — Die *Wolff-Kishner*-Reduktion von Isodigitoxigenin verläuft prinzipiell gleich, wie dies bei einem Lacton aus Aldosteron mit potentieller Aldehydgruppe früher beobachtet wurde.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.