

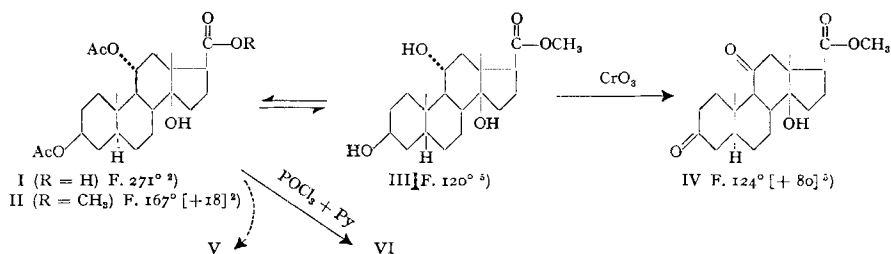
106. Reine $\Delta^{8,14}$ - und Δ^{14} -3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätiansäure-methylester und Abwandlungsprodukte derselben, sowie Notiz zur Charakterisierung einfach ungesättigter Steroide durch kurzwellige UV.-Spektren.

Gallensäuren und verwandte Stoffe, 50. Mitteilung¹⁾

von **A. Lardon** und **T. Reichstein**.

(9. IV. 58.)

Aus 3 β ,11 α -Diacetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (II) erhielt *Katz*²⁾ nach Wasserabspaltung und Hydrierung des rohen, amorphen Dehydratationsproduktes (rohes VI) 2 krist. isomere Ester. Der als Hauptprodukt (ca. 75%) erhaltene Ester war der normale 3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätiansäure-methylester (XI). Dem in geringerer Menge (ca. 20%) entstandenen Isomeren wurde mit Vorbehalt die Konstitution des analogen 14 β -Esters X zuerteilt. Es wurde aber hervorgehoben, dass diese Formel unsicher ist, solange nicht gezeigt wird, dass derselbe Ester auch aus reinem VI entsteht. Denn es könnte sich auch um das Dihydroderivat eines Umlagerungsproduktes handeln, dessen Bildung bei der Wasserabspaltung aus II durchaus möglich gewesen wäre. *Callow & Taylor*³⁾ haben die analoge Reaktion mit grösseren Mengen wiederholt, und das Wasserabspaltungsprodukt (vermeintlich reines VI) in Kristallen vom Smp. 117–120° erhalten, die bei der Hydrierung wiederum die zwei Isomeren lieferten. Damit schien die Konstitution von X bewiesen zu sein. Wir haben aber inzwischen solche Kristalle auch erhalten⁴⁾ und festgestellt, dass sie ein schwer trennbares Gemisch darstellen. Damit war die Formel X des Iso-esters erneut fraglich geworden. Im folgenden beschreiben wir die Reinigung von VI und seine Hydrierung, wodurch der definitive Beweis für die Richtigkeit der Formel X erbracht wurde. Ausserdem werden eine Reihe weiterer Steroide mit abnormalem Bau beschrieben.



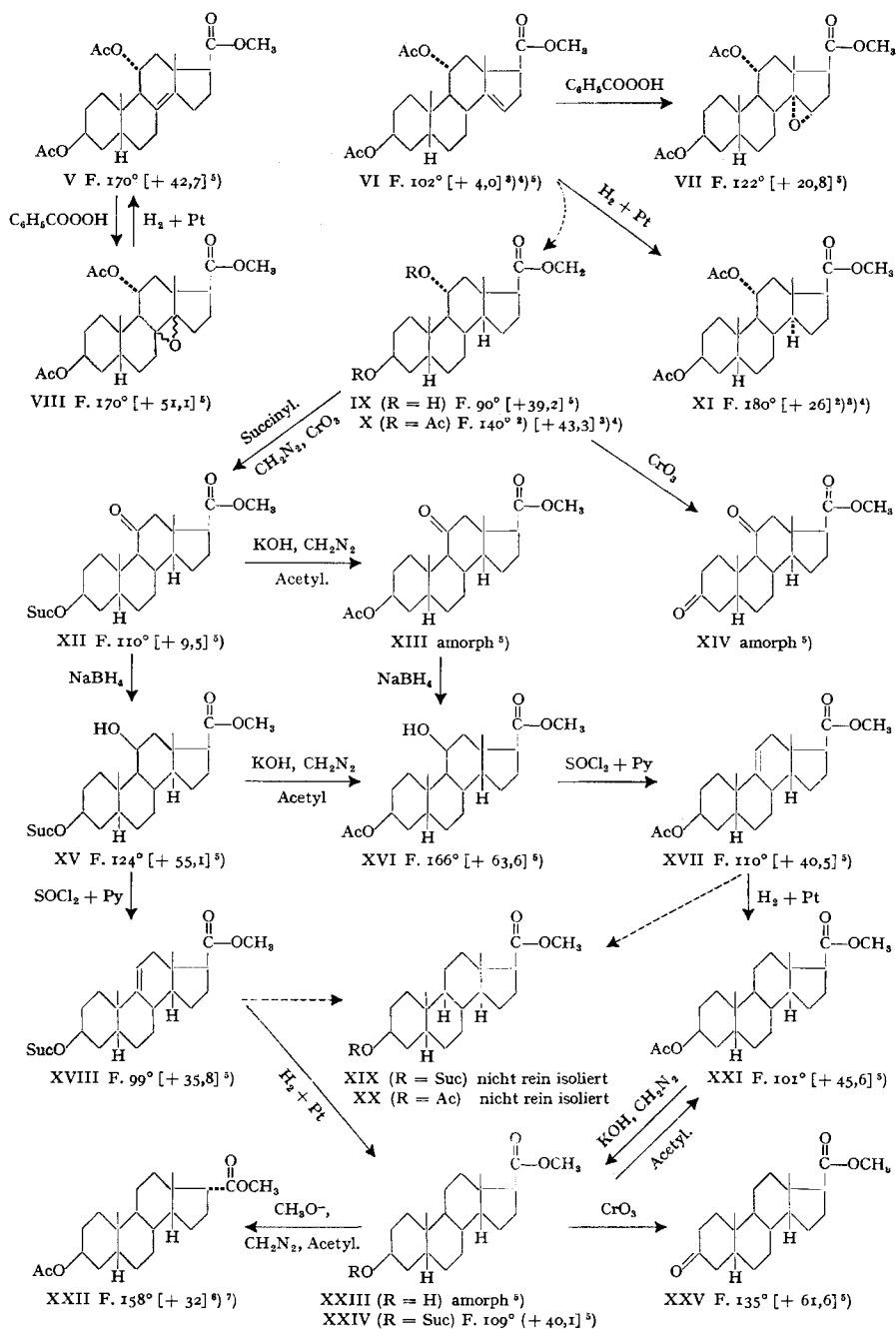
¹⁾ 49. Mitt.: *O. Schindler*, *Helv.* **39**, 1698 (1956).

²⁾ *A. Katz*, *Helv.* **31**, 993 (1948).

³⁾ *R. K. Callow & D. A. H. Taylor*, *J. chem. Soc.* **1952**, 2299. Die dort beschriebenen Kristalle dürften ein Gemisch von wenig V mit viel VI gewesen sein.

⁴⁾ *A. Lardon & T. Reichstein*, *Pharmac. Acta Helv.* **27**, 287 (1952).

⁵⁾ Exp. Teil dieser Arbeit.



Ac = CH₃CO—, Suc = H₃COOCCH₂CH₂CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an. Gestrichelte Pfeile = Nebenreaktionen.

⁶⁾ K. Meyer, *Helv.* **29**, 718 (1946).

⁷⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser & Kd. Meier, *Helv.* **30**, 1342 (1947).

Wie früher erwähnt⁴⁾, liess sich das rohe Wasserabspaltungsprodukt durch wiederholte Chromatographie an Al_2O_3 weitgehend zerlegen. Als Hauptprodukt (ca. 80%) wurde der reine Δ^{14} -Ester VI erhalten, dessen Eigenschaften nach weiterer Chromatographie und Umkristallisieren sich nicht mehr änderten⁸⁾. Die etwas schwerer eluierbaren Anteile lieferten höher schmelzende Kristalle, aus denen sich zunächst kein wirklich reiner Stoff abtrennen liess. Wir fanden, dass Gemische der zwei isomeren Ester V und VI vorlagen, aus denen V auf folgenden zwei Wegen rein erhalten werden konnte:

a) Das Gemisch wird zuerst hydriert (wobei V unverändert bleibt) und anschliessend mit Benzopersäure behandelt. Aus dem so erhaltenen Gemisch liess sich durch Chromatographie an Al_2O_3 recht gut zuerst der reine gesättigte Ester XI und dann das krist. Oxyd VIII⁹⁾ abtrennen¹⁰⁾. Das reine Oxyd VIII lieferte bei der Hydrierung mit Pt in Eisessig den reinen Ester V. Diese bemerkenswerte Reaktion wurde zuerst von *Plattner* und Mitarb.¹¹⁾ beim Oxyd des Di-O-acetyl-apocholsäure-methylesters beobachtet und scheint für die Oxyde von $\Delta^{8,14}$ -ungesättigten Steroiden typisch zu sein.

b) Das Gemisch von V und VI wurde zuerst mit Benzopersäure behandelt und das entstandene Gemisch von VII und VIII¹²⁾ anschliessend mit Pt in Eisessig hydriert. Das Oxyd VII blieb dabei unverändert, während VIII, wie erwähnt, in V übergeht. Das so erhaltene Gemisch von V mit VII liess sich wiederum durch Chromatographie gut trennen. VII wurde auch aus reinem Ester VI mit Benzopersäure erhalten. Der Ester V zeigte im kurzwelligen UV. starke Absorption (Kurve V in Fig. 1) mit einem scheinbaren Maximum bei 205 $\text{m}\mu$, wie es für tetra-substituierte Äthylenderivate typisch ist¹³⁾⁻¹⁸⁾. Der Ester VI gab dagegen unter genau gleichen Bedingungen¹⁸⁾¹⁹⁾ bis 190 $\text{m}\mu$ nur Endabsorption (Kurve VI in Fig. 1). Wir betrachten dies als beste Stütze für die angegebene Lage der Doppelbindung¹⁹⁾. Von der im IR. für die Gruppe >C=C<_H typischen Absorption (vgl. *Bellamy*²⁰⁾, p. 35–36 und 42, *Jones* und

⁸⁾ Er schmolz bemerkenswerterweise merklich *tiefer* als die rohen Kristalle.

⁹⁾ Wir vermuten, dass es sich um das $8\alpha,14\alpha$ -Oxyd handelt, doch wurden keine Versuche unternommen, um dies zu beweisen.

¹⁰⁾ Bei dieser Trennung muss man sich auf die Chromatographie verlassen können, da VIII und XI bei der Mischprobe keine Depression liefern!

¹¹⁾ *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka & S. Holtermann*, *Helv.* **28**, 1660 (1945).

¹²⁾ Es ist möglich, dass bereits diese zwei Oxyde (VII und VIII) durch Chromatographie trennbar sind, doch wurde dies nicht versucht.

¹³⁾ *P. Bladon, H. B. Henbest & G. W. Wood*, *Chemistry & Ind.* **1951**, 866.

¹⁴⁾ *F. Bader*, *Helv.* **34**, 1632 (1951).

¹⁵⁾ *T. G. Halsal*, *Chemistry & Ind.* **1951**, 867.

¹⁶⁾ *G. Eglinton, E. R. H. Jones & M. C. Whiting*, *J. chem. Soc.* **1952**, 2873.

¹⁷⁾ *O. H. Wheeler & J. L. Mateos*, *J. org. Chemistry* **21**, 1110 (1956).

¹⁸⁾ *H. P. Sigg & T. Reichstein*, *Helv.* **39**, 1507 (1956).

¹⁹⁾ Vgl. Nachtrag auf S. 914 dieser Arbeit sowie Fussnoten ²⁷⁾²⁸⁾.

²⁰⁾ *L. J. Bellamy*, *Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution*, deutsche Übersetzung von *W. Brügel* (Darmstadt 1955).

Mitarb.²¹⁾ sowie *Ruzicka, Jeger* und Mitarb.²²⁾) zeigte VI in CS₂ (Fig. 3) bei 3,31, 6,06 und ca. 12,22–12,24 μ ²³⁾ nur sehr schwache Banden, während diejenige bei 11,97 μ ²³⁾ sehr deutlich war. Entsprechende Banden fehlten in V (Fig. 2), X (Fig. 6) und XI (Fig. 7). Wie schon früher¹⁸⁾ hervorgehoben, gibt die 8:14-ständige Doppelbindung (in V) einen positiven und die 14-ständige (in VI) einen negativen Beitrag²⁴⁾ zur molekularen Drehung, der nach Vorliegen von reinem Material nunmehr genau bestimmt wurde (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1.

Berechnung des molekularen Drehungsbeitrages der 8:14- und 14:15-Doppelbindung bei 3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätiansäure-methylestern.

Stoff	Smp.	$[\alpha]_D$ in Chf	$\Delta [M]_D$ ²⁴⁾
3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätien-(8:14)-säure-methylester (V)	170°	+ 42,7° \pm 2°	+ 72° \pm 12,5°
3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätien-(14)-säure-methylester (VI)	102°	+ 4,0° \pm 1,5°	- 95,7° \pm 10°
3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätiansäure-methylester (XI)	180°	+ 26,0° \pm 0,8°	

In den Fig. 4 und 5 sind die IR.-Spektren der zwei isomeren Oxydo-ester VII und VIII in CS₂ wiedergegeben. Nach *Bellamy*²⁰⁾ zeigen Epoxyde eine sehr starke Bande bei 7,94–8,0 μ sowie schwächere bei 11,2 (für *trans*-) und ca. 12,0 μ (für *cis*-Derivate). Bei den hier besprochenen Estern ist der 8 μ -Bereich stark von der intensiven Acetoxy-Bande (ca. 8,1 μ) überdeckt; nur VII zeigte eine noch aufgelöste mittelstarke Bande bei 8,01 μ . In den von *Günthard* und Mitarb.²⁵⁾ für verschiedene Sterin-epoxyde gefundenen drei Gebieten (9,5–9,65; 11,2 und 12,2–12,4 μ) zeigte VII nur bei 9,6 μ eine deutliche Bande, während in VIII bei 9,68 und 11,25 je eine deutliche und bei 12,18 eine sehr schwache Bande zu erkennen war.

In diesen 3 Gebieten zeigen die zwei entsprechenden gesättigten Ester X (Fig. 6) und XI (Fig. 7) keine selektive Absorption. Die 11,2 μ -Bande ist auch in den zwei ungesättigten Estern V und VI nicht sichtbar. Weniger eindeutig sind die zwei anderen Gebiete; hier zeigen V und VI bei ca. 9,7 bzw. 9,6 μ jeweils eine deutliche Schulter und VI besitzt bei 12,23 μ eine kleine Bande (trisubstit. Äthylen, siehe oben), die in V nicht anwesend war. In dem von *Henbest* und Mitarb.²⁶⁾ bei einfachen Epoxyden für die $\text{>C} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C-H}$ Schwingung

²¹⁾ Nach R. N. Jones, P. Humphries, E. Packard & K. Dobriner, J. Amer. chem. Soc. **72**, 86 (1950), ist für Δ^{14} -Steroide besonders die Bande bei 1646–1647 cm^{-1} (= 6,08 μ) charakteristisch. Die weiteren Banden bei ca. 3,33 μ und bei 10,3–12,5 μ liegen in Gebieten, in denen auch andere Stoffe Absorption zeigen können.

²²⁾ A. Meyer, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 672 (1950).

²³⁾ E. Koller, A. Hiestand, P. Dietrich & O. Jeger, Helv. **33**, 1050 (1950).

²⁴⁾ Inkrement = molekularer Drehungsbeitrag der Doppelbindung = Differenz der molekularen Drehung der ungesättigten Verbindung gegenüber dem gleich substituierten Sterinderivat mit normalem (8 β ,14 α -) Gerüst.

²⁵⁾ H. H. Günthard, H. Heusser & A. Fürst, Helv. **36**, 1900 (1953).

²⁶⁾ H. B. Henbest, G. D. Meakins, D. Nicholls & K. J. Taylor, J. chem. Soc. **1957**, 1459.

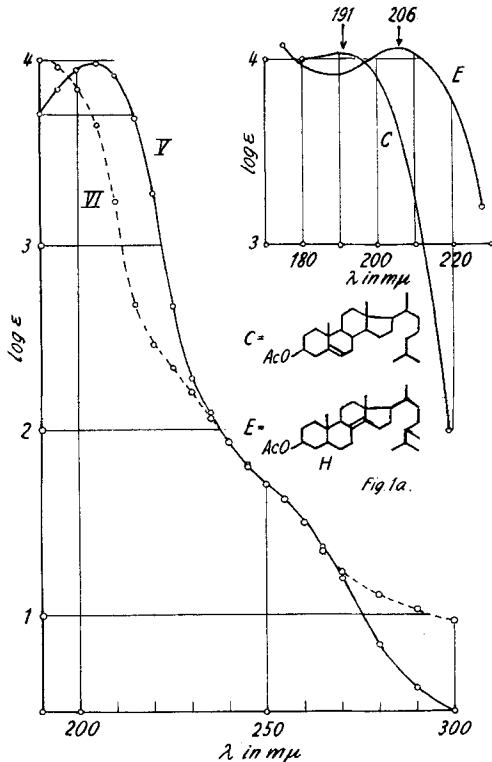


Fig. 1.

*UV.-Absorptionsspektren in Cyclohexan*²⁷⁾.

- Kurve V = 3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätien-(8:14)-säure-methylester (V). Scheinbares Maximum bei 204 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,98$, ber. auf $C_{25}H_{36}O_6 = 432,55$).
- Kurve VI = 3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätien-(14)-säure-methylester (VI). Kein Maximum bei 190 $m\mu$. Kurve ber. auf $C_{25}H_{36}O_6 = 432,55$.

Fig. 1a.

*UV.-Absorptionsspektren mit Vakuum-Technik in n-Heptan*²⁹⁾.

- Kurve C = 3 β -Acetoxy-cholesten-(5), Maximum bei 191 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,01$), ber. auf $C_{28}H_{48}O_2 = 428,67$.
- Kurve E = 3 β -Acetoxy-ergosten-(8:14), Maximum bei 206 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,05$, ber. auf $C_{30}H_{50}O_2 = 442,70$).

²⁷⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller in einem Unicam SP 500 Spektrophotometer²⁸⁾ und zugehöriger blauempfindlicher Photozelle QVA 39 als Detector. Für den kurzwelligen Bereich von 190–ca. 215 $m\mu$ wurde eine selbst angefertigte Quarzszelle von 0,1 mm Schichtdicke verwendet.

²⁸⁾ Es handelt sich um einen aus der laufenden Fabrikation ausgesuchten Apparat mit möglichst hoher Durchlässigkeit und möglichst wenig Streulicht bei 190–210 $m\mu$.

²⁹⁾ Aufgenommen im Wood River Research Laboratory der Shell Oil Company mit einem Baird Associates Vacuum Ultraviolet Monochromator³⁷⁾, vgl. Nachtrag auf p. 914 dieser Arbeit.

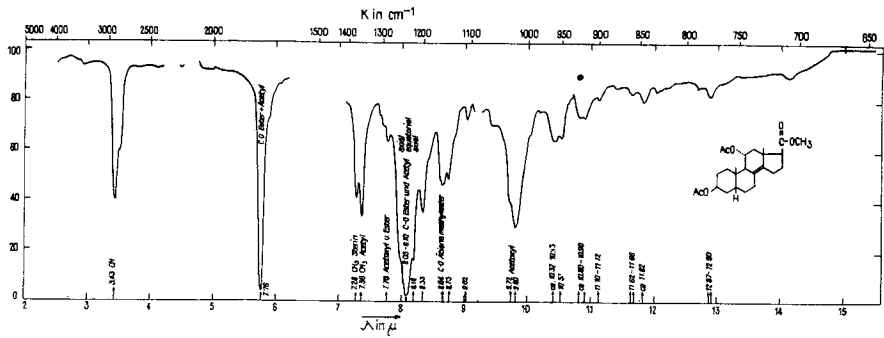


Fig. 2.

IR-Absorptionsspektrum von $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy- 5β -ätien-(8:14)-säure-methylester (V) in CS_2^{30} , $c = 7,0 \cdot 10^{-2}$ Mol/Liter, Schichtdicke 0,2 mm.

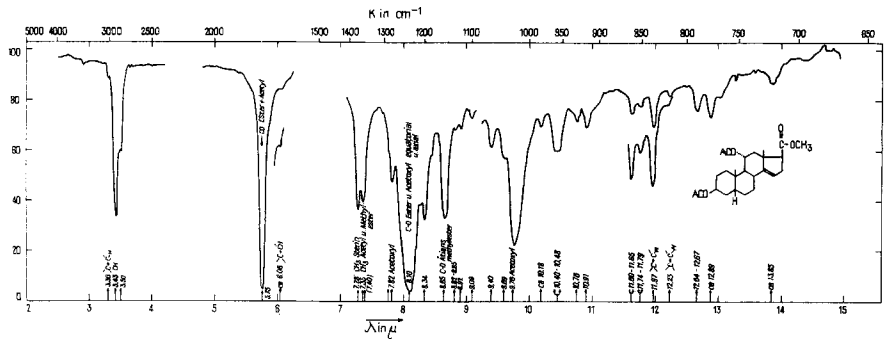


Fig. 3.

IR-Absorptionsspektrum von $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy- 5β -ätien-(14)-säure-methylester (VI) in CS_2^{30} , $c = 6,7 \cdot 10^{-2}$ Mol/Liter, Schichtdicke 0,2 mm.

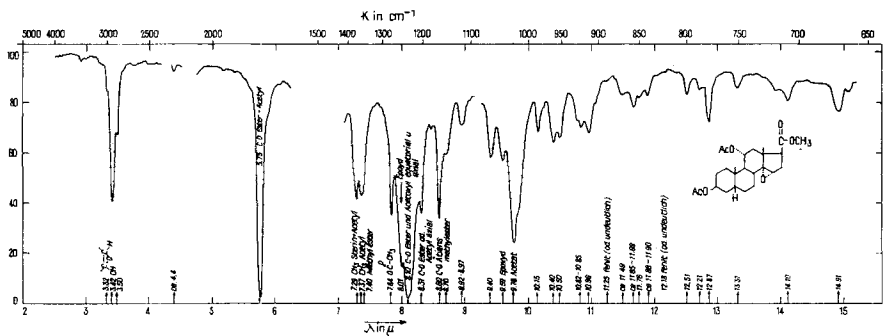


Fig. 4.

IR-Absorptionsspektrum von $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy- $14,15\alpha$ -epoxy- 5β -ätien-säure-methylester (VII) in CS_2^{31} , $c = 6,6 \cdot 10^{-2}$ Mol/Liter, Schichtdicke 0,206 mm.

³⁰⁾ Aufgenommen von den Herren G. Rotzler und K. Stich in einem Perkin Elmer double beam IR.-Spektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Prisma.

³¹⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller in demselben Apparat.

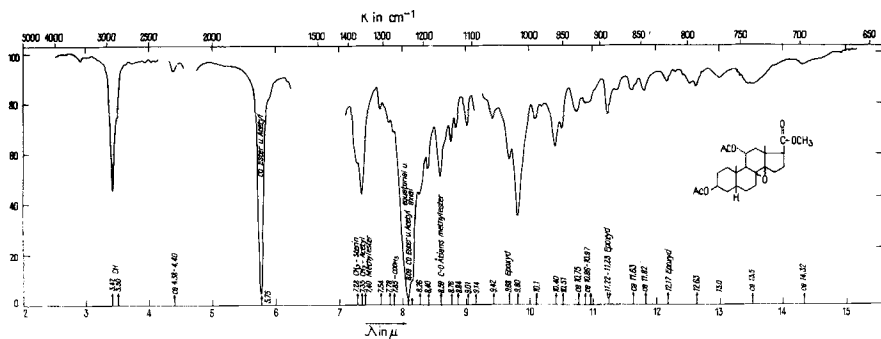


Fig. 5.

IR-Absorptionsspektrum von $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy-8, 14-epoxy- $5\beta, 8\xi, 14\xi$ -ätiensäure-methylester (VIII) in CS_2 ³¹, $c = 5,18 \cdot 10^{-2}$ Mol/Liter, Schichtdicke 0,206 mm.

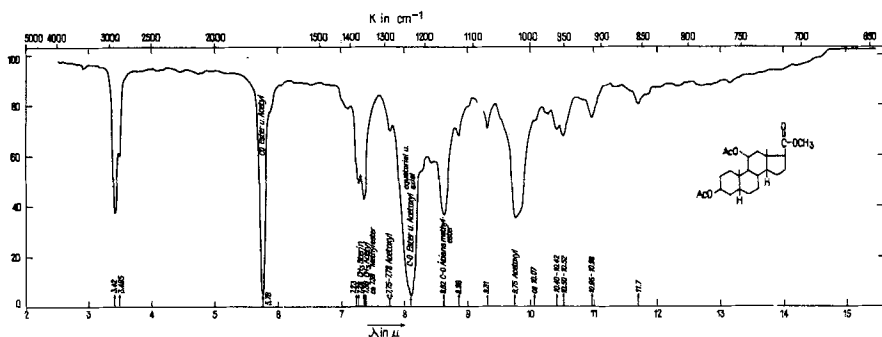


Fig. 6.

IR-Absorptionsspektrum von $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy- $5\beta, 14\beta$ -ätiensäure-methylester (X) in CS_2 ³⁰, $c = 5,94 \cdot 10^{-2}$ Mol/Liter, Schichtdicke 0,2 mm.

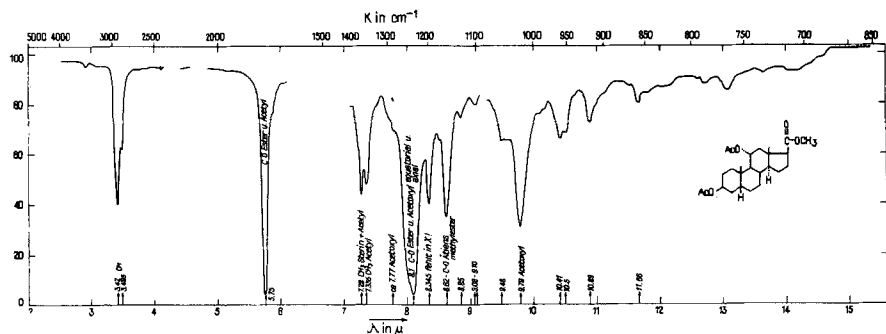


Fig. 7.

IR-Absorptionsspektrum von $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy- 5β -ätiensäure-methylester (XI) in CS_2 ³⁰, $c = 5,98 \cdot 10^{-2}$ Mol/Liter, Schichtdicke 0,2 mm.

angegebenen Gebiet (3,28–3,34 μ), zeigte VIII erwartungsgemäss keine merkliche Absorption, während bei VII eine deutliche Schulter sichtbar war. Deutlicher werden die Unterschiede mit der stärkeren Auflösung des CaF_2 -Prismas

(vgl. Fig. 2a–5a). V und VIII zeigen auch hier im $3,31 \mu$ -Gebiet kein Maximum (letzteres höchstens eine ganz leichte Schulter). Bei VI ist eine deutliche Schulter ($3,32 \mu$) sichtbar und bei VII eine scharfe Bande ($3,31 \mu$). Der $6,1 \mu$ -Bereich ist auch bei diesen Bedingungen nicht instruktiv. Von Interesse ist die gleichsinnige Änderung der Intensität der Methylbanden bei $7,26$ und $7,33 \mu$ in den Paaren V, VI und VIII, VII. Eine ähnliche Änderung erfolgt bei Übergang von X zu XI (vgl. Fig. 6a und 7a).

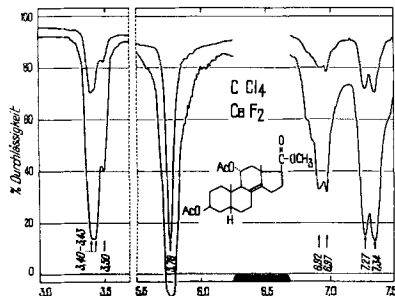


Fig. 2a.

IR.-Absorptionsspektrum von $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy- 5β -ätien-(8:14)-säure-methylester (V) in CCl_4^{31a} , $c = 0,091$ Mol/Liter.

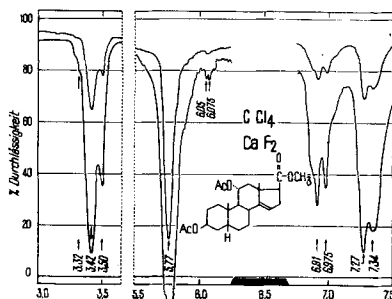


Fig. 3a.

IR.-Absorptionsspektrum von $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy- 5β -ätien-(14)-säure-methylester (VI) in CCl_4^{31a} , $c = 0,0203$ Mol/Liter.

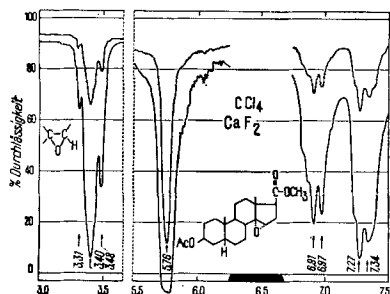


Fig. 4a.

IR.-Absorptionsspektrum von $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy- $14, 15\alpha$ -epoxy- 5β -ätiansäure-methylester (VII) in CCl_4^{31a} , $c = 0,0249$ Mol/Liter.

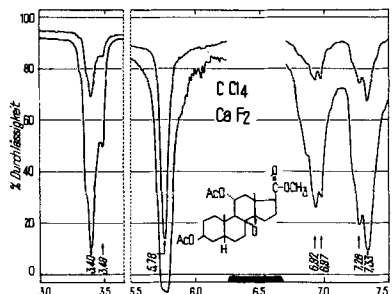


Fig. 5a.

IR.-Absorptionsspektrum von $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy- $8, 14$ -epoxy- $5\beta, 8\xi, 14\xi$ -ätiansäure-methylester (VIII) in CCl_4^{31a} , $c = 0,0217$ Mol/Liter.

Die Hydrierung des reinen Esters VI gab wiederum die zwei bekannten Isomeren X und XI in ungefähr gleichen Ausbeuten wie das Rohprodukt (V + VI). Damit ist der definitive Beweis für die Richtigkeit der Formel X erbracht. Ein zusätzlicher Beweis wird durch die unten angegebene Überführung von X in XXII geliefert. Die Hauptursache für den räumlich nicht einheitlichen Verlauf der Hydrierung von VI ist die Anwesenheit der 11α -

^{31a)} Aufgenommen von den Herren K. Stich und G. Rotzler mit einem Perkin-Elmer double beam Spektrophotometer Modell 21 und CaF_2 -Prisma. Überall $d = 0,208$ und 1 mm.

Acetoxy-Gruppe. Trotz ihrer äquatorialen Stellung und relativ grossen Entfernung scheint sie den Angriff von der α -Seite teilweise zu behindern, denn der entsprechende Ester ohne diese Gruppe gab bei der Hydrierung, soweit feststellbar, nur das normale 14α -Derivat³²⁾.

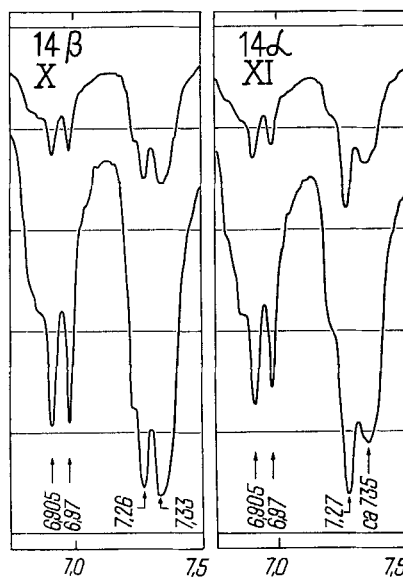


Fig. 6a.

IR.-Absorptionsspektrum
von $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy-5 β ,
 14β -ätiansäure-methylester
(X) in CCl_4 ^{31a)},
 $c = 0,0217$ Mol/Liter.

Fig. 7a.

IR.-Absorptionsspektrum
von $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy-5 β -
ätiansäure-methylester (XI)
in CCl_4 ^{31a)}, $c = 0,0249$
Mol/Liter.

Die folgenden Versuche wurden ursprünglich unternommen, um die 14β -Konfiguration des Esters X noch auf einem unabhängigen Wege zu sichern. X gab bei alkalischer Verseifung und Remethylierung den krist. Dihydroxyester IX, aus dem mit CrO_3 der Diketoester XIV entstand, der bisher nicht kristallisierte. Erhitzen von IX mit Bernsteinsäureanhydrid in Pyridin, Methylierung des erhaltenen Bernsteinsäurehalbesters und anschliessende Dehydrierung mit CrO_3 gab aber ein gut krist. Derivat XII. Das daraus durch Verseifung, Remethylierung und Acetylierung erhaltene analoge 3-O-Acetyl-Derivat XIII blieb dagegen bisher amorph; es ist daher unsicher, ob es ganz einheitlich war, insbesondere, ob es 9β -Derivat enthielt. Nach Reduktion mit NaBH_4 , Remethylierung und Reacetylierung lieferte es aber in mässiger Ausbeute den krist. Ester XVI.

Beim Versuch, die Ketogruppe in XII mit Pt in Eisessig zu hydrieren, blieb der Stoff unverändert. Die Ketogruppe an C-11 ist durch die β -Konfiguration

³²⁾ F. Hunziker & T. Reichstein, Helv. **28**, 1472 (1945).

an C-14 somit noch reaktionsträger geworden³³). Die Reduktion gelang jedoch mit NaBH_4 in Methanol (mehrstündiges Kochen oder längere Einwirkung bei 20°). Es entstand der krist. Hydroxy-ester XV, daneben durch Verseifung auch der entsprechende amorphe Dihydroxyester. Letzterer wurde fast quantitativ nach energischer Reduktion mit NaBH_4 , Behandlung mit KOH und anschließende Methylierung erhalten. Durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin lieferte er den krist. 3-Mono-acetoxy-ester XVI. Wir sehen darin einen Beweis dafür, dass die Reduktion mit NaBH_4 auch hier das 11β -Hydroxy-Derivat geliefert hat. Aus XV entstand durch Wasserabspaltung mit SOCl_2 in Pyridin in guter Ausbeute der krist. ungesättigte Ester XVIII und aus XVI in gleicher Weise der ebenfalls krist. Ester XVII. XVIII gab bei energischer Hydrierung mit Pt in Eisessig zur Hauptsache den krist. Ester XXIV. Daneben wurde in ca. 20% Ausbeute amorphes Material erhalten, das eine um ca. 25° höhere spez. Drehung zeigte als XXIV; wir vermuten, dass darin der 9β -Ester XIX angereichert enthalten ist. In gleicher Weise lieferte das O-Acetyl-Derivat XVII bei energischer Hydrierung mit Pt in Eisessig als Hauptprodukt (ca. 80%) den gesättigten Ester XXI. Der amorphe Mutterlauge-rückstand von XXI zeigte wiederum eine um ca. 20% höhere spez. Drehung als XXI. Wir vermuten, dass er das 9β -Isomere (XX) enthielt. Verseifung von XXIV und Remethylierung mit CH_2N_2 gab den amorphen Hydroxy-ester XXIII. Eine Probe des letzteren wurde acetyliert und lieferte das krist. O-Acetyl-Derivat XXI, so dass bewiesen ist, dass XXI, XXIII und XXIV bis auf die verschiedene Substitution an C-3 genau gleich gebaut sind. Der Hydroxy-ester XXIII wurde dementsprechend auch durch Verseifung von XXI erhalten. Er lieferte nun nach kurzem Kochen mit NaOCH_3 in Methanol³⁴) ein Gemisch, aus dem sich nach Remethylierung und Acetylierung neben XXI der bekannte 17α -Ester XXII⁶)⁷) isolieren liess, dessen Konfiguration gesichert ist. Da bei der Überführung von X über XII, XV, XVIII, XXIV und XXIII (bzw. über XII, XV, XVI, XVII, XXI und XXIII) keine Reaktionen verwendet wurden, von denen eine Isomerisierung an C-14 zu erwarten wäre, ist damit auch die 14β -Konfiguration des Esters X auf unabhängigem Wege bewiesen.

Für Vergleichszwecke wurde durch Dehydrierung von XXIII auch noch der Keto-ester XXV bereitet, der nach langem Stehen kristallisierte. Aus II wurde durch Verseifung und Remethylierung endlich der krist. Trihydroxy-ester III und daraus durch Dehydrierung der Diketo-ester IV bereitet, der ebenfalls erst nach relativ langer Zeit kristallisierte.

Von den hier beschriebenen Stoffen haben die zwei vermutlich als Nebenprodukte entstandenen, aber noch nicht in reiner Form isolierten Ester XIX und XX besonderes Interesse. Diese Formeln enthalten das, soweit uns bekannt, noch nicht beschriebene Grundgerüst, bei dem sämtliche Ringver-

³³) In normalen 14α -Steroiden lässt sich bekanntlich eine 11-ständige Ketogruppe mit Pt in Eisessig hydrieren.

³⁴) M. Sorkin & T. Reichstein, Helv. **29**, 1209 (1946).

knüpfungen β -Konfiguration besitzen, die vier Ringe somit *cis-syn-cis-syn-cis* verknüpft sind. Diese Konfiguration ist nach *Johnson*³⁵⁾ gegenüber XXI (mit 9α -Konfiguration) energetisch benachteiligt. Falls diese zwei Stoffe tatsächlich entstehen, würde dies zeigen, dass die α -Seite in XVII und XVIII (vermutlich durch die zwei *cis*-ständigen Ringe A und D) schon nahezu so stark behindert ist wie die β -Seite.

Nachtrag: Notiz über die Absorption von $\Delta^{(8:14)}$ -Steroiden im UV.

Die im *Unicam SP 500 Spektrophotometer* zwischen 190 und ca. 210 $m\mu$ erhaltenen Extinktionswerte sind wiederholt zur Charakterisierung von stark substituierten Doppelbindungen benützt worden¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾³⁶⁾, obwohl sie die wahre Absorption in diesem kurzwelligen Gebiet nur sehr verzerrt wiedergeben¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾. Wie sich aus den nachfolgenden Befunden ergibt, stimmt aber die Lage der für tetrasubstituierte Äthylenderivate der Sterinreihe, insbesondere für $\Delta^{(8:14)}$ -Steroide bei ca. 203–207 $m\mu$ ($\log \epsilon = \text{ca. } 4$) gefundenen scheinbaren Maxima¹³⁾¹⁸⁾ bei Einhaltung der von uns benützten Technik¹⁸⁾²⁷⁾²⁸⁾ (insbesondere Cyclohexan als Lösungsmittel und 0,1 mm Schichtdicke!) trotzdem mit derjenigen der wahren Maxima überraschend gut überein.

Leider gibt es heute auf der ganzen Welt nur sehr wenige Stellen, an denen genaue UV.-Absorptionsspektren von Lösungen im Gebiet von ca. 170–210 $m\mu$ gemessen werden können. Eine solche ist das *Wood River Laboratory* der «*Shell*» *Research Ltd.* Auf unsere Bitte erklärte sich diese Gesellschaft freundlicherweise bereit, ein von uns eingesandtes Präparat von 3β -Acetoxy-ergosten-(8:14) (Präp. Nr. OS 525 vom Smp. 110,5–112°) in dem genannten Laboratorium auszumessen³⁷⁾. Wir erhielten folgenden Bericht³⁸⁾:

"Two far ultraviolet scans were made with the sample of 3β -Acetoxy- $\Delta^{8:14}$ -ergostene (Preparation OS 525, m.p. 110,5–112° C) which was supplied. These runs covered the spectral range 1740 to 2280 Å with our Baird Associates Vacuum Ultraviolet Monochromator. Essentially identical results were obtained at the two concentrations employed, 0,4323 grams per litre and 0,8854 grams per litre in normal heptane solution. The spectral band width was 5,1 Å.

The maximum molar absorptivity occurs at 2060 Å with an average molar absorptivity at this maximum of $\epsilon = 11,300$ litres per mole centimetre. These figures are to be compared with the values of 208 millimicrons (2080 Å) and $\log \epsilon = 3,93$ (or $\epsilon = 8510$) mentioned in the original request of Professor *Reichstein*.

The value of $\epsilon = 11,300$ for the extinction coefficient is in good agreement with those obtained on low molecular weight polysubstituted ethylenic compounds containing only one unsaturated bond per molecule (ref. *L. C. Jones Jr. & L. W. Taylor*, *Analytical Chemistry*, Vol. 27, p. 233 (1955), Figure 7) and for cholesterol as indicated by the un-

³⁵⁾ *W. S. Johnson*, *Experientia* **7**, 315 (1951); *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1498 (1953); vgl. besonders auch *C. Djerassi, W. Frick, G. Rosenkranz & F. Sondheimer*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3496 (1953); *C. Djerassi & G. H. Thomas*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3835 (1957).

³⁶⁾ *L. Dorfman*, *Ultraviolet Absorption of Steroids*, *Chem. Rev.* **53**, 47 (1953).

³⁷⁾ Wir möchten auch hier Herrn Dr. *C. G. Williams* von der «*Shell*» *Research Ltd.*, St. Helen's Court, Great St. Helens, London EC 3, sowie den Herren der *Shell Development Laboratories*, Wood River, Ill., USA, welche die Messungen ausführten, für ihr grosses Entgegenkommen bestens danken, ebenso für ihr Einverständnis, die Resultate und ihren ausführlichen Bericht für diese Publikation zu verwenden.

³⁸⁾ Brief vom 19. November 1957.

published data supplied earlier³⁹). The long wavelength shift due to substitution on the double bond is substantially greater for the present compound than that observed for the simpler ethylenic compounds and for cholesterol. Although the absorption spectrum is relatively flat in the neighbourhood of the maximum and we have had limited experience with steroid type compounds, we feel that the long wavelength shift possibly is sufficiently displaced toward longer wavelength (compared to cholesterol) to make the difference significant for diagnostic purposes.”

Die mitgesandte Kurve wurde von uns auf den in Fig. 1 verwendeten Massstab umgezeichnet und ist in Fig. 1 a wiedergegeben.

Das im Bericht erwähnte Maximum bei 208 m μ (log ϵ = 3,93) wurde von uns bei einem orientierenden Versuch zur Prüfung auf Abwesenheit von Ergosterinderivaten erhalten⁴⁰). Unter genauer Einhaltung der früher beschriebenen Technik¹⁸⁾²⁷⁾²⁸⁾⁴⁰) erhielten wir mit demselben Präparat ein Maximum bei 205–206 m μ (log ϵ = 4,02), also ausgezeichnete Übereinstimmung mit dem wahren Maximum.

Im Vergleich dazu sind die folgenden von *Klevens & Platt*⁴¹) u. a. für Cholesterol sowie zwei weitere Stoffe erhaltenen Werte hier von besonderem Interesse. Diese Forscher fanden mit Vakuumtechnik die in Tab. 2 genannten Maxima.

Tabelle 2.
Maxima, gefunden von *Klevens & Platt*⁴¹).

Stoff, Typus und Lösungsmittel Temperatur vermutl. überall ca. 25°	Maximum	
	Lage in m μ	log
3 α -Acetoxy-cholen-(11)-säure-methylester (Typus $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$) in Heptan	ca. 189	4,1
Cholesterol (Typus $\begin{matrix} \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$) in Heptan	ca. 187	4,2
Tetramethyläthylen (Typus $\begin{matrix} \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \end{matrix}$) in Methylcyclohexan und Isopentan	ca. 189	4,0

Diese Resultate könnten natürlich den Eindruck erwecken, als ob die kurzwelligen UV.-Spektren für die Charakterisierung der Substitution einer isolierten Doppelbindung unbrauchbar sind. Im 3 β -Acetoxy-ergosten-(8;14) liegt das Maximum aber ca. 15 m μ langwelliger als im Cholesterin. Dasselbe dürfte

³⁹) Die Herren im *Wood River Laboratory* fanden für Cholesterol in Heptan (vermutlich bei ca. 25°) ein flaches Maximum bei ca. 191 m μ (log ϵ = 4,01), das hier in Kurve C in Fig. 1 a wiedergegeben ist.

⁴⁰) Die von uns mit der 0,1-mm-Zelle erhaltenen Extinktionen sind nur als Näherungswerte zu betrachten, da wir die Schichtdicke bisher nicht völlig konstant halten konnten. Eine Differenz von 0,01 mm verursacht dabei bereits einen Fehler von 10%. Für die Charakterisierung organischer Stoffe ist aber die genaue Lage des Maximums viel wichtiger als die genaue Höhe.

⁴¹) *H. B. Klevens & J. R. Platt*, Techn. Rep. 1953–1954 Part one, p. 145 etc., bes. 169, Office of Naval Research. Project Nr. 019 101.

für andere $\Delta^{(8:14)}$ -Steroide (in etwas geringerem Ausmass auch für Δ^8 -Steroide) zutreffen. Die Messung der Lage dieses Maximums scheint uns daher nach wie vor als eine der besten Methoden zur Charakterisierung dieser sonst schwer nachweisbaren und lokalisierbaren Doppelbindungen zu sein.

Wir haben eine Reihe von Steroide und Triterpenen mit isolierten Doppelbindungen auf unserem Apparat²⁸⁾ unter Einhaltung der beschriebenen Technik²⁷⁾ ausgemessen und geben in Tab. 3 einige Beispiele von Vertretern mit voll substituierter Doppelbindung. Einige andere wurden bereits früher¹⁸⁾ publiziert.

Tabelle 3.
Scheinbare Maxima, gefunden in unserem Apparat.

Stoff	Maximum	
	Lage in $m\mu$	$\log \epsilon^{40)}$
3 α , 12 α -Diacetoxy-cholen-(8:14)-säure-methylester ¹⁸⁾	203–204	4,03
3, 28-Diacetoxy-oleanen-(13:18) ⁴²⁾⁴³⁾	202–203	4,08
«Westphalen»-diacetat (3,6-Diacetoxy-5-methyl-19-nor-cholesten-(9), Smp. 126°) ⁴⁴⁾	203	4,07
Oleanol ⁴²⁾⁴³⁾	ca. 198	3,87
Tirucallen-(8)-ol-(3) ⁴²⁾	200	3,89
O-Acetyl- δ -amyrin (Smp. 205°) ⁴⁵⁾	200	4,08
O-Acetyl-euphen-(8)-ol-(3) ⁴⁶⁾	200	3,93
O-Acetyl-iso-euphenol-(3) ⁴⁶⁾⁴³⁾	200	3,95
β -Onoceradien (Smp. 161°) ⁴⁵⁾ , enth. zwei Doppelbindungen	202–203	4,19

Mit Cholesterin und anderen einfach ungesättigten Sterinderivaten, deren Doppelbindung nicht voll substituiert ist, erhielten wir dagegen auf unserem Apparat²⁸⁾ bei Einhaltung der beschriebenen Technik¹⁸⁾²⁷⁾ bei 190 $m\mu$ nie ein Maximum, sondern immer nur Kurven wie VI auf Fig. 1 mit zunehmender Endabsorption. Die so erhaltenen Resultate sind daher eindeutig verschieden von denjenigen früherer Autoren^{13)–17)}, die unter etwas anderen Bedingungen gearbeitet haben und auch bei Cholesterol und ähnlichen Stoffen immer scheinbare Maxima erhielten und auch die Gründe dafür genannt haben.

Es wäre daher sehr erwünscht, wenn demnächst einfache Apparate zugänglich würden, die es dem organischen Chemiker gestatten, genaue UV.-Spektren von Lösungen im Bereich von 170–210 $m\mu$ routinemässig selbst aufzunehmen. Dies sollte prinzipiell auch ohne Vakuumtechnik (evtl. durch Fernhaltung von O₂ mittelst N₂-Spülung) möglich sein. Es dürfte erst dann zu entscheiden sein, ob den bisher beobachteten kleinen Differenzen zwischen

⁴²⁾ Wir danken Herrn Prof. D. H. R. Barton, London, für dieses Präparat.

⁴³⁾ Das Präparat war optisch nicht völlig rein, es enthielt vermutlich noch etwas Dien.

⁴⁴⁾ Wir danken den Herren Prof. C. Grob und E. Schumacher, Basel, für dieses Präparat.

⁴⁵⁾ Wir danken Herrn Prof. O. Jeger, Zürich, für dieses Präparat.

5 α - $\Delta^{(8:14)}$ -Steroiden (λ_{\max} = ca. 206 m μ), 5 β - $\Delta^{(8:14)}$ -Steroiden (λ_{\max} = ca. 203 m μ) und 5 α - Δ^8 -Steroiden (λ_{\max} = ca. 200 m μ) ein diagnostischer Wert zukommt.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehungsbestimmung wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und 60° getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 1 Std. bei 100° und 0,01 Torr über P₂O₅. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in W, Ausschütteln mit Ae (oder anderem Lösungsmittel, wenn vermerkt), Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und W, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen. Adsorptionschromatographie⁴⁶⁾ an alkalifreiem Al₂O₃⁴⁷⁾. Verhältniszahlen z. B. 1:3 bedeuten die Verhältnisse der Volumina. Es werden die folgenden Abkürzungen benützt: AcOH = Eisessig, (Ac)₂O = Acetanhydrid, Ae = Diäthyläther, Al = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = n-Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser, ML = Mutterlaugenrückstand.

3 β ,11 α ,14-Trihydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (III). 130 mg 3 β ,11 α -Diacetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure (I) vom Smp. 250–260° wurden mit 200 mg KOH in 5 ml Me 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 3 ml W wurde das Me im Vakuum entfernt, die Lösung mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Trocknen, Zusatz von ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung und Eindampfen im Vakuum gab 105 mg neutrales Rohprodukt, Smp. 120–130°, das ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet wurde.

3,11-Diketo-14-hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (IV). Die 105 mg roher 3 β ,11 α ,14-Trihydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (III) vom Smp. 120–130° wurden in 2 ml AcOH gelöst, mit 2,5 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung versetzt und 5 Std. bei 20° stehen gelassen, worauf noch CrO₃ nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 81 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde mit 38 mg gleichem Material von einem zweiten Ansatz vereinigt und das Ganze (119 mg) an 4 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Pe-Be, reinem Be und Be-Ae-(9:1) eluierten Anteile (64 mg) gaben nach mehrwöchigem Stehen in Ae-Pe bei 0° 52 mg farblose Nadeln, Smp. 123–126°. Nach Umkristallisieren Smp. 124–126°, $[\alpha]_D^{18} = +80^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,2 in Chf). Trocknung zur Analyse 20 Std. bei 45°.

C₂₁H₃₀O₅ (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,54 H 8,37%

3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätien-(14)-säure-methylester (VI) und roher 3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätien-(8:14)-säure-methylester (V). 21 g 3 β ,11 α -Diacetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (II) vom Smp. 162–163° wurden in 3 Portionen mit insgesamt 50 ml POCl₃, 100 ml abs. Py und 0,2 ml W 16 Std. auf 60° erwärmt⁴⁸⁾. Zugabe von Eis und übliche Aufarbeitung gab 18,5 g neutrales Rohprodukt, das mehrmals an Al₂O₃ chromatographiert⁴⁹⁾ wurde. Die mit Pe-Be bis zu 30% Be-Gehalt eluierten Anteile (ca. 15,5 g) gaben schliesslich 11,5 g reinen Δ^{14} -Ester VI, dessen Smp. und Drehung sich bei weiterer Chromatographie und erneutem Umkristallisieren nicht mehr änderte. Dieser reine Δ^{14} -Ester VI, farblose grobe Körner, zeigte Smp. 102–104°, $[\alpha]_D^{18} = +4,0^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,5 in Chf). UV.- und IR.-Spektrum siehe Theoret. Teil. Der ML lieferte noch 800 mg Kristallgemisch (V + VI) vom Smp. 95–120° (Trennung siehe bei V, Methode b).

⁴⁶⁾ T. Reichstein & C. W. Shoppee, Disc. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).

⁴⁷⁾ J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. 27, 1287, bes. p. 1292, Fussnote 2 (1944).

⁴⁸⁾ Dieser Versuch wurde bereits im Jahre 1951 ausgeführt. Bequemer ist die Behandlung mit SOCl₂ in Py bei 0°; vgl. z. B. O. Schindler, Helv. 39, 375 (1956).

⁴⁹⁾ Zwischendurch wurde immer so viel reiner Ester VI wie möglich abgetrennt und die ML wurden erneut chromatographiert.

Die weiteren mit Pe-Be eluierten Anteile lieferten 1,3 g Gemisch vom Smp. 105–125° (Trennung siehe unten). Die mit reinem Be eluierten Fraktionen (0,66 g) gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ae-Pe und aus Me 0,28 g Konzentrat des Esters V (wurde nicht weiter getrennt) in groben Körnern, Smp. 164–168°, $[\alpha]_D^{22} = +40,7^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,67$ in Chf).

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,55) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,26 H 8,30%

Der ML (385 mg) lieferte noch 285 mg Kristalle (Konzentrat des Esters V) vom Smp. 150–160°. Trennung dieser Kristalle siehe unten.

3β,11α-Diacetoxy-8,14-epoxy-5β,8ξ,14ξ-ätiansäure-methylester (VIII). 285 mg obige Kristalle vom Smp. 150–160° (enthaltend viel V mit wenig VI) wurden mit 50 mg PtO₂ in 4 ml AcOH bei 20° hydriert. Die Gasaufnahme (17 ml) war nach 1 Std. beendet. Filtration und Eindampfen gab 285 mg Rohprodukt (V + X + XI). Es wurde in wenig Chf gelöst, mit der titrierten Lösung von 250 mg Benzopersäure in 5 ml Chf versetzt und 2 Std. im Dunkeln bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit Ae verdünnt, mit W, verd. NaOH und W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 12 g Al₂O₃ chromatographiert.

Die mit Pe-Be eluierten Anteile (43 mg) gaben aus Ae-Pe ca. 25 mg farblose Plättchen, Smp. 178–180°. Die Mischprobe mit XI schmolz gleich.

Die mit Be und Be-Ae (bis 10% Ae-Gehalt) eluierten Anteile (ca. 200 mg) gaben aus Ae-Pe 165 mg reines Oxyd VIII in farblosen Körnern, Smp. 169–172°, $[\alpha]_D^{22} = +51,1^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,72$ in Chf). Trocknung 2 Std., 80°.

$C_{25}H_{36}O_7$ (448,55) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,90 H 8,31%

Die Mischprobe mit XI gab keine Depression(!). IR.-Spektrum siehe Theoret. Teil.

Die 1,3 g Gemisch vom Smp. 105–125° wurden genau gleich behandelt und gaben 160 mg 14-Iso-ester X vom Smp. 138–140°, 400 mg 14α-Ester XI vom Smp. 178–182° und 143 mg Epoxy-ester VIII vom Smp. 160–170°.

Reiner 3β,11α-Diacetoxy-5β-ätien-(8:14)-säure-methylester (V). — a) *Aus dem Oxyd VIII*. 80 mg 3β,11α-Diacetoxy-8,14-epoxy-5β,8ξ,14ξ-ätiansäure-methylester (VIII) vom Smp. 169–171° wurden mit 40 mg PtO₂ in 5 ml AcOH 20 Std. in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Filtration und Eindampfen gab 79 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pe 58 mg farblose Körner, Smp. 170–173°, $[\alpha]_D^{22} = +42,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,225$ in Chf). UV.- und IR.-Spektren vgl. Theoret. Teil.

b) *Aus Gemisch von V + VI neben 3β,11α-Diacetoxy-14,15-epoxy-5β-ätiansäure-methylester (VII)*. Die 800 mg des Gemisches von V + VI vom Smp. 95–120° (siehe bei VI und rohem V) wurden in 10 ml Chf gelöst, mit 0,7 g Benzopersäure in 12 ml Chf versetzt und 2 Std. im Dunkeln bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei VIII gab 880 mg Rohprodukt. Kristallisation aus Ae-Pe gab 610 mg Kristalle (Gemisch von VII und VIII) vom Smp. 140–150° (Behandlung der 270 mg ML siehe unten).

Die 610 mg Kristalle wurden in 10 ml AcOH mit 150 mg PtO₂ 2 Tage in H₂-Atmosphäre bei 20° geschüttelt. Filtration und Eindampfen gab 608 mg Rohprodukt. Es wurde an 30 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Pe-Be eluierten Anteile (152 mg) gaben aus Ae-Pe 135 mg krist. V vom Smp. 170–174°. Die mit Be eluierten Anteile (85 mg) waren Gemische. Die mit Be-Ae eluierten Fraktionen (314 mg) gaben aus Ae-Pe 305 mg krist. Oxyd VII in farblosen Nadeln, Smp. 120–124°. Nach Umkristallisieren Smp. 122–124°, $[\alpha]_D^{22} = +20,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,103$ in Chf). Trocknung 2 Std. bei 80°.

$C_{25}H_{36}O_7$ (448,55) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,98 H 8,27%

IR.-Spektrum siehe Theoret. Teil.

Die 270 mg der oben genannten ML wurden analog hydriert. Die chromatographische Trennung gab noch 15 mg krist. Ester V vom Smp. 170–174° und 28 mg Epoxyd VII vom Smp. 120–124°.

3β,11α-Diacetoxy-14,15-epoxy-5β-ätiansäure-methylester (VII) aus reinem VI. 325 mg 3β,11α-Diacetoxy-5β-ätien-(14)-säure-methylester (VI) vom Smp. 102–105° wurden in wenig Chf gelöst, mit der titrierten Lösung von 300 mg Benzopersäure in 6 ml Chf versetzt und 2 Std. im Dunkeln bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei VIII gab 355 mg

Rohprodukt. Aus Ae-Pe 230 mg farblose Nadeln, Smp. 122–124°. Die Mischprobe mit dem analysierten Präparat schmolz gleich.

3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätiansäure-methylester (XI) und 3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (X) aus reinem VI. 11,15 g reiner 3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β -ätien-(14)-säure-methylester (VI) vom Smp. 102–104° wurden in 50 ml AcOH mit 500 mg PtO₂ + H₂O in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Die Gasaufnahme war nach 1 Std. beendet. Filtration und Eindampfen gab 11,17 g Rohprodukt. Aus Ae-Pe 3,43 g krist. 14 α -Ester XI, Smp. 177–179°. Der ML (7,749 g) wurde an 240 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Pe-Be bis zu 50% Be-Gehalt eluierten Anteile (ca. 3,1 g) gaben aus Ae-Pe 2,7 g 14 β -Ester (X) vom Smp. 138–140°. Die reinste Probe zeigte Smp. 139–140°, $[\alpha]_D^{25} = +43,3^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,478 in Chf).

Die weiteren mit Pe-Be-(1:1) und reinem Be eluierten Fraktionen (ca. 4,2 g) gaben noch 3,5 g reinen 14 α -Ester XI vom Smp. 177–179°. Die reinste Probe zeigte Smp. 180–182°, $[\alpha]_D^{25} = +26,0^\circ \pm 0,8^\circ$ (c = 2,6 in Chf).

3 β ,11 α -Dihydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (IX). 200 mg 3 β ,11 α -Diacetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester X vom Smp. 138–141° wurden mit der Lösung von 300 mg KOH in 15 ml Me 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit W verdünnt, das Me im Vakuum entfernt, mit HCl zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 163 mg Rückstand. Er wurde mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Aus An-Ae ca. 60 mg farblose lange feine Nadeln, Smp. 90–100°, $[\alpha]_D^{25} = +39,2^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,33 in Chf). Zur Analyse wurde kurz geschmolzen.

C₂₁H₃₄O₄ (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 71,72 H 9,77%

3,11-Diketo-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (XIV). Die 163 mg roher 3 β ,11 α -Dihydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (X) (Kristalle und ML) wurden in 3 ml AcOH mit 5 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung (entspr. 100 mg CrO₃) versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO₃ nachweisbar war. Übliche Aufarbeitung gab 159 mg neutrales Rohprodukt, das an Al₂O₃ chromatographiert wurde. Es liessen sich bisher keine Kristalle erhalten.

3 β -Succinoxy-11-keto-5 β ,14 β -ätiansäure-dimethylester (XII). 1,32 g roher 3 β ,11 α -Dihydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (IX) wurden mit 2,2 g Bernsteinsäureanhydrid und 4 ml abs. Py 2 Std. auf 100° erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Ae gelöst und wiederholt mit W, Sodalösung und W ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 150 mg Ausgangsmaterial (IX). Die Sodalösung und die Washwässer wurden mit HCl angesäuert und mit Ae ausgeschüttelt. Die mit W gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 1,74 g sauren Bernsteinsäure-ester. Aus Ae 0,79 g Kristalle, Smp. 210–220°. Die ML (0,95 g) wurden verseift, remethyliert und für eine neue Succinylierung verwendet.

Die obigen 0,79 g Kristalle wurden mit Diazomethan methyliert und gaben 0,79 g neutralen Dimethylester, der bisher nicht kristallisierte. Er wurde in 5 ml Eisessig und 9 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO₃ nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 740 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pe 590 mg farblose Körner, Smp. 110–114°, $[\alpha]_D^{25} = +9,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,23 in Chf). Trocknung 3 Std. bei 60°.

C₂₅H₃₈O₇ (462,56) Ber. C 67,51 H 8,28% Gef. C 67,38 H 8,27%

3 β -Acetoxy-11-keto-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (XIII). 45 mg 3 β -Succinoxy-11-keto-5 β ,14 β -ätiansäure-dimethylester (XII) vom Smp. 110–114° wurden mit 50 mg KOH in 3 ml Me $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei IX gab 34 mg Rohprodukt, das mit Diazomethan methyliert wurde. Anschliessend wurde mit 0,1 ml abs. Py und 0,05 ml (Ac)₂O 16 Std. bei 20° stehengelassen und darauf anschliessend 1 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung und Filtration über wenig Al₂O₃ gab 36 mg Rohprodukt, das bisher nicht kristallisierte. Daher wurde nicht geprüft, ob es 9 β -Derivat enthält. Reduktion mit NaBH₄ siehe bei XVI weiter unten.

3 β -Succinoxy-11 β -hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-dimethylester XV. 375 mg *3 β -Succinoxy-11-keto-5 β ,14 β -ätiansäure-dimethylester (XII)* vom Smp. 110–114° wurden mit 250 mg NaBH₄ in 20 ml Me 8 Std. gekocht. Dann wurde mit verd. Essigsäure leicht angesäuert, das Me im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ae ausgeschüttelt. Waschen und Trocknen wie üblich gab 354 mg neutrales Rohprodukt, das an 12 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be sowie Be-Ae-(19:1) eluierten Anteile (119 mg) gaben aus Ae-Pe 101 mg Succinat XV in farblosen Körnern, Smp. 124–126°, $[\alpha]_D^{25} = +55,1^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,65 in Chf). Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial 95–115°. Trocknung zur Analyse 4 Std. bei 60°.

C₂₆H₄₀O₇ (464,58) Ber. C 67,21 H 8,68% Gef. C 67,44 H 8,57%

Die weiteren mit Be-Ae eluierten Fraktionen gaben noch 170 mg amorphes Material (rohen 3 β ,11 β -Dihydroxy-ester).

3 β -Succinoxy-5 β ,14 β -ätien-(9:11)-säure-dimethylester (XVIII). 300 mg *3 β -Succinoxy-11 β -hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-dimethylester (XV)* vom Smp. 122–124° wurden in 4 ml abs. Py gelöst, bei 20° mit 0,6 ml reinstem SOCl₂ versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit Eis zerlegt und mit Ae ausgeschüttelt. Waschen und Trocknen wie üblich gab 286 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 185 mg farblose Körner, Smp. 99–101°, $[\alpha]_D^{24} = +35,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,28 in Chf). Tetranitromethan gab deutliche Gelbfärbung. Trocknung zur Analyse 4 Std. bei 50°.

C₂₆H₃₈O₈ (446,56) Ber. C 69,93 H 8,58% Gef. C 69,92 H 9,29%

3 β -Succinoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-dimethylester (XXIV) und roher, vermutlicher 3 β -Succinoxy-5 β ,9 β ,14 β -ätiansäure-dimethylester (XIX). 58 mg *3 β -Succinoxy-5 β ,14 β -ätien-(9:11)-säure-dimethylester (XVIII)* vom Smp. 99–101° wurden mit 100 mg PtO₂ in 2 ml AcOH bei 20° hydriert. Nach 22 Std. war keine Gasaufnahme mehr feststellbar. Filtration und Eindampfen gab 59 mg Rohprodukt. Aus Pe 44 mg grobe Körner (XXIV) vom Smp. 109–111°, $[\alpha]_D^{24} = +40,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,02 in Chf). Trocknung zur Analyse 4 Std. bei 60°.

C₂₆H₄₀O₆ (448,58) Ber. C 69,61 H 8,99% Gef. C 69,72 H 8,98%

Tetranitromethan gab keine Gelbfärbung. Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial (XVIII) ohne Erniedrigung(!).

Der ML der obigen Kristalle (13 mg, enthielt vermutlich den 9 β -Ester XIX) zeigte $[\alpha]_D^{25} = +64,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,14 in Chf).

3 β -Acetoxy-11 β -hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (XVI). — a) *Aus XII.* 590 mg *3 β -Succinoxy-11-keto-5 β ,14 β -ätiansäure-dimethylester (XII)* vom Smp. 110–114° wurden mit 500 mg NaBH₄ in 25 ml Me 2 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurden 600 mg KOH in 5 ml W zugegeben und noch 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei IX gab 470 mg Rohprodukt, das mit CH₂N₂ nachmethyliert wurde. Dann wurde mit 2 ml abs. Py und 1 ml (Ac)₂O 20 Std. bei 20° stehengelassen und anschließend 1 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 515 mg Rohprodukt, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae eluierten Anteile (478 mg) gaben aus Ae-Pe 345 mg farblose dicke Nadeln vom Smp. 166–169°, $[\alpha]_D^{24} = +63,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,29 in Chf). Trocknung zur Analyse 3 Std. bei 80°.

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,57 H 9,45%

b) *Aus rohem XIII.* Die 36 mg roher *3 β -Acetoxy-11-keto-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester* wurden mit 80 mg NaBH₄ in 4 ml Me 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Aufarbeitung wie bei XV wurde das Rohprodukt mit CH₂N₂ nachmethyliert und der rohe Methylester mit 0,5 ml abs. Py und 0,3 ml (Ac)₂O 24 Std. bei 35° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 35 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pe 11 mg farblose Nadeln, Smp. 165–169°. Misch-Smp. mit dem nach a) gewonnenen Analysenpräparat ebenso.

3 β -Acetoxy-5 β ,14 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (XVII). 267 mg *3 β -Acetoxy-11 β -hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (XVI)* vom Smp. 164–168° wurden in abs. Py bei 20° mit 0,5 ml reinstem SOCl₂ versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei XVIII gab 242 mg Rohprodukt. Aus Pn 153 mg dicke Körner, Smp. 110 bis 111°, $[\alpha]_D^{24} = +40,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,1 in Chf). Trocknung zur Analyse 4 Std. 60°.

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,65 H 9,03%

Tetranitromethan gab deutliche Gelbfärbung. Der ML (89 mg) wurde an 4 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Be-Pe eluierten Fraktionen gaben noch 43 mg gleiche Kristalle vom Smp. 106–110°.

3 β -Acetoxy-5 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XXI) und roher, vermutlicher 3 β -Acetoxy-5 β ,9 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XX). 152 mg 3 β -Acetoxy-5 β ,14 β -äti-(9:11)-säure-methylester (XVII) vom Smp. 106–110° wurden in 3 ml AcOH mit 100 mg PtO_2 hydriert. Nach 20 Std. wurde keine weitere Gasaufnahme mehr beobachtet. Filtration und Eindampfen gab 153 mg Rohprodukt, das an 6 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-(4:1) eluierten Anteile (103 mg) gaben aus Pn bei 0° 91 mg farblose Körner, Smp. 95–103°. Nach Umkristallisieren Smp. 101–103°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +45,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,12 in Chf). Trocknung zur Analyse 4 Std. bei 60°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,68 H 9,34%

Tetranitromethan gab keine Gelbfärbung. Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial (XVII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die weiteren mit Pe-Be-Gemischen und reinem Be eluierten Anteile (26 mg) enthielten möglicherweise den 9 β -Ester XX. Sie zeigten $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +63,9^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,45 in Chf), kristallisierten aber bisher nicht.

3 β -Hydroxy-5 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XXIII). – a) *Aus XXI.* 137 mg 3 β -Acetoxy-5 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XXI) vom Smp. 101–103° wurden mit 200 mg KOH in 10 ml Me 16 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei IX und Remethylierung mit CH_2N_2 gab 122 mg neutrales Rohprodukt, das bisher nicht kristallisierte.

b) *Aus XXIV.* 80 mg 3 β -Succinoxy-5 β ,14 β -ätiensäure-dimethylester (XXIV) vom Smp. 109–111° wurden mit 150 mg KOH in 6 ml Me 16 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei IX und Remethylierung mit CH_2N_2 gab 63 mg neutrales Rohprodukt, das bisher nicht kristallisierte.

3 β -Acetoxy-5 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XXI) aus XXIV via XXIII. 27 mg 3 β -Hydroxy-5 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XXIII), amorphes Präparat b) aus XXIV, wurden mit 0,2 ml abs. Py und 0,15 ml $(\text{Ac})_2\text{O}$ 20 Std. bei 20° stehengelassen und anschließend 2 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 29 mg Rohprodukt. Aus Pe bei 0° 15 mg Kristalle, Smp. 95–102°, Misch-Smp. mit dem Analysenpräparat XXI ohne Depression.

3 β -Acetoxy-5 β ,14 β ,17 α -ätiensäure-methylester (XXII) aus XXIII. 103 mg roher amorpher 3 β -Hydroxy-5 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XXIII) wurden durch Abdampfen mit Be getrocknet und mit der Lösung von 400 mg Natrium in 4 ml Me 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 2 ml W versetzt und noch 10 Min. gekocht. Aufarbeitung wie bei IX und Remethylierung mit CH_2N_2 gab 101 mg Rohprodukt. Es wurde mit 0,2 ml abs. Py und 0,15 ml $(\text{Ac})_2\text{O}$ 20 Std. bei 20° stehengelassen und anschließend 2 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 117 mg Rohprodukt, das an 6 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Die mit Pe-Be eluierten Anteile (76 mg) gaben aus Pn ca. 50 mg Kristalle, Smp. 101–103°, nach Mischprobe identisch mit XXI.

Die mit Be und Be-Ae-(9:1) eluierten Anteile (26 mg) gaben aus Pn bei 0° 19 mg Kristalle vom Smp. 140–150°. Umkristallisieren lieferte farblose Nadeln, Smp. 152–154°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30,5^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,82 in Chf). Authentischer 3 β -Acetoxy-5 β ,14 β ,17 α -ätiensäure-methylester (XXII) 1⁷⁾ und die Mischprobe schmolzen gleich.

3-Keto-5 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XXV). 53 mg roher, amorpher 3 β -Hydroxy-5 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XXIII) wurden in 1 ml AcOH gelöst, mit 0,8 ml 2-proz. CrO_3 -AcOH-Lösung (= 16 mg CrO_3) versetzt und 15 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO_3 nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 46 mg Rohprodukt (kristallisierte erst nach längerem Stehen). Aus Ae-Pn 34 mg farblose Körner, Smp. 135–138°, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +61,6^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,827 in Chf). Trocknung zur Analyse 4 Std. bei 60°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (332,46) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,92 H 9,62%

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. Thommen im Mikrolabor des Instituts ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Bereitung der reinen $\Delta^{8:14}$ - und Δ^{14} - $3\beta,11\alpha$ -Diacetoxy- 5β -ätiansäuremethylester (V und VI) wird beschrieben. Der $\Delta^{8:14}$ -Ester (V) liefert ein Epoxyd, das bei der Hydrierung den ungesättigten Ester V regeneriert. Das Epoxyd des Δ^{14} -Esters (VI) blieb bei der Hydrierung (Pt in AcOH) unverändert. Auch der nunmehr rein erhaltene Δ^{14} -Ester VI gab bei der Hydrierung wieder die zwei schon früher beschriebenen isomeren Ester X und XI, wodurch die Struktur des Esters X als 14β -Derivat bewiesen wird. Ausserdem gelang es, den Ester X durch eine Reihe von Reaktionen, bei denen das Asymmetriezentrum C-14 nicht berührt wird, in den bekannten 3β -Acetoxy- $5\beta,14\beta,17\alpha$ -ätiansäuremethylester (XXII) überzuführen. – In dieser Reaktionsfolge wurden Derivate der $5\beta,14\beta$ -Ätien-(9:11)-säure hydriert. Dabei scheinen neben den normalen 9α - auch merkliche Mengen der 9β -Verbindungen zu entstehen. In letzteren haben sämtliche Verknüpfungsstellen der 4 Ringe β -Konfiguration; bisher wurden diese Stoffe noch nicht in reiner Form erhalten.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

107. Fluoreszierende Stoffe aus *Drosophila melanogaster*.

9. Mitteilung.

Kristallisiertes Isodrosopterin

von **M. Viscontini**.

(10. IV. 58.)

Nachdem wir in der 5. Mitteilung¹⁾ die Methode der Trennung und der Isolierung der drei Augenpigmente Isodrosopterin, Drosopterin und Neodrosopterin der Taufliege *Drosophila melanogaster* (Imaginalauge der Wildrasse) angegeben haben, beschreiben wir heute die Methode, die zur erstmaligen Kristallisation eines dieser Pigmente, des Isodrosopterins, führte (Tafel)²⁾. Obwohl das Isodrosopterin, wie die anderen Drosopterine, unbeständig ist, kann es unter exaktem Befolgen der im experimentellen Teil angegebenen Vorschriften ohne zu grosse Schwierigkeiten rein erhalten und zur Kristallisation gebracht werden. Das Studium dieser Kristalle bestätigt, wie wir schon in der 5. Mitteilung vermuteten, die Ähnlichkeit des Isodrosopterins mit dem Drosopterin. Die UV.-Absorptionsspektren dieser beiden Pteridine sind praktisch identisch. Die Wellenlängen der Maxima und der Minima sind in beiden Fällen dieselben. Nur die Extinktionen der Maxima sind etwas kleiner und zeigen, was schon bei der Papierchromatographie leicht festgestellt werden kann, dass das Isodroso-

¹⁾ M. Viscontini, E. Hadorn & P. Karver, Helv. **40**, 579 (1957).

²⁾ Die Firma J. R. Geigy A.G., Basel, übernahm die Druckkosten für die farbigen Photos, wofür ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.