

## Zusammenfassung

C-Toxiferin I liefert bei der Bestrahlung bei Gegenwart von Sauerstoff als Hauptprodukt C-Alkaloid E; wird die Bestrahlung bei Gegenwart von Eosinammonium ausgeführt, so bildet sich als Hauptprodukt C-Alkaloid A. Durch Bestrahlung bei Gegenwart von Sauerstoff kann Desoxy-calebassin mit guter Ausbeute in C-Calebassin übergeführt werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass sich mehrere Calebassenalkaloide zu Familien zusammenfügen lassen, deren Glieder durch konstitutionelle und genetische Beziehungen miteinander verbunden sind.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

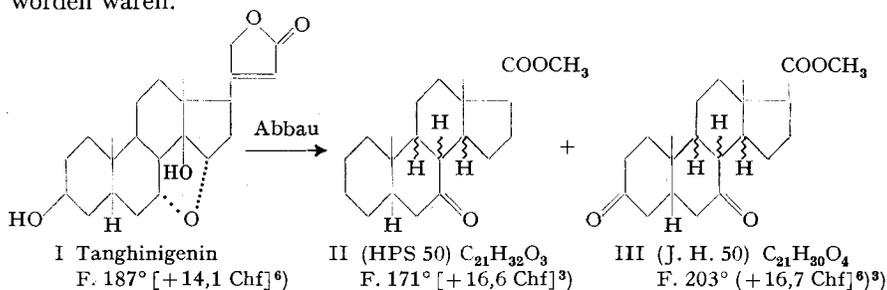
134. 7-Keto-5 $\beta$ -ätiansäure-Derivate

Über Gallensäuren und verwandte Stoffe, 51. Mitteilung<sup>1)</sup>

von R. Jungmann<sup>2)</sup>, H. P. Sigg, O. Schindler und T. Reichstein

(23. V. 58)

Tanghinigenin besitzt nach SIGG und Mitarbeitern<sup>3)</sup> vermutlich die Formel I, in der lediglich die genaue Lage des Oxydringes nicht sicher bewiesen ist. Durch Abbau erhielten die genannten Autoren daraus zwei substit. Ätiansäure-methylester, denen die hypothetischen Formeln II und III zugeteilt wurden<sup>4)</sup>. Diese zwei Ester waren nämlich verschieden von zwei isomeren Estern, die LARDON<sup>7)</sup> aus 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Trihydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (IV) über den Ketoester VII auf anscheinend eindeutigen Weg erhalten hatte und denen die Formeln VIII und IX mit normalem Steringerüst zugeschrieben worden waren.



<sup>1)</sup> 50. Mitteilung: A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 904 (1958).

<sup>2)</sup> Auszug aus der Diss. R. JUNGSMANN, Basel 1958.

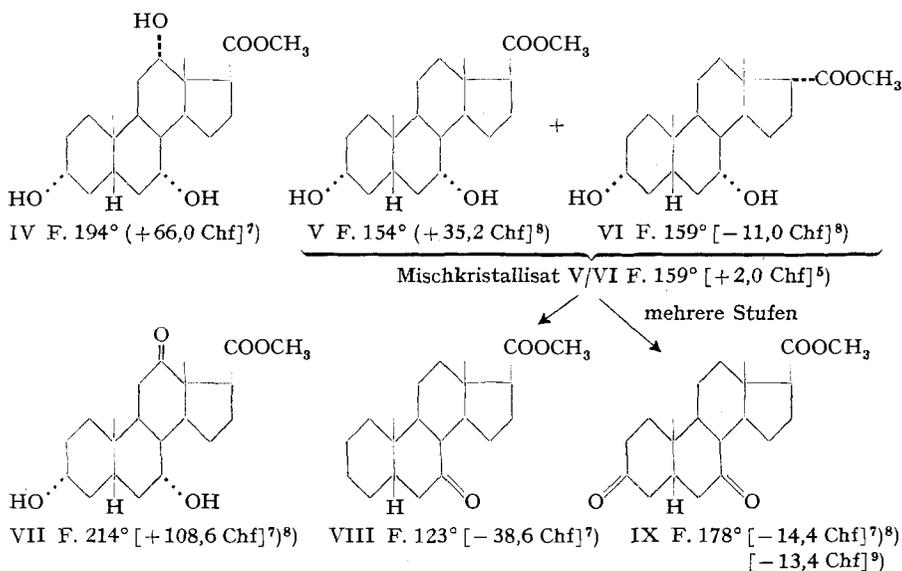
<sup>3)</sup> H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1721 (1955).

<sup>4)</sup> Formeln XXI und XXIII der damaligen Arbeit<sup>3)</sup>. Ester III wurde bereits früher<sup>6)</sup> erhalten.

<sup>5)</sup> H. HELFENBERGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 1503 (1952).

<sup>6)</sup> H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 166 (1955).

<sup>7)</sup> A. LARDON, *Helv.* **30**, 597 (1947).



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chf<sup>10)</sup> an.

Bei einer späteren Kontrolle der Versuche zeigten SIGG & REICHSTEIN<sup>8)</sup>, dass der Keto-ester VII bei der Reduktion nach HAUPTMANN<sup>11)</sup>-MOZINGO<sup>12)</sup> den einheitlichen Dihydroxy-ester V liefert. Bei der WOLFF-KISHNER-Reduktion entsteht jedoch ein Gemisch von V und einem weiteren isomeren Ester, dem vermutlich die Konfiguration des 17 $\alpha$ -Isomeren VI zukommt<sup>13)</sup>. V und VI sind isomorph und bilden ein Mischkristallinat, das einen einheitlichen Stoff vortäuscht. LARDON hat seine zwei Präparate (VIII und IX) aus einem solchen Mischkristallinat bereitet, so dass nicht sicher war, ob ihnen tatsächlich diese Formeln oder analoge mit 17 $\alpha$ -Konfiguration zukommen. Es bestand also immer noch die Möglichkeit, dass einer der zwei Keto-ester aus Tanghinigenin die Formel VIII oder IX besitzt. Eine sichere Abklärung der Lage der Keto-gruppen in II oder III hätte den Angriffspunkt des Oxydringes in I bewiesen.

Aus diesem Grunde wurde in dieser Arbeit zunächst die Wiederholung der Synthese von VIII und IX sowie von 3 $\alpha$ -Acetoxy-7-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLVIII)) aus *reinem* V angestrebt, um völlig sicher zu sein, ob II und III von diesen zwei Stoffen verschieden sind. Da unser Vorrat an IV erschöpft war, musste dieser Stoff (oder ein gleichwertiger) zunächst durch Abbau von Cholsäure neu bereitet werden.

<sup>8)</sup> H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, Helv. **39**, 1507 (1956).

<sup>9)</sup> Vgl. Exp. Teil dieser Arbeit.

<sup>10)</sup> Abkürzungen für Lösungsmittel vgl. Einleitung zum exp. Teil.

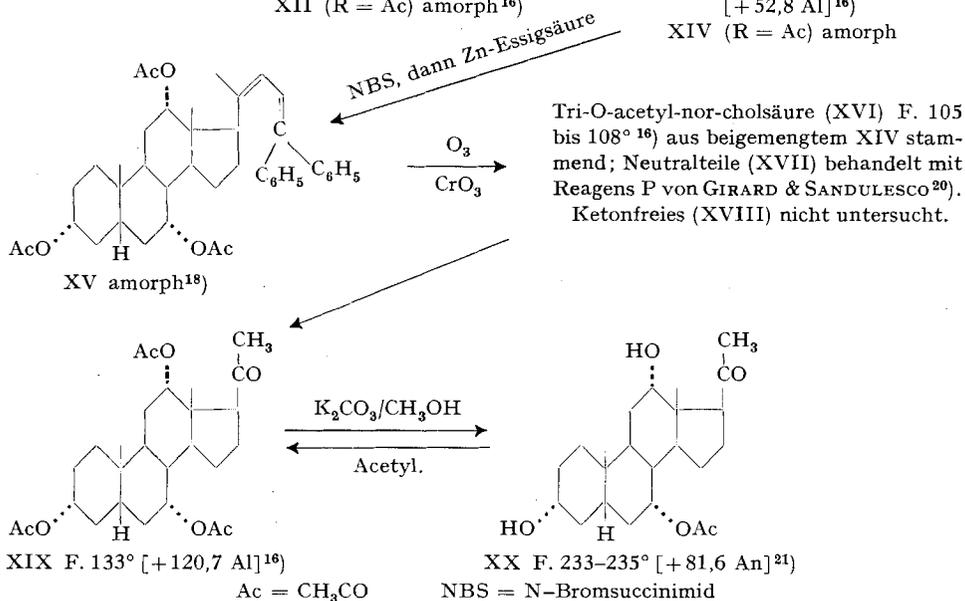
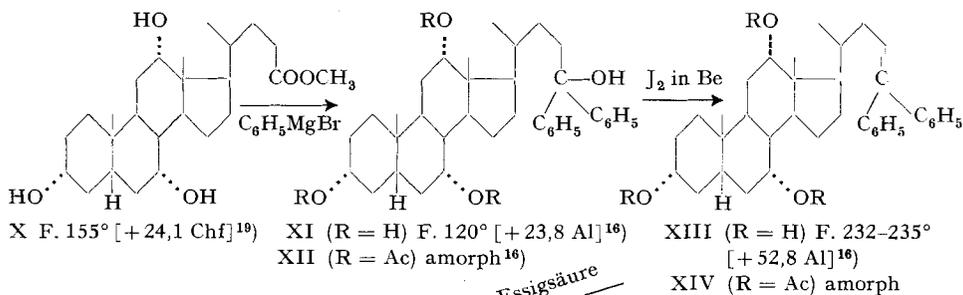
<sup>11)</sup> H. HAUPTMANN, J. Amer. chem. Soc. **69**, 562 (1947).

<sup>12)</sup> R. MOZINGO, D. E. WOLF, S. A. HARRIS & K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1013 (1943).

<sup>13)</sup> Bei der WOLFF-KISHNER-Reduktion von Ätiansäure-estern wurden analoge Isomerisierungen an C-17 schon früher beobachtet, vgl. J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. **27**, 1851 (1944).

a) *Abbau von Cholsäure bis zur Pregnan-Stufe*

Der Abbau der Cholsäure nach BARBIER<sup>14</sup>)-WIELAND<sup>15</sup>) ist zuerst von H. MORSMAN und Mitarbeitern<sup>16</sup>) beschrieben worden. Diese Methode gibt aber nur schlechte Ausbeuten (2,8% bis zur Stufe des Methylesters). Wir verwendeten daher die Methode von MEYSTRE & MIESCHER<sup>17</sup>)<sup>18</sup>). Diese Autoren erhielten aus Cholsäure 30% substit. 20-Ketopregnan. Bei der Nacharbeitung konnten wir 20% erreichen, wobei auf folgendes zu achten war:



Die Bereitung des krist. Diphenylcarbinols XI machte keine Mühe. Von den weiteren Stufen sind die meisten amorph oder kristallisieren schwer. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Wasserabspaltung am freien Carbinol XI

<sup>14</sup>) PH. BARBIER & R. LOCQUIN, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **156**, 1443 (1913).

<sup>15</sup>) H. WIELAND, O. SCHLICHTING & R. JACOBI, Z. physiol. Chem. **161**, 80 (1926).

<sup>16</sup>) H. MORSMAN, M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. **20**, 3 (1937).

<sup>17</sup>) CH. MEYSTRE, H. FREY, A. WETTSTEIN & K. MIESCHER, Helv. **27**, 1815 (1944).

<sup>18</sup>) CH. MEYSTRE & K. MIESCHER, Helv. **28**, 1497 (1945).

<sup>19</sup>) T. SHIMIZU, T. OCHA & H. MAKINO, Z. physiol. Chem. **213**, 136 (1932).

<sup>20</sup>) A. GIRARD & G. SANDULESCO, Helv. **19**, 1095 (1936).

<sup>21</sup>) M. EHRENSTEIN & T. O. STEVENS, J. org. Chem. **5**, 660 (1940).

(nicht am Tri-O-acetyl-Derivat XII)<sup>22)</sup> nach der Methode von HIBBERT<sup>23)</sup> durch Kochen mit einer Spur J<sub>2</sub> in Benzol zu bewirken, bis die azeotrope Destillation kein Wasser mehr liefert. Das reine krist. Äthylen XIII wurde acetyliert und das Tri-O-acetyl-Derivat XIV mit N-Bromsuccinimid (NBS) behandelt<sup>17)18)</sup>. Da das entstehende Dien XV nicht kristallisiert, mussten die besten Bedingungen zu seiner Bereitung so ermittelt werden, dass das erhaltene Rohprodukt jeweils oxydativ abgebaut und das entstehende rohe Keton mit Reagens P von GIRARD & SANDULESCO<sup>20)</sup> abgetrennt wurde. Die Verfolgung der Reaktion wurde weiter dadurch kompliziert, dass beim oxydativen Abbau mit CrO<sub>3</sub> nicht nur Benzophenon entsteht, das mit Reagens P ebenfalls reagiert<sup>24)</sup>, sondern auch  $\beta$ -Phenyl-zimmtaldehyd<sup>25)26)</sup>, der bei der Behandlung mit Reagens P in sein gut krist. Azin übergeht<sup>27)</sup>. Die in Tab. 1 angegebenen Ausbeuten sind daher nur als Näherungswerte zu betrachten.

Tabelle 1. Ausbeuten bei Einwirkung von NBS auf XIV unter verschiedenen Bedingungen

Lösungsmittel pro 1 Teil XIV	Mol NBS	Verwendetes Oxyda- tions- mittel	Erhaltene Ausbeuten in %					Vorbe- handlung des Diens XV
			Säure XVI	Keton- freies XVIII	Ketone			
					roh	XIX rein	XX rein	
15 CCl <sub>4</sub>	1	O <sub>3</sub> + KMnO <sub>4</sub>	22	50	25	14	—	—
10 Allylbromid	1,5	O <sub>3</sub> + CrO <sub>3</sub>	30	43	34	—	10	Zn + AcOH
5 CCl <sub>4</sub> 5 Allylbromid	1,5	O <sub>3</sub> + CrO <sub>3</sub>	24	47	32	—	12	—
15 CCl <sub>4</sub> 15 Allylbromid	1,5	O <sub>3</sub> + CrO <sub>3</sub>	15	37	42	—	20	Zn + AcOH

Zur Isolierung ist das Dihydroxy-keton XX viel besser geeignet als das Tri-O-acetyl-Derivat XIX, da es viel besser kristallisiert. Bei der Einwirkung von N-Bromsuccinimid erwies es sich als günstig, mit 1,5 Mol. in relativ verdünnter Lösung zu arbeiten. Beim oxydativen Abbau des Diens XV mit CrO<sub>3</sub> sowie mit Ozon waren die Ausbeuten fast gleich. Auch schien es keine wesentliche Rolle zu spielen, ob die oxydative Spaltung des rohen Ozonisierungsgemisches mit KMnO<sub>4</sub> oder mit CrO<sub>3</sub> durchgeführt wurde. Wir wählten für die präparative Bereitung von XX daher den Abbau mit Ozon und anschließende Spaltung mit CrO<sub>3</sub>, weil dies am bequemsten ist.

<sup>22)</sup> Bei der Wasserabspaltung an XII erhielt man das amorphe Gemisch von XII + XIV, das sich durch Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ziemlich gut trennen lässt. Trotzdem ist man nie ganz sicher, ob die Reaktion vollständig verlaufen ist. XII zeigt im UV.-Spektrum ein Maximum bei ca. 242 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3,63) und XIV ein solches bei 252 (log  $\epsilon$  = 4,37); vgl. Fig. 1.

<sup>23)</sup> H. HIBBERT, J. Amer. chem. Soc. **37**, 1748 (1915).

<sup>24)</sup> Es lässt sich allerdings durch Chromatographie leicht von XIX oder XX trennen.

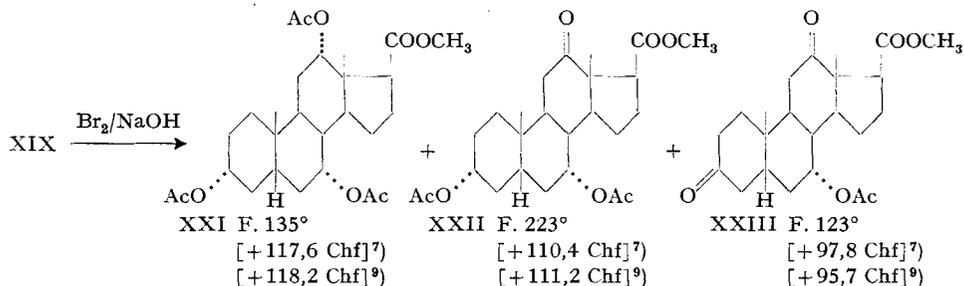
<sup>25)</sup> G. WITTIG & R. KETHUR, Ber. deutsch. chem. Ges. **69**, 2078 (1936).

<sup>26)</sup> K. MIESCHER & J. SCHMIDLIN, Helv. **30**, 1405 (1947).

<sup>27)</sup> Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. J. SCHMIDLIN für die Überlassung einer Probe von diesem Azin für Vergleichszwecke bestens danken.

## b) Abbau zur Ätiansäure-Stufe sowie weitere Umformungen der Pregnanderivate

Der Abbau des  $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -Triacetoxy-20-keto- $5\beta$ -pregnans XIX zur Ätiansäurestufe wurde mit der Haloformreaktion durchgeführt, wie sie für analoge Fälle zuerst von GOLDSCHMIDT und Mitarbeitern<sup>28)</sup> mit NaOJ benützt wurde. CASANOVA & SHOPPEE<sup>29)</sup> haben  $3\alpha, 12\alpha$ -Diacetoxy- $5\beta$ -ätiansäure-methylester auf diesem Weg mit NaOBr bereitet. Unter den von ihnen benützten Bedingungen erhielten wir aus XIX etwa 40–60% saure Anteile, die sich jedoch als Gemisch erwiesen. Nach Methylierung, Nachacetylierung und Chromatographie wurden die 3 Ester XXI, XXII und XXIII in Kristallen erhalten.



Es war somit teilweise Verseifung der Acetylgruppen und anschliessende Dehydrierung durch das Hypobromit eingetreten. Da der Ester XXII für den eingangs genannten Zweck besonders geeignet ist, haben wir zunächst noch eine Reihe von Umformungen bei der Pregnanstufe durchgeführt, wie sie in den Formeln XXIV–XXXIV zum Ausdruck kommen.

Succinylierung<sup>31)</sup> von XX und anschliessende Methylierung mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  gab den krist. Ester XXIV. Bei der Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  lieferte er das Diketon XXV, das erst nach Abschluss der Versuche kristallisiert werden konnte. Die weiteren Umsetzungen gehen aus den Formeln hervor. Da XXVIII, XXXII und XXXIV bei der Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  alle das bekannte Tetraketon XXXII<sup>21)</sup> gaben, besitzen sie alle das normale Steringerüst (speziell an C-8 und an C-17 $\beta$ -Konfiguration). Das UV.-Absorptionsspektrum von XXVIII (Fig. 1) zeigte ein Maximum bei  $284 \mu$  ( $\log \epsilon = 1,84$ )<sup>32)</sup>, wie es auch bei anderen 12-Ketosteroiden<sup>33)</sup> gefunden wurde. Die 2 isomeren Hydroxyketone XXXIII und XXXIV zeigten im IR. (vgl. Fig. 2 und 3) die Absorption der HO-Gruppe (bei  $2,78 \mu$ ) neben der starken Carbonylbande bei  $5,83 \mu$ .

Zur Kontrolle wurde ausserdem noch die Integralabsorption A der Carbonylbande von  $5\beta$ -Cholestanon-(3)  $5\beta$ -Pregnandion-(3,20),  $7\alpha$ -Hydroxy- $5\beta$ -

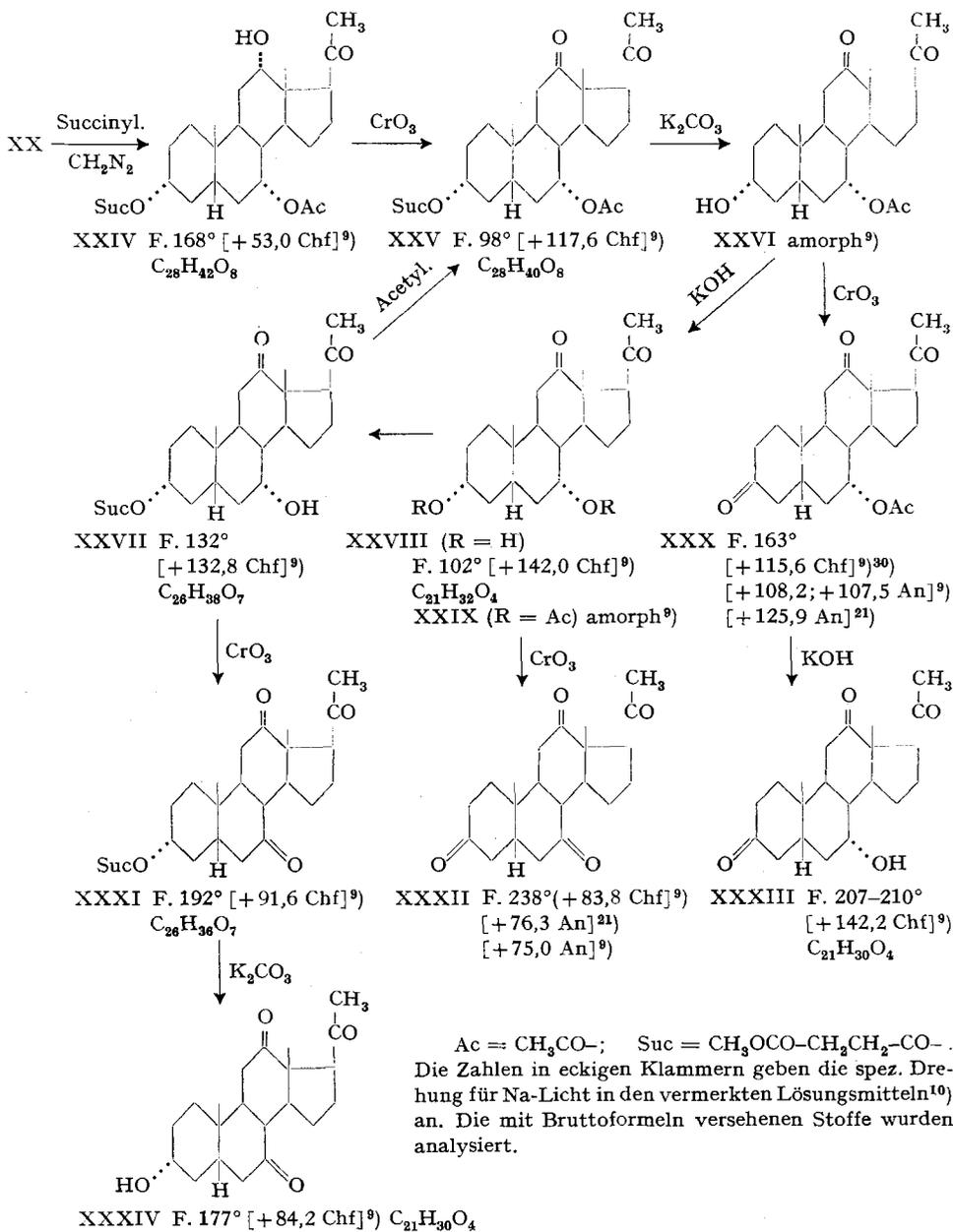
<sup>28)</sup> ST. GOLDSCHMIDT, A. MIDDELBEEK & E. H. BOASSON, Rec. trav. chim. Pays-Bas 60, 209 (1941).

<sup>29)</sup> R. CASANOVA, C. W. SHOPPEE & G. H. R. SUMMERS, J. chem. Soc. 1953, 2983.

<sup>31)</sup> E. SCHWENK, B. RIEGEL, R. B. MOFFETT & E. STAHL, J. Amer. chem. Soc. 65, 549 (1943), zeigten, dass in Desoxycholsäure-Derivaten unter den benützten Bedingungen lediglich die  $3\alpha$ -ständige HO-Gruppe succinyliert wird.

<sup>32)</sup> Wie weit daneben kleinere Mengen Isomere entstanden sind, wie sie bei den analogen Ätiansäurederivaten (siehe unten) beobachtet wurden, ist nicht festgestellt.

<sup>33)</sup> O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 37, 667 (1954), Tab. 1.



<sup>30)</sup> Zuerst von M. EHRENSTEIN & T. O. STEVENS, vgl. <sup>21)</sup>, hergestellt, aber noch als 12-Acetoxy-5 $\beta$ -pregnan-3,7,20-trion aufgefasst. Später von M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry 13, 214 (bes. p. 222) (1948), auf Grund LARDON's Befund<sup>7)</sup> entspr. obiger Formel als 7 $\alpha$ -Acetoxy-5 $\beta$ -pregnan-3,12,20 bezeichnet. Unser Material war identisch mit obigem. Wir danken Herrn Prof. M. EHRENSTEIN auch hier für die freundliche Überlassung einer Vergleichsprobe.

pregnantrion-(3,12,20) (XXXIII) und 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -pregnantrion-(7,12,20) (XXXIV) bestimmt<sup>34</sup>). Dabei wurden die folgenden Werte erhalten<sup>35</sup>).

5 $\beta$ -Cholestanon-(3) . . . . .	A = 1,18 · 10 <sup>4</sup> entspr. 1 CO-Gruppe
5 $\beta$ -Pregnandion-(3,20) . . . . .	A = 2,03 · 10 <sup>4</sup> entspr. 2 CO-Gruppen
7 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -pregnantrion-(3,12,20) (XXXIII)	A = 2,92 · 10 <sup>4</sup> entspr. 3 CO-Gruppen
3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -pregnantrion-(7,12,20) (XXXIV)	A = 2,82 · 10 <sup>4</sup> entspr. 3 CO-Gruppen

Aus obigen Werten ergeben sich für die einzelnen Ketogruppen die folgenden Extinktionen (Tab. 2).

Tabelle 2. Integralabsorptionen der vier Ketogruppen

Stellung der Ketogruppe .	3	7	12	20
A . . . . .	1,2 · 10 <sup>4</sup>	1,3 · 10 <sup>4</sup>	0,8 · 10 <sup>4</sup>	0,85 · 10 <sup>4</sup>

Dies entspricht ungefähr den Werten der Literatur<sup>35</sup>).

Aus den molekularen Drehungen der Stoffe XXVIII, XXXII, XXXIII und XXXIV lassen sich die Inkremente berechnen, die sich bei Dehydrierung der einzelnen  $\alpha$ -ständigen HO-Gruppen zu einer CO-Gruppe ergeben (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3. Inkremente der molekularen Drehung in Chloroform bei Übergang der  $\alpha$ -Hydroxy- zur Keto-Gruppe

Stellung	[M] <sub>D</sub> <sup>36</sup> der CO-Verb.	[M] <sub>D</sub> der HO-Verb.	Differenz CO minus CHO
3	XXXII <sup>9</sup> ) + 288,6° ± 5°	XXXIV <sup>9</sup> ) + 291,7 ± 5°	- 3,1° ± 10°
	XXXIII <sup>9</sup> ) + 492,6° ± 5°	XXVIII <sup>9</sup> ) + 494,8 ± 5°	- 2,2° ± 10°
7	XXXII <sup>9</sup> ) + 288,6° ± 5°	XXXIII <sup>9</sup> ) + 492,6° ± 5°	- 204,0° ± 10°
	XXXIV <sup>9</sup> ) + 291,7° ± 5°	XXVIII <sup>9</sup> ) + 494,8° ± 5°	- 203,1° ± 10°
12	XXVIII <sup>9</sup> ) + 494,8° ± 5°	3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Trihydroxy- 20-keto-5 $\beta$ -pregnan <sup>37</sup> ) + 378°	+ 116°

In der Folge wurde vorzugsweise der 12-Ketoester XXV der Haloformreaktion unterworfen. Unter den von CASANOVA & SHOPPEE<sup>29</sup>) benützten Bedingungen wurden wesentliche Mengen nicht kristallisierbarer Nebenprodukte erhalten. Wir haben die Reaktion daher bei 0° durchgeführt und die erhaltene rohe Säure (ca. 75%) mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> partiell verseift, mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> methyliert und das Gemisch der Ester an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Erhalten wurden der bekannte<sup>7)8</sup>) 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -Dihydroxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (VII) sowie

<sup>34</sup>) Die Auswertung der Spektren und die Berechnung wurden von Herrn Dr. P. ZOLLER ausgeführt.

<sup>35</sup>) Die Berechnung erfolgte nach der Formel  $A = 10^4/c \cdot d \cdot \lambda^2 \int_{5,5}^{6,2} \log I_0/I \, d\lambda$ ; vgl. D. A. RAMSAY, J. Amer. chem. Soc. **74**, 72 (1952). Fehlergrenze der Werte ca. 10%.

<sup>36</sup>) [M]<sub>D</sub> = Molekulare Drehung = 0,01 × Spez. Drehung × Mol.-Gewicht.

<sup>37</sup>) Drehungswert entnommen aus: J. P. MATHIEU & A. PETIT, Tables de Constantes et Données numériques 6. Constantes sélectionnées, Pouvoir Rotatoire naturel. I. Stéroïdes, Paris 1956.

ler noch unbekanntes 3 $\alpha$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -acetoxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXV) in Kristallen (im Verhältnis 5:1). Aus den nicht kristallisierenden Anteilen konnte nach Acetylierung noch der bekannte<sup>7)</sup> 3,7-Diacetoxyester XXII in guter Ausbeute erhalten werden. Der Ester XXXV wurde zum Vergleich durch partielle Verseifung von XXII mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in wässrigem Methanol hergestellt. Er gab mit dem etwas höher schmelzenden Ausgangsprodukt XXII bei der Mischprobe eine deutliche Smp.-Erniedrigung. Das IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 4) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zeigt Banden bei 2,78  $\mu$  (HO-), 5,78  $\mu$  (CO von Acetoxy- und Ester), 5,83  $\mu$  (Schulter, entspr. Sechsering-Keton). Das Diacetoxy-keton XXII war nach Mischprobe identisch mit LARDON's Präparat<sup>7)</sup>. Es zeigte im UV. (Fig. 1) ein Maximum bei 288 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 1,70), wie es den 12-Ketoestern entspricht<sup>38)</sup>. Die 3 krist. Ester VII, XXXV und XXII wurden bei der Haloformreaktion aus XXV in einer Ausbeute von ca. 62% gewonnen. Dies ist mehr, als der Ausbeute bei der Synthese via XXI entspricht<sup>7)8)</sup>, und erfordert ausserdem weniger Reaktionsstufen.

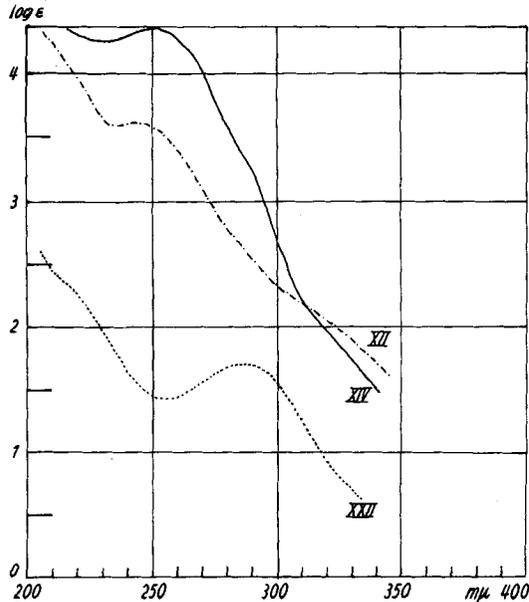


Fig. 1

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol<sup>38)</sup>

- Kurve XII = 24,24-Diphenyl-(3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triacetoxy-cholyl)-carbinol (XII). Maximum bei 242 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3,63) ber. auf C<sub>42</sub>H<sub>56</sub>O<sub>7</sub> (672,87).  
 Kurve XIV = 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Triacetoxy-24,24-diphenyl-5 $\beta$ -cholen-(23) (XIV). Maximum bei 252 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,37) ber. auf C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>O<sub>6</sub> (654,85).  
 Kurve XXII = 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXII). Maximum bei 288 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 1,70) ber. auf C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (448,54).

<sup>38)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER mit einem Unicam-Quarz-Spektrophotometer SP 500 mit Sekundär-Elektronenvervielfacher JP 28.



dimercaptan<sup>40)</sup> umgesetzt<sup>42)</sup>. Unter den benützten Bedingungen erhielten wir neben 40% unverändertem Ausgangsmaterial VII in 50% Ausbeute das krist. Dithioketal XXXVI<sup>43)</sup>. Reduktion des letzteren mit RANEY-Nickel nach MOZINGO<sup>12)</sup> lieferte den reinen Dihydroxy-ester V, der mit dem Präparat<sup>8)</sup> von SIGG & REICHSTEIN identisch war.

Succinylierung des reinen Esters V und anschließende Behandlung mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  gab wieder ein amorphes Präparat XXXIX, das mit  $\text{CrO}_3$  in den krist. Ester XLI überging. Er war nach Mischprobe identisch mit LARDON's<sup>7)</sup> Präparat. Dementsprechend erwiesen sich die daraus bereiteten krist. Ester IX und XLVIII ebenfalls mit LARDON's Präparaten als identisch. Daraus folgt, dass bei der Bereitung von XLI<sup>7)</sup> aus dem Mischkristallisat V + VI das aus VI entstandene Derivat beim Kristallisieren von XLI in der Mutterlauge verblieben ist. Auffallenderweise zeigte der Ester XLVIII im IR. (vgl. Fig. 6) bei 8,10; 8,23 und 8,39  $\mu$  Banden, wie sie für *axiale* Acetoxygruppen typisch sind. Dies würde stark dafür sprechen, dass er  $8\alpha$ -Konfiguration besitzt (vgl. unsere folgende Mitteilung). Da XLVIII durch Acetylierung aus einem Präparat von XLIV bereitet wurde, das noch  $8\beta$ -Konfiguration besass, da es bei der Dehydrierung reinen, normalen Diketoester IX geliefert hatte, müsste eine fast vollständige Isomerisierung an C-8 bei der Acetylierung von XLIV mit Acetanhydrid in Pyridin bei 20° erfolgt sein. Wir halten dies für sehr unwahrscheinlich, aber nicht für völlig ausgeschlossen. Die Konfiguration des Esters XLVIII (Präp. RJ 32) bleibt daher noch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Sonst zeigte er noch bei 5,80  $\mu$  die Absorption der Ester- und Acetylgruppen sowie bei 5,83  $\mu$  eine Schulter (6-Ring-keeton<sup>44)</sup>). Im UV. (vgl. Fig. 5) war ein Maximum bei 288  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1,42$ ) sichtbar<sup>45)</sup>.

Die Herstellung von VIII wurde auf zwei Wegen durchgeführt: einesteils aus XXXVII über XXXVIII, XL, XLIII und XLVI, andernteils aus XXII über XXXV, XXIII, XLII und XLVI. Beim ersten Weg wurde bei der Bereitung von XXXVIII und XL nichts Auffallendes beobachtet. Die IR.-Spektren beider Stoffe (Fig. 7 und 8) sowie das UV.-Spektrum von XL (siehe Fig. 5) stehen mit den Konstitutionen in Übereinstimmung. Ein unerwartetes Produkt lieferte dagegen die Verseifung von XL mit KOH in Methanol. Nach Remethylierung konnten durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  zwei krist. isomere Ester LV und XLIII isoliert werden, die sich in Smp. und Drehung eindeutig voneinander unterschieden. Von diesen zwei Estern lieferte XLIII bei der Acetylierung das Ausgangsmaterial XL zurück und bei Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  den normalen Diketo-ester IX, er war somit ohne Umlagerung entstanden.

40) A. KÖTZ, Ber. deutsch. chem. Ges. **33**, 729 (1900).

41) W. AUTENRIETH & R. HENNINGS, Ber. deutsch. chem. Ges. **34**, 1772 (1901).

42) H. SCHRÖTER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **41**, 720 (1958).

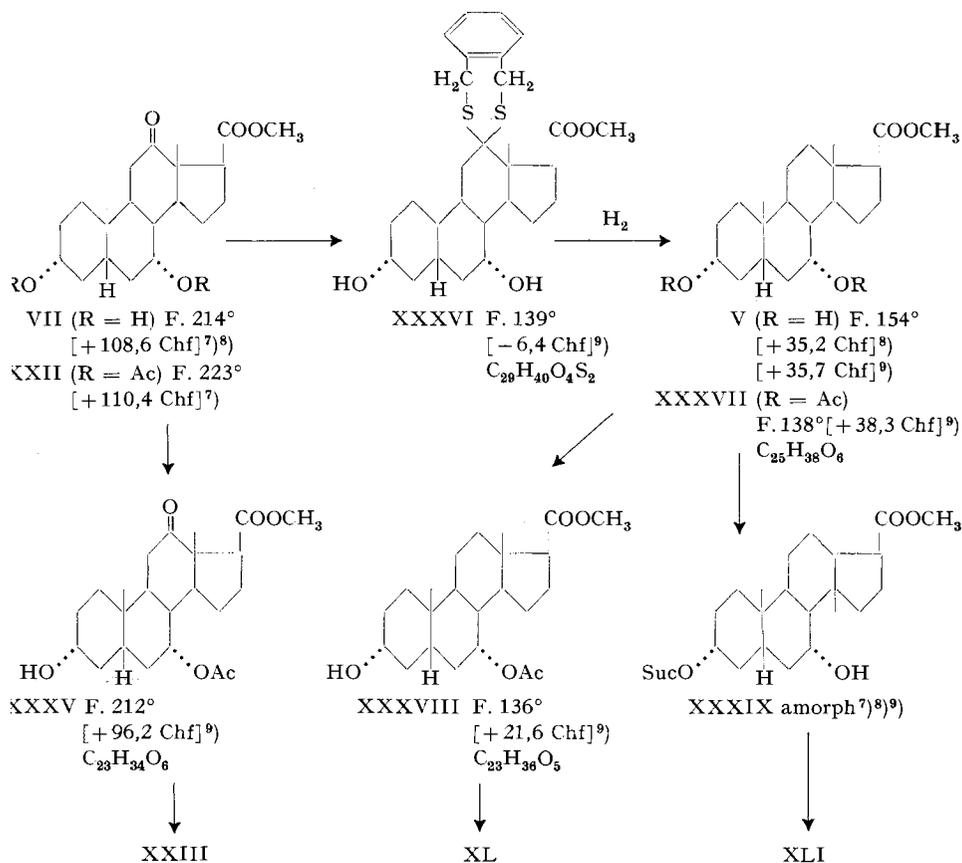
43) Die entsprechenden Dithioketale mit Äthandithiol oder Propan-1,3-dithiol kristallisieren nicht<sup>8)</sup>.

44) 7-Keto-steroiden zeigen nach R. N. JONES in  $\text{CS}_2$  Maxima bei 5,82–5,83  $\mu$ . Vgl. R. N. JONES & K. DOBRINER, Vitamines and Hormones, vol. VII, pg. 293 (New York 1949).

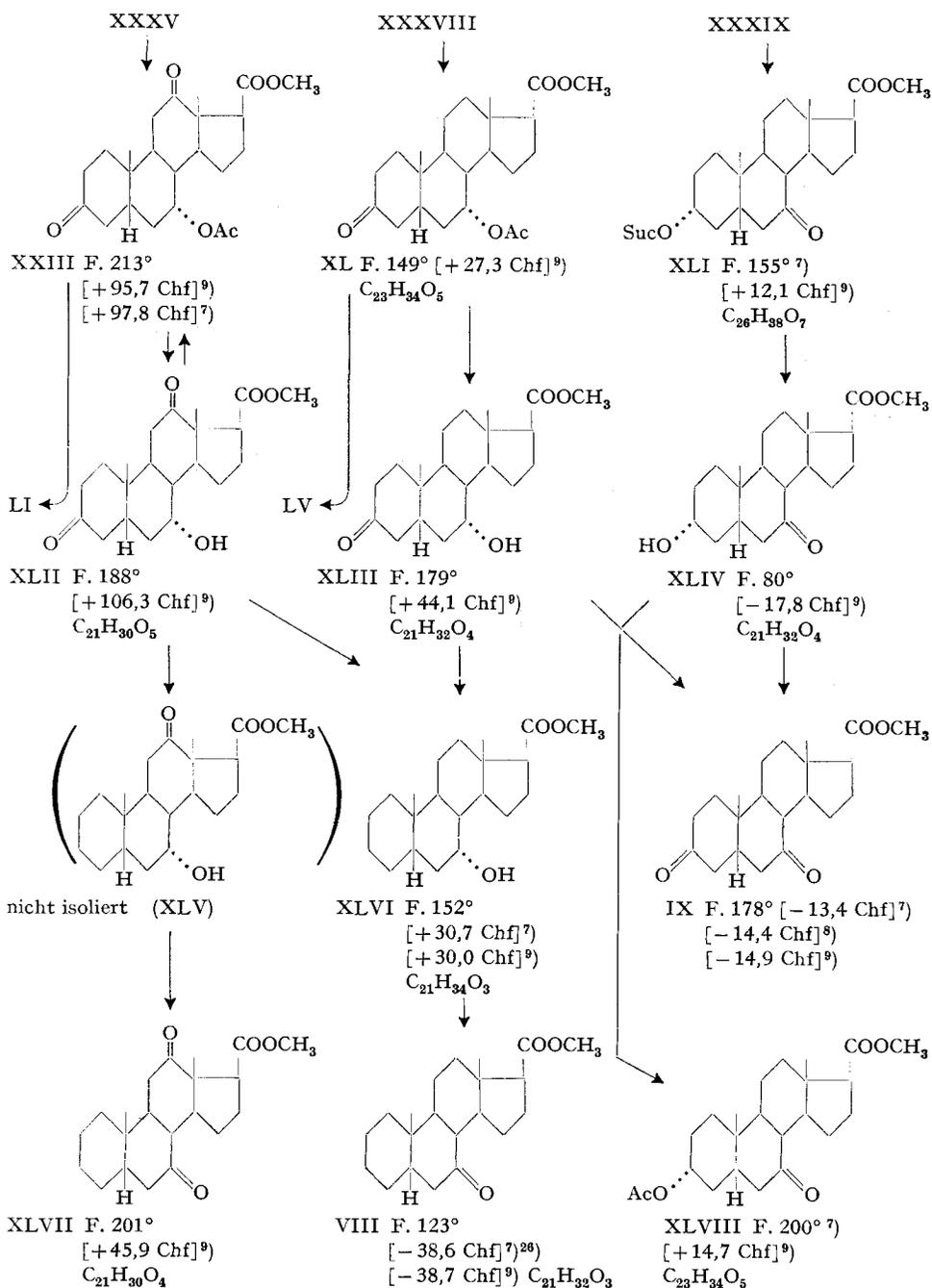
45) Nach L. DORFMAN, Chem. Reviews **53**, 47 (1953), zeigen 7-Ketosteroiden ein Maximum bei 287–292  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1,60$ ).

Der isomere Ester LV gab bei der Acetylierung ein amorphes Produkt und bei der Dehydrierung einen krist., mit IX isomeren Ester. Wie in einer späteren Mitteilung<sup>46)</sup> gezeigt wird, unterscheidet sich LV von XLIII durch Isomerisierung am C-8 (vielleicht auch am C-7).

Ein ähnliches unerwartetes Resultat erhielten wir im Laufe des zweiten Weges. Aus XXII entstand zunächst XXXV (IR.-Spektrum vgl. Fig. 4) und daraus XXIII (IR.-Spektrum vgl. Fig. 9), das mit LARDON'S<sup>7)</sup> Präparat identisch war. Die Verseifung von XXIII mit KOH in Methanol lieferte aber wieder zwei krist. isomere Ester LI und XLII, die sich durch Chromatographie an  $Al_2O_3$  sowie durch Kristallisation trennen liessen. Von diesen besass XLII die erwartete Konstitution, denn Acetylierung gab XXIII zurück und Dehydrierung mit  $CrO_3$  gab den bekannten<sup>7)8)</sup> 3,7,12-Triketo-5 $\beta$ -ätiansäuremethylester (LII). Die Acetylierung von LI sowie die Dehydrierung lieferten dagegen krist. Derivate, die von den genannten eindeutig verschieden waren. Es wird später gezeigt<sup>46)</sup>, dass ihnen 8 $\alpha$ -Konfiguration zukommt.



<sup>46)</sup> R. JUNGMAUN, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 1234 (1958).



Ac = CH<sub>3</sub>CO—, Suc = CH<sub>3</sub>OCO—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chf<sup>10)</sup> an. Die mit Bruttoformeln versehenen Stoffe wurden analysiert.

Die Reduktion von XLIII nach HAUPTMANN-MOZINGO gab den krist. Ester XLVI, der mit LARDON's Präparat<sup>7)</sup> identisch war. Ebenso war auch der aus XLVI mit  $\text{CrO}_3$  erhaltene 7-Keto-ester VIII mit LARDON's Präparat identisch. Bei der von ihm aus dem Mischkristallisat V + VI durchgeführten Synthese sind somit die aus VI stammenden Anteile bei der Kristallisation ebenfalls in der Mutterlauge geblieben. Der Ester XLVI wurde auch aus XLII nach HAUPTMANN-MOZINGO erhalten. Daneben entstand noch der Hydroxyketo-ester XLV, der jedoch nicht isoliert wurde. Bei der Dehydrierung der Mutterlauge von XLVI (aus XLII) wurde jedoch der krist. Diketo-ester XLVII erhalten.

Für die aus Tanghinigenin erhaltenen zwei Ester II und III werden damit die Formeln VIII und IX mit normalem Steringerüst definitiv ausgeschlossen.

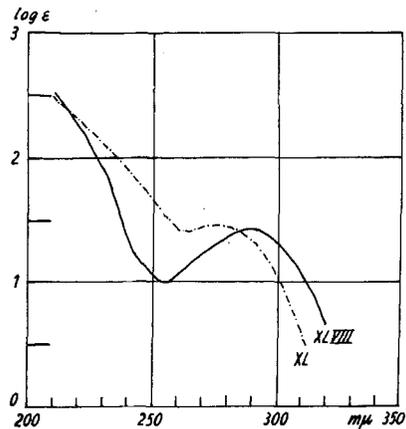


Fig. 5

UV.-Absorptions-Spektrum in Alkohol<sup>38)</sup>

Kurve XLVIII =  $3\alpha$ -Acetoxy-7-keto- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (XLVIII), Maximum bei 288  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1,42$ ) ber. auf  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$  (390,50).

Kurve XL =  $7\alpha$ -Acetoxy-3-keto- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (XL), Maximum bei 275  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1,45$ ) ber. auf  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$  (390,50).

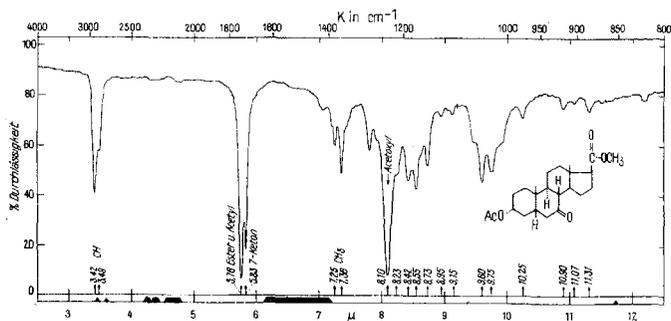


Fig. 6

IR.-Spektrum von  $3\alpha$ -Acetoxy-7-keto- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (XLVIII) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,2 mm Schichtdicke,  $c = 0,07$  molar<sup>39)</sup>.

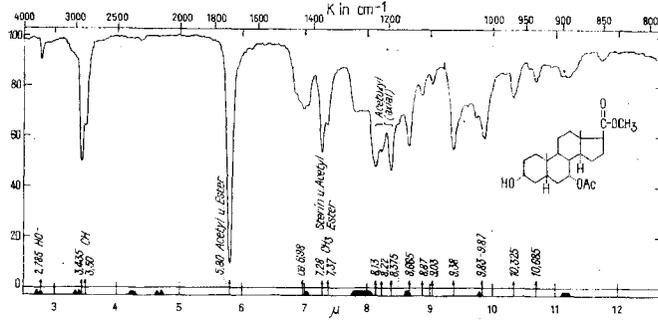


Fig. 7

IR.-Spektrum von 7 $\alpha$ -Acetoxy-3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXVIII) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,2 mm Schichtdicke, c = 0,054 molar<sup>39</sup>).

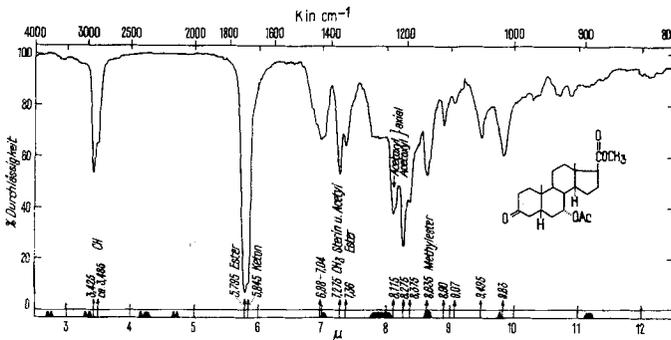


Fig. 8

IR.-Spektrum von 7 $\alpha$ -Acetoxy-3-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,2 mm Schichtdicke, c = 0,059 molar<sup>39</sup>).

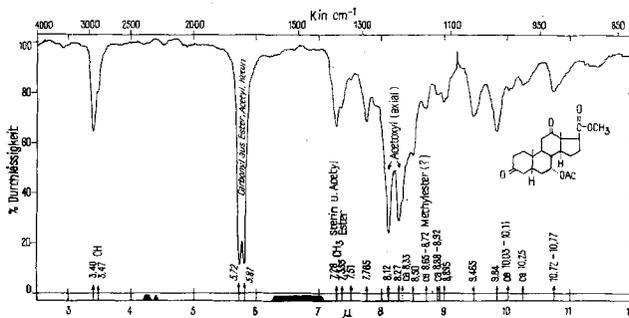


Fig. 9

IR.-Absorptions-Spektrum von 7 $\alpha$ -Acetoxy-3,12-diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXIII) in CS<sub>2</sub>, 0,5 mm Schichtdicke, gesättigte Lösung<sup>39</sup>).

Wie in der späteren Arbeit<sup>46</sup>) gezeigt wird, war III aber auch verschieden vom 3,7-Diketo-5 $\beta$ ,8 $\alpha$ -ätiansäure-methylester.

Wir danken dem Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFLEER-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 70° und 0,01 Torr getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes angegeben, 5 Std. bei 0,01 Torr und 100° über  $P_2O_5$ . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Waschen mit verd. HCl (bei  $CrO_3$ -Oxydationen mit 2-n.  $H_2SO_4$ ), 10-proz.  $KHCO_3$ -Lösung (im Falle der präparativen Isolierung einer Säure mit 2-n.  $Na_2CO_3$ ), Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Eindampfen im Vakuum. Alle Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode<sup>47)</sup> an alkalifreiem  $Al_2O_3$ <sup>48)</sup> durchgeführt. Für Lösungsmittel gelten die folgenden Abkürzungen: Ae = Äther,  $(Ac)_2O$  = Acetanhydrid, AcOH = Eisessig, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Di = Dioxan, Est = Essigester, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser.

*3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Trihydroxy-24,24-diphenyl-5 $\beta$ -cholen-(23) (XIII) aus X.* Das nach Vorschrift von MORSMANN und Mitarbeitern<sup>16)</sup> bereitete rohe Carbinol XI wurde, ohne als Hydrat kristallisiert zu werden, für die Wasserabspaltung in der 10fachen Menge abs. Be gelöst und nach Zusatz eines Kristalles Jod (ca. 30 mg) unter  $CaCl_2$ -Verschluss 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit wurde das gebildete W mit Be azeotrop abdestilliert, wobei durch Zutropfen von frischem abs. Be das Volumen im Kolben ungefähr konstant gehalten wurde (Reaktionszeit insgesamt 12 Std.). Hierauf wurde auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingengt und 16 Std. zur Kristallisation bei 20° stehen gelassen. Die Kristalle wurden hierauf abgenutscht und mit Be, dann mit Chf gewaschen. Das krist. Rohprodukt (Smp. ca. 195°) wurde mehrmals mit der 5fachen Menge Chf je 15 Min. ausgekocht, bis der Smp. auf 231–235° gestiegen war. Schliesslich wurde mit Ae gewaschen und getrocknet. XIII wurde so in farblosen, filzigen Nadeln erhalten. Es war in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich.

Alle Mutterlaugen der Kristalle wurden vereinigt. Die Wasserabspaltung (mit wenig  $J_2$  in Be) wie oben beschrieben wurde mit dem Mutterlaugenrückstand wiederholt, wobei noch etwas krist. Äthylen XIII resultierte. Die Gesamtausbeute an XIII bezogen auf Cholsäure-methylester X betrug im Durchschnitt 70–75%. Im IR.-Spektrum waren Banden sichtbar bei: 2,90  $\mu$  (OH-Gruppe) 14,25  $\mu$  (monosubstituierter Phenylrest).

*3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Triacetox-24,24-diphenyl-5 $\beta$ -cholen-(23) XIV aus XIII.* 10 g *3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Trihydroxy-24,24-diphenyl-5 $\beta$ -cholen-(23) (XIII)* vom Smp. 231–235° wurden mit 100 ml abs. Py und 90 ml  $(Ac)_2O$  unter Feuchtigkeitsausschluss 5 Std. auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 12,2 g neutrales Rohprodukt XIV in Form eines farblosen, nicht kristallisierbaren Schaumes.

Eine Probe von 1 g XIV wurde an 30 g  $Al_2O_3$  chromatographiert; zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 100 ml Lösungsmittel. Dabei wurden mit Pe-Be-Gemisch sowie reinem Be 81,5% der eingesetzten Menge eluiert. UV.-Spektrum vgl. Fig. 1, Kurve XIV.

*3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Triacetox-24,24-diphenyl-5 $\beta$ -choladien-(20,23) (XV) aus XIV.* Eine Lösung von 5 g Triacetox-monoen XIV in 75 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff und 75 ml abs. Allylbromid wurde zum beginnenden Sieden erhitzt und unter Rühren und weiterem Erhitzen mit 3,5 g N-Bromsuccinimid versetzt, wobei man gleichzeitig mit einer UV.-Lampe<sup>49)</sup> belichtete. Die anfänglich homogene, siedende Lösung trübte sich nach ca. 3 Min. unter Abscheidung des gebildeten Succinimids. Nach etwa 20 Min. setzte schwache HBr-Entwicklung ein, und die anfänglich hellgelbe Lösung färbte sich rötlich-gelb. In diesem Moment wurde die Reaktion durch Abkühlen auf 0° raschmöglichst unterbrochen, wobei das gebildete Succinimid fast völlig auskristallisierte. Es wurde durch Filtration entfernt

<sup>47)</sup> T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Disc. Transact. Faraday Soc. **7**, 305 (1949).

<sup>48)</sup> J. v. EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **27**, 1292 (Fussnote 2) (1944), aber bei 185° reaktiviert.

<sup>49)</sup> PHILIPS-Lampe, 80 W; 3000 lm Licht ausstrahlend, mit einer mittleren Wellenlänge von ca. 250  $m\mu$ .

und das Filtrat zur Vervollständigung der HBr-Abspaltung noch 5 Std. unter Rückfluss unter  $\text{CaCl}_2$ -Verschluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung gab 6,1 g hellgelben Schaum, der mit Tetranitromethan eine deutliche Braunfärbung gab. Dieses Material wurde zur Oxydation benützt.

*3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Triacetoxy-20-keto-5 $\beta$ -pregnan (XIX) aus XV.* Oxydation des amorphen Diens XV:

1. Mit  $\text{CrO}_3$ . 40 g rohes Dien XV (Gehalt an Dien nach der Extinktion bei 308  $m\mu$  ca. 30%) wurden in 400 ml  $\text{Chf}$  und 800 ml  $\text{AcOH}$  gelöst und bei 0° unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 27 g  $\text{CrO}_3$  in 20 ml  $\text{W}$  und 100 ml  $\text{AcOH}$  innerhalb einer Std. versetzt, wonach sich noch unverbrauchtes  $\text{CrO}_3$  nachweisen liess. Nachdem noch 2 Std. bei 20° weitergerührt worden war, wurde der Überschuss an  $\text{CrO}_3$  mit 30 ml  $\text{Me}$  zerstört und wie üblich aufgearbeitet. Dabei wurden erhalten: 28,7 g neutrale Anteile und 0,3 g rohe Säuren (aus 2-n.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung). Die letzteren gaben aus  $\text{An}$  bei  $-15^\circ$  insgesamt 6,3 g Tri-O-acetyl-nor-cholsäure, Smp. 105–108°.

28,7 g Neutralteil XVII wurden in 450 ml abs.  $\text{Me}$  gelöst und mit 30 ml  $\text{AcOH}$  und 60 g Reagens P von GIRARD & SANDULESCO<sup>20)</sup> versetzt. Dabei wurde nur so weit erwärmt, dass das Reagens in Lösung ging. Man liess anschliessend 24 Std. bei 20° stehen. Nun destillierte man ca.  $\frac{2}{3}$  des  $\text{Me}$  im Vakuum bei 20° ab, versetzte mit einer Mischung von Eis und 95% der zur Neutralisation der verwendeten  $\text{AcOH}$  nötigen Menge (ca. 225 ml) 2-n. Sodalösung. Die so neutralisierte Lösung wurde dreimal mit je 200 ml eiskaltem  $\text{Ae}$  rasch ausgeschüttelt und aus den  $\text{Ae}$ -Extrakten das ketonfreie Material XV wie üblich isoliert (Ausbeute 14,3 g Sirup). Die wässrige Lösung wurde mit 50-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  kongosauer gestellt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Danach wurde mit  $\text{Est}$  extrahiert und wie üblich gewaschen und eingedampft. Die so erhaltene Ketonfraktion (10,3 g) stellte einen intensiv gelb gefärbten Sirup dar. Dieser gab aus  $\text{Ae}$  nach längerem Stehen bei 0° 450 mg gelbe Prismen, die aus  $\text{Be-Ae}$  umkristallisiert Smp. 201–202° zeigten. Misch-Smp. mit authentischem Aldazin des  $\beta$ -Phenylzimtaldehyds<sup>20)</sup> zeigte keine Depression.

[Zur Analyse wurde 5 Std. bei 70° und 0,01 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet]

$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2$	Ber. C 87,63	H 5,84	N 6,79%
(412,50)	Gef. „ 87,60	„ 6,14	„ 6,60%

Die immer noch stark gelb gefärbte Mutterlauge (9,9 g) wurde an 300 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit  $\text{Pe}$  erhaltenen Eluate (1,1 g) gaben aus  $\text{Ae}$  noch 0,9 g Aldazin. Die mit  $\text{Be}$  eluierten Anteile (7,3 g) gaben aus  $\text{Ae-Pe}$  5,1 g Keton XIX in farblosen Nadeln, Smp. 133–135°.

2. Durch Ozonisierung. 40 g rohes Dien XV (Gehalt an Dien nach UV.-Spektrum ca. 30%) wurden in 400 ml abs.  $\text{Chf}$  gelöst. Durch die auf  $-60^\circ$  abgekühlte Lösung wurde während 10 Std. ein Sauerstoffstrom mit ca. 4%  $\text{O}_3$ -Gehalt geleitet (200 ml pro Min.). Nach Blaufärbung der Lösung wurde unterbrochen und hierauf innerhalb einer halben Std. auf 20° erwärmen gelassen. Das  $\text{Chf}$  wurde anschliessend bei 25° im Vakuum entfernt und das zurückbleibende amorphe Ozonid oxydativ gespalten.

Hierzu wurde es in 200 ml (gegen  $\text{CrO}_3$  beständigem)  $\text{AcOH}$  gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit ca. 40 ml einer 10-proz.  $\text{CrO}_3$ - $\text{AcOH}$ -Lösung versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch ein deutlicher Überschuss an  $\text{CrO}_3$  vorhanden sein sollte. Nach Zusatz von 15 ml  $\text{Me}$  wurde noch 2 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 28,6 g Neutralteil und 8,6 g Säuren. Letztere lieferten aus  $\text{An}$  bei  $-15^\circ$  5,8 g krist. Tri-O-acetyl-nor-cholsäure (XVI).

Die Trennung des Neutralteils mit Reagens P von GIRARD & SANDULESCO<sup>20)</sup> gab 14,8 g ketonfreies Material (Sirup) und 12,1 g Ketonfraktion (Sirup).

Untersuchung des ketonfreien Materials. In wenig  $\text{Me}$  gelöst, lieferte dieses nach längerem Stehen eine kleine Menge farblose Kristalle. Nach dem Umkristallisieren aus  $\text{Be-Ae}$  wurden farblose Würfel erhalten, die sich bei 220–230° in Nadeln umwandelten, dann bei 236–237° schmolzen. Sie waren optisch inaktiv und bromfrei.

Gef. C 79,07; 79,16 H 5,23; 5,38%

*Untersuchung der Ketonfraktion.* Die gesammelten nach der GIRARD-Trennung erhaltenen sirupartigen Rohketonfraktionen wurden an der 10fachen Menge  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Um das Methylketon XIX möglichst quantitativ vom Benzophenon abtrennen zu können, wurde die Eluierung mit Pe begonnen, obwohl ein Teil der Substanz darin unlöslich war. Anschliessend wurde mit Pe-Be-(9:1) und (4:1) eluiert, wonach das gesamte Benzophenon (30–40% der eingesetzten Menge) abgetrennt war. XIX wurde erst mit Pe-Be-(1:9) sowie mit polarem Lösungsmittel bis Be-Chf-(1:1) abgelöst. Sofern aus diesen Fraktionen Kristalle von XIX erhalten werden konnten, wurden sie isoliert, im andern Fall wurden die betr. Fraktionen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  partiell verseift (siehe unten).

Die isolierten Kristalle von  $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -Triacetoxy-20-keto-5 $\beta$ -pregnan (XIX) bildeten aus Ae-Pn umkristallisiert farblose Nadeln vom Smp. 133–135° und gaben mit einer authentischen Probe von XIX<sup>16)</sup> keine Smp.-Depression.

In einem Fall wurde nach wiederholtem Umkristallisieren des Ketons XIX vom anfänglichen Smp. 133–135° nadelförmige Kristalle erhalten, die einen Smp. 154–155° zeigten. Die gleiche hochschmelzende Modifikation wurde früher auch von EHRENSTEIN und Mitarbeiter<sup>21)</sup> beschrieben.

*3 $\alpha, 12\alpha$ -Dihydroxy-7 $\alpha$ -acetoxy-20-keto-5 $\beta$ -pregnan XX aus XIX.* 15 g chromatographisch gereinigtes amorphes Methylketon XIX aus Ozonabbau wurden in 300 ml Me gelöst und mit der Lösung von 20 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 80 ml W 2 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurden nach Zusatz von 120 ml W das Me im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wie üblich ausgeschüttelt. Das Rohprodukt (13,5 g) gab aus An-Ae 7,3 g Keton XX in farblosen Nadeln, die nach Umkristallisieren bei 234–235° schmolzen.

Die vereinigten Mutterlaugenrückstände (6 g) wurden an 180 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Die mit Be bis Be-Chf-(1:1) eluierten Anteile (1,3 g) stellten noch unverseiftes Methylketon XIX dar, das wie oben beschrieben wieder partiell verseift wurde. Die mit Be-Chf-(1:9) und Chf eluierten Anteile (3,6 g) gaben aus An-Ae 2,8 g Mono-O-acetyl-keton XX, Smp. 233–235°.

Die erwähnten 1,3 g Methylketon XIX lieferten nach partieller Verseifung weitere 0,6 g krist. Mono-O-acetyl-keton XX vom Smp. 233–235°, so dass die Gesamtausbeute an XX 10,7 g betrug.

*3 $\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -Triacetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXI) aus XIX.* 3,8 g Methylketon XIX (Smp. 132–135°, leicht gelb gefärbt durch Spuren des Aldazins von  $\beta$ -Phenylzimmtaldehyd) wurden in 150 ml Di gelöst und bei 0° unter Rühren tropfenweise innerhalb 45 Min. mit einer eiskalten Lösung von 20 g NaOH und 9 ml Brom in 150 ml W versetzt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Temperatur der Reaktionslösung nie über +5° stieg. Anschliessend wurde noch 3 Std. bei 10–15° weiter gerührt. Der Überschuss an Oxydationsmittel wurde hierauf mit konz.  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung zerstört, die Lösung mit 300 ml W versetzt und das Di im Vakuum bei 40–50° Badtemperatur abdestilliert. Ausschütteln der wässrigen alkalischen Lösung mit Est gab 1,6 g neutrale Anteile, die nicht mehr kristallisierten (nicht untersucht). Die verbliebene wässrige alkalische Phase wurde unter Eiskühlung kongosauer gestellt und viermal mit je 200 ml Est ausgeschüttelt. Waschen mit W und Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gab 1,7 g rohe Säure. Die Säure wurde in 15 ml Me gelöst, bei 0° mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 10 Min. bei 0° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 15 ml abs. Py und 12 ml  $(\text{Ac})_2\text{O}$  unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Std. auf 90° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 1,1 g neutrales Rohprodukt, das an 33 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 110 ml der in Tab. 4 angegebenen Lösungsmittel.

Die Fr. 1 und 2 gaben aus Ae-Pn 73 mg farblose Nadeln, Smp. 133–135°,  $[\alpha]_D^{25} = +118,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1$  in Chf). Misch-Smp. mit authentischem  $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -Triacetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester<sup>7)</sup> XXI ohne Depression.

Die Fr. 3–17 gaben aus Chf-Ae 292 mg 12-Keto-ester XXII in farblosen Nadeln, Smp. 223–225°,  $[\alpha]_D^{25} = +111,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1$  in Chf). Misch-Smp. mit authentischem

Material<sup>7)</sup> ohne Depression. UV.-Abs.-Spektrum vgl. theoretischer Teil (Fig. 1, Kurve XXII).

$C_{25}H_{36}O_7$  (448,53) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,61 H 8,15%

Die Fr. 18–22 gaben aus An-Ae 120 mg 7 $\alpha$ -Acetoxy-3,12-diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXIII) in farblosen Prismen, Smp. 210–212°. Drehung siehe (S. 1231). Misch-Smp. mit authentischem Material<sup>7)</sup> ohne Depression.

Tabelle 4

Fraktion Nr.	Lösungs-mittel	mg Eindampf-rückstand	mg Krist.	Smp.
1–2	Pe-Be-(1:1)	118,8	73,0	135°
3–7	Pe-Be-(1:1)	133,5	80	225°
8–9	Pe-Be-(1:4)	58,5	46	225°
10–15	Be	166,6	150	225°
16–17	Be-Chf-(9:1)	26,7	16	225°
18–22	Be-Chf-(4:1)	264,4	120	212°

3 $\alpha$ -Succinoxy-7 $\alpha$ -acetoxy-12 $\alpha$ -hydroxy-20-keto-5 $\beta$ -pregnan-methylester (XXIV) aus XX. 4,0 g Methylketon XX, Smp. 233–235°, wurden unter Feuchtigkeitsausschluss mit 6,0 g Bernsteinsäureanhydrid in 50 ml abs. Py 2 Std. auf 90° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 104 mg Neutralprodukt und 4,91 g Säureteil. Die neutralen Anteile gaben aus An-Ae 79 mg Ausgangsmaterial XX, Smp. 233–235°.

Aus dem Säureteil wurden aus Ae 4,54 g Nadeln Smp. 194–197° erhalten. Diese wurden mit ätherischer Diazomethanlösung nach üblicher Methode methyliert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (4,6 g) gab aus An-Ae 4,34 g Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus An-Ae dicke, farblose Nadeln lieferten. Diese wandelten sich bei 160–163° in feine Nadeln um und schmolzen bei 168–169°.  $[\alpha]_D^{25} = +53,0^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,90$  in Chf).

$C_{28}H_{42}O_8$  (506,62) Ber. C 66,38 H 8,36% Gef. C 66,30 H 8,37%

3 $\alpha$ -Succinoxy-7 $\alpha$ -acetoxy-12,20-diketo-5 $\beta$ -pregnan-methylester (XXV) aus XXIV. 4,0 g succinylisiertes Methylketon XXIV, Smp. 168–169°, wurden in 90 ml reinstem, gegen CrO<sub>3</sub> beständigem Eisessig gelöst und bei 20° tropfenweise mit 28 ml einer 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Lösung in AcOH versetzt. Anschliessend liess man noch 3 Std. bei 20° stehen, worauf noch CrO<sub>3</sub> nachweisbar war. Es wurde mit 10 ml Me versetzt und noch 5 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 3,9 g neutrales Rohprodukt als farblosen Schaum, der auch nach Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zunächst nicht kristallisierte. Eine Probe lieferte nach langem Stehen spontan Kristalle. Aus Ae farblose Nadeln, Smp. 98–100°.  $[\alpha]_D^{25} = +117,6^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 3,63$  in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 70° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

$C_{28}H_{40}O_8$  (504,60) Ber. C 66,64 H 7,99% Gef. C 66,53 H 8,04%

Für die Bereitung von XXII, XXVI und XXVIII wurde das amorphe Präparat verwendet.

3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Dihydroxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (VII), 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXII) und 3 $\alpha$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -acetoxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXV) aus XXV. 4,8 g Diketon XXV, Smp. 98–100°, wurden in 120 ml Di gelöst und bei 0° unter Rühren tropfenweise innerhalb 1 Std. mit einer eiskalten Lösung von 9,6 g NaOH und 4,8 ml Brom in 75 ml W versetzt. Die Temperatur liess man nie über 0° steigen. Anschliessend wurde noch 2 Std. bei 0° gerührt. Dann wurde der Überschuss<sup>51)</sup> an Oxydationsmittel durch Zusatz von 3 ml konz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung zerstört. Die Mischung mit 120 ml W versetzt und das Di bei 40° im Vakuum abdestilliert. Ausschütteln und Trennen mit Soda gab 0,35 g neutrale (nicht untersucht) und 3,3 g saure Anteile. Die

<sup>51)</sup> Der Nachweis des Überschusses erfolgte mit KJ-Stärke-Papier.

3,3 g Rohsäure wurden in 70 ml Me gelöst und mit einer Lösung von 5 g  $K_2CO_3$  in 20 ml W 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 70 ml W wurde das Me im Vakuum abdestilliert, die Lösung mit 50-proz.  $H_2SO_4$  bei 0° kongosauer gestellt und viermal mit je 200 ml Est ausgeschüttelt. Dabei wurden 3,05 g rohe Säure erhalten, die in methanolischer Lösung bei 0° mit Diazomethan verestert wurde. Die übliche Aufarbeitung gab 2,8 g neutrales Rohprodukt, das an 90 g  $Al_2O_3$  chromatographiert wurde. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten 280 ml der in Tab. 5 angegebenen Lösungsmittel.

Tabelle 5

Fraktion Nr.	Lösungs-mittel	mg Eindampf-rückstand	mg Kristalle	Smp.
1	Pe-Be-(1:1)	2	—	—
2-3	Pe-Be-(1:4)	25	—	—
4-5	Be	33	—	—
6-7	Be-Chf-(4:1)	649,5	332	214°
8-11	Be-Chf-(1:1)	1398,7	750	214°
12-13	Be-Chf-(1:4)	153,0	55	214°
14-15	Chf	91,0	43	214°
16-17	Chf-Me-(20:1)	476,7	201	215°

Die Fr. 6-15 gaben aus An-Ae 1,08 g  $3\alpha$ -Hydroxy- $7\alpha$ -acetoxy-12-keto- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXV) in farblosen Nadeln. Sie zeigten bei 200° unter teilweisem Schmelzen Umwandlung in dicke Nadelbüschel, die sich bei 212–214° verflüssigten,  $[\alpha]_D^{23} = +96,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,3$  in Chf); Misch-Smp. mit authentischem Material (hergestellt durch partielle Verseifung von XXII) ohne Depression, hingegen zeigte der Misch-Smp. mit dem Dihydroxy-ester VII vom Smp. 213–215° eine Erniedrigung von ca. 20°. IR.-Spektrum vgl. Fig. 4.

Die Fr. 16-17 gaben aus An-Ae 201 mg  $3\alpha,7\alpha$ -Dihydroxy-12-keto- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (VII) in farblosen Nadeln, Smp. 213–215°,  $[\alpha]_D^{23} = +109,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1$  in Chf). Misch-Smp. mit authentischem Material (VII) ohne Depression, mit XXXV dagegen deutlich erniedrigt.

Die vereinigten Mutterlaugen der Fr. 6-17 (1,2 g) wurden in 15 ml abs. Py und 12 ml  $(Ac)_2O$  2 Std. auf 90° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das neutrale Rohprodukt (1,3 g) an 35 g  $Al_2O_3$  chromatographiert. Die mit Pe-Be-(2:1), -(1:1) und -(1:4) eluierten Fraktionen (1,25 g) gaben aus An-Ae 1,05 g  $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (XXII)<sup>7</sup> in farblosen Nadeln, Smp. 223–225°.  $[\alpha]_D^{25} = +108,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,14$  in Chf). Misch-Smp. mit authentischem Material (XXII)<sup>7</sup> ohne Depression.

Die Haloformreaktion lieferte somit eine Ausbeute von ca. 62% der Theorie an 3,7-disubstituierten 12-Keto-ätiansäure-methylestern.

$3\alpha,7\alpha$ -Dihydroxy-12,20-diketo- $5\beta$ -pregnan (XXVIII) aus XXV über  $3\alpha$ -Hydroxy- $7\alpha$ -acetoxy-12,20-diketo- $5\beta$ -pregnan (XXVI). 224,6 mg amorphes Diketon XXV wurden in 15 ml Me gelöst und mit einer Lösung von 350 mg  $K_2CO_3$  in 2 ml W 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung gab 176 mg farblosen Schaum (XXVI), aus dem auch nach Chromatographie keine Kristalle erhalten werden konnten. Die wieder vereinigten Fraktionen der Chromatographie (163 mg) wurden in 10 ml Me mit einer Lösung von 0,4 g KOH in 1 ml W 48 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 160 mg Substanz, die nach chromatographischer Reinigung an 4,8 g  $Al_2O_3$  120 mg Kristalle lieferten (XXVIII). Die farblosen aus Ae kristallisierten Nadeln schmolzen unter Aufblähen bei 102–104°.  $[\alpha]_D^{25} = +142,0^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,69$  in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 90° und 0,01 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet, dann vor dem Verbrennen 15 Min. bei 120° und 0,01 Torr geschmolzen. UV.-Abs.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 1, Kurve XXVIII.

$C_{21}H_{32}O_4$  (348,47) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,25 H 9,29%

*3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Diacetoxy-12,20-diketo-5 $\beta$ -pregnan (XXIX)*. 30 mg Diketon XXVIII vom Smp. 102–104° wurden in 1,5 ml abs. Py und 1,5 ml Acetanhydrid 48 Std. bei 20° stehengelassen. Das erhaltene Acetylierungsprodukt (34,1 mg) konnte bis jetzt nicht kristallisiert werden.

*3,7,12,20-Tetraketo-5 $\beta$ -pregnan (XXXII)<sup>21</sup> aus XXVIII*. 30 mg XXVIII vom Smp. 102–104° wurden in 1 ml reinstem, gegen CrO<sub>3</sub> beständigem AcOH gelöst, innerhalb 45 Min. mit 1,0 ml einer 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO<sub>3</sub> nachweisbar war. Dann wurde mit 0,5 ml Me versetzt und erneut 5 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 28 mg Rohprodukt. Aus An-Ae 20 mg Nadeln, Smp. 238–240°.  $[\alpha]_D^{23} = +75,0 \pm 2^\circ$  (c = 0,92 in An);  $[\alpha]_D^{23} = +83,8^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,05 in Chf). IR.-Spektrum in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Bande bei 5,83  $\mu$ .

*3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Dihydroxy-12,20-diketo-5 $\beta$ -pregnan (XXVIII) aus XXV*. 1,1 g amorphes Diketon XXV wurden in 90 ml Me gelöst, mit einer Lösung von 4 g KOH in 10 ml W versetzt und 48 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zusatz von 60 ml W wurde das Me im Vakuum abdestilliert und wie üblich ausgeschüttelt. Aus An-Ae wurden 0,68 g Nadeln erhalten vom Smp. 103–104°,  $[\alpha]_D^{25} = +142,6^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1,50 in Chf). Misch-Smp. mit einem auf dem oben beschriebenen Weg hergestellten Präparat von XXVIII ohne Depression.

*7 $\alpha$ -Acetoxy-3,12,20-triketo-5 $\beta$ -pregnan (XXX)<sup>21</sup> 30) aus XXVI*. 139 mg amorphes Diketon XXVI wurden in 4 ml reinstem, gegen CrO<sub>3</sub> beständigem AcOH gelöst, bei 20° innerhalb 45 Min. portionenweise mit 1,5 ml einer 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Lösung in AcOH versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO<sub>3</sub> anwesend war. Dann wurde mit 5 ml Me versetzt und erneut 3 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 129 mg Rohprodukt. Aus Ae 98 mg Nadeln, Smp. 163–164°. Misch-Smp. mit authentischem Material<sup>21</sup>) ohne Depression.  $[\alpha]_D^{25} = +108,2^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,87 in An);  $[\alpha]_D^{26} = +107,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,60 in An);  $[\alpha]_D^{26} = +115,6^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,85 in Chf).

*7 $\alpha$ -Hydroxy-3,12,20-triketo-5 $\beta$ -pregnan (XXXIII) aus XXX*. 90 mg Triketon XXX vom Smp. 163–164° wurden in 9 ml Me gelöst und mit 180 ml KOH in 1 ml W 48 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zusatz von 10 ml W wurde das Me im Vakuum abdestilliert. Die übliche Aufarbeitung gab 73 mg Rohprodukt. Aus An-Ae 65 mg Prismen, Smp. 207–210°,  $[\alpha]_D^{26} = +142,2^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,36 in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 130° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. IR.-Abs.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 3.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,96 H 8,92% (OAB)

*3 $\alpha$ -Succinoxy-7 $\alpha$ -hydroxy-12,20-diketo-5 $\beta$ -pregnan-methylester (XXVII) aus XXVIII*. 375 mg Dihydroxyketon XXVIII vom Smp. 103–104° wurden mit 500 mg Bernsteinsäureanhydrid in 6 ml abs. Py gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Std. auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 12 mg Neutralteil. Die 2-n. Sodaextrakte wurden unter Eiskühlung mit 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kongosauer gestellt und dreimal mit je 50 ml Est ausgeschüttelt. Die Rohsäure wurde bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und hierauf wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (435,4 mg) gab nach chromatographischer Reinigung an 13 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aus An-Ae 379 mg farblose Prismen, Smp. 132–134°,  $[\alpha]_D^{24} = +132,8^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,65 in Chf). Zur Analyse wurde 12 Std. bei 70° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub> (462,56) Ber. C 67,51 H 8,28% Gef. C 67,73 H 8,51%

*3 $\alpha$ -Succinoxy-7 $\alpha$ -acetoxy-12,20-diketo-5 $\beta$ -pregnan-methylester (XXV) aus XXVII*. 150 mg Succinat XXVII vom Smp. 132–134° wurden in 2 ml abs. Py und 2 ml (Ac)<sub>2</sub>O 48 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 167,4 mg Rohprodukt, das zunächst nicht kristallisierte. Beim Animpfen mit Kristallen aus einer nach langem Stehen spontan entstandenen Probe von XXV konnten aus Ae 129 mg Nadeln erhalten werden, Smp. 98–100°,  $[\alpha]_D^{22} = +116,8^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,18 in Chf). Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen Material XXV ohne Depression.

*3 $\alpha$ -Succinoxy-7,12,20-triketo-5 $\beta$ -pregnan-methylester (XXXI) aus XXVII*. 150 mg Succinat XXVII vom Smp. 132–134° in 5 ml reinstem gegen CrO<sub>3</sub> beständigem AcOH wurden bei 20° portionenweise mit 1,3 ml einer 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Lösung in AcOH versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO<sub>3</sub> nachweisbar war. Es wurde mit

0,5 ml Me versetzt und nochmals 3 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte hierauf 153 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae 120,1 mg farblose Prismen, Smp. 92–94°,  $[\alpha]_D^{25} = +91,6^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,27$  in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 60° und 0,01 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet.

$C_{26}H_{36}O_7$  (460,55) Ber. C 67,80 H 7,88% Gef. C 68,05 H 7,98%

*3 $\alpha$ -Hydroxy-7,12,20-triketo-5 $\beta$ -pregnan (XXXIV) aus XXXI.* 120 mg XXXI (90 mg Kristalle, Smp. 92–94° und 30 mg Mutterlaugenteile) wurden in 10 ml Me gelöst und mit der Lösung von 300 mg  $K_2CO_3$  in 0,5 ml W 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurden 20 ml W zugegeben und das Me im Vakuum abdestilliert. Ausschütteln gab 91 mg Rohprodukt. Aus An-Ae 79 mg dünne Plättchen, Smp. 177–179°,  $[\alpha]_D^{25} = +84,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,40$  in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 120° und 0,01 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet. IR.-Abs.-Spektrum siehe theoretischer Teil, Fig. 2.

$C_{21}H_{30}O_4$  (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,84 H 9,03%

*3,7,12,20-Tetraketo-5 $\beta$ -pregnan (XXXII) aus XXXIII und XXXIV.* a) Aus XXXIII. 10 mg Triketon XXXIII vom Smp. 207–210° wurden in 1,5 ml reinstem, gegen  $CrO_3$  beständigem AcOH gelöst und innerhalb 45 Min. bei 22° portionenweise mit 0,3 ml einer 2-proz.  $CrO_3$ -Lösung in AcOH versetzt und 3 Std. bei 22° stehengelassen, worauf noch  $CrO_3$  anwesend war. Es wurde mit 0,3 ml Me versetzt und erneut 3 Std. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus An-Ae gab 6,1 mg farblose Nadeln. Smp. 238–240°. Misch-Smp. mit authentischem Tetraketon XXXII (hergestellt aus XXVIII) ohne Depression.

b) Aus XXXIV. 10 mg Triketon XXXIV vom Smp. 177–179° wurden wie oben behandelt und gaben 6,9 mg farblose Nadeln, Smp. 238–240°. Die Mischproben mit dem nach a) bereiteten Präparat sowie mit authentischem Tetraketon schmolzen ohne Depression.

*3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Dihydroxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (VII) aus XXII.* 850 mg XXII vom Smp. 224–225° wurden in 24 ml Me gelöst und mit der Lösung von 1,2 g KOH in 10 ml W 2 Std. unter Rückfluss in  $N_2$ -Atmosphäre gekocht. Hierauf gab man 20 ml W zu und destillierte das Me im Vakuum ab. Die alkalische Reaktionslösung wurde unter Eiskühlung mit 50-proz.  $H_2SO_4$  kongosauer gestellt und viermal mit je 50 ml Est ausgeschüttelt. Die Auszüge lieferten 690 mg rohe Säure, die mit ätherischer Diazomethanlösung bei 0° methyliert wurden. Die übliche Aufarbeitung gab 670 mg neutrales Rohprodukt. Chromatographische Reinigung an 20 g  $Al_2O_3$  und Kristallisation aus An-Ae gab 599 mg Nadeln vom Smp. 212–214°. Mit authentischem 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Dihydroxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester VII<sup>7)</sup> wurde bei der Mischprobe keine Smp.-Depression erhalten.

*3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (V) aus VII über Dithiokeetal XXXVI.* 447 mg Ester VII vom Smp. 212–214° wurden mit 1,5 g o-Xylylendimercaptan<sup>41)</sup> 30 Min. bei 0,05 Torr und 25° getrocknet. In die Lösung des getrockneten Gemisches in 25 ml abs. alkoholfreiem Chf<sup>52)</sup> wurde bei –15° unter Feuchtigkeitsausschluss während 10 Min. trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Die mit HCl gesättigte Lösung (Gehalt ca. 0,4% HCl) liess man anschliessend noch 5 Std. bei 0° stehen. Die nunmehr rosarote Lösung wurde bei 0° mit fester Soda neutralisiert, wobei sich der Endpunkt der Neutralisation am Umschlagen der Farbe von rosarot zu farblos bequem feststellen liess. Ca. 10 ml Chf wurden im Vakuum bei 20° abdestilliert, der Rückstand mit 90 ml Est verdünnt und mit W gewaschen. Die über  $Na_2SO_4$  getrocknete Lösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 2,1 g Rohprodukt, die an 60 g  $Al_2O_3$  chromatographiert wurden. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 200 ml der in Tab. 6 angegebenen Lösungsmittel.

Die Fr. 1–5 gaben aus Pe 0,8 g Kristalle von nicht umgesetztem o-Xylylendimercaptan.

Die Fr. 6–13 (98 mg) bestanden aus einem nicht kristallisierbaren schwefelhaltigen Öl.

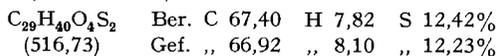
Aus den Fr. 25 und 26 konnten aus An-Ae 132 mg kristallines Ausgangsmaterial VII vom Smp. 212–214° erhalten werden.

<sup>52)</sup> Bereitet durch Filtration durch  $Al_2O_3$  nach G. WOHLLEBEN, Angew. Chem. **68**, 752 (1956).

Tabelle 6

Fraktion Nr.	Lösungs-mittel	mg Eindampf-rückstand	mg Kristalle	Smp.
1-5	Pe-Be-(4:1)	1100	800	—
6-7	Pe-Be-(1:4)	27	—	—
8-9	Pe-Be-(1:4)	29	—	—
10-13	Be	42	—	—
14-15	Be-Chf-(9:1)	35	—	139°
16-17	Be-Chf-(4:1)	74	—	
18-19	Be-Chf-(1:1)	46	—	
20-22	Be-Chf-(1:4)	466	—	
23-24	Chf	53	—	
25-26	Chf-Me-(20:1)	154	132	214°

Die Fr. 14–24 lieferten bei längerem Stehen aus An-Ae Nadeln, die bei 132–139° zu einer zähen Schmelze zerflossen. Das Produkt konnte nur sehr verlustreich durch Kristallisation gereinigt werden. Zur Kristallisation liess man 2–3 Tage in An-Ae stehen, beim Zusatz einer grösseren Menge Ae fiel das Dithioketal XXXVI als gallertige Masse aus.  $[\alpha]_D^{24} = -6,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,92$  in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 70° und 0,01 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet (Schweincheln).



Für die folgende Entschwefelung konnten die rohen Chromatographie-Fractionen 14–24 verwendet werden. Hierzu wurden 674 mg Dithioketal XXXVI in 130 ml abs. Me mit dem aus 12,5 g Ni-Al-Legierung bereiteten RANEY-Ni der Aktivität W 5<sup>53</sup>) 5 Std. unter Feuchtigkeitsschluss unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde durch eine Schicht Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Die übliche Aufarbeitung gab 360 mg neutrales Rohprodukt. Dieses wurde an 10 g  $Al_2O_3$  chromatographiert. Jede Fraktion wurde mit 40 ml des in Tab. 7 angegebenen Lösungsmittels eluiert.

Tabelle 7

Fraktion Nr.	Lösungs-mittel	mg Eindampf-rückstand	mg Kristalle	Smp.
1-4	Pe-Be-(1:4)	12	—	—
5-6	Be	7	—	—
7-8	Be-Chf-(9:1)	9	—	—
9-11	Be-Chf-(4:1)	8	3	154°
12-20	Be-Chf-(1:1)	231	208	154°
21-23	Chf	61	43	154°
24-25	Chf-Me-(20:1)	20	12	214°

Die Fr. 9–23 lieferten aus Ae-Pn 266 mg Nadeln von V; diese schmolzen zwischen 90–100° und erstarrten bei 120–135° wieder zu Nadeln, die bei 153–154° erneut schmolzen.  $[\alpha]_D^{26} = +35,7^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,07$  in Chf). Der Misch-Smp. mit authentischem 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (V)<sup>8</sup>) gab keine Depression.

<sup>53</sup>) Bereitet nach H. ADKINS & H. R. BILICA, J. Amer. chem. Soc. 70, 3118 (1948).

Die Fr. 24 und 25 gaben aus An-Ae 12 mg Ausgangsmaterial VII in Kristallen vom Smp. 212–214°. Misch-Smp. mit authentischem VII<sup>8</sup>) ohne Depression.

*3 $\alpha$ -Succinoxy-7-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-dimethylester (XLI) aus V über 3 $\alpha$ -Succinoxy-7 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-dimethylester (XXXIX).* 170 mg Dihydroxy-ester V vom Smp. 153–154° wurden mit 250 mg Bernsteinsäureanhydrid in 4 ml abs. Py 2,5 Std. unter Feuchtigkeitsschluss auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 8 mg amorphen Neutralteil. Die 2-n. Soda-Auszüge wurden unter Eiskühlung mit 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kongosauer gestellt und viermal mit je 50 ml Est ausgeschüttelt. Die viermal mit je 30 ml W gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Extrakte gaben nach dem Eindampfen die sauren Anteile, welche mit ätherischer Diazomethanolösung bei 0° methyliert wurden. Die übliche Aufarbeitung gab 210 mg öligen Dimethylester XXXIX, der nicht kristallisierte. Dieser wurde in 7 ml gegen CrO<sub>3</sub> beständigem AcOH gelöst, innerhalb 45 Min. bei 20° mit 1,5 ml einer 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Lösung in AcOH versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO<sub>3</sub> nachweisbar war. Dann wurde mit 1 ml Me versetzt und erneut 5 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 201 mg neutrales Rohprodukt, das aus An-Ae 181 mg Nadeln vom Smp. 154–155° lieferte.  $[\alpha]_D^{26} = +12,1^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,23 in Chf). Misch-Smp. mit authentischem 3 $\alpha$ -Succinoxy-7-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-dimethylester<sup>7</sup>) ohne Depression.

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub> (462,56) Ber. C 67,51 H 8,28% Gef. C 67,70 H 8,66%

*3 $\alpha$ -Hydroxy-7-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLIV) aus XLI.* 165 mg krist. Ester XLI vom Smp. 154–155° und 10 mg Mutterlaugenanteile von XLI wurden in 15 ml Me gelöst und mit der Lösung von 600 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 2 ml W 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf gab man 20 ml W zu und destillierte das Me im Vakuum ab. Die wässrige, alkalische Lösung wurde unter Eiskühlung mit 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kongosauer gestellt und viermal mit je 50 ml Est ausgeschüttelt. Die viermal mit je 30 ml W gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit ätherischer Diazomethanolösung bei 0° methyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 133 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 121 mg feine Nadeln, die zwischen 77–80° zu einer zähen Schmelze zerfließen;  $[\alpha]_D^{26} = -17,8^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,08 in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 65° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und zusätzlich 15 Min. bei 0,01 Torr und 90° geschmolzen.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (348,46) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,06 H 9,16%

*3,7-Diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (IX) aus XLIV.* 10 mg XLIV vom Smp. 77–80° wurden in 1,5 ml gegen CrO<sub>3</sub> beständigem AcOH gelöst, bei 20° innerhalb 45 Min. mit 0,15 ml einer 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO<sub>3</sub> nachweisbar war. Dann wurde mit 0,5 ml Me versetzt und erneut 5 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 9,7 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 6 mg Nadeln, Smp. 177–178°. Misch-Smp. mit den früher beschriebenen Präparaten<sup>7</sup>) ohne Depression.

*3 $\alpha$ -Acetoxy-7-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLVIII) aus XLIV.* 90 mg XLIV vom Smp. 77–80° wurden in 2,5 ml abs. Py und 2 ml (Ac)<sub>2</sub>O 48 Std. bei 20° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 115 mg neutrales Rohprodukt, das aus Ae 89 mg Prismen vom Smp. 197–200° lieferte.  $[\alpha]_D^{26} = +14,7^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,10 in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 130° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Misch-Smp. mit LARDON's Präparat<sup>7</sup>) ohne Depression. UV.-Abs.-Spektrum vgl. Fig. 5, Kurve XLVIII; IR.-Abs.-Spektrum (abnorm) vgl. Fig. 6.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 71,08; 70,32 H 9,23; 8,59%

*3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Diacetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXVII) aus V.* 160 mg Dihydroxy-ester V vom Smp. 154–155° wurden in 5 ml abs. Py und 5 ml (Ac)<sub>2</sub>O 2 Std. auf 90° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 210 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 191 mg Nadeln, Smp. 136–138°,  $[\alpha]_D^{26} = +38,3^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,37 in Chf).

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,62; 69,78 H 9,15; 8,94%

*3 $\alpha$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -acetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXVIII) aus XXXVII.* 170 mg Diacetoxy-ester XXXVII vom Smp. 136–138° und 25 mg Mutterlaugenanteile von XXXVII wurden in 12 ml Me mit einer Lösung von 400 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 3 ml W 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 20 ml W wurde das Me im Vakuum abdestilliert, die wässrige alkalische Lösung unter Eiskühlung mit 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kongosauer gestellt und viermal mit je 50 ml Est ausgeschüttelt. Die viermal mit je 30 ml W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Extrakte wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit ätherischer Diazomethanlösung bei 0° methyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 172 mg neutrales Rohprodukt, das an 5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be, Be-Chf-(4:1) und Be-Chf-(1:1) eluierten Anteile (121 mg) gaben aus Ae-Pn 109 mg Nadeln, Smp. 135–136°,  $[\alpha]_D^{26} = +21,6^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,11 in Chf). IR.-Abs.-Spektrum vgl. Fig. 7. Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial XXXVII stark erniedrigt.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> (392,52) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,52 H 9,43%

*3-Keto-7 $\alpha$ -acetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XL) aus XXXVIII.* 94 mg Kristalle XXXVIII vom Smp. 135–136° und 19 mg Mutterlaugenanteile von XXXVIII wurden in 4 ml gegen CrO<sub>3</sub> beständigem AcOH gelöst, innerhalb 45 Min. bei 20° mit 1,0 ml einer 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO<sub>3</sub> nachweisbar war. Es wurde mit 1 ml Me versetzt und noch 5 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 108 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 87 mg Nadeln, Smp. 147–149°,  $[\alpha]_D^{24} = +27,3^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,01 in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 70° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. UV.-Absorptions-Spektrum vgl. Fig. 5, Kurve XL. IR.-Absorptions-Spektrum vgl. Fig. 8.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 71,02 H 8,98%

*7 $\alpha$ -Hydroxy-3-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLIII) sowie 7 $\xi$ -Hydroxy-3-keto-5 $\beta$ ,8 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (LV) aus XL.* 334 mg 3-Keto-7 $\alpha$ -acetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XL) vom Smp. 147–149° wurden in 9 ml Me gelöst und mit der Lösung von 0,4 g KOH in 1 ml W in N<sub>2</sub>-Atmosphäre 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde mit 25 ml W versetzt und das Me im Vakuum abdestilliert. Die wässrige, alkalische Lösung stellte man unter Eiskühlung mit 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kongosauer und schüttelte viermal mit je 50 ml Est aus. Die viermal mit je 30 ml W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit ätherischer Diazomethanlösung bei 0° methyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 305 mg neutrales Rohprodukt, das aus An-Ae Kristalle gab, die unscharf zwischen 100–120° schmolzen. Kristalle und Mutterlaugenrückstand wurden vereinigt und chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 30 ml der in Tab. 8 angegebenen Lösungsmittel.

Tabelle 8

Fraktion Nr.	Lösungs- mittel	Eindampfrückstand		
		roh Menge in mg	Kristalle	
			Menge in mg	Smp.
1–2	Be-Pe-(1:1)	11,4	—	—
3–4	Be-Pe-(4:1)	24,0	—	—
5–6	Be-Pe-(9:1)	21,0	—	—
7–8	Be	8,1	—	—
9–12	Be-Chf-(9:1)	99,2	43,5	152°
13–16	Be-Chf-(4:1)	95,0	84,0	179°
17–18	Be-Chf-(1:1)	13,6	8,9	179°
19–21	Be-Chf-(1:4)	31,3	20,7	179°

Die Fr. 13–21 gaben aus An-Ae 113 mg normalen (8 $\beta$ ) Ester XLIII in farblosen Prismen, Smp. 177–179°,  $[\alpha]_D^{23} = +44,1^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,18 in Chf).

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (348,46) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,45 H 9,32%

Die Fr. 9–12 gaben aus An-Ae 43,5 mg 8 $\alpha$ -Ester LV<sup>46</sup>) in farblosen Prismen, Smp. 149–152°,  $[\alpha]_D^{28} = +68,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,24$  in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 90° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet, darauf 15 Min. geschmolzen. Die Misch-Smp. sowohl mit XLIII als auch mit Ausgangsmaterial XL waren stark erniedrigt.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (348,46) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,12 H 9,31%

*3-Keto-7 $\alpha$ -acetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XL) aus XLIII.* 10 mg 3-Keto-7 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLIII) vom Smp. 177–179° wurden in 0,3 ml abs. Py und 0,3 ml (Ac)<sub>2</sub>O 2 Std. auf 90° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 11 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 9,8 mg farblose Nadeln. Smp. 147–149°, Misch-Smp. mit authentischem 7 $\alpha$ -Acetoxy-3-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XL) ohne Depression.

*3,7-Diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (IX) aus XLIII.* 10 mg 3-Keto-7 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLIII) vom Smp. 177–179° wurden in 1,5 ml gegen CrO<sub>3</sub> beständigem AcOH gelöst, bei 20° innerhalb 45 Min. mit 0,15 ml einer 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO<sub>3</sub> anwesend war. Es wurde mit 0,5 ml Me versetzt und erneut 5 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 9,7 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 7,5 mg farblose Nadeln, Smp. 177–178°. Der Misch-Smp. mit den früher beschriebenen Präparaten<sup>7)8)</sup> zeigte keine Depression. Papierchromatographischer Vergleich siehe später<sup>46)</sup>.

*7 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLVI) aus XLIII.* 83 mg 3-Keto-7 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLIII) vom Smp. 177–179° und 200 mg o-Xylyldimercaptan wurden 30 Min. bei 0,05 Torr und 25° getrocknet. Danach löste man in 10 ml abs. Chf<sup>52)</sup> und leitete bei –15° unter Feuchtigkeitsausschluss während 10 Min. trockenes HCl-Gas ein. Die mit HCl gesättigte Mischung wurde abschliessend gut verschlossen 3 Std. bei 0° stehengelassen. Die nunmehr rosarote Lösung wurde mit fester Soda neutralisiert, wobei der Endpunkt der Neutralisation gut am Verschwinden der Farbe feststellbar war. Nach Abdestillieren von ca. 5 ml Chf im Vakuum bei 20° wurde der Rückstand mit 40 ml Est verdünnt und mit W gewaschen. Die über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Lösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 290 mg Rohprodukt, das an 9 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Eluiert wurden mit Pe-Be-(4:1) 155 mg o-Xylyldimercaptan und mit Be sowie Be-Chf-(4:1) 138,7 mg amorphes Dithioketal. Das letztere wurde in 40 ml abs. Me mit 3 g aktivem RANEY-Nickel<sup>51)</sup> 5 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss gekocht. Nach beendeteter Reaktion wurde durch eine Schicht Kieselgur (Hyflo-Super Cel) vom Nickel abfiltriert, mit Me nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Die übliche Aufarbeitung gab 87 mg neutrales Rohprodukt, das aus Ae-Pn 65 mg Körner vom Smp. 149–152° lieferte.  $[\alpha]_D^{26} = +30,0^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,13$  in Chf).

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 75,41 H 10,16%

Das IR.-Absorptions-Spektrum in CS<sub>2</sub> zeigte Banden bei 2,78  $\mu$  (HO-Gruppe) und 5,76  $\mu$  (Estercarbonyl) Misch-Smp. mit LARDON's Präparat<sup>7)</sup> ohne Depression.

*3 $\alpha$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -acetoxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXV) aus XXII.* 545 mg 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXII) vom Smp. 223–225° wurden in 20 ml Me mit einer Lösung von 1,0 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 5 ml W 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 30 ml W versetzt und das Me im Vakuum abdestilliert. Die wässrige, alkalische Lösung wurde unter Eiskühlung mit 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kongosauer gestellt und viermal mit je 80 ml Est ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Extrakte hinterliessen einen amorphen Rückstand, der mit ätherischer Diazomethanolösung bei 0° methyliert wurde. Die übliche Aufarbeitung gab 516 mg neutrales Rohprodukt, das aus An-Ae keine einheitlichen Kristalle lieferte und deshalb an 15 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 50 ml der in Tab. 9 angeführten Lösungsmittel.

Die Fr. 7–15 lieferten aus An-Ae 347 mg Mono-hydroxy-ester XXXV in farblosen Nadeln, die sich bei 200° in dicke Nadelbüschel umwandelten, die bei 212–214° schmolzen.  $[\alpha]_D^{26} = +96,2^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,01$  in Chf). Zur Analyse wurde 3 Std. bei 140° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. IR.-Spektrum vgl. Fig. 4.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (406,50) Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 67,98 H 8,62%

Tabelle 9

Fraktion Nr.	Lösungs- mittel	Eindampfrückstand		
		roh Menge in mg	Kristalle	
			Menge in mg	Smp.
1–2	Pe-Be-(1:1)	14,0	—	—
3–4	Pe-Be-(1:4)	14,3	—	—
5–6	Be	3,1	—	—
7–10	Be-Chf-(4:1)	293,3	269,4	214°
11–13	Be-Chf-(1:1)	87,6	75,1	214°
14–15	Be-Chf-(1:4)	7,0	4,9	214°
16–17	Chf	8,9	—	—
18–20	Chf-Me-(20:1)	113,0	95,4	214°

Der Misch-Smp. sowohl mit Ausgangsmaterial XXII als auch mit authentischem Dihydroxy-ester VII<sup>7)</sup> vom Smp. 212–214° war stark erniedrigt, desgleichen der Misch-Smp. mit der aus den Fraktionen 18–20 isolierten Substanz VII.

Die Fr. 18–20 lieferten bei der Kristallisation aus An-Ae 95 mg Dihydroxy-ester VII in farblosen Nadeln, Smp. 212–214°.  $[\alpha]_D^{25} = +108,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,08$  in Chf). Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial XXII, ebenso wie Misch-Smp. mit XXXV, stark erniedrigt; Misch-Smp. mit den früher beschriebenen Präparaten des Hydroxyesters VII<sup>7)8)</sup> ohne Erniedrigung.

*7 $\alpha$ -Acetoxy-3,12-diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXIII) aus XXXV.* 500 mg 3 $\alpha$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -acetoxy-12-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXV) vom Smp. 212–214° wurden in 12 ml reinstem, gegen CrO<sub>3</sub> beständigem AcOH gelöst, innerhalb 45 Min. bei 20° mit 0,45 ml einer 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, wonach noch unverbrauchtes CrO<sub>3</sub> nachzuweisen war. Dann wurde mit 0,5 ml Me versetzt und noch 5 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab ein neutrales Rohprodukt, das aus An-Ae 414 mg Nadeln lieferte, Smp. 211–213°,  $[\alpha]_D^{26} = +95,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,20$  in Chf). IR.-Spektrum vgl. Fig. 9. Der Misch-Smp. mit LARDON's Präparat<sup>7)</sup> zeigte keine Depression.

*7 $\alpha$ -Hydroxy-3,12-diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLII) sowie 7 $\xi$ -Hydroxy-3,12-diketo-5 $\beta$ ,8 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (LI) aus XXIII.* 414 mg 7 $\alpha$ -Acetoxy-3,12-diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXIII) vom Smp. 211–213° wurden in 15 ml Me gelöst und mit der Lösung von 0,5 g KOH in 1,5 ml W in N<sub>2</sub>-Atmosphäre 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 30 ml W versetzt und das Me im Vakuum abdestilliert. Die wässrige, alkalische Lösung wurde unter Eiskühlung mit 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kongosauer gestellt und viermal mit je 70 ml Est ausgeschüttelt. Die viermal mit W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit ätherischer Diazomethanlösung bei 0° methyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 385 mg neutrales Rohprodukt. Aus An 35 mg 8 $\alpha$ -Ester LI<sup>48)</sup> in farblosen Nadeln, Smp. 240–245°. Umkristallisation aus An gab Nadeln, Smp. 244–246° (Drehung, Analyse siehe unten). Aus den Mutterlaugen konnten aus An-Ae nur Kristalle mit einem unscharfen Smp. zwischen 160–180° erhalten werden. Daher wurde der gesamte Mutterlaugen-Rückstand (330 mg) an 10 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 35 ml der in Tab. 10 angegebenen Lösungsmittel.

Die Fr. 7–10 gaben aus Chf-An 63,8 mg 8 $\alpha$ -Ester LI in farblosen Nadeln vom Smp. 244–246°,  $[\alpha]_D^{23} = +135,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,04$  in Chf). Misch-Smp. mit dem nicht chromatographierten Produkt ohne Depression. Zur Analyse wurde 6 Std. bei 130° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

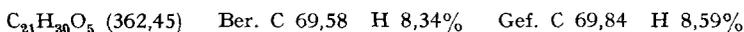


Tabelle 10

Fraktion Nr.	Lösungs- mittel	Eindampfrückstand		
		roh Menge in mg	Kristalle	
			Menge in mg	Smp.
1-3	Pe-Be-(1:4)	7,0	—	—
4-6	Be	8,4	—	—
7-10	Be-Chf-(9:1)	94,8	63,8	246°
11-13	Be-Chf-(9:1)	21,2	15,0	188°
14-15	Be-Chf-(4:1)	32,5	23,1	188°
16-18	Be-Chf-(1:1)	125,5	101,8	188°
19-20	Be-Chf-(1:4)	29,8	20,2	188°
21-25	Be-Chf-(1:9)	48,6	30,0	188°
26-28	Chf	25,1	—	—
Total			190,1	

Die Fr. 11-25 gaben aus An-Ae 190,1 mg normalen Ester XLII in farblosen Prismen, Smp. 186-188°,  $[\alpha]_D^{24} = +106,3^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2,38$  in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 110° und 0,01 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet. Die Mischprobe mit LI begann schon ab 120° zu schmelzen.

$C_{21}H_{30}O_5$  (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,79 H 8,61%

*7 $\alpha$ -Acetoxy-3,12-diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXIII) aus XLII.* 10 mg 3,12-Diketo-7 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLII) vom Smp. 186-188° wurden in 0,3 ml abs. Py und 0,3 ml  $(Ac)_2O$  2 Std. auf 90° erwärmt. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene neutrale Rohprodukt gab aus An-Ae 9,5 mg farblose Nadeln, Smp. 211-213°. Misch-Smp. mit authentischem XXIII ohne Depression.

*3,7,12-Triketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLII) aus XXXII.* 10 mg 3,12-Diketo-7 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLII) vom Smp. 186-188° wurden in 1,5 ml gegen  $CrO_3$  beständigem AcOH gelöst, bei 20° innerhalb 45 Min. mit 0,15 ml einer 2-proz.  $CrO_3$ -AcOH-Lösung versetzt und 3 Std. bei 20° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 9,4 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 6 mg Nadeln, Smp. 252-253°. Misch-Smp. mit den früheren Präparaten<sup>7)8)</sup> ohne Erniedrigung. Papierchromatographische Identifizierung siehe spätere Arbeit<sup>46)</sup>.

*7 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLVI) aus XLII.* 299 mg 3,12-Diketo-7 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLII) vom Smp. 186-188° und 1,4 g o-Xylylendimercaptan wurden genau wie bei Herstellung von XXXVI behandelt. Das erhaltene Rohprodukt (1,7 g) wurde an 40 g  $Al_2O_3$  chromatographiert. Eluiert wurden mit Pe-Be-(4:1) und Pe-Be-(1:1) 1,2 g unverbrauchtes Xylylendimercaptan und mit Be-Chf-(4:1) und Be-Chf-(1:1) 570 mg amorphes Thioketal. Letzteres wurde in 150 ml abs. Me mit 18 g aktivem RANEY-Ni<sup>59)</sup> 5 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei V aus XXXVI gab 240 mg neutrales Rohprodukt, das an 8 g  $Al_2O_3$  chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be-(1:1) eluierten Fraktionen (223,1 mg) gaben aus Pn 110 mg Körner, Smp. 149-152°,  $[\alpha]_D^{20} = +30,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,04$  in Chf). Die Mischproben mit LARDON's Präparat von XLVI<sup>7)</sup> sowie dem aus XLIII hergestellten Material (XLVI) schmolzen ohne Depression. Verarbeitung der Mutterlaugen siehe bei folgendem Stoff.

*7,12-Diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLVII) aus XLII.* Die Mutterlaugen-Rückstände (118 mg) aus obiger Herstellung des 7 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylesters (XLVI) wurden in 10 ml gegen  $CrO_3$  beständigem AcOH gelöst, innerhalb 45 Min. bei 20° mit 2,1 ml 2-proz.  $CrO_3$ -AcOH-Lösung versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch  $CrO_3$  nachweisbar war. Dann wurde mit 2 ml Me versetzt und noch 5 Std. bei 20°

stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 109 mg neutrales Rohprodukt, das an 3 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be-(9:1) und -(4:1) eluierten Fraktionen (65 mg) gaben aus Ae-Pn 42 mg 7-Keto-ester VIII in farblosen Nadeln, Smp. 121–123°,  $[\alpha]_D^{26} = -38,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,18$  in Chf). Analyse siehe unten. Misch-Smp. mit LARDON'S Präparat<sup>7</sup>) ohne Depression. Die mit Pe-Be-(1:1) eluierten Fraktionen (31 mg) gaben aus An-Ae 18 mg 7,12-Diketo-ester XLVII in farblosen Prismen, Smp. 198–201°,  $[\alpha]_D^{22} = +45,9^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,87$  in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 120° und 0,01 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$  (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,80 H 8,90%

Im IR.-Spektrum (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) war eine Schulter bei 5,80  $\mu$  (Ester-Carbonyl) und eine Bande bei 5,85  $\mu$  (ges. Sechsring-Keton) sichtbar.

*7-Keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (VIII) aus XLVI.* 120 mg 7 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XLVI) vom Smp. 149–152° wurden in 7 ml gegen  $\text{CrO}_3$  beständigem AcOH gelöst, mit 1,6 ml 2-proz.  $\text{CrO}_3$ -AcOH-Lösung versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch  $\text{CrO}_3$  nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 119 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 98 mg Nadeln, Smp. 121–123°,  $[\alpha]_D^{28} = -38,7^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,24$  in Chf). Misch-Smp. mit LARDON'S Präparat<sup>7</sup>) ohne Depression. Im IR.-Spektrum (in  $\text{CS}_2$ ) waren Banden bei 5,76  $\mu$  (Ester-Carbonyl) und bei 5,84  $\mu$  (ges. Sechsring-Keton) sichtbar. Zur Analyse wurde bei 110° Blocktemp. und 0,01 Torr sublimiert.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$  (332,46) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 76,03 H 9,86%

Die Analysen wurden unter der Leitung von E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

### Zusammenfassung

Der Abbau der Seitenkette in Cholsäure bis zur Methylketon-Stufe wird beschrieben. Ausgehend von 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Dihydroxy-7 $\alpha$ -acetoxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on (XX) wurden die Pregnan-Derivate XXIV, XXV, XXVII, XXVIII, XXXI, XXXIII und XXXIV synthetisiert. Die Herstellung des 12-Keto-ätiansäureesters XXII erfolgte aus XXV mit Hilfe der Haloformreaktion. Dieser Ester diente als Ausgangsmaterial für die Synthese von 3 $\alpha$ -Acetoxy-7-keto-ätiansäure-methylester (XLVIII) und 7-Keto-ätiansäure-methylester (VIII) mit gesicherter Konfiguration. Der letztere wurde auf zwei Wegen erhalten. Sowohl VIII wie XLVIII erwiesen sich als identisch mit den von LARDON auf anderem Weg hergestellten Präparaten. Im Laufe dieser Synthese wurde beobachtet, dass die Verseifung der 7 $\alpha$ -Acetoxy-Gruppe in XXIII und XL zu zwei isomeren Hydroxy-ketoestern führt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel