

135. Derivate der 5 β ,8 α -Ätiansäure¹⁾

Über Gallensäuren und verwandte Stoffe, 52. Mitteilung²⁾

von R. Jungmann, O. Schindler und T. Reichstein

(23. V. 58)

Wie in der vorstehenden Arbeit²⁾ beschrieben, erhielten wir beim Kochen des Acetoxy-esters I mit KOH in wässrigem Methanol und anschliessender Remethylierung ein Gemisch von zwei isomeren Methylestern III und V im ungefähren Verhältnis 3:1, die sich durch Chromatographie und Kristallisation trennen liessen. Der Ester III besass normale Konfiguration, denn er lieferte bei der Acetylierung das Ausgangsmaterial I zurück und bei der Dehydrierung den bekannten Triketo-ester VI mit normalem Steringerüst. Der Ester V erwies sich als neuer Stoff. Hier wird seine Konstitution begründet. Bei der Acetylierung gab er ein krist. O-Acetylderivat II, das mit keinem bekannten Steroid identifiziert werden konnte. Da bei der Dehydrierung von V ein Triketo-ester VII entstand, der mit VI isomer, aber nicht identisch war, konnte die Isomerie zwischen III und V nicht oder nicht ausschliesslich durch Epimerie der HO-Gruppe an C-7 bedingt sein. Eine Isomerie an C-17 war höchst unwahrscheinlich, da V eine um ca. 30° höhere spez. Drehung als III besass; durch Isomerisierung an C-17 wäre eine Erniedrigung um einen Wert zwischen ca. -60° und -95° zu erwarten gewesen. Durch folgendes Experiment konnte aber auch auf chemischem Wege gezeigt werden, dass V an C-17 noch β -Konfiguration besitzt.

Der Ester III wurde zur Abspaltung der 7 α -HO-Gruppe zuerst mit Mesylchlorid in Pyridin behandelt und das amorphe Mesylat anschliessend mit 2,4,6-Collidin gekocht⁶⁾. Es entstand ein krist. ungesättigter Diketoester C₂₁H₂₈O₄, der vermutlich die Formel IVa besitzt. Im IR.-Spektrum (Fig. 3) ist bei 3,32 μ jedoch nur eine leichte Schulter sichtbar und bei 12,32–12,40 μ nur eine schwache Bande. In CCl₄-Lösung mit CaF₂-Prismen ist bei 3,40 μ eine deutliche Bande ausgebildet; bei 3,475 μ ist nur eine sehr schwach ausgebildete Schulter zu erkennen. Es fehlt also ein Beweis für das Vorliegen einer trisubstituierten Äthylenbindung, wie sie in Formel IVa⁷⁾ enthalten ist⁸⁾.

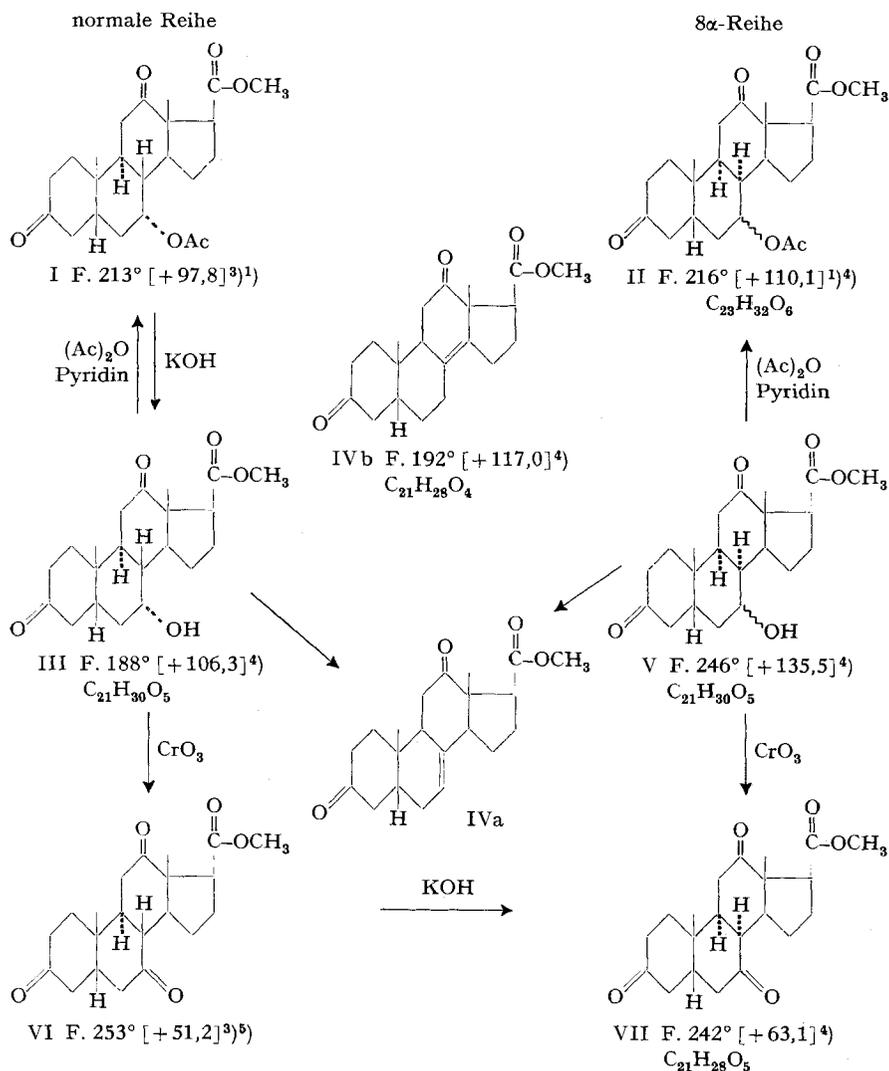
¹⁾ Auszug aus der Diss. R. JUNGSMANN, Basel 1958.

²⁾ 51. Mitteilung: R. JUNGSMANN, H. P. SIGG, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv. 41*, 1206 (1958).

⁶⁾ Ähnliche Methoden sind früher mit Erfolg zur Abspaltung der α -ständigen HO-Gruppe an C-7 in Steroiden verwendet worden. Vgl. R. GRAND & T. REICHSTEIN, *Helv. 28*, 344 (1945); E. BERNER, A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv. 30*, 1542 (1947), und H. P. SIGG & T. REICHSTEIN⁵⁾.

⁷⁾ Eine Formel mit 8:9-Doppelbindung ist jedoch sehr unwahrscheinlich, weil sie beim Kochen mit Collidin wohl nach 9:11 gewandert wäre (vgl. folgende Mitteilung).

⁸⁾ Ausserdem zeigte der Stoff im UV. bei ca. 208 m μ ein scheinbares Maximum (log ϵ = 3,6). Da diese Aufnahme aber in Alkohol gemacht werden musste, kommt ihr kaum Beweiskraft zu⁵⁾.



Ac = CH₃CO; die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht in Chloroform an. Die mit Bruttoformeln versehenen Stoffe wurden analysiert.

Wir halten daher die Formel IVb ebenfalls für möglich. Für den vorliegenden Zweck war aber die Kenntnis der genauen Lage der Doppelbindung ohne Bedeutung. Derselbe Stoff IV wurde nämlich auch aus V durch Mesylierung und Verkochen mit Collidin in ähnlicher Ausbeute erhalten. Dies zeigt, dass III und V sich nur durch Isomerie an C-7, C-8, C-9 und C-14 unterscheiden können.

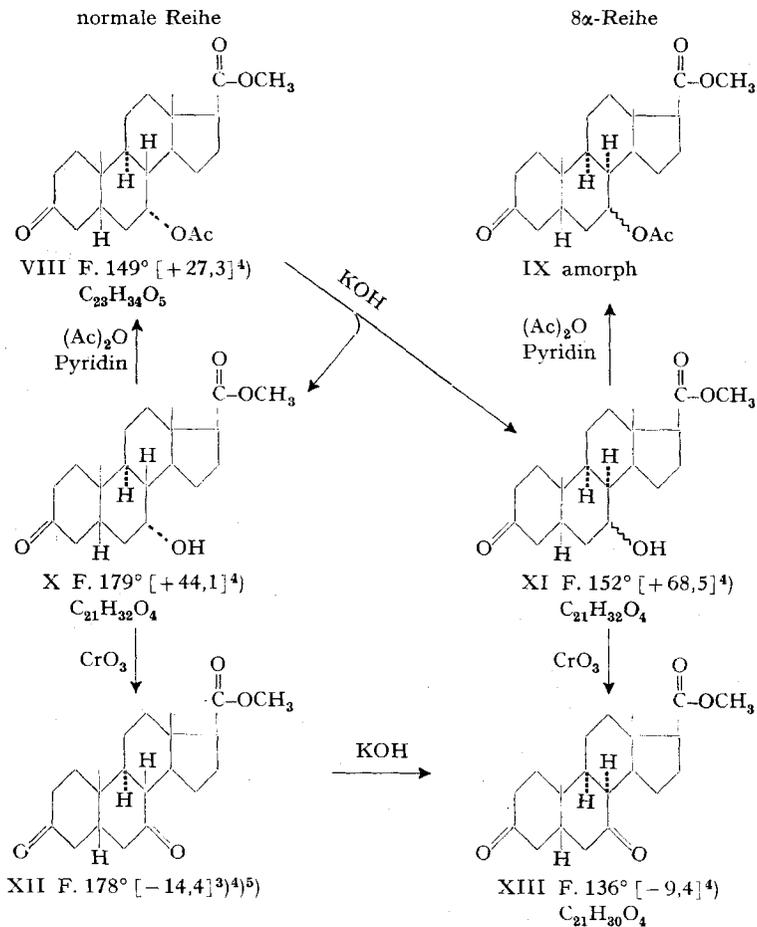
³⁾ A. LARDON, *Helv.* **30**, 597 (1947).

⁴⁾ Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, *Helv.* **39**, 1507 (1956).

Dass tatsächlich Isomerie an C-8 vorliegt, konnte durch Kochen von VI mit KOH in Methanol gezeigt werden. Nach Methylierung entstand ein Gemisch von 2 Estern, die nach Papierchromatogramm (vgl. Fig. 1) den Estern VI und VII entsprachen. Sie wurden durch präparative Papierchromatographie⁹⁾ getrennt, in Kristallen erhalten und erwiesen sich als identisch mit den durch Oxydation aus III und V erhaltenen Estern VI und VII.

Wie ebenfalls in der letzten Mitteilung erwähnt²⁾, lieferte auch der Ester VIII nach alkalischer Verseifung und Remethylierung ein Gemisch von zwei isomeren Hydroxy-estern X und XI im ungefähren Verhältnis 3:1. Das Hauptprodukt X besass wieder normales Steringerüst, denn es lieferte bei Acetylierung das Ausgangsmaterial VIII zurück. Bei der Dehydrierung entstand der normale Diketo-ester XII. Der isomere Hydroxy-ester XI gab ein O-Acetyl-Derivat IX, das bisher nicht kristallisierte. Die Dehydrierung von XI lieferte einen neuen krist. Diketo-ester XIII, der mit XII isomer war, sich aber auch von dem bekannten 3,7-Diketo-5 β ,17 α -ätiansäure-methylester⁵⁾ unterschied.



Auch hier konnte XII durch Kochen mit KOH in Methanol und anschließende Methylierung teilweise in XIII übergeführt werden. XII und XIII sind zwar schwer trennbar, lassen sich aber im Papierchromatogramm (vgl. Fig. 2) unterscheiden und wurden durch präparative Papierchromatographie⁹⁾ getrennt. Der so erhaltene Ester XIII war identisch mit dem durch Dehydrierung aus XI erhaltenen Präparat.

VI und VII sowie XII und XIII unterscheiden sich im C-Gerüst somit lediglich durch Isomerie an C-8. Die räumliche Stellung der HO-Gruppe in V und XI ist dagegen nicht gesichert. Die Umwandlung VI zu VII und XII zu XIII dürfte ein reversibler Prozess sein und über das gemeinsame Enolation-XIV (Raumformel XVI) erfolgen.

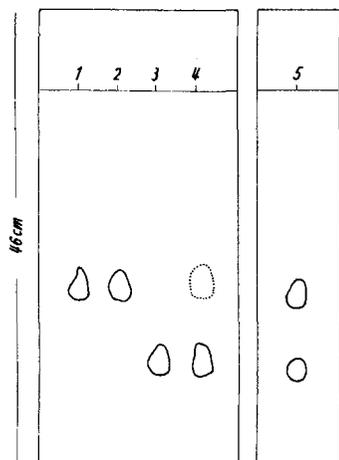
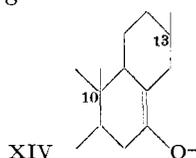


Fig. 1. System Cyclohexan-Be-(1:1)/Formamid, 8 Std. bei 22°

Beispiel für die papierchromatographische Kontrolle der an C-8 isomeren Keto-ätiansäure-methylester.

1. Authentischer Triketoester³⁾ VI.
2. Triketo-ester VI nach papierchromatographischer Trennung⁴⁾.
3. Triketo-ester VII nach papierchromatographischer Trennung⁴⁾.
4. Triketo-ester VII aus der Oxydation von V⁴⁾¹⁰⁾.
5. Triketo-ester VI und VII nach der Isomerisierung von VI mit KOH⁴⁾.

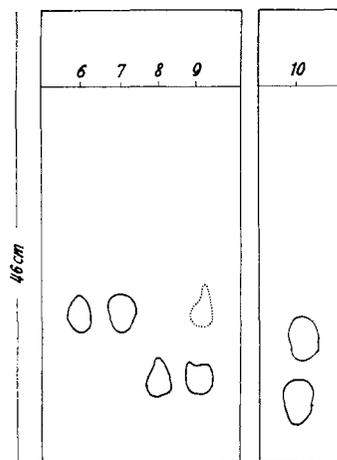


Fig. 2. System: Heptan-Be-(9:1)/Di-(β -hydroxyäthyl)-sulfid, 35 Std. bei 22°

6. Authentischer Diketo-ester XII⁵⁾.
7. Diketo-ester XII nach papierchromatographischer Trennung⁴⁾.
8. Diketo-ester XIII nach papierchromatographischer Trennung⁴⁾.
9. Diketo-ester XII und XIII nach der Isomerisierung von XII mit KOH⁴⁾.
10. Diketo-ester XII und XIII nach der Isomerisierung von XII mit KOH.

⁹⁾ Ausführung nach E. VON ARX & R. NEHER, Helv. **39**, 1664 (1956).

¹⁰⁾ Der schwache, langsamer laufende Fleck stammt vom normalen 8 β -Ester (V bzw. XI), der durch Kristallisation nicht entfernt werden konnte.

Als intermediäres Oxydationsmittel kommen vor allem die Ketogruppen an C-3 und C-12 in Frage. Man müsste aber noch zusätzlich annehmen, dass von den drei Ketogruppen in VI und VII diejenige an C-7 besonders leicht wieder zurückreduziert wird, sonst wäre es schwer verständlich, warum aus III mit Alkali nicht noch eine ganze Reihe anderer Stoffe mit HO-Gruppen an C-3 und C-12 entstehen. Ob Spuren solcher Stoffe doch gebildet werden, haben wir nicht geprüft.

Vermutliche Konstellation der 5 β ,8 α -Steroide. 8 α -Steroide mit 5 β -Konfiguration sind unseres Wissens bisher noch nicht hergestellt worden. In der 5 α -Reihe sowie mit Doppelbindung an C-4 sind dagegen eine grössere Anzahl bekannt¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾. In den 5 α ,8 α -Steroiden muss einer der Ringe B oder C in Wannenform vorliegen, wie dies besonders DJERASSI und Mitarbeiter¹⁶⁾ genau begründet haben. Ausbildung einer All-Sesselform würde nämlich für die Angliederung des A- oder D-Ringes eine *trans* di-axiale Verknüpfung ergeben¹⁶⁾¹⁸⁾, was nicht möglich ist. Aus diesem Grunde können 5 α ,8 α ,14 β -Steroide (Ringe C und D *cis*-ständig) aber wieder eine All-Sessel-Konstellation einnehmen. Bei unseren 5 β ,8 α -Steroiden, bei denen die Ringe A und B *cis*-ständig verknüpft sind, liegen die Verhältnisse ganz ähnlich. Auch hier ist die Ausbildung einer All-Sesselform entspr. Raumformel XVIII leicht möglich¹⁹⁾. Wir vermuten, dass gerade aus diesem Grunde die Bildung der 8 α -Derivate in der 5 β -Reihe so leicht erfolgt.

Bei der Isomerisierung der 7-Ketone dürften sich die folgenden Änderungen in der Konstellation ergeben. Beim intermediär gebildeten Enol XIV verursacht die Doppelbindung an C-7 eine planare Einstellung der C-Atome 6, 7, 8, 9 und 14, wobei Ring B eine Halbsesselform²⁰⁾ (Raumformel XVI) annimmt. Anlagerung des Protons von der β -Seite führt zum normalen Steroid XV. Eine Anlagerung eines Protons von der α -Seite ergibt zunächst eine hypothetische Form XVII mit Ring B als Wanne. Da hier die Möglichkeit besteht, dass diese Form XVII sich zur All-Sesselform XVIII umlagert und letztere energetisch bevorzugt sein dürfte, vermuten wir, dass die 5 β ,8 α -Steroide vorwiegend als All-Sessel XVIII vorliegen. In dieser Form sind die Ringe A und B gerade umgekehrt abgewinkelt als in den normalen Steroiden XV. Gleich geblieben sind nur die Ringe C und D. Dies bedingt, dass alle Substituenten an den Ringen A und B, die ursprünglich axial gerichtet waren, jetzt äquatoriale Lage einnehmen und umgekehrt. So liegt die β -ständige Methylgruppe in normalen 5 β -Steroiden (XV) axial in bezug auf Ring B und äquatorial in

¹⁴⁾ R. BUDZIAREK & F. S. SPRING, J. chem. Soc. **1953**, 956.

¹⁵⁾ L. F. FIESER & W. Y. HUANG, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5356 (1953).

¹⁶⁾ C. DJERASSI, W. FRICK, G. ROSENKRANZ & F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3496 (1953).

¹⁷⁾ C. DJERASSI, A. J. MANSON & A. SEGALOFF, J. org. Chemistry **21**, 490 (1956); C. DJERASSI, H. BENDAS & A. SEGALOFF, J. org. Chemistry **21**, 1056 (1956).

¹⁸⁾ C. DJERASSI & G. H. THOMAS, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3835 (1957).

¹⁹⁾ Eine wesentliche Behinderung dieser Form ist durch die Abstossung zwischen der Methylgruppe (C-18) und der Methylen- bzw. Carbonylgruppe von C-7 zu erwarten.

²⁰⁾ D. H. R. BARTON, R. C. COOKSON, W. KLYNE & C. W. SHOPPEE, Chemistry & Ind. **32**, 20 (1954).

bezug auf Ring A. In der Form XVIII der $5\beta,8\alpha$ -Steroide würde gerade das Gegenteil der Fall sein. Auch die in XV äquatorial gerichtete HO-Gruppe in 3α -Stellung würde in XVIII eine axiale Richtung einnehmen. Da sich äquatoriale und axiale O-Acetylderivate in Sterinen in der Regel bereits durch ihr IR.-Spektrum unterscheiden lassen²¹⁾, dürfte es möglich sein, die oben aufgestellte Hypothese z. B. durch Isomerisierung von 3α -Hydroxy-7-keto- 5β -ätiansäure-methylester und Überführung in 3α -Acetoxy-7-keto- $5\beta,8\alpha$ -ätiansäure-methylester zu prüfen. Letzterer sollte die komplexe Bandenstruktur der axialen Acetoxyderivate aufweisen, wenn ihm die Konstellation XVIII zukommt.

Vorläufig haben wir nur versucht, das IR.-Spektrum zur Bestimmung der räumlichen Lage der 7-ständigen HO-Gruppe in den zwei 8α -Estern V und XI auszuwerten. Da von den zwei daraus bereiteten O-Acetylderivaten II und IX nur das erstgenannte kristallisierte, haben wir uns auf die Messung des IR.-Spektrums dieses Stoffes beschränkt. Wie aus Fig. 4 hervorgeht, zeigt der Ester II in CS_2 zwischen $8,06$ und $8,14 \mu$ eine starke Bande mit einem scharfen Maximum bei $8,14 \mu$ und einer Schulter bei ca. $8,08$ – $8,12 \mu$. Da in dieser Region unter den gleichen Bedingungen aufgenommen $3,12$ -Diketo- 5β -ätiansäure-methylester nicht absorbiert, glauben wir, dass es sich tatsächlich um eine nicht aufgelöste komplexe Bande der Acetoxygruppe handelt, die auf eine axiale Lage deutet²²⁾. Nimmt man an, dass bei $5\beta,8\alpha$ -Steroiden tatsächlich die Konstellation XVIII gegenüber XVII stark bevorzugt ist, so würde dies darauf deuten, dass die Acetoxygruppe im Ester II die 7β -Stellung einnimmt. Als Beweis ist dieser Befund ungenügend²³⁾. Sollte die Acetoxygruppe in II doch α -ständig sein, so müsste der Ester IVa aus V durch eine *cis*-Eliminierung entstanden sein. Obgleich an zahlreichen Beispielen erwiesen ist, dass ionische $1,2$ -Eliminierungen in der Regel *trans*-ständig⁶⁾²⁴⁾ und coplanar angeordnete Reaktionszentren verlangen, haben FIESER und Mitarbeiter²⁵⁾ ähnliche *cis*-

²¹⁾ R. N. JONES, P. HUMPHRIES, F. HERLING & K. DOBRINER, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3215 (1951); A. FÜRST, H. H. KUHN, R. SCOTONI JR. & Hs. H. GÜNTARD, Helv. **35**, 951 (1952); A. R. H. COLE, J. chem. Soc. **1952**, 4969; A. R. H. COLE, R. N. JONES & K. DOBRINER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5571 (1952); R. N. JONES, *ibid.* **75**, 4839 (1953); E. A. BRAUDE & E. S. WAIGHT in W. KLYNE «Progress in Stereochemistry» I, p. 167 (London 1954); H. ROSENKRANTZ & P. SKOGSTROM, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2237 (1955), machen darauf aufmerksam, dass auch ein langwelligeres Gebiet für die Charakterisierung von Acetoxyverbindungen gut brauchbar ist; R. N. JONES & F. HERLING, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1152 (1956).

²²⁾ Die nächste längerwellige Bande bei $8,35 \mu$ ist in vielen Ketoätiansäureestern enthalten und wird hier vermutlich nicht von der Acetylgruppe verursacht.

²³⁾ Falls neben der All-Sesselform XVIII bereits bei Raumtemperatur in Lösung viel XVII vorhanden ist, so wäre auch von einer 7α -ständigen Acetoxygruppe eine komplexe Bande zu erwarten.

²⁴⁾ C. W. SHOPPEE, Helv. **23**, 740 (1940); E. SEEBECK & T. REICHSTEIN, Helv. **26**, 536 (1943); M. L. DHAR, E. D. HUGHES, C. K. INGOLD, A. M. M. MANDOUR, G. A. MAW & L. I. WOOLF, J. chem. Soc. **1948**, 2093; C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in organic Reactions, London 1953, p. 465.

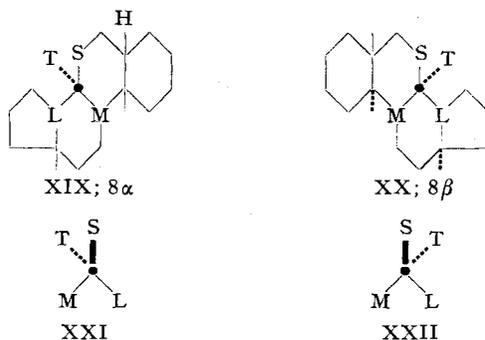
²⁵⁾ H. HEYMANN & L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5252 (1951); L. F. FIESER & G. OURISSON, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4404 (1953).

Abspaltungen an Derivaten mit gesicherter Konstitution beobachtet. Als Beweis für die 7β -Stellung ist diese Reaktion somit auch nicht brauchbar.

Möglicherweise erfolgen analoge Isomerisierungen, wie sie hier für VI und XII beobachtet wurden, auch bei anderen 7-Hydroxysteroiden. Ob die 3-Keto-Gruppe dabei nötig ist, damit die Isomerisierung in messbarem Umfang stattfindet, wurde noch nicht untersucht.

Einfluss der Isomerie an C-8 auf die spez. Drehung. Die von DJERASSI und Mitarbeiter¹⁶⁾¹⁷⁾ beschriebenen 8α -Steroide der 5α -Reihe oder solche mit 3-Keto-Gruppe und Doppelbindung in 4-Stellung zeigten durchweg gegenüber dem normalen (8β -) Steroid eine in negativer Richtung verschobene Drehung²⁶⁾. Die von FIESER & HUANG¹⁵⁾ sowie von BUDZIAREK & SPRING¹⁴⁾ hergestellten analogen 8α -Steroide zeigten dagegen eine etwas höhere spez. Drehung als die normalen Derivate. Für die von uns bereiteten Derivate II, V, VI, XI und XIII fanden wir in allen Fällen im Vergleich zum 8β -Isomeren eine kleine Verschiebung nach rechts²¹⁾²⁷⁾.

Da die absolute Konfiguration der Steroide gut gesichert ist²⁸⁾, kann man versuchen, den Einfluss der Konfiguration an C-8 auf die spez. Drehung auf Grund der Regeln von BOSE²⁹⁾ abzuleiten. Unter Verwendung der von ihm gegebenen Klassierung der Raumbeanspruchung, die den vier an C-8 gebundenen Gruppen zukommt, ergeben sich für die 8α - und 8β -Steroide die Projektionen XXI und XXII³⁰⁾.



²⁶⁾ Sehr gross war dagegen der Einfluss der Konfiguration an C-8 auf die Rotationsdispersion bei Δ^4 -3-Ketonen. Vgl. C. DJERASSI, R. RINIKER & B. RINIKER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 6377 (1956).

²⁷⁾ Bei den 7-Hydroxyverbindungen war sie grösser als bei den 7-Keto-Derivaten, aber gerade bei diesen Stoffen ist es unsicher, ob die 7-Hydroxy-Gruppe noch dieselbe räumliche Lage einnimmt.

²⁸⁾ W. G. DAUBEN, D. F. DICKEL, O. JEGER & V. PRELOG, Helv. **36**, 325 (1953); B. RINIKER, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. **37**, 546 (1954); J. W. CORNFORTH, I. YOUHOTSY & G. POPJAK, Nature **173**, 536 (1954); M. VISCONTINI & P. MIGLIORETTO, Helv. **38**, 930 (1955); S. BERGSTRÖM, Helv. **32**, 3 (1949); S. BERGSTRÖM, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **32**, 1617 (1949); K. BRENNEISEN, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **39**, 1233 (1956).

²⁹⁾ A. K. BOSE, XVI. Congr. Internat. de Chimie pure et appliquée, Résumé des Communications, Div. de Chimie organique, Paris 1957, p. 141.

³⁰⁾ In dem von BOSE geforderten Schema XXI oder XXII dargestellt. Dabei bedeutet T (tiny = kleinst, S (small) = klein, M (medium) = mittel und L (large) = gross.

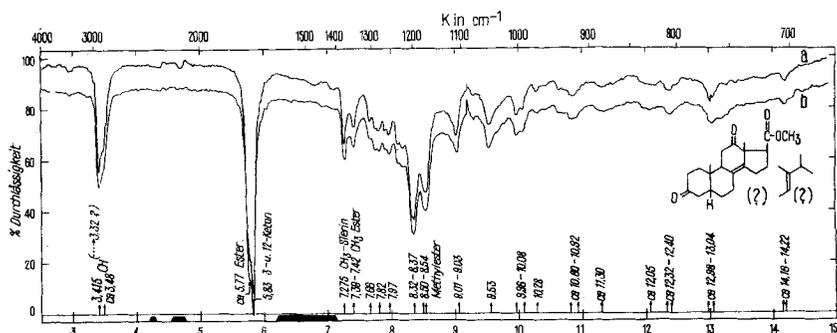


Fig. 3

IR.-Spektren von 3,12-Diketo-5 β -ätien-(8:14?)-säure-methylester (IV) in CS_2 ³¹⁾
 Kurve a) = Ester IV aus III; c = 0,030 m Kurve b) = Ester IV aus V; c = 0,031 m

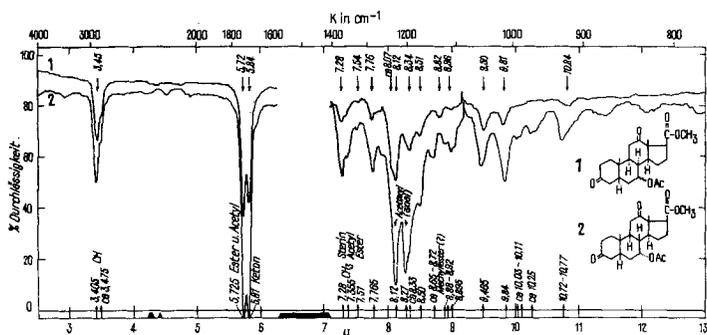


Fig. 4

IR.-Spektren in CS_2 ³¹⁾
 Kurve 1 = 3,12-Diketo-7 α -acetoxy-5 β ,8 α -ätiansäure-methylester (II) (gesättigte Lösung).
 Kurve 2 = 3,12-Diketo-7 α -acetoxy-5 β -ätiansäure-methylester (I) (gesättigte Lösung).

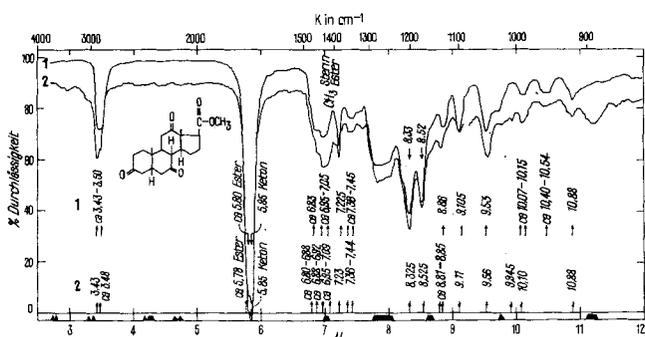


Fig. 5

IR.-Spektren in CH_2Cl_2 ³¹⁾ von 3,7,12-Triketo-5 β ,8 α -ätiansäure-methylester (VII)
 Kurve 1 = aus VI 0,06-m. Kurve 2 = aus V 0,075-m.

³¹⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER in einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma.

Nach der von BOSE gefundenen Regel soll ein Stoff des Typus XXI stärker positiv drehen als das Isomere XXII. Die von uns bisher hergestellten 8α -Derivate der 5β -Reihe entsprechen somit der Regel von BOSE, die oben erwähnten Derivate der 5α -Reihe jedoch nicht.

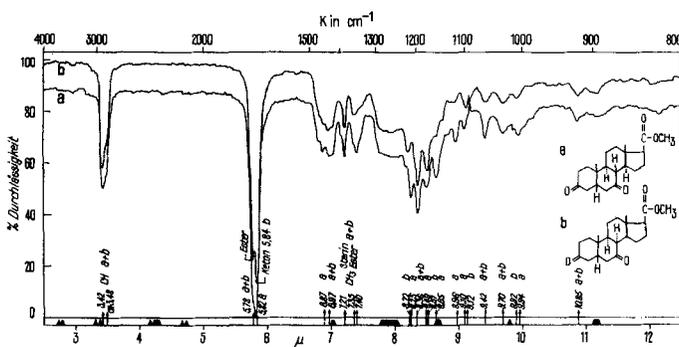


Fig. 6

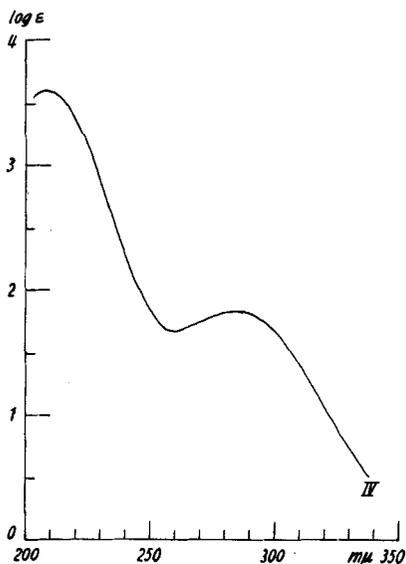
IR.-Spektren in CH_2Cl_2 ³¹⁾Kurve a) = 3,7-Diketo- 5β , 8α -ätiansäure-methylester (XIII) 0,06-m.Kurve b) = 3,7-Diketo- 5β -ätiansäure-methylester (XII) 0,06-m.

Fig. 7

UV.-Spektrum in Alkohol³²⁾ von 3,12-Diketo- 5β -ätien-(8:14?)säure-methylester (IV); Maxima bei 208 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,60$) und 285 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,83$) ber. auf $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (344,43).

Für diese Arbeit stand uns ein Beitrag aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes* zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei. Ferner danken wir den Herren Prof. C. GROB und Dr. A. AEBI für anregende Diskussionen.

³²⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER in einem *Unicam*-Quarz-Spektrophotometer SP 500 mit Sekundärelektronenvervielfacher JP 28 (*Unicam*).

Experimenteller Teil

Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca. $\pm 2^\circ$; darüber ca. $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Bestimmung des optischen Drehungsvermögens sowie zur Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren wurden 45 Min. bei 60° und 0,05 Torr getrocknet. Zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 5 Std. über P₂O₅ bei 100° und 0,01 Torr. Übliche Aufarbeitung bedeutet Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Essigester-Äther-(4:1), Waschen mit 2-n. HCl (bei CrO₃-Oxydation mit 2-n. H₂SO₄), 10-proz. KHCO₃ (im Falle einer präparativen Isolierung einer Säure mit 2-n. Na₂CO₃) und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum. Alle Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode³³⁾ an alkalifreiem Al₂O₃³⁴⁾ durchgeführt. Für Lösungsmittel gelten die folgenden Abkürzungen: Ae = Äther, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Est = Essigester, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser.

Die experimentellen Vorschriften für die Herstellung von I und VIII, von III und V aus I, von VI aus III, von X und XI aus VIII sowie XII aus X sind in der voranstehenden Arbeit gegeben worden.

7ξ-Acetoxy-3,12-diheto-5β,8α-ätiansäure-methylester (II) aus V. 15 mg 3,12-Diketo-7ξ-hydroxy-5β,8α-ätiansäure-methylester (V), Smp. 244–246°, wurden in 1,5 ml abs. Py und 1,5 ml Acetanhydrid unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Std. bei 90° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 16,3 mg neutrales Rohprodukt, das aus An-Ae 12,5 mg Nadeln von II, Smp. 214–216° gab; $[\alpha]_D^{20} = +11,0^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,69 in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 120° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₂₂H₃₂O₆ (404,48) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 67,93 H 8,34%

IR.-Abs.-Spektrum vgl. Fig. 5. Bei der Mischprobe mit I begann das Präparat ab 180° zu schmelzen.

3,7,12-Triketo-5β,8α-ätiansäure-methylester (VII) aus V. 10 mg 3,12-Diketo-7ξ-hydroxy-5β,8α-ätiansäure-methylester (V), Smp. 244–246°, wurden in 1,5 ml gegen CrO₃ beständigem Eisessig gelöst und bei 20° innerhalb 45 Min. mit 0,15 ml einer 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung in kleinen Portionen versetzt. Nach 3 Std. bei 20° wurde mit 0,5 ml Me versetzt und nach weiteren 2 Std. bei 20° wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt (9,6 mg) gab aus An-Ae 6,9 mg Nadeln, Smp. 243–245°, $[\alpha]_D^{24} = +63,9^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,61 in Chf).

C₂₁H₂₈O₅ (360,43) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 70,20 H 7,98%

IR.-Abs.-Spektrum vgl. Fig. 6. Bei der Mischprobe mit VI begann das Präparat ab 190° zu schmelzen. Papierchromatogramm vgl. Fig. 1.

3,12-Diketo-5β-äten-(8:14?)-säure-methylester (IV) aus III. 100 mg 3,12-Diketo-7α-hydroxy-5β-ätiansäure-methylester (III), Smp. 186–188°, wurden in 1 ml abs. Py bei –15° unter Feuchtigkeitsausschluss mit der Mischung von 0,5 ml Methansulfosäurechlorid und 1 ml abs. Py versetzt. Es wurde 2 Std. bei 0° und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 0,5 g Eis versetzt und nochmals 2 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit viel Eiswasser vermischt, mit Est-Ae-(4:1) aufgenommen und bei 0° mit W gewaschen. Das neutrale Rohprodukt, 105 mg, konnte nicht kristallisiert werden.

Die 105 mg rohes, amorphes Mesylat wurden mit 5 ml abs. Toluol und 5 ml abs. 2,4,6-Trimethyl-pyridin (Collidin) 10 Std. unter Rückfluss gekocht (Badtemp. 140°). Nach dem Abkühlen wurde mit Ae verdünnt, mit 2-n. H₂SO₄, KHCO₃-Lösung und W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (95 mg) wurde an 2,8 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Pe-Be-(1:4) wurden 45 mg Substanz eluiert, die aus Ae 23 mg IV in Nadeln, Smp. 189–192° gaben, $[\alpha]_D^{20} = +117,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,98 in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 130° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₂₁H₂₈O₄ (344,43) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,42 H 8,41%

IR.-Abs.-Spektrum vgl. Fig. 3; UV.-Spektrum vgl. Fig. 8.

³³⁾ T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Disc. Transact. Faraday Soc. **7**, 305 (1949).

³⁴⁾ J. v. EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **27**, 1292 (Fussnote 2) (1944), aber bei 185° reaktiviert.

3,12-Diketo-5 β -ätien-(8:14[?])-säure-methylester (IV) aus V. 60 mg 3,12-Diketo-7 ξ -hydroxy-5 β ,8 α -ätiansäure-methylester (V), Smp. 244–246°, wurden in 0,6 ml abs. Py bei –15° unter Feuchtigkeitsausschluss mit der Mischung von 0,4 ml Methansulfosäurechlorid und 0,8 ml abs. Py versetzt. Die gleiche wie oben beschriebene Aufarbeitung gab 64 mg neutrales amorphes Mesylat. Dieses wurde mit 4 ml abs. Toluol und 4 ml abs. 2,4,6-Trimethyl-pyridin (Collidin) 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 56 mg neutrales Rohprodukt erhalten, das an 1,6 g Al₂O₃ zur Reinigung chromatographiert wurde. Mit Pe-Be-(1:4) wurden 31 mg Substanz eluiert, die aus Ae 12 mg IV in Nadeln, Smp. 189–192°, $[\alpha]_D^{20} = +113,4^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,52 in Chf) gaben. Der Misch-Smp. mit dem aus III bereiteten Material war ohne Depression. Ebenso war das IR.-Spektrum mit dem aus III bereiteten Material identisch (vgl. Fig. 3).

3,7,12-Triketo-5 β ,8 α -ätiansäure-methylester (VII) aus VI. 100 mg 3,7,12-Triketo-5 β -ätiansäure-methylester (VI), Smp. 252–253°, wurden in 15 ml Me gelöst und mit 0,7 g KOH in 1 ml W kurz aufgeköcht. Danach liess man 12 Std. bei 20° stehen. Die übliche Aufarbeitung gab 105 mg rohe Säure, die in Me gelöst bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert wurde. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 97 mg neutrales Rohprodukt erhalten, das aus An-Ae Kristalle mit einem unscharfen Smp. ab 210° gab. Das Material zeigte im Papierchromatogramm (vgl. Fig. 1) 2 Flecke, die sich deutlich in ihrem Rf-Wert unterschieden. Darauf wurde die gesamte Substanz durch präparative Papierchromatographie⁹⁾ getrennt. Die Papierbogen (WHATMAN Nr. I, Breite 20 cm) wurden durch eine An-Formamid-(4:1)-Mischung gezogen und 1 Min. an der Luft hängen gelassen. Darauf wurde die Substanz (8 mg pro Blatt) auf der Startlinie gleichmässig aufgetragen und das Papier in den Trog gehängt. Nach 12stündiger Laufzeit wurde im Luftstrom bei ca. 20° getrocknet, zwei Randstreifen und ein schmaler Mittelstreifen ausgeschnitten, mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin³⁵⁾ entwickelt und die Zonen markiert. Extraktion mit An gab 41,2 mg Eluat aus der VI entsprechenden Zone und 15,3 mg Eluat aus der VII entsprechenden Zone. 41,2 mg rohes VI gaben aus An-Ae 33 mg Nadeln, Smp. 252–253°, $[\alpha]_D^{20} = +51,9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,95 in Chf). Misch-Smp. mit authentischem VI³⁾ ohne Depression. Papierchromatographischer Vergleich siehe Fig. 1.

15,3 mg rohes VII gaben aus An-Ae 11 mg Nadeln, Smp. 240–242°, $[\alpha]_D^{25} = +63,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,98 in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 110° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₂₁H₂₈O₈ (360,43) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 70,13 H 7,94%

Misch-Smp. mit dem durch Oxydation aus V hergestellten Material ohne Depression. Identifizierung im IR.-Spektrum vgl. Fig. 6, im Papierchromatogramm vgl. Fig. 1.

7 ξ -Acetoxy-3-keto-5 β ,8 α -ätiansäure-methylester (IX) aus XI. 10 mg 7 ξ -Hydroxy-3-keto-5 β ,8 α -ätiansäure-methylester (XI), Smp. 149–152°, wurden in 0,3 ml abs. Py und 0,3 ml Acetanhydrid während 2 Std. bei 90° unter Feuchtigkeitsausschluss acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 12 mg amorphes neutrales Produkt, das beim Animpfen mit VIII nicht kristallisierte.

3,7-Diketo-5 β ,8 α -ätiansäure-methylester (XIII) aus XI. 10 mg 7 ξ -Hydroxy-3-keto-5 β ,8 α -ätiansäure-methylester (XI), Smp. 149–152°, wurden in 1,5 ml gegen CrO₃ beständigem Eisessig gelöst und bei 20° innerhalb 45 Min. mit 0,15 ml einer 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt. Nach 3 Std. bei 20° wurde mit 0,5 ml Me versetzt und nach weiteren 2 Std. bei 20° wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukte (9,6 mg) gab aus An-Ae 7,1 mg XIII in Prismen, Smp. 131–135°, $[\alpha]_D^{23} = -9,8^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,65 in Chf). Misch-Smp. mit dem aus XII bereiteten XIII ohne Depression; Papierchromatogramm vgl. Fig. 2.

3,7-Diketo-5 β ,8 α -ätiansäure-methylester (XIII) aus XII. 130 mg 3,7-Diketo-5 β -ätiansäure-methylester (XII), Smp. 176–178°, wurden in 20 ml Me gelöst und mit 1 g KOH in 2 ml W 2 Std. in N₂-Atmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung gab 132 mg rohe Säure, die in Me gelöst bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung

³⁵⁾ L. R. AXELROD, J. biol. Chemistry **205**, 173 (1953).

methyliert wurde. Die übliche Aufarbeitung gab 126 mg neutrales Rohprodukt, das aus An-Ae Kristalle mit einem unscharfen Smp. ab 120° gab. Das Material zeigte im Papierchromatogramm (vgl. Fig. 2, Nr. 10) 2 Flecke, die sich deutlich in ihrem Rf-Wert unterschieden. Die gesamte Substanz wurde durch präparative Papierchromatographie getrennt. Die Papierbogen (WHATMAN Nr. 1, Breite 20 cm) wurden durch eine An-Di-(β -hydroxyäthyl)-sulfid³⁶-(4:1)-Mischung gezogen und 1 Min. an der Luft hängen gelassen. Darauf wurde die Substanz (8 mg pro Blatt) auf der Startlinie gleichmässig aufgetragen und das Papier in den Trog gehängt (System Heptan-Be-(9:1)). Nach 19stündiger Laufzeit wurde im Luftstrom getrocknet, zwei Randstreifen und ein schmaler Mittelstreifen wurden ausgeschnitten, mit 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazin entwickelt und die Zonen markiert. Extraktion mit An gab 52 mg rohes XII und 18 mg rohes XIII.

52 mg rohes XII gaben aus An-Ae 39 mg Nadeln, Smp. 177–178°, $[\alpha]_D^{22} = -14,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,10$ in Chf). Misch-Smp. mit authentischem XII ohne Depression. Auch die IR.-Spektren (vgl. Fig. 7) waren identisch; Papierchromatogramm vgl. Fig. 2.

18 mg rohes XIII gaben aus An-Ae 11 mg Prismen, Smp. 134–136°, $[\alpha]_D^{22} = -9,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,85$ in Chf). Zur Analyse wurde bei 0,01 Torr und 120° (Blocktemperatur) sublimiert.

$C_{21}H_{30}O_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,64 H 8,67%

Der Misch-Smp. mit dem durch Oxydation aus XI bereiteten Material war ohne Depression. Ebenso waren die beiden Substanzen im Papierchromatogramm identisch, vgl. Fig. 2.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Labor des Institutes (Leitung: E. THOMMEN) ausgeführt.

Zusammenfassung

Bei der Verseifung der 7 α -Acetoxy-Gruppe in I und VIII wurden zwei isomere Hydroxy-ketoester III und V bzw. X und XI erhalten. Von diesen stellt das eine Isomere das normale Verseifungsprodukt mit 8 β ,9 α -Konfiguration dar, indem es durch Acetylierung das Ausgangsmaterial und durch Dehydrierung VI bzw. XII gab. Die isomeren Verseifungsprodukte V und XI gaben durch Dehydrierung Ketone VII und XIII, die sich von VI und XII durch Isomerie an C-8 unterscheiden. Das Letztere konnte dadurch bewiesen werden, dass die normalen Ketone (mit 8 β -Konfiguration) durch Behandlung mit Lauge teilweise in die isomerisierten Ketone übergingen. Der Mechanismus der Umlagerungen und die dadurch bedingten stereochemischen Veränderungen werden diskutiert.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

³⁶) Wir danken Herrn Dr. M. MATTER, *Haco AG.*, Gümligen, dass er uns auf die Möglichkeit der Verwendung von Di-(β -hydroxyäthyl)-sulfid als stationäre Phase aufmerksam gemacht hat.