

136. Reduktion von Ätiadien-(7,9)-on-(12)-säure-estern¹⁾Gallensäuren und verwandte Stoffe, 53. Mitteilung²⁾von **R. Jungmann, O. Schindler** und **T. Reichstein**

(23. V. 58)

Im Zusammenhang mit vorstehender Arbeit³⁾ sollte versucht werden, den Ester X zu bereiten. Wir gingen aus vom Keto-ester I⁴⁾³⁾. Kochen mit SeO₂ in Eisessig⁵⁾⁶⁾⁷⁾ gab den noch unbekanntem ungesättigten Ester II (UV.-Absorptions-Spektrum siehe Fig. 1). Zweistündiges Kochen von II mit KOH in Methanol und anschliessende Remethylierung lieferte ausschliesslich den erwarteten⁶⁾⁸⁾ doppelt ungesättigten Ester VI (UV.-Spektrum vgl. Fig. 1). Bei Einwirkung von 3-proz. KOH in Methanol bei 20° (35 Std.) wurde jedoch ein Gemisch von III und VI erhalten, das sich durch Chromatographie an SiO₂ trennen liess. Der reine Ester III zeigte das erwartete UV.-Spektrum (vgl. Fig. 1). An Al₂O₃ liess sich III nicht reinigen, da er dabei weitgehend in VI überging. Auffallenderweise erwies sich II gegenüber Al₂O₃ als relativ stabil. Beim Versuch zur partiellen Verseifung von II durch 2stündiges Kochen mit K₂CO₃ in Methanol wurde ein Gemisch von IV und VI erhalten. In sehr guter Ausbeute liess sich dagegen IV durch Behandlung von II mit 3-proz. HCl in Methanol⁶⁾⁹⁾ bei 20° erhalten. Das so erhaltene Präparat IV zeigte im UV. das erwartete Spektrum (vgl. Fig. 1).

Dehydrierung von IV mit CrO₃ in Aceton und wässriger H₂SO₄¹⁰⁾ gab den krist. Ester V (UV.-Spektrum siehe Fig. 1). Kochen von V mit Alkali lieferte den doppelt ungesättigten Diketo-ester VII. Derselbe Stoff konnte auch aus VI durch Dehydrierung mit CrO₃ in Aceton und H₂SO₄¹⁰⁾ erhalten werden. UV.- und IR.-Absorptionsspektren vgl. Fig. 1 und 2.

FIESER und Mitarbeiter⁶⁾ haben bei der Reduktion der 3 α -Hydroxy-12-keto-choladien-(7,9)-säure mit Zn in Eisessig (wobei gleichzeitig Acetylierung erfolgte) einen einfach ungesättigten 3 α -Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester mit isolierter Doppelbindung (vermutlich in 8:9-Stellung) erhalten. Wir haben den Hydroxy-ester VI in möglichst gleicher Weise behandelt, erhielten

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

²⁾ 52. Mitteilung: R. JUNGSMANN, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **41**, 1234 (1958).

³⁾ R. JUNGSMANN, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **41**, 1234 (1958).

⁴⁾ A. LARDON, Helv. **30**, 597 (1947).

⁵⁾ E. SCHWENK & A. STAHL, Arch. Biochemistry **14**, 125 (1947); B. F. MCKENZIE, V. R. MATTOX, L. L. ENGEL & E. C. KENDALL, J. biol. Chemistry **173**, 271 (1948).

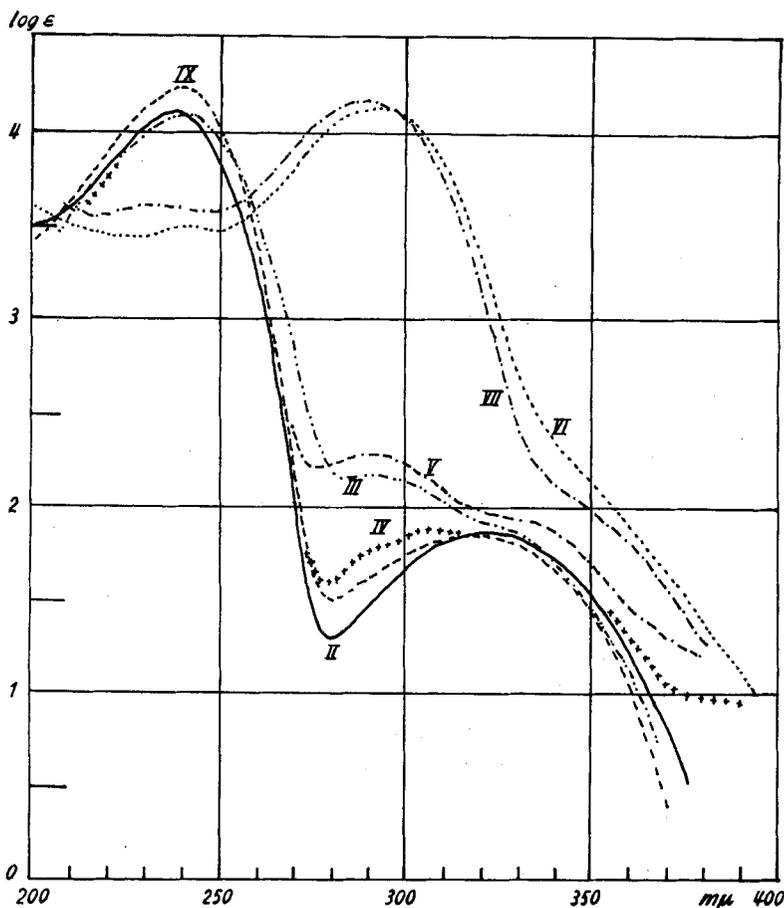
⁶⁾ L. F. FIESER, S. RAJAGOPALAN, E. WILSON & M. TISHLER, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4133 (1951).

⁷⁾ R. CASANOVA, C. W. SHOPPEE & G. H. R. SUMMERS, J. chem. Soc. **1953**, 2983.

⁸⁾ H. HEUSSER, K. EICHENBERGER, P. KURATH, H. R. DÄLLENBACH & O. JEGGER, Helv. **34**, 2106 (1951).

⁹⁾ T. REICHSTEIN & M. SORKIN, Helv. **25**, 797 (1942).

¹⁰⁾ R. G. CURTIS, I. HEILBRON, E. R. H. JONES & G. F. WOODS, J. chem. Soc. **1953**, 457.

Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren in Alkohol¹³⁾

- Kurve II = Ester II Maxima bei 237–238 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,11$) und 322 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,84$), ber. auf $C_{23}H_{34}O_7$ (446,52).
- Kurve III = Ester III Maxima bei 240 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,09$) sowie bei ca. 292,5 $m\mu$ (herrührend von Spuren von VI), ber. auf $C_{21}H_{30}O_5$ (362,45).
- Kurve IV = Ester IV Ausser dem besonders angegebenen Bereich deckt sich die Kurve praktisch mit II. Maxima bei 238 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,07$) und 322 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,87$), ber. auf $C_{23}H_{32}O_6$ (404,48).
- Kurve V = Ester V Ausser dem besonders angegebenen Bereich deckt sich die Kurve praktisch mit II. Maxima bei 237 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,10$) und 290 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,29$), letzteres vorwiegend von Spuren (ca. 1%) VII herrührend.
- Kurve VI = Ester VI Maxima bei 240 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,48$) vermutlich Spur einfach ungesättigtes Keton, 292,5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,12$), ber. auf $C_{21}H_{28}O_4$ (344,43).
- Kurve VII = Ester VII Ausser dem angegebenen Bereich deckt sich die Kurve praktisch mit Kurve VI. Maxima bei 289 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,16$), ber. auf $C_{21}H_{26}O_4$ (342,42).
- Kurve IX = Ester IX Maxima bei 240 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,22$) und ca. 321 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,83$), ber. auf $C_{23}H_{32}O_5$ (388,49).

¹³⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER in einem Unicam-Quarz-Spektrophotometer, Modell SP 500, mit zusätzlichem Sekundär-Elektronenvervielfacher, Modell IP 28 (Unicam).

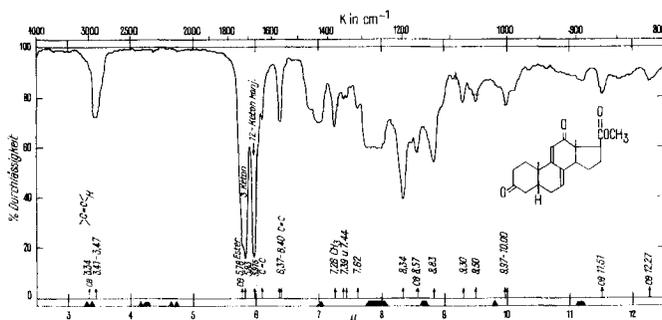


Fig. 2

IR.-Spektrum von 3,12-Diketo-5 β -ätiadien-(7,9:11)-säure-methylester (VII) in CH_2Cl_2 , 0,2 mm Schichtdicke, $c = 0,066$ molar¹⁴⁾.

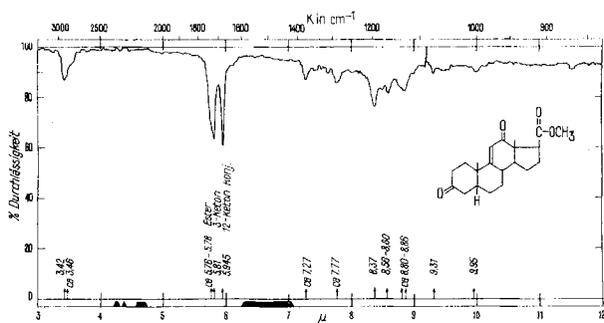


Fig. 3

IR.-Spektrum von 3,12-Diketo-5 β -ätiadien-(9:11)-säure-methylester (VIII) in CS_2 , 0,2 mm Schichtdicke, gesättigte Lösung¹⁴⁾.

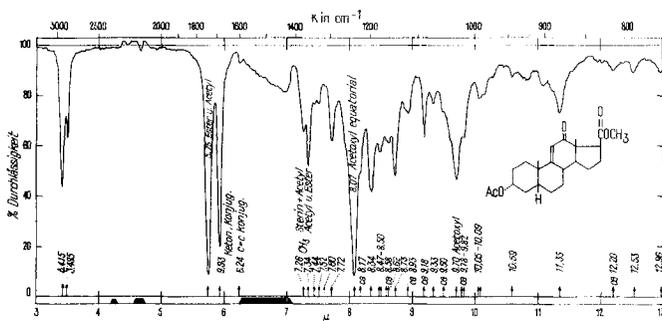


Fig. 4

IR.-Spektrum von 3 α -Acetoxy-12-keto-5 β -ätiadien-(9:11)-säure-methylester (IX) in CS_2 , 0,2 mm Schichtdicke, 0,063 molar¹⁴⁾.

Ob tatsächlich nur die Länge der Seitenkette auf den Verlauf der Reduktion von Einfluss ist oder ob wir unbeabsichtigterweise doch etwas andere Be-

¹⁴⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER in einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma.

dingungen angewendet haben als FIESER und Mitarbeiter, liesse sich wohl nur durch Parallelversuche entscheiden. Wegen Zeit- und Materialmangel mussten solche vorläufig unterbleiben.

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

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° ca. $\pm 2^{\circ}$; darüber ca. $\pm 3^{\circ}$. Die Substanzproben zur Bestimmung der optischen Drehung und zur Aufnahme der UV- und IR.-Absorptionsspektren wurden 45 Min. bei 60° und 0,05 Torr getrocknet. Zur Analyse wurden die Substanzen immer bei 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 Std. bei 100° . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Est-Ae-(4:1); Waschen mit 2-n. HCl (bei CrO_3 -Oxydationen mit 2-n. H_2SO_4), 10-proz. $KHCO_3$ (bei präparativen Isolierungen von Säuren mit 2-n. Na_2CO_3) und W, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum. Die Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode¹⁵⁾ an Al_2O_3 ¹⁶⁾ oder Silicagel (für Chromatographie, Korngrösse 0,15 – 0,30 mm) durchgeführt. Verhältniszahlen bei Lösungsmitteln, z. B. – (1:3), bedeuten das Verhältnis der Volum-Teile. Es gelten die folgenden Abkürzungen: AcOH = Eisessig; Ac_2O = Acetanhydrid; Ae = Äther; An = Aceton; Be = Benzol; Chf = Chloroform; Est = Essigester; Me = Methanol; Pe = Petroläther (Sdp. $56-65^{\circ}$); Pn = Pentan; Py = Pyridin; W = Wasser.

3 α ,7 α -Diacetoxy-12-keto-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester II aus I. 702 mg *3 α ,7 α -Diacetoxy-12-keto-5 β -ätiansäure-methylester (I)* vom Smp. $223-225^{\circ}$ wurden in 11 ml gegen CrO_3 beständigem AcOH gelöst und mit 0,7 g SeO_2 18 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss gekocht (Badtemp. 125°). Die noch warme Lösung wurde filtriert und das Filter mit Chf nachgewaschen. Die übliche Aufarbeitung gab 735 mg neutrales Rohprodukt, das zur Reinigung an 20 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Be eluierten Anteile (610 mg Substanz) gaben aus An-Ae 380 mg farblose Nadeln, Smp. $233-236^{\circ}$, die noch durch wenig rotes Se verunreinigt waren. Zur Reinigung wurde bei 0,01 Torr und 210° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat gab aus An-Ae 335 mg farblose Nadeln, Smp. $235-236^{\circ}$, $[\alpha]_D^{24} = +103,0^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 2,00 in Chf). Zur Analyse wurde bei 0,01 Torr und 210° Badtemperatur sublimiert.

$C_{25}H_{34}O_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,15 H 7,86%

Die Mischprobe mit Ausgangsmaterial I gab keine Depression(!). UV-Spektrum vgl. Fig. 1.

3 α ,7 α -Dihydroxy-12-keto-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (III) und 3 α -Hydroxy-12-keto-5 β -ätiadien-(7,9:11)-säure-methylester (VI) aus II. 650 mg *3 α ,7 α -Diacetoxy-12-keto-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (II)* vom Smp. $234-236^{\circ}$ wurden in 60 ml Me gelöst und mit der Lösung von 1,5 g KOH in 3 ml W 35 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit W versetzt, das Me im Vakuum entfernt, bei 0° mit HCl bis zur kongosäuren Reaktion versetzt und mit Est ausgeschüttelt. Waschen mit W, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum gab 610 mg rohe Säure, die in Me gelöst und bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert wurde. Das erhaltene neutrale Rohprodukt (580 mg) wurde an 17 g Silicagel chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 58 ml der in Tab. 1 aufgeführten Lösungsmittel.

Die Fr. 11–14 gaben aus An-Ae 7 mg *7 α -Acetoxy-ester IV* in farblosen Nadeln, Smp. $241-243^{\circ}$. Misch-Smp. mit dem aus II durch partielle Verseifung in methanolischer HCl bereiteten Material ohne Depression.

Die Fr. 15–23 gaben aus Ae 186 mg doppelt ungesättigten Ester VI in farblosen Prismen, Smp. $162-164^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +290,9^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,44 in Chf). UV-Spektrum vgl. Fig. 1.

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,43) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,18 H 8,41%

¹⁵⁾ T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Disc. Transact. Faraday Soc. 7, 305 (1949).

¹⁶⁾ J. v. EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. 27, 1292 (Fussnote 2) (1944), aber im Unterschied zur dortigen Angabe bei 185° reaktiviert.

Tabelle 1. Chromatographie von 580 mg rohem Gemisch von III und VI an 17 g Silicagel

Fraktion Nr.	Lösungs- mittel	Eindampfrückstand		
		roh Menge in mg	Kristalle Menge in mg	Smp.
1-2	Pe-Be-(1:4)	22	—	amorph
3-4	Pe-Be-(1:9)	18	—	amorph
5-6	Be	5	—	amorph
7-8	Be-Chf-(9:1)	3	—	amorph
9-10	Be-Chf-(4:1)	8	—	amorph
11-14	Be-Chf-(1:1)	18	7	243°
15-20	Be-Chf-(1:4)	197	158	164°
21-23	Be-Chf-(1:9)	34	28	164°
24-28	Chf	109	83	232°
29-33	Chf-Me-(20:1)	166	131	232°

Die Fraktionen 24-33 gaben aus An 214 mg $3\alpha,7\alpha$ -Dihydroxy-12-keto-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (III) in Nadeln, Smp. 230-232°, $[\alpha]_D^{25} = +102,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,03$ in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 135° und 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{30}O_5$ (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,31 H 8,42%

UV.-Spektrum vgl. Fig. 1.

3α -Hydroxy-12-keto-5 β -ätiadien-(7,9:11)-säure-methylester (VI) aus III. 100 mg Dihydroxy-ester III vom Smp. 230-232° wurden in 12 ml Me mit einer Lösung von 0,4 g KOH in 1 ml W 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei III aus II gab 89 mg rohe Säure und daraus 85 mg rohen Methylester. Aus Ae 71 mg farblose Prismen, Smp. 162-164°, $[\alpha]_D^{23} = +291,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,13$ in Chf). Analyse, UV.-Spektrum siehe oben. Misch-Smp. mit dem aus II bereiteten Material (siehe oben) ohne Depression.

3α -Hydroxy-7 α -acetoxy-12-keto-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (IV) aus II mit HCl in Me. 200 mg $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (II) vom Smp. 235-236° wurden in 20 ml Me gelöst und nach Zusatz von 1,0 ml konz. HCl kurz aufgeköcht und anschliessend 14 Std. bei 20° stengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 155 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 138 mg Nadeln, Smp. 241-243°. $[\alpha]_D^{24} = +84,5^\circ \pm 1,3^\circ$ ($c = 1,62$ in Chf). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 120° und 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet. UV.-Spektrum vgl. Fig. 1.

$C_{23}H_{32}O_6$ (404,48) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,24 H 8,21%

7 α -Acetoxy-3,12-diketo-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (V). 200 mg 3α -Hydroxy-7 α -acetoxy-12-keto-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (IV) vom Smp. 241-243° wurden in 30 ml gegen $KMnO_4$ beständigem An gelöst, bei 0° innerhalb 10 Min. mit 0,84 ml einer schwefelsauren Lösung¹⁷⁾ von CrO_3 (entspr. 32 mg CrO_3) versetzt und 10 Min. bei 0° stengelassen. Dann wurde mit 0,1 ml Me versetzt und noch 10 Min. stengelassen. Hierauf wurde mit 50 ml W verdünnt, das An im Vakuum entfernt und die saure wässrige Lösung mit Est-Ae-(4:1) ausgeschüttelt und wie üblich gewaschen, usw. Das neutrale Rohprodukt (199 mg) gab aus An-Ae 179 mg farblose filzige Nadeln, Smp. 232-234°, $[\alpha]_D^{23} = +81,6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,18$ in Chf). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 130° und 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet. UV.-Spektrum vgl. Fig. 1.

$C_{23}H_{30}O_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,33 H 7,81%

3,12-Diketo-5 β -ätiadien-(7,9:11)-säure-methylester (VII). - a) Aus VI. 3α -Hydroxy-12-keto-5 β -ätiadien-(7,9:11)-säure-methylester (VI) vom Smp. 162-164° wurden in 25 ml gegen $KMnO_4$ beständigem An gelöst und bei 0° innerhalb 10 Min. mit 0,92 ml einer schwefelsauren Lösung¹⁷⁾ von CrO_3 (entspr. 35 mg CrO_3) versetzt. Verarbeitung wie oben

¹⁷⁾ Die Lösung wurde wie folgt bereitet: Die Lösung von 7,6 g krist. CrO_3 in 100 ml W wurde mit 10 ml konz. H_2SO_4 versetzt und mit W auf 200 ml aufgefüllt.

bei V beschrieben, gab 176 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 158 mg farblose Prismen, Smp. 195–197°, $[\alpha]_D^{25} = +270,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,18$ in Chf). UV.-Spektrum vgl. Fig. 1; IR.-Spektrum vgl. Fig. 2.

$C_{21}H_{26}O_4$ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,86 H 7,94%

b) *Aus V*. 100 mg 3,12-Diketo-7 α -acetoxy-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (V) vom Smp. 232–234° wurden in 12 ml Me mit einer Lösung von 0,4 g KOH in 1 ml W 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei III gab 85 mg rohe Säure und daraus mit CH_2N_2 bei 0° 84 mg rohen Methylester. Aus An-Ae 62 mg farblose Prismen, Smp. 195–197°, $[\alpha]_D^{25} = +271,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,20$ in Chf). Misch-Smp. mit dem aus VI bereiteten Analysenpräparat ohne Erniedrigung.

3 α -Acetoxy-12-keto-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (IX) *aus VI*. 140 mg 3 α -Hydroxy-12-keto-5 β -ätiadien-(7,9:11)-säure-methylester (VI) vom Smp. 162–164° wurden mit 0,8 g Zn-Staub in 8 ml AcOH 50 Std. unter Rückfluss gekocht. Aus der noch warmen Lösung wurde das Zn abfiltriert und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt (193 mg) wurde an 6 g Silicagel chromatographiert. Die mit Be eluierten Anteile (119 mg) gaben aus Ae 48 mg farblose Nadeln, mit Doppel-Smp. 150°/161–163°, $[\alpha]_D^{25} = +124,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,17$ in Chf).

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,48) Ber. C 71,10 H 8,33% Gef. C 70,88 H 8,31%

Tetranitromethanprobe negativ. Misch-Smp. mit authentischem Material¹⁰⁾ ohne Depression. UV.-Spektrum vgl. Fig. 1; IR.-Spektrum vgl. Fig. 4.

3,12-Diketo-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (VIII) *aus VII*. – a) *Durch Reduktion mit Zn in AcOH*. 50 mg 3,12-Diketo-5 β -ätiadien-(7,9:11)-säure-methylester (VII) vom Smp. 196–197° wurden mit 0,3 g Zn-Staub in 6 ml AcOH 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei IX gab 51 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde an 1,6 g Silicagel chromatographiert. Die mit Pe-Be-(1:4) eluierten Anteile (12 mg) gaben aus Ae 5 mg Nadeln, Smp. 189–191°. IR.-Spektrum vgl. Fig. 3.

b) *Durch Reduktion mit Al-Amalgam in feuchtem Ae*. 50 mg Diketon VII vom Smp. 195–197° wurden in 1 ml Me und 5 ml Ae gelöst und mit Al-Amalgam¹⁸⁾ aus 0,2 g Aluminium-Spänen versetzt. Nach Zusatz von 0,1 ml W liess man 12 Std. bei 0° stehen. Dann wurde filtriert und der Aluminiumhydroxyd-Schlamm fünfmal mit je 15 ml Chf ausgekocht. Die vereinigten Lösungen wurden wie üblich aufgearbeitet und gaben 43 mg neutrales Rohprodukt, das an 1,4 g Silicagel chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be-(1:4) eluierten Anteile (21 mg) gaben aus Ae 6 mg Nadeln, Smp. 189–191°, Misch-Smp. mit dem nach a) erhaltenen Material ohne Depression.

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikroanalytischen Labor des Institutes ausgeführt.

Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit der voranstehenden Arbeit²⁾ wurde die Synthese von 3,12-Diketo-5 β -ätien-(8)-säure-methylester versucht. Die Dehydrierung von 3 α ,7 α -Diacetoxy-12-keto-5 β -ätien-säure-methylester (I) mit SeO_2 gab das α , β -ungesättigte Keton II, das bei der alkalischen Verseifung das konjugierte Dien-on VI lieferte. Dieses ging durch Reduktion mit Zn in Eisessig in das α , β -ungesättigte Keton IX über. Das Produkt der 1,4-Addition konnte nicht erhalten werden. VI liess sich durch Oxydation mit CrO_3 in Aceton in VII überführen, das bei der Reduktion mit Zn in Eisessig oder mit Al-Amalgam in feuchtem Äther das α , β -ungesättigte Keton VIII lieferte. Auch hier konnte das angestrebte Produkt der 1,4-Addition X nicht isoliert werden.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

¹⁸⁾ Herstellung s. C. WEYGAND, Organische Experimentierkunst, Leipzig 1938, p. 147.