

VON HUNGER & REICHSTEIN¹⁷⁾ vom jetzigen Smp. 127–129° (Literaturwerte¹⁷⁾: Smp. 130–132° und $[\alpha]_D^{25} = +28^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform): 127–129°²³⁾. IR.-Spektrum vgl. Fig. 3.

Die Analysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung: E. THOMMEN).

Zusammenfassung

Ouabagenin (I) wurde zu zwei bekannten, nichtaromatischen Steroiden abgebaut, nämlich zum 19-Acetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XXII) und zum 3 β ,19-Diacetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XXIII), die beide erstmals von KOEHLIN & REICHSTEIN⁵⁾ durch Abbau von Strophanthidol erhalten worden waren. Dadurch wird für das Vorliegen des normalen Steringerüsts und für die Sauerstofffunktionen an C-3 und C-19 in Ouabagenin (I) eine weitere experimentelle Stütze geliefert.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

²³⁾ KOEHLIN & REICHSTEIN⁵⁾ fanden den Smp. 128–130° und $[\alpha]_D^{25} = +34^\circ \pm 3^\circ$ (in Chloroform). KATZ (vgl.¹⁸⁾ fand den Smp. 125–127° und $[\alpha]_D^{24} = +27,3^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). HERZIG & EHRENSTEIN²²⁾ fanden den Smp. 121–122° und $[\alpha]_D^{25} = +31^\circ \pm 1^\circ$ (in Chloroform). Die beiden letztgenannten Präparate dürften weniger rein als die ersten sein.

156. Ein weiterer Abbau von Ouabagenin. 2. Teil

Glykoside und Aglykone, 204. Mitteilung¹⁾

von G. Volpp, G. Baumgartner und Ch. Tamm

(I. VI. 59)

In der vorstehenden Mitteilung¹⁾ haben wir über den Abbau des Ouabagenins zu den bekannten 19-Acetoxy-5 α -ätiansäure-methylester und den 3 β ,19-Diacetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XVII) von KOEHLIN & REICHSTEIN²⁾ berichtet. Ein wichtiges Zwischenprodukt war der 3,11-Diketo-5,14-dihydroxy-19-acetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (I), in welchem es noch die drei Sauerstofffunktionen an C-5, C-11 und C-14 durch Wasserstoff zu ersetzen galt. Es wurde so vorgegangen, dass zunächst gleichzeitig die beiden tertiären HO-Gruppen an C-5 und C-14 abgespalten und anschliessend die ungesättigten Ester hydriert wurden. Zuletzt wurde die 11-Keto-Gruppe entfernt. Diese Operationen hatten in die erwünschte 5 α -Ätiansäure-Reihe geführt.

Bei einer zweiten Folge von Abbaureaktionen, die Gegenstand dieser Mitteilung ist, gingen wir ebenfalls vom Ester I aus. Im Unterschied zum ersten Abbau entfernen wir alle drei Sauerstofffunktionen schrittweise, nämlich zuerst die tertiäre 5-Hydroxygruppe, dann erst die HO-Gruppe an C-14 und schliesslich die 11-Ketogruppe. Bei diesem Vorgehen erhielten wir zu unserer Überraschung weder den erwarteten Ester XVII noch den epimeren 3 α ,19-Diacetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XIX), den wir

¹⁾ 203. Mitteilung: G. VOLPP & CH. TAMM, Helv. **42**, 1408 (1959).

²⁾ H. KOEHLIN & T. REICHSTEIN, Helv. **30**, 1673 (1947).

für diesen Zweck speziell hergestellten, sondern einen weiteren isomeren Ester, der unbekannt war, und dem die Konstitution des $3\beta,19$ -Diacetoxy- 5β -ätiansäure-methylesters (XV) zukommt.

Im bereits erwähnten Diketo-dihydroxy-ester I liess sich die tertiäre 5-Hydroxygruppe ohne Schwierigkeiten durch kurzes Erhitzen mit Eisessig³⁾ und nachfolgende Behandlung mit Al_2O_3 selektiv eliminieren. Es entstand der Anhydro-Ester II, dessen UV.-Spektrum (intensives Maximum bei 235–236 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,22$ – $4,23$ in Alkohol; vgl. Tab. 1) mit der erwarteten Δ^4 -3-Ketongruppierung verträglich war. Die geringe hypsochrome Verschiebung der Hauptbande gegenüber derjenigen von andern Δ^4 -3,11-Diketonen ($\lambda_{max} = 238 m\mu$) ist wohl auf den Einfluss der 19-Acetoxygruppe zurückzuführen⁴⁾. Sehr gut stimmte auch das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2) mit der Struktur II überein, das eine Bande bei 2,89 μ , drei C=O-Streckschwingungen bei 5,72–5,74 μ (19-Acetyl), 5,87 μ (11-Keton+17-Carbomethoxy, assoc.) und 6,02 μ (Δ^4 -3-Keton), sowie eine Bande bei 6,20 μ (C=C, Δ^4 -3-Keton) und eine Acetatbande bei 8,10–8,20 μ erkennen liess. Der molekulare Drehungsunterschied zwischen II und I mit einem Wert von $+870^\circ \pm 10^\circ$ ist bemerkenswert hoch⁵⁾.

Die katalytische Hydrierung von II mit Pd-Kohle in Alkohol ergab den gesättigten Ester III als einziges Produkt in sehr guter Ausbeute. Die Reduktion ist stereochemisch einheitlich verlaufen. Das IR.- und besonders das UV.-Spektrum mit einem Maximum bei 290 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,71$) (vgl. Tab.) sind mit einem gesättigten 3,11-Diketon vereinbar, so dass in II nur an die Δ^4 -Doppelbindung Wasserstoff addiert worden ist, wobei sich, wie noch weiter unten dargelegt wird, an C-5 die β -Konfiguration ausgebildet hat. In der Literatur sind bisher keine Hydrierungen von Δ^4 -3-Ketonen beschrieben worden, die gleichzeitig eine 11-Keto- und eine 19-Acetoxy-Gruppe enthalten. Bei der Hydrierung einer Δ^4 - oder Δ^6 -Doppelbindung in Anwesenheit einer 11-Ketogruppe⁶⁾⁷⁾ oder einer 19-Acetoxygruppe⁸⁾ bildet sich in der Regel unter den bei II verwendeten Bedingungen fast ausschliesslich die 5α -Konfiguration aus, während normale Δ^4 -3-Ketone ohne diese zusätzlichen Substituenten vorwiegend 5β -Derivate liefern⁹⁾. Weniger einheitlich scheint die Hydrierung der Δ^4 -Doppelbindung bei Δ^4 -3-Keto-14 β -Steroiden zu verlaufen. Die beiden an C-5 epimeren Hydrierungs-

³⁾ P. SPEISER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **30**, 2143 (1947).

⁴⁾ Der Vergleich der Absorptionsmaxima mit einigen bekannten Δ^4 -3-Ketosteroiden⁶⁾ zeigte, dass eine 19-Hydroxygruppe eine geringe bathochrome Verschiebung von 1–4 $m\mu$ und eine 19-Acetoxygruppe hingegen meist eine etwas grössere hypsochrome Verschiebung von 2–5 $m\mu$ verursachen.

⁵⁾ Für Einzelheiten vgl. die Diss. G. VOLPP, Basel 1958.

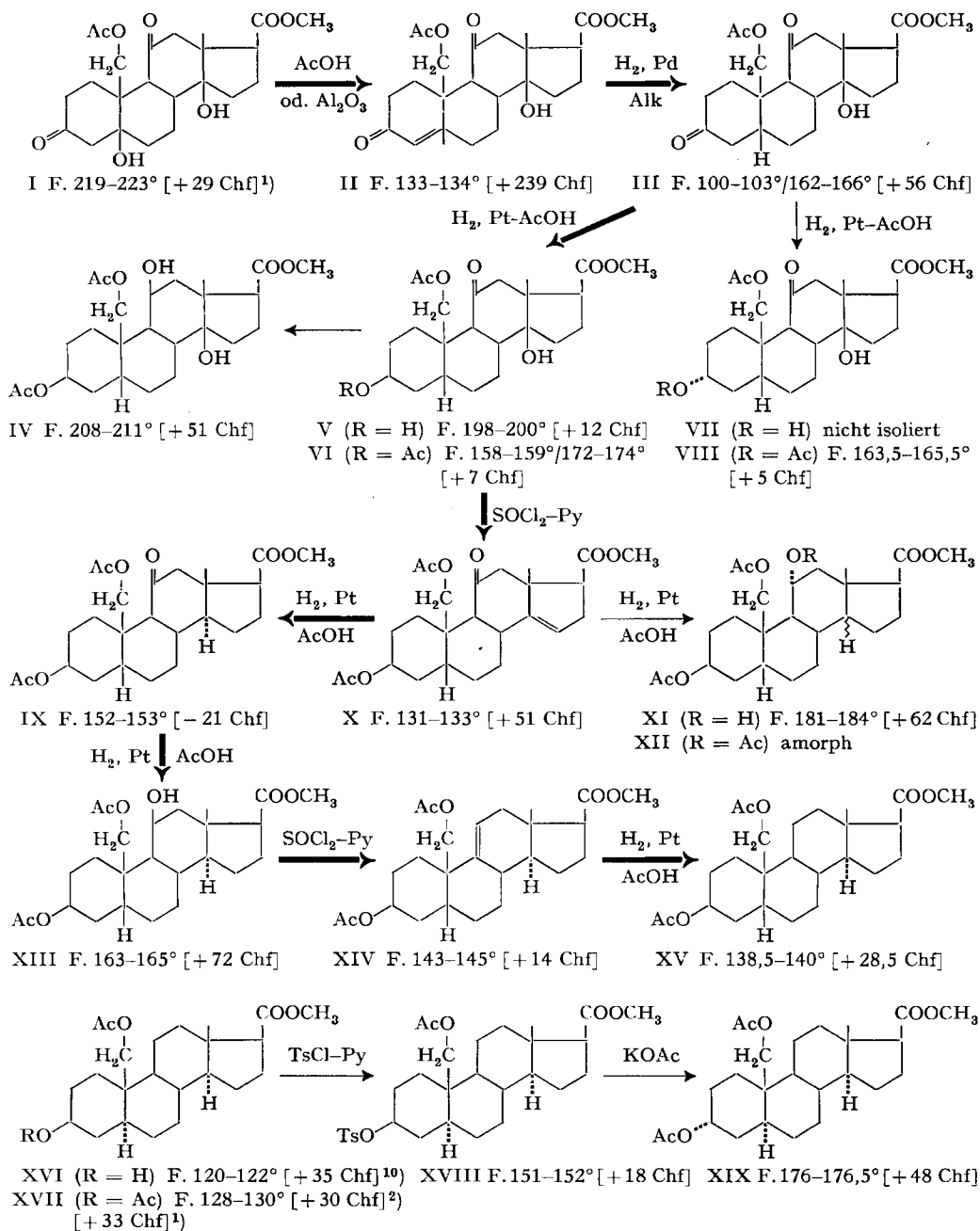
⁶⁾ M. STEIGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **20**, 817 (1937); H. L. MASON, W. M. HOEHN, B. F. MCKENZIE & E. C. KENDALL, *J. biol. Chemistry* **120**, 719 (1937); C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. PATAKI & S. KAUFMANN, *ibid.* **194**, 115 (1952); J. PATAKI, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, *ibid.* **195**, 751 (1952).

⁷⁾ Das gleiche gilt auch für die 11 β -Hydroxygruppe, während die 11 α -Hydroxy- Δ^4 -3-Ketone vor allem 5β -Derivate liefern.

⁸⁾ P. TH. HERZIG & M. EHRENSTEIN, *J. org. Chemistry* **17**, 713 (1952), beschreiben die Hydrierung des $3\beta,19$ -Diacetoxy-ätien-(4)-säure-methylesters mit Pt in Eisessig, ohne die Konfiguration des Hydrierungsproduktes am C-5 anzugeben. Nach brieflicher Mitteilung von Herrn Dr. M. EHRENSTEIN vom 14. 2. 1958 ist der bekannte $3\beta,19$ -Diacetoxy- 5α -ätiansäure-methylester (XVII) entstanden.

⁹⁾ H. GRASSHOF, *Z. physiol. Chem.* **223**, 249; **225**, 197 (1934).

Formelschema 1

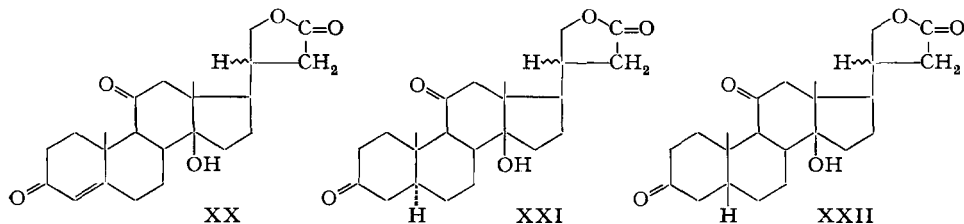


Ac = CH₃CO–; Ts = p. CH₃-C₆H₄-SO₂–; Alk = Äthanol; Chf = Chloroform; Py = Pyridin.

Die Zahlen in eckigen Klammern sind die spez. Drehungen für Na-Licht

¹⁰⁾ A. HUNGER & T. REICHSTEIN, Helv. 35, 1073 (1952).

produkte entstehen hierbei etwa zu gleichen Anteilen ^{10a)}. Bei 11-Keto-14 β -Steroiden bzw. 11-Keto-14 β -hydroxy-Steroiden ist offenbar die Addition des Wasserstoffs an die Δ^4 -Doppelbindung von der β -Seite her bevorzugt. Diese Zuordnung ¹¹⁾ ergab sich zunächst, wie bereits erwähnt, aus der Verschiedenheit des Endproduktes XV dieser Abbaureihe von den 5 α -Isomeren. Sie erfährt eine starke Stütze durch die Beobachtung, dass Δ^4 -Dehydro-20:22-dihydro-sarmentogenon (XX) bei der katalytischen Hydrierung mit Pt in Eisessig wie auch mit Pd-Kohle in Äthylacetat und nach anschliessender Rückoxydation mit CrO₃ nicht nur das erwartete 5 α -Derivat XXI, sondern etwa gleich viel 5 β -Derivat XXII (Dihydro-sarmentogenon) liefert ¹²⁾.



Der gesättigte Diketo-ester III wurde in Eisessig mit Pt als Katalysator weiterhydriert. Nach Aufnahme von ca. 1 Mol. H₂ verlangsamte sich die Reaktion stark und wurde unterbrochen. Dem in guter Ausbeute erhaltenen Hydrierungsprodukt schreiben wir die Konstitution des 3 β -Hydroxy-11-keto-esters V zu, denn es zeigte im UV. noch ein Maximum bei 300 m μ (log ϵ = 1,49; vgl. Tab.). Demnach ist die 3-Ketogruppe selektiv reduziert worden, wie dies schon früher in mehreren Fällen bei 3,11-Diketonen beobachtet worden ist ¹³⁾. Acetylierung von V ergab den Diacetoxy-ester VI. Um einen weiteren Anhaltspunkt über die Verknüpfung der Ringe A und B der vom Ester III abgeleiteten Stoffe zu gewinnen, wurde die Rotationsdispersionskurve von VI aufgenommen ¹⁴⁾ (vgl. Fig. 1). Ihr Verlauf (negativer COTTON-Effekt) entsprach eindeutig dem Typ eines 11-Keto-5 β ,14 β -Steroids ¹⁵⁾. Wir glauben, dass

^{10a)} W. A. JACOBS & R. C. ELDERFIELD, J. biol. Chemistry **92**, 313 (1931), fanden, dass bei der Hydrierung von «Desoxyisoperiplogonic methyl ester» die 5 α - und 5 β -Derivate im Verhältnis von 3:2 entstanden. Vgl. auch W. A. JACOBS & E. L. GUSTUS, J. biol. Chemistry **74**, 805 (1927).

¹¹⁾ Eine Konfigurationsbestimmung von C-5 mit Hilfe der molekularen Drehungsdifferenz, die für den Übergang von II nach III den grossen Wert von $-763^\circ \pm 20^\circ$ aufweist, ist nicht möglich, da bei bekannten 3-Keto- und 3,11-Diketo-Steroiden das Asymmetriezentrum C-5 nur sehr wenig (etwa $+10^\circ$ bei 5 β -H und etwa -10° bei 5 α -H) an die molekulare Drehung beiträgt. Dies gilt für 3-Ketone, 11 α -Acetoxy-3-ketone und für 3,11-Diketone ⁵⁾.

¹²⁾ Vgl. Diss. O. P. MITTAL, Basel 1959, sowie spätere Mitteilung.

¹³⁾ A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **26**, 586, 705 (1943); J. VON EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **27**, 821 (1944); G. VOLPP & Ch. TAMM ¹⁾.

¹⁴⁾ Diese Kurve wurde freundlicherweise von Herrn Prof. C. DJERASSI, Wayne State University, Detroit, Mich., USA, aufgenommen, wofür wir ihm auch hier bestens danken möchten.

¹⁵⁾ Nach C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN, O. SCHINDLER & Ch. TAMM, Helv. **41**, 250 (1958) ist für 11-Keto-5 β ,14 β -Steroide (z. B. 11-Dehydro-sarmentogenin) ein negativer COTTON-Effekt charakteristisch, während 11-Keto-5 α ,14 β -Steroide (z. B. 25a, 5 α ,14 β -Spirostanol-(3 β)-on-(11)) wie auch 11-Keto-14 α -Steroide der 5 α - und 5 β -Reihe einen positiven COTTON-Effekt aufweisen. (Vgl. ferner C. DJERASSI & R. EHRLICH, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 440 (1956), und C. DJERASSI & W. CLOSSON, *ibid.* **78**, 3761 (1956).)

damit die 5β -Konfiguration eindeutig festgelegt ist. In den Estern V und VI ist für die 3-Hydroxygruppe die β -Konfiguration am wahrscheinlichsten, da in der Regel bei der sauren (schnellen) Hydrierung von gesättigten Sechsring-Ketonen vorwiegend axiale Alkohole entstehen¹⁶⁾. Das war auch in der ersten Abbaureihe der Fall¹⁷⁾.

Tabelle: UV.-Absorptionsspektren in Alkohol¹⁸⁾

Substanz	λ_{\max} in m μ	log ϵ
3, 11-Diketo-14-hydroxy-19-acetoxy-14 β -ätien-(4)-säure-methylester (II)	235–236 u. 307–308	4,22–4,23 1,91
3, 11-Diketo-14-hydroxy-19-acetoxy-5 β , 14 β -ätiansäure-methylester (III)	290	1,71
3 β , 14-Dihydroxy-11-keto-19-acetoxy-5 β , 14 β -ätiansäure-methylester (V)	ca. 300	1,49
3 β , 19-Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy-5 β , 14 β -ätiansäure-methylester (VI)	298	1,54
3 α , 19-Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy-5 β , 14 β -ätiansäure-methylester (VIII)	295	1,67
3 β , 19-Diacetoxy-11-keto-5 β -ätiansäure-methylester (IX)	297	1,61
3 β , 19-Diacetoxy-11-keto-5 β -ätien-(14)-säure-methylester (X)	295 u. Endabsorption	1,54
3 β , 19-Diacetoxy-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (XIV)	Endabsorption bei 205	ca. 3,3 ca. 3,5
3-Keto-5, 14, 19-trihydroxy-11 α -acetoxy-5 β , 14 β -ätien-(1)-säuremethylester (XXIII) ¹⁹⁾	233 u. 315 ¹⁹⁾	4,06 1,60 ¹⁹⁾
3-Keto-5, 14-dihydroxy-11 α , 19-diacetoxy-5 β , 14 β -ätiansäuremethylester (XXV)	280	1,30
3-Keto-11 α , 19-diacetoxy-14-hydroxy-14 β -ätien-(4)-säure-methylester (XXVI)	238 u. 315	4,22 1,74
3-Keto-11 α , 19-diacetoxy-14-hydroxy-14 β -ätiansäure-methylester (XXVII)	ca. 230 ²⁰⁾ 283	3,4 ²⁰⁾ 2,19

¹⁶⁾ Vgl. z. B. A. SKITA, Liebigs Ann. Chem. **431**, 1 (1923); A. SKITA & W. FAUST, Ber. deutsch. Chem. Ges. **64**, 2878 (1931); D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. **1953**, 1027, Fussn. 23; J. H. BREWSTER, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6361 (1954).

¹⁷⁾ Der molekulare Drehungsunterschied zwischen V und III ($\Delta[M]_D^{V-III}$) beträgt $-185^\circ \pm 25^\circ$ (Chloroform). Nach D. H. R. BARTON & W. KLYNE, Chemistry & Industry **1948**, 755, werden bei 5β -Steroiden beim Übergang vom 3-Keton zur 3α -Hydroxygruppe durchschnittliche $[M]_D$ -Werte von -7° und zur 3β -Hydroxygruppe solche von -36° gefunden⁵⁾. Ist, wie bei III und V, noch eine 11-Ketogruppe vorhanden, so findet man Werte, die von den Grundwerten stark abweichen. Die Drehungsinkremente sind für diese Konfigurationsbestimmung somit unbrauchbar. Das Acetylierungsinkrement ($\Delta[M]_D^{VI-V}$) bei VI beträgt $-21^\circ \pm 15^\circ$ (Chloroform). Die entsprechenden durchschnittlichen Acetylierungsinkremente werden von BARTON & KLYNE, *loc. cit.*, bei 5β -Steroiden wie folgt angegeben: für die 3α -Hydroxygruppe mit $+82^\circ$ und für die 3β -Hydroxygruppe mit $+17^\circ$. Die Übereinstimmung mit dem gefundenen Wert ist schlecht, stimmt jedoch eher für die 3β -Konfiguration.

¹⁸⁾ Aufgenommen von den Herren Dr. P. ZOLLER und G. ROTZLER mit einem UNICAM Quartz-Spektrophotometer SP 500 mit Sekundär-Elektronenvervielfacher JP 28.

¹⁹⁾ CH. TAMM, G. VOLPP & G. BAUMGARTNER, Helv. **40**, 1469 (1957).

²⁰⁾ Entspricht einer Verunreinigung von ca. 5% Δ^4 -3-Keton.

In einem Versuch wurde bei der Hydrierung des Diketo-esters III nach Acetylierung und Chromatographie an Al_2O_3 neben dem Acetoxyester VI in geringer Menge ein weiterer, isomerer Ester erhalten, der nach dem UV.-Spektrum ($\lambda_{\text{max}} = 298 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,54$; vgl. Tab.) wie VI noch die 11-Ketogruppe enthielt. Es dürfte der an C-3 epimere Acetoxyester VIII vorliegen. Er wurde nicht weiter untersucht.

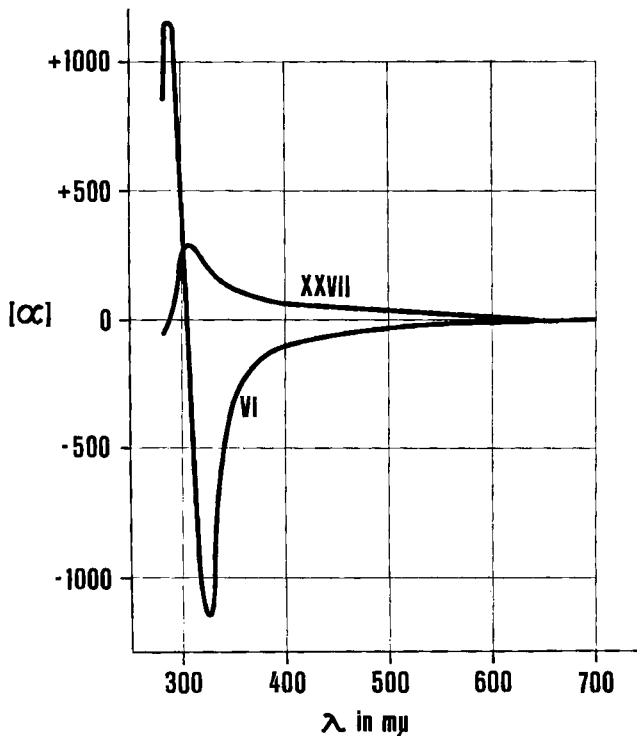


Fig. 1. Rotationsdispersionskurven¹⁴⁾

Kurve VI: $3\beta, 19$ -Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy- $5\beta, 14\beta$ -ätiansäure-methylester (VI);
 $c = 0,117$ in Dioxan.

Kurve XXVII: 3-Keto-11 $\alpha, 19$ -diacetoxy-14-hydroxy- $5\alpha, 14\beta$ -ätiansäure-methylester (XXVII);
 $c = 0,108$ in Dioxan.

Für die Entfernung der 14-Hydroxygruppe wurde der gesättigte Ester VI wie üblich mit SOCl_2 in Pyridin bei -15° behandelt. Es entstand das ungesättigte Derivat X. Es gab mit Tetranitromethan in Chloroform eine Gelbfärbung. Im IR. fehlten die HO-Streckschwingungen. (UV.-Spektrum vgl. Tab.) Die olefinische Doppelbindung befindet sich an C-14, denn sie liess sich in Eisessig in Gegenwart von Pt nach 18 Min. vollständig hydrieren. Die 11-Ketogruppe wurde nicht angegriffen. Es resultierte der $3\beta, 19$ -Diacetoxy- 5β -ätiansäure-methylester (IX) (UV.-Spektrum vgl. Tab.). Wurde die Hydrierungszeit auf 15 Std. ausgedehnt, so entstand bereits etwas 11β -Hydroxyester XIII (siehe unten). Nach einer Hydrierungszeit von 2 Tagen wurde als weiteres Nebenprodukt ein mit XIII isomerer Ester gefasst, dem wir mit Vorbehalt die Konstitution XI erteilen. Im IR.-Spektrum war bei $2,80 \mu$ eine HO-Bande sichtbar. Da XI gegen SOCl_2 in Pyridin beständig war, jedoch bei der Acetylierung ein

Acetylderivat XII lieferte (im IR.-Spektrum war die HO-Bande verschwunden), so muss die 11-Hydroxygruppe α -ständig angeordnet sein. Die Konfiguration an C-14 ist unbestimmt.

Aus einem Ansatz von rohem Ester X ausgehend, der offenbar noch etwas nicht dehydratisiertes VI enthielt, wurde eine geringe Menge des Dihydroxyesters IV isoliert. Im IR. waren dementsprechend zwei HO-Banden ($2,77 \mu$ (11-OH) und $2,92 \mu$ (14-OH)) erkennbar. IV wurde aber nicht weiter untersucht.

Wurde der reine gesättigte 11-Keto-Ester IX mit Pt in Eisessig weiterhydriert, so entstand nicht mehr der 11α -Hydroxy-Ester XI, sondern der isomere Ester XIII mit einer 11β -Hydroxygruppe. Diese HO-Gruppe liess sich im Gegensatz zu jener in XI mit SOCl_2 in Pyridin leicht eliminieren, wodurch der $\Delta^{9,11}$ -ungesättigte Ester XIV entstand. Er gab mit Tetranitromethan in Chloroform eine Gelbfärbung. Im IR.-Spektrum war im Gebiet von $2,5$ – 3μ keine Absorption vorhanden. Die $\Delta^{9,11}$ -Doppelbindung in XIV liess sich mit Pt in Eisessig leicht hydrieren. Es entstand der gesättigte $3\beta, 19$ -Diacetoxy- 5β -ätiansäure-methylester (XV) vom Smp. $138,5^\circ$ – 140° . Seine Konstitution liess sich aus den beschriebenen Abbaureaktionen ableiten. Ferner war der Ester trotz einer ähnlichen Drehung nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum eindeutig verschieden vom bekannten $3\beta, 19$ -Diacetoxy- 5α -ätiansäure-methylester XVII²¹⁾.

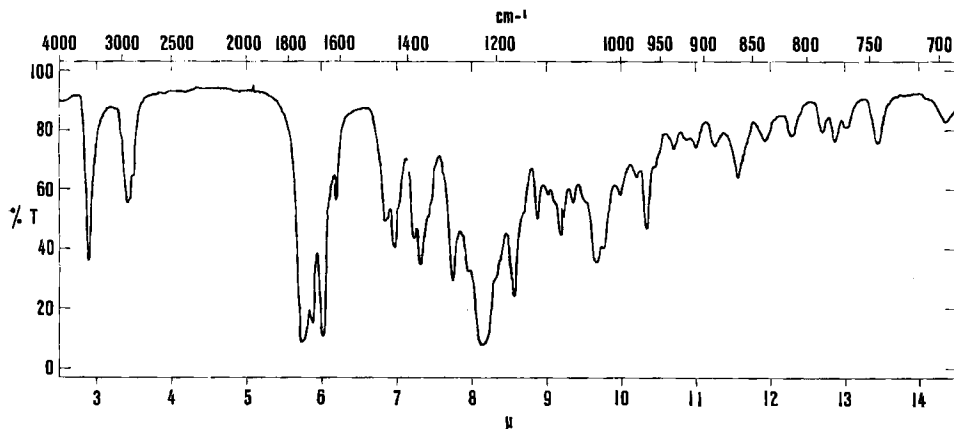


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von 3,11-Diketo-14-hydroxy-19-acetoxy-14 β -ätien-(4)-säure-methylester (II)²²⁾

Fest in KBr, kompensiert mit KBr. Banden bei $2,89 \mu$ (O-H, assoc.); $5,72$ – $5,74 \mu$ (C=O, 19-Acetyl); $5,87 \mu$ (C=O, 11-Keton + 17-Carbomethoxy, assoc.); $6,02 \mu$ (C=O, A^3 -3-Keton); $6,20 \mu$ (C=C, A^4 -3-Keton) und $8,10$ – $8,20 \mu$ (Acetat)

Um zu prüfen, ob der Abbauester sich von XVII nicht nur durch Epimerie an C-3 unterscheidet, bereiteten wir noch den in der Literatur nicht beschriebenen $3\alpha, 19$ -Diacetoxy- 5α -ätiansäure-methylester (XIX). Ausgehend vom 3β -Hydroxy-19-acetoxy- 5α -ätiansäure-methylester (XVI) benützten wir den Weg über das Tosylat XVIII,

²¹⁾ Das IR.-Spektrum von XVII ist in der vorstehenden Mitteilung¹⁾ wiedergegeben.

²²⁾ Aufgenommen von den Herren Dr. P. ZOLLER, G. ROTZLER und K. STICH mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahlen-IR.-Spektrophotometer, Modell 21 und NaCl-Prisma.

das mit Tosylchlorid in Pyridin bei 20° leicht erhältlich war²³). Die Umsetzung von XVIII mit Kaliumacetat in feuchtem Dimethylformamid bei 110° nach ZIEGLER & BHARUCHA²⁴) lieferte den gewünschten epimeren Diacetoxyester XIX mit dem Smp. 176–176,5°. (IR.-Spektrum vgl. Fig. 4.) Er war vom Ester XV in allen seinen Eigenschaften verschieden.

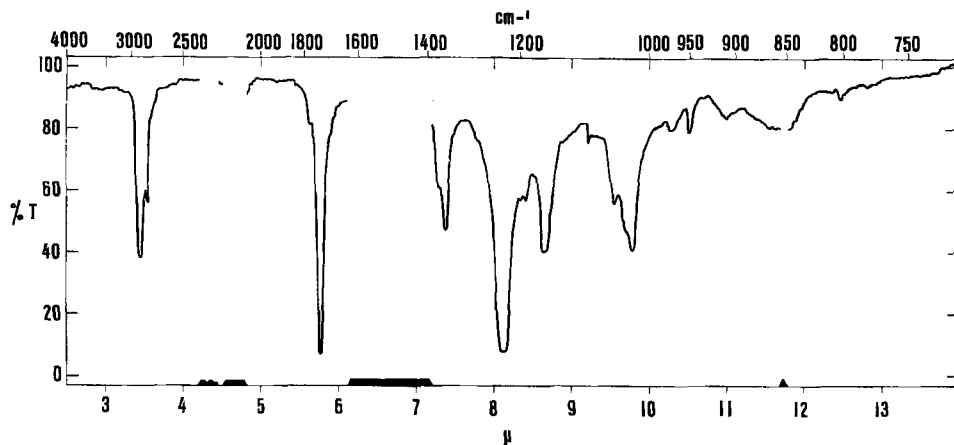


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von 3 β ,19-Diacetoxy-5 β -ätiansäure-methylester (XIV)²²)
Gesättigte Lösung in CS₂, d = 1,0 mm. Banden bei 5,75–5,77 μ (C=O, Acetyl + 17-Carbomethoxy)
und 8,08–8,14 μ (Acetat)

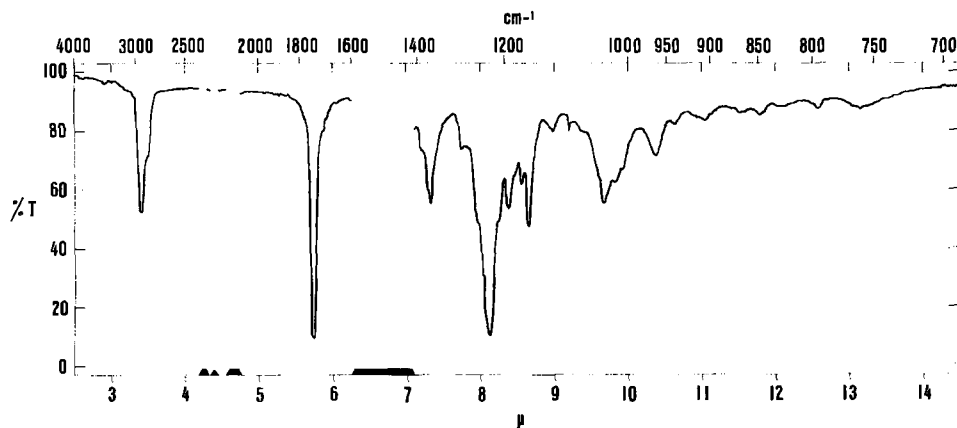


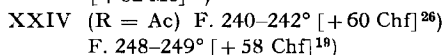
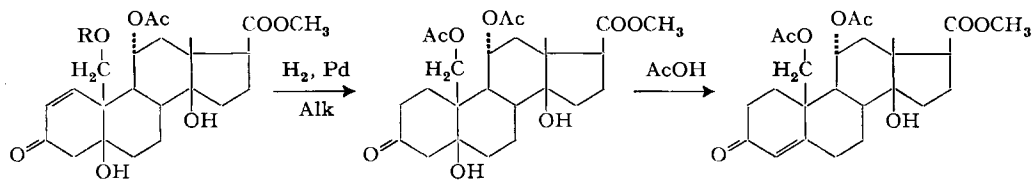
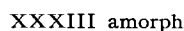
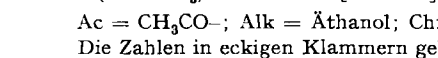
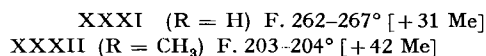
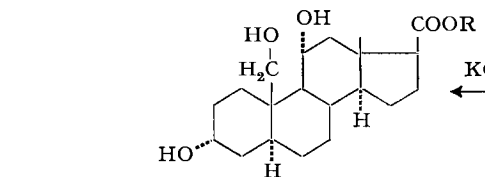
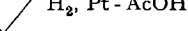
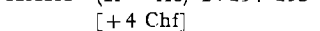
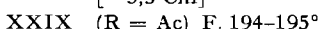
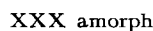
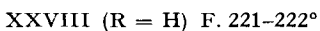
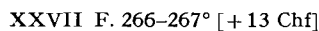
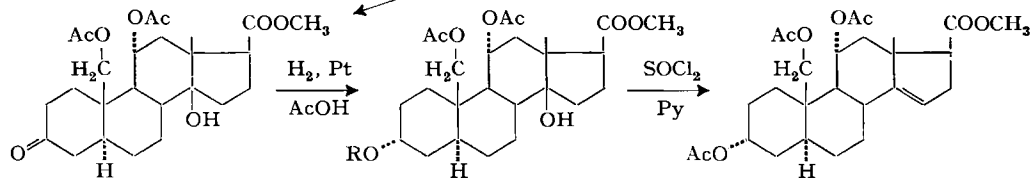
Fig. 4. IR.-Absorptionsspektrum von 3 α ,19-Diacetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XIX)²²)
Lösung in CS₂; c = 0,042-m; d = 0,21 mm. Banden bei 5,73–5,75 μ (C=O, Acetyl + 17-Carbomethoxy)
und 8,12 μ (Acetat)

²³) Zur Methode vgl. z. B. D. K. FUKUSHIMA, A. D. KEMP, R. SCHNEIDER, M. B. STOKEM & T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry **210**, 129 (1954); J. IRIATE, G. ROSENKRANZ & F. SONDEHEIMER, J. org. Chemistry **20**, 542 (1955).

²⁴) P. ZIEGLER & K. R. BHARUCHA, Chemistry & Ind. **1955**, 1351. Vgl. auch J. B. UMLAND & M. I. JEFRAIM, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2788 (1956); W. NAGATA, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **42**, 1399 (1959).

Einer analogen Umformung wurde auch der 3-Keto-5,14-dihydroxy-11 α ,19-diacetoxy-5 β ,14 β -ätiensäure-methylester (XXV) unterzogen. XXV entspricht dem Ester I; er trägt jedoch an C-11 statt der Ketogruppe eine α -Acetoxygruppe. XXV war aus dem Δ^1 -ungesättigten Ketoester leicht erhältlich durch selektive Absättigung der Δ^1 -Doppelbindung mit H₂ in Alkohol und mit Pd-Kohle als Katalysator²⁵). Im UV. zeigte XXV noch ein Maximum bei 280 m μ (log ϵ = 1,30; vgl. Tab. 1). Kurzes Kochen mit Eisessig lieferte den Δ^4 -ungesättigten 3-Ketoester XXVI, dessen UV.-Spektrum ein intensives Maximum bei 238 m μ (log ϵ = 4,22; vgl. Tab. 1) aufwies⁴).

Formelschema 2

H₂, Pd - Alk

Der Wert der molekularen Drehungsdifferenz zwischen XXVI und XXV von +581° \pm 14° ist wie bei der analogen Reihe der 11-Ketone sehr gross⁵). Die Hydrierung des ungesättigten Ketons XXVI mit Pd-Kohle in Alkohol lieferte ein Gemisch, aus dem ein einheitliches gesättigtes Keton vom Smp. 266–267° in 30% Ausbeute isoliert werden

²⁵) Der Ester XXIV wurde durch Acetylieren des Esters XXIII gewonnen, der seinerseits beim ersten Abbau des Ouabagenins als Nebenprodukt entstanden ist. (Vgl. CH. TAMM *et al.*¹⁹.)

²⁶) K. FLOREY & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry **19**, 1174 (1954).

konnte. Aus den Mutterlaugen waren auch nach Chromatographie an Al_2O_3 weder weitere Mengen noch ein isomeres Keton abtrennbar. Daraus kann geschlossen werden, dass in Anwesenheit einer 11α -Acetoxygruppe die Hydrierung der Δ^4 -Doppelbindung in Δ^4 -ungesättigten 3-Keto- 14β -Steroiden weniger einheitlich verläuft als bei den entsprechenden 11-Keto-Verbindungen (z. B. bei II). Um die Konfiguration an C-5 abzuklären, wurde die Rotationsdispersionskurve des Ketons aufgenommen¹⁴⁾ (vgl. Fig. 1). Ihr Verlauf spricht für die 5α - und nicht für die 5β -Konfiguration, obwohl die Amplitude des positiven COTTON-Effekts etwas niedrig ist²⁷⁾. Somit liegt der 3-Keto- 11α , 19 -diacetoxy- 14 -hydroxy- 5α , 14β -ätiansäure-methylester (XXVII) vor. Der isomere 5β -Ester dürfte in den Mutterlaugen des Hydrierungsgemisches verblieben sein. Wurde das Monoketon XXVII in Gegenwart von Pt in Eisessig hydriert, so entstand als einziges Produkt der Hydroxyester XXVIII. Er lieferte das Acetylderivat XXIX. Die axiale α -Konfiguration des 3-Hydroxygruppe ergab sich zunächst aus den Bedingungen der Hydrierung (vgl. ¹⁶⁾) und wird durch die folgenden molekularen Drehungsdifferenzen gestützt: Beim Übergang von XXVII nach XXVIII ist $\Delta[\text{M}]_D^{\text{XXVIII-XXVII}} = -76,5^\circ \pm 14^\circ$ (in Chloroform). Dieser Wert erlaubt noch keine Entscheidung zwischen der 3α - und der 3β -Konfiguration, da diese sich in den Drehungen voneinander kaum unterscheiden. Er lässt sich jedoch für die Konfigurationsbestimmung von C-5 verwenden. Er spricht, wie die Rotationsdispersionskurve von XXVII, eindeutig für die trans-Verknüpfung der Ringe A und B, da die entsprechenden Drehungsunterschiede bei 3-Hydroxy- 5β -Steroiden eindeutig vom gefundenen $\Delta[\text{M}]_D$ -Wert abweichen²⁸⁾. Für eine 3α -Hydroxygruppe spricht aber das positive Acetylierungsinkrement von XXIX, das $+37^\circ \pm 14^\circ$ (in Chloroform) beträgt²⁹⁾. – Der Triacetoxyester XXIX wurde mit SOCl_2 in Pyridin bei -15° behandelt. Der ungesättigte Ester XXX kristallisierte bisher nicht. Nach der katalytischen Hydrierung mit Pt in Eisessig wurde daraus der gesättigte Triacetoxyester XXXIII erhalten, der ebenfalls amorph war. Er liess sich jedoch mit KOH in wässrigem Methanol zur krist. 3α , 11α , 19 -Trihydroxy- 5α -ätiansäure (XXXI) verseifen. Mit Diazomethan lieferte sie den krist. Methylester XXXII. Der daraus bereitete Triacetoxyester XXXIII war nicht in Kristallen erhältlich.

Diese Arbeit wurde durch Mittel aus dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaften unterstützt. Ferner möchte der eine von uns (G.V.) der HERMANN-SCHLOSSER-Stiftung, Frankfurt a.M., für die Gewährung eines Stipendiums bestens danken.

Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung und zur Aufnahme von UV.- und IR.-Spektren wurden 1 Std. bei 100° und 0,05 Torr über P_2O_5 getrocknet. Übliche Auf-

²⁷⁾ C. DJERASSI & W. CLOSSON, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 3761 (1956), fanden für 3-Keto- 5α -Steroide positive und für 3-Keto- 5β -Steroide negative COTTON-Effekte.

²⁸⁾ Nach D. H. R. BARTON & W. KLYNE, Chemistry & Ind. **1948**, 755, werden bei 5α -Steroiden beim Übergang der 3-Ketogruppe in die 3α -Hydroxygruppe durchschnittliche $[\text{M}]_D$ -Werte von -66° und zur 3β -Hydroxygruppe von -73° gefunden. Bei den 5β -Steroiden liegen diese Werte bei -7° beim Übergang der 3-Ketogruppe in die 3α -HO-Gruppe und bei -36° beim Übergang in die 3β -HO-Gruppe.

²⁹⁾ Die Acetylierungsinkremente ($\Delta[\text{M}]_D^{\text{OAc-OH}}$ -Werte) für 3α -Hydroxy- 5α -Steroide betragen nach BARTON & KLYNE, loc. cit. durchschnittlich $+17^\circ$, während sie bei den epimeren 3β -Hydroxy- 5α -Steroiden in der Regel negativ sind und etwa -29° betragen.

arbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform oder Chloroform-Äther (1:3), Waschen mit 2-n. HCl (bei CrO_3 -Oxydationen mit 2-n. H_2SO_4), 2-n. Na_2CO_3 und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum. Die Chromatogramme wurden nach dem Durchlaufverfahren³⁰⁾ mit neutralem Al_2O_3 der Aktivitätsstufe I der Fa. M. WOELM, Eschwege, Deutschland, durchgeführt. Dabei gelten die folgenden Abkürzungen: Ae = Äther, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther (Sdp. 50–70°). Verhältniszahlen bedeuten immer das Verhältnis der Volumina. Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-IR-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma, aufgenommen. Orientierende IR.-Spektren wurden mit dem PERKIN-ELMER-Infracord-Spektrophotometer gemessen.

A. Reaktionen zu Formelschema 1

3,11-Diketo-14-hydroxy-19-acetoxy-14 β -ätien-(4)-säure-methylester (II) aus I. 760 mg 3,11-Diketo-5,14-dihydroxy-19-acetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (I) wurden mit 25 ml Eisessig 20 Min. auf 125° erhitzt. Nach Abkühlen und Eindampfen im Vakuum wurde in üblicher Weise mit Chloroform aufgearbeitet. Es resultierten 637 mg gelbgefärbtes Rohprodukt, das an 19 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Bc-Chf (98:2), -(95:5) und -(90:10) eluierten Fraktionen ergaben aus Aceton-Äther-Petroläther 469 mg Kristalle vom Smp. 131–134°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther und Aceton-Äther-Petroläther, zu Drusen vereinigte Stäbchen vom Smp. 133–134°. $[\alpha]_D^{25} = +239^\circ \pm 1^\circ$ (c = 2,075 in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab. IR.-Spektrum vgl. Fig. 2.
 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (418,47) Ber. C 66,01 H 7,23 O 26,76% Gef. C 66,17 H 7,47 O 26,47%

3,11-Diketo-14-hydroxy-19-acetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (III) aus II. Eine Lösung von 479 mg 3,11-Diketo-14-hydroxy-19-acetoxy-14 β -ätien-(4)-säure-methylester (II) in 80 ml Alkohol wurde mit 420 mg Pd-Kohle als Katalysator bei 20° hydriert. Nach 40 Min. war die H_2 -Aufnahme beendet. Nach Filtrieren und Eindampfen wurden 457 mg Rohprodukt erhalten, das aus Aceton-Äther-Petroläther 320 mg Kristalle vom Smp. 158–164° ergab. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther-Petroläther und Aceton-Äther-Petroläther feine, verfilzte Nadeln vom Doppelsmp. 100–103°/162–166°. $[\alpha]_D^{25} = +56^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,796 in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 2,96 μ (O–H, assoz.); 5,74 μ (C=O, Acetyl); 5,82–5,84 μ (C=O, Sechsringketon plus -COOCH₃, assoz.) und 8,13–8,18 μ (Acetat).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (420,49) Ber. C 65,69 H 7,67 O 26,46% Gef. C 65,75 H 7,84 O 26,41%

3 β ,14-Dihydroxy-11-keto-19-acetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (V) aus III. Eine Lösung von 417 mg rohem 3,11-Diketo-14-hydroxy-19-acetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (III) in 15 ml Eisessig wurde in Gegenwart von Pt (aus 78 mg PtO_2 , H_2O bereitet) bei 19° hydriert. Als die Hydrierung nur noch langsam verlief (nach 50 Min.) wurde unterbrochen. H_2 -Aufnahme 1,2 Mol pro Mol Substanz. Nach üblichem Aufarbeiten resultierten 410 mg Rohprodukt, das aus Aceton-Äther-Petroläther 296 mg Kristalle lieferte. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther-Petroläther zu Drusen vereinigte Nadeln vom Smp. 198–200°. $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,977 in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (422,50) Ber. C 65,46 H 8,08 O 26,45% Gef. C 65,38 H 8,11 O 26,51%

3 β ,19-Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (VI) und 3 α ,19-Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (VIII) aus III bzw. V. Eine Lösung von 310 mg rohem Hydrierungsprodukt V, das wie oben beschrieben aus rohem III erhalten worden war, wurde mit 5 ml Pyridin und 4 ml Acetanhydrid 44 Std. bei 22° stehengelassen. Nach üblichem Aufarbeiten mit Chloroform resultierten 332 mg Rohprodukt, das in 7 ml Eisessig gelöst und mit 1,18 ml 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (entspr. 0,5 O-Äquiv.) versetzt wurde. Es war kein merklicher CrO_3 -Verbrauch festzustellen. Nach 4 Std. wurde nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol zur Zerstörung des freien CrO_3 in üblicher Weise mit Chloroform aufgearbeitet. Es resultierten 320 mg Rohprodukt, das an 9 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Die mit Petroläther-Benzol (1:2) und Benzol eluierten Fraktionen (42 mg) gaben aus Äther-Petroläther 30 mg Kristallgemisch vom Smp. 90–140°. Zusammen mit analogen Fraktionen anderer Ansätze durch erneute Chromatographie an Al_2O_3 gereinigt, lieferte dieses reinen 3 α ,19-Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (VIII) vom Smp. 163,5–165,5°. $[\alpha]_D^{25} = +5^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,568 in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab.

³⁰⁾ T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Disc. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).

Die folgenden, mit Be-Chf-Gemischen eluierten Fraktionen (271 mg) lieferten aus Äther-Petroläther 192 mg Kristalle vom Smp. 160–171°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther *3β,19-Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy-5β,14β-ätiansäure-methylester (VI)* in kleinen derben Drusen vom Smp. 172–174°. $[\alpha]_D^{25} = +7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,187$ in Chloroform). Aus Aceton-Äther-Petroläther kristallisierte VI in zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Smp. 158–159°. $[\alpha]_D^{25} = +7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,938$ in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 2,93 μ (O–H, assoz.); 5,75–5,81 μ (C=O, Acetyl plus 11-Keton plus $-\text{COOCH}_3$, assoz.) und 8,10–8,16 μ (Acetat).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_8$ (464,54) Ber. C 64,63 H 7,81 O 27,55% Gef. C 65,08 H 7,95 O 27,81%

3β,19-Diacetoxy-11-keto-5β-ätien-(14)-säure-methylester (XI) aus VI. Eine Lösung von 42,3 mg *3β,19-Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy-5β,14β-ätiansäure-methylester (VI)* in 0,5 ml Pyridin wurde bei -15° mit 0,05 ml SOCl_2 versetzt und 30 Min. bei dieser Temp. stehengelassen. Nach Zerlegen mit Eis und üblichem Aufarbeiten mit Äther-Chloroform-(3:1) resultierten 40 mg Rohprodukt, das an 1,2 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be-(1:1) und -(1:2) und mit Be und Be-Chf-(99:1) und -(98:2) eluierten Fraktionen (31 mg) gaben aus Äther-Petroläther 24 mg Kristalle vom Smp. 129–131°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther grobe Drusen vom Smp. 131–133°. $[\alpha]_D^{24} = +51^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,065$ in Chloroform). Eine Lösung in Chloroform gab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. UV.-Spektrum vgl. Tab. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 5,74–5,81 μ (C=O, Acetyl plus 11-Keton plus $-\text{COOCH}_3$) und 8,14 μ (Acetat).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68 O 25,08% Gef. C 67,17 H 7,96 O 25,06%

3β,19-Diacetoxy-11-keto-5β-ätiansäure-methylester (IX) aus X. Eine Lösung von 101 mg *3β,19-Diacetoxy-11-keto-5β-ätien-(14)-säure-methylester (X)* vom Smp. 129–131° in 2 ml Eisessig wurde in Gegenwart von Pt (bereitet aus 20,5 mg $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$) bei 19° hydriert. Nach 18 Min. war die Hydrierung sehr langsam geworden und wurde abgebrochen (H_2 -Aufnahme 11,40 ml; ber. für 1 H_2 : 9,60 ml). Nach Filtrieren wurde im Vakuum etwas eingengt und die Lösung mit 0,4 ml 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (entspr. 0,5 O-Äquiv.) versetzt. Nach 4 Std. war noch freies CrO_3 nachweisbar. Nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol und Stehen während 18 Std. wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Es resultierten 104 mg Rohprodukt, das an 3 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen, Benzol und Benzol-Chloroform-Gemischen eluierten Fraktionen (89 mg) gaben 61 mg Kristalle. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan 32 mg IX in Prismen vom Smp. 152–153°. $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,864$ in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 5,73–5,81 μ (C=O, Acetyl plus 11-Keton plus $-\text{COOCH}_3$) und 8,20 μ (Acetat).

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 67,02 H 8,19%

Wurde die Hydrierung von X auf 15 Std. ausgedehnt, so resultierten nach Chromatographie des Rohprodukts an Al_2O_3 ca. 20% reines krist. IX sowie ca. 50% Kristallgemisch, bestehend aus XI und XIII (siehe unten).

3β,19-Diacetoxy-11α-hydroxy-5β,14ξ-ätiansäure-methylester (XI) aus X. Eine Lösung von 84 mg *3β,19-Diacetoxy-11-keto-5β-ätien-(14)-säure-methylester (X)* vom Smp. 129–131° in 3 ml Eisessig wurde mit 87 mg $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$ 2 Tage unter H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Übliches Aufarbeiten ergab 77 mg Rohprodukt, aus dem sich aus Äther-Petroläther 9,3 mg Kristalle vom Smp. 178–185° (sintern ab 173°) abschieden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther, kleine Drusen vom Smp. 181–184°. $[\alpha]_D^{25} = +62^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,031$ in Chloroform). IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 2,77 μ (O–H); 5,77 μ (C=O, Acetyl plus $-\text{COOCH}_3$) und 8,10 μ (Acetat).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50 O 24,86% Gef. C 67,24 H 8,61 O 24,12%

Acetylierung von XI: 4,8 mg XI vom Smp. 180–183° wurden mit 0,1 ml Pyridin und 0,08 ml Acetanhydrid 46 Std. bei 22° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 6,0 mg Rohprodukt, das an 200 mg Al_2O_3 chromatographiert wurde. Es wurden bisher keine Kristalle erhalten. Von einer der beiden amorphen Hauptfraktionen (0,7 mg, eluiert mit Be-Chf-(95:5)) wurde das IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 aufgenommen: Banden bei 5,77–5,79 μ (C=O, Acetyl plus $-\text{COOCH}_3$) und 8,10–8,14 μ (Acetat). Die Streckschwingungen für die H–O- und Sechsringketon-Gruppe fehlen.

Behandlung von XI mit SOCl_2 in Pyridin: Eine Lösung von 6,4 mg XI vom Smp. 181–184° in 0,1 ml Pyridin wurde bei -15° mit 0,02 ml SOCl_2 versetzt und 30 Min. bei -15° stehengelassen. Nach Zerlegen mit Eis und üblichem Aufarbeiten resultierten 7,0 mg gelbgefärbtes Rohprodukt, das zur weiteren Reinigung in Benzol-Chloroform-(9:1) gelöst und durch eine Schicht Al_2O_3 filtriert wurde. Nach Eindampfen 5,6 mg gereinigtes Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther 3,0 mg Kristalle vom Smp. 172–182° lieferte. Diese waren nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial XI identisch.

3 β ,19-Diacetoxy-11 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (IV) aus VI. Bei einem Hydrierungsversuch, bei dem Mutterlaugenrückstände (57 mg) des ungesättigten Ketons X verwendet wurden, die offenbar noch 3 β ,19-Diacetoxy-11-keto-14-hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (VI) enthielten, wurden nach Chromatographie des Rohproduktes an Al_2O_3 aus den letzten mit Chloroform eluierten Fraktionen (15 mg) aus Äther-Petroläther 9,4 mg Kristalle vom Smp. 192–211° erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther-Petroläther Prismen vom Smp. 208–210,5°. $[\alpha]_D^{26} = +51^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,594$ in Chloroform). IR.-Spektrum: Banden bei 2,77 μ (11–OH); 2,92 μ (14–OH, assoz.); 5,78–5,82 μ (C=O, Acetyl plus $-\text{COOCH}_3$, assoz.) und 8,10 μ (Acetat).

3 β ,19-Diacetoxy-11 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XIII) aus IX. Eine Lösung von 42 mg 3 β ,19-Diacetoxy-11-keto-5 β -ätiansäure-methylester (IX) in 3 ml Eisessig wurde in Gegenwart von Pt (aus 72,3 mg PtO_2 , H_2O bereitet) bei 18° hydriert. Nach 17 Std. wurde die Hydrierung abgebrochen. Übliches Aufarbeiten ergaben 39 mg Rohprodukt, das an 1,2 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Benzol und Benzol-Chloroform-Gemischen eluierten Fraktionen (23 mg) ergaben aus Äther-Petroläther 19,2 mg Kristalle vom Smp. 166–168°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan Nadeln vom Smp. 163–165°. $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,961$ in Chloroform). IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 2,79 μ (11–OH); 5,77 μ (C=O, Acetyl plus $-\text{COOCH}_3$) und 8,12 μ (Acetat).

3 β ,19-Diacetoxy-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (XIV) aus XIII. Eine Lösung von 15,8 mg 3 β ,19-Diacetoxy-11 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XIII) in 0,15 ml Pyridin wurde bei -15° mit 0,02 ml SOCl_2 versetzt und 30 Min. bei -15° gehalten. Nach Zerlegen mit Eis und üblichem Aufarbeiten resultierten 16 mg Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther 11 mg Kristalle lieferte. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan dünne Prismen vom Smp. 143 bis 145°. $[\alpha]_D^{24} = +14^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,707$ in Chloroform). Eine Lösung in Chloroform ergab mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung. UV.-Spektrum vgl. Tab. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 5,76 μ (C=O, Acetyl plus $-\text{COOCH}_3$) und 8,12 μ (Acetat).

3 β ,19-Diacetoxy-5 β -ätiansäure-methylester (XV) aus XIV. Eine Lösung von 3,701 mg 3 β ,19-Diacetoxy-5 β -ätien-(9:11)-säure-methylester (XIV) vom Smp. 143–145° in 2 ml Eisessig wurde bei 19° mit Pt (aus ca. 7 mg vorhydriertem PtO_2 , H_2O) in einer Apparatur nach CLAUSON-KAAS & LIMBORG³¹⁾ hydriert. Nach üblichem Aufarbeiten resultierten 5,2 mg Rohprodukt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan kleine Prismen vom Smp. 138,5–140°. $[\alpha]_D^{25} = +28,5^\circ \pm 9^\circ$ ($c = 0,165$ in Chloroform). IR.-Spektrum vgl. Fig. 3. Mischsmp. mit 3 β ,19-Diacetoxy-5 α -ätiansäure-methylester von KOEHLIN & REICHSTEIN²⁾ vom Smp. 128–129°: 110–123°. Die IR.-Spektren sind ebenfalls verschieden.

3 β -Tosyloxy-19-acetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XVIII) aus XVI. 94 mg 3 β -Hydroxy-19-acetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XVI) (Präparat von HUNGER & REICHSTEIN⁶⁾) und 140 mg reinstes Tosylchlorid wurden gemischt und bei 50° 1 Std. im Hochvakuum getrocknet, dann bei 20° mit 2 ml Pyridin versetzt und 24 Std. stehengelassen. Nach Zerlegen mit Eis unter äusserer Kühlung wurde mit Chloroform versetzt, die Chloroformlösung in der Kälte mit 2-n. HCl, gesättigter KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, stark eingeeengt, durch eine kleine Schicht Al_2O_3 filtriert und eingedampft. Aus Äther 95 mg Kristalle vom Smp. 150 bis 152°. Nach Umkristallisieren aus Äther Prismen vom Smp. 151–152°. $[\alpha]_D^{25} = +18^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,079$ in Chloroform). IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 5,77 μ (C=O, Acetyl plus $-\text{COOCH}_3$); 6,25 μ und 6,76 μ (C=C, aromat. Ring); 8,13 μ (Acetat).

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{S}$ (532,68) Ber. C 65,38 H 7,57% Gef. C 66,10 H 8,20%

3 α ,19-Diacetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XIX) aus XVIII. Zu einer Lösung von 156 mg Kaliumacetat in 0,075 ml Wasser wurden in der Wärme zuerst 0,075 ml Acetanhydrid, dann eine

³¹⁾ N. CLAUSON-KAAS & F. LIMBORG, Acta chem. scand. 1, 884 (1947).

Lösung von 75 mg 3β -Tosyloxy-19-acetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XVIII) in 1,5 ml Dimethylformamid zugegeben und hierauf 4 Std. bei 110° stehengelassen. Nach Abkühlen wurde Äther zugegeben, die Ätherlösung mit n.-Na₂CO₃ und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das resultierende Rohprodukt (55 mg) wurde gut getrocknet, dann mit 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 42 Std. bei 20° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das nachacetylierte Rohprodukt an 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform-(99:1), -(98:2) und -(95:5) eluierten Fraktionen (28 mg) lieferten aus Äther-Pentan 25 mg Kristalle vom Smp. 173–176°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Pentan Stäbchen vom Smp. 172–174°. $[\alpha]_D^{24} = +48^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,055 in Chloroform). IR.-Spektrum vgl. Fig. 4.

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,19 H 8,90%

B. Reaktionen zu Formelschema 2

3-Keto-5,14-dihydroxy-11 α ,19-diacetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (XXV) aus XXIV. Eine Lösung von 102 mg 3-Keto-5,14-dihydroxy-11 α ,19-diacetoxy-5 β ,14 β -ätien-(1)-säure-methylester (XXIV) in 10 ml Alkohol wurde in Gegenwart von 80 mg Pd-Kohle als Katalysator bei 20° hydriert. Nach 20 Min. war die H₂-Aufnahme beendet. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in wenig Chloroform gelöst und durch eine kleine Schicht Al₂O₃ filtriert. Aus Aceton-Äther-Petroläther 90 mg Kristalle vom Smp. 215–217°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther-Petroläther 85 mg derbe Drusen vom Smp. 211–214°. $[\alpha]_D^{25} = +7^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,422 in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab.

C₂₅H₃₈O₉ (480,54) Ber. C 62,48 H 7,55% Gef. C 62,31 H 7,71%

3-Keto-11 α ,19-diacetoxy-14-hydroxy-14 β -ätien-(4)-säure-methylester (XXVI) aus XXV. Eine Lösung von 50 mg 3-Keto-5,14-dihydroxy-11 α ,19-diacetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (XXV) in 2 ml Eisessig wurde 10 Min. zum Sieden erhitzt, dann 3 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum und weiterem üblichem Aufarbeiten mit Chloroform lieferte das Rohprodukt (50 mg) aus Aceton-Äther-Petroläther 32 mg lange, verfilzte Nadeln vom Smp. 187–190°. $[\alpha]_D^{24} = +133,5^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,461 in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab.

C₂₅H₃₄O₈ (462,52) Ber. C 64,92 H 7,41% Gef. C 65,16 H 7,68%

3-Keto-11 α ,19-diacetoxy-14-hydroxy-5 α ,14 β -ätiansäure-methylester (XXVII) aus XXVI. Eine Lösung von 193 mg 3-Keto-11 α ,19-diacetoxy-14-hydroxy-14 β -ätien-(4)-säure-methylester (XXVI) in 20 ml Alkohol wurde mit 150 mg Pd-Kohle als Katalysator bei 20° hydriert, bis kein H₂ mehr aufgenommen wurde. Nach Filtrieren und Eindampfen lieferte das Rohprodukt aus Chloroform-Alkohol-Äther 189 mg Kristalle. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol-Äther 52 mg Nadeln vom Smp. 266–267°. $[\alpha]_D^{24} = +13^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,570 in Chloroform).

C₂₅H₃₆O₈ (464,54) Ber. C 64,63 H 8,05% Gef. C 64,43 H 8,05%

Durch Chromatographie der Kristallmutterlaugen konnten keine Kristalle mehr gewonnen werden.

3 α ,14-Dihydroxy-11 α ,19-diacetoxy-5 α ,14 β -ätiansäure-methylester (XXVIII) aus XXVII. Eine Lösung von 88 mg 3-Keto-11 α ,19-diacetoxy-14-hydroxy-5 α ,14 β -ätiansäure-methylester (XXVII) in 4 ml Eisessig wurde mit Pt (aus 20 mg PtO₂, H₂O) als Katalysator bei 20° hydriert, bis die H₂-Aufnahme zum Stillstand kam. Nach Filtrieren und Eindampfen wurden nach üblichem Aufarbeiten mit Chloroform-Alkohol-(4:1) 85 mg Rohprodukt erhalten. Aus Aceton-Äther 45 mg Kristalle vom Smp. 220°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther Nadeln vom Smp. 221–222°. $[\alpha]_D^{22} = -3,5^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,402 in Chloroform). UV.-Spektrum leer.

C₂₅H₃₈O₈ (466,55) Ber. C 64,36 H 8,21% Gef. C 64,67 H 8,25%

3 α ,11 α ,19-Triacetoxy-14-hydroxy-5 α ,14 β -ätiansäure-methylester (XXIX) aus XXVIII. 137 mg 3 α ,14-Dihydroxy-11 α ,19-diacetoxy-5 α ,14 β -ätiansäure-methylester (XXVIII) wurden mit 3 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid 18 Std. bei 37° stehengelassen. Übliches Aufarbeiten mit Chloroform ergab 159 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 109 mg Kristalle vom Smp. 193–195°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther Nadeln vom Smp. 194–195°. $[\alpha]_D^{22} = +4^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,314 in Chloroform). UV.-Spektrum leer.

C₂₇H₄₀O₉ (508,59) Ber. C 63,76 H 7,93% Gef. C 63,86 H 8,08%

3 α ,11 α ,19-Trihydroxy-5 α -ätiansäure (XXXI) aus XXIX via XXX und XXXIII. Eine Lösung von 69 mg 3 α ,11 α ,19-Triacetoxy-14-hydroxy-5 α ,14 β -ätiansäure-methylester (XXIX) in

0,7 ml Pyridin wurde bei -15° mit 0,07 ml SOCl_2 versetzt und hierauf 14 Std. bei 0° stehengelassen. Nach üblichem Aufarbeiten resultierten 64 mg Rohprodukt XXX, das bisher nicht kristallisierte. Es gab in Chloroform gelöst mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung. Das gesamte Material wurde in 4 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 20 mg PtO_2 , H_2O hydriert, bis die H_2 -Aufnahme zum Stillstand kam. Nach Filtrieren und üblichem Aufarbeiten resultierten 65 mg Rohprodukt XXXIII, das auch nach Chromatographie an Al_2O_3 nicht kristallisierte. Eine Lösung von 63 mg rohem XXXIII in 1,5 ml Methanol wurde mit 1,5 ml 2-n. wässriger KOH versetzt und 48 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum und Zugabe von Wasser wurde mehrmals mit Chloroform-Alkohol-(4:1) ausgeschüttelt. Die Auszüge gaben nach Waschen mit wenig Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 44 mg Rohprodukt, das aus Methanol-Äther 28 mg Kristalle vom Smp. $249-263^{\circ}$ gab. Nach zweimaligem Umkristallisieren *3 α , 11 α , 19-Trihydroxy-5 α -ätiansäure (XXXI)* in Säulen vom Smp. $262-267^{\circ}$ (ab 81° Trübung). $[\alpha]_D^{25} = +31 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,184$ in Methanol). Mit Tetranitromethan in Chloroform keine Gelbfärbung. Die Kristallmutterlaugen wurden methyliert (siehe unten).

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (362,46) Ber. C 68,15 H 9,15 O 22,70% Gef. C 67,79 H 9,39 O 23,40%

3 α , 11 α , 19-Trihydroxy-5 α -ätiansäure-methylester (XXXII) aus XXXI. Eine Probe der krist. *3 α , 11 α , 19-Trihydroxy-5 α -ätiansäure (XXXI)* wurde in Methanol gelöst und mit ätherischem Diazomethan 15 Min. bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen aus Aceton-Äther Nadeln vom Smp. $205-207^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} = +42 \pm 5^{\circ}$ ($c = 0,436$ in Methanol). IR.-Spektrum fest in KBr: Banden bei ca. $2,93 \mu$ ($-\text{OH}$) und $5,73 \mu$ ($\text{C}=\text{O}$, $-\text{COOCH}_3$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (376,48) Ber. C 68,82 H 9,35% Gef. C 68,59 H 9,65%

Die Mutterlaugenrückstände der krist. Säure XXXI (31 mg) wurden analog mit Diazomethan behandelt und der rohe Ester an 0,95 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Chloroform und Chloroform-Methanol-(99:1) eluierten Fraktionen lieferten weitere 17 mg Kristalle vom Smp. $196-201^{\circ}$. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther, reiner Ester XXXII.

Acetylierung von XXXII. Eine Probe des krist. Esters XXXII wurde in üblicher Weise mit Pyridin und Acetanhydrid (bei 22° ; 48 Std.) acetyliert. Das amorphe Acetyl-Derivat XXXIII blieb auch nach Chromatographie an Al_2O_3 amorph. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei $5,77 \mu$ ($\text{C}=\text{O}$, Acetyl plus $-\text{COOCH}_3$) und $8,10-8,12 \mu$ (Acetat). Keine HO-Banden sichtbar.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung: E. THOMMEN).

Zusammenfassung

Der 3,11-Diketo-5,14-dihydroxy-19-acetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylester (I), ein Zwischenprodukt beim Abbau von Ouabagenin, wurde in den noch unbekanntem 3 β ,19-Diacetoxy-5 β -ätiansäure-methylester (XV) übergeführt. In der entscheidenden Stufe, der neutralen katalytischen Hydrierung des Δ^4 -ungesättigten Esters II, entstand ausschliesslich die 5 β -Konfiguration. Bei Δ^4 -ungesättigten-3,11-Diketo-14 β -Steroiden erfolgt offenbar die Addition des Wasserstoffs an die Δ^4 -Doppelbindung vorzugsweise von der β -Seite her.

Durch Epimerisierung von C-3 wurde zum Vergleich aus XVI über das Tosylat XVIII der 3 α ,19-Diacetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (XIX) bereitet, der in der Literatur nicht beschrieben war.

Eine analoge Umformung des 3-Keto-5,14-Dihydroxy-11 α ,19-diacetoxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylesters (XXV) führte zur 3 α ,14,19-Trihydroxy-5 α ,14 β -ätiansäure (XXXI) und deren Methylester XXXII. Die katalytische Hydrierung des Δ^4 -ungesättigten 3-Ketoesters XXVI hatte ein Gemisch ergeben, aus dem nur das 5 α -Isomere isoliert werden konnte. Die neutrale Hydrierung von Δ^4 -ungesättigten 3-Keto-11 α -acetoxy-14 β -Steroiden scheint weniger einheitlich als bei den entsprechenden 11-Keto-Verbindungen (z. B. II) zu verlaufen.