

*Zusammenfassung*

Durch eindeutige Reaktionen konnte gezeigt werden, dass die 6 in der Tab. genannten Glykoside wie folgt miteinander verwandt sind: Die drei Vertreter der Sarmentosid-A-Reihe enthalten jeweils dasselbe Genin wie die rechts davon stehenden Vertreter der Thollosid-Reihe und unterscheiden sich von ihnen lediglich durch den räumlichen Bau des Zuckers.

*Verwandschaft von 6 Glykosiden*

	L-Talomethylose	L-Rhamnose
–CHO Stufe	Sarmentosid A (X)	Thollosid (XII)
–CH <sub>2</sub> OH Stufe	Sarmentosid (IV)	Sarhamnosid (VII)
–CH <sub>3</sub> Stufe	Bipindosid (XVI)	Lokundjosid (XVIII)

Die drei jeweils untereinander stehenden Glykoside unterscheiden sich voneinander nur durch die Oxydationsstufe eines C-Atoms (vermutlich C-19), das als Aldehyd-, Hydroxymethyl- oder als Methyl-Gruppe vorliegt.

Die Überführung von X in IV und von XII in VII gelang mit NaBH<sub>4</sub>, wobei IV und VII in Kristallen gefasst wurden. X wurde in acetylierter Form mit Propandithiol umgesetzt und anschliessend entschweifelt; wobei sich das Acetylderivat von XVI fassen liess. In gleicher Weise gelang die Überführung des Acetylderivats von XII in dasjenige von XVIII. Dies ist, soweit wir überblicken können, das erste Mal, dass eine solche Reaktion an einem intakten Glykosid gelang.

Für Bipindalosid wurde die Formel XIV bisher hauptsächlich auf Grund papierchromatographischer Resultate abgeleitet.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

**160. 15-Keto- und 15-Hydroxy-ätiansäuren**

Gallensäuren und verwandte Stoffe, 54. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **A. Lardon**, **H. P. Sigg** und **T. Reichstein**

(5. VI. 59)

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Konstitutionsaufklärung des Tanghini-  
genins<sup>2)3)</sup> wurden eine Reihe neuer, in 14- und 15-Stellung oxygenierter Ätiansäure-  
Derivate hergestellt, die hier beschrieben werden.

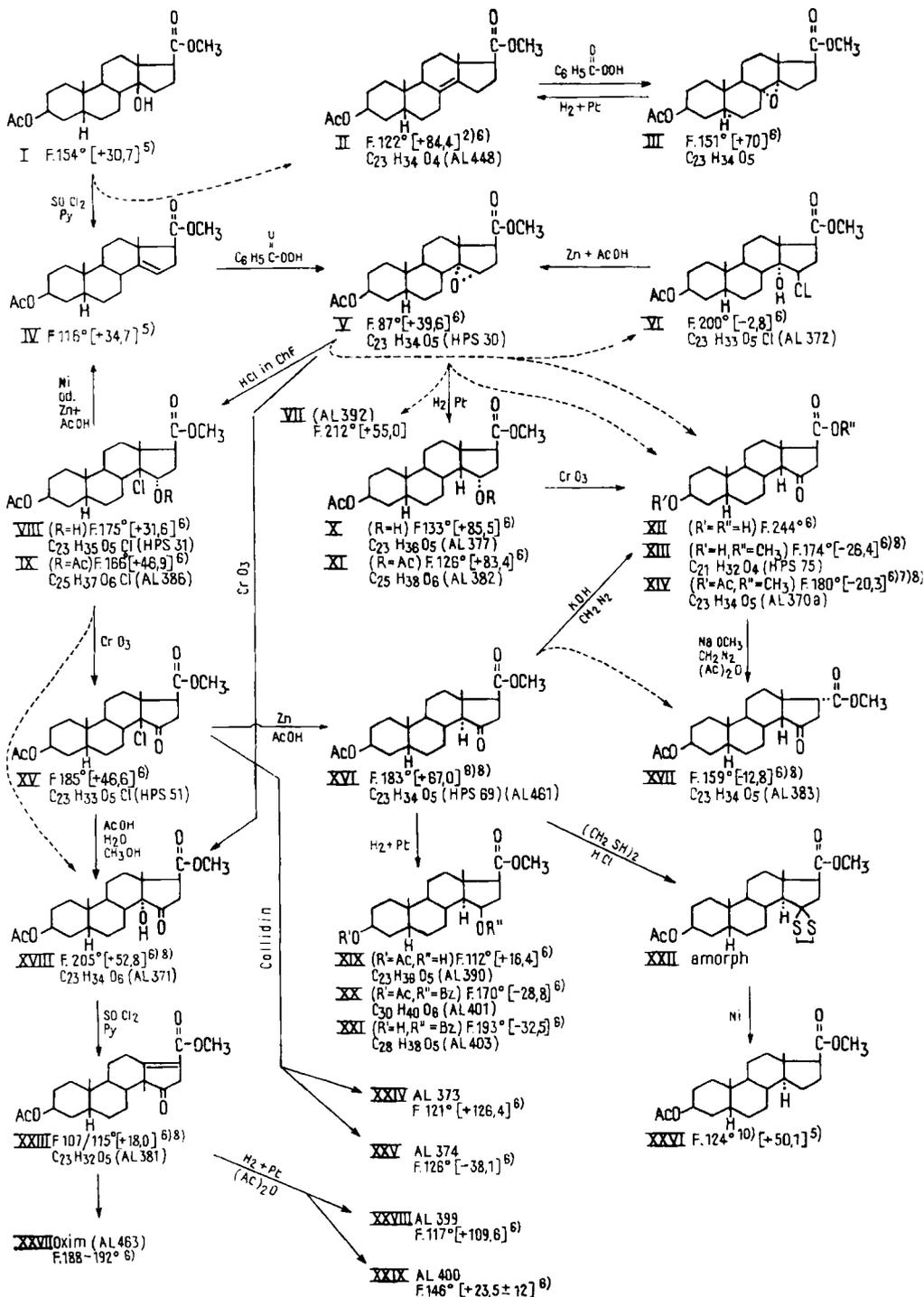
**Herstellung des Ausgangsmaterials**

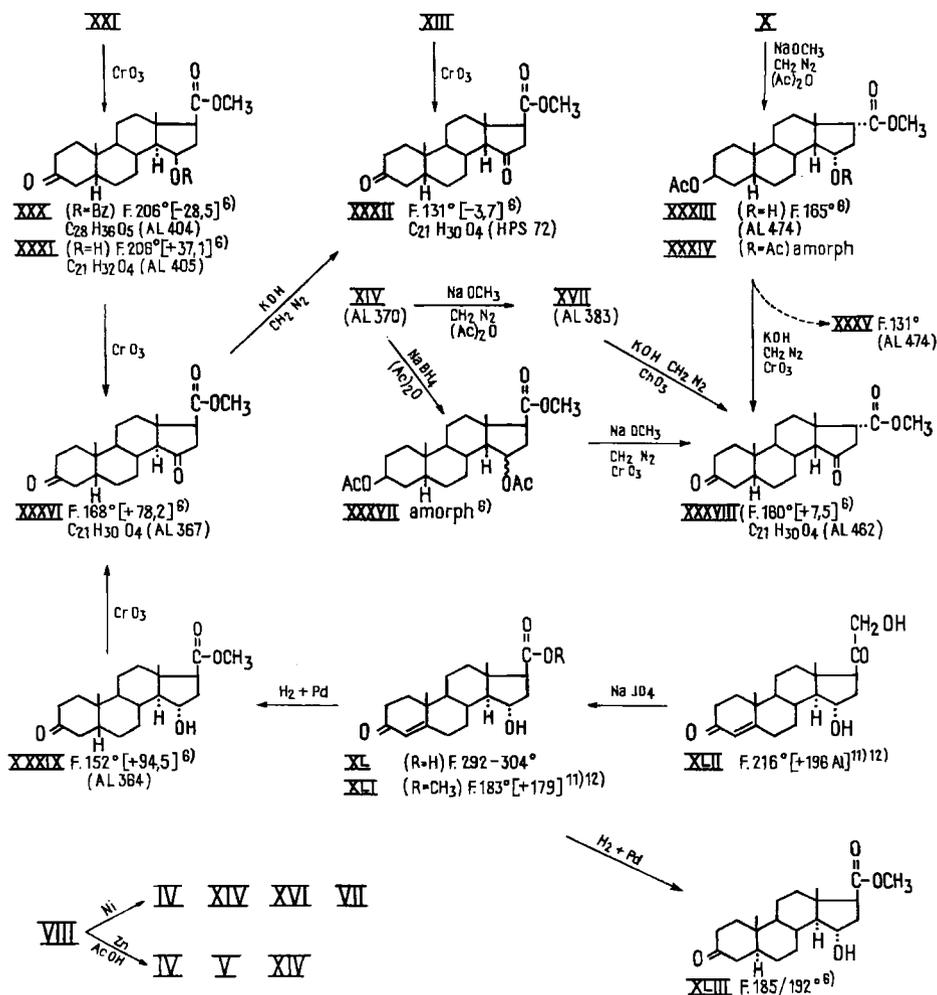
Der bekannte, aus Digitoxigenin leicht erhältliche 3 $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -  
ätiansäure-methylester (I) wurde zur Wasserabspaltung zunächst mit SOCl<sub>2</sub> und  
Pyridin behandelt. Als Hauptprodukt entstand erwartungsgemäss der bekannte  
 $\Delta^{14}$ -Ester IV. In kleiner Menge wurde daneben der isomere  $\Delta^{8:14}$ -Ester II gebildet.

<sup>1)</sup> 53. Mitteilung: R. JUNGMANN, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 1247 (1958).

<sup>2)</sup> H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1721 (1955).

<sup>3)</sup> H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, *Helv.* **39**, 1507 (1956).





Ac =  $\text{CH}_3\text{-C}(=\text{O})$ , Bz =  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}(=\text{O})$ . Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht und – sofern nichts anderes angeführt – in Chloroform an.

Im Gegensatz zu den analogen  $11\alpha$ -Acetoxy-Derivaten<sup>4)</sup> war es hier möglich, durch sorgfältige Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  und Kristallisation beide Isomere in reiner

<sup>4)</sup> A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **41**, 904 (1958).

<sup>5)</sup> F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, Helv. **28**, 1472 (1945).

<sup>6)</sup> Exp. Teil dieser Arbeit.

<sup>7)</sup> Dieser Stoff war nach LINDE & MEYER<sup>9)</sup> identisch mit einem aus Artebufogenin gewonnenen Präparat, vgl. Formel II auf S. 2447 bei K. MEYER, Helv. **35**, 2444 (1952).

<sup>8)</sup> Dieser Stoff wurde inzwischen auch von LINDE & MEYER<sup>9)</sup> aus Resibufogenin erhalten.

<sup>9)</sup> H. LINDE, Diss. Basel 1958, sowie H. LINDE & K. MEYER, Helv. **42**, 807 (1959).

<sup>10)</sup> T. REICHSTEIN & H. G. FUCHS, Helv. **23**, 658 (1940).

<sup>11)</sup> CH. MEYSTRÉ, E. VISCHER & A. WETTSTEIN, Helv. **38**, 381 (1955).

<sup>12)</sup> A. WETTSTEIN, Exper. **11**, 465 (1955).

Form zu gewinnen. Der Ester II war identisch mit dem früher aus Tanghinigenin gewonnenen Präparat HPS 28<sup>2)</sup>, für das seinerzeit auch noch eine Formel mit Doppelbindung in 8:9-Stellung (Formel XVIII der damaligen Abhandlung<sup>2)</sup>) diskutiert worden war<sup>13)</sup>. Die 8:14-Stellung der Doppelbindung folgt nicht nur aus der Bildungsart, sondern auch aus den Eigenschaften und Reaktionen. Der Stoff II zeigte im UV. ein Maximum bei 203 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,10$ , in Cyclohexan<sup>14)</sup>. Benzopersäure lieferte ein krist. Epoxyd III, das sich durch Hydrierung in II zurückführen liess. Diese zuerst von PLATTNER *et al.*<sup>15)</sup> an Di-O-acetyl-apocholsäure-methylester beobachtete Reaktion ist für die Oxyde von  $\Delta^{8:14}$ -ungesättigten 5 $\beta$ -Steroiden typisch. Sie kann, genau gleich wie in einem analogen früheren Fall<sup>4)</sup>, mit Vorteil auch zur Isolierung von II aus Gemischen benützt werden. Die spez. Drehung des reinen Esters II ist neu bestimmt worden. Als Inkrement der molekularen Drehung für die 8:14-Doppelbindung in II ergab sich dabei der auffallend hohe Wert von  $+127,5^\circ \pm 18,5^\circ$  (in Chf)<sup>16)</sup>. Dies ist aber offenbar der für 5 $\beta$ -Steroide (ohne Substituenten im C-Ring) normale Wert.

Der Ester IV lieferte mit Benzopersäure in guter Ausbeute das 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Epoxyd V. Die Konfiguration folgt aus den weiteren Umsetzungen, ausserdem ist von LINDE & MEYER<sup>8)</sup> aus Resibufogenin der isomere 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Epoxyester bereitet worden, der von V verschieden ist. Auch bei anderen Steroiden sowohl der 5 $\alpha$ - wie der 5 $\beta$ -Reihe mit isolierter Doppelbindung in 14-Stellung wurde bisher immer nur die Bildung von  $\alpha$ -Epoxyden beobachtet<sup>15) 17) 4) 18) 19) 21)</sup>. BLOOM *et al.* heben hervor, dass dies mit der generellen Regel übereinstimmt, wonach Steroide von raumerfüllenden Reagentien bevorzugt von der  $\alpha$ -Seite her angegriffen werden. In dieser allgemeinen Form ist dies aber als Erklärung nicht ausreichend, denn die um eine Doppelbindung reicheren Ätiadien-(14,16)-säure-methylester<sup>22) 23)</sup> sowie die entsprechenden Ketone<sup>24)</sup> liefern ausschliesslich 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Epoxyde.

#### Öffnung des 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Epoxydrings durch Hydrierung oder mit HCl und Bildung der 15-Ketone

Das Epoxyd V verhielt sich in verschiedener Beziehung anders als erwartet. Nach bisherigen Literaturangaben<sup>19) 17) 4)</sup> lassen sich 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Epoxyde von Steroiden

<sup>13)</sup> Dies stellt einen zusätzlichen Beweis dar, dass Tanghinigenin das Steringerüst enthält. Ein erster Beweis ist früher<sup>8)</sup> erbracht worden.

<sup>14)</sup> K. STICH, G. ROTZLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1480 (1959).

<sup>15)</sup> PL. A. PLATTNER, L. RUZICKA & S. HOLTERMANN, *Helv.* **28**, 1660 (1945).

<sup>16)</sup> In früherer Mitteilung<sup>2)</sup> (vgl. letzte Zeile von Tab. 1 auf Seite 1731) ist  $+111^\circ \pm 16^\circ$  gefunden worden.

<sup>17)</sup> PL. A. PLATTNER, L. RUZICKA, H. HEUSSER & KD. MEIER, *Helv.* **29**, 2023 (1946).

<sup>18)</sup> B. M. BLOOM, E. J. AGNELLO & G. D. LAUBACH, *Exper.* **12**, 27 (1956), erhielten ein solches Oxyd auch mit CrO<sub>3</sub> in wässriger Essigsäure.

<sup>19)</sup> W. A. JACOBS & R. C. ELDERFIELD, *J. biol. Chemistry* **113**, 611 (1936), erhielten solche Oxyde aus Anhydro-dihydro-strophanthidin und analogen Cardenoliden nicht nur mit Benzopersäure, sondern auch mit KMnO<sub>4</sub> in essigsaurer Lösung. Sie wurden dort noch als 8:14-Epoxyde formuliert; nach FIESER & FIESER<sup>20)</sup> handelt es sich aber vermutlich um 14,15-Epoxyde.

<sup>20)</sup> L. F. FIESER & M. FIESER, *Natural Products related to Phenanthrene*, 3. Ed., New York 1949, p. 529.

<sup>21)</sup> Auch 17 $\alpha$ -Ätien-(14)-säureester reagieren gleich<sup>17)</sup>.

<sup>22)</sup> L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER & J. PATAKI, *Helv.* **29**, 937 (1946).

<sup>23)</sup> L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER & KD. MEIER, *Helv.* **30**, 1342 (1947).

<sup>24)</sup> PL. A. PLATTNER, L. RUZICKA, H. HEUSSER & E. ANGLIKER, *Helv.* **30**, 385, 395 (1947).

auch mit Pt in Eisessig nicht hydrieren<sup>25</sup>). Bei ca. 12stündiger Hydrierung konnten wir dagegen aus V in guter Ausbeute den 15-Hydroxyester X erhalten, der weiter durch das krist. Acetylderivat XI charakterisiert wurde. Als Hauptreaktion ist somit normale hydrogenolytische Öffnung des Epoxydringes durch Angriff an C-14 von der  $\beta$ -Seite her erfolgt. In kleiner Menge entstand als Nebenprodukt bei der Hydrierung der Keto-ester XIV, der sich gegen Hydrierung als weitgehend beständig erwies. Wir glauben, dass er durch direkte Hydrid-Verschiebung (von C-15 $\beta$  nach C-14 $\beta$ ) aus V am Pt-Kontakt gebildet wurde, denn V ist gegen Eisessig allein bei 20° beständig<sup>26</sup>). Bei der Dehydrierung des Hydroxyesters X mit CrO<sub>3</sub> entstand der Keto-ester XIV in glatter Reaktion. Dies ist für die 14 $\beta$ -Konfiguration des Hydroxyesters X beweisend, denn der isomere Keto-ester XVI (siehe unten) ist unter den Dehydrierungsbedingungen beständig.

BLOOM *et al.*<sup>18</sup>) erhielten aus 21-O-Acetyl-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -epoxy-17-hydroxy-cortexon mit HCl, HBr und HJ in Chloroform ausschliesslich die entsprechenden 14 $\alpha$ -Hydroxy-15 $\beta$ -halogen-Derivate. Der Epoxyester V lieferte mit HCl in Chloroform dagegen als Hauptprodukt den gut krist. 14 $\beta$ -Chlor-15 $\alpha$ -hydroxy-ester VIII und in kleiner Menge den isomeren 14 $\alpha$ -Hydroxy-15 $\beta$ -chlor-ester VI sowie etwas Keto-ester XIV. – Der Ester VI konnte aus den Mutterlaugen von VIII erst nach Dehydrierung mit CrO<sub>3</sub> erhalten werden. Er enthält nach IR. eine HO-Gruppe (scharfe Bande bei 2,80  $\mu$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>27</sup>), wurde aber von CrO<sub>3</sub> in Eisessig nicht angegriffen. Behandlung mit Zn in Methanol-Eisessig lieferte V in guter Ausbeute, was wir als Beweis ansehen, dass VI noch das unveränderte Steringerüst enthält und somit Formel VI besitzen muss<sup>28</sup>). Die Konstitution von VIII ergab sich aus ähnlichen Befunden. Das IR.-Spektrum (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) zeigte eine scharfe HO-Bande bei 2,77  $\mu$ <sup>29</sup>). Der Stoff lieferte bei der Acetylierung ein gut krist. Di-O-acetyl-Derivat IX und bei der Dehydrierung mit CrO<sub>3</sub> einen krist. Keto-ester XV<sup>30</sup>). Letzterer liess sich (über XVI und XXII, siehe unten) in XXVI überführen und besass demnach noch das intakte Steringerüst. Ausserdem lieferten der Acetoxy-hydroxy-ester VIII sowie der Diacetoxy-ester IX bei der Behandlung mit RANEY-Nickel in Methanol (VIII auch mit Zn in Methanol-Essigsäure) neben anderen Stoffen den ungesättigten Ester IV zurück. Unter Berücksichtigung der Bildungsreaktionen dürfte damit die Konstitution von VIII und

<sup>25</sup>) PLATTNER, RUZICKA & HOLTERMANN<sup>15</sup>) beschreiben ein krist. Oxyd des 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Diacetoxy-cholen-(14)-säure-methylesters, das bei Hydrierung mit Pt in Feinsprit ca. 30% einer krist. Hydroxyverbindung lieferte. Es ist aber fraglich, ob tatsächlich ein 14- oder 15-Hydroxy-Derivat vorlag.

<sup>26</sup>) Eine Probe (170 mg) Epoxyester V wurde, in 3 ml Eisessig gelöst, 16 Std. bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte nur Ausgangsmaterial in praktisch quantitativer Ausbeute. Ob V auch Erhitzen mit Eisessig erträgt, wurde nicht geprüft. Das 21-O-Acetyl-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Epoxy-17-hydroxy-cortexon war aber nach BLOOM *et al.*<sup>18</sup>) sogar gegen siedenden Eisessig beständig.

<sup>27</sup>) Die CO-Bande lag bei 5,79  $\mu$  (Acetyl und Ester ohne H-Brücke). Eine auffallend starke Bande lag bei 6,60  $\mu$ . Der Ester VIII zeigte diese Bande nicht.

<sup>28</sup>) Daneben entstand noch etwas XIV (vermutlich direkte Hydridverschiebung). IV und XIV entstanden aus VIII auch mit RANEY-Nickel, daneben wurde etwas Präp. AL 392 (VII) gebildet.

<sup>29</sup>) Auch die C=O-Bande lag bei 5,77  $\mu$  und zeigte demnach kein Zeichen von H-Brückenbindung.

<sup>30</sup>) Daneben entstand noch etwas (ca. 12%) 14-Hydroxy-keto-ester XVIII, der auch aus reinem XV mit CrO<sub>3</sub> in wässriger Essigsäure entstand.

XV bewiesen sein. Dementsprechend liess sich der Chlor-keto-ester XV mit Zn in Essigsäure leicht reduzieren. Es entstand in mässiger Ausbeute der gut krist. Ester XVI, der bereits bei der Chromatographie an  $Al_2O_3$  teilweise zu XIV isomerisiert wurde. Die Inversion an C-14 liess sich mit Lauge leicht vervollständigen. Bei der alkalischen Verseifung von XVI wurde daher die Säure XII erhalten, aus der sich die Methylester XIII und XIV<sup>31)</sup> gewinnen liessen. Dabei wurde ein kleiner Teil bereits noch weiter an C-17 isomerisiert, so dass aus den Mutterlaugen (nach Methylierung und Acetylierung) der Ester XVII (Konfigurationsbeweis siehe unten) isoliert werden konnte. Dieser entstand als einziges Reaktionsprodukt aus XIV unter etwas energischeren Bedingungen, nämlich durch Kochen mit Na-Methylat in Methanol.

Die leichte und praktisch quantitative Umlagerung von XVI  $\rightarrow$  XIV zeigt, dass in unserem Falle die  $14\beta$ -Form (XIV) energetisch bevorzugt ist. Dies steht in Übereinstimmung mit Befunden von DJERASSI *et al.*<sup>32) 33) 34)</sup> sowie KLASS, FIESER & FIESER<sup>35)</sup> an 15-Keto-Derivaten des Digitogenins sowie am  $5\alpha$ -Pregnantrion-(3,15,20)<sup>36)</sup>. Nach BARTON und Mitarb.<sup>37)</sup> ist bei 15-Ketocholestan-Derivaten dagegen das  $14\alpha$ -Isomere stabiler. Ähnlich wie bei den genannten 15-Keto-Derivaten des Digitogenins ist die Ketogruppe des  $14\beta$ -Isomeren XIV viel reaktionsträger als diejenige des  $14\alpha$ -Derivats XVI. So blieb XIV beim Hydrierungsversuch mit Pt in Eisessig unverändert, während XVI sich hydrieren liess (siehe unten). XVI lieferte mit Hydroxylamin-acetat in Methanol ein krist. Oxim. XIV gab unter gleichen Bedingungen ebenfalls ein Oxim, das aber nicht kristallisierte. Beide Oxime zeigten richtige Methoxylwerte, enthielten somit noch die intakte Estergruppe. – Herr Prof. DJERASSI hatte die Freundlichkeit, die Rotationsdispersion der Keto-ester XIV, XV und XVI aufzunehmen. Die Resultate sind aus Fig. 1 ersichtlich<sup>38)</sup>, sie stehen in völliger Übereinstimmung mit den Befunden in der Sapogeninserie<sup>39)</sup>. Die Kurve des Chlorketons XV zeigte *positiven* COTTON-Effekt, war also umgekehrt wie XIV; dies wäre nach DJERASSI verständlich, wenn die Regel der axialen Halogenketone<sup>40)</sup> hier angewendet werden kann.

Zum Beweis, dass XVI und XIV noch das unveränderte Steringerüst und normale  $\beta$ -Konfiguration an C-17 besitzen, wurden sie nach HAUPTMANN<sup>41)</sup> mit Äthandithiol

<sup>31)</sup> XIV und XVI zeigen zufällig etwa denselben Smp., geben aber bei der Mischprobe eine deutliche Depression.

<sup>32)</sup> C. DJERASSI, T. T. GROSSNICKLE & L. B. HIGH, *Chemistry & Ind.* **1954**, 728; *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3166 (1956).

<sup>33)</sup> C. DJERASSI, L. B. HIGH, J. FRIED & E. F. SABO, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3673 (1955).

<sup>34)</sup> C. DJERASSI, R. RINIKER & B. RINIKER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 6362 (1956).

<sup>35)</sup> D. L. KLASS, M. FIESER & L. F. FIESER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3829 (1955).

<sup>36)</sup> Bei letzterem tritt gleichzeitig auch Umkehrung an C-17 ein, entsprechend der Bildung des Esters XVII.

<sup>37)</sup> C. S. BARNES, D. H. R. BARTON & G. F. LAWS, *Chemistry & Ind.* **1953**, 616; D. H. R. BARTON & G. F. LAWS, *J. chem. Soc.* **1954**, 52.

<sup>38)</sup> Wir danken Herrn Prof. C. DJERASSI, Wayne University, Detroit, USA, auch hier für die Überlassung seiner Resultate (Briefe 17. 12. 56 und 15. 4. 57).

<sup>39)</sup> C. DJERASSI & R. EHRLICH, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 440 (1956); C. DJERASSI, W. CLOSSON & A. E. LIPPMAN, *ibid.* **78**, 3163 (1956); C. DJERASSI, R. RINIKER & B. RINIKER, *ibid.* **78**, 6362 (1956).

<sup>40)</sup> C. DJERASSI & W. KLYNE, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 1506 (1957).

<sup>41)</sup> H. HAUPTMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 562 (1947).

umgesetzt und anschliessend mit RANEY-Nickel entschwefelt<sup>42)</sup>. In beiden Fällen entstand derselbe Stoff, der mit dem bekannten 3 $\beta$ -Acetoxy-ätiansäure-methylester identisch war. Die Reaktion war hier demnach genau gleich verlaufen wie bei den 15-Ketodigitogenin-Derivaten<sup>35)</sup>. Es ist anzunehmen, dass sich in Gegenwart von HCl auch ein Gleichgewicht zwischen XIV und XVI einstellt, wobei nur letzteres reagiert und ständig abgefangen wird, so dass aus beiden Estern dasselbe Derivat XXII resultiert<sup>43)</sup>.

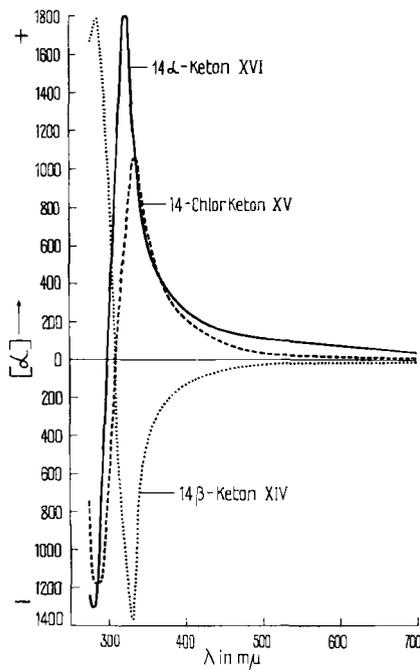


Fig. 1. Rotationsdispersionskurven in Dioxan<sup>38)</sup>

Die bereits oben erwähnte Hydrierung des 15-Keto-esters XVI lieferte als Hauptprodukt den Ester XIX, dem wir auf Grund des negativen Drehungsincrements (im Vergleich zu XXVI) die 15 $\beta$ -Hydroxy-Konfiguration zuschreiben<sup>44)</sup> 33) 11) 12). Eindeutige Verschiebungen der HO- und Ester-C=O-Frequenz im IR.-Spektrum<sup>45)</sup> liessen sich nicht feststellen. Die Konfiguration wurde aber durch Vergleich mit Material aus mikrobiologischer Hydroxylierung (siehe unten) gesichert. Ein Ester VII (Präparat AL 392), der vermutlich das entsprechende 15 $\alpha$ -Derivat darstellt, entstand in Spuren neben anderen Stoffen bei der Hydrierung von V mit Pt in Eisessig, sowie aus VIII mit RANEY-Nickel.

<sup>42)</sup> R. MOZINGO, D. E. WOLFF, S. A. HARRIS & K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1013 (1943).

<sup>43)</sup> Eine direkte Kontrolle erfolgte nicht, da XXII bisher nicht kristallisierte.

<sup>44)</sup> J. FRIED, R. W. THOMA, D. PERLMAN, J. E. HERZ & A. BORMAN, Recent Progress Hormone Research **11**, 157 (1955).

<sup>45)</sup> W. SCHLEGEL & CH. TAMM, Helv. **40**, 160 (1957), zeigten, dass bei 14-Hydroxy-ätiansäure-estern solche Verschiebungen deutlich sind.

### Oxydative Öffnung des 14,15-Epoxydrings (Bildung des 14-Hydroxy-15-ketons)

Von Interesse schien uns noch die Reaktion des 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Epoxyesters V mit CrO<sub>3</sub> in feuchter Essigsäure. Es entstand in guter Ausbeute ein krist. Stoff (AL 371) C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub><sup>46</sup>), dem wir die Formel XVIII eines 14 $\alpha$ -Hydroxy-15-keto-esters zuerteilen<sup>46</sup>). Er zeigte im IR. (vgl. Fig. 3) eine stark assoziierte HO-Gruppe bei 2,96  $\mu$  und in der CO-Region neben der Bande bei 5,76  $\mu$  (Acetyl und Ester) eine solche bei 5,84  $\mu$ , die für ein 5-Ring-Ketol passen würde. Im UV. (in Alkohol) war ein schwaches, aber sehr deutliches Maximum bei 308 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 1,40$ ) sichtbar. Beim Hydrircurgsversuch mit Pt in Eisessig blieb der Ester XVIII unverändert. Er lieferte aber ein krist. Oxim, dessen Analyse auf die Formel C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>N passte. Auf Grund dieser Befunde und der Bildungsweise ist kaum ein Zweifel möglich, dass es sich um ein 14-Hydroxy-15-keto-Derivat handelt. Für die 14 $\alpha$ -Konfiguration scheint uns das Resultat der Wasserabspaltung mit SOCl<sub>2</sub> und Pyridin bedeutungsvoll. Sie gelang recht glatt bereits bei -15° und lieferte ein gut krist. Produkt (AL 381) der erwarteten Bruttoformel C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>. Es handelt sich aber bestimmt nicht um das 1<sup>8</sup>: 14-15-Keto-Derivat, das bei normaler 1,2-Eliminierung zu erwarten wäre<sup>47</sup>), weil solche Derivate im UV. (in Alkohol) ein Maximum bei ca. 259 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,12$ ) zeigen<sup>48</sup>). Das UV.-Spektrum von Präp. AL 381 (vgl. Fig. 2) passt aber ausgezeichnet zu einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester der Formel XXIII. Die Schulter bei ca. 300 m $\mu$  könnte von der 15-Ketogruppe herrühren. Der Stoff gab ein krist. Oxim (XXVII); im UV.-Spektrum dieses Oxims (Fig. 2) lag das Hauptmaximum in Alkohol bei 236 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,00$ ). Auch die IR.-Spektren stehen mit der vorgeschlagenen Formulierung gut in Einklang. XXIII in CS<sub>2</sub> (vgl. Fig. 4) zeigt insbesondere in der C=O- und C=C-Region Banden bei 5,77 (Acetyl und 5-Ring-Keton), 5,825 ( $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester) und 6,14  $\mu$  (entsprechende Doppelbindung). Praktisch gleiche Banden 5,77, 5,825 und 6,125  $\mu$  zeigte das Oxim (in CS<sub>2</sub>, vgl. Fig. 5). Es soll gelegentlich versucht werden, die Konstitution von XXIII auch noch durch Abbau sicherzustellen. Vorläufig müssen wir uns mit den erwähnten Resultaten der Spektren begnügen. Wir nehmen also an, dass XXIII aus XVIII durch eine WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung (entspr. XLIV) entstanden ist, was für 14 $\alpha$ -Stellung der HO-Gruppe in XVIII und 14 $\beta$ -Stellung der Methylgruppe in XXIII beweisend wäre. Diese Reaktion stellt eine genaue Analogie zur lange bekannten WESTPHALEN-LETTRE<sup>49</sup>)<sup>50</sup>)-Umlagerung (XLV  $\rightarrow$  XLVI) dar, die in letzter Zeit besonders von GROB und Mitarb.<sup>51</sup>) studiert wurde. Die Bildung von 14 $\beta$ -Methyl-18-nor-cholesten (XLVIIIa oder XLVIIIb) durch Erhitzen von Cholesten-(8:14)

<sup>46</sup>) LINDE & MEYER<sup>9</sup>) haben diesem Stoff die 14 $\beta$ -Konfiguration zugeschrieben. Falls sie zutreffen sollte, käme für das Wasserabspaltungsprodukt nicht XXIII, sondern z. B. Formel LIV in Frage.

<sup>47</sup>) Trotz der sehr günstigen räumlichen Lage (*trans* di-axial) der HO-Gruppe an C-14 und des H-Atoms an C-8 ist diese Eliminierung offenbar wegen Intervention der Methylgruppe nicht eingetreten. - BLOOM *et al.*<sup>18</sup>) haben die Bildung des 1<sup>14</sup>-Derivates aus ihrer 14 $\alpha$ -Hydroxyverbindung auch auf Behinderung des H-Atoms an C-8 zurückgeführt.

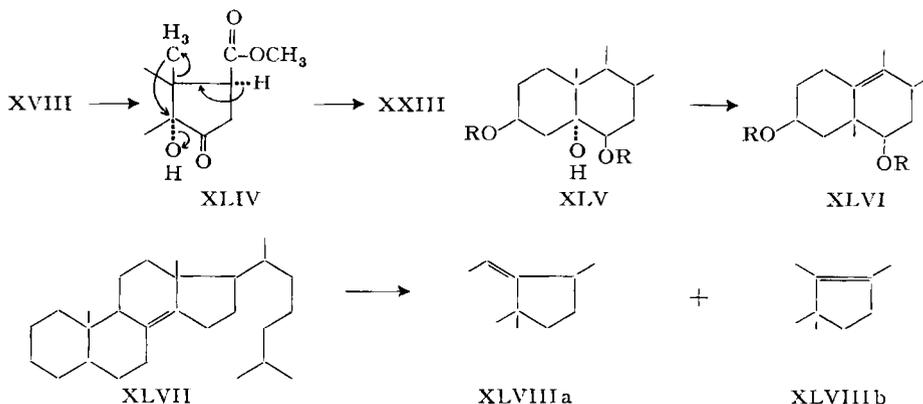
<sup>48</sup>) L. DORFMAN, Chem. Rev. 53, 64 (1953).

<sup>49</sup>) TH. WESTPHALEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 48, 1064 (1915).

<sup>50</sup>) H. LETTRÉ & M. MÜLLER, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 1947 (1937).

<sup>51</sup>) H. AEBLI, C. A. GROB & E. SCHUMACHER, Helv. 41, 774 (1958); C. A. GROB & E. SCHUMACHER, *ibid.* 41, 924 (1958).

(XLVII) und anderen Isomeren mit Toluolsulfonsäure in Cyclohexan-Eisessig auf 85° (über das 14-Carbonium-ion) ist von TURNER *et al.*<sup>52)</sup> diskutiert worden. Ein sicherer Beweis, dass sie wirklich stattfindet, konnte aber nicht erbracht werden<sup>53)</sup>.



Im Ester XVIII ist die räumliche Stellung von Methyl- und Hydroxyl-Gruppe (*trans* di-axial) für eine WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung sehr günstig. Sie scheint an sich aber noch nicht ganz ausreichend zu sein, damit die Reaktion (wenigstens in guter Ausbeute) stattfindet, denn BLOOM *et al.*<sup>18)</sup> erhielten aus 14 $\alpha$ -Hydroxy-21-O-acetyl-cortexon bei der Wasserabspaltung ausschliesslich 1,2-Eliminierung unter Bildung von  $\Delta^{14}$ -Derivat. Die in XVIII vorhandene Ketogruppe an C-15 scheint für den glatten Verlauf sehr wesentlich zu sein, wobei an zwei Ursachen gedacht werden kann. Vor allem ist die Ausbildung der bevorzugten  $\Delta^{14}$ -Doppelbindung verunmöglicht. Ausserdem dürfte die trigonale Konfiguration (also das Fehlen des  $\beta$ -ständigen H-Atoms) an C-15 günstig sein, denn sie erlaubt der Methylgruppe im Übergangszustand XLIV eine grössere Annäherung an C-14. – In XVIII dürfte die Carbomethoxy-Gruppe auch die Ablösung der Methylgruppe erleichtern, und die Ausbildung des konjugierten Systems im Endprodukt XXIII liefert einen Beitrag an die treibende Kraft. Ob diese Gruppe aber wirklich nötig ist, damit die Reaktion stattfindet, ist ungewiss und soll gelegentlich experimentell geprüft werden.

Die Hydrierung des Esters XXIII mit Pt gab ein Gemisch, aus dem sich nach Acetylierung kleine Mengen von zwei Kristallisaten AL 399 (XXVIII) und AL 400 (XXIX) isolieren liessen, die noch nicht weiter untersucht sind.

#### Versuch zur Deutung der Bildung des 14 $\alpha$ -Hydroxy-15-ketons (XVIII)

Es bleibt noch die Bildung von XVIII aus V zu erklären. Die oxydative Öffnung von tertiär-sekundären Oxyden ist gut bekannt<sup>49)</sup> <sup>54)</sup> <sup>55)</sup>. Zur Beurteilung der hier

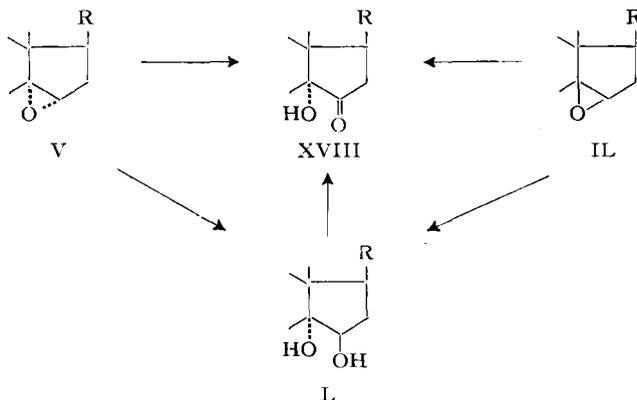
<sup>52)</sup> R. B. TURNER, W. R. MEADOR & R. E. WINKLER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4122 (1957).

<sup>53)</sup> Eine Wanderung der Methylgruppe von C-13 nach C-17 ist von K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Chem. Ber. **87**, 1301 (1954), beim Erhitzen von 3 $\beta$ -Acetoxy-16,17 $\alpha$ -oxido-pregnen-(5)-on-(20) mit p-Toluolsulfonsäure in Acetanhydrid beschrieben worden.

<sup>54)</sup> I. RUZICKA, L. GROB & G. RASCHKA, Helv. **23**, 1518 (1940) sowie frühere Lit. daselbst; L. F. FIESER & M. FIESER, Natural products related to Phenanthrene, 3. Ed., New York 1949, p. 230–231 u. a.

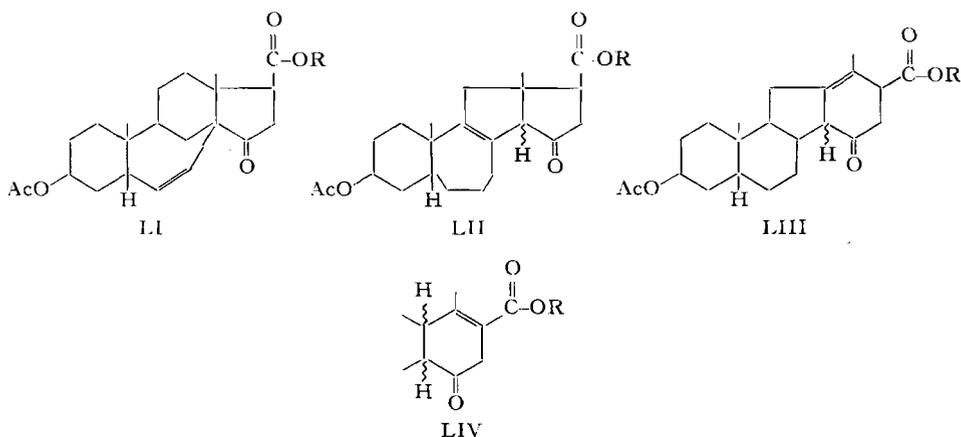
<sup>55)</sup> Wir danken Herrn Prof. D. H. R. BARTON, London, für Diskussionsbeiträge.

erfolgten Reaktion ist von Bedeutung, dass XVIII nicht nur aus V, sondern nach LINDE & MEYER<sup>8)</sup> auch aus den epimeren  $14\beta,15\beta$ -Epoxyd IL erhalten wird. Die Reaktion muss somit über ein gemeinsames Zwischenprodukt verlaufen. Die einfachste Erklärung wäre die intermediäre Bildung des Diols L oder eines entspr. Chromsäure-esters. Das Epoxyd V ist zwar gegen Eisessig bei 20° beständig. Es besteht aber die Möglichkeit, dass es von  $\text{CrO}_3$  als LEWIS-Säure aufgespalten wird.



Ferner müsste man annehmen, dass die Öffnung des Epoxydringes dabei gerade umgekehrt erfolgt als mit HCl (siehe oben). Wir glauben daher, dass ein anderer Mechanismus im Spiele sein könnte, möchten aber von Spekulationen absehen, bevor weitere Beweise vorliegen<sup>56)</sup>.

Anschließend haben wir auch die Reaktion des Chlorketons XV mit siedendem Collidin geprüft, weil aus sterischen Gründen hier die Bildung von XXIII kaum möglich sein sollte. Wir erhielten ein Gemisch, aus dem sich nur kleine Mengen von zwei Kristallisaten XXIV (AL 373) und XXV (AL 374) isolieren liessen. Ersteres war nach UV.- und IR.-Spektrum (Fig. 2 und 6) wieder ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester.



<sup>56)</sup> Wir danken Herrn Prof. C. Grob für die Diskussion solcher Möglichkeiten, auf die wir später zurückkommen wollen.

Bei XXV dürfte es sich nach dem UV.-Spektrum (Fig. 2) um ein  $\beta,\gamma$ -ungesättigtes 5-Ring-Keton handeln ( $\log \epsilon = 2,14!$ ). Auch das IR.-Spektrum würde dazu passen. Bei letzterem ist auch die relativ scharfe Bande bei  $8,10 \mu$  bemerkenswert; sie würde dafür sprechen, dass die  $3\beta$ -ständige Acetoxygruppe nicht mehr axial gerichtet ist. Weitere Untersuchungen mussten aus Materialmangel unterbleiben. Die vorläufigen Befunde sprechen aber stark dafür, dass auch diese zwei Stoffe durch eine WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung entstanden sind. Prinzipiell kommen für den Angriff in erster Linie die C-Atome 7, 9 und 12 in Frage, was für Al 374 (XXV) eine Formel des Typus LI, LII oder LIII ergeben würde, während für Al 373 (XXIV) LIV in Frage käme<sup>57)</sup>.

### Verknüpfung mit mikrobiologisch hergestelltem Material

$15\alpha$ - und  $15\beta$ -Hydroxysteroiden sind in den letzten Jahren mikrobiologisch bereitet und genau untersucht worden<sup>44) 11) 12)</sup>. Wir haben unseren Ester XVI auf folgendem Weg mit solchem Material verknüpft.

Um eine Verseifung ohne Umlagerung an C-14 zu ermöglichen, wurde der Keto-ester XVI zunächst mit Pt in Eisessig hydriert, wobei, wie oben erwähnt, vorwiegend das  $15\beta$ -Hydroxy-Derivat XIX entstand. Dieses wurde benzyliert und der erhaltene gut krist.  $3\beta$ -Acetoxy- $15\beta$ -benzoxy-ätiansäure-methylester (XX) partiell zum  $3\beta$ -Hydroxy- $15\beta$ -benzoxy-ätiansäure-methylester (XXI) verseift. Dehydrierung lieferte den 3-Keto- $15\beta$ -benzoxy- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (XXX), der nach Verseifung und Remethylierung den gesuchten 3-Keto- $15\beta$ -hydroxy- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXI) gab. Durch Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  wurde daraus der 3,15-Diketo-ester XXXVI erhalten.

Zum Vergleich wurde  $15\alpha$ -Hydroxycortexon (XLII)<sup>58)</sup> durch Abbau mit  $\text{NaJO}_4$  in die bekannte Säure XL<sup>11)</sup> und diese in den ebenfalls bekannten Ester XLI<sup>11)</sup> übergeführt. Die Hydrierung mit Pd in Methanol lieferte neben wenig  $5\alpha$ -Derivat XLIII (nicht untersucht), zur Hauptsache den 3-Keto- $15\alpha$ -hydroxy- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXIX). Das Präparat war erwartungsgemäss von XXXI verschieden; dagegen gab es bei der Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  einen Diketo-ester, der nach Smp., Mischprobe, Drehung und IR.-Spektrum mit dem aus XXXI bereiteten Ester XXXVI identisch war. Damit ist bewiesen, dass XXXI und XXXIX sich nur durch Epimerie an C-15 unterscheiden. Damit stehen auch die Inkremente der molekularen Drehung in Einklang<sup>59)</sup>.

Stoff	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$ des 15-Hydroxylys <sup>60)</sup>
XXXI	$+37,1^\circ \pm 2^\circ$	$129,3^\circ \pm 7^\circ$	$-103,4^\circ \pm 14^\circ$
XXXIX	$+94,7^\circ \pm 2^\circ$	$330,0^\circ \pm 7^\circ$	$+97,3^\circ \pm 14^\circ$

<sup>57)</sup> Die Analyse wäre allerdings eher mit einer Formel  $\text{C}_{23}\text{H}_{30-32}\text{O}_6$  verträglich.

<sup>58)</sup> Wir danken Herrn Dr. A. WETTSTEIN, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auch hier bestens für dieses Präparat. Es war aus Cortexon mit *Gibbivella baccata* (WALLER.) SACC.<sup>11)</sup> hergestellt. Bezüglich  $15\alpha$ -Konfiguration vgl. die Berichtigung<sup>12)</sup>.

<sup>59)</sup> WETTSTEIN und Mitarb.<sup>11) 12)</sup> fanden für  $15\beta$ -Hydroxycortexon  $\Delta[M]_D = -123^\circ$  und für  $15\alpha$ -Hydroxycortexon  $\Delta[M]_D = +66^\circ$ .

<sup>60)</sup> Differenz gegenüber 3-Keto- $5\beta$ -ätiansäure-methylester<sup>2)</sup>.

Erwartungsgemäss konnte der Ester XXXVI mit Alkali leicht isomerisiert werden. Das erhaltene Produkt (XXXII) war identisch mit einem Präparat, das durch Dehydrierung von XIII mit  $\text{CrO}_3$  bereitet wurde.

### Konfigurationsbeweis für den Ester XVII

Von den vier theoretisch möglichen Isomeren (nur das  $14\alpha,17\alpha$ -Isomere ist noch unbekannt) stellt XVII offenbar die energetisch bevorzugte Form dar, denn nach Kochen von XIV mit Na-Methylat, Remethylierung und Acetylierung wird XVII in guter Ausbeute als einzig fassbares Produkt erhalten. Da die  $17\beta$ -Stellung der Carbomethoxy-Gruppe in XVI und XIV gesichert ist, muss XVII ein  $17\alpha$ -Derivat sein. Es war an sich äusserst wahrscheinlich, dass die Ringe C und D *cis*-Verknüpfung zeigen, dass somit  $14\beta$ -Konfiguration vorliegt. Um dies eindeutig zu beweisen, wurde wie folgt verfahren: XVII wurde verseift und remethyliert; der rohe Hydroxyester (der bei Acetylierung wieder XVII lieferte) gab nach Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  den 3,15-Diketo-ester XXXVIII, der somit an C-14 noch dieselbe Konfiguration besitzen muss wie XVII.

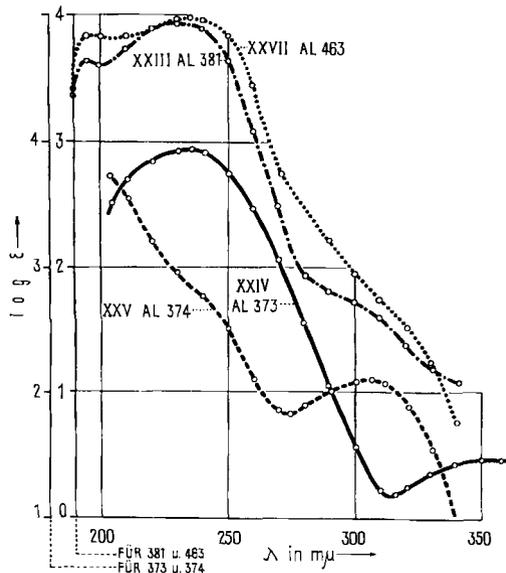


Fig. 2. UV.-Absorptionsspektren in Alkohol

XXIII = Vermutlicher  $3\beta$ -Acetoxy-14-methyl-15-keto-18-nor- $5\beta,14\beta$ -ätien-(13:17)-säure-methylester (AL 381, XXIII)<sup>61</sup>. Maximum bei  $231\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,98$ , ber. auf  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5 = 388,5$ .

XXVII = Vermutlicher  $3\beta$ -Acetoxy-14-methyl-15-oximino-18-nor- $5\beta,14\beta$ -ätien-(13:17)-säure-methylester (AL 463, XXVII)<sup>61</sup>. Maximum bei  $236\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,00$ , ber. auf  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N} = 403,5$ .

XXIV = Präparat AL 373<sup>62</sup>. Maxima bei  $233\text{--}234\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,93$ , und bei  $355\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 1,50$ , ber. auf  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5 = 388,5$ .

XXV = Präparat AL 374<sup>62</sup>. Maximum bei  $305\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,14$ , ber. auf  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5 = 388,5$ .

<sup>61</sup>) Aufgenommen von den Herren K. STICH und G. ROTZLER in einem selbstregistrierenden BECKMAN DK2 Spektrophotometer.

<sup>62</sup>) Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER in einem UNICAM Sp 500.

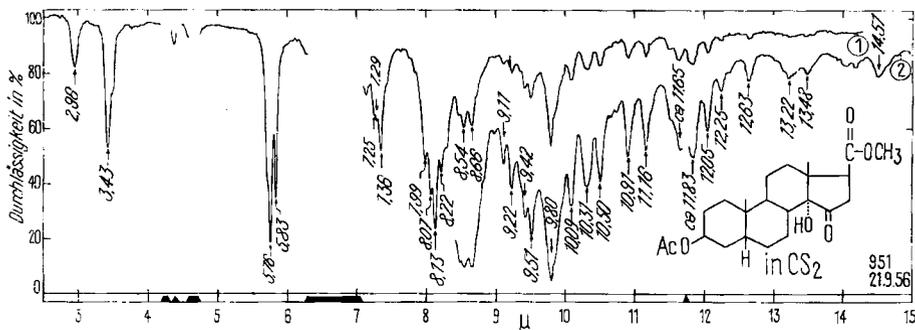


Fig. 3. IR-Absorptionsspektrum von 3 $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-15-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVIII, Präp. AL 371) in CS<sub>2</sub><sup>63</sup>). Gesättigte Lösung, d = 0,2 und 1,0 mm

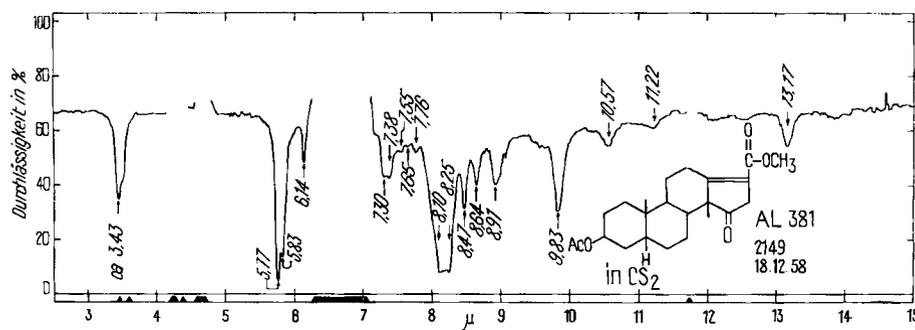


Fig. 4. IR-Absorptionsspektrum von vermutlichem 3 $\beta$ -Acetoxy-14-methyl-15-keto-18-nor-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätien-(13:17)-säure-methylester (XXIII, Präp. AL 381) in CS<sub>2</sub><sup>63</sup>). c = 0,07 Mol pro Liter, d = 0,195 mm

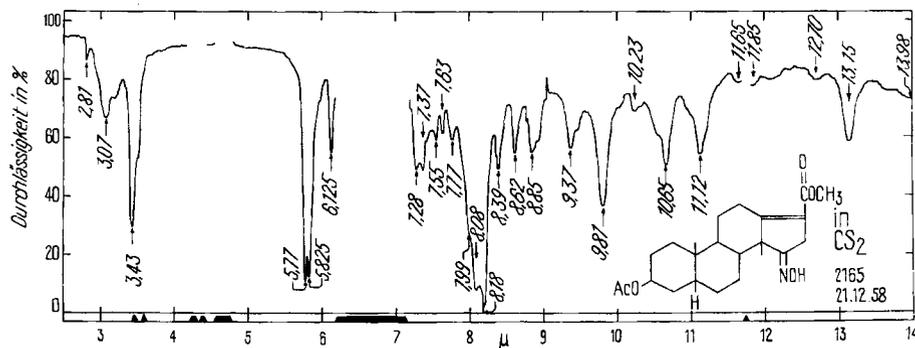


Fig. 5. IR-Absorptionsspektrum von vermutlichem 3 $\beta$ -Acetoxy-14-methyl-15-oximino-18-nor-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätien-(13:17)-säure-methylester (XXVII, Präp. AL 463) in CS<sub>2</sub><sup>63</sup>). c = 0,003 Mol pro Liter, d = 0,49 mm

<sup>63</sup>) Aufgenommen in einem PERKIN-ELMER double beam IR-Spektrophotometer mit NaCl-Prisma.

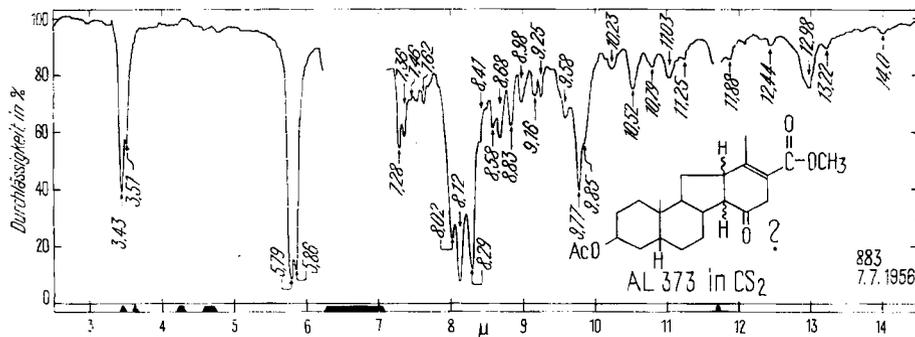


Fig. 6. IR.-Absorptionsspektrum von Präparat AL 373 (XXIV) in  $\text{CS}_2$ <sup>63</sup>).  $c = 0,0642$  Mol pro Liter,  $d = 0,206$  mm

Ferner wurde der Ester XIV, der an C-14 sicher  $\beta$ -Konfiguration besitzt, mit  $\text{NaBH}_4$  reduziert, wobei ein amorpher Hydroxyester erhalten wurde, dessen Konfiguration an C-15 unsicher ist. Das Präparat wurde acetyliert. Der erhaltene Diacetoxyester XXXVII blieb auch amorph, wurde aber chromatographisch gereinigt, so dass wir vermuten, dass er keinen Keto-ester XIV mehr enthielt. Diesen Ester XXXVII, bei dem an C-14 keine Isomerisierung mehr eintreten sollte, wurde zur Isomerisierung an C-17 mit Na-Methylat gekocht. Das Reaktionsprodukt gab nach Methylierung und Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  in guter Ausbeute wieder den Keto-ester XXXVIII, daneben noch etwas  $17\beta$ -Ester XXXII. Da mit dem Keto-ester XVI, wie oben erwähnt, (über XIX und XXXI) eine Überführung in XXXVI möglich war, glauben wir, dass die genannte Reaktionsfolge eine gute Stütze für die  $14\beta$ -Konfiguration von XVII darstellt. Eine gleiche Reaktionsfolge gelang auch ausgehend von dem krist. Ester X, der, wie oben gezeigt wurde, an C-14 sicher  $\beta$ -Konfiguration besitzt. Zur Isomerisierung an C-17 wurde dieser Ester ebenfalls mit  $\text{NaOCH}_3$  in Methanol gekocht und das Rohprodukt methyliert und anschliessend acetyliert, wobei ein Gemisch von viel amorphem Di-O-acetyl-Derivat XXXIV und wenig krist. 3-Mono-O-acetyl-Derivat XXXIII entstand, die sich durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  trennen liessen. Das letztere lieferte mit  $\text{CrO}_3$  den Keto-ester XVII. Aus dem amorphen Diacetat wurde nach Verseifung, Remethylierung und Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  in guter Ausbeute der Diketo-ester XXXVIII erhalten. In kleiner Menge entstand ein krist. Nebenprodukt (XXXV, AL 474), das nicht weiter untersucht wurde. Die Konfiguration des Esters XVII ist durch diese zwei Reaktionsfolgen bewiesen.

### Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis  $200^\circ$  etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber etwa  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Drehungsbestimmung wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und  $60^\circ$  getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 2 Std. bei  $80^\circ$  und 0,01 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in W, Ausschütteln mit Ac (oder anderem Lösungsmittel, wenn vermerkt), Waschen mit verd. HCl (bei  $\text{CrO}_3$ -Oxydationen mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), Sodalösung und W, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen. Alle Chromatographien wurden nach der Durchlaufmethode<sup>64</sup>) durchgeführt. Es wurden die folgenden Abkürzungen benützt: AcOH = Eisessig,  $(\text{Ac})_2\text{O}$  = Acetan-

<sup>64</sup>) T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPER, Disc. Trans. Faraday Soc. 7, 305 (1949).

hydrid, Ae = Diäthyläther, Al = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = n.-Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser, ML = eingedampfte Mutterlauge.

**3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -ätien-(14)-säure-methylester(IV) und 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -ätien-(8:14)-säure-methylester (II).** – 1,15 g 3 $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (I) vom Smp. 155–158° wurden in 5 ml abs. Py gelöst, bei 0° mit 1 ml SOCl<sub>2</sub> versetzt und 16 Std. bei 0° stehengelassen. Dann wurde mit Eis zerlegt, mit Ae ausgeschüttelt und wie üblich gewaschen. Das Rohprodukt (1,04 g) gab aus Ae-Pe 700 mg krist. Ester IV vom Smp. 117–120°.

Die ML (340 mg) wurde mit 210 mg analogem Material aus einem zweiten Versuch vereinigt und das Ganze (550 mg) an 30 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Be-Pe-Gemischen und reinem Be eluierten Fraktionen (360 mg) gaben aus Ae-Pe noch 240 mg krist. Ester IV vom Smp. 118–120°. Die mit Be-Ae bis zu 20% Ae-Gehalt eluierten Anteile (63 mg) gaben aus Ae-Pe 29 mg Ester II. Nach Umkristallisieren aus Me farblose Körner, Smp. 122–124°,  $[\alpha]_D^{25} = +84,4^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,865 in Chf). Der Ester zeigte im kurzwelligen UV.<sup>14</sup>) in Cyclohexan ein Maximum bei 203 m $\mu$ , log  $\epsilon = 4,10$ . Nach Mischprobe identisch mit dem Präparat HPS 28 aus Tanghinigenin<sup>2</sup>). Trocknung zur Analyse bei 60°.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,06 H 8,98%

Die verbleibenden ML und amorphen Fraktionen dienen für die folgende Trennung.

**3 $\beta$ -Acetoxy-8,14-epoxy-5 $\beta$ ,8 $\xi$ ,14 $\xi$ -ätiansäure-methylester(III) aus ML von II und IV.** – 370 mg teilweise kristalline ML aus obigem Versuch (mit etwas gleichem Material aus analogem Versuch vereinigt) wurden in 4 ml AcOH und 40 mg PtO<sub>2</sub> bei 20° hydriert. Nach Aufnahme von 24 ml H<sub>2</sub> blieb die Hydrierung stehen. Filtration und Eindampfen gab 370 mg Rohprodukt. Es wurde in 5 ml Chf gelöst, mit der titrierten Lösung von 250 mg Benzopersäure in 5 ml Chf versetzt und 2 Std. im Dunkeln bei 20° stehengelassen. Nach Verdünnen mit Ae wurde mit W, verd. NaOH und W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (420 mg) wurde an 15 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Be-Pe eluierten Anteile (150 mg) gaben aus Ae-Pe 122 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXVI) vom Smp. 126–128° (Mischprobe ebenso). Die mit Be-Ae eluierten Anteile (54 mg) gaben aus Ae-Pe 42 mg Epoxyester III in farblosen Nadeln, Smp. 151–154°,  $[\alpha]_D^{25} = +70,0^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,927 in Chf).

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,69 H 8,94%

**3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -ätien-(8:14)-säure-methylester (II) aus III.** – 27 mg Epoxyester III vom Smp. 151–154° wurden in 4 ml AcOH mit 20 mg PtO<sub>2</sub> 20 Std. in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Nach Filtration wurde in Ae gelöst, wie üblich gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch wenig Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Aus Pn 16 mg Kristalle, Smp. 120–123°, nach Mischprobe identisch mit dem oben beschriebenen Analysenpräparat von II.

**3 $\beta$ -Acetoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -epoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (V).** – 358 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -ätien-(14)-säure-methylester (IV) vom Smp. 119–121° wurden in 8 ml Chf gelöst, mit der titrierten Lösung von 400 mg Benzopersäure in 5 ml Chf versetzt und 2 Std. bei 20° im Dunkeln stehengelassen. Aufarbeitung wie bei III gab 360 mg neutrales Rohprodukt, das an 15 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be-(4:1) bis -(9:1) eluierten Anteile (313 mg) gaben aus Me bei 0° 113 mg Kristalle, Smp. 87–90°. Aus der ML nach Zusatz von wenig W noch 170 mg Kristalle vom Smp. 80–90°. Umkristallisieren aus Me, dann aus Ae-Pe gab farblose Nadeln, Smp. 88–90°,  $[\alpha]_D^{17} = +39,6^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,03 in Chf). Zur Analyse wurde bei 12 Torr kurz geschmolzen.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,67 H 8,85%

**3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (X) und Nebenprodukte XIV, VII und XXVI.** – 360 mg Epoxyester V vom Smp. 86–90°, der vielleicht noch eine kleine Menge IV enthielt, wurde in 5 ml AcOH mit 100 mg PtO<sub>2</sub> 16 Std. in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Die Aufnahme (inkl. PtO<sub>2</sub>) betrug 40 ml H<sub>2</sub>. Filtration und Eindampfen gab 360 mg Rohprodukt, das an 4 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be-Pe eluierten Anteile (ca. 60 mg) gaben aus Ae-Pe 44 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXVI) vom Smp. 124–126° (Mischprobe ebenso). Die mit Be und Be-Ae bis 5% Ae-Gehalt eluierten Anteile (18 mg) gaben aus Me-W 14 mg Ausgangsmaterial (V). Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (40 mg) gaben aus Ae-Pe 25 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIV) vom Smp. 175–180°, nach Mischprobe identisch mit dem Analysenpräparat (siehe unten).

Die mit Be-Ae von 20–35% Ae-Gehalt eluierten Anteile (224 mg) gaben aus Ae-Pe 118 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (X) in farblosen Körnern vom Smp. 133–135°,  $[\alpha]_D^{22} = +85,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,24$  in Chf). Trocknung zur Analyse bei 60°.

$C_{23}H_{36}O_5$  (392,48) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,09 H 9,50%

Die folgenden mit Be-Ae eluierten Fraktionen gaben aus Ae-Pe noch wenige mg Nebenprodukt VII (Präp. AL 392), Smp. 212–225°,  $[\alpha]_D = +55,0^\circ \pm 6^\circ$  ( $c = 0,38$  in Chf), das nicht weiter untersucht wurde.

**3 $\beta$ ,15 $\alpha$ -Diacetoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XI).** – 41 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (X) vom Smp. 133–135° wurden mit 0,2 ml abs. Py und 0,1 ml (Ac)<sub>2</sub>O 1 Std. auf 100° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 44 mg Rohprodukt. Aus Pn 40 mg farblose Körner, Smp. 126–128°,  $[\alpha]_D^{22} = +83,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,32$  in Chf). Die Mischprobe mit X gab eine starke Depression.

$C_{25}H_{38}O_6$  (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 68,89 H 8,59%

**3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIV) aus X.** – 25 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (X) vom Smp. 133–135° wurden in 0,1 ml AcOH gelöst, mit 0,3 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung (= 6 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 25 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 22 mg farblose Körner, Smp. 179–182°. Nach Mischprobe identisch mit dem Analysenpräparat von XIV (s. unten).

**3 $\beta$ -Acetoxy-14-chlor-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (VIII) und Nebenprodukt XIV.** – 760 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\alpha$ -epoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (V, rohes Kristallisat) wurden in 10 ml abs. Chf gelöst. Dann wurde bei –15° unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss während 10 Min. trockenes HCl eingeleitet und anschliessend  $\frac{1}{2}$  Std. bei –15°, 2 Std. bei 0° und schliesslich 4 Std. bei 20° stehengelassen. Anschliessend wurde im Vakuum auf 5 ml eingengt, mit 20 ml Ae verdünnt, mit W, 5-proz. KHCO<sub>3</sub>-Lösung und W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (815 mg) gab aus An-Pe 540 mg Ester VIII in farblosen Prismen vom Smp. 176–179°,  $[\alpha]_D^{20} = +31,6^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1,5$  in Chf). Der Stoff war Cl-haltig und gab mit Tetranitromethan keine Färbung.

$C_{23}H_{35}O_5Cl$  (426,92) Ber. C 64,70 H 8,26 O 18,74% Gef. C 64,87 H 8,10 O 18,89%

Die ML (540 mg aus 2 Versuchen) wurden an 30 g SiO<sub>2</sub> chromatographiert. Die mit Be-Ac-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (207 mg) gaben aus Ae-Pe 116 mg Ketoester XIV in farblosen Körnern, Smp. 176–179°, nach Mischprobe identisch mit Analysenpräparat (siehe unten). Die weiteren mit Be-Ac eluierten Fraktionen (193 mg) gaben aus Ae-Pe noch 152 mg krist. Chlorester VIII vom Smp. 170–178°.

**Reduktion von VIII mit RANEY-Nickel.** 180 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-14-chlor-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (VIII) wurden mit dem aus 3 g Ni-Al-Legierung bereiteten RANEY-Nickel in 10 ml Me 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde filtriert und eingedampft. Der Rückstand (166 mg) wurde an 8 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Pe-Be eluierten Anteile (41 mg) gaben aus Pn 33 mg ungesättigten Ester IV vom Smp. 120–123°. Die mit Be und Be-Ac-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Anteile (81 mg) gaben aus Ae-Pe 52 mg krist. Ketoester XIV vom Smp. 175–180° und aus der ML ca. 5 mg vom isomeren Keto-ester XVI vom Smp. 183–186°. Die weiteren mit Be-Ac eluierten Fraktionen gaben aus Ae-Pn einige mg Nebenprodukt VII (Präp. AL 392) vom Smp. 215–225°.

**Reduktion von VIII mit Zinkstaub in AcOH-Me.** 355 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-14-chlor-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (VIII) wurden mit 100 mg Zn-Staub und 80 mg Na-Acetat in 8 ml Me und 8 ml AcOH 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde filtriert und mit Chf nachgewaschen. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) gab 317 mg neutrales Rohprodukt, das an 9 g SiO<sub>2</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be-Ac-(95:5) eluierten Anteile (35 mg) gaben aus Pn 24 mg ungesättigten Ester IV vom Smp. 116–118°. Die mit Be-Ac-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Anteile (134 mg) gaben aus Ae-Pe 58 mg Epoxyester V vom Smp. 86–90°. Die weiteren mit Be-Ac eluierten Fraktionen (111 mg) gaben aus Ae-Pe noch ca. 90 mg Ketoester XIV vom Smp. 176–180° (Mischprobe ebenso).

**3 $\beta$ ,15 $\alpha$ -Diacetoxy-14-chlor-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (IX).** – 325 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-14-chlor-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (VIII) vom Smp. 176–179° wurden in 4 ml (Ac)<sub>2</sub>O gelöst und 6 Std. bei 50–60° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab

332 mg neutrales Rohprodukt, das an 15 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Ae-Gemischen von 5–10% Ae-Gehalt eluierten Anteile (206 mg) gaben aus Ae-Pe 92 mg farblose feine Nadeln, Smp. 166–169°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +46,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,1$  in Chf).

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{Cl}$  (469,00) Ber. C 64,02 H 7,95% Gef. C 63,88 H 7,95%

Die weiteren mit Be-Ae eluierten Fraktionen (99 mg) gaben aus Ae-Pe 67 mg Keto-ester XIV vom Smp. 176–178° (Mischprobe ebenso).

*Reduktion von IX mit RANEY-Nickel.* 25 mg  $3\beta, 15\alpha$ -Diacetoxy-14-chlor- $5\beta, 14\beta$ -ätiansäure-methylester (IX) vom Smp. 162–167° wurden mit ca. 200 mg RANEY-Nickel in 5 ml abs. Me 8 Std. gekocht. Dann wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (22 mg) wurde an 2 g  $\text{SiO}_2$  chromatographiert. Die mit Be sowie Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (ca. 15 mg) gaben aus Ae-Pe ca. 10 mg ungesättigten Ester IV vom Smp. 122–124°. Die weiteren mit Be-Ac eluierten Fraktionen waren teilweise amorph, teilweise gaben sie aus Ae-Pe ca. 2 mg Keto-ester XIV vom Smp. 176–180°.

**3 $\beta$ -Acetoxy-14-chlor-15-keto- $5\beta, 14\beta$ -ätiansäure-methylester (XV) und Nebenprodukte XVIII und VI.** – 1,16 g  $3\beta$ -Acetoxy-14-chlor- $15\alpha$ -hydroxy- $5\beta, 14\beta$ -ätiansäure-methylester (VIII) vom Smp. 170–178° (der vermutlich noch etwas isomeres Produkt VI enthielt) wurde in 10 ml AcOH gelöst und bei 20° portionsweise mit insgesamt 12 ml 2-proz.  $\text{CrO}_3$ -AcOH-Lösung (entspr. 240 mg  $\text{CrO}_3$ ) versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch  $\text{CrO}_3$  nachweisbar war. Dann wurde mit 1 ml Me versetzt und noch 16 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 1,04 g neutrales Rohprodukt, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ae-Pe 440 mg reinen Chlor-keto-ester XV lieferte. Farblose Blättchen, Smp. 183–186°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +46,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,1$  in Chf). Der Stoff war Cl-haltig.

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Cl}$  (424,95) Ber. C 65,00 H 7,83 O 18,83% Gef. C 64,83 H 7,85 O 19,06%

Die ML (600 mg) wurde an 30 g  $\text{SiO}_2$  chromatographiert. Die mit Be eluierten Fraktionen (ca. 120 mg) gaben aus Ae-Pe noch 190 mg Ester XV in Blättchen vom Smp. 180–186°. Die mit Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (185 mg) gaben aus An-Pe 155 mg rohen Hydroxy-keto-ester XVIII vom Smp. 190–205°. Nach Umkristallisieren aus An-Pe farblose Körner, Smp. 205–208°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,307$  in Chf). Trocknung 12 Std. bei 50°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (406,50) Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 68,05 H 8,31%

Die weiteren mit Be-Ae eluierten Fraktionen (110 mg) gaben aus Ae-Pe 90 mg rohen Ester VI vom Smp. 190–200°. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Ae-Pe gab farblose Nadeln, Smp. 200–202°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,04$  in Chf). Trocknung 12 Std. bei 50°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Cl}$  (426,97) Ber. C 64,69 H 8,26% Gef. C 65,03 H 8,07%

Die letzten mit Be-Ae eluierten Fraktionen (6 mg) gaben aus Ae-Pe noch ca. 2 mg Kristalle vom Smp. 215–235°. Sie gaben bei der Mischprobe mit Präp. AL 392 (VII) eine Depression und wurden nicht weiter untersucht.

*Reduktion von 3 $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-15 $\beta$ -chlor-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (VI) mit Zinkstaub.* 49 mg Ester VI vom Smp. 198–202° wurden mit 150 mg Zn-Staub und 100 mg Na-Acetat in 2 ml Me und 3 ml AcOH 2 Std. auf 100° erhitzt (Rückfluss). Filtration und übliche Aufarbeitung gaben 42 mg neutrales Rohprodukt, das an 4 g  $\text{SiO}_2$  chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-Gemischen von 5–35% Ae-Gehalt eluierten Anteile (35 mg) gaben aus Me-W 25 mg Epoxyester V vom Smp. 85–90° (Mischprobe).

**3 $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-15-keto- $5\beta$ -ätiansäure-methylester (XVIII).** – a) Aus XV. 165 mg  $3\beta$ -Acetoxy-14-chlor-15-keto- $5\beta, 14\beta$ -ätiansäure-methylester (XV) vom Smp. 172–180° wurden mit 3 ml AcOH gelöst, mit ca. 0,5 ml W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde aus Ae-Pe 150 mg Ausgangsmaterial (XV) vom Smp. 170–180° abgetrennt. Diese Kristalle wurden nochmals in 2 ml AcOH gelöst, mit ca. 1 ml Me und ca. 0,3 ml W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum und Kristallisation aus Ae-Pe gab noch 85 mg Ausgangsmaterial (XV) vom Smp. 178–185°. Die ML aus beiden Versuchen (120 mg) wurde an 4 g  $\text{SiO}_2$  chromatographiert. Die mit Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (60 mg) gaben aus Ae-Pe noch 47 mg krist. Ausgangsmaterial (XV). Die mit Be-Ae-(90:10) eluierten Fraktionen (17 mg) gaben aus Ae-Pe 10 mg krist. Ester XVIII vom Smp. 195–205° (Mischprobe mit Präparat b ebenso). Die weiteren mit Be-Ae eluierten Fraktionen (14 mg) gaben aus Ae-Pe noch etwas Ester VI vom Smp. 195–200° (Mischprobe ebenso).

b) *Aus V.* 210 mg  $\beta$ -Acetoxy-14,15 $\alpha$ -epoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (V) vom Smp. 85–88° wurden in 2 ml AcOH gelöst, mit 2,5 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung (die ca. 8% W enthält) versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 219 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 172 mg Ester XVIII vom Smp. 180–205°. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Ae-Pe gab farblose Kröner, Smp. und Misch-Smp. mit dem Analysenpräparat (siehe oben) 200–205°. Aus den ML liess sich noch etwas Ausgangsmaterial (V) vom Smp. 85–90° gewinnen.

*Hydrierungsversuch.* 200 mg Ester XVIII vom Smp. 200–205° wurden mit 50 mg PtO<sub>2</sub> in 5 ml AcOH 20 Std. in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Die Aufarbeitung lieferte nur unverändertes Ausgangsmaterial.

*Oxim.* 200 mg Hydroxylamin-chlorhydrat und 360 mg Na-Acetat-trihydrat wurden zusammen verrieben, mit 1 ml W und dann mit der Lösung von 85 mg  $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-15-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVIII) vom Smp. 200–205° in 10 ml Me versetzt und 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung (aber ohne Waschen mit HCl) gab 86 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pe 54 mg Ausgangssubstanz vom Smp. 180–200°. Aus der Mutterlauge wurden weitere Kristallfraktionen erhalten, insgesamt 23 mg Kristalle vom Smp. 170–180°. Nach Umkristallisieren 15 mg feine Körner vom Smp. 176–182°.

C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> O <sub>6</sub> N	Ber. C 65,53	H 8,37	N 3,32	– OCH <sub>3</sub> 7,36%
(421,51)	Gef. „ 65,50	„ 8,41	„ 3,29	„ 7,24%

*Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>.* 27 mg  $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-15-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVIII) vom Smp. 190–200° wurden in 3 ml Me gelöst, mit 50 mg NaBH<sub>4</sub> versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit AcOH schwach angesäuert und das Me im Vakuum entfernt. Die übliche Aufarbeitung gab 27 mg Rohprodukt, das bisher nicht kristallisierte.

12 mg von dem rohen Reduktionsprodukt wurden in 0,2 ml AcOH gelöst, mit 0,25 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung (entspr. 5 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab nur 6,5 mg neutrales Rohprodukt, das nicht kristallisierte. Die entstandenen Säuren wurden nicht untersucht.

**Vermutlicher  $\beta$ -Acetoxy-14-methyl-15-keto-18-nor-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätien-(13:17)-säure-methylester (XXIII).** – 85 mg  $\beta$ -Acetoxy-14-hydroxy-15-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVIII) vom Smp. 205–208° wurden in 1 ml abs. Py gelöst, bei –10° mit 0,1 ml SOCl<sub>2</sub> versetzt und 2 Std. bei –10° stehengelassen. Dann wurde mit Eis zerlegt und mit Ae ausgeschüttelt. Die wie üblich gewaschene und getrocknete Lösung lieferte 82 mg neutrales Rohprodukt, das an 4 g SiO<sub>2</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-Gemischen bis 10% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (72 mg) gaben aus Ae-Pn 56 mg farblose dicke Nadeln mit Doppel-Smp. 100°/107–110°,  $[\alpha]_D^{25} = +18,0 \pm 2^\circ$  (c = 1,06 in Chf). UV.- und IR.-Spektrum vgl. Theoret. Teil. Zur Analyse wurde kurz im Vakuum geschmolzen.

C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub> (388,48)	Ber. C 71,10	H 8,30%	Gef. C 71,26	H 8,41%
---	--------------	---------	--------------	---------

*Oxim XXVII.* 45 mg Hydroxylamin-chlorhydrat und 100 mg Na-Acetat-trihydrat wurden zusammen verrieben, mit 0,4 ml W und dann mit der Lösung von 20 mg Ester XXIII in 4 ml Me versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung (aber ohne Waschen mit HCl) gab 20 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pn 16 mg Kristalle, Smp. 160–185°. Nach Umkristallisieren 11 mg farblose Körner vom Smp. 188–192°.

C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> O <sub>5</sub> N (403,49)	Ber. C 68,44	H 8,24	N 3,47%	Gef. C 68,42	H 8,48	N 3,34%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

*Hydrierung von XXIII.* 70 mg Ester XXIII vom Doppel-Smp. 100°/107–110° wurden in 2 ml AcOH mit 40 mg PtO<sub>2</sub> 4 Std. bei 20° hydriert. Filtration und Eindampfen gab 70 mg Rohprodukt, das an 3 g SiO<sub>2</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be-Ac eluierten Fraktionen gaben teilweise Kristalle von unscharfem Smp. (110–145°). Sie wurden vereinigt (51 mg) und mit 0,3 ml abs. Py und 0,2 ml (Ac)<sub>2</sub>O 16 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend noch 1 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 57 mg Rohprodukt, das an 2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Ae-(95:5) eluierten Fraktionen (ca. 30 mg) gaben aus Ae-Pe 7 mg Präparat AL 399 (XXVIII), Smp. 110–120°. Nach Umkristallisieren farblose dicke Nadeln, Smp 118–121°,  $[\alpha]_D^{24} = +109,6^\circ \pm 12^\circ$  (c = 0,155 in Chf).

Die weiteren mit Be-Ac eluierten Fraktionen (17 mg) gaben aus Ae-Pe 5 mg Präp. AL 400 (XXIX) vom Smp. 140–150°. Nach Umkristallisieren farblose Körner, Smp. 146–150°,  $[\alpha]_D^{24} = +23,5^\circ \pm 12^\circ$  (c = 0,17 in Chf).

**Ester XXIV und XXV aus dem Chlorketon XV.** - 260 mg  $\beta$ -Acetoxy-14-chlor-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XV) vom Smp. 178-183° wurden in 2 ml 2,4,6-Collidin 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung gab 219 mg neutrales Rohprodukt, das an 8 g SiO<sub>2</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (ca. 100 mg) gaben aus Ae-Pe 51 mg Präparat AL 373 (XXIV) in farblosen Körnern, Smp. 121-123°,  $[\alpha]_D^{22} = +126,4^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,14 in Chf). UV.- und IR.-Spektrum vgl. Theoret. Teil. Trocknung 4 Std. bei 60°.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,93 H 7,62%

Die mit Be-Ae-(90:10) eluierten Anteile (ca. 80 mg) gaben aus Ae-Pn 44 mg Präparat AL 374 (XXV) in farblosen Körnern, Smp. 126-128°,  $[\alpha]_D^{22} = -38,1^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,92 in Chf). Trocknung 4 Std. bei 60°.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (388,48) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,06 H 8,27%

Nach halbjährigem Liegen schmolz das Präparat bei 118-128°.

**3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVI).** - 230 mg  $\beta$ -Acetoxy-14-chlor-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XV) vom Smp. 175-179° wurden in 6 ml AcOH und 6 ml Me gelöst, mit 220 mg Na-Acetat-trihydrat und 250 mg Zinkstaub versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Filtration, Nachwaschen mit Chf und übliche Aufarbeitung gaben 216 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 82 mg farblose Blättchen, Smp. 183-186°,  $[\alpha]_D^{25} = +67,0^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,28 in Chf).

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78 O 20,49% Gef. C 71,14 H 8,82 O 20,89%

Die ML (134 mg) wurde an 4 g SiO<sub>2</sub> chromatographiert. Die mit Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (ca. 70 mg) gaben aus Ae-Pe noch 42 mg krist. Ester XVI vom Smp. 183-186°.

*Oxim.* 100 mg Hydroxylamin-chlorhydrat und 180 mg Na-Acetat-trihydrat wurden zusammen verrieben, mit 0,8 ml W und dann mit der Lösung von 50 mg  $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVI) vom Smp. 183-186° in 8 ml Me versetzt und 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung (aber ohne Waschen mit HCl) gab 51 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pe 36 mg Kristalle vom Smp. 170-180°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren Nadeln vom Smp. 180-184°.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 68,12 H 8,70 N 3,45 -OCH<sub>3</sub> 7,65%  
(405,52) Gef. „ 67,81 „ 8,81 „ 3,81 „ 7,83%

**3 $\beta$ -Hydroxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure (XII).** - 82 mg  $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVI) vom Smp. 183-186° wurden mit 250 mg KOH in 0,5 ml W und 8 ml Me 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit W verdünnt, das Mc im Vakuum abgedampft, die Lösung mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit W gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Lösung gab beim Eindampfen 74 mg Rückstand. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Me-Ae gab 56 mg farblose Körner vom Smp. 245-249°.

**3 $\beta$ -Hydroxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIII).** - 70 mg  $\beta$ -Hydroxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure (XII, Rohprodukt) wurden in wenig Me mit ätherischer CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und 10 Min. stehengelassen. Eindampfen und Kristallisation aus Ae-Pe gab 40 mg farblose Prismen, Smp. 174-177°,  $[\alpha]_D^{24} = -26,4^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,72 in Chf).

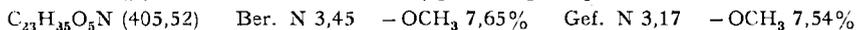
**3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIV).** - a) 65 mg  $\beta$ -Hydroxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIII) wurden in 0,3 ml abs. Py und 0,2 ml (Ac)<sub>2</sub>O 16 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend 2 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 74 mg Rohprodukt, das an 4 g SiO<sub>2</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (70 mg) gaben aus Ae-Pc 51 mg farblose Körner, Smp. 178-181°,  $[\alpha]_D^{25} = -20,3^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,88 in Chf).

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,76 H 8,74%

b) In einem zweiten Versuch wurden 320 mg  $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVI) wie bei XII, XIII und XIV behandelt, aber ohne Isolierung der Zwischenprodukte. Erhalten wurden 320 mg rohes XIV, das an 10 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be, reinem Be und Be-Ae-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Anteile (242 mg) gaben aus Ae-Pe 182 mg krist. Ester XIV vom Smp. 178-182°. Die weiteren mit Be-Ae-(80:20) eluierten

Anteile (ca. 20 mg) gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ae-Pe 10 mg 17 $\alpha$ -Ester XVII vom Smp. 159–162°,  $[\alpha]_D^{15} = -12,8^\circ$  ( $c = 0,93$  in Chf). Die Mischprobe mit dem Analysenpräparat (siehe unten) schmolz gleich.

*Oxim.* 200 mg Hydroxylamin-chlorhydrat und 360 mg Na-Acetat-trihydrat wurden zusammen verrieben, mit 0,6 ml W und dann mit der Lösung von 74 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIV) vom Smp. 178–181° in 6 ml Me versetzt und 5 Std. gekocht. Übliche Aufarbeitung (aber ohne Waschen mit HCl) gab 82 mg Rohprodukt, die nicht kristallisierten.

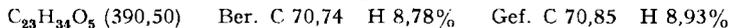


*Hydrierungsversuch.* 70 mg Keto-ester XIV vom Smp. 179–181° wurden in 2 ml AcOH mit 20 mg PtO<sub>2</sub> 2 Std. in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Filtration und Eindampfen gab 70 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pe 66 mg Kristalle, Smp. und Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial 176–180°.

**3,15-Diketo-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXII).** – 40 mg 3 $\beta$ -Hydroxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIII) wurden in 1 ml AcOH portionsweise mit insgesamt 0,5 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung (entspr. 10 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und anschliessend 6 Std. stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei XV gab 31 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 32 mg farblose Blättchen, Smp. 128–132°. Nach Umkristallisieren Smp. 135–137°,  $[\alpha]_D^{24} = -3,7^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,81$  in Chf).



**3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (XVII).** – 100 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIV) vom Smp. 175–181° wurden durch Abdampfen mit Be getrocknet und mit der Lösung von 500 mg Na in 6 ml abs. Me 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 3 ml W versetzt und noch 10 Min. gekocht. Die Aufarbeitung wie bei XII gab 88 mg rohe Säure, die mit ätherischer Diazomethanolösung methyliert wurde. Anschliessend wurde der rohe Ester wie bei XIV acetyliert und das rohe Acetylierungsprodukt (94 mg) an 4 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Be und Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (35 mg) gaben aus Ae-Pe 25 mg krist. Ausgangsprodukt (XIV). Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen eluierten Fraktionen (47 mg) gaben aus Ae-Pe 40 mg 17 $\alpha$ -Ester XVII vom Smp. 150–160°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren farblose Nadeln, Smp. 156–161°. Drehung siehe oben.



**3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXVI).** – a) *Aus XVI.* 21 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVI) vom Smp. 183–186° wurden in 0,5 ml reinem Äthandithiol gelöst, auf –15° abgekühlt, unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss mit HCl-Gas gesättigt (ca. 5 Min.) und 4 Std. bei 0° stehengelassen. Dann wurde mit festem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert und in Ae aufgenommen. Die mit verd. NaOH und W gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Lösung gab beim Eindampfen 23 mg neutrales Rohprodukt, das nicht kristallisierte. Es wurde mit dem RANEY-Nickel aus 2 g Ni-Al-Legierung in 10 ml Me 16 Std. bei 20° geschüttelt und anschliessend 5 Std. gekocht. Dann wurde filtriert und mit Chf nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Be gelöst und über wenig Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Das Filtrat (20 mg) gab aus Ae-Pe 14 mg farblose dicke Körner, Smp. 122–126°; nach Mischprobe identisch mit authentischem 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXVI).

b) *Aus XIV.* 67 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIV) vom Smp. 179–182° wurden mit 1 ml Äthandithiol wie oben umgesetzt. Das Rohprodukt (86 mg) wurde an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert, gab aber keine Kristalle. Es wurde wieder mit RANEY-Nickel reduziert, wobei 64 mg S-freies Material resultierte. Filtration über wenig Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und Kristallisation aus Ae-Pe gaben 32 mg farblose dicke Körner, Smp. und Misch-Smp. mit authentischem XXVI 126–128°.

**3,15-Diketo-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (XXXVIII).** – a) *Aus XVII.* 23 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (XVII, Rohprodukt) wurden mit 100 mg KOH in 3 ml Me und 0,5 ml W 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung wie bei XII und Methylierung mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> gaben 21 mg rohen Methylester. Dieser wurde in 0,3 ml AcOH mit 0,3 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung (entspr. 6 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei XV gab 19 mg neutrales Rohprodukt. Mehrmaliges Kristallisieren aus Ae-Pe gab farblose Plättchen, Smp. 160–163°. Nach Mischprobe identisch mit dem unten beschriebenen Analysenpräparat.

b) *Aus XIV über XXXVII.* 148 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIV) vom Smp. 176–180° wurden in 5 ml abs. Me gelöst, mit 120 mg NaBH<sub>4</sub> versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit AcOH angesäuert, das Me im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ae aufgenommen. Waschen mit HCl, Sodalösung und W, Trocknen und Eindampfen gab 146 mg Rohprodukt, das nicht kristallisierte. Es wurde mit 0,5 ml Py und 0,4 ml (Ac)<sub>2</sub>O 16 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend noch 2 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 172 mg Rohprodukt XXXVII, das an 6 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Ae von 2–10% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen lieferten 156 mg gereinigtes Di-O-acetyl-Derivat XXXVII als farbloses Harz. Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen eluierten Fraktionen (6 mg) gaben aus Ac-Pe noch wenig Kristalle vom Smp. 120–128°. Nach Mischprobe identisch mit dem Mono-O-acetyl-Derivat X. Die 156 mg gereinigtes Di-O-acetyl-Derivat XXXVII wurden durch Abdampfen mit Be getrocknet und mit der Lösung von 600 mg Na in 6 ml abs. Me 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei XII und Methylierung der erhaltenen Säure gab 136 mg rohen Methylester. Dieser wurde in 1 ml AcOH mit 3,5 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung (entspr. 70 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei XV gab 118 mg neutrales Rohprodukt, das an 8 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae von 5–10% Ae-Gehalt eluierten Anteile (44 mg) gaben aus Ae-Pe 30 mg 3,15-Diketo-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXII) vom Smp. 131–134° (Mischprobe).

Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen eluierten Fraktionen (54 mg) gaben aus Ae-Pe 36 mg 17 $\alpha$ -Ester XXXVIII in farblosen Plättchen, Smp. 160–163°,  $[\alpha]_D^{26} = +7,5^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,8 in Chf).



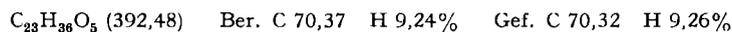
c) *Aus X.* 50 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (X) vom Smp. 132–134° wurden durch Abdampfen mit Be getrocknet und mit der Lösung von 250 mg Na in 3 ml abs. Me 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurden 2 ml W zugegeben und noch 10 Min. gekocht. Die Aufarbeitung wie bei XII, Methylierung und Acetylierung (wie bei b) gaben 49 mg rohes Di-O-acetyl-Derivat XXXIV, das an 2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Ae-Gemischen bis zu 35% Ae-Gehalt eluierten Anteile (40 mg) waren ein farbloses Harz, das nicht kristallisierte. Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen eluierten Fraktionen (6 mg) gaben aus Ae-Pe 4 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (XXXIII) in farblosen Nadeln, Smp. 165–169°. Die Dehydrierung von 2 mg dieses Präparats mit 0,04 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung lieferte 2 mg neutrales Rohprodukt. Dieses gab aus Ae-Pe Kristalle vom Smp. 156–161°. Nach Mischprobe identisch mit dem Keto-ester XVII.

Die 40 mg amorpher Ester XXXIV wurden mit 200 mg KOH in 5 ml Me und 0,5 ml W 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei XII und Methylierung mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> gab 44 mg rohen Ester. Dieser wurde in 0,2 ml AcOH mit 0,8 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung 16 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei XV gab 38 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe kristallisierten 9 mg roher Ester XXXVIII, Smp. 155–160°. Die ML wurde an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die ersten mit Be-Ae bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (16 mg) gaben aus Ae-Pe 8 mg rohes Präparat AL 474 (XXXV) vom Smp. 130–134°. Umkristallisieren aus Ae-Pe lieferte farblose Körner, Smp. 131–134°.

Die weiteren mit Be-Ae eluierten Fraktionen (9 mg) gaben aus Ae-Pe noch 4 mg reinen Ester XXXVIII vom Smp. 160–163°.

**3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIX).** – 42 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XVI) vom Smp. 182–183° wurden mit 20 mg PtO<sub>2</sub> in 3 ml AcOH in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Nach 1 Std. waren 8,5 ml Gas aufgenommen (inkl. die für PtO<sub>2</sub> benötigte Menge) und die Hydrierung stand still. Filtration und Eindampfen gab 42 mg Rohprodukt, das an 4 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (4 mg) gaben aus Ae-Pe krist. 3 $\beta$ -Acetoxy-15-keto-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIV), Smp. 170–178°; Mischprobe ohne Depression.

Die weiteren mit Be-Ae-Gemisch eluierten Fraktionen (33 mg) gaben aus Ae-Pe 29 mg krist. Ester XIX vom Smp. 110–114°. Nach Umkristallisieren farblose Nadeln, Smp. 112–114°,  $[\alpha]_D^{26} = +16,4^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,98 in Chf). Zur Analyse wurde bei 12 Torr kurz geschmolzen.



**3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\beta$ -benzoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XX).** – 150 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XIX) vom Smp. 110–114° wurden durch Abdampfen mit Be getrocknet, in 3 ml abs. Py gelöst, auf 0° abgekühlt, mit 0,35 ml Benzoylchlorid versetzt und 5 Std. bei 0° unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss stehengelassen. Dann wurden 0,5 ml Me zugegeben und noch 1 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 310 mg neutrales Rohprodukt, das an 6 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be-Pe-Gemischen, Be und Be-Ae-(95:5) eluierten Fraktionen (108 mg) gaben aus Ae-Pe 99 mg farblose Plättchen, Smp. 170–172°,  $[\alpha]_D^{25} = -28,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1$  in Chf).

C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> (496,62) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,57 H 8,22%

Die weiteren mit Be-Ae eluierten Fraktionen gaben noch 58 mg Ausgangsmaterial (XIX).

**3 $\beta$ -Hydroxy-15 $\beta$ -benzoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXI).** – 70 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-15 $\beta$ -benzoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XX) vom Smp. 168–172° wurden in 4 ml Me gelöst, mit 0,12 ml konz. HCl versetzt und 3 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit W verdünnt und mit Ae ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und W gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Ae-Lösung gab beim Eindampfen 65 mg Rückstand. Aus Ae-Pe 59 mg rohe Kristalle, nach Umkristallisieren 52 mg, Smp. 193–196°,  $[\alpha]_D^{25} = -32,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,3$  in Chf).

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (454,58) Ber. C 73,98 H 8,43% Gef. C 74,14 H 8,47%

**3-Keto-15 $\beta$ -benzoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXX).** – 70 mg 3 $\beta$ -Hydroxy-15 $\beta$ -benzoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXI) vom Smp. 190–196° wurden in 1 ml AcOH gelöst, mit 0,8 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei XV gab 66 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 57 mg Kristalle vom Smp. 190–205°. Umkristallisieren lieferte farblose Plättchen, Smp. 206–210°,  $[\alpha]_D^{25} = -28,5 \pm 2^\circ$  ( $c = 0,912$  in Chf).

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (452,57) Ber. C 74,30 H 8,02% Gef. C 74,07 H 8,17%

**3-Keto-15 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXI).** – 50 mg 3-Keto-15 $\beta$ -benzoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXX) vom Smp. 200–210° wurden mit 200 mg KOH in 3 ml Me und 0,5 ml W 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit W versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt, die Lösung mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Es wurde mit W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingengt und mit Diazomethan methyliert. Das Rohprodukt (48 mg) wurde an 1,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Be-Ae eluierten Fraktionen (34 mg) gaben aus Ac-Pe 28 mg Kristalle vom Smp. 200–210°. Umkristallisieren lieferte farblose Körner, Smp. 206–210°,  $[\alpha]_D^{26} = +37,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1$  in Chf). Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (XXX) gab eine starke Depression.

**3,15-Diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXVI) aus XXXI.** – 22 mg 3-Keto-15 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXI) vom Smp. 200–208° wurden in 0,2 ml AcOH mit 0,25 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung (entspr. 5 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei XV gab 18 mg Rohprodukt, das an 1 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae eluierten Fraktionen (15 mg) gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ac-Pe 4 mg farblose Plättchen, Smp. und Misch-Smp. mit dem aus XXXIX bereiteten Präparat (siehe unten) 168–172°.

**3-Keto-15 $\alpha$ -hydroxy-ätien-(4)-säure (XL) und Methylester (XLI) aus 15 $\alpha$ -Hydroxy-cortexon (XLII).** – 110 mg 15 $\alpha$ -Hydroxy-cortexon (XLII) vom Smp. 216–222° wurden in 12 ml Me gelöst, mit der mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisierten Lösung von 250 mg Na<sub>2</sub>H<sub>3</sub>JO<sub>6</sub> in 20 ml W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde das Me im Vakuum entfernt, die wässrige Lösung mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf-Ac-(1:3) ausgeschüttelt. Es wurde mit W, mehrmals mit verd. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und W gewaschen (verbleibende Chf-Ac-Phase verworfen). Die wässrigen Auszüge wurden mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge lieferten beim Eindampfen 105 mg Rückstand. Aus An 88 mg Säure XL in farblosen Kristallen, Smp. 287–290°. Die Methylierung mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> lieferte 90 mg Rohprodukt. Aus Ac 80 mg Ester XLI in farblosen Kristallen, Smp. 185–188°.

**3-Keto-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXIX) und Nebenprodukt XLIII.** – 80 mg 3-Keto-15 $\alpha$ -hydroxy-ätien-(4)-säure-methylester (XLI) wurden in 4 ml Me zu

100 mg in 1 ml Me vorhydriertem 2-proz. Pd-CaCO<sub>3</sub> gegeben und 5 Std. in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Die H<sub>2</sub>-Aufnahme betrug 5,7 ml (ber. 5,2 ml). Filtration und Eindampfen lieferte 82 mg Rohprodukt, das an 2,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde.

Die mit Be eluierten Fraktionen (18 mg) gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ae-Pe ca. 5 mg Nebenprodukt XLIII in farblosen Plättchen mit Doppel-Smp. 185°/192–196°.

Die mit Be-Chf sowie mit reinem Chf eluierten Anteile (49 mg) gaben aus Ae-Pe 37 mg krist. Ester XXXIX, nach Umkristallisieren 8 mg farblose dicke Körner, Smp. 152–155°,  $[\alpha]_D^{23} = +94,7^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,0 in Chf).

Die verbleibenden ML und Gemische wurden nochmals an 2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert und gaben noch 11 mg rohen Ester XLIII sowie 26 mg rohen Ester XXXIX.

**3,15-Diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXVI) aus XXXIX.** – 30 mg 3-Keto-15 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXIX) aus 15 $\alpha$ -Hydroxy-cortexon wurden in 0,5 ml AcOH mit 0,45 ml 2-proz. CrO<sub>3</sub>-AcOH-Lösung (entspr. 9 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei XV gab 30 mg Rohprodukt, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ac-Pe 13 mg farblose Nadeln lieferte. Smp. 168–172°,  $[\alpha]_D^{21} = +78,2^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0,665 in Chf).

**3,15-Diketo-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXII) aus XXXVI.** – 12 mg 3,15-Diketo-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (XXXVI) vom Smp. 160–170° wurden mit 2 ml 3-proz. KOH in Me 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung wie bei XII und Remethylierung lieferte 12 mg neutrales Rohprodukt. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Ae-Pe gab 2 mg dicke farblose Körner, Smp. 131–134°. Nach Mischprobe identisch mit dem aus XIII gewonnenen Präparat von XXXII.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn F. THOMMEN im Mikrolabor des Instituts ausgeführt.

### *Zusammenfassung*

3 $\beta$ -Acetoxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -epoxy-5 $\beta$ -ätiansäure-methylester (V) wird sowohl von H<sub>2</sub> und Pt wie von HCl vorwiegend an C-14 angegriffen. Es liessen sich eine Reihe in 15-Stellung oxygenierte Steroide bereiten, u. a. die 15-Ketone der 14 $\alpha$ - und 14 $\beta$ -Reihe; von diesen war das 14 $\beta$ -Isomere die stabile Form. Bei energischeren Bedingungen (Kochen mit NaOCH<sub>3</sub> in Methanol) tritt auch Isomerisierung an C-17 ein. Die Konfiguration des Endproduktes (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ) wird bewiesen.

Aus dem Epoxyester V entsteht mit CrO<sub>3</sub> in wässriger Essigsäure ein 14-Hydroxy-15-keto-ester, für den die 14 $\alpha$ -Konfiguration wahrscheinlich gemacht wird. Mit SOCl<sub>2</sub> in Pyridin liefert er unter WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung ein Produkt, dem nach seinem UV.- und IR.-Spektrum provisorisch die Formel XXIII eines  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Esters zuerteilt wird. Auch der 14 $\beta$ -Chlor-15-keto-ester XV scheint bei der HCl-Abspaltung mit Collidin vorwiegend Produkte einer WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung zu liefern.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel