SUMMARY

The assay of traces of cobalt 60 by the method of recording spectra, using a one canal gamma spectrometer, has been completely investigated. The interferences due to iron 59 and cobalt 58 have been studied in detail. A method is described for the direct assay (without dissolution or separation) of cobalt in inconel by activation by thermal neutrons. This determination can still be effected readily on only 0,1 mg of this alloy. The method is rapid, simple and sensitive.

Laboratoire de Chimie Minérale, de Chimie Analytique et de Microchimie de l'Université de Genève

195. Zur Kenntnis der Chenodesoxycholsäure $(3\alpha, 7\alpha\text{-Dihydroxy-}5\beta\text{-cholansäure})$

von Emil Hauser, Elisabeth Baumgartner und Kuno Meyer

(16. VII. 60)

Vor mehreren Jahren haben Fieser & Mitarb.¹) die Bereitung der Chenodesoxycholsäure (VI) ausgehend von 3α , 7α -Diacetoxy-12-keto- 5β -cholansäure-methylester (II) beschrieben. Sie benützten dabei die von Huang-Minlon²) angegebene Modifikation der Wolff-Kishner-Reduktion, die von Plattner & Heusser in der klassischen Form bereits früher schon³) zur Reduktion von II angewandt worden war. Bei einer Nacharbeitung der von Fieser & Mitarb. gemachten Angaben konnten wir weder die freie Chenodesoxycholsäure noch deren Diacetylmethylester III in Kristallen erhalten. Erst nach Chromatographie des rohen Esters III an Al₂O₃ liessen sich 2 kristallisierte Produkte fassen, deren Schmelzpunkte aber sehr stark vom Smp. abwichen, den FIESER & Mitarb. 1) für den Ester III angegeben hatten. Es war uns zunächst unverständlich, wieso wir nach Methylierung, Acetylierung und Chromatographie der durch Wolff-Kishner-Reduktion gewonnenen rohen Chenodesoxycholsäure zwei Verbindungen erhielten, die weder Ausgangsmaterial II darstellten noch dem von Fieser & Mitarb. beschriebenen Ester III entsprachen. Wir haben deshalb diese Diskrepanz zu klären versucht und berichten im folgenden über unsere dabei gemachten Befunde.

Für die Gewinnung von III haben wir uns zunächst genau an die Angaben von Fieser & Mitarb.¹) gehalten. Die Ausbeuten an kristallisierten Produkten lassen sich aber wesentlich verbessern, wenn die Wolff-Kishner-Reduktion von II nach dem von Sarel & Yanuka⁴) modifizierten Huang-Minlon-Verfahren durchgeführt wird. Die dabei erhaltene rohe Säure gab nach Methylierung, anschliessender Acetylierung in Pyridin-Acetanhydrid (15 Std. bei 35°) und Chromatographie an Al₂O₃ ebenfalls

¹⁾ L. F. Fieser & S. Rajagopalan, J. Amer. chem. Soc. 72, 5530 (1950).

²) Huang-Minlon, J. Amer. chem. Soc. 68, 2487 (1946); 71, 3301 (1949).

³⁾ Pl. A. Plattner & H. Heusser, Helv. 27, 748 (1944).

⁴) S. SAREL & Y. YANUKA, J. org. Chemistry 24, 2018 (1959).

Ac = CH₃CO⁻; die Zahlen in eckigen Klammern geben ohne nähere Bezeichnung die aufganze Zahlen auf- oder abgerundete spezifische Drehung für Na-Licht in Chloroform an.
*) Siehe Exper. Teil dieser Arbeit.

2 kristallisierte Produkte. Das erste (unpolarere), das bei weitem überwog, gab aus Aceton-Äther schön ausgebildete lange Prismen vom Smp. 130–132°, das zweite (polarere) kristallisierte aus Äther-Pentan in feinen Nädelchen vom Smp. 54–62°.

Untersuchung der Substanz vom Smp. 130–132°. Verseifung in ca. 1,7-proz. methanolischer KOH oder mit Na-Methylat gab eine Säure, die aus Aceton-Äther in schön ausgebildeten Prismen vom Smp. 161–163° kristallisierte. Nach Methylierung wurde ein Ester vom Smp. 115–117° erhalten, der mit Chenodesoxycholsäure-methylester (VIII) 5) nicht identisch war. (Acetylierung in Acetanhydrid-Pyridin gab wieder den Ausgangsester von Smp. 130–132°.) Dehydrierung mit Chromtrioxyd lieferte ein Produkt vom Smp. 118–119° [3,7-Diketo-5 β -cholansäure-methylester (IX) besitzt nach Literatur 6) den Smp. 161°], das nach energischem Verseifen (mit 8-proz. methanolischer KOH) und Remethylierung 3-Keto-7 α -hydroxy-5 β -cholansäure-methylester 7) (XIV) gab. Aus dieser Reaktionsfolge (III \rightarrow IV \rightarrow V \rightarrow X \rightarrow XIV) ergibt sich, dass der Ester vom Smp. 130–132° wirklich 3 α , 7 α -Diacetoxy-5 β -cholansäure-methylester (III) (= Diacetyl-chenodesoxycholsäure-methylester) ist 8).

Untersuchung der Substanz vom Smp. 54–62°. Durch übliche Acetylierung (längeres Stehenlassen in Pyridin-Acetanhydrid bei 35–40°) lieferte diese Substanz ein Produkt, das auf Grund seines grossen Schmelzintervalls nicht einheitlich sein konnte. Bei der Chromatographie an Al_2O_3 wurde daraus wenig III erhalten. Der Rest war Ausgangsester vom Smp. 54–62°. Energische Acetylierung des letzteren in Eisessig-Acetanhydrid-HClO₄ gab in quantitativer Ausbeute den Ester III. Aus diesen Fakten liess sich – im Verein mit den oben mitgeteilten Befunden – für den Ester vom Smp. 54–62° die Formel XI des 3α -Acetoxy- 7α -hydroxy- 5β -cholansäure-methylesters ableiten. Dies liess sich auch exakt beweisen: XI gab bei der Dehydrierung den Ketoester XII und durch milde alkalische Verseifung des letzteren 3α -Hydroxy-7-keto- 5β -cholansäure-methylester (XIII). Der in der Literatur¹⁰) für diesen Ester angegebene Smp. stimmte mit dem von uns ermittelten gut überein. XIII gab schliesslich bei der Dehydrierung 3,7-Diketo- 5β -cholansäure-methylester (IX) 6).

Bereitung der Chenodesoxycholsäure. Da es uns nie gelang, die nach der modifizierten Wolff-Kishner-Reduktion von II anfallende rohe Chenodesoxycholsäure zu kristallisieren oder als kristallisiertes Ba-Salz³) abzuscheiden, haben wir die rohe Säure zunächst methyliert und hierauf in üblicher Weise acetyliert. Der dabei erhaltene rohe Ester konnte nie direkt zur Kristallisation gebracht werden, da er aus einem Gemisch der beiden Ester III und XI bestand (siehe oben). Das durch ener-

⁵) I. G. Anderson, G. A. D. Haslewood, H. S. Wiggins & I. D. P. Wootton, Nature 169, 621 (1952). Wir danken Herrn Prof. Haslewood, London, bestens für die Überlassung einer Probe von authentischem VIII.

⁶⁾ S. Petra & G. Traverso, Gazz. chim. ital. 82, 540 (1953).

⁷⁾ H. B. Kagan & J. Jacques, Bull. Soc. chim. France 1957, 699. Wir danken Herrn Dr. Jacques, Paris, bestens für die Übersendung einer Probe des Esters XIV.

⁸⁾ Herr Prof. L. F. Fieser, Cambridge (Mass.), hat uns mit Schreiben vom 20. April 1960 mitgeteilt, dass die von ihm veröffentlichten Schmelzpunktsangaben für III auf einem Irrtum beruhen und sandte uns gleichzeitig eine kleine Menge des Esters III von Herrn Dr. Y. Sato,⁹) Bethesda (Maryland), die mit unserem Ester III vom Smp. 130–132° identisch war. Wir danken den Genannten auch an dieser Stelle bestens für diese Substanzprobe.

⁹⁾ Y. SATO & N. IKEKAWA, J. org. Chemistry 24, 1367 (1959).

¹⁰) Т. Канаzawa, А. Shimazaki, Т. Sato & Т. Hoshino, Nippon Kagaku Zasshi 76, 297 (1955); Chem Abstr. 51, 17965 (1957).

gische Acetylierung gewonnene Produkt aber kristallisierte spontan und gab bei der Chromatographie nur einen einzigen kristallisierten Ester (= III), der in einer Ausbeute von 75% der Theorie (auf reinste Kristalle bezogen) gewonnen werden konnte. Da auch die durch energische Verseifung des reinen Esters III mit KOH in wässerigem Methanol erhaltene rohe Chenodesoxycholsäure nicht kristallisiert werden konnte – es scheinen sich bei der Verseifung Umlagerungsprodukte zu bilden – haben wir diese zunächst methyliert und an Al₂O₃ chromatographiert. Dabei liess sich der 3α , 7α -Dihydroxy- 5β -cholansäure-methylester (VIII) nur zu etwa $35-40^{\circ}/_{0}$ in Kristallen gewinnen. Der Rest des eluierten Materials blieb amorph. Durch milde Verseifung des kristallisierten Esters VIII konnte dann die Chenodesoxycholsäure so rein erhalten werden, dass sie kristallisierte. Das in der Literatur wiederholt zur Kristallisation von VI empfohlene Verfahren, nämlich die Säure in wenig Essigester zu lösen und hierauf mit einem Gemisch von Äther-Petroläther-(1:1) bis zur beginnenden Trübung zu versetzen, führte in unserem Falle zu gallertartigen, drusenförmigen Körnern, die nach dem Trocknen zu einem weissen Pulver zerfielen, das bei 145-148° schmolz. Aus Eisessig-Wasser liess sich VI dagegen in schönen glänzenden Kristallblättchen abscheiden, die nach scharfem Trocknen einen unterschiedlichen Smp. von 120-130° oder auch 125-145° aufwiesen. Für den aus VI bereiteten Ameisensäureester VII wurde der Doppel-Smp. 106-110°/182-186° gefunden (Lit.3): 132,5-133,5°/181-182°).

Aus den hier mitgeteilten Befunden scheint sich die bemerkenswerte Tatsache abzuzeichnen, dass die 7-ständige Hydroxylgruppe des Chenodesoxycholsäuremethylesters zum Unterschied zu derjenigen des 3α , 7α , 12α -Trihydroxy- 5β -cholansäure-methylesters schwerer acetylierbar bzw. in acetylierter Form schwerer verseifbar ist¹¹). Ob dies wirklich zutrifft, sollen weitere Untersuchungen zeigen.

Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa \pm 2°, darüber etwa \pm 3°.

 $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12-keto-5 β -cholansäure-methylester (II). 48 g $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy-12 α -hydroxy-5 β -cholansäure-methylester (I) (nach den Angaben von Fieser et al.¹) bereitet) vom Smp. 185–187° wurden in 800 ml Eisessig (ca. 97-proz.) gelöst und unter Umschwenken allmählich mit der Lösung von 32 g K_2 CrO₄ in 80 ml H_2 O versetzt, wobei ein orangegelber Niederschlag ausfiel. Nach 15stdg. Stehenlassen bei 25° wurden 200 ml H_2 O zugegeben, wobei der Niederschlag sich völlig auflöste und eine klare braunorange Lösung resultierte. Nach weiteren 15 Std. wurde allmählich mit 1,5 l H_2 O versetzt und der dabei ausgefallene kristalline Niederschlag abgenutscht, mit verd. Essigsäure und H_2 O gewaschen und getrocknet. Erhalten wurden 45 g Ketoester II vom Smp. 176–178°. Nach dem Umlösen aus Aceton stieg der Smp. auf 184–186°.

 $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxy- 5β -cholansäure-methylester (III) und 3α -Acetoxy- 7α -hydroxy- 5β -cholansäure-methylester (XI) aus (II). –1. Versuch. 20 g Ester II vom Smp. 180–182° wurden nach den Angaben von Fieser et al.¹) der nach Huang-Minlon modifiziert enWolff-Kishner-Reduktion unterworfen. Gewinnung der rohen Säure geschah (in Abänderung der Fieser'schen Vorschrift) durch Ausschütteln mit Chloroform. Es wurden 18 g amorphes Material erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Nach Methylierung und Acetylierung (in 25 ml Pyridin und 20 ml Acetanhydrid, 15 Std. bei 25°) wurde an Al $_2$ O $_3$ chromatographiert. Petroläther-Benzol-(3:1)

¹¹) So wird z. B. der 3α , 7α , 12α -Trihydroxy- 5β -cholansäure-methylester durch ein Gemisch von Acetanhydrid-Pyridin-Benzol-(1:1:4) durch 15stdg. Stehenlassen bei 25° an C-7 grösstenteils acetaliert¹), während eine Acetylierung von VIII auch an C-7 erst durch mehrstündiges Erhitzen in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1) auf 130° erzielt werden kann.

und -(1:1) eluierten 11 g Material, aus dem etwa 4 g Ester III vom Smp. 128–130° gewonnen werden konnten. Mit Benzol und Benzol-Chloroform-(9:1), -(4:1) und -(1:1) liessen sich 5 g öliges Material ablösen, das teilweise kristallisierte. Die Kristalle (= XI) vom Smp. 50–58° (feine Nädelchen) schmolzen nach dem Umlösen bei 54–62°; $[\alpha]_D^{20} = +27,8° \pm 2°$ (c=2,046 in Chloroform).

2. Versuch. 11 g Ester II vom Smp. 180–182° wurden in 110 ml Äthylenglykol gelöst, mit 25 ml 80-proz. Hydrazinhydrat und 8 ml wasserfreiem Hydrazin versetzt und 1 Std. auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 50° wurde mit 22 g festem KOH versetzt und dieses durch Umschwenken in Lösung gebracht. Nach Auswechseln des Kühlers gegen einen Destillierbogen wurde das Gemisch innert 30 Min. auf 220–230° (Ölbad!) aufgeheizt und 5 Std. bei dieser Temp. belassen, wobei 35 ml eines Hydrazin-Wasser-Gemisches abdestillierten. Nach dem Abkühlen wurde mit 300 ml $\rm H_2O$ versetzt, auf 0° gebracht und kongosauer gemacht. Die ausgefallene rohe Säure wurde abgenutscht, gründlich mit $\rm H_2O$ gewaschen und getrocknet. Nach dem Methylieren mit ätherischem Diazomethan wurde in 30 ml Pyridin gelöst, mit 20 ml Acetanhydrid versetzt, 3 Std. auf 130° erhitzt und anschliessend aufgearbeitet: 10 g kristallisiertes Rohprodukt, das an 260 g $\rm Al_2O_3$ chromatographiert wurde. Petroläther-Benzol-(3:1),-(1:1),-(1:3), Benzol und Benzol-Chloroform-(9:1) bis Chloroform eluierten 8,5 g Material. Dieses gab 8 g reinsten Ester III vom Smp. 130–132°; $[\alpha]_{\rm D}^{21}=+16,5°\pm2°~(c=1,695~{\rm in~Chloroform})$.

 3α -Hydroxy- 7α -acetoxy- 5β -cholansäure (IV). – 1. Versuch. 11 g Ester III vom Smp. 128–131° wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit 50 ml $\rm H_2O$ und 5 ml 50-proz. KOH versetzt und $\rm 1^{1}/_{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde im Vakuum vom Methanol befreit, mit HCl kongosaurer gemacht und mit Chloroform extrahiert: 10,3 g rohe Säure. Aus Aceton-Äther 7 g Prismen von IV vom Smp. 158–161°. Nach dem Umlösen Smp. 161–163°.

2. Versuch. 2,4 g Ester III vom Smp. 130–132° wurden in 25 ml Methanol gelöst und mit 25 ml Na-Methylat-Lösung (= 1 g Na in 25 ml Methanol) versetzt. Nach 15stdg. Stehenlassen bei 20° wurde mit 50 ml $\rm H_2O$ verdünnt und 1 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen des Methanols im Vakuum wurde mit HCl kongosauer gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms erhaltene Rückstand gab aus Aceton-Äther 1,65 g Prismen von IV vom Smp. 160–163°.

 3α -Hydroxy- 7α -acetoxy- 5β -cholansäure-methylester (V). Methylierung der Säure IV vom Smp. 158–161° mit ätherischem Diazomethan gab aus Aceton-Äther feine prismatische Nadeln vom Smp. 115–117°; $[\alpha]_D^{21} = +2.9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c=1.38 in Chloroform).

3-Keto-7α-acetoxy-5β-cholansäure-methylester(X). 200 mg Ester V vom Smp. 115–117° wurden in 10 ml Aceton gelöst, auf 0° abgekühlt, mit 0,3 ml Kiliani-Lösung (266 g CrO₃, 230 ml H₂SO₄, 400 ml H₂O) versetzt. Nach 10 Min. wurde mit 10 ml H₂O und etwas Na-Acetat versetzt, im Vakuum vom Aceton befreit und die wässerige Lösung mit Chloroform extrahiert. Aus Äther-Pentan (nach 3maligem Umlösen) Nadeln vom Smp. 119–120°; $[\alpha]_D^{20} = +3.5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,439 in Chloroform). Die Mischprobe mit dem Ester V vom Smp. 115–117° schmolz bei 95–116°.

3-Keto-7α-hydroxy-5β-cholansäure-meinylester (XIV). 130 mg Ester X vom Smp. 117–119° wurden in 5 ml Methanol gelöst, mit 0,5 ml $\rm H_2O$ und 1 ml 50-proz. KOH versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurden (aus Äther) rund 120 mg feine Nadeln vom Smp. 123–126° erhalten. Nach mehrmaligem Umlösen wurde der Doppel-Smp. 107–108°/128–129° beobachtet; $[\alpha]_{\rm D}^{22}=+20,5^{\circ}\pm2^{\circ}$ (c=1,46 in Chloroform). Misch-Smp. mit dem Ester XIV von Kagan & Jacques) (Smp. 125–127°) ohne Depression. – 50 mg des Esters XIV gaben nach Acetylierung in Pyridin-Acetanhydrid (8 Std. bei 100°!) 47 mg X vom Smp. 110–115°.

 3α -Acetoxy-7-keto-5 β -cholansäure-methylester (XII). 200 mg Ester XI vom Smp. 54-62° wurden wie beim Ester X beschrieben dehydriert. Das dabei erhaltene Rohprodukt gab aus Aceton-Äther prismatische Nadeln vom Smp. 145–148°; $[\alpha]_D^{19} = -1.0^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1.51 in Chloroform).

 3α -Hydroxy-7-keto-5 β -cholansäure-methylester (XIII). 150 mg Ester XII vom Smp. 145-148° wurden in 4 ml Methanol gelöst, mit 0,15 ml 50-proz. KOH und 0,5 ml H₂O versetzt und 14 Std. bei 38° stehengelassen. Nach dem Versetzen mit 5 ml H₂O wurde im Vakuum vom Methanol befreit, kongosauer gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Methylierung mit ätheri-

schem Diazomethan wurde über wenig ${\rm Al_2O_3}$ filtriert. Aus Äther-Pentan feine Nädelchen vom Smp. 98–107°. Nach dem Umlösen stieg der Smp. auf $107-109^{\circ\,12}$); $[\alpha]_D^{20}=-38.0^{\circ}\pm2^{\circ}$ (c=1,63 in Chloroform). – 45 mg Ester (XIII) vom Smp. $107-109^{\circ}$ wurden 2 Std. in Pyridin-Acetanhydrid auf 60° erwärmt. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt gab aus Aceton-Äther prismatische Nadeln von XII vom Smp. $144-147^{\circ}$.

 $3\alpha,7\alpha-Dihydroxy-5\beta-cholansäure-methylester~(VIII)$. Die Lösung von 12,7 g Ester III vom Smp. 127–131° in 100 ml Methanol wurde mit 16 ml 50-proz. KOH und 45 ml $\rm H_2O$ versetzt und 15 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab rund 11 g rohe Säure, die nach der Methylierung an 270 g $\rm Al_2O_3$ chromatographiert wurde. Mit Benzol-Chloroform-(9:1),-(4:1), -(3:2) und -(3:7) wurden 3,6 g amorphe Substanz eluiert. Mit Chloroform, Chlorform-Methanol-(199:1) und -(99:1) wurden im ganzen 5,6 g Substanz eluiert, die aus Äther-Pentan in feinen Nädelchen kristallisierte. Es konnten 4,25 g reiner Ester VIII vom Smp. 85–94° erhalten werden; $[\alpha]_D^{22} = +12,9^\circ \pm 2^\circ~(c=1,77)$ in Chloroform). Die Mischprobe mit einem authentischen Muster von VIII 5), dessen Smp. wir mit 80–94° ermittelten, schmolz bei 79–93°.

Chenodesoxycholsäure (VI). – a) Aus 3α , 7α -Dihydroxy- 5β -cholansäure-methylester (VIII). 5,2 g des Esters VIII vom Smp. 85–94° wurden in 40 ml Methanol gelöst, mit 20 ml $\rm H_2O$ und 2 ml 50-proz. KOH versetzt und 1 Std. auf dem Dampfbad gekocht. Nach dem Verjagen des Methanols im Vakuum wurde kongosauer gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Die rohe Säure wurde in wenig Essigester gelöst und mit Äther-Petroläther-(1:1) bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach einiger Zeit schieden sich gallertartige, drusenförmige Körner von VI ab, die nach dem Trocknen zu einem weissen Pulver vom Smp. 145–148° zerfielen. Aus Essigsäure-Wasser glänzende Blättchen, die nach dem Trocknen bei 60° im Vakuumofen bei 125–145° schmolzen.

- b) Aus 3α -Acetoxy- 7α -hydroxy- 5β -cholansäure-methylester (XI). 2 g Ester XI vom Smp. 52- 60° wurden in 20 ml Methanol gelöst, mit 10 ml $\rm H_2O$ und 1 ml $\rm 50$ -proz. KOH versetzt und 2 Std. auf dem Dampfbad gekocht. Aufarbeitung wie unter a) beschrieben gab rund 1,8 g rohe Säure, die aus Essigsäure-Wasser in glänzenden Blättchen kristallisierte, die nach dem Trocknen bei 120- 130° schmolzen.
- 3,7-Diketo- 5β -cholansäure-methylester (IX). a) Aus XIII. 35 mg des Esters XIII wurden wie beim Ester X beschrieben dehydriert. Das rohe Dehydrierungsprodukt gab aus Aceton-Äther prismatische Nadeln von IX vom Smp. 160– 165° . b) Aus VIII. 200 mg Ester VIII vom Smp. 80– 90° wurden wie bei X beschrieben dehydriert. Das rohe Reaktionsprodukt wurde über Al $_2$ O $_3$ filtriert und gab aus Aceton-Äther rund 160 mg Diketoverbindung IX vom Smp. 163– 166° .
- $3\alpha,7\alpha$ -Diformoxy- 5β -cholansäure (VII). 200 mg Chenodesoxycholsäure wurden nach den Angaben von Plattner & Heusser³) mit 98-proz. Ameisensäure umgesetzt. Aus Äther-Pentan 147 mg Blättchen vom Smp. 100–105°. Nach 2maligem Umlösen aus Äther-Pentan wurden flache Tafeln vom Smp. 106–110°/182–186° erhalten. Aus Methanol-Wasser feine Nädelchen, die den einfachen Smp. 143–144° zeigten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Herstellung von Chenodesoxycholsäure und einer Reihe funktioneller Derivate dieser Säure wird beschrieben.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel

¹²) Nach Lit. ¹⁰) zeigt dieser Ester den Smp. 103-104°.