

13. Synthese von 3β , 12α -Diacetoxy-11-oxo- 5β -ätiansäure-methylester und 3α , 12α -Diacetoxy-11-oxo- 5β -ätiansäure-methylester aus den entsprechenden 11, 12β -Oxido-Verbindungen

Gallensäuren und verwandte Stoffe, 57. Mitteilung^{1) 2)}

von H. Tobias

(19. XI. 62)

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung von 5β -Ätiansäure-Derivaten, die im Ring C mit einer α -Ketolgruppierung substituiert sind, benötigten wir 3β -Hydroxy-11, 12β -oxido- 5β -ätiansäure-methylester (XVI) und 3α -Hydroxy-11, 12β -oxido- 5β -ätiansäure-methylester (VI). Wir berichten im folgenden über die Herstellung dieser beiden, bisher in der Literatur nicht beschriebenen Derivate, sowie über deren Überführung in die α -Acetoxyketone I bzw. XXI. Wir gingen dabei von 3α -Acetoxy-11,20-dioxo- 12α -brom- 5β -pregnan (IV)³⁾ aus, das als Zwischenprodukt der technischen Cortison-Synthese in grösserer Menge zur Verfügung stand⁴⁾.

Für den Abbau der Methylketon-Seitenkette in IV zur Ätiansäure verwendeten wir die Methode von GOLDSCHMIDT und Mitarbeitern⁵⁾, wobei wir jedoch an Stelle von NaOJ NaOBr einsetzten. Im Laufe der Oxydation wurde im alkalischen Reaktionsmedium die 3α -Acetoxygruppe verseift, so dass aus der Abbaureaktion 3α -Hydroxy-11-oxo- 12α -brom- 5β -ätiansäure (VIII) in 87% Rohausbeute resultierte. Nach Methylierung mit Diazomethan wurde der Methylester IX erhalten, der auf anderem Wege früher von LARDON und Mitarbeitern⁶⁾ hergestellt worden ist. Acetylierung von IX gab den Acetoxyester X, Dehydrierung mit CrO_3 die Dioxoverbindung VII. Die letztere war nach Schmelzpunkt identisch mit einem früher bereiteten Präparat⁶⁾. – IX und X zeigten im UV. gegenüber den an C-12 unsubstituierten 11-Oxo-Derivaten die erwartete bathochrome Verschiebung der Absorption der Carbonylgruppe durch das axiale benachbarte Bromatom⁷⁾ (vgl. Fig. 8). Das IR.-Spektrum ist in Fig. 1, dasjenige des Dioxoderivates VII in Fig. 2 wiedergegeben.

Für die Herstellung des Epoxides VI aus IX wurde IX mit NaBH_4 in *t*-Butanol bei 80° reduziert. An Stelle des erwarteten Bromhydrins wurde unter diesen Bedingungen als Hauptprodukt direkt das gewünschte Epoxid VI erhalten. Seine Konstitution folgt aus der Analyse und dem IR.-Spektrum. Mit CaF_2 -Prisma war

¹⁾ 56. Mitteilung: J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv. 46*, 142 (1963).

²⁾ Teilauszug aus der Dissertation H. TOBIAS, Basel 1960.

³⁾ J. v. EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv. 27*, 821 (1944); E. C. KENDALL, US. Patent 2598559; *Chem. Abstr. 47*, 2221c (1953).

⁴⁾ Wir danken der N. V. ORGANON, Oss, auch an dieser Stelle bestens für die grosszügige Überlassung des Ausgangsmaterials.

⁵⁾ ST. GOLDSCHMIDT, A. MIDDELBOEK & E. H. BOASSON, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas 60*, 209 (1941). Vgl. R. E. MARKER & R. B. WAGNER, *J. Amer. chem. Soc. 64*, 1842 (1942); R. CASANOVA, C. W. SHOPPEE & G. H. SUMMERS, *J. chem. Soc. 1953*, 2983; R. JUNGMANN, H. P. SIGG, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv. 41*, 1206 (1958).

⁶⁾ A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv. 26*, 705 (1943).

⁷⁾ R. C. COOKSON, *J. chem. Soc. 1954*, 282; W. G. WOODS & J. D. ROBERTS, *J. org. Chemistry 22*, 1124 (1956).

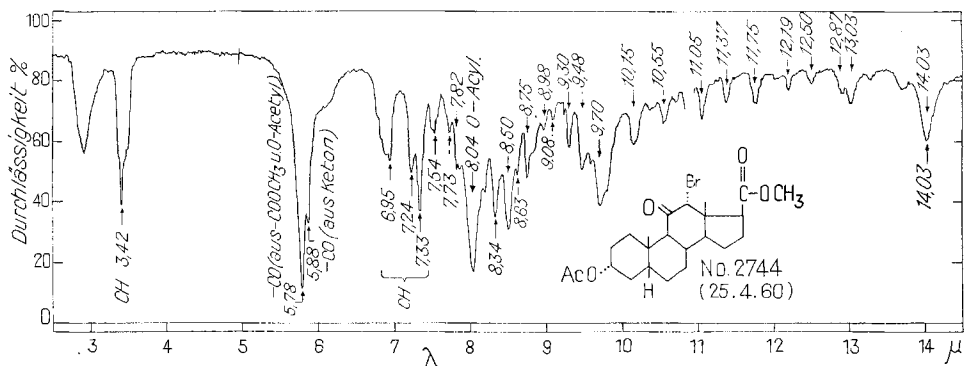


Fig. 1. IR.-Abs.-Spektrum in KBr (1,2 mg) von 3 α -Acetoxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (X)⁸⁾

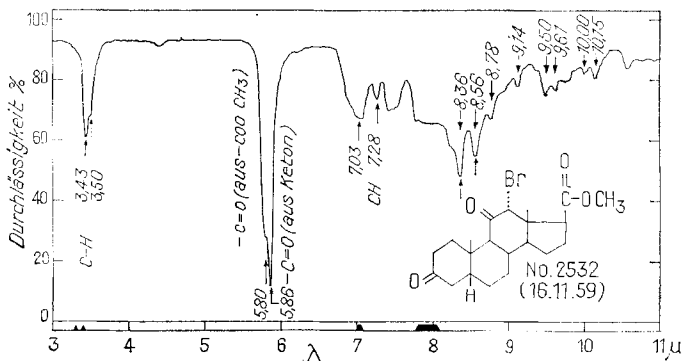


Fig. 2. IR.-Abs.-Spektrum in CH₂Cl₂ ($c = 6,14 \cdot 10^{-2}$ M) von 3,11-Dioxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (VII)⁹⁾

die Epoxid-Gruppierung durch eine CH-Schwingung bei 3,375 μ sichtbar (vgl. Fig. 3). Im UV. war im Bereich zwischen 280 und 310 $m\mu$ keine selektive Absorption sichtbar. Als Nebenprodukt wurde bei der NaBH₄-Reduktion das Diol XI erhalten, das sich durch Chromatographie an Al₂O₃ isolieren liess. Seine Konstitution XI konnte wie folgt aufgeklärt werden: Dehydrierung mit CrO₃ lieferte eine Carbonsäure, die nach Methylierung mit Diazomethan den kristallisierten Methylester V lieferte, der sich auch aus VI mit CrO₃ herstellen liess. Das NaBH₄ vermochte somit unter den verwendeten Reaktionsbedingungen die Carbomethoxygruppe in IX zum primären Alkohol zu reduzieren¹⁰⁾.

⁸⁾ Aufgenommen von Herrn R. BÜHRER mit einem PERKIN-ELMER-IR-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prismen.

⁹⁾ Aufgenommen von Herrn K. STICH mit einem PERKIN-ELMER-IR-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prismen.

¹⁰⁾ Die Reduktion der Estergruppierung ist bemerkenswert, da NaBH₄ in der Regel die Carbomethoxygruppe nur auf Zusatz von AlCl₃ zu reduzieren vermag¹¹⁾. Ausser der Reduktion von Aldonsäurelactonen¹²⁾ sind nur wenige Beispiele der Reduktion von Estern oder Lactonen in der Literatur beschrieben¹³⁾.

¹¹⁾ H. C. BROWN & B. C. SUBBA RAO, J. Amer. chem. Soc. 77, 3164 (1955).

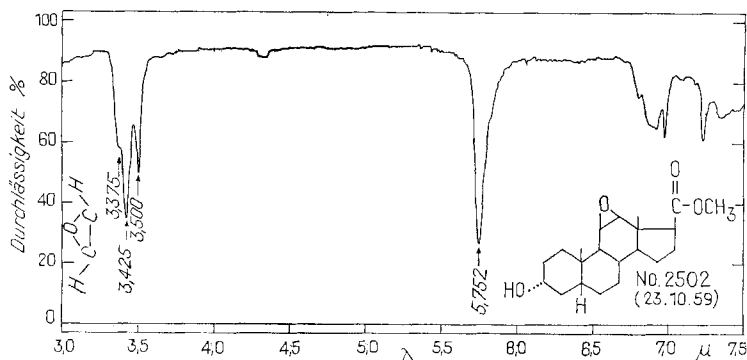


Fig. 3. IR.-Abs.-Spektrum in CCl_4 ($c = 6,2 \cdot 10^{-2} \text{ M}$)
von 3α -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (VI)¹⁴)

Für die Herstellung von 3β -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (XVI) haben wir IX in die Tosyloxyverbindung XIV übergeführt und diese mit K-Acetat in Eisessig-Dimethylformamid nach bekannter Methode¹⁵) umgesetzt. Das Reaktionsprodukt war ein komplexes Gemisch, in dem sich in der Dünnschichtchromatographie mindestens sieben Substanzen unterscheiden liessen, die wir nach zunehmender Polarität geordnet mit den Buchstaben A, B, C, D, E, F und G bezeichnen. Von diesen liessen sich A, B, C und D durch Chromatographie an Al_2O_3 in Kristallen fassen; E konnte als kristallisierte O-Acetylverbindung charakterisiert werden. Im folgenden werden die erhaltenen Substanzen besprochen.

Substanz A (HTo 56, Ausbeute: 3,73%) gab Analysenwerte, die auf $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Br}$ passten. Die Tetranitromethanprobe war positiv. Wir schreiben der Substanz die

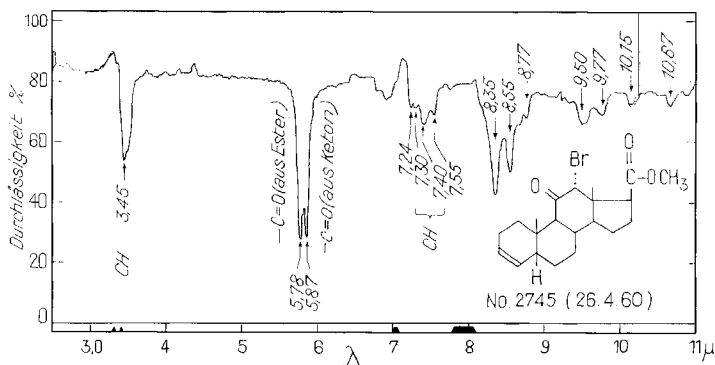


Fig. 4. IR.-Abs.-Spektrum in CH_2Cl_2 ($c = 6,0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$)
von 11-oxo-12 α -brom-5 β -ätien-(3)-säure-methylester (XV)⁸)

¹²) H. L. FRUSH & H. S. ISBELL, J. Amer. chem. Soc. 78, 2844 (1956).

¹³) A. LARDON, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 40, 666 (1957); W. MEISTER, F. P. 179 342 (1957), Farbenfabriken Bayer AG; Chem. Abstr. 54, 5575 (1960); F. SCHUBERT & R. LANG, Angew. Chem. 72, 994 (1960).

¹⁴) Aufgenommen von Herrn D. MÄUSEZAHN mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer, Modell 21, mit CaF_2 -Prismen.

¹⁵) P. ZIEGLER & K. R. BHARUCHA, Chemistry & Ind. 1955, 1351; vgl. auch A. KURITZKES, J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 1502 (1959), und frühere Literatur daselbst.

Konstitution XV zu; dabei ist die Lage der Doppelbindung in Analogie zum Verhalten von 5β -Steroiden bei Eliminierungsreaktionen an C-3 formuliert. Das IR.-Spektrum ist in Fig. 4 wiedergegeben.

Substanz B (HTo 57, Ausbeute 10,26%) war das gesuchte 3β -Acetoxyderivat XIII. Die Analyse passte auf $C_{23}H_{32}O_5Br$. Die Konstitution wird unten (vgl. Subst. D) abgeleitet.

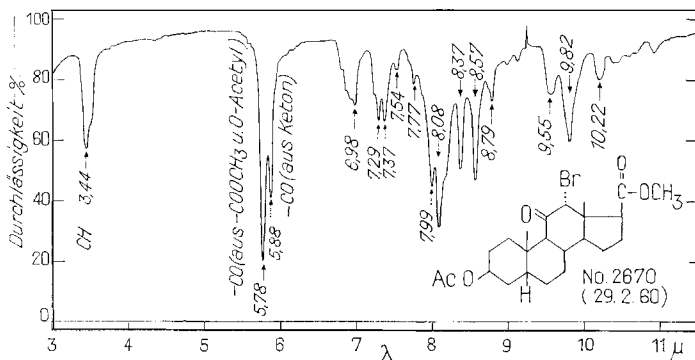


Fig. 5. IR.-Abs.-Spektrum in KBr (0,7 mg)
von 3β -Acetoxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (XIII)¹⁶⁾

Substanz C (HTo 62, Ausbeute 1,65%) besitzt die Struktur XXI (Beweis siehe bei Substanz E). Dementsprechend war sie bromfrei und gab Analysenwerte, die auf $C_{25}H_{36}O_7$ passten. Neben der Substitution der α -Tosyloxygruppe ist also auch das Br-Atom im Ring C durch Acetoxy substituiert worden. XIII ist Zwischenprodukt bei der Entstehung von XXI. Setzte man nämlich XIII mit K-Acetat in Eisessig-Dimethylformamid um, so war im erhaltenen Reaktionsprodukt bei der Dünnschichtchromatographie Substanz C (XXI) sichtbar, und durch Chromatographie an Al_2O_3 liess sich neben unverändertem Ausgangsmaterial XIII die krist. Substanz XXI fassen.

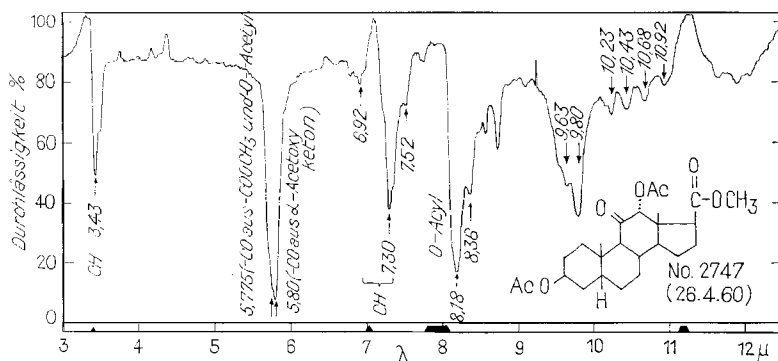


Fig. 6. IR.-Abs.-Spektrum in CH_2Cl_2 ($c = 6,0 \cdot 10^{-2} M$)
von $3\beta,12\alpha$ -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XXI)⁸⁾

¹⁶⁾ Aufgenommen von Herrn D. MÄUSEZAHN mit einem PERKIN-ELMER-IR-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prismen.

Substanz D (HTo 58, Ausbeute 8,28%) besitzt die Formel XII. Sie lieferte Analysenwerte, die auf $C_{21}H_{31}O_4Br$ passten. Dehydrierung mit CrO_3 gab die bekannte Dioxoverbindung VII, deren Struktur gesichert ist. Acetylierung von Substanz D (XII) gab Substanz B (XIII), womit auch ihre Struktur gesichert ist.

Substanz E besitzt Formel XX. Sie wurde nicht rein erhalten, sondern nur vermischt mit den Substanzen F und G. Diese Fraktionen stellten die Hauptmenge des Reaktionsproduktes dar (17,4% des eingesetzten Ausgangsmaterials XIV). Substanz E (XX) ist in diesem Gemisch Hauptkomponente, denn durch Acetylierung wurden daraus 52% Substanz C (XXI) erhalten. Durch Verseifung und Remethylierung von Substanz C wurde ein einheitlicher, aber amorpher Methylester erhalten, der nach der Laufstrecke in der Dünnschichtchromatographie mit Substanz E (XX) identisch war. Die Konstitution der Substanzen E (XX) und C (XXI) folgt aus ihrer Herstellung aus der Oxidoverbindung XVI (vgl. unten).

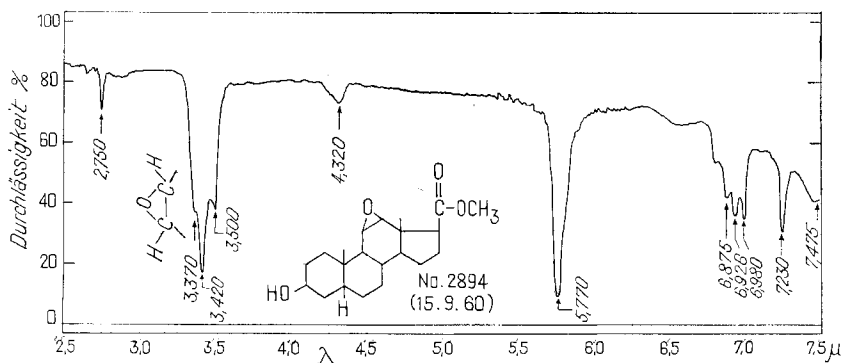
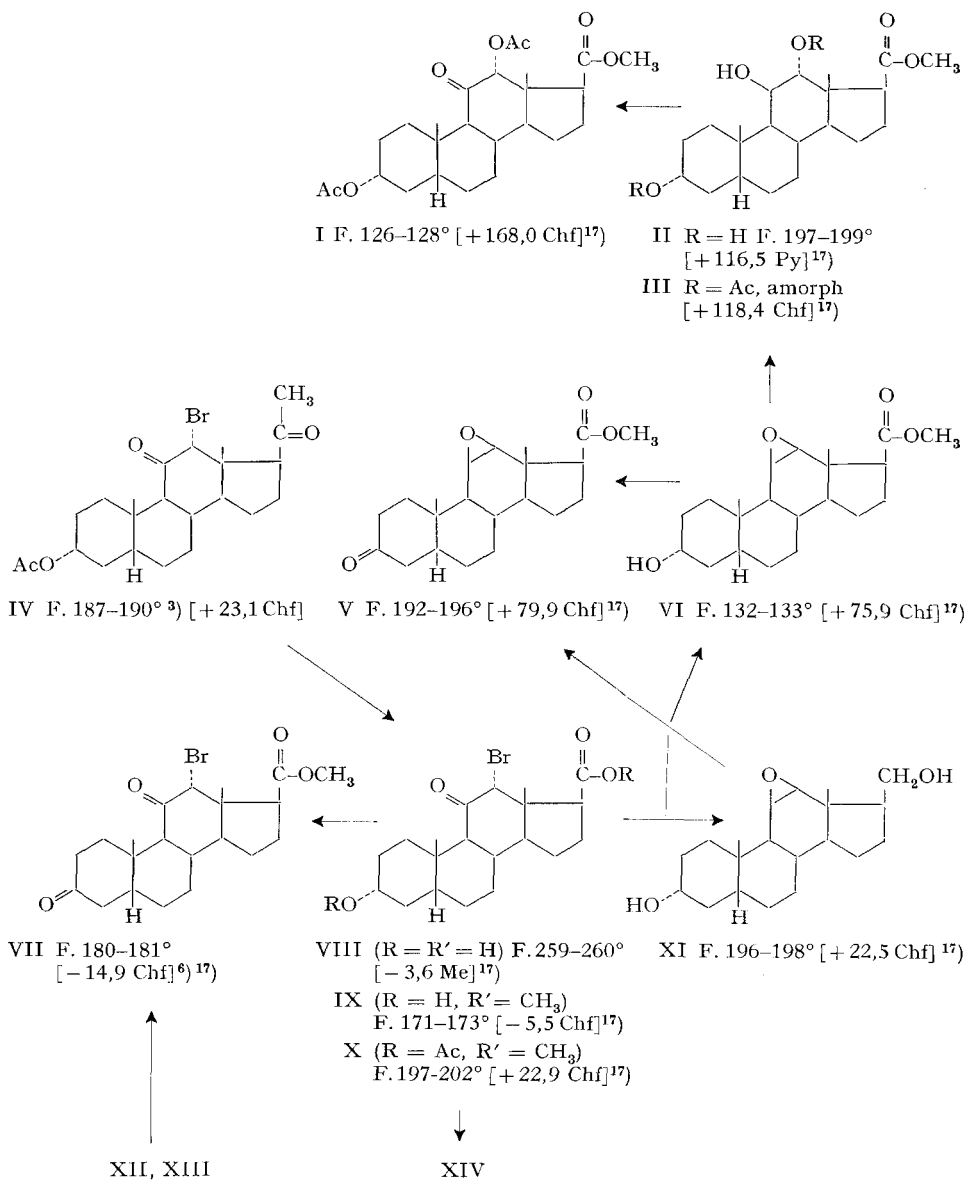


Fig. 7. IR.-Abs.-Spektrum in CCl_4 (gesättigte Lösung) von 3 β -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (XVI)¹⁴

XIII bildete das Ausgangsmaterial zur Herstellung der Epoxide XVI und XVII. Diese entstanden bei der Reduktion mit $NaBH_4$ unter den gleichen Reaktionsbedingungen, wie sie bei der Reduktion der 3 α -Verbindung X verwendet wurden. Das Reaktionsprodukt bestand aus zwei Komponenten, die sich durch Chromatographie an Al_2O_3 gut trennen liessen. Beide waren bromfrei und zeigten im UV. im langwelligen Carbonylgebiet keine selektive Absorption mehr. Die polarere Komponente XVI ging durch Acetylierung in die rascher wandernde Komponente XVII über. Ausserdem lieferte die Hydroxyverbindung XVI bei der Dehydrierung mit CrO_3 das Keton V und ist auf diesem Wege mit dem 3 α -substituierten Derivat VI verknüpft. Das IR.-Spektrum ist in Fig. 7 wiedergegeben und zeigt bei 3,370 μ die CH-Schwingung der Oxido-Gruppierung.

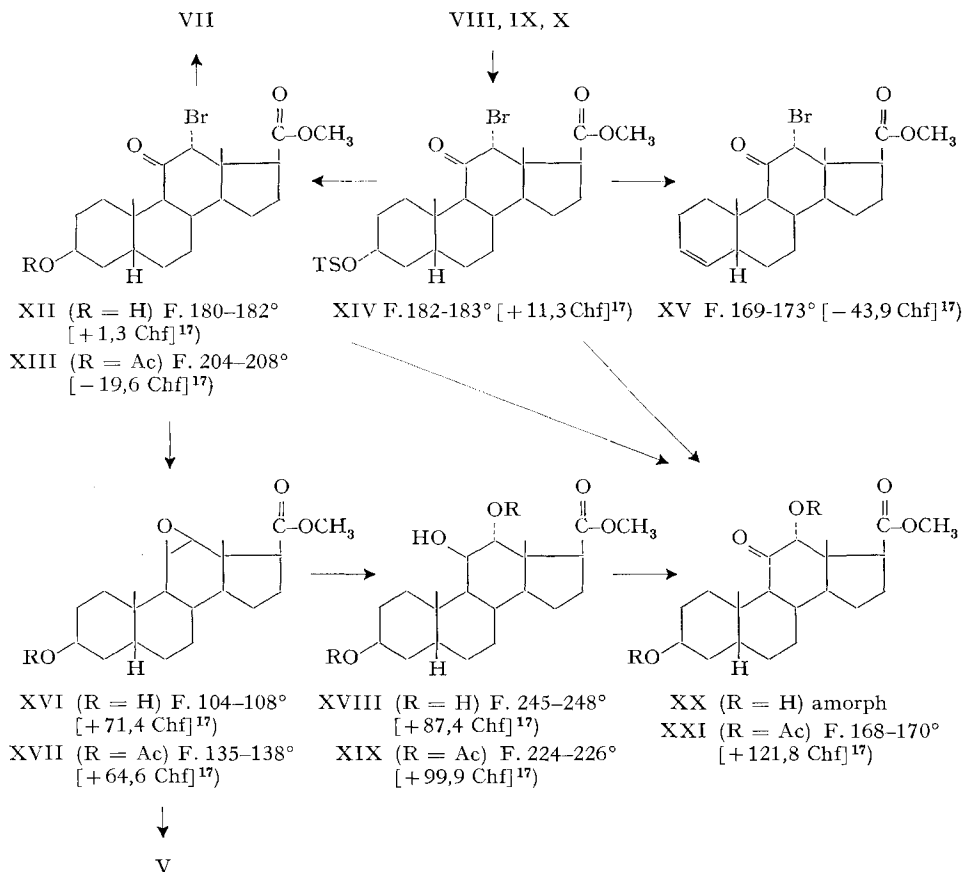
Während in der Cholansäure-Reihe alle vier möglichen Isomeren mit einer α -Acetoxyketo-Gruppierung im Ring C synthetisiert worden waren, fehlten in der 5 β -Ätiansäure-Reihe noch die Derivate mit der 11-Oxo-12 α -acetoxy-Gruppierung. Die Oxido-Verbindungen VI und XVI stellen geeignete Ausgangsmaterialien für die Herstellung der noch fehlenden Isomeren I und XXI dar. Für den Aufbau der α -Keto-Gruppierung im Ring C wurde die Epoxid-Gruppe mit Trichloressigsäure

in Toluol nach FÜRST & SCOTONI¹⁸⁾ geöffnet. Die erhaltenen Trichloracetoxy-Verbindungen wurden nicht rein isoliert, sondern als Rohprodukte mit KOH in wässrigem Methanol hydrolysiert. Nach Veresterung mit CH_2N_2 konnten II und XVIII kristallisiert gefasst werden. Die Acetylierung lieferte aus XVIII das kristallisierte



¹⁷⁾ Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

¹⁸⁾ A. FÜRST & R. SCOTONI, *Helv. 36*, 1410 (1953).



Diacetoxy-Derivat XIX, während das entsprechende 3 α -Derivat III nicht kristallisiert gefasst werden konnte. Durch Dehydrierung mit CrO₃ in Eisessig wurden I und XXI erhalten. XXI war identisch mit dem aus XIV bereiteten Produkt. Aus den Drehungswerten der entsprechenden α -Acetoxyketone der Cholansäure-Reihe lässt sich die molekulare Drehung sowohl von XXI als auch I abschätzen¹⁹⁾. Da die Werte der Cholansäure-Derivate in Alkohol, diejenigen der Ätiansäure-Derivate

Tabelle 1. Vergleich der berechneten und exper. gefundenen Drehungswerte für I bzw. XXI

	3 α ,12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (I) ²⁰⁾	3 β ,12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätian-säure-methylester (XXI)
Ber. $[\phi]_D^{21)$	+ 698 \pm 45°	+ 603 \pm 28°
Gef. $[\phi]_D$	+ 756 \pm 18°	+ 546 \pm 15°

¹⁹⁾ O. SCHINDLER, *Helv.* 39, 1698 (1956).

²⁰⁾ Als Unterschied der molekularen Drehung zwischen 3 β -Acetoxy-5 β -Derivaten und 3 α -Acetoxy-5 β -Derivaten diente die Differenz $[\phi]_D$ (3 α -Acetoxy) – $[\phi]_D$ (3 β -Acetoxy) = + 95 \pm 18°.

²¹⁾ Das Symbol $[\phi]$ dient als Abkürzung für die molekulare Drehung $[\alpha] \cdot M / 100$; vgl. P. M. JONES & W. KLYNE, *J. chem. Soc.* 1960, 871.

in Chloroform bestimmt sind, ist die Fehlerbreite grösser als die reine Fehlergrösse der Messung. Die erhaltenen Werte sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

Sowohl I als auch XXI zeigen im UV. das für α -Acetoxyketone mit axialer Acetoxygruppe charakteristische langwellige Absorptionsmaximum bei 306 $m\mu$.

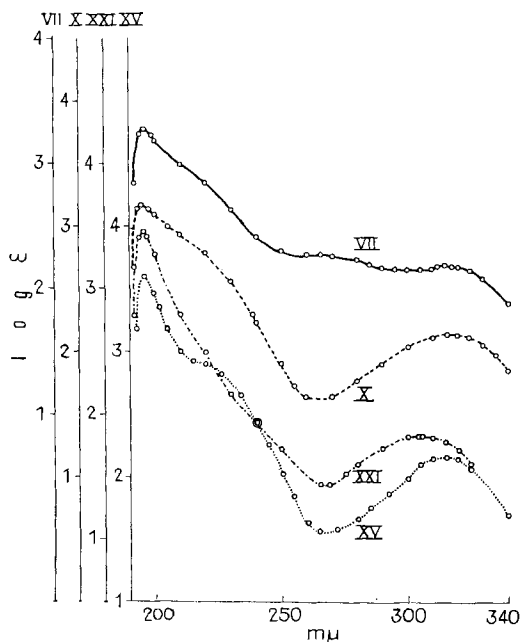


Fig. 8. UV.-Abs.-Spektren in Alkohol²²⁾

- XV 11-Oxo-12 α -brom-5 β -ätien-(3)-säure-methylester (XV); Maxima bei 195,5 $m\mu$ $\log \epsilon = 3,60$; 316 $m\mu$ $\log \epsilon = 2,17$ ber. auf $C_{21}H_{29}O_3Br$ (409,36).
 XXI 3 β ,12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XXI); Maxima bei 196 $m\mu$ $\log \epsilon = 3,26$; 306 $m\mu$ $\log \epsilon = 1,82$ ber. auf $C_{25}H_{38}O_7$ (348,54).
 X 3 α -Acetoxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (X); Maxima bei 195,5 $m\mu$ $\log \epsilon = 3,18$; 316 $m\mu$ $\log \epsilon = 2,14$ ber. auf $C_{23}H_{33}O_5Br$ (449,41).
 VII 3,11-Dioxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (VII); Maxima bei 195,5 $m\mu$ $\log \epsilon = 3,28$; 261 $m\mu$ $\log \epsilon = 2,27$; 314 $m\mu$ $\log \epsilon = 2,18$ ber. auf $C_{21}H_{29}O_4Br$ (425,36).

Die alkalische Hydrolyse von XXI mit KOH in wässrigem Dioxan (3 Std. kochen) lieferte nach Remethylierung mit Diazomethan praktisch reinen Hydroxyester XX, der nach Dünnschichtchromatogramm einheitlich war und bei Reacetylierung in sehr guter Ausbeute das kristalline Diacetylderivat XXI zurücklieferte.

Es ist bemerkenswert, dass diese alkalische Hydrolyse von XXI ohne Umlagerung der Ketolgruppierung verlaufen war. In der Cholensäure-Reihe führt die alkalische Verseifung von α -Acetoxyketonen oder die Behandlung der α -Ketole mit Alkalien zu einem Gemisch der vier isomeren Ketole, in dem das Derivat mit 11-Oxo-12 β -hydroxy-Konfiguration («MARKER-LAWSON-Konfiguration») überwiegt²³⁾. Mit den in dieser Arbeit benützten Analysenmethoden liessen sich weder

²²⁾ Aufgenommen von Herrn R. BÜHRER mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 2.

²³⁾ E. BORSTROM & T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry 177, 951 (1949), und frühere Literatur daselbst.

ein Umlagerungsprodukt von XXI noch in der reacctylierten Form andere Isomere nachweisen.

Diese Arbeit gehört zu einem vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG und der CIBA-STIFTUNG subventionierten Forschungsprojekt von Dr. O. SCHINDLER; wir danken für die uns gewährten Mittel. Ausserdem danke ich Herrn Prof. Dr. T. REICHSTEIN, Basel, für sein Interesse an der Arbeit und zahlreiche Ratschläge.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis $200^\circ \pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Bestimmung der optischen Drehung und zur Aufnahme der UV.- und IR.-Abs.-Spektren wurden 1 Std. bei $60\text{--}70^\circ$ und 0,01 Torr getrocknet. Zur Analyse, wo nicht anders vermerkt, wurde 5 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P_2O_5 getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform-Äther-(1:3) oder Chloroform, Waschen mit 2N HCl (bei CrO_3 -Oxydationen mit $2\text{N H}_2\text{SO}_4$), 2N Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum.

Die Chromatogramme wurden nach dem Durchlaufverfahren²⁴) an Al_2O_3 (MERCK, stand. nach BROCKMANN) oder Silicagel (Korngrösse 0,15–0,3 mm) durchgeführt. Die Dünnschichtchromatographie (an Kieselgel-G nach STAHL) wurde nach früher angegebenen Methoden²⁵) durchgeführt.

Für Lösungsmittel gelten folgende Abkürzungen: Ac = Diäthyläther, Alk = 95-proz. Alkohol, An = Aceton, Be = Benzol, *t*-But = tertiärer Butylalkohol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, Di = Dioxan, Est = Essigsäure-äthylester, Me = Methanol, Pe = Petroläther (Sdp.₇₆₀ = $50\text{--}65^\circ$), Pn = *n*-Pentan (Sdp.₇₆₀ = $35\text{--}37^\circ$), Py = Pyridin, W = Wasser; ferner Ac = CH_3CO , Ml = Mutterlauge bzw. Mutterlaugenrückstand, Dchr = Dünnschichtchromatographie.

3 α -Hydroxy-12 α -brom-11-oxo-5 β -ätiansäure (VIII) aus IV. 10 g *3 α -Acetoxy-12 α -brom-11,20-dioxo-5 β -pregnan (IV)* vom Smp. $187\text{--}190^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +23,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,090$ in Chf), wurden in 200 ml Di gelöst und unter Rühren bei 0° mit der auf 0° abgekühlten Lösung von 26 g NaOH und 11,8 ml Brom in 200 ml W tropfenweise innerhalb 70 Min. versetzt. Anschliessend wurde 3 Std. bei 20° weitergerührt, wobei die anfänglich goldgelbe Lösung sich allmählich aufhellte; Geruch nach Bromoform. Anschliessend wurde die Lösung mit 15 g NaHSO_3 in 350 ml W versetzt und weitere 10 Min. gerührt, wobei das pH auf ca. 7 fiel. Danach wurde mit 5 ml 2N NaOH auf pH = 9 gestellt und die alkalische Lösung dreimal mit je 350 ml Chf-Ac-(1:3) ausgeschüttelt. Die Chf-Ac-Extrakte wurden dreimal mit je 50 ml 2N Na_2CO_3 , zweimal mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Rückstand 0,572 g Neutralprodukt (nicht untersucht). Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit konz. HCl gegen Kongo sauer gestellt und 5mal mit je 250 ml Chf-Alk-(4:1) ausgeschüttelt. Die Chf-Alk-Extrakte wurden einmal mit wenig W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft; Rückstand 7,11 g rohe Säure, als hellgelb gefärbtes schaumiges Produkt. Aus An-Ac mit wenig Pn 3,478 g farblose Blättchen, Smp. $253\text{--}259^\circ$ (bei 200° Umwandlung zu Nadeln). Das Analysenpräparat schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus An-Ac bei $259\text{--}260^\circ$, $[\alpha]_D^{26} = -3,44^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,104$ in Me).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Br}$	Ber. C 58,12	H 7,07	Br 17,55%	Äquiv.-Gew. 413,35
	Gef. „ 58,17	„ 7,14	„ 20,07%	„ 423

3 α -Hydroxy-12 α -brom-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (IX) aus VIII. 3,479 g *3 α -Hydroxy-12 α -brom-11-oxo-5 β -ätiansäure (VIII)* vom Smp. $259\text{--}260^\circ$ wurden in 150 ml Chf-Alk-(4:1) gelöst, mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und 10 Min. bei 20° stengelassen. Eindampfen gab 3,51 g neutrales Rohprodukt. Aus Ac-Pn 3,289 g farblose Prismen, Smp. $171\text{--}173^\circ$, $[\alpha]_D^{27} = -5,50^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,928$ in Chf).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Br}$	Ber. C 59,02	H 7,32	OCH_3 6,61%
(427,38)	Gef. „ 59,13	„ 7,33	„ 7,16%

²⁴) T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Discuss. Faraday Soc. 7, 305 (1948).

²⁵) M. BARBIER, HORST JÄGER, H. TOBIAS & E. WYSS, Helv. 42, 2440 (1958).

3 α -Acetoxy-12 α -brom-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (X). 50 mg *3 α -Hydroxy-12 α -brom-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (IX)* vom Smp. 171–173° wurden mit 0,5 ml Py und 0,4 ml (Ac)₂O 48 Std. auf 37° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 52 mg neutrales kristallisiertes Rohprodukt. Aus An-Ae-Pn 39 mg farblose Nadeln, Smp. 197–202°, $[\alpha]_D^{27} = +22,89^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9648$ in Chf).

C₂₃H₃₃O₅Br (449,41) Ber. C 58,85 H 7,10% Gef. C 58,50 H 7,10%

3,11-Dioxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (VII) aus VIII. 30 mg *3 α -Hydroxy-12 α -brom-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (VIII)* vom Smp. 171–173° wurden in 1 ml CrO₃-beständigem Eisessig gelöst, mit 0,5 ml 2-proz. CrO₃-Lösung in 80-proz. Essigsäure versetzt und 5 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 35 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae-Pn 27 mg farblose Blättchen, Smp. 178–181°, $[\alpha]_D^{27} = -14,93^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,8777$ in Chf).

C₂₁H₂₉O₄Br (425,44) Ber. C 59,28 H 6,87% Gef. C 59,46 H 6,86%

3 α -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (VI) und 3 α -Hydroxy-11,12 β -oxido-17 β -hydroxymethyl-5 β -androstano (XI) aus IX. 300 mg *3 α -Hydroxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (IX)* vom Smp. 171–173° wurden in 40 ml *t*-But gelöst und auf 80° erwärmt. Dann wurden innerhalb 24 Std. portionenweise (im Laufe der ersten 10 Std. alle 2 Std., dann alle 5 Std.) unter Rühren bei 80° insgesamt 450 mg NaBH₄, in jeweils einem Minimum an *W-t*-But-(1:3) gelöst, zugesetzt. Das pH wurde während der Reduktion durch Zugabe von verdünnter Essigsäure möglichst konstant auf 8,5 gehalten. Dann wurde mit 40 ml *W* verdünnt, das *t*-But im Vakuum abdestilliert und die wässrige Lösung fünfmal mit Chf-Alk-(4:1) ausgeschüttelt. Die Chf-Alk-Auszüge wurden zweimal mit 2*N* Sodalösung, zweimal mit *W* gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 245 mg amorphes Reaktionsprodukt. Dchr, System Cy-Est-(60:40), drei Flecke als M, L und K gekennzeichnet; nach Anreicherung durch Chromatographie an Al₂O₃ waren zwei weitere Komponenten, als J und H bezeichnet, sichtbar. Das rohe Reduktionsprodukt wurde an 7,4 g Al₂O₃ chromatographiert. Über das Resultat orientiert Tabelle 2.

Tabelle 2. Chromatographie von 245 mg rohem Reduktionsprodukt aus IX an 7,4 g Al₂O₃

Nr.	Lösungsmittel je 25 ml pro Fraktion	Eindampfrückstand			
		roh	Kristalle aus Ae:Pn		
		Menge in mg	Menge in mg	Smp., Habitus	Dchr Cy-Est-(60:40)
1–2	Pe-Be-(20:80)	4,4		amorph, gelb	
3–4	Pe-Be-(20:80)	22,4	16,8	128–131° Blättchen	(K), J, H
5	Be	17,1	15	130–131° Blättchen	K, J, H
6–10	Be	60,2	46,5	129–132° Nadeln	K
11–16	Bc-Ae-(98:2)	56,5	46,5	128–133° Nadeln	K
17–20	Be-Ae-(95:5)	18,6	14,8	127–128° Nadeln	K, (J)
21–22	Be-Ae-(90:10)	6,7	2,2	128–130° Nadeln	K, (J)
23–24	Be-Ae-(90:10)	3,4	1,2	117–120° Nadeln	K, (J)
25–27	Be-Ae-(75:25)	5,8	1,5	160–168° Nadeln	K, (J)
28–29	Be-Ae-(50:50)	5,4	1,2	198–201° Nadeln	K, (J)
30–31	Be-Ae-(25:75)	7,1	2,3	196–198° Nadeln	K, (J)
32–33	Ae	4,9		amorph	K, (J)
34	Chf	21,0	12	168–183° Prismen	M, K, (J)
35	Chf	28,3	15,5	196–198° Prismen	M
36–37	Mc	21,0		amorph, gelb	M, L, K, (J)

3 α -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (VI). Die Kristalle der Fr. 6–16, 93 mg (entspr. Flecke K), wurden zur Analyse aus Ae-Pn umkristallisiert; dabei blieb der Smp. konstant, 132–133°, $[\alpha]_D^{23} = +75,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,158$ in Chf).

C₂₁H₃₂O₄ (348,46) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,12 H 9,37%

3 α -Hydroxy-11,12 β -oxido-17 β -hydroxymethyl-5 β -androstan (XI). Die in der Dchr einheitlichen Kristalle (entspr. Flecke M) der Fr. 35, 15,5 mg, wurden zur Analyse aus Ae-Pn umkristallisiert; farblose Prismen, Smp. 196–198°, $[\alpha]_D^{21} = +22,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,321$ in Chf).

$C_{20}H_{32}O_3$ (320,45) Ber. C 74,98 H 10,06 O 14,98% Gef. C 74,95 H 9,93 O 15,06%

3-Oxo-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (V). – a) aus VI: 15 mg 3 α -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (VI) vom Smp. 132–133° wurden in 0,6 ml CrO₃-beständigem Eisessig gelöst, mit 0,3 ml 2-proz. Chromsäurelösung in 80-proz. Essigsäure versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 13 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 9 mg farblose Prismen, Smp. 197–198°, $[\alpha]_D^{25} = +79,93^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,6756$ in Chf).

$C_{21}H_{30}O_4$ (346,45) Ber. C 72,82 H 8,74% Gef. C 72,81 H 8,80%

b) aus XI: 12 mg 3 α -Hydroxy-11,12 β -oxido-17 β -hydroxymethyl-5 β -androstan (XI) vom Smp. 196–198° und 32 mg gleiches Material aus früheren Versuchen, Smp. 191–197°, wurden in 1 ml CrO₃-beständigem Eisessig gelöst, mit 1,75 ml 2-proz. Chromsäurelösung in 80-proz. Essigsäure versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 7 mg neutrales Rohprodukt. Aus den wässrigen Lösungen wurden nach Ansäuern mit HCl auf pH = 3, Extraktion mit Chf und anschließender Veresterung mit CH₂N₂, 26 mg Methylester erhalten. Nach Chromatographie an Al₂O₃ resultierten aus den mit Be-Pe-(80:20) abgelösten Fraktionen (19 mg) 7 mg farblose Prismen, Smp. 190–191°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Pn stieg der Smp. auf 197–198°. Die Mischprobe mit dem unter a) beschriebenen Präparat zeigte keine Depression, auch die Laufstrecke in der Dchr und die Farbreaktion mit SbCl₃ waren gleich.

3 α -Tosyloxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (XIV). 1,025 g 3 α -Hydroxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (IX) vom Smp. 171–173° wurden in 15 ml abs. Py gelöst, mit 1,730 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 42 Std. bei 20° im Dunkeln stehengelassen. Nach Versetzen mit Eis wurde das Reaktionsgemisch noch ca. 30 Min. bei 20° stehengelassen. Darauf wurde ausgeäthert (250 ml Ae) und wie üblich neutral gewaschen. Es resultierten 1,286 g neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 1,247 g farblose Blättchen (98% der Theorie). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ae war der Smp. bei 182–183° konstant, $[\alpha]_D^{25} = +11,34^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,579$ in Chf).

$C_{28}H_{37}O_6SBr$ Ber. C 57,82 H 6,41 S 5,51 Br 13,74%
(581,56) Gef. „ 57,95 „ 6,52 „ 5,43 „ 14,18%

Reaktion von 3 α -Tosyloxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (XIV) mit K-Acetat in Eisessig-Dimethylformamid. 3,675 g K-Acetat wurden in 2,1 ml W und 4,2 ml (Ac₂O) in der Wärme gelöst, bei 45° mit der Lösung von 1,822 g 3 α -Tosyloxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (Smp. 182–185°) in 51,3 ml Dimethylformamid versetzt (es sollen dabei keine Kristalle ausfallen) und 12 Std. auf 110–115° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Chf-Ae verdünnt und wie üblich neutral gewaschen. Das Rohprodukt, 1,432 g, wurde an 43 g Al₂O₃ chromatographiert. Über das Resultat orientiert Tabelle 3.

11-Oxo-12 α -brom-5 β -ätien-(3)-säure-methylester (XV). Die Kristalle aus den Fraktionen 2–3, Tab. 3, wurden aus Ae-Pn umkristallisiert. Farblose Prismen, Smp. 169–173°, $[\alpha]_D^{27} = -43,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,511$ in Chf). $C_{21}H_{29}O_3Br$ (409,36) Ber. C 61,61 H 7,14 Br 19,52% Gef. C 61,71 H 7,17 Br 19,91% Tetranitromethanprobe: positiv; UV.-Spektrum vgl. Fig. 8.

3 β -Acetoxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (XIII). Die Kristalle aus den Fraktionen 5–7, Tab. 3, wurden aus Ae-Pn umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 204–208°, $[\alpha]_D^{27} = -19,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,115$ in Chf).

$C_{23}H_{33}O_5Br$ (469,41) Ber. C 58,85 H 7,12 Br 17,03% Gef. C 59,27 H 7,43 Br 17,21%

3 β ,12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XXI) aus XIV. Die Kristalle aus den Fraktionen 10–13, Tab. 3, wurden aus Ae-Pn umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 168–170°, $[\alpha]_D^{26} = +121,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,982$ in Chf).

$C_{25}H_{36}O_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,74 H 8,14%

3 β -Hydroxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (XII). Die Kristalle aus den Fraktionen 14–18, Tab. 3, wurden aus Ae-Pn umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 180–182°, $[\alpha]_D^{27} = +1,31^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,9137$ in Chf).

$C_{21}H_{31}O_4Br$ (427,38) Ber. C 59,01 H 7,31% Gef. C 59,31 H 7,48%

Tabelle 3. *Chromatographie von 1,432 g Reaktionsprodukt aus 3 α -Tosyloxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (XIV) mit K-Acetat an 43 g Al₂O₃*

Nr.	Lösungsmittel je 150 ml pro Fraktion	Eindampfrückstand			
		roh	Kristalle aus Ae-Pn		
		Menge in mg	Menge in mg	Smp.	Dchr
1	Be-Pe-(20:80)	9	—	amorph	A
2-3	Be-Pe-(20:80)	142	68	168-171°	A
4	Be-Pe-(20:80)	56	—	amorph	(A), B, C
5	Be-Pe-(20:80)	48	28	185-195°	B
6-7	Be-Pe-(50:50)	224	160	204-208°	B
8-9	Be-Pe-(50:50)	60	—	amorph	C, D
10-12	Be-Pe-(80:20)	64	24	152-167°	C
13	Be	11	6	162-168°	C
14-17	Be	122	109	172-181°	D
18	Be-Ae-(75:25)	58	42	176-181°	D
19-22	Be-Ae-(75:25)	269	—	amorph	E, (F), (G)
23-24	Be-Ae-(50:50)	48	—	amorph	E, (F), (G)
25-26	Ae	32	—	amorph	E, (F), (G)
27-28	Chf	56	—	amorph	E, (F), (G)
29	Me	12	—	amorph	E, (F), (G)

Acetylierung des Substanzgemisches enthaltend 3 β ,12 α -Dihydroxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XX). Die amorphen Fraktionen 19-28 von Tab. 3 (Substanzen E, F und G), 383 mg, wurden in 4 ml Py und 3,5 ml (Ac)₂O 20 Std. auf 37° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 441 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 245 mg hellgelbe Prismen, Smp. 164-168°; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ae-Pn farblose Prismen, Smp. 169,5-171,5°, $[\alpha]_D^{25} = +129,18^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,608$ in Chf). Das Präparat war im Dchr, System Cy-Est-(60:40), identisch mit XXI; Mischprobe ohne Depression.

Verseifung von 3 β ,12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XXI). 60 mg 3 β ,12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XXI) vom Smp. 168-170° wurden in 6 ml Di gelöst, mit 5 ml 20-proz. wässriger KOH versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Verdünnen mit 25 ml W wurde das Di im Vakuum abdestilliert und die wässrige Lösung mit 1 ml konz. HCl auf pH = 3 gestellt. Die saure wässrige Lösung wurde 5mal mit Chf-Alk-(4:1) ausgeschüttelt, mit wenig W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und wie üblich mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Eindampfen im Vakuum lieferte die übliche Aufarbeitung 46 mg amorphen Ester, der an 1,4 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die Fraktionen 13-26, eluiert mit Be-Ae-(90:10), Be-Ae-(75:25), Be-Ae-(50:50), Ae und Chf, lieferten 35 mg amorphen Ester XX, der nicht kristallisiert werden konnte. Im Dchr, System Cy-Est-(60:40), einheitlich, identisch mit Substanz E (XX).

Rückacetylierung zu XXI: 35 mg amorpher 3 β ,12 α -Dihydroxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XX) wurden in 0,35 ml Py gelöst, mit 0,3 ml (Ac)₂O versetzt und 24 Std. auf 37° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 42 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 30 mg farblose Prismen vom Smp. 168-170°, $[\alpha]_D^{25} = +123,49^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,173$ in Chf). Das Präparat war im Dchr, System Cy-Est-(60:40), und in der Drehung identisch mit XXI, bereitet aus XIV und XIX.

Reaktion von 3 β -Acetoxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (XIII) mit K-Acetat in Eisessig-Dimethylformamid. 175 mg K-Acetat wurden in 0,1 ml W und 0,2 ml (Ac)₂O in der Wärme gelöst, bei 45° mit der Lösung von 78 mg 3 β -Acetoxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (Smp. 195-206°) in 2,5 ml Dimethylformamid versetzt und 12 Std. auf 110-115° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Chf-Ae verdünnt und wie üblich neutral gewaschen. Das Rohprodukt (70 mg) wurde in 0,7 ml Py und 0,6 ml (Ac)₂O 24 Std. auf 37° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 70 mg neutrales Rohprodukt, das an 2,1 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Aus den Fraktionen 5-11 (21,3 mg), eluiert mit Be-Pe-(50:50) und Be-Pe-(80:20), resultierten

15 mg unveränderter 3 β -Acetoxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (XIII) vom Smp. 205–208°. Aus den Fraktionen 16–21 (18 mg), eluiert mit Be-Ae-(90:10) und Be-Ae-(75:25), resultierten 16 mg 3 β ,12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäuremethylester (XXI) als farblose Prismen vom Smp. 169–172°, $[\alpha]_D^{24} = +128,6 \pm 3^\circ$ ($c = 0,8055$ in Chf). Nach Misch-Smp. und Dchr identisch mit XXI, bereitet aus XIV.

3 β -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (XVI) und 3 β -Acetoxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (XVII). 440 mg 3 β -Acetoxy-11-oxo-12 α -brom-5 β -ätiansäure-methylester (XIII) vom Smp. 208–211° wurden in vier Ansätzen zu 110 mg in je 20 ml *t*-But gelöst und auf 80° erwärmt. Dann wurde jeweils innerhalb 24 Std. portionenweise 120 mg NaBH₄, in jeweils einem Minimum an *W-t*-But-(1:3) gelöst, zugesetzt. Das pH wurde während der Reduktion mit Essigsäure auf 8,5 gehalten. Dann wurde mit 20 ml W verdünnt, das *t*-But im Vakuum abdestilliert und die wässrige Lösung 5mal mit Chf-Alk-(4:1) ausgeschüttelt. Die Chf-Alk-Auszüge wurden 2mal mit 2N Sodalösung, 2mal mit W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten insgesamt 387 mg amorphes Reaktionsprodukt. Dchr, System Cy-Est-(70:30), vier Flecke. Das vereinigte rohe Reduktionsprodukt wurde an 9,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Aus den mit Pe-Be-(80:20), Pe-Be-(50:50), Pe-Be-(20:80) und Be-abgelösten Fraktionen (218,5 mg) resultierten 142 mg farblose Prismen von XVII, Smp. 135–138°, nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ae-Pn, $[\alpha]_D^{22} = +64,63 \pm 1^\circ$ ($c = 1,400$ in Chf).

C ₂₃ H ₃₄ O ₅	Ber. C 70,74	H 8,78	O 24,97	OCH ₃ 6,92%
(390,50)	Gef. „ 70,62	„ 8,76	„ 25,61	„ 7,17%

Aus den mit Be-Ae-(90:10), Be-Ae-(75:25), Be-Ac-(50:50) abgelösten Fraktionen (81,8 mg) resultierten 35,5 mg farblose Nadeln von XVI, Smp. 104–108° nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ae-Pn, $[\alpha]_D^{25} = +71,37^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,153$ in Chf).

C ₂₁ H ₃₂ O ₄ (348,46)	Ber. C 72,38	H 9,26%	Gef. C 72,13	H 9,39%
---	--------------	---------	--------------	---------

3 β -Acetoxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (XVII) aus XVI. 10 mg 3 β -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (XVI) vom Smp. 104–108° wurden in 0,2 ml Py und 0,1 ml (Ac)₂O 24 Std. auf 37° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 13 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 8 mg farblose Prismen, Smp. 131–133°. Im Dchr, System Cy-Est-(60:40), und Smp. identisch mit XVII bereitet aus XIII.

3-Oxo-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (V) aus XVI. 4,5 mg 3 β -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester XVI vom Smp. 104–108° und 5 mg weniger reine Kristalle (Dchr einheitlich) wurden in 1 ml CrO₃-beständigem Eisessig gelöst, mit 0,4 ml 2-proz. Chromsäurelösung in 80-proz. Essigsäure versetzt und 4 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 9,5 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 7 mg schwach gelbe Prismen, Smp. 182–190°, $[\alpha]_D^{25} = +77,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,924$ in Chf). Nach dem Umkristallisieren aus Ae-Pn stieg der Smp. auf 191–195°. Mischprobe mit V, bereitet aus VI, ohne Depression. Im Dchr, System Cy-Est-(60:40), identisch mit V, bereitet aus VI.

3 β ,11 β ,12 α -Trihydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XVIII). – Versuch a): 154,8 mg 3 β -Acetoxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (XVII) vom Smp. 135–138° wurden in der Lösung von 410 mg Trichloressigsäure in 25 ml Toluol gelöst und 44 Std. bei 20° stehengelassen. Verdünnen mit Ae und Waschen mit 2N-Sodalösung und W gab 189 mg farbloses Rohprodukt. Dieses wurde in 18 ml Me gelöst, mit 1,9 ml 20-proz. wässriger KOH versetzt und 1/2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Me im Vakuum wurde mit W verdünnt, mit HCl auf pH = 3 gestellt und die saure Lösung fünfmal mit je 30 ml Chf-Alk-(4:1) ausgeschüttelt. Die Chf-Alk-Extrakte wurden mit wenig W gewaschen und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 130 mg amorphe Säure, die mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt wurde. Die übliche Aufarbeitung lieferte 132 mg amorphen Ester. Aus An-Ae 61 mg farblose Prismen, Smp. 242–246°; im Dchr, System Cy-Est-(30:70), zwei Flecke.

Versuch b): 35,5 mg 3 β -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (XVI) vom Smp. 104–108° wurden in der Lösung von 80,5 mg Trichloressigsäure in 5,5 ml Toluol gelöst und 44 Std. bei 20° stehengelassen. Die Weiterverarbeitung wie im Versuch a) lieferte 34 mg amorphe Säure und daraus 34,5 mg amorphen Ester. Aus An-Ae 1,5 mg farblose Prismen, Smp. 230–238°; im Dchr (Cy-Est-(30:70)) zwei Flecke.

Die bei Versuch a) und b) erhaltenen Kristalle wurden vereinigt (133,5 mg) und an 3,6 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Ablösen jeder Fraktion dienten 12 ml Lösungsmittel. Die mit Chf abgelösten Fraktionen (35 mg) gaben aus An-Ae 30,2 mg farblose Prismen, Smp. 240–246°; im Dchr (Cy-Est-(30:70)) einheitlich XVIII. Nach Umkristallisieren aus Ae stieg der Smp. auf 245–248°, $[\alpha]_D^{27} = +87,43^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,243$ in Chf).

3 α , 11 β , 12 α -Trihydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (II). 60 mg 3 α -Hydroxy-11,12 β -oxido-5 β -ätiansäure-methylester (VI) vom Smp. 132–133° wurden in der Lösung von 162 mg Trichloressigsäure in 10 ml Toluol gelöst und 44 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Verdünnen mit Ae und Waschen mit 2N Sodalösung und W wurden 83 mg neutrales Rohprodukt als schwach gelber Sirup erhalten. Dieser wurde in 7 ml Me gelöst, mit 1,5 ml 20-proz. wässriger KOH versetzt und $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Me im Vakuum wurde mit W verdünnt, mit HCl auf pH = 3 gestellt und die saure Lösung 5mal mit 30 ml Chf-Alk-(4:1) ausgeschüttelt. Die Chf-Alk-Extrakte wurden mit wenig W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 81 mg amorphe Säure, die mit ätherischer Diazometanlösung versetzt wurde. Die übliche Aufarbeitung lieferte 92 mg neutrales Rohprodukt; aus An-Ae 68 mg Nadeln, Smp. 190–193°, $[\alpha]_D^{25} = +116,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,035$ in Py). Das Analysenpräparat schmolz bei 197–199°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (366,48) Ber. C 68,82 H 9,35% Gef. C 68,72 H 9,29%

3 β , 12 α -Diacetoxy-11 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XIX). 24 mg 3 β , 11 β , 12 α -Trihydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XVIII) vom Smp. 245–248° wurden in 0,3 ml Py und 0,2 ml $(\text{Ac})_2\text{O}$ 48 Std. auf 37° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 26 mg amorphes Rohprodukt. Aus Ae-Pn 18,5 mg farblose Nadeln, Smp. 205–217°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ae-Pn stieg der Smp. auf 224–225°, $[\alpha]_D^{27} = +99,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,003$ in Chf).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7$ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50% Gef. C 66,76 H 8,56%

3 α , 12 α -Diacetoxy-11 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (III). 35 mg 3 α , 11 β , 12 α -Trihydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (II) vom Smp. 190–193° wurden in 0,4 ml abs. Py und 0,3 ml $(\text{Ac})_2\text{O}$ 24 Std. auf 37° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 43 mg amorphes, schwach gelb gefärbtes Rohprodukt, das an 1,3 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Zum Ablösen jeder Fraktion dienten 5 ml Lösungsmittel. Die mit Be und Be-Ae-(75:25) abgelösten Fraktionen lieferten 22,2 mg amorphes Eindampfrückstand, der nicht kristallisiert werden konnte. $[\alpha]_D^{26} = 118,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,9568$ in Chf).

3 β , 12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XXI) aus XIX. 5 mg 3 β , 12 α -Diacetoxy-11 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XIX) vom Smp. 224–226° wurden in 1 ml CrO_3 -beständigem Eisessig gelöst, mit 0,2 ml 2-proz. Chromsäurelösung in Eisessig versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 4 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 2,5 mg farblose Prismen, Smp. 166–170°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ae-Pn war der Smp. bei 170–172° konstant. Das Präparat war nach Mischprobe und im Dchr, System Cy-Est-(30:70), identisch mit XXI, bereitet aus XIV.

3 α , 12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (I). 15 mg amorpher 3 α , 12 α -Diacetoxy-11 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (III) wurden in 1 ml CrO_3 -beständigem Eisessig gelöst, mit einem Überschuss von 0,3 ml 2-proz. Chromsäurelösung in Eisessig versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 14 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 9 mg farblose Prismen, Smp. 122–123°, $[\alpha]_D^{26} = +168,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,607$ in Chf).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,81 H 8,22%

Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Herr E. THOMMEN) unseres Institutes ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Im 3 α -Acetoxy-12 α -brom-11,20-dioxo-5 β -pregnan (IV) wurde die Seitenkette mit NaOBr zur Ätiansäure VIII abgebaut. Der Methylester IX dieser Säure lieferte die Tosyloxyverbindung XIV, welche mit K-Acetat in Eisessig-Dimethylformamid ein komplexes Gemisch lieferte, aus dem durch Chromatographie an Al_2O_3 XII,

XIII, XV, XX und XXI erhalten werden konnten. Die Konstitution von XX bzw. XXI wurde auf folgendem Wege sichergestellt: XII gab durch Reduktion mit NaBH_4 in Wasser-*t*-Butanol das Epoxid XVI, das durch Acetylierung XVII lieferte. Behandlung von XVI oder XVII mit Trichloressigsäure und anschließende alkalische Verseifung und Remethylierung lieferte den Trihydroxyester XVIII, der nach partieller Acetylierung und Dehydrierung den KETOLESTER XXI gab. Durch eine analoge Reaktionsfolge wurde aus IX die Oxido-Verbindung XI hergestellt, die nach Öffnung mit Trichloressigsäure und alkalischer Verseifung II lieferte. Partielle Acetylierung zu III und Dehydrierung lieferten den isomeren KETOLESTER I.

Institut für organische Chemie der Universität Basel

14. Messung von Gammastrahlern mit chemischen Mitteln¹⁾

von P. Tschichold und H. Mohler

(25. VIII. 62)

Gammastrahlung verursacht Ionisationen, die durch physikalische (z. B. Ionisationskammer) oder chemische (z. B. Titration) Methoden gemessen werden. Unter den chemischen eignet sich besonders das von FRICKE²⁾ entwickelte Eisensulfat-Dosimeter, dessen Werte nur von der Röntgenzahl abhängig sind, jedoch für genaue Resultate relativ hoher Dosiswerte (1000 r und mehr) bedarf. Das FRICKE-Dosimeter gestattet bei bekannter spektraler Zusammensetzung (die Röntgenzahl hängt von der Anzahl und der Wellenlänge der Quanten ab) eines Strahlers, dessen Quellenstärke zu messen, oder umgekehrt bei bekannter Quellenstärke die mittlere Strahlenqualität zu bestimmen. Beide Messungen beruhen auf der Voraussetzung eines konstanten *G*-Wertes (= Zahl veränderter Molekeln pro 100 eV absorbierter Energie). Im Gegensatz zum FRICKE-Dosimeter ist bei den meisten physikalischen Dosimetern das Messergebnis nicht nur von der Röntgenzahl, sondern auch von der Wellenlänge der Strahlung abhängig. Im folgenden sollen sowohl der chemische wie der physikalische Weg zur Bestimmung der von der Strahlenqualität abhängigen Dosiskonstanten (= Einheitsstrahlerleistung im Einheitsabstand) besprochen werden.

Mit Hilfe eines physikalisch genau kalibrierten ⁶⁰Co-Präparates, d. h. mit bekannter Quellenstärke und Dosiskonstante, wird der *G*-Wert des FRICKE-Dosimeters auf strahlenchemischem Weg gemessen. Dieser Wert wurde noch mit einer ¹⁹²Ir-Quelle bestimmt, deren Stärke physikalisch gemessen und deren Dosiskonstante aus den Strahlendaten berechnet worden war. Die Gleichheit der erhaltenen *G*-Werte bestätigte die theoretisch errechnete Dosiskonstante erstmals auf einem chemisch-experimentellen Weg.

Physikalische Dosimetrie. – *Dosiskonstante.* Für unsere Zwecke wurde das Zerfallsschema von Iridium 192 vorausgesetzt³⁾. Im Mittel entstehen pro Kernzerfall 2,268 Photonen.

¹⁾ Aus der Dissertation von P. TSCHICHOLD, Universität Basel, 1961.

²⁾ H. FRICKE, *Philos. Mag.* 7, 129 (1929).

³⁾ L. L. BAGGERLY, P. MARMIER, F. BOEHM & J. W. M. DU MONT, *Physic. Rev.* 100, 1364 (1955).