

SUMMARY

The structure of adynerigenin as 3 β -hydroxy-8,14 β -epoxy-5 β -carda-20:22-enolide (XIV) has been established by degradation and partial synthesis. Adynerin is the corresponding β -D-diginoside (VII).

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

38. Konfiguration der raumisomeren 3 β -Acetoxy-8,14-epoxy-ätiansäure-methylester und verwandter Stoffe

Gallensäuren und verwandte Stoffe, 58. Mitteilung¹⁾

von A. Lardon und T. Reichstein

(7. XII. 62)

Vor einiger Zeit wurde ein krist. 3 β -Acetoxy-8,14-epoxy-ätiansäure-methylester beschrieben, dem wir die 8,14 α -Konfiguration VII zuschrieben²⁾. Zur Sicherung der Struktur des Adynerigenins³⁾ war es erwünscht, diese Konfiguration zu beweisen sowie den raumisomeren Ester VIII kennenzulernen.

Als Ausgangsmaterial wurde der ungesättigte Ester V benötigt. Dieser entsteht aus dem Hydroxyester I mit SOCl₂ in Pyridin nur in Spuren²⁾, Hauptprodukt ist der Δ^{14} -Ester IV. Bessere Ausbeute an V liefert die Wasserabspaltung mit Ameisensäure nach FRÈREJACQUE⁴⁾. Es wurden aber auch hier stets Gemische erhalten, deren Zusammensetzung je nach angewandten Bedingungen stark schwankte. Bei 20° (16 Std.) entstanden fast nur IV und V, bei 80° und kurzer Einwirkung (15 Min.) bildete sich ausser IV und V ein drittes Isomeres, das vermutlich Formel VI besitzt (siehe unten). Bei 80° und längerer Einwirkung (3 Std.) liess sich fast nur noch VI nachweisen. Aus solchen Gemischen der drei Ester IV, V und VI liess sich bestenfalls ein Teil von IV oder V isolieren, und dies nur dann, wenn einer dieser Stoffe stark überwog. Daher haben wir die früher beschriebene²⁾ Methode verwandt: Das Gemisch der isomeren ungesättigten Ester IV, V und VI wird zuerst mit Pt in Eisessig hydriert. Dabei wird IV in den gesättigten Ester II übergeführt, V und VI werden jedoch nicht verändert (siehe unten). Anschliessend wird mit Benzopersäure behandelt, wobei II unverändert bleibt und jeder der zwei ungesättigten Ester V und VI zwei raumisomere Epoxide VII und VIII bzw. IX und XI (die Struktur 159

¹⁾ 57. Mitt.: H. TOBIAS, *Helv.* 46, 159 (1963).

²⁾ A. LARDON, H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, *Helv.* 42, 1457 (1959).

³⁾ P. ST. JANIÁK, EK. WEISS, J. V. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* 46, 374 (1963).

⁴⁾ Vgl. Fussnote 40 bei JANIÁK *et al.*³⁾.

⁵⁾ F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 28, 1472 (1945).

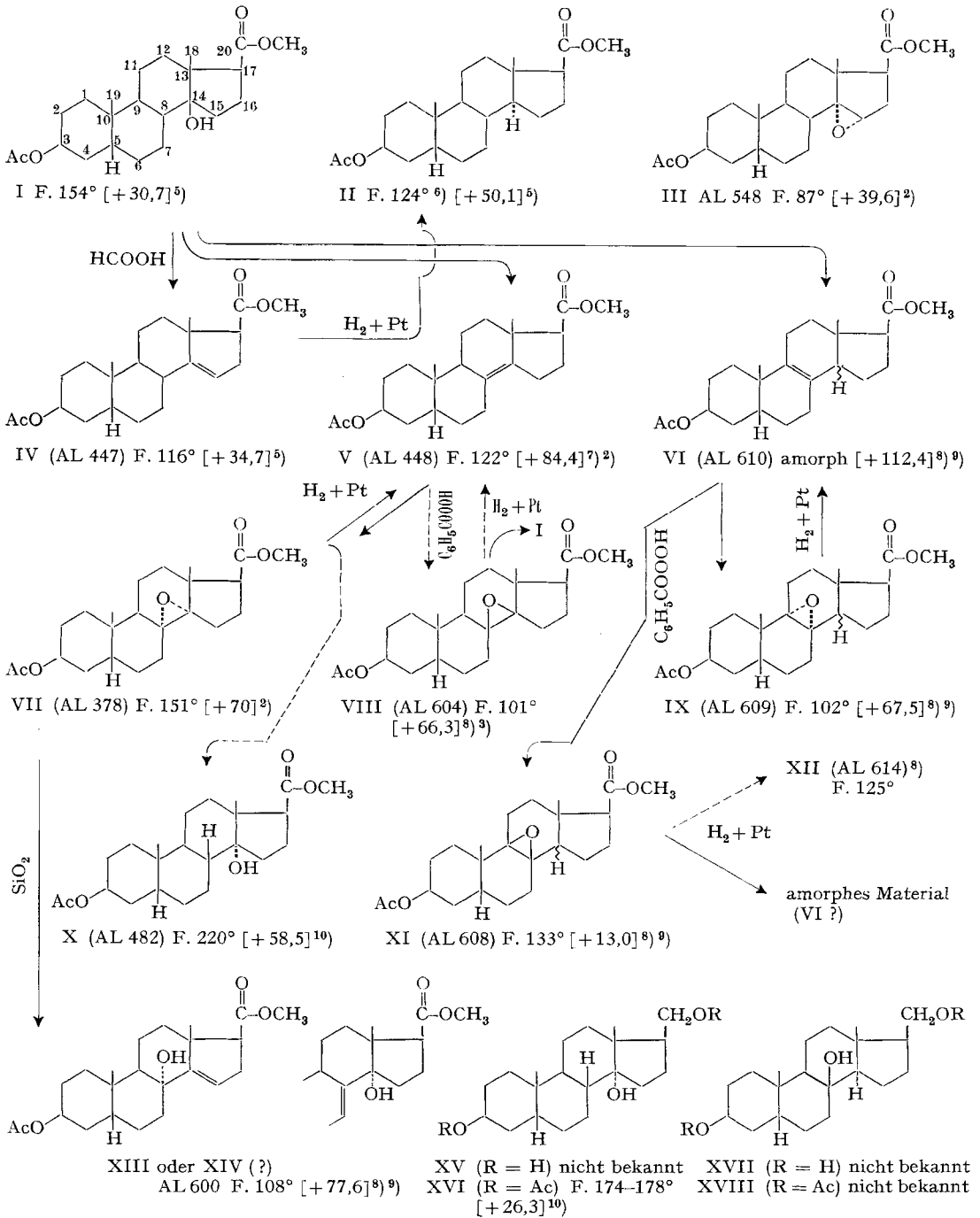
⁶⁾ T. REICHSTEIN & H. G. FUCHS, *Helv.* 23, 658 (1940).

⁷⁾ H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* 38, 1721 (1955).

⁸⁾ Experimenteller Teil dieser Arbeit.

⁹⁾ Die Struktur dieses Stoffes ist nicht gesichert. Die zwei raumisomeren Epoxide IX und XI unterscheiden sich nur durch die räumliche Stellung des Epoxidringes, die Zuordnung (8, 9 α oder 8, 9 β) ist vorläufig willkürlich.

¹⁰⁾ A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv.* 45, 943 (1962).



Ac = $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ -. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an. Die Struktur der Stoffe VI, IX⁹⁾, XI⁹⁾, XIII oder XIV ist nicht bewiesen.

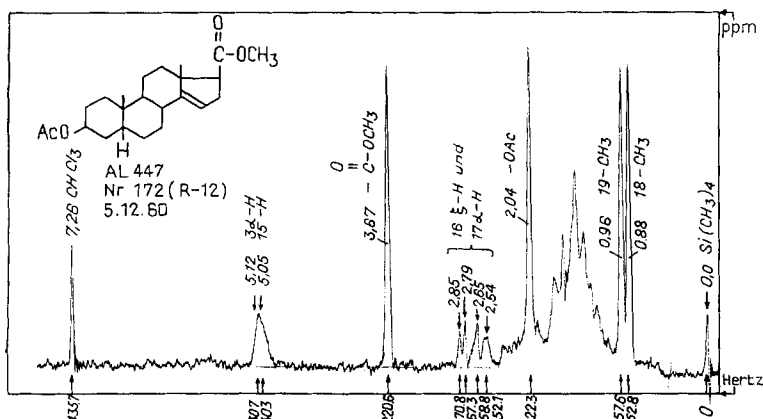


Fig. 1. Protonenresonanzspektrum¹²⁾ von 3β-Acetoxy-5β-äti-(14)-säure-methylester (IV, Pröp. AL 447)

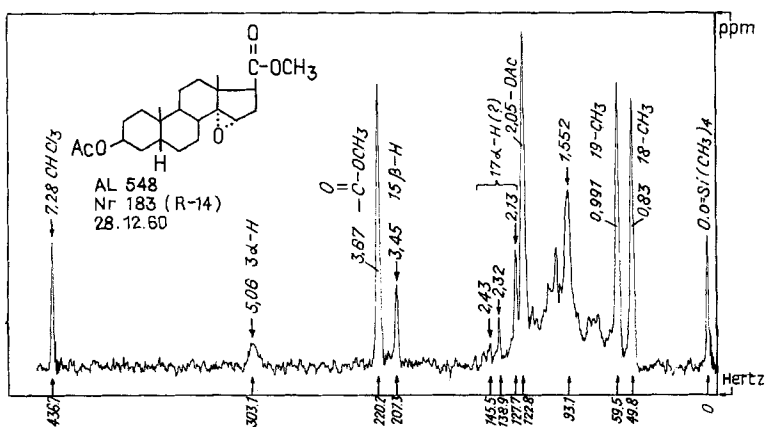


Fig. 2. Protonenresonanzspektrum¹²⁾ von 3β-Acetoxy-14,15α-epoxy-5β-ätiansäure-methylester (III, Pröp. AL 548)

der zwei letzten ist unsicher) liefert. Trotzdem jetzt ein scheinbar komplizierteres Gemisch von 5 Stoffen vorliegt, lässt sich dieses durch Chromatographie an Al₂O₃¹¹⁾ gut trennen, und alle 5 Komponenten lassen sich stets in Kristallen fassen.

Zuordnung der vier Epoxide zu den zwei ungesättigten Estern. Die Zuordnung der vier Epoxide (VII, VIII, IX und XI) zu den zwei ungesättigten Estern (V und VI) war leicht möglich. Wie früher beschrieben²⁾ lässt sich durch Hydrierung des Epoxids VII leicht der krist. Ester V gewinnen. Bei erneuter Epoxylierung des reinen Esters V

¹¹⁾ SiO₂ ist ungeeignet, da das α-Epoxid VII bei Kontakt mit SiO₂ umgelagert wird.

¹²⁾ Wir danken Herrn Dr. R. ZÜRCHER, Physikalabor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel, auch hier bestens für die Aufnahme und Interpretation der Protonenresonanzspektren. Dafür diente ein modifizierter VARIAN Spektrograph Modell V-4302, bei 60 MHz und bei 21°. Die Frequenzen wurden nach der Seitenband-Methode gemessen und durch lineare Interpolation bestimmt. Sie sind auf ± 0,01 ppm genau. Als interne Bezugssubstanz diente Tetramethylsilan, das zugleich Nullpunkt der ppm-Skala ist. Signale bei kleinerer Feldstärke werden positiv gezählt. Als Lösungsmittel diente Deuteriochloroform.

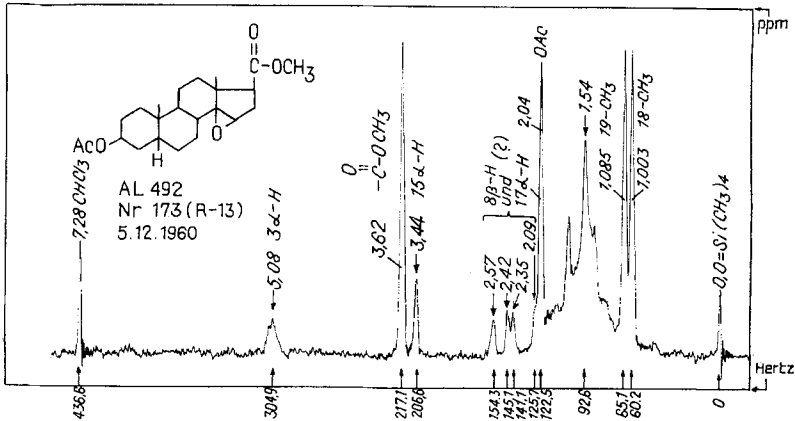


Fig. 3. Protonenresonanzspektrum¹²⁾ von β -Acetoxy-14,15-epoxy-5 β -tiansäure-methylester (Präp. AL 492)

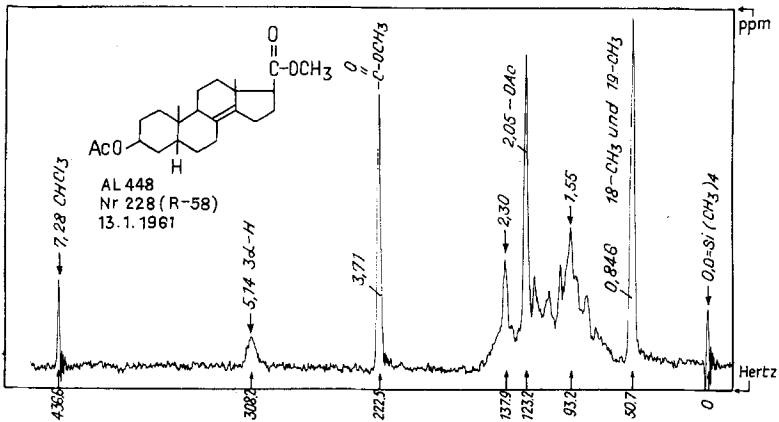


Fig. 4. Protonenresonanzspektrum¹²⁾ von β -Acetoxy-5 β -tien-(8:14)-säure-methylester (V, Präp. AL 448)

wird viel (ca. 80%) des bekannten α -Epoxids VII erhalten, daneben, wie wir jetzt fanden, auch etwas (ca. 20%) des isomeren β -Epoxids VIII. Dieser Stoff war mit einem durch Abbau von Adynerigenin gewonnenen Präparat³⁾ identisch. Ferner liess sich durch Hydrierung des tiefer schmelzenden 8,9 (?) - Epoxids (Präp. AL 609, der vermutlichen Formel IX) der neue ungesättigte Ester (der vermutlichen Formel VI) erhalten. Er ist noch nicht genau untersucht. Das erhaltene amorphe Rohprodukt (Präp. AL 610) zeichnete sich durch eine besonders hohe spez. Drehung aus und dürfte bereits weitgehend einheitlich gewesen sein. Dafür spricht die hohe Extinktion im UV.-Spektrum (siehe unten) sowie die Tatsache, dass es bei der Epoxylierung nur die zwei krist. Epoxide IX⁹⁾ und XI⁹⁾ gab.

Strukturbeweise. Die Struktur des Esters IV ist bewiesen; diejenige des Esters V war schon früher gut gesichert, sie wird durch die Strukturabklärung des β -Epoxids VIII (siehe unten) eindeutig bewiesen. Mit den genannten Formeln stehen die Protonenresonanzspektren (Fig. 1–8) gut in Einklang¹²⁾. Das Spektrum von IV (Fig. 1)

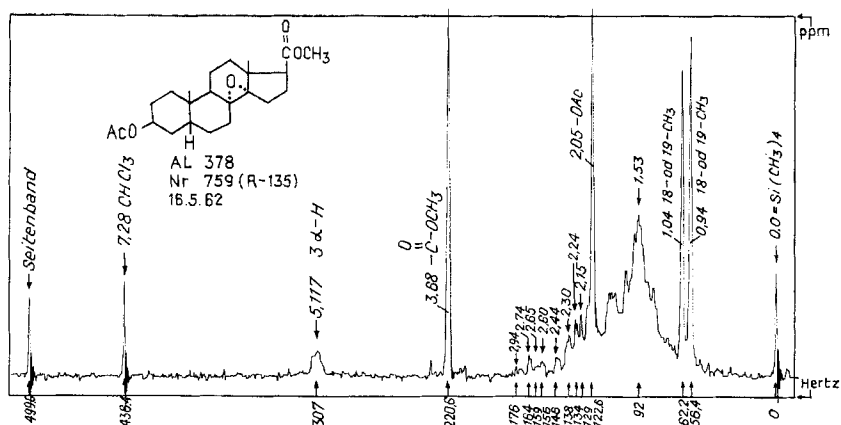


Fig. 5. Protonenresonanzspektrum¹²⁾ von β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VII, Präp. AL 378)

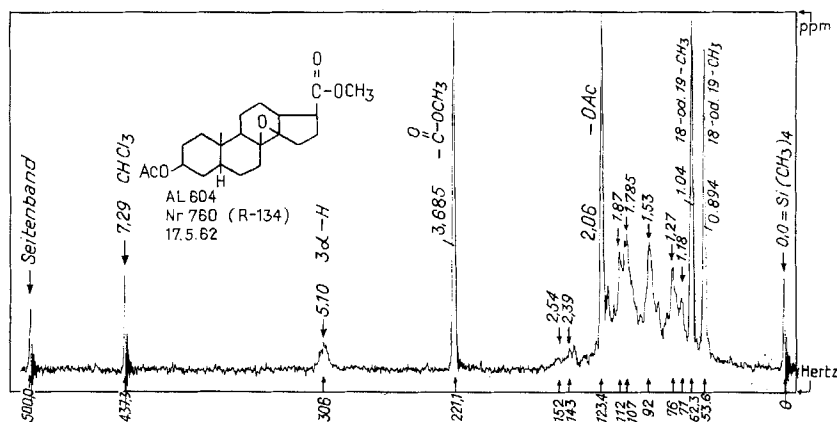


Fig. 6. Protonenresonanzspektrum¹²⁾ von β -Acetoxy-8,14 β -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VIII, Präp. AL 604)

zeigt bei tiefem Feld ein breites Signal (5,14 und 5,06 ppm), das zwei Protonen (3α -H und 15-H) entspricht. Der aus IV erhältliche α -Epoxyester²⁾ (Fig. 2) gibt bei 3,45 ppm ein relativ scharfes Signal, das dem 15β -Proton zugeordnet werden kann. Entsprechend gibt der β -Epoxyester¹³⁾ (Fig. 3) ein ebenfalls recht scharfes Signal des 15α -Protons bei 3,48 ppm¹⁴⁾. Der Ester V (Fig. 4) zeigt erwartungsgemäss bei 5,13 ppm nur ein Signal, das einem einzigen Proton (3α -H) entspricht. Ebenso sind in den Spektren der zwei raumisomeren Epoxide VII (Fig. 5) und VIII (Fig. 6) keine Signale sichtbar, die einem Proton am Oxiranring entsprechen würden (das Gebiet bei ca. 2,80–3,50 ppm ist leer).

¹³⁾ K. MEYER, *Helv.* 35, 2444 (1952); sowie Teilsynthese bei LARDON & REICHSTEIN¹⁰⁾.

¹⁴⁾ J. IRIARTE, H. N. SHOOLERY & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* 27, 1139 (1962), fanden das 7β -H-Signal in 6β -Methyl-6,7 α -epoxy-steroiden bei 3,14 ppm (= δ units). A. D. GROSS, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 3206 (1962), fand in 5,6-Epoxiden das Signal des 6β -H bei 2,83–2,86 und dasjenige des 6α -H bei 3,05–3,09 ppm.

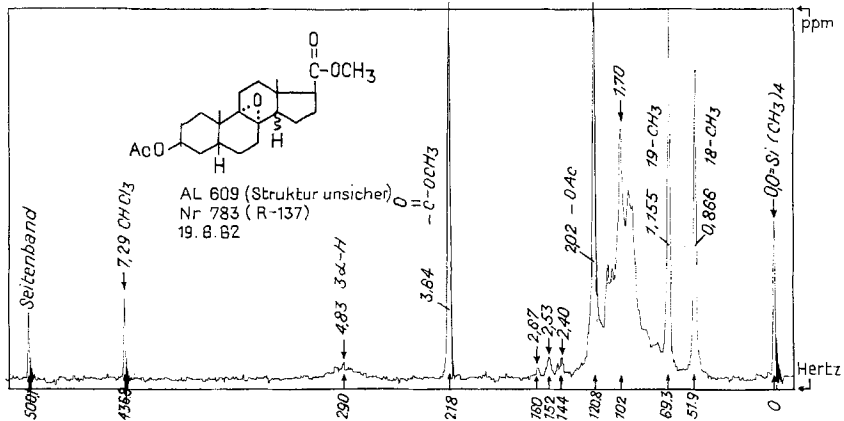


Fig. 7. Protonenresonanzspektrum¹²⁾ von Präp. AL 609, vermutliche Formel IX

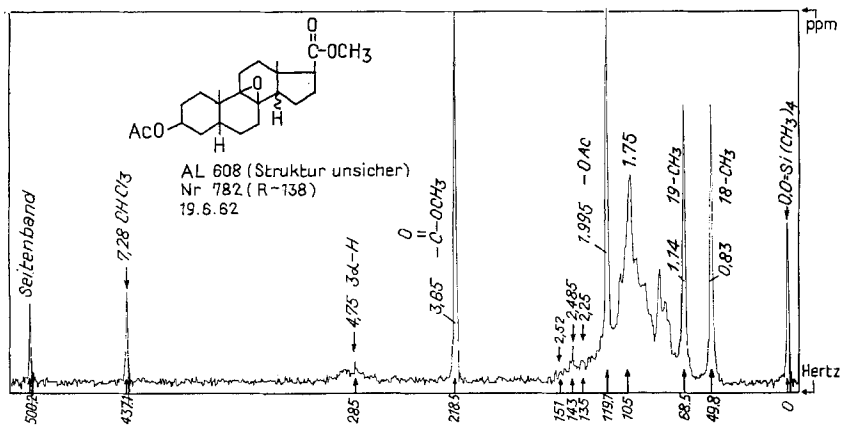


Fig. 8. Protonenresonanzspektrum¹²⁾ von Präp. AL 608, vermutliche Formel XI

Es blieb noch die Konfiguration der zwei raumisomeren Epoxide VII und VIII abzuklären. Dafür haben wir Reduktionsversuche vorgenommen. Wir erwarteten, dass bei Reduktion mit LiAlH_4 nach der FÜRST-PLATTNER-Regel¹⁵⁾ eine diaxiale Öffnung¹⁶⁾ erfolgen würde. Aus VII wäre bei gleichzeitiger Reduktion der Carbo-methoxylgruppe die Bildung des Triols XV zu erwarten, dessen Di-O-acetyl-derivat XVI bekannt ist¹⁰⁾. Der β -Epoxyester VIII sollte analog das Triol XVII liefern. Wir haben daher beide Ester (VII und VIII) mit LiAlH_4 reduziert. Aus VII entstand ein Gemisch, das noch nicht aufgeklärt ist. Die Reduktion von VIII verlief ziemlich einheitlich, auch hier ist das Reduktionsprodukt nicht aufgeklärt. Aber auch nach Acetylierung und Chromatographie konnte aus keinem der zwei Versuche das bekannte Di-O-acetyl-derivat XVI isoliert werden. Bessere Resultate gab die

¹⁵⁾ A. FÜRST & PL. A. PLATTNER, Abstr. Papers Internat. Congr. Pure Appl. Chemistry, New York 1951, p. 409; Helv. 32, 275 (1949); A. FÜRST, R. SCONTINI, Helv. 36, 1332 (1953).

¹⁶⁾ G. H. ALT & D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. 1954, 4284, und frühere Lit. daselbst.

Hydrierung mit Pt in Eisessig, für die obige Regeln nicht gelten¹⁷⁾. Das hochschmelzende Epoxid VII liefert dabei wie erwähnt²⁾ als überwiegendes Hauptprodukt den ungesättigten Ester V. In sehr kleinen Mengen wird, wie wir jetzt fanden, daneben der bekannte 14 α -Hydroxyester X erhalten. Dieses Resultat ist bereits für die Konfiguration von VII beweisend, nur wegen der sehr geringen Ausbeute an X etwas unsicher. Eindeutig war das Resultat bei der Hydrierung des niedrig schmelzenden Epoxyesters VIII. Hier entstand der bekannte 14 β -Hydroxyester I als Hauptprodukt und daneben wenig V. Mit diesem Resultat ist sowohl die Struktur wie die Konfiguration der zwei Epoxyester VII und VIII, somit auch die Struktur des ungesättigten Esters V eindeutig gesichert. Bemerkenswert ist, dass die hydrogenolytische Öffnung des Oxiranringes bei VIII *ohne* und bei VII *mit* Inversion an C-8 verläuft. Bei der Öffnung des 14,15 α -Oxiranringes mit Pt und H₂ in Eisessig ist früher²⁾ Inversion an C-14 beobachtet worden. Die Fig. 9 und 10 geben die IR.-Spektren der zwei isomeren Epoxyester VII und VIII. Genau wie bei den analogen Cardenolidderivaten³⁾ sind deutliche Unterschiede besonders im Gebiet der Acetoxybanden (bei ca. 8 μ) sichtbar. Auch hier zeigt nur das α -Epoxid (VII) eine aufgespaltene Bandengruppe, wie sie einer axialen Acetoxygruppe entspricht. Genau wie das 8,14 α -Epoxid der Cardenolidreihe³⁾ wird VII beim Kontakt mit SiO₂ isomerisiert, während VIII dabei nicht verändert wird. Aus VII entsteht auf diese Weise ein krist. Ester (Präparat AL 600), der vielleicht Formel XIII oder XIV besitzt. Nach dem UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 14) enthält er eine isolierte Doppelbindung und nach dem IR.-Spektrum eine HO-Gruppe; er wurde aber nicht weiter untersucht.

Die vorgeschlagene Struktur VI des dritten ungesättigten Esters konnte bisher noch nicht sicher abgeklärt werden. Vor allem liegt kein eindeutiger Beweis vor,

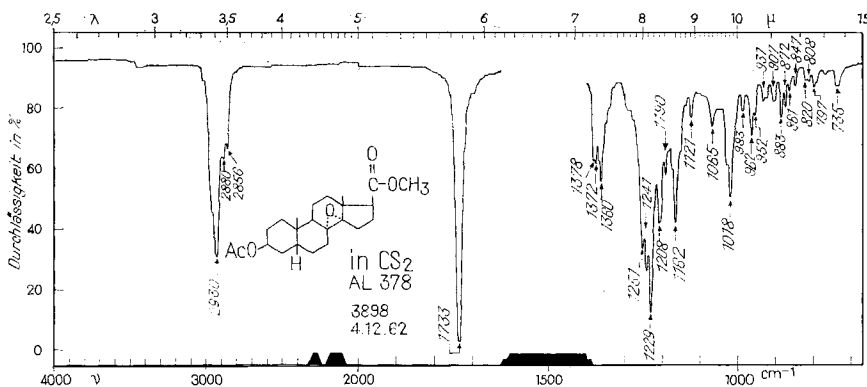


Fig. 9. IR.-Absorptionsspektrum¹⁸⁾ von β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VII, Pröp. AL 378)

¹⁷⁾ Die Öffnung von Oxiranringen durch Hydrierung erfolgt oft anders als mit LiAlH₄, vgl. z. B. Zuckerderivate bei M. GUT, D. A. PRINS & T. REICHSTEIN, *Helv.* 30, 743 (1947); T. REICHSTEIN & E. WEISS, The sugars of the cardiac glycosides, in *Advances in Carbohydrate Chemistry* 17, 65 (bes. 117) (1962, im Druck).

¹⁸⁾ Aufgenommen von den Herren R. BÜHRER & W. SCHWAB auf einem PERKIN-ELMER double beam IR.-Spektrophotometer Modell 125 mit KBr-Vorprisma und zwei Gittern für vier Bereiche.

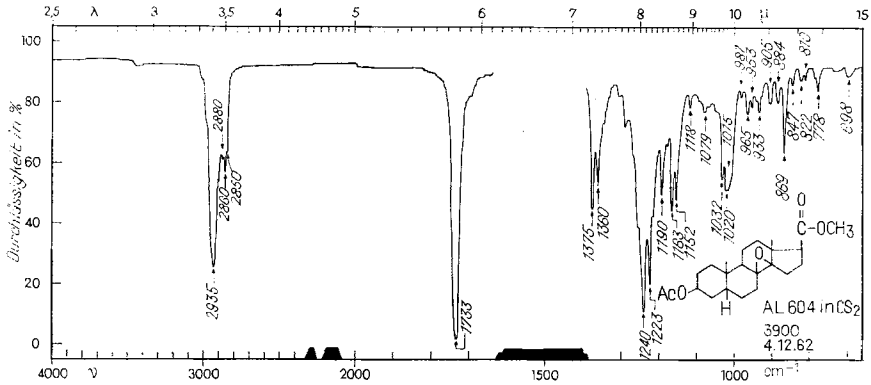


Fig. 10. IR.-Absorptionsspektrum¹⁸⁾ von 3β-Acetoxy-8,14β-epoxy-5β-ätiansäure-methylester (VIII, Präp. AL 604)

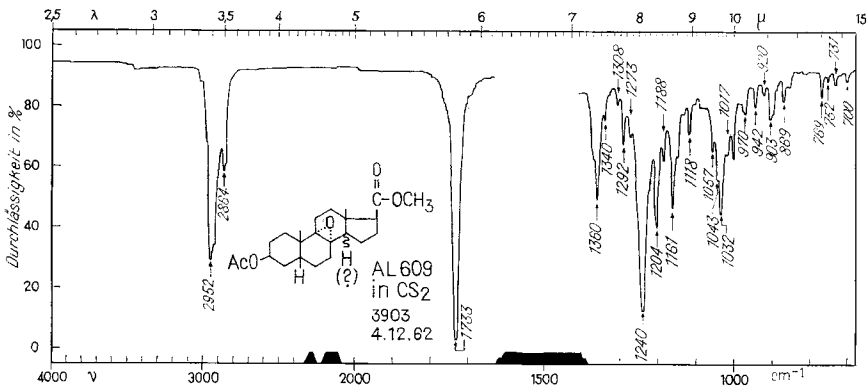


Fig. 11. IR.-Absorptionsspektrum¹⁸⁾ von Präp. AL 609 der vermutlichen Formel IX

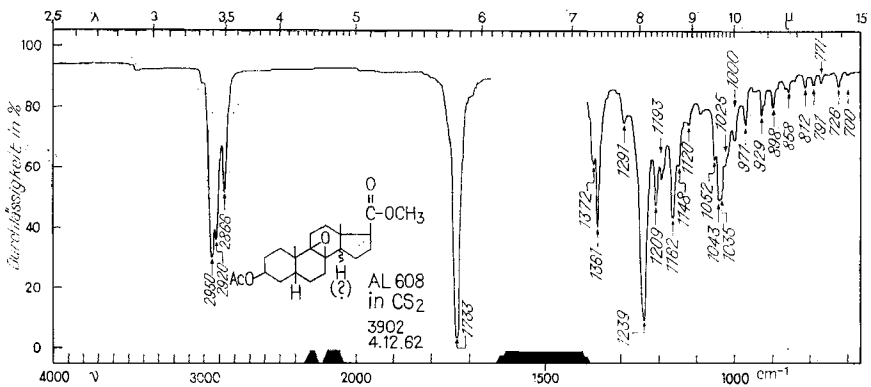


Fig. 12. IR.-Absorptionsspektrum¹⁸⁾ von Präp. AL 608 der vermutlichen Formel XI

das er das intakte Steroidgerüst noch enthält. Bei der Equilibrierung mit Säure scheint es das thermodynamisch begünstigte Isomere zu sein. Für Formel VI sprechen vor allem die Spektren. Das UV.-Spektrum (Fig. 13) in Cyclohexan zeigt ein Maximum bei $194\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,98$), was für eine vierfach substituierte Doppelbindung ohne exocyclische Ringsubstituenten spricht¹⁹). Die hohe Extinktion zeigt, dass dieses rohe Präparat bereits recht rein gewesen sein muss. Früher gemessene Modelle mit Methylgruppe an C-14 (z. B. Tirucallen-(8)-ol-(3 β)) zeigten ein Maximum bei $199\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,92$)¹⁹). Der Unterschied von $5\text{ m}\mu$ kann sehr wohl von der Methylgruppe oder von einer andersartigen Verknüpfung der Ringe C und D herrühren. Ein Protonenresonanzspektrum konnte wegen Materialmangel an ungesättigtem Ester VI noch nicht aufgenommen werden. Die Protonenresonanzspektren der zwei zugehörigen Epoxide IX und XI (Fig. 7 und Fig. 8) zeigen jedoch, dass die Oxiranringe vollständig substituiert sind, also keine Wasserstoffatome tragen. Dasselbe muss daher für die Doppelbindung in VI gelten. Die Konfiguration an C-14 möchten wir vollständig offen lassen. Ebenso ist es unsicher, ob dem niedriger schmelzenden Epoxid die α -Konfiguration (Formel IX) oder die β -Konfiguration (Formel XI)

UV.-Absorptionsspektren in Cyclohexan²⁰)

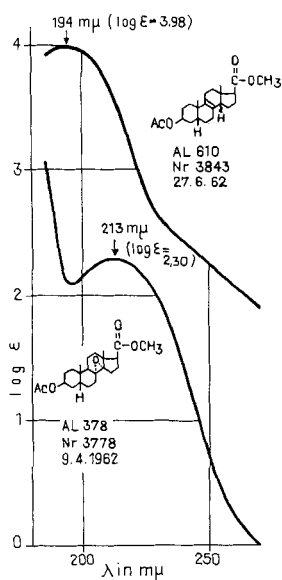


Fig. 13. Obere Kurve = Pröp. AL 610, vermutlich 3β -Acetoxy-5 β ,14 ξ -ätiä-8-en-säure-methylester (VI). Untere Kurve = 3β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiänsäure-methylester (VII)

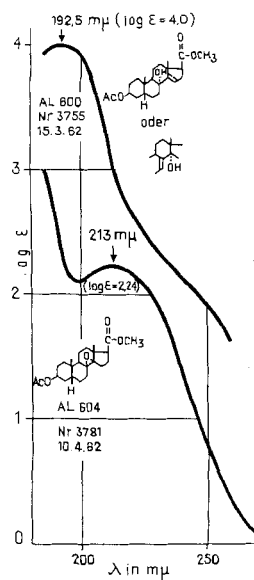


Fig. 14. Obere Kurve = Pröp. AL 600, vermutlich XIII oder XIV. Untere Kurve = 3β -Acetoxy-8,14 β -epoxy-5 β -ätiänsäure-methylester (VIII).

¹⁹) K. STICH, G. ROTZLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 42, 1480 (1959); R. BÜHRER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 45, 389 (1962).

²⁰) Aufgenommen von den Herren R. BÜHRER und W. SCHWAB in einem selbstregistrierenden Spektralphotometer BECKMAN, Modell DK2, nach Justierung und Einsatz neuer Lichtquellen und Photomultiplikator (vgl. Fussnote 54 bei JANIÄK *et al.*³). Messtechnik nach STICH *et al.*¹⁹). Untere Grenze des Messbereiches $186\text{ m}\mu$.

zukommt. Wir haben ihm hier willkürlich die α -Konfiguration zuerteilt, weil dieses Isomere bei der Epoxylierung in grösserer Menge entsteht als das hochschmelzende, das hier als β -Derivat XI formuliert ist. Es ist aber durchaus möglich, dass die Formeln IX und XI zu vertauschen sind. Bei der Hydrierung mit Pt in Eisessig liefert der tiefschmelzende Ester IX, wie oben erwähnt, den ungesättigten Ester VI in guter Ausbeute; es entstehen nur wenig Nebenprodukte, die noch nicht untersucht werden konnten. Der hochschmelzende Epoxyester XI gab bei der Hydrierung neben einer Spur Kristalle (Präp. AL 614 = XII) zur Hauptsache ein amorphes Gemisch, wobei es noch unsicher ist, ob und wieviel VI es enthält.

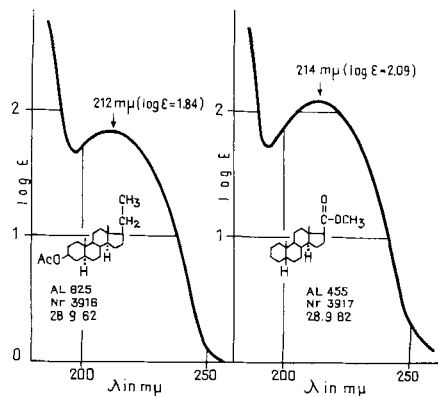
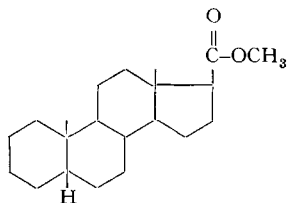


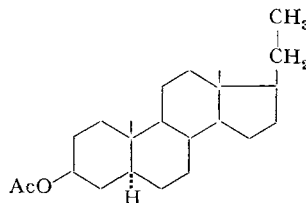
Fig. 15. UV.-Absorptionsspektrum in Cyclohexan²⁰) von 3β -Acetoxy- 5α -pregnan (XX).

Fig. 16. UV.-Absorptionsspektrum in Cyclohexan²⁰) von 5β -Ätiensäure-methylester (XIX)

Die Epoxide VII, VIII, IX und XI zeigen im UV. erwartungsgemäss keine intensive Absorption. Überraschenderweise gaben sie im kurzwelligen Bereich jedoch alle eine schwache Bande bei ca. 213 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,25$). Sie wurde nur bei Messung in Cyclohexan erhalten, in Alkohol wurden nur schwache Schultern beobachtet. Wie Herr E. FLURY²¹⁾ fand, stammt diese Bande keineswegs von der Oxirangruppe, sondern nur von den zwei Estergruppen. Sie entspricht genau der Summe der Absorptionen der zwei Modellsubstanzen XIX und XX, wobei die Carbomethoxygruppe in XIX etwas intensiver absorbiert als die Acetylgruppe in XX.



XIX AL 455 F. 98–99°²²⁾



XX JvE 1092 F. 111–112°
[+3,4° ± 2° Chf]²³⁾

²¹⁾ Diss. E. FLURY, Basel 1962.

²²⁾ H. WIELAND, O. SCHLICHTING & R. JACOBI, Z. physiol. Chem. 767, 80 (1926).

²³⁾ L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG & E. HARDEGGER, Helv. 22, 1294 (1939), geben Smp. 115–116°, aber keine Drehung.

Es mag hervorgehoben werden, dass hier die vermutliche Δ^8 -Verbindung VI das thermodynamisch begünstigte Isomere zu sein scheint und dass sie beim Schütteln mit Pt und H_2 in Eisessig nicht isomerisiert wird. In der 5α -Cholestanreihe ist die $\Delta^{8:14}$ -Verbindung begünstigt, und die Doppelbindung wird durch Schütteln mit Pt und H_2 in Eisessig aus der 8:9- in die 8:14-Stellung verschoben²⁴). Die IR.-Spektren der beiden Epoxide (Fig. 11 und 12) sind äusserst ähnlich. Es ist hervorzuheben, dass in beiden Stoffen bei ca. $8,07 \mu$ nur eine Bande sichtbar ist, wie sie einer äquatorialen AcO-Gruppe entspricht (vgl. Lit. in Fussnote 48 bei JANIÁK *et al.*³). In beiden Epoxiden können die Ringe A und B zwei Konstellationen einnehmen, bei denen Ring A eine Sesselform und Ring B ein Halbsessel ist. In der einen Stellung sind die 19-Methylgruppe und die 3-O-Acetylgruppe axial (wie in normalen Steroiden); in der anderen sind beide äquatorial. In IX und XI ist vermutlich die zweite Konstellation begünstigt.

Farbreaktionen mit Schwefelsäure²⁵) nach angegebener Zeit in Minuten

Substanz	2'	15'	60'	180'
8,14 α -Epoxid AL 378 (VII)	gelb	orange Rand violett	orange Rand violett	grauviolett
8,14 β -Epoxid AL 604 (VIII)	orangegelb	orange Rand violett	braunviolett	braunviolett
8,9-Epoxid Smp. 102° AL 609 (IX ?)	orangegelb	orange Rand violett	braunviolett	braunviolett
8,9-Epoxid Smp. 133° AL 608 (XI ?)	blassgelb	gelb Rand violett	braunviolett	braunviolett
14 α -Hydroxyester AL 482 (X)	blassgelb	blassgelb	gelb Rand grünlich	blau
14 β -Hydroxyester I	gelb	gelb	grüngrau	blau

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Abkürzungen wie bei JANIÁK *et al.*³). Für die Dünnschichtchromatographien diente Kieselgel G «MERCK für Dünnschichtchromatographie nach STAHL».

Wasserabspaltung bei dem 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (I) mit Ameisensäure. — a) Bei 20°. 800 mg 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (I) vom Smp. 151–154° wurden in 4 ml 99-proz. Ameisensäure gelöst und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig abs. Be gelöst und erneut im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (750 mg) wurde an 30 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Be-Pe-

²⁴) L. F. FIESER & M. FIESER, «Steroide», übersetzt von H. GRÜNEWALD, p. 121 und 390 (Verlag Chemie, Weinheim 1961). Kürzlich beschrieben HUANG-MINLON & TSAI TSU YUNG, Tetrahydron 18, 379 (1962) den krist. 3 α -Acetoxy- Δ^8 -5 β -cholensäure-methylester mit normaler 14 α -Konfiguration. Beim Schütteln mit Pt in Eisessig wird er teilweise zum $\Delta^{8:14}$ -Ester isomerisiert. — Dass bei AL 610 (vermutliche Formel VI) eine solche Isomerisierung zu V nicht eintrat, könnte daher kommen, dass VI vermutlich 14 β -Konfiguration besitzt.

²⁵) Auf weisser Porzellan-Tüpfelplatte vermischt, offen stehengelassen. Die Färbungen mit 84-proz. sowie mit konz. H_2SO_4 waren hier praktisch gleich. Es zeigten sich auch wenig Unterschiede zwischen den Isomeren. Stärkere Schwankungen verursachte die Menge der angewendeten Substanz, es wurde überall ca. 0,3 mg genommen.

(3:1) sowie mit reinem Be eluierten Anteile (370 mg) gaben aus Ae-Pn 200 mg krist. *3 β -Acetoxy-5 β -ätia-14-en-säure-methylester (IV)* (Mischprobe).

Hydrierung: Die ML der Kristalle (170 mg) sowie die später eluierten amorphen Anteile (410 mg) wurden vereinigt (total 580 mg) und in 5 ml AcOH mit 60 mg PtO₂ + H₂O hydriert. Nach Beendigung der Gasaufnahme (ca. 30 Min.) wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft.

Epoxylierung: Die 580 mg rohes Hydrierungsprodukt wurden in 4 ml Ae gelöst, mit der titrierten Lösung von 600 mg reiner Benzopersäure²⁶⁾ in 12 ml Ae versetzt und 2 Std. bei 20° im Dunkeln stehengelassen. Dann wurde mit Ae verdünnt, mit W, 2N NaOH-Lösung und W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (604 mg) wurde an 25 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Be-Pe-Gemischen sowie mit reinem Be eluierten Anteile (256 mg) gaben aus Ae-Pn 170 mg *3 β -Acetoxy-5 β -ätiansäure-methylester (II)* vom Smp. 122–125°. Die mit Be-Ae-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Anteile (73 mg) gaben aus Pn 39 mg *3 β -Acetoxy-8,14 β -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VIII)* vom Smp. 100–101° (Misch-Smp. mit PJ 44⁸) ebenso. Die weiteren, mit Be-Ae sowie mit reinem Ae eluierten Anteile (169 mg) gaben aus Pn 136 mg *3 β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VII)* vom Smp. 148–153° (Misch-Smp. mit AL 378 ebenso).

b) *Bei 80° während 15 Min.* 500 mg *3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (I)* wurden mit 3 ml 99-proz. Ameisensäure 15 Min. auf 80° erhitzt. Die Aufarbeitung wie bei a) gab 460 mg Rohprodukt, das an 30 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be-(1:1) eluierten Anteile (111 mg) blieben amorph. Die mit weiteren Pe-Be-Gemischen, mit reinem Be sowie mit Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (341 mg) gaben aus Ae-Pn 101 mg *3 β -Acetoxy-5 β -ätia-(8:14)-en-säure-methylester (V)* vom Smp. 119–121° (Mischprobe).

Hydrierung und Epoxylierung: Alle Kristall-ML und amorphen Fraktionen (total 352 mg) wurden wie oben hydriert, das rohe Hydrierungsprodukt in 4 ml Ae mit 350 mg Perbenzoesäure in 7 ml Ae versetzt und 2 Std. bei 20° im Dunkeln stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei a) gab 375 mg neutrales Rohprodukt, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be-(1:3) eluierten Anteile (108 mg) gaben aus Ae-Pn 26 mg krist. *3 β -Acetoxy-5 β -ätiansäure-methylester (II)* vom Smp. 120–125°. Die mit Be eluierten Anteile (79 mg) gaben aus Pn 49 mg krist. *Präp. AL 609 (IX)* vom Smp. 100–104°. Die mit Be-Ae-Gemischen bis zu 5% Ae-Gehalt eluierten Anteile (24 mg) gaben aus Pn 11 mg *3 β -Acetoxy-8,14 β -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VIII)* vom Smp. 98–100°. Die weiteren mit Be-Ae bis zu 20% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (44 mg) gaben aus Pn 31 mg krist. *Präp. AL 608 (XI)* vom Smp. 131–135°. Die letzten mit Be-Ae sowie mit reinem Ae eluierten Anteile (74 mg) gaben aus Ae-Pn 52 mg krist. *3 β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VII)*, Smp. 148–153°.

c) *Bei 80° während 3 Std.* 198 mg *3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (I)* wurden in 1 ml Ameisensäure 3 Std. auf 80° erhitzt. Um eventuell entstandenes 3-O-Formyl-derivat wieder in das Acetylderivat überzuführen, wurde das wie bei a) erhaltene Rohprodukt zuerst in 5 ml Me gelöst mit 200 mg KOH in 0,5 ml W 16 Std. stehengelassen. Nach Verdünnen mit W wurde das Me im Vakuum entfernt, der Rückstand bei 0° mit HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf-Ac-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit W gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in wenig Me gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 10 Min. bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen wurde mit 1 ml abs. Py und 0,8 ml (Ac)₂O 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung und Filtration über wenig Al₂O₃ gab 182 mg Rohprodukt²⁷⁾.

Hydrierung und Epoxylierung: Hydrierung mit 50 mg PtO₂ sowie anschließende Epoxylierung mit 200 mg Perbenzoesäure wie bei a) und b) gaben 196 mg Rohprodukt, das an 8 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Ae-Gemischen bis zu 5% Ae-Gehalt eluierten Anteile

²⁶⁾ Hergestellt nach H. WIELAND & F. BERGEL, Liebigs Ann. Chem. 446, 13, bes. 28 (1925). Die aus dem Na-Salz bei 0° mit verd. H₂SO₄ freigesetzte Säure wurde aber nicht in Chf, sondern in Ae aufgenommen und diese Lösung mit KHCO₃ und W gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

²⁷⁾ Es hat sich später gezeigt, dass beim Erhitzen mit Ameisensäure an C-3 keine Umesterung stattfindet. Verseifung, Remethylierung und Reacetylierung können daher weggelassen werden.

(120 mg) gaben aus Pn 75 mg krist. *Präp. AL 609 (IX)* vom Smp. 102–104°. Die mit Be-Ae-(9:1) eluierten Anteile (50 mg) gaben aus Pn 37 mg krist. *Präp. AL 608 (XI)* vom Smp. 130–135°. Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen von 20–30% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (10 mg) gaben aus Ae-Pe ca. 5 mg β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester, Smp. ca. 147–152°. Die letzten mit Be-Ae-Gemischen sowie mit reinem Ae eluierten Fraktionen gaben nur noch 6 mg amorphes Material.

3 β -Acetoxy-8,14 β -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VIII), teilsynthetisch (Präp. AL 604). Aus Pn bei 0° farblose, zu Büscheln vereinigte Stäbchen, Smp. 100–101°, $[\alpha]_D^{25} = +66,3 \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,58$ in Chf). UV-, IR- und Protonenresonanz-spektren vgl. Theoret. Teil (Fig. 6, 10, 14). Farbreaktionen mit H₂SO₄ vgl. Tabelle. Die Mischprobe mit dem aus Adynerigenin erhaltenen Ester (Präp. PJ 44) schmolz gleich, auch die IR- und die Protonenresonanz-Spektren waren gleich.

Präp. AL 609: Vermullicher 3 β -Acetoxy-8,9 α -epoxy-5 β ,14 ξ -ätiansäure-methylester (IX). Aus Pn bei 0° farblose Prismen, Smp. 102–104°, $[\alpha]_D^{25} = +67,5 \pm 2^\circ$ ($c = 1,3$ in Chf). IR- und Protonenresonanz-Spektren vgl. Theoret. Teil (Fig. 7 und 11). Im UV. (in Cyclohexan) wurde analog wie bei VII und VIII (Fig. 13 und 14) nur ein schwaches Maximum bei 214 m μ ($\log \epsilon = 2,19$) (Nr. 3822, 22. 5. 62) erhalten. Farbreaktion mit H₂SO₄ vgl. Tabelle. Die Mischprobe mit Präp. AL 604 (VIII) schmolz bei 75–90°.

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,93 H 8,78%

Präp. AL 608: Vermullicher 3 β -Acetoxy-8,9 β -epoxy-5 β ,14 ξ -ätiansäure-methylester (XI). Aus Pn farblose Nadeln, Smp. 133–135°, $[\alpha]_D^{25} = +13,0 \pm 2^\circ$ ($c = 1,07$ in Chf). IR- und Protonenresonanz-Spektren vgl. Theoret. Teil (Fig. 8 und 12). Im UV. (in Cyclohexan) wurde wieder nur ein schwaches Maximum erhalten bei 214 m μ ($\log \epsilon = 2,22$) (Nr. 3821, 22. 5. 62). Farbreaktion mit H₂SO₄ vgl. Tabelle. Die Mischprobe mit VII (Präp. AL 378) schmolz bei 112–120°.

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,51 H 8,88%

Reduktion von 3 β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VII) mit LiAlH₄. 45 mg α -Epoxyester VII (Präp. AL 378) vom Smp. 150–153° wurden in 5 ml abs. Thf zu einer siedenden Lösung von 50 mg LiAlH₄ in 5 ml Thf gegossen und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde mit wenig Eg, dann mit Eis zerlegt, mit HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit verd. HCl, Sodalösung und W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 39 mg neutrales Rohprodukt. Dieses wurde mit 0,2 ml abs. Py und 0,1 ml (Ac)₂O 20 Std. bei 20° und 1 Std. bei 50° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 44 mg neutrales Material, das an 2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (19 mg) gaben aus Pn 3 mg Kristalle, Smp. 100–106°, die mit Tetranitromethan Gelbfärbung zeigten. Die mit Be-Ae-Gemischen von 5–20% Ae-Gehalt eluierten Anteile (8,5 mg) gaben aus Pn bei 0° 3 mg Kristalle (AL 607), Smp. 145–152°, die mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung gaben. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (VII) schmolz bei 148–153°. Die weiteren mit Be-Ae eluierten Anteile (7 mg) gaben aus Ae-Pe bei 0° ca. 0,5 mg Kristalle, Smp. 100–115°. Die mit reinem Ae sowie mit Chf eluierten Fraktionen gaben noch 6 mg amorphes Material. Das Di-O-acetylderivat XVI konnte aus keiner Fraktion gefasst werden.

Reduktion von 3 β -Acetoxy-8,14 β -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VIII) mit LiAlH₄. 40 mg β -Epoxyester VIII (Präp. AL 604) vom Smp. 100–101° wurden mit 100 mg LiAlH₄ in 10 ml Thf 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung wie bei VII gab 35 mg neutrales Rohprodukt. Acetylierung lieferte 39 mg Material, das an 2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be sowie mit Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (33 mg) gaben aus Pn bei 0° 18 mg farblose Kristalle vom Smp. 75–82°. Umkristallisieren lieferte *Präp. AL 631* vom Smp. 78–82° (noch nicht weiter untersucht). Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen sowie mit reinem Ae eluierten Fraktionen gaben nur noch ca. 5 mg amorphes Material.

Hydrierung von 3 β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VII). 70 mg 3 β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VII) vom Smp. 150–153° wurden in 3 ml AcOH mit 30 mg PtO₂ + H₂O 3 Std. in H₂-Atmosphäre geschüttelt (vgl. LARDON *et al.*²⁾). Nach Filtration und Eindampfen wurde das Rohprodukt an 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Be sowie mit Be-Ac-Gemischen bis zu 5% Ae-Gehalt eluierten Anteile (58 mg) gaben aus Pn 34 mg krist. *3 β -Acetoxy-5 β -ätia-8:14-en-säure-methylester (V)* vom Smp. 115–118° (Mischprobe). Die mit Be-Ac-Gemischen sowie mit reinem Ae eluierten Anteile (6 mg) gaben aus Ae-Pn ca. 0,5 mg Kristalle,

Smp. 210–220°. Nach Mischprobe, Farbreaktionen sowie Laufstrecke im Dünnschichtchromatogramm ($R_f = 0,65$ mit Eg-Cy-(2:1), der 14 β -Hydroxyester zeigte dabei $R_f = 0,765$) identisch mit Präp. AL 482 = 3 β -Acetoxy-14 α -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (X).

Hydrierung von 3 β -Acetoxy-8,14 β -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VIII). 28 mg β -Epoxyester VIII (Präp. AL 604) vom Smp. 100–101° wurden in 2 ml AcOH mit 10 mg PtO₂ + H₂O 20 Std. bei 20° in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Nach Filtration und Eindampfen wurde das Rohprodukt an 1 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Be eluierten Anteile (4 mg) gaben aus Pn bei 0° ca. 1 mg farblose Kristalle, Smp. 115–120°; Tetranitromethan gab eine starke Gelbfärbung, der Misch-Smp. mit 3 β -Acetoxy-5 β -ätia-8:14-en-säure-methylester (V) zeigte keine Depression. Die Laufstrecken im Dünnschichtchromatogramm (System Eg-Cy-(2:1)) waren gleich, ebenso die IR.-Spektren in CS₂.

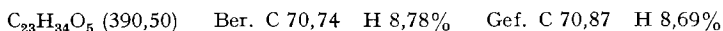
Die mit Be-Ae-Gemischen bis zu 50% Ae-Gehalt eluierten Anteile (24 mg) gaben aus Pn 16 mg farblose zu Büscheln vereinigte Stäbchen, Smp. 151–153°, $[\alpha]_D^{25} = +29,9 \pm 2^\circ$ ($c = 1,24$ in Chf). Tetranitromethan gab keine Färbung. Die Mischprobe mit 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (I) schmolz gleich. Auch die IR.-Spektren in CH₂Cl₂, die Farbreaktionen mit H₂SO₄ sowie die Laufstrecken auf der Dünnschichtplatte (System wie oben) waren gleich.

Präp. AL 610 = vermutlicher 3 β -Acetoxy-5 β ,14 ξ -ätia-8-en-säure-methylester (VI) durch Hydrierung von Präp. AL 609. 87 mg Präp. AL 609 = vermutlicher 3 β -Acetoxy-8,9 α -epoxy-5 β ,14 ξ -ätiansäure-methylester (IX) vom Smp. 102–104° wurden mit 40 mg PtO₂ + H₂O in 2 ml AcOH bei 20° in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Nach 3 Std. waren 24 ml H₂ aufgenommen und die Hydrierung stand still. Filtration und Eindampfen gab 85 mg Rohprodukt. Das amorphe Präparat AL 610 war löslich in Pn, $[\alpha]_D^{26} = +112,4 \pm 2^\circ$ ($c = 1,13$ in Chf). UV.-Spektrum vgl. Fig. 13.

Epoxylierung von Präp. AL 610. 55 mg rohes Hydrierungsprodukt (AL 610) wurden in 2 ml Ae mit der ätherischen Lösung von 50 mg Perbenzoesäure in 2 ml Ae versetzt und 2½ Std. bei 20° stehengelassen. Das wie oben erhaltene Rohprodukt (62 mg) wurde an 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Pe-Be-Gemischen eluierten Anteile (35 mg) gaben aus Pn 23 mg farblose Prismen, nach Mischprobe identisch mit Präp. AL 609 (der vermutl. Formel IX). Die mit reinem Be sowie mit Be-Ae-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Anteile (19 mg) gaben aus Pn 13 mg farblose Nadeln, Smp. 130–133°, nach Mischprobe identisch mit Präp. AL 608 (der vermutl. Formel XI).

Hydrierung von Präp. AL 608 (der vermutlichen Formel XI). 25 mg Präp. AL 608 vom Smp. 132–135° wurden in 3 ml AcOH mit 20 mg PtO₂ + H₂O 5 Std. in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Filtration und Eindampfen gab 24 mg Rohprodukt (Präp. AL 612), das im UV.-Spektrum (Nr. 3849 in Cyclohexan) ein Maximum bei 193 μ , $\log \epsilon = 3,53$, zeigte. Dies würde ungefähr einem Gehalt an VI von ca. 34% entsprechen. Nach längerem Stehen in Ae-Pe bei 20° wurden 8,5 mg farblose Blättchen erhalten, Smp. 125–130° (Präp. AL 614, XII); der Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial (AL 608) zeigte keine Depression.

Präp. AL 600 (der event. Formel XIII oder XIV). Isomerisierung des 3 β -Acetoxy-8,14 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylesters (VII) an SiO₂. 11 mg VII vom Smp. 150–153° wurden in Be gelöst, auf eine Säule aus 400 mg Kieselgel (MERCK, Korngröße 0,05–0,2 mm) gegossen und 40 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit Ae eluiert. Aus Ae-Pn 8 mg Präp. AL 600 in farblosen Stäbchen, Smp. 108–111°, $[\alpha]_D^{21} = +77,6 \pm 2^\circ$ ($c = 0,89$ in Chf). Tetranitromethan gab eine schwache, aber deutliche Gelbfärbung. UV.-Spektrum vgl. Fig. 14. Im IR.-Spektrum (Nr. 3566, 16. 3. 62, in CH₂Cl₂) war bei 2,78 μ eine scharfe HO-Bande sichtbar. Auf der Dünnschichtplatte (Fließmittel: Eg-Cy-(2:1)) zeigte Präp. AL 600 ein $R_f = 0,735$, während für das Ausgangsmaterial VII $R_f = 0,867$ gefunden wurde.



Die Mikroanalysen wurden von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor des Instituts ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Eliminierung der 14-ständigen HO-Gruppe in 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester mit Ameisensäure bei 20° (Methode von FRÈREJACQUE) bilden sich nur die zwei Isomeren IV (Δ^{14}) und V ($\Delta^{8:14}$), wobei IV überwiegt. Bei 80° (15 Min.) entsteht mehr V, und daneben ein drittes, bisher amorphes Isomeres,

vermutlich VI (Δ^8). Bei längerer Einwirkung (3 Std.) ist VI das einzig fassbare Reaktionsprodukt.

Die Methode ist zur präparativen Bereitung von V und VI brauchbar. IV wird viel leichter mit SOCl_2 und Pyridin erhalten. Die Trennung der drei Isomeren ist allerdings schwierig. Sie gelang am besten nach Hydrierung des Gemisches (wobei nur IV hydriert wird) und anschliessender Epoxylierung. V gibt bei der Epoxylierung neben dem bekannten 8,14 α -Epoxyd VII auch das raumisomere krist. β -Epoxyd VIII. Die Konfiguration liess sich durch Hydrierung beweisen. Ebenso liefert der vermutliche Δ^8 -Ester VI zwei krist. raumisomere Epoxide, die vermutlich die Formeln IX und XI besitzen. V wird durch Hydrierung des α -Epoxyds VII leicht rein erhalten²). Analog gibt das tiefer schmelzende 8,9(?) -Epoxyd (vermutlich IX) den Δ^8 (?) -Ester VI.

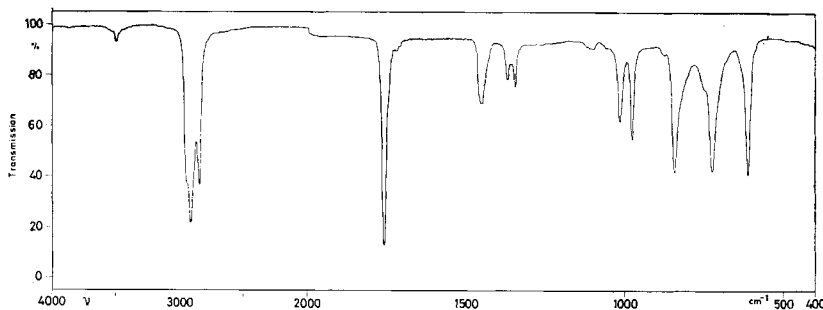
Institut für Organische Chemie der Universität Basel

39. A propos de la dissociation de l'hydrate de chloral

par A. PIGUET et A. JACOT-GUILLARMOD

(7 XII 62)

On sait que l'hydrate de chloral se dissocie en eau et en chloral par chauffage. De ce fait, le point de fusion de cette substance est incertain, car il dépend de la vitesse de l'équilibre de dissociation¹). Le point de fusion du système en équilibre serait 47,4°²). Le point d'ébullition du mélange dissocié avoisinerait 97° sous 760 Torr; il est également soumis à des incertitudes; toutefois, comme l'équilibre s'établit rapidement, les divergences ne portent que sur une fraction de degré. La vapeur dissociée redonne l'hydrate par condensation³); aussi, pour obtenir le produit déshydraté, la distillation doit-elle être effectuée par exemple sur de l'acide sulfurique.



Spectre IR. n° 1
Chloral (nujol)

¹) M. RUDOLPHI, Z. physik. Chem. 37, 429 (1901).

²) C. VAN ROSSEM, Z. physik. Chem. 62, 685 (1908).

³) J. MOUNFIELD & J. WOOD, Bull. Soc. chim. France 40, 580 (1926).