

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. E. WINKLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 721 (1954).
 [2] U. EPPENBERGER, W. VETTER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **49**, 1505 (1966).
 [3] H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 857 (1965).
 [4] L. SAWLEWICZ, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.*, in Vorbereitung.
 [5] E. ABISCH, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1014 (1959).
 [6] K. A. JÄGGI, Diss. Basel 1963.
 [7] A. F. KRASSO & EK. WEISS, *Helv.* **49**, 1113 (1966).
 [8] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* **8**, 37 (1962).
 [9] A. GAMP, P. STUDER, H. LINDE & K. MEYER, *Experientia* **18**, 292 (1962).
 [10] «Dünnschichtchromatographie», herausgegeben von E. STAHL (Springer-Verlag, Berlin 1962); K. RANDERATH, «Dünnschicht-Chromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.
 [11] E. SCHENKER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 680 (1954); O. RENKONEN & O. SCHINDLER, *Helv.* **39**, 1490 (1956).
 [12] A. P. MACLENNAN, H. M. RANDALL & D. W. SMITH, *Analyt. Chemistry* **31**, 2020 (1959).
 [13] R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **34**, 2278 (1951).
 [14] M. M. PESEZ, *Ann. pharmaceut. franç.* **10**, 104 (1952).
 [15] F. FEIGL, «Spot Tests in Organic Analysis», 6th ed., Elsevier Publ. Co., Amsterdam 1960, p. 426.
 [16] J. A. CIFONELLI & F. SMITH, *Analyt. Chemistry* **26**, 1132 (1954); H. T. GORDON, W. THORNBURG & L. N. WERUM, *ibid.* **28**, 849 (1956); D. F. MOWERY, *ibid.* **29**, 1560 (1957).
 [17] J. V. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **31**, 883 (1948).
 [18] S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **32**, 939 (1949).

187. Die Struktur der Drevogenine. 2. Mitteilung¹⁾ ²⁾

Struktur von Drevogenin P

Glykoside und Aglykone, 278. Mitteilung³⁾

von H. H. Sauer, Ek. Weiss und T. Reichstein

(16. V. 66)

Vor kurzem wurde über die Struktur der Drevogenine A, B, D und P berichtet [1]. Diese Stoffe liessen sich durch einfache chemische Reaktionen eindeutig miteinander verknüpfen. Auf Grund solcher Reaktionen (Verseifungen, Acetylierungen, Reduktionen und Oxydationen mit Perjodat sowie mit CrO₃) in Kombination mit physikalischen Daten (UV-, IR-, NMR- und Massenspektren sowie ORD.) wurden die hypothetischen Formeln 1-4 aufgestellt, wonach es sich um 3 β , 11 ξ , 12 β , 14 β -Tetrahydroxy- Δ^5 -pregnen-Derivate handelt, die an C-20 noch eine HO- oder Oxo-Gruppe tragen. Die räumliche Stellung der HO-Gruppe an C-11 wurde nicht sicher abgeklärt; auf Grund der schweren Veresterbarkeit wurde vermutet, dass sie 11 β -Stellung einnimmt. Es fehlte aber vor allem ein sicherer Beweis für die ganze vorgeschlagene Grundstruktur 1-4.

Fast gleichzeitig haben TSCHESCHE und Mitarb. [3] [4] über Kondurangenin A berichtet, das nach alkalischer Verseifung zwei Tetrahydroxyketone lieferte, denen

¹⁾ Auszug aus Diss. H. H. SAUER, Basel 1966.

²⁾ 1. Mitteilung vgl. SAUER *et al.* [1].

³⁾ 277. Mitteilung: [2].

die Formeln **6** und **11** zugeschrieben wurden. Auch diese Formeln sind gut begründet; es fehlte aber auch hier noch ein sicherer Strukturbeweis. **6** unterscheidet sich von der früher [1] für Drevogenin P vorgeschlagenen Formel **1** vor allem durch das Fehlen der Doppelbindung, ferner war es unsicher, ob beide Stoffe an C-11 dieselbe oder verschiedene Konfiguration besitzen.

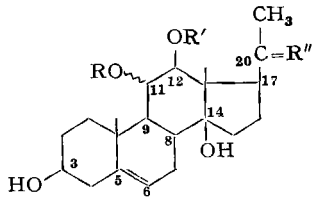
Hier wird über einen Strukturbeweis für das Grundgerüst der Drevogenine berichtet, wobei auch die Verteilung und die räumliche Anordnung der HO-Gruppen gesichert werden konnte. Danach besitzen die Drevogenine in 11-Stellung α -Konfiguration, wie sie TSCHESCHE *et al.* [3] [4] für Kondurangogenin A angenommen hatten. Drevogenin P besitzt Formel **7**. Die Drevogenine A (**8**) und B (**3**) sind Ester dieses Stoffes [1]. Über die vermutliche Verteilung der Acetyl- und Isovaleryl-Gruppen in den Drevogeninen A und B wird in der folgenden Mitteilung berichtet. Die Konfiguration von Drevogenin D an C-20 ist nicht eindeutig bewiesen⁴).

Verknüpfung der Drevogenine mit Kondurangogenin A. Acetylierung von Drevogenin A (**8**) lieferte das bekannte 3-O-Acetylderivat **9**, das hier erstmals in Kristallen isoliert werden konnte. Es wurde ins bekannte Dihydroderivat **5** übergeführt, das wir wieder nur amorph gewinnen konnten. Ein Teil dieses Stoffes wurde energisch mit Alkali verseift. Es entstanden zwei Ketone **6** und **11** im Verhältnis von ca. 1:3,5, die nach chromatographischer Trennung kristallisierten und erwartungsgemäss mit 17 α H-Desacyl-kondurangogenin A (**6**) und 17 β H-Desacyl-kondurangogenin A (**11**) identisch waren⁵). Das Grundgerüst des Kondurangogenins A unterscheidet sich von demjenigen der Drevogenine somit nur durch Abwesenheit der Doppelbindung an C-5.

Abbau von Drevogenin A. Die Hauptmenge des Dihydroderivates **5** wurde zur Wasserabspaltung in Pyridin bei -10 bis 0° [7] mit SOCl_2 behandelt. Dabei entstand ein amorphes ungesättigtes Keton. Nach früheren Erfahrungen [7] war zu erwarten, dass fast reines Δ^{14} -Derivat **10** vorlag. Das UV.-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{Cyclohexan}} = \text{ca. } 189 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4,08$) steht damit in Einklang. Das Produkt **10** liess sich mit Pt in AcOH leicht hydrieren; nach Reoxydation mit CrO_3 wurde ein amorphes gesättigtes Keton erhalten. Auf Grund früherer Erfahrungen [8] ist zu erwarten, dass dabei im wesentlichen das 14α -Derivat **13** entsteht. Das Produkt lieferte im Dünnschichtchromatogramm (Dchr) nur *einen* Fleck, was aber nicht beweist, dass es vollständig einheitlich gewesen ist. Ein Teil dieses Ketons **13** wurde alkalisch verseift. Es musste 8 Stunden mit 7-proz. KOH in wässrigem Methanol gekocht werden, um die Estergruppen völlig abzuspalten. Das Verseifungsprodukt bestand, soweit feststellbar, nur aus den zwei isomeren Stoffen **12** und **17**, die sich nach chromatographischer Trennung auch leicht in Kristallen isolieren liessen. Die Isomerisierung $\mathbf{12} \rightleftharpoons \mathbf{17}$ ist ein reversibler Prozess (nur durch Dchr bewiesen), wie dies in einem analogen Fall von MITSUHASHI und Mitarb. [9] gefunden wurde. Beim Stehen von **12** in 5-proz. KOH in wässrigem Methanol war nach 20 Std. im Dchr wieder ein Gemisch von **12** + **17** nachweisbar;

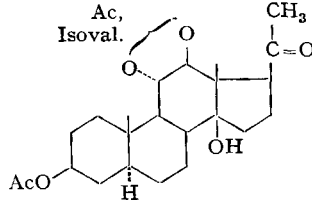
⁴) Es ist bekannt, dass 20-Oxosteroide bei der Reduktion mit NaBH_4 vorwiegend 20 β -Hydroxyderivate liefern [32, p. 618] [33]. Da Drevogenin D aus Drevogenin P (**7**) in dieser Weise entsteht [1], ist zu vermuten, dass es 20 β -Konfiguration besitzt, was aber noch bewiesen werden muss.

⁵) Wir danken Herrn Prof. R. TSCHESCHE, Bonn, auch hier bestens für Überlassung der zwei Vergleichspräparate, wodurch eine eindeutige Identifizierung ermöglicht wurde (Mischprobe, Dchr und IR.-Spektrum).

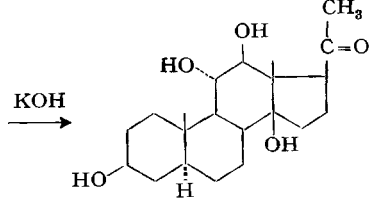


Drevogenine [1]

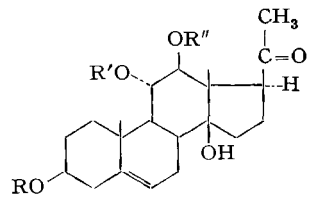
- 1 (R = R' = H, R'' = O) Drevogenin P
- 2 (R = R' = H, R'' = H, OH) Drevogenin D
- 3 (R od. R' = H, R' od. R = Ac, R'' = O) Drevogenin B
- 4 (R od. R' = Ac, R' od. R = Isoval., R'' = O) Drevogenin A



5 Dihydro-3-O-acetyl-drevogenin A [5] amorph

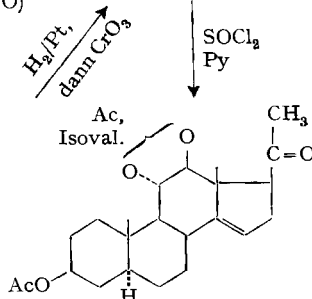


6 17αH-Desacetyl-kondurangogenin A F. 200° [3] [4]

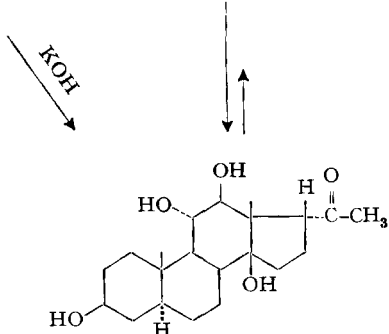


7 (R = R' = R'' = H) Drevogenin P [1] F. 122-130/210-214° od. 185-190° [+34,4° Me]

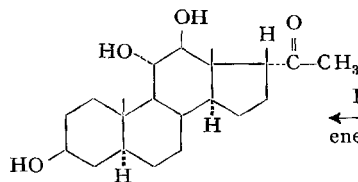
- 8 (R = H, R' od. R'' = Ac, R'' od. R' = Isoval.) Drevogenin A, F. 191-193° [+43,7 Me] [5] [1]
- 9 (R, R' od. R'' = Ac, R'' od. R' = Isoval.) 3-O-Acetyl-drevogenin A [5] F. 144-146,5° [+51,1 Me]⁹⁾



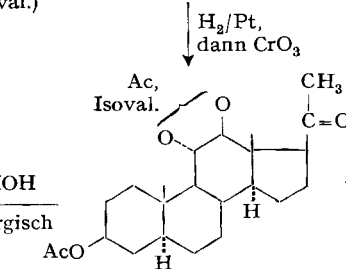
10 Anhydro-dihydro-3-O-acetyl-drevogenin A amorph⁹⁾



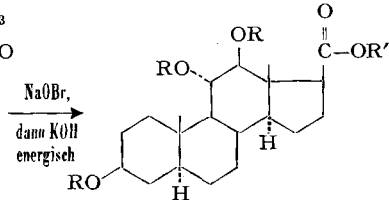
11 17βH-Desacetyl-kondurangogenin A F. 238-243° [3] [4]



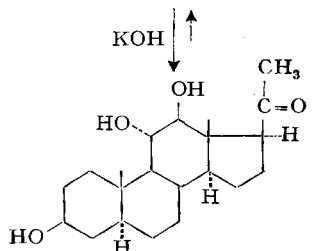
12 Tetrahydro-anhydro-isodrevogenin P F. 213-219°⁸⁾ [-92° Me]⁸⁾ a = -74°⁸⁾



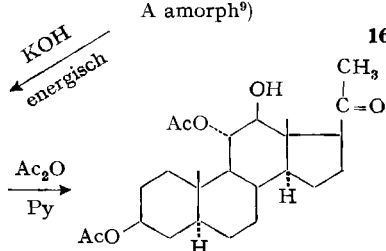
13 Tetrahydro-anhydro-3-O-acetyl-drevogenin A amorph⁹⁾



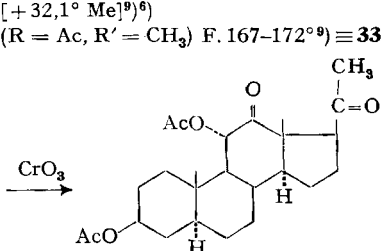
14 (R = R' = H) F. 219-226° ≡ 31
15 (R = H, R' = CH₃) F. 76-86° ≡ 32 [+32,1° Me]⁹⁾



17 F. 88-100°/140-144° [+54,1° Me] a = +82°⁸⁾



18 F. 158-164° [+26,4 Chf]⁹⁾



19 F. 181-184° [+81,1° Chf]⁹⁾

Ac = CH₃-C(=O); Isoval = Isovaleryl-Rest. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht in den vermerkten Lösungsmitteln⁷⁾ an. a = 0,01 × Amplitude der Rotationsdispersion [6] in Methanol.

genau gleich verhielt sich **17** bei Behandlung mit KOH. Die bei der Verseifung erhaltenen Ausbeuten sowie die Stärke der Flecke bei der Äquilibrierung mit Alkali zeigten, dass im Gleichgewicht ein Verhältnis von **17** : **12** wie ca. 7:3 erreicht wird. Die Zuordnung der Konfiguration an C-17 ergibt sich aus der optischen Rotationsdispersion (ORD.) [9c, d] [10]. Die Tatsache, dass im Gleichgewichtsgemisch hier das Produkt **17** mit positivem COTTON-Effekt, also die 17β -Verbindung vorwiegt, spricht eindeutig dafür, dass diese Ketone **12** und **17** an C-14 die α -Konfiguration besitzen [41] [9c, d]. Das Massenspektrum von **12** zeigt Fig. 1, die IR.-Spektren von **12** und **17** vgl. Fig. 7 und 8. Acetylierung des in grösserer Menge erhaltenen Ketons **17** mit Ac_2O in Pyridin bei 20° lieferte vorwiegend (nach Dchr mehr als 90%) ein gut kristallisierendes Di-O-acetylderivat **18** (zwei Acetylsignale im NMR.-Spektrum). Dass dieser Stoff seine freie HO-Gruppe tatsächlich an C-12 trägt, folgt aus dem Resultat der Oxydation mit CrO_3 . Diese lieferte ein krist. Diketon (**19**), das im NMR.-Spektrum (Fig. 13) bei $\delta = 5,45$ ppm ein Dublett ($J = 11$) zeigte, das wir dem $11\beta\text{-H}$ zuordnen¹⁰); das isomere 11-Keton müsste ein vom $12\alpha\text{-H}$ herrührendes Singlett geben.

Die Hauptmenge des rohen Ketons **13** wurde mit NaOBr abgebaut [12], wobei saure und neutrale Anteile erhalten wurden. Die sauren Anteile wurden einer energischen alkalischen Hydrolyse unterworfen. Aus dem dabei erhaltenen Gemisch von Hydroxysäuren konnte ein Teil (ca. 25%) in Kristallen erhalten werden, welche die Säure **14** darstellen. Zur Charakterisierung wurde der Methylester **15** und sein Tri-O-acetylderivat **16** bereitet. Letzteres wurde in guter Ausbeute erhalten bei Acetylierung mit Ac_2O und einer Spur HClO_4 [13]. Für die Strukturabklärung wurden die zwei Ester **15** und **16** durch Teilsynthese aus Hecogenin gewonnen (vgl. zweite Formelseite).

*Teilsynthese der $3\beta, 11\alpha, 12\beta$ -Trihydroxy-5 α -Ätiensäure (**31**) sowie der $3\beta, 11\beta, 12\beta$ -Trihydroxy-5 α -Ätiensäure (**29**) und einiger ihrer Derivate.* 3-O-Acetyl-hecogenin (**20**) wurde nach CAMERON *et al.* [14] über das Pseudoderivat in das bekannte Diketon **21** [15] übergeführt. KELLER [16] hat die Überführung von **21** in den Ätiensäureester **22** nur über das 21-Ketol in schlechter Ausbeute bewerkstelligen können; ein Versuch zum direkten Abbau mit NaOBr [12] lieferte damals kein brauchbares Resultat. Durch geringe Änderung der Reaktionsbedingungen konnten wir diesen Abbau jetzt mit ca. 30% Ausbeute durchführen. Das nach Reacetylierung erhaltene Produkt **23** war bei direktem Vergleich mit dem Präparat von KELLER [16] identisch. Der krist. Ketoester **23** wurde mit Br_2 in Eisessig [17] bromiert. Das bisher nur in amorpher Form erhaltene rohe 11-Monobrom-Derivat wurde direkt mit 20-proz. KOH in Methanol gekocht (40 Min.) [18] [19]. Dabei wurde eine relativ einheitliche Säure erhalten, aus der sich in guter Ausbeute Kristalle (**25**) gewinnen liessen, die als Methylester **26** sowie als Di-O-acetylderivat **27** desselben charakterisiert wurden. Für die angegebenen

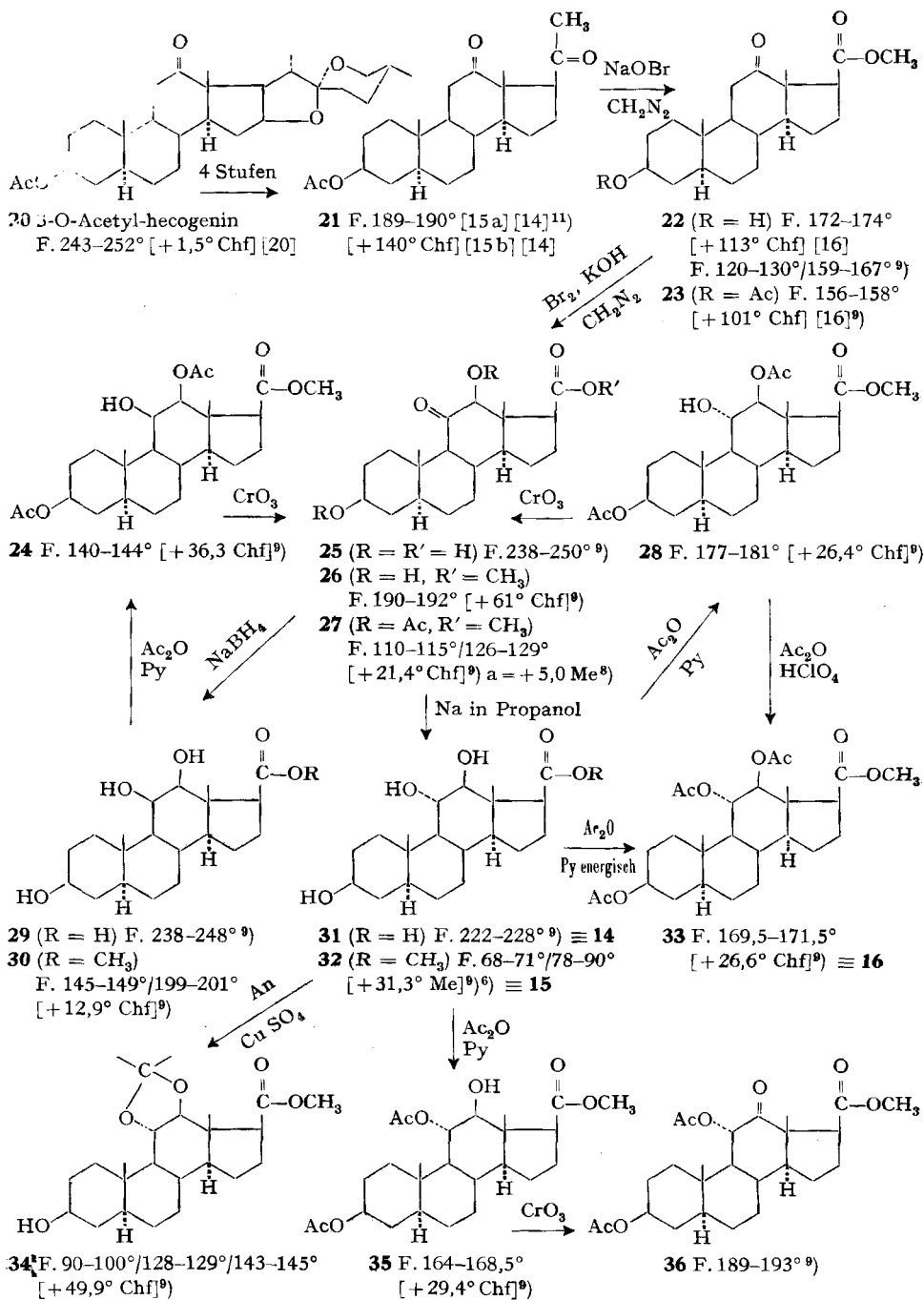
⁶) Wir danken Fr. Dr. R. REUBKE und Herrn P. BADER, Analyt. Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auch hier bestens für die Bestimmung dieser Drchung; dazu diente ein CARL ZEISS, Lichtelektrisches Präzisionspolarimeter $0,005^\circ$.

⁷) Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum Exper. Teil.

⁸) Wir danken Herrn Dr. F. BURKHARDT, Physiklabor der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co AG., Basel, bestens für die Bestimmung der Rotationsdispersion. Als Lösungsmittel diente Methanol.

⁹) Exper. Teil dieser Arbeit.

¹⁰) BECKER *et al.* [11] geben für das analoge Progesteronderivat $\delta = 5,59$ ppm und $J = 11$ Hz an.



¹¹⁾ CALLOW & JAMES [15 b] geben für den Stoff den Smp. 197–199° an, was vielleicht ein Druckfehler ist.

Strukturen **26** und **27** sprechen Analogiegründe und physikalische Daten, die hier kurz besprochen werden.

a) *Analoge Reaktionen*. Die energische alkalische Hydrolyse [17] von 3 α -Acetoxy-11-brom-12-oxo-cholensäure ist von MARKER & LAWSON [21] durchgeführt worden. Das Hauptprodukt, die «MARKER-LAWSON»-Säure, besitzt die 11-Oxo-12 β -hydroxy-Konfiguration [22] [23]. Nach BORGSTROM & GALLAGHER [24] ist dies die thermodynamisch stabilste Konfiguration, die in grösster Menge bei der Äquilibrierung aller Ring-C-Ketole der Gallensäuren-Reihe mit heissem Alkali entsteht (vgl. auch weitere Lit. bei [11]). Die vier Isomeren lassen sich nach BAUMGARTNER & TAMM [25] durch die Lage der R-Bande im UV. sowie teilweise auch durch ihre molekularen Drehungen voneinander unterscheiden. Die ORD. zeigte dagegen in allen Fällen einen positiven COTTON-Effekt [26]. Für die Unterscheidung der 11-Keto- von den 12-Keto-Derivaten steht heute im NMR.-Spektrum (vgl. z. B. [11]) das beste zusätzliche Hilfsmittel zur Verfügung. Eine analoge Bildung des 11-Keto-12 β -hydroxy-Derivats in der Spirostanreihe (beim Hecogenin) ist von DJERASSI *et al.* [27] sowie von WENDLER *et al.* [28] beschrieben. Sie soll auch in der Ätiansäurereihe [18] [19] gleich verlaufen. TOBIAS [29] konnte seinen 3 β ,12 α -Dihydroxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester allerdings durch Kochen mit KOH in wässrigem Dioxan nicht in den von SCHINDLER [19] beschriebenen 12 β -Hydroxyester umlagern. Nach MEYER¹²⁾ gelingt diese Umwandlung jedoch durch Kochen mit 20-proz. KOH in wasserfreiem Methanol. Herr Prof. MEYER¹²⁾ glaubt, dass in der Ätiansäurereihe unter diesen Bedingungen teilweise auch Isomerisierungen an C-17 stattfinden. Das ist an sich möglich, bedarf aber noch weiterer Untersuchungen. Für die Abklärung der Konfiguration der Drevogenine ist es nur von sekundärer Bedeutung.

b) *Physikalische Daten*. Für die Annahme, dass unserem Ester **26** tatsächlich die angegebene 11-Oxo-12 β -hydroxy-Konfiguration zukommt, sprechen auch die folgenden Gründe:

*NMR.-Spektren*¹³⁾. Der Dihydroxyester **26** zeigte bei $\delta = 4,00$ ppm (in CDCl₃) ein leicht aufgespaltenes Singlett (1 H), das wir dem 12 α -H zuordnen. Beim Diacetoxyester **27** wurde bei 5,06 ppm ebenfalls ein Singlett (1 H) gefunden. Ein analoges Singlett bei 5,06 ppm [30] gab der analoge 3 β ,12 β -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester von SCHINDLER [19]¹⁴⁾. Die analogen 11 α - und 11 β -Acetoxy-12-oxo-ester lieferten bei 5,48 ppm ($J = 10$ cps) bzw. 5,155 ppm ($J = 3$ cps) breite Dublette [30]. In Tabelle 1 sind die gefundenen und die nach ZÜRCHER [31] berechneten Werte für die Signale der C-19- und C-18-Methylgruppen zusammengestellt. Sie stimmen innerhalb der Fehlergrenze¹⁵⁾ überein.

¹²⁾ Privatmitteilung (in *lit.* 1. Dez. 1965) von Herrn Prof. K. MEYER.

¹³⁾ Alle chemischen Verschiebungen wurden als δ -Werte mit Tetramethylsilan als 0-Wert angegeben, in CDCl₃ aufgenommen. Wo nichts anderes vermerkt, aufgenommen von den Herren W. SCHWAB und K. AEGERTER im Spektrollabor unseres Instituts auf einem VARIAN-SPEKTROGRAPH Modell A-60 bei 60 Megahertz und 40°.

¹⁴⁾ BECKER *et al.* [11] fanden für das entsprechende Progesteronderivat ein Singlett bei 5,04 ppm

¹⁵⁾ 12 β -Acetoxyderivate zeigen für C-18 oft merkliche Abweichungen vom berechneten Wert. Eine bessere Übereinstimmung ergibt sich, wenn man als Beitrag für die 12 β -Acetoxygruppe statt 0 (nach ZÜRCHER) einen Wert von ca. + 0,15 einsetzt. Auch beim Progesteronderivat von BECKER [11] würde sich dann für C-18 eine Verschiebung von 0,80 ppm berechnen (statt 0,65), während 0,76 gefunden wurde.

Tabelle 1. Lage der *angulären Methylgruppen-Signale* in δ -Werten

	Für Formel 26		Für Formel 27 ¹⁵⁾	
	C-19	C-18	C-19	C-18
Gefunden	1,055	0,617	1,060	0,765
Berechnet	1,042	0,684	1,051	0,617

Tabelle 2. Lage der *R-Banden der Ketolgruppen im UV*.

Stoff	Alk	log ϵ
	λ_{max} in nm	
3 β , 12 β -Dihydroxy-11-oxo-5 α -ätiansäure-methylester (26)	289	1,60
3 β , 12 β -Diacetoxy-11-oxo-5 α -ätiansäure-methylester (27)	295	1,48
3 α , 12 α -Dihydroxy-11-oxo-5 β -cholansäure [25]	313	1,69
3 α , 12 β -Dihydroxy-11-oxo-5 β -cholansäure-methylester [22] [23 b] [25]	285	1,67
3 α , 12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -cholansäure-methylester [25]	308	1,84
3 α , 12 β -Diacetoxy-11-oxo-5 β -cholansäure-methylester [22]	292	1,50
3 α , 12 β -Diacetoxy-11-oxo-5 β -cholansäure-methylester [25]	294	1,47
3 β , 12 α -Dihydroxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester [29]	amorph, nicht gemessen	
3 β , 12 β -Dihydroxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester [19]	288	1,60
3 β , 12 α -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester [29]	306	1,82
3 β , 12 β -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylester [19]	292,5	1,62

UV.-Spektren. Die Lage der *R*-Bande der Ketolgruppe ist aus Tabelle 2 ersichtlich, wobei zum Vergleich nur die Ketole der 5 β -Cholansäure- und 5 β -Ätiansäure-Reihe mit 12 α - und 12 β -ständiger HO-Gruppe und ihre Acetyl-derivate angegeben sind. Wie ersichtlich, passt sowohl die Lage wie die Höhe der Bande recht gut auf die 12 β -Konfiguration. Bei den 12 α -Isomeren liegt sie bei längeren Wellen.

Optische Rotationsdispersion. Wie erwähnt, zeigen alle von DJERASSI *et al.* [26] gemessenen Ring-C-Ketole einen positiven COTTON-Effekt¹⁶⁾; neuere Messungen erlaubten auch noch die Amplitude bei dem Ester von SCHINDLER zu messen, dem vermutlich zu Recht die Formel eines 3 β , 12 β -Diacetoxy-11-oxo-5 β -ätiansäure-methylesters zugeschrieben wird [19]. Er zeigte $a = + 13^\circ$ [30] in Dioxan. Eine ähnlich kleine Amplitude $a = + 5,0^\circ$ in Methanol⁸⁾ zeigte unser Ester **27**.

Zusammenfassend glauben wir, dass die Formeln **25–27** gut begründet sind. Der benützte Reaktionsweg lässt eine Isomerisierung an C-9 zwar nicht ausschliessen, es wäre aber zu erwarten, dass eine solche sich durch Änderung der physikalischen Daten, besonders im NMR.-Spektrum, bemerkbar machen sollte¹⁷⁾.

*Bereitung der Trihydroxyester **30** und **32**.* Reduktion der Säure **25** mit NaBH₄ gab erwartungsgemäss [32, p. 295] [33] [11] die 11 β -Hydroxysäure **29**, die einen krist. Methylester **30** lieferte; Massenspektrum vgl. Fig. 4. Die Acetylierung dieses Esters mit Acetanhydrid in Pyridin gab sowohl bei 20° wie bei 70° ein einheitliches Di-O-

¹⁶⁾ Damals konnte nur das langwellige Extremum gemessen werden, so dass keine Amplituden angegeben sind.

¹⁷⁾ Es wäre an sich nicht schwer gewesen, die Ester **26** und **27** auch noch auf einem Weg zu bereiten, der die normale 9 α -Konfiguration sicherstellt. Aus Zeitmangel musste vorläufig darauf verzichtet werden.

acetylderivat **24**, dessen NMR.-Spektrum (vgl. Tab. 3) gut auf diese Formel passt. Es wird erwartungsgemäss mit CrO_3 sehr rasch dehydriert und liefert dabei den 11-Oxoester **27** zurück, wodurch die Struktur von **24** und **30** bewiesen wird.

Wurde die Reduktion der Säure **25** mit Na in Propanol [32, p. 739] [34] [28] durchgeführt, so entstand die isomere 11α -Hydroxysäure **31**, die ebenfalls einen krist. Methylester (**32**) lieferte. Die zwei isomeren Methylester **30** und **32** gaben fast identische Massenspektren (vgl. Fig. 4 und 3). Sie lassen sich aber im Dchr leicht voneinander unterscheiden. Die Zuordnung der Formeln wird durch den Verlauf der Acetylierung sichergestellt. Die Acetylierung des 11α -Hydroxyesters **32** mit Ac_2O in Pyridin bei 20° lieferte Gemische der zwei Di-O-acetyl-derivate **28** und **35**, während bei 60° und 1 Std. ausser diesen zwei Estern auch noch merkliche Mengen des Tri-O-acetyl-derivats **33** gebildet wurden. Alle drei Ester wurden nach Chromatographie in Kristallen erhalten. Die NMR.-Spektren der zwei Ester **28** und **35** (vgl. Tab. 3) passen auf die angegebenen Formeln. Diese werden durch den Verlauf der Dehydrierung mit

Tabelle 3. Signale der angulären Methylgruppen (mit *ber.* Werten [31]¹⁵) sowie der C-11- und C-12-Protonen im NMR.-Spektrum¹⁸, versuchsweise Zuordnung

	C-11 (<i>J</i> in cps) ¹⁹	Stel- lung ¹⁹	C-12 (<i>J</i> in cps) ¹⁹	Stel- lung ¹⁹	C-19	C-18
3β -Hydroxy-12-oxo- 5α - ätiansäure-methylester (22)	–	–	–	–	Ber. 0,917 Gef. 0,900	1,117 1,100
3β -Acetoxy-12-oxo- 5α - ätiansäure-methylester (23)	–	–	–	–	Ber. 0,934 Gef. 0,916	1,117 1,100
3β , 12β -Dihydroxy-11-oxo- 5α - ätiansäure-methylester (26)	–	–	4,00 <i>s</i> ²⁰	<i>a</i>	Ber. 1,042 Gef. 1,055	0,684 0,617
3β , 12β -Diacetoxy-11-oxo- 5α - ätiansäure-methylester (27)	–	–	5,06 <i>s</i> ²⁰	<i>a</i>	Ber. 1,051 Gef. 1,060	0,617 0,765
3β , 12β -Diacetoxy- 11α -hydroxy- 5α - ätiansäure-methylester (28)	ca. 3,8 (?)	<i>a</i>	ca. 4,8 <i>d</i> (ca. 8,5)	<i>a</i>	Ber. 0,951 Gef. 0,950	0,675 0,850
3β , 11α -Diacetoxy- 12β -hydroxy- 5α - ätiansäure-methylester (35)	5,2 <i>t</i> (ca. 8,5)	<i>a</i>	3,52 <i>d</i> (ca. 7,5)	<i>a</i>	Ber. 0,934 Gef. 0,975	0,775 0,796
3β , 11α , 12β -Triacetoxy- 5α - ätiansäure-methylester (33)	5,27 <i>t</i> (ca. 9,0)	<i>a</i>	4,93 <i>d</i> (ca. 9,0)	<i>a</i>	Ber. 0,926 Gef. 0,970	0,708 0,884
3β , 11β , 12β -Trihydroxy- 5α - ätiansäure-methylester (30)	4,20 <i>t</i> (ca. 3,5)	<i>e</i>	3,39 <i>d</i> (ca. 3,5)	<i>a</i>	Ber. 1,083 Gef. 1,064	0,959 0,892
3β , 12β -Diacetoxy- 11β -hydroxy- 5α - ätiansäure-methylester (24) ²¹	4,16 <i>t</i> (ca. 3)	<i>e</i>	4,74 <i>d</i> (ca. 3,5)	<i>a</i>	Ber. 1,092 Gef. 1,052	0,892 1,020
3β , 11α , 12β -Trihydroxy- 5α -ätian- säure-methylester-acetonid (34) ¹⁸	3,58 <i>t</i> (ca. 9,0)	<i>a</i>	3,23 <i>d</i> (ca. 9,0)	<i>a</i>	– – Gef. 0,88	– 0,80

¹⁸) Die Signale der Acetylgruppe lagen bei 1,31 und 1,375 ppm.

¹⁹) *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett; *a* = axial, *e* = äquatorial.

²⁰) Schwach aufgespaltenes Singlett.

²¹) Aufgenommen im Physikalaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auf einem VARIAN-Spektrograph, Modell HA-100 bei 100 MHz und ca. 34° . Wir danken Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER auch hier bestens für die Messung.

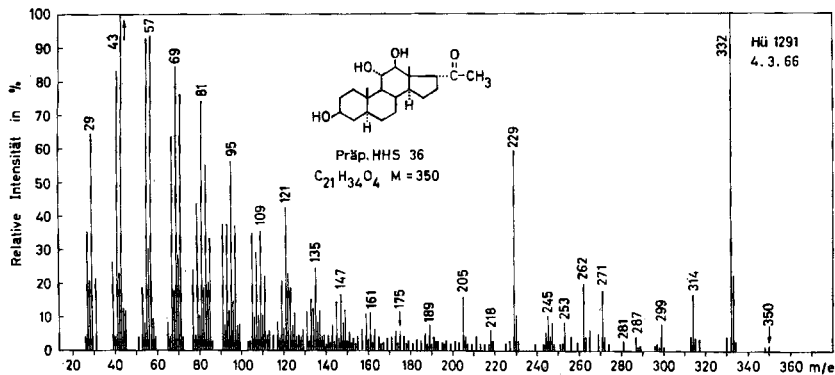


Fig. 1. Massenspektrum von Tetrahydro-anhydro-isodrevogenin P (12) (Präp. HHS 36), Smp. 213–219°²²)

Versuchsweise Zuordnung

350 = M (schwach)	299 = M-2H ₂ O-CH ₃
332 = M-H ₂ O (100%)	281 = M-3H ₂ O-CH ₃
317 = M-H ₂ O-CH ₃	271 = M-2H ₂ O-43 (-CO-CH ₃)
314 = M-2H ₂ O	253 = M-3H ₂ O-43

Metastabile Ionen

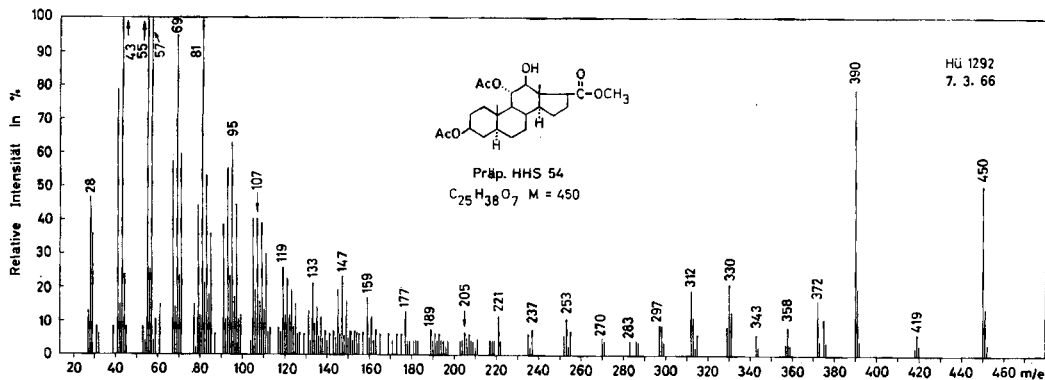
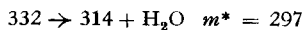


Fig. 2. Massenspektrum von 3β,11α-Diacetoxy-12β-hydroxy-5α-ätiansäure-methylylester (35) (Präp. HHS 54), Smp. 164–168°²²)

Versuchsweise Zuordnung

450 = M	330 = M-2mal 60
419 = M-CH ₃ O	315 = M-2mal 60-CH ₃
390 = M-60 (AcOH)	312 = M-2mal 60-H ₂ O
375 = M-60-CH ₃	297 = M-2mal 60-H ₂ O-CH ₃
372 = M-60-H ₂ O	271 = M-2mal 60-59
331 = M-60-59 (-COOCH ₃)	253 = M-2mal 60-H ₂ O-59

²²) Wir danken Herrn Dr. H. HÜRZELER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auch hier bestens für die Aufnahme aller hier reproduzierten Massenspektren. Dazu diente ein ATLAS-Massenspektrometer Modell CH 4, ausgerüstet mit Ofen-Ionenquelle TO 4 und SEV-Auffänger. Die Elektronenenergie betrug 70 eV, der Elektronenstrom 35 μAmp. Alle Proben wurden direkt in der Ionenquelle verdampft, deren Temperatur schätzungsweise 100–150° betrug.

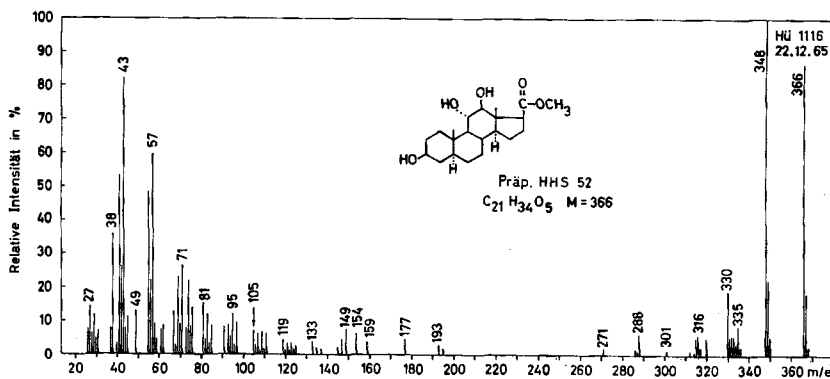


Fig. 3. Massenspektrum von $3\beta,11\alpha,12\beta$ -Trihydroxy-5 α -ätiensäure-methylester (**32**) (Präp. HHS 52), Smp. 68-71°/75-90°²²⁾

Versuchsweise Zuordnung

- | | |
|---|--|
| 366 = <i>M</i> | 320 = <i>M</i> -CH ₃ O-CH ₃ |
| 348 = <i>M</i> -H ₂ O (100%) | 315 = <i>M</i> -2H ₂ O-CH ₃ |
| 335 = <i>M</i> -CH ₃ O (31) | 312 = <i>M</i> -3H ₂ O |
| 330 = <i>M</i> -2H ₂ O | 288 = <i>M</i> -H ₂ O-60 (H+ $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-OCH}_3 \end{matrix}$?) |

Metastabile Ionen

- 366 → 348 + H₂O *m** = 330,5 348 → 330 + H₂O *m** = 313

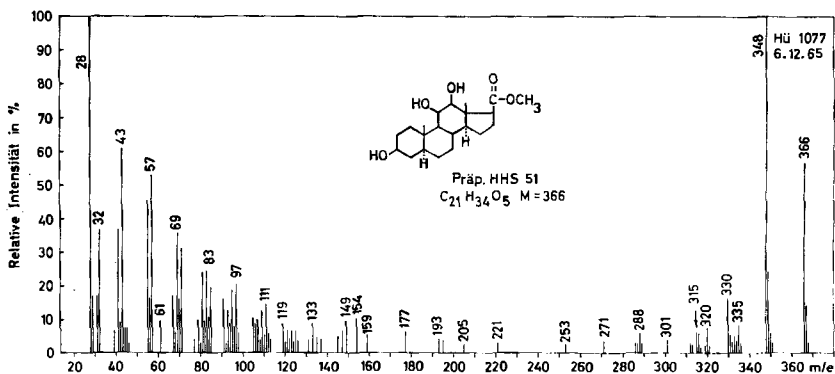


Fig. 4. Massenspektrum von $3\beta,11\beta,12\beta$ -Trihydroxy-5 α -ätiensäure-methylester (**30**) (Präp. HHS 51), Smp. 145-149°/199-201°²²⁾

Versuchsweise Zuordnung

- | | |
|---|--|
| 366 = <i>M</i> | 320 = <i>M</i> -CH ₃ O-CH ₃ |
| 348 = <i>M</i> -H ₂ O (100%) | 315 = <i>M</i> -2H ₂ O-CH ₃ |
| 335 = <i>M</i> -CH ₃ O (31) | 312 = <i>M</i> -3H ₂ O |
| 330 = <i>M</i> -2H ₂ O | 288 = <i>M</i> -H ₂ O-60 (H+ $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-OCH}_3 \end{matrix}$?) |

Metastabile Ionen

- 366 → 348 + H₂O *m** = 330,5 348 → 330 + H₂O *m** = 313

CrO₃ bewiesen. Der Ester **28** liefert dabei den 11-Oxoester **27**, während aus **35** ein neuer isomerer Ester **36** entstand²³⁾. Das Tri-O-acetylderivat **33** wird aus **32** sowie aus **28** bei Behandlung mit Ac₂O und wenig HClO₄ bei 20° in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten, während einstündiges Kochen mit Acetanhydrid allein für eine

²³⁾ Wegen Materialmangels konnten von diesem Ester keine Spektren aufgenommen werden.

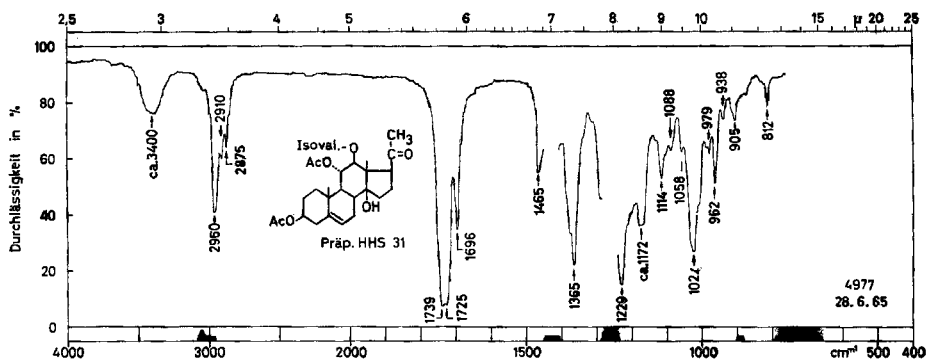


Fig. 5. IR.-Absorptionsspektrum von 3-O-Acetyl-drevogenin A (9) (Präp. HHS 31), $c = 0,06\text{ M}$ in CH_2Cl_2 , $d = 0,2\text{ mm}^{24}$)

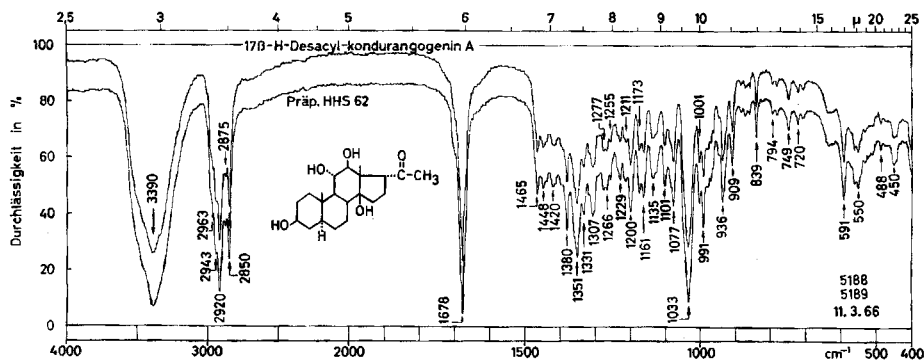


Fig. 6. IR.-Absorptionsspektren von 17β-H-Desacyl-kondurangenin A (11)
Obere Kurve: Präp. von Tschesche et al. [3]⁵; untere Kurve: unser Präp. (HHS 62); je 1,0 mg fest in KBr^{24})

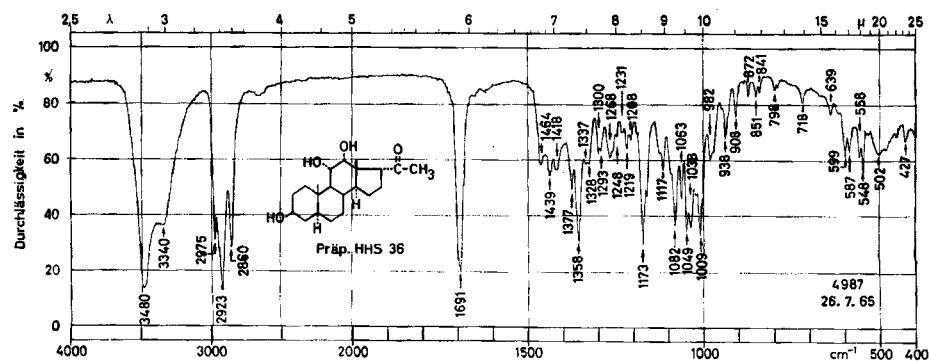


Fig. 7. IR.-Absorptionsspektrum von Tetrahydro-anhydro-isodrevogenin P (12) (Präp. HHS 36), 1,0 mg fest in KBr^{24})

²⁴) Aufgenommen von Herrn K. AEGERTER auf einem PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Gitter-Spektrophotometer, Modell 125.

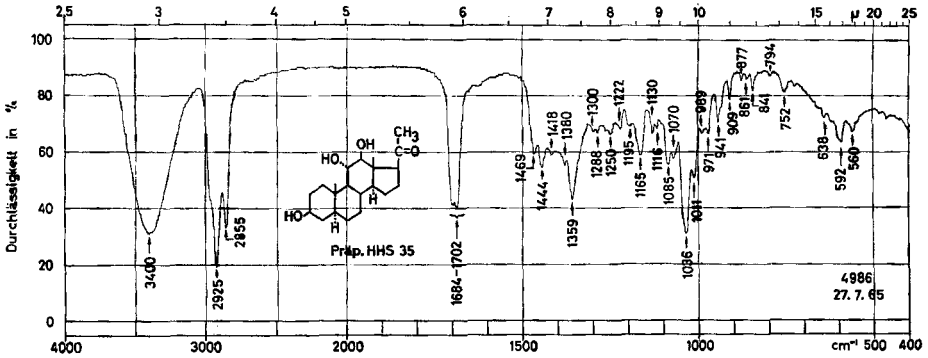


Fig. 8. IR.-Absorptionsspektrum von Tetrahydro-anhydro-drevoegenin P (17) (Präp. HHS 35), 0,9 mg fest in KBr²⁴)

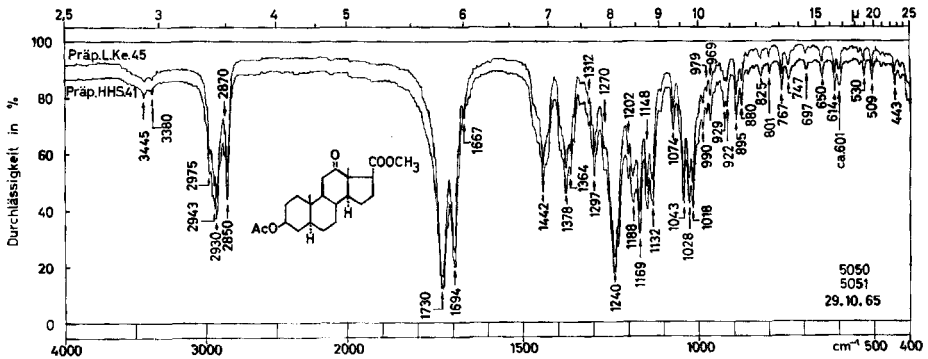


Fig. 9. IR.-Absorptionsspektren von 3β-Acetoxy-12-oxo-5α-ätiansäure-methylester (23) (Präp. L. Ke. 45 [16] und HHS 41), 0,79 mg bzw. 0,91 mg fest in KBr²⁴)

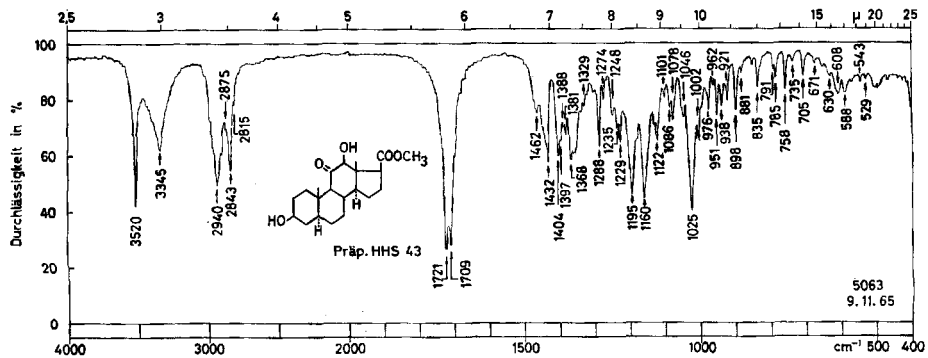


Fig. 10. IR.-Absorptionsspektrum von 3β,12β-Dihydroxy-11-oxo-5α-ätiansäure-methylester (26) (Präp. HHS 43), 0,88 mg fest in KBr²⁴)

Fig. 11. IR-Absorptionsspektren von β ,12 β -Diacetoxy-11-oxo-5 α -dihydroxy-methylester (27) [Präp. HHS 48 und HHS 57], 0,81 mg bzw. 0,73 mg fest in KBr²⁴

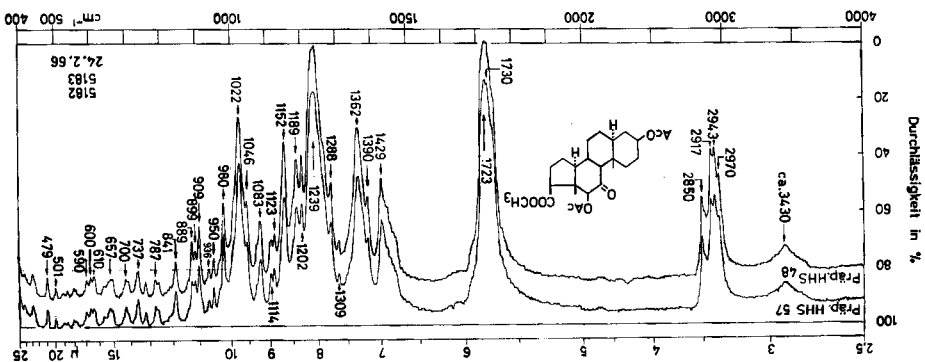


Fig. 12. IR-Absorptionsspektrum von β ,11 β ,12 β -Trihydroxy-5 α -dihydroxy-methylester (30) [Präp. HHS 51], $c = 0,06$ m und $0,003$ m, $d = 0,2$ mm bzw. $1,0$ mm²⁴

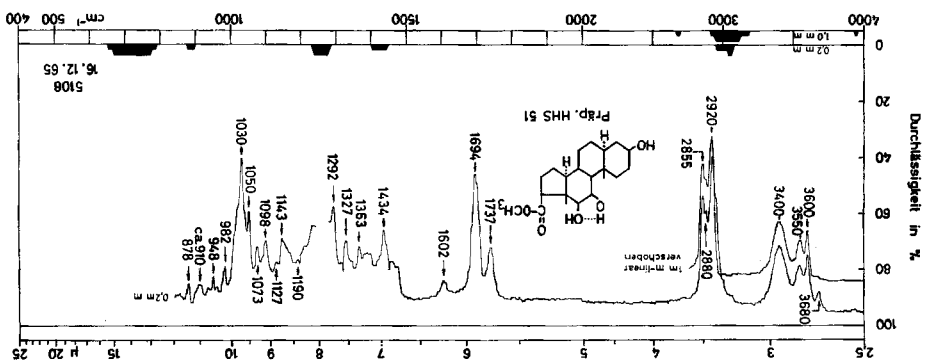
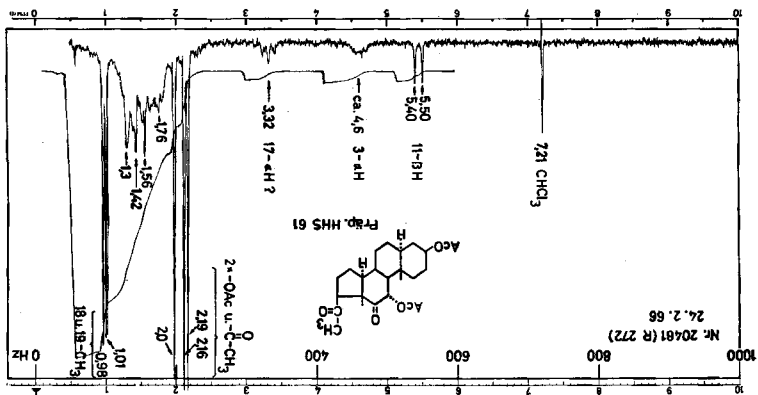


Fig. 13. Protonenresonanzspektrum von 19 (Präp. HHS 61), $Smp. 178-184^\circ$, $C_{25}H_{36}O_6$ (432,53) in $CDCl_3$ ²¹



vollständige Acetylierung nicht ausreichte. Aus dem Ester **32** wurde auch noch die krist. Acetonverbindung **34** bereitet. Analoge Derivate haben BECKER *et al.* [11] sowohl aus 11α , 12β - wie aus 11β , 12β -Dihydroxyprogesteron erhalten. In Tabelle 3 sind die wichtigsten Signale der NMR.-Spektren zusammengestellt. Die Signale passen gut auf die angegebenen Formeln, insbesondere stehen die für die Kopplungskonstanten der C-11- und C-12-Protonen gefundenen Werte bei **28**, **35** und **33** mit *trans*-Konfiguration und für **24** und **30** mit *cis*-Konfiguration gut in Einklang.

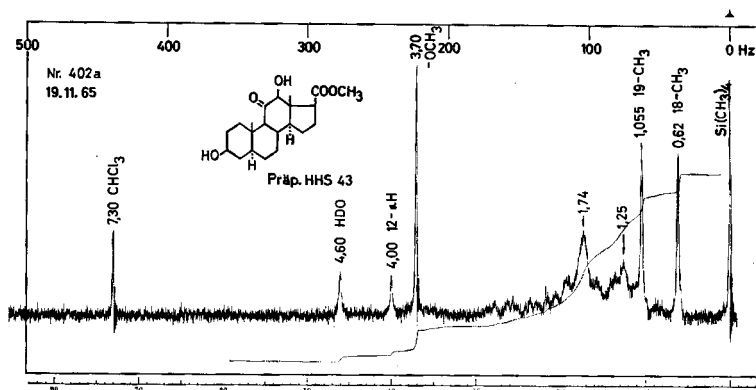


Fig. 14. Protonenresonanzspektrum von $3\beta,12\beta$ -Dihydroxy-11-oxo-5 α -ätiensäure-methylester (**26**) (Präp. HHS 43), Smp. 190–192°, $C_{21}H_{32}O_5$ (364,48) in $CDCl_3$ ¹³)

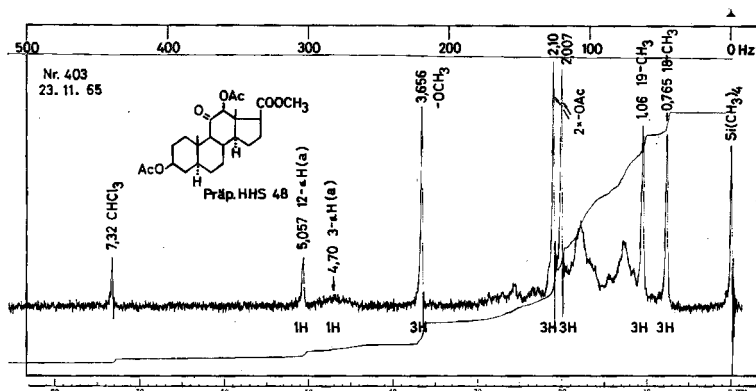


Fig. 15. Protonenresonanzspektrum von $3\beta,12\beta$ -Diacetoxy-11-oxo-5 α -ätiensäure-methylester (**27**) (Präp. HHS 48), Smp. 110–115°/126–129°, $C_{25}H_{36}O_7$ (448,56) in $CDCl_3$ ¹³)

Diskussion der Resultate. Durch die Identifizierung von **16** mit dem teilsynthetisch bereiteten Ester **33** sind das Steringerüst sowie die Lage der drei HO-Gruppen in 3β , 11α - und 12β -Stellung für die Drevogenine festgelegt. Die kleine Unsicherheit, dass unsere Teilsynthese von **33** über einen Stoff (**25**) führt, dessen Konfiguration an C-9 nicht einwandfrei bewiesen ist, vermag in Anbetracht der gut passenden physikalischen Daten kaum ins Gewicht zu fallen. Die Lage der Doppelbindung, der 14β -ständigen HO-Gruppe und der Methylketon-Seitenkette im Drevogenin P (**7**) ist bereits früher [1] bewiesen worden. Der Stoff hat demnach Formel 7.

Jetzt lässt sich auch der Grund angeben, der uns früher [1] dazu geführt hatte, bei den Drevogeninen fälschlicherweise eine 11β -ständige Hydroxylgruppe anzunehmen. Die in den Drevogeninen, z. B. im Drevogenin P (7), in Wirklichkeit vorhandene, sonst sehr leicht acetylierbare 11α -ständige Hydroxylgruppe wird durch die zusätzliche Doppelbindung in 5-Stellung so reaktionsträg, dass sie das bekannte (vgl. p. 664 bei [32]) Verhalten der 11β -ständigen Hydroxylgruppe vortäuscht. Dies wird in der folgenden Mitteilung noch erläutert, in der auch die wahrscheinlichsten Formeln für die Drevogenine A und B gegeben werden sowie einige Korrekturen für früher [1] formulierte Stoffe.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und 60 – 70° getrocknet, zur Elementaranalyse bei der angegebenen Temperatur und Zeit bei 0,01 Torr über P_2O_5 . Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen im angegebenen Lösungsmittel, Waschen mit 2N HCl, Wasser, 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung und 2mal Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen. Die Adsorptions-Chromatographien wurden nach DUNCAN [35] an Kieselgel (SiO_2 «MERCK», Korngrösse 0,05–0,20 mm) durchgeführt. Dünnschicht-Chromatographie (Dchr) mit Kieselgel G nach STAHL [36]. Entwickeln der Substanzflecke durch Besprühen mit 10-proz. *p*-Toluolsulfonsäure-Lsg. in Alkohol und Erwärmen auf ca. 110° ; bei den Ätiansäure-Derivaten anschliessende Beurteilung im UV. Ausführung des $NaJO_4$ -Benzidin-Tests [37], der Farbreaktion mit konz. H_2SO_4 [38] nach früherer Literatur.

Abkürzungen: Ac_2O = Acetanhydrid, $AcOH$ = Eisessig, Ae = Äther, Alk = Alkohol, An = Aceton, Be = Benzol, Bu = *n*-Butanol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, iPr = Isopropanol, Me = Methanol, Mek = Methyläthylketon, Pc = Petroläther, Py = Pyridin, To = Toluol, W = Wasser, Eg = Essigester.

Abbau von Drevogenin A (8). – *3-O-Acetyl-drevogenin A (9)* (Präp. HHS 31). 500 mg Drevogenin A wurden mit 4 ml abs. Py und 3,5 ml Ac_2O bei 20° 20 Std. stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chf verblieben 566 mg farbloser Schaum. Aus Ae-Pe kristallisierten 395 mg farblose Stäbchen, Smp. 141 – 145° . Eine aus An-Pe umkristallisierte Probe zeigte den Smp. 144 – $146,5^\circ$; $[\alpha]_D^{25} = +51,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,00$ in Me). Trocknung zur Analyse 5 Std. bei 90° .

$C_{30}H_{44}O_8$ (532,65) Ber. C 67,64 H 8,33% Gef. C 67,72 H 8,32%

IR.-Spektrum vgl. Fig. 5. UV.-Spektrum in Alk²⁵): $\lambda_{max} = 275$ nm, $\log \epsilon = 2,00$; Endabsorption, $\log \epsilon = 4,059$ bei $196,5$ nm.

Dihydro-3-O-acetyl-drevogenin A (5) (Präp. HHS 32). 395 mg 3-O-Acetyl-drevogenin A wurden in 9 ml $AcOH$ und 1 ml W mit 78 mg vorhydriertem PtO_2 bei 25° hydriert (theoretischer H_2 -Verbrauch 18,5 ml für 1 Mol. H_2 bei 25° und 734 Torr). Nachdem 19 ml H_2 verbraucht waren, verlief die Hydrierung nur noch sehr langsam (C-20-Carbonyl) und wurde nach Verbrauch von 24,8 ml H_2 abgebrochen. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand wie üblich mit Chf aufgearbeitet. Der verbliebene farblose Schaum (392 mg) wurde in 20 ml An bei 0° mit 0,2 ml KILIANI-Lsg.²⁶) rückoxydiert. Nach 7 Min. wurde das überschüssige CrO_3 mit wenig Me zerstört, 20 ml W zugegeben und das An bei 20° im Vakuum abgedampft. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chf verblieben 386 mg farbloser Schaum, nach Dchr rein (Chf-iPr-(95:5)), der nicht kristallisierte.

Tetranitromethan-Probe: negativ. IR.-Spektrum²⁴) (CH_2Cl_2): Banden bei ca. $2,95 \mu$ (OH assoziiert); $5,76$ bis $5,80 \mu$ (Ester-Carbonyl); $5,90 \mu$ (C-20-Carbonyl); $8,14 \mu$ ($-O-COCH_3$). UV.-Spektrum in Cy²⁵): $\lambda_{max} = 284$ nm, $\log \epsilon = 1,49$; Endabsorption, $\log \epsilon = 3,82$ bei 187 nm.

²⁵) Aufgenommen von Herrn K. AEGERTER, Spektrollabor unseres Instituts, auf einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 2.

²⁶) Mischung von $2,6$ g CrO_3 mit $2,3$ ml konz. H_2SO_4 und 7 ml W [39].

14-Anhydro-dihydro-3-O-acetyl-drevogenin A (10) (Präp. HHS 33). 385 mg Dihydro-3-O-acetyl-drevogenin A wurden in 2 ml abs. Py bei 0° mit 0,4 ml SOCl₂ versetzt und 2 Std. bei 0° stehengelassen. Das überschüssige SOCl₂ wurde mit wenig Eis zerstört, und danach wurde wie üblich mit Chf aufgearbeitet. Es verblieben 381 mg gelber Sirup, welcher in Be gelöst und durch Al₂O₃ (WOELM, Akt. I) zur Entfernung von braunen polaren Bestandteilen filtriert wurde. Es wurden 280 mg farbloses Glas erhalten, das nicht kristallisierte; nach Dchr (Chf-iPr-(95:5)) fast einheitlich.

Tetranitromethan-Probe: positiv. IR.-Spektrum²⁴⁾ (CH₂Cl₂): Banden bei 5,76 bis 5,86 μ (Ester- und Keton-Carbonyl überlagert); 8,14 μ (–O–COCH₃); 12,2 μ (C–H an Doppelbindung). UV.-Spektrum in Cy²⁵⁾: λ_{max} = 285 nm, log ϵ = 1,46; Endabsorption, log ϵ = 4,083 bei 189 nm.

Tetrahydro-anhydro-3-O-acetyl-drevogenin A (13). 280 mg 14-Anhydro-dihydro-3-O-acetyl-drevogenin A wurden in 9 ml AcOH und 1 ml W bei 24° mit vorhydriertem PtO₂ hydriert (theoretischer H₂-Verbrauch 13,4 ml bei 24° und 736 Torr). Nach Verbrauch von 14,75 ml H₂ wurde unterbrochen, vom Katalysator abfiltriert und wie üblich mit Chf aufgearbeitet. Der farblose Sirup (275 mg) wurde wie oben beschrieben in 20 ml An mit 0,2 ml KILIANI-Lsg.²⁶⁾ zurückoxydiert. Es verblieben 234 mg farbloser Sirup. Tetranitromethan-Probe: negativ.

Ein Versuch, obige 280 mg Anhydro-Produkt **10** mit 300 mg 10-proz. Pd/C in Essigester zu hydrieren, verlief negativ.

3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α -ätiansäure-methylester (15) (Präp. HHS 53). – a) NaOBr-Abbau: 110 mg Tetrahydro-anhydro-3-O-acetyl-drevogenin A wurden unter Rühren in 2 ml Dioxan gelöst und bei 20° tropfenweise während 25 Min. mit 2 ml NaOBr-Lsg.²⁷⁾ versetzt. Es wurde 100 Min. weitergerührt, wobei sich die gelbe Lsg. entfärbte, sodann mit 160 mg NaHSO₃ in 3,5 ml W überschüssiges NaOBr zerstört, 15 Min. gerührt, im Vakuum auf 5 ml eingengt und 3mal mit 4 ml Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge wurden mit 2N Na₂CO₃-Lsg. und 2mal W gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verblieben 41 mg gelbliches Glas als Neutralkörper (nicht untersucht). Die wässrige Phase, vereinigt mit der 2N Na₂CO₃-Lsg. und den Waschwassern, wurde kongosauer gestellt und 5mal mit je 8 ml Chf ausgeschüttelt, dieses mit 3mal W neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verblieben 74 mg Säure als farbloser Schaum.

b) **Energetische Verseifung**: 74 mg rohe Säure wurden in 10 ml 6-proz. KOH-Lsg. in 80-proz. wässrigem Me unter Rückfluss 15 Std. gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurden weitere 6 mg Neutralkörper (nicht untersucht) erhalten. Die alkalischen Extrakte wurden kongosauer gestellt und 5mal mit Chf ausgeschüttelt, die Chf-Lösungen 3mal mit W gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verblieben 33 mg **3 β ,11 α ,12 β -Trihydroxy-5 α -ätiansäure (14)** als farbloses Glas. Ein aus einem Parallelansatz erhaltenes Produkt kristallisierte aus An in farblosen Nadeln vom Smp. 219–226° (Präp. HHS 44a). Nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit **31**.

c) **Methylierung**: 33 mg Säure **14** wurden in Me mit ätherischer Diazomethan-Lsg. bei 0° methyliert. Nach 10 Min. wurde wie üblich mit Chf aufgearbeitet. Es verblieben 26 mg farbloser Schaum, der nach Dchr (Fließmittel Chf-iPr-(95:5)) neben einem unpolaren Fleck einen schwachen und einen starken polaren Fleck zeigte. 25 mg des Gemisches wurden an 20 g Kieselgel chromatographiert (Säule 50 cm lang, 1,5 cm Durchmesser; die Säule wurde in Chf bereitet) (vgl. Tab. 4). Fraktionen zu je 3 ml/3 Min.

Tabelle 4. Chromatographie von 25 mg rohem Methylester **15**

Fraktions-Nr.	Eluierungsmittel	Eindampfungsrückstand	
		Gewicht in mg	Dchr (Chf-iPr-(95:5))
1–27	Chf-iPr-(95:5)	11	unbekannt
28–36	Chf-iPr-(95:5)	5	unbekannt + wenig Methylester 15
37–43	Chf-iPr-(92:8)		
44–46	Chf-iPr-(92:8)		
47–58	Chf-iPr-(89:11)	6	unbekannt (wenig) + Methylester 15
59–66	Chf-iPr-(89:11)	3	Methylester 15 + unbekannt

²⁷⁾ 9,1 g NaOH, 70 ml W und 4,2 ml Br₂.

Aus Fr. 47–58 kristallisierten aus Me-W 4 mg **15**, farblose rechteckige Stäbchen, Smp. 70–90°, nach Dchr rein; nach Umkristallisation aus Me-W 2,2 mg farblose Nadeln vom Smp. 76–86°. $[\alpha]_D^{20} = +32,1^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,161$ in Me); $[\alpha]_{578}^{20} = +34,1^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +40,3^\circ$; $[\alpha]_{436}^{20} = +74,5^\circ$; $[\alpha]_{405}^{20} = +90,0^\circ$ ⁶⁾. IR.-Spektrum (fest in KBr)²⁴⁾: Banden u. a. bei ca. 2,92 μ (OH); 5,79 und ca. 5,90 μ (Ester-Carbonyl, unverbrückt und verbrückt).

Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: gelb (1'), orange (3'), hellbraun (90'), braun (120'). Nach Smp., Misch-Smp., Drehwert, IR.-Spektrum, Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ und Laufstrecke im Dchr identisch mit **32**.

3 β ,11 α ,12 β -Triacetoxy-5 α -ätiansäure-methylester (**16**) (Präp. HHS 60). 4 mg Mutterlauge des Methylesters **15** wurden mit 0,2 ml Ac₂O und 0,004 ml 60-proz. HClO₄ bei 20° 15 Std. stehengelassen. Es wurde mit 2 ml W versetzt und ohne einzudampfen wie üblich mit Ae aufgearbeitet. Es verblieben 4,8 mg brauner Sirup, der in Ae durch SiO₂ filtriert wurde. Aus dem verbliebenen gelblichen Glas (4,4 mg) kristallisierten aus Ae-Pe 1,5 mg gelbliche Drusen, welche bei 145° und 0,01 Torr sublimierten. Das farblose kristalline Sublimat wurde aus Ae-Pe umkristallisiert und ergab farblose Nadeln vom Smp. 167–172°; nach Smp., Misch-Smp. und Laufstrecke im Dchr identisch mit **33**.

Tetrahydro-anhydro-drevogenin P (**17**) (Präp. HHS 35) und Tetrahydro-anhydro-isodrevogenin P (**12**) (Präp. HHS 36). 441 mg Tetrahydro-anhydro-3-O-acetyl-drevogenin A (**13**) wurden in 40 ml 5-proz. KOH in 90-proz. Me 10 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung verblieben 298 mg farbloser Schaum, nach Dchr (Fließmittel Chf-iPr-(90:10)) aus wenig unpolaren und 2 polaren Hauptflecken bestehend. 286 mg des Gemisches wurden an 140 g Kieselgel (Säule: Länge 57 cm, Durchmesser 2,8 cm) chromatographiert. Die Säule wurde in Chf bereitet. Fraktionen zu je 20 ml/45 Min. Zunächst wurde ein Vorlauf von 700 ml gesammelt, darauf fraktioniert; vgl. Tabelle 5.

Tabelle 5. Chromatographie des Gemisches von **12** und **17**

Fraktions-Nr.	Eluierungsmittel	Eindampfungsrückstand	
		Gewicht in mg	Dchr (Chf-iPr-(95:5))
Vorlauf	Chf-iPr-(95:5)	30	a
1–25	Chf-iPr-(94:6)		
26–47	Chf-iPr-(94:6)	58	b + c
48–72	Chf-iPr-(94:6)	117	c
73–99	Chf-iPr-(94:6)	19	c + d + e
100–125	Chf-iPr-(94:6)	61	e, wenig c und d
126–150	Chf-iPr-(80:20)		

a = unbekannt, wahrscheinlich partiell Verseiftes

b = unbekannt, wahrscheinlich Isomeres von c

c = Tetrahydro-anhydro-drevogenin P (**17**)

d = unbekannt, wahrscheinlich Isomeres von e

e = Tetrahydro-anhydro-isodrevogenin P (**12**)

Fr. 48–72: Aus An-Pe kristallisierten 83 mg farblose Nadeln des Tetrahydro-anhydro-drevogenins P (**17**). Eine umkristallisierte Probe schmolz bei 86–100°/140–144°. $[\alpha]_D^{23} = +54,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,97$ in Me). Trocknung zur Analyse 16 Std. bei 20° und 738 Torr über P₂O₅. Einwaage 0,3294 mg.

C₂₁H₃₄O₄ (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 71,2 H 9,88% ²⁸⁾

NaJ₂O₄-Benzidin-Test: positiv; Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: blassgelb (1'), gelb (10'), graugrünlich (30'). IR.-Spektrum vgl. Fig. 8. UV.-Spektrum in Alk²⁵⁾: $\lambda_{max} = 283$ nm, $\log \epsilon = 1,57$; Endabsorption, $\log \epsilon = 3,34$ bei 194 nm. Rotationsdispersions-Spektrum in Me: 250 nm,

²⁸⁾ Wir danken den Herren Drs. W. WALISCH und G. SCHEUERBRANDT, Universität Saarbrücken, auch hier für die Ausführung dieser Ultramikroanalyse.

$[\alpha]_D = -780^\circ$; 266–270 nm, $[\alpha]_D = -1070^\circ$ (Min.); 307–310 nm, $+1250^\circ$ (Max.); 400 nm, $+181^\circ$; $a = +82^\circ$ ⁸).

Fr. 100–150: Aus Me-An-Ae kristallisierten 24 mg farblose rechteckige Stäbchen des *Tetrahydro-anhydro-isodrevogenins P (12)*. Eine umkristallisierte Probe schmolz bei 213–219°. $[\alpha]_D^{25} = -92^\circ \pm 8^\circ$ ($c = 0,06$ Me) ⁸. Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 90°.

$C_{21}H_{34}O_4$ (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 72,16 H 9,56%

NaJ₂O₄-Benzidin-Test: positiv; Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: grünlichgelb (1'), gelb (10'), bräunlichgelb (30'), gelbbraun (60'), hellbraun (120'). Massenspektrum vgl. Fig. 1. IR.-Spektrum vgl. Fig. 7. UV.-Spektrum in Alk²⁵): $\lambda_{max} = 285$ nm, $\log \epsilon = 1,53$; Endabsorption, $\log \epsilon = 3,28$ bei 195 nm. Rotationsdispersions-Spektrum in Me: 250 nm, $[\alpha]_D = +170^\circ$; 270 nm, $[\alpha]_D = +690^\circ$ (Max.); 306–310 nm, -1390° (Min.); 400 nm, -277° ; $a = -74^\circ$ ⁸).

Isomerisierung von Tetrahydro-anhydro-drevogenin P (17) und Tetrahydro-anhydro-isodrevogenin P (12). – a) 3,5 mg nach Dchr (Chf-iPr-(95:5)) reines Tetrahydro-anhydro-drevogenin P (17) wurden in 0,35 ml 5-proz. KOH in 90-proz. Me 20 Std. bei 20° stehengelassen und anschließend im Dchr (Chf-iPr-(95:5)) untersucht. Neben unverändertem Ausgangsmaterial (ca. 70%) zeigte sich ein polarerer Fleck mit gleicher Laufstrecke wie das Iso-Produkt (ca. 30%).

b) 2,3 mg nach Dchr (Chf-iPr-(95:5)) reines Tetrahydro-anhydro-isodrevogenin P (12) wurden wie unter a) mit 0,23 ml KOH-Lsg. behandelt. Das Dchr (Chf-iPr-(95:5)) zeigte neben wenig unverändertem Ausgangsmaterial (ca. 30%) einen unpolarenen Fleck mit gleicher Laufstrecke wie das 17 β -Isomere (ca. 70%).

3,11-Di-O-acetyl-tetrahydro-anhydro-drevogenin P (18) (Präp. HHS 37). 60 mg Tetrahydro-anhydro-drevogenin P (17) wurden in 1 ml abs. Py mit 0,9 ml Ac₂O bei 35° 13 Std. stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chf verblieben 75 mg farbloses Glas. Aus Ae-Pe kristallisierten 32 mg farblose Prismen vom Smp. 150–160°. Nach 2maliger Umkristallisation 21 mg farblose Schuppen vom Smp. 159–164°, $[\alpha]_D^{26} = +26,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,88$ in Chf). Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 90°. Kein Gewichtsverlust.

$C_{23}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,28 H 8,88%

NaJ₂O₄-Benzidin-Test: negativ. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂)²⁴): Banden bei 2,74 und 2,8 μ (OH); ca. 2,95 μ (OH assoziiert, auch bei 5facher Verdünnung mit gleicher Intensität); 5,80 μ (Ester-Carbonyl); 5,93 μ (C-20-Carbonyl); 8,07 μ (–O–COCH₃). NMR.-Spektrum in CDCl₃¹⁸): Signale bei $\delta = 2,20$; 2,05; 2,00 ppm (2CH₃–COO– und 1–CO–CH₃); 0,959 und 0,767 ppm (C-18- und C-19-Methyl).

3,11-Di-O-acetyl-12-dehydro-tetrahydro-anhydro-drevogenin P (19) (Präp. HHS 61). 21 mg Di-O-acetyl-tetrahydro-anhydro-drevogenin P wurden in 2,3 ml An gelöst und bei 10° mit 0,02 ml KILIANI-Lsg.²⁶) schnell unter Schütteln versetzt. Nach 15 Min. unverbrauchtes CrO₃ mit wenig Me zerstört. Nach üblicher Aufarbeitung verblieben 21 mg farbloser Schaum, der nach Dchr (Chf-iPr-(95:5)) neben dem unpolarenen Oxydationsprodukt noch beträchtliche Mengen Ausgangsmaterial enthielt. Darauf wurde der Schaum in 1 ml CrO₃-beständigem AcOH gelöst und tropfenweise mit 0,1 ml 2-proz. CrO₃-Lsg. in AcOH versetzt, bis keine Entfärbung mehr eintrat. Nach 3stdg. Stehen wurde mit einigen Tropfen Me versetzt und erneut 2 Std. stehengelassen. Mit gleichen Volumen W verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Es verblieben 20 mg farbloses Glas. Aus Ae-Pe kristallisierten 7 mg farblose faserige Nadeln vom Smp. 178–184°; 1 mal umkristallisiert, wurden 5,5 mg farblose Nadeln, Smp. 181–184°, erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +81,1^\circ \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +86,9^\circ \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = +103,9^\circ \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{436}^{20} = +228,5^\circ \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{405}^{20} = +310,8^\circ \pm 3^\circ$, $[\alpha]_{364}^{20} = +530,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,438$ in Chf)⁶). NMR.-Spektrum²¹) vgl. Fig. 13. Trocknung zur Analyse 1 Std. bei 100°.

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,53) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,55 H 8,36%

17 α H- und 17 β H-Desacetyl-kondurangenin A (6) (Präp. HHS 63) und (11) (Präp. HHS 62). 80 mg Dihydro-3-O-acetyl-drevogenin A (5) wurden in 4 ml 5-proz. KOH in 90-proz. Me bei 20° 48 Std. stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chf-Alk-(3:2) verblieben 53 mg farbloser Schaum, der zusammen mit weiteren 8 mg einer Vorprobe an 40 g SiO₂ (Säule: Länge 50 cm, Durchmesser 1,5 cm) chromatographiert wurde. Eluierungsmittel Chf-Me-(9:1), Fraktionen zu je 6,5 ml/25 Min.

Fr. 1–19 ergaben 19,6 mg nicht identifiziertes Material (partielle Verseifungsprodukte?), Fr. 20–30 lieferten 33 mg farblosen Schaum, der nach Dchr mit Fließmittel Chf-Me-(9:1) einheitlich war, mit Fließmittel Eg sich aber in 2 Komponenten trennen liess. Fr. 31–43 ergaben 4,6 mg farblose Kristalle einer polarsten Komponente, die aus Me-Ae-Pe in farblose Tafeln kristallisierte, Smp. 100° opak/246–280° (Zers.) (Cr-Komplexe?). 30 mg der Fr. 20–30 wurden erneut an 30 g SiO₂ (Säule: Länge 50 cm, Durchmesser 1,5 cm) chromatographiert; Eluierungsmittel Eg, Fraktionen zu je 6,5 ml/20 Min. Fr. 27–31 ergaben 1,5 mg einer unbekannt Substanz a, die aus Me-Eg in farblosen Nadeln vom Smp. 192° (Sintern)/218–221° kristallisierte (C-5-Isomeres?). Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ gleich wie 17βH-Desacyl-kondurangogenin A (**11**). Fr. 32–37 ergaben 1 mg von Substanz a und unbekannt Substanz b; ebenso ergaben die Fr. 38–44 7,5 mg dieses Gemisches mit wenig 17βH-Desacyl-kondurangogenin A. Fr. 45–63 lieferten 12 mg nach Dchr (Fließmittel Eg) reines **11**. Aus Me-Eg-Cy kristallisierten 9 mg farblose Nadeln, Smp. 242–247°. Nach Smp., Misch-Smp., Rf-Wert im Dchr (Fließmittel Chf-Me-(9:1); Be-An-Me-(40:10:3) und Eg), Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ (gelb (1'), ocker (90'), braun (120')) und IR.-Spektrum (vgl. Fig. 6) identisch mit authentischem 17βH-Desacyl-kondurangogenin A [3] [4]. Fr. 66–90 ergab 6 mg nach Dchr (Fließmittel Eg) rohes **6**. Aus Me-Eg-Cy kristallisierten 1,7 mg farblose Nadeln, Smp. 164–170°/195–200°, nach Dchr nicht ganz rein. Nach Smp., Misch-Smp., Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ (gelb (1'), olivgrün (30'), graugrün (90'), graubraun (120')) und Rf-Wert im Dchr (Fließmittel Chf-Me-(9:1); Be-An-Me-(40:10:3) und Eg) identisch mit authentischem 17αH-Desacyl-kondurangogenin A [3] [4].

Partialsynthese von 29 und 31 und einiger ihrer Derivate. – 3β-Acetoxy-5α-pregnan-12,20-dion (**2I**). Ausgehend von 80 g 3-O-Acetyl-hecogenin (**20**) wurde nach bekannter Vorschrift in 4 Stufen (vgl. theor. Teil dieser Arbeit) 11,9 g 3β-Acetoxy-5α-pregnan-12,20-dion in farblosen Prismen, Smp. 180–190°, erhalten. Eine umkristallisierte Probe schmolz bei 186–191° und war nach Smp., Misch-Smp., Rf-Wert im Dchr (Fließmittel Chf-iPr(95:5)) und IR.-Spektrum²⁴) identisch mit früher synthetisiertem Material [16].

3β-Hydroxy-12-oxo-5α-ätiensäure-methylester (**22**) (Präp. HHS 40). 9,35 g 3β-Acetoxy-5α-pregnan-12,20-dion wurden in 170 ml Dioxan unter Rühren gelöst und bei 20° während 2 Std. 170 ml einer Natriumhypobromit-Lsg.²⁷) zugetropft. Es wurde 2½ Std. weitergerührt, wobei sich die gelbe Lösung entfärbte. Nach Zugabe von 30 g Natriumhydrogensulfid wurde ½ Std. weitergerührt, 200 ml W zugegeben, im Vakuum ca. 150 ml abgedampft, die schwach saure Lösung mit wenig 2 N NaOH-Lsg. alkalisch gestellt und 3mal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Phasen wurden je 4mal mit W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es verblieben 773 mg bräunlicher Sirup als Neutralkörper. Die alkalischen wässrigen Phasen wurden vereinigt und 1 Std. bei 80° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. HCl kongosauer gestellt und je 5mal mit Chf ausgeschüttelt, die Chf-Lösungen mit W gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verblieben 5,9 g farbloser Schaum. Eine aus Me kristallisierte Probe ergab farblose dreieckige Blättchen vom Smp. 222–235°. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂)²⁴): Banden bei 2,78 μ (OH); 3,6–3,8 μ (–COO–H); 5,7 μ (COOH monomer); 5,97 μ (C-12-Carbonyl).

5,7 g Säure wurden in 10 ml Me gelöst und mit ätherischer Diazomethan-Lsg. methyliert. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chf kristallisierten aus Me 1,2 g farblose Nadeln, Smp. 150–164°. Nach Einengen der Mutterlauge kristallisierten weitere 1,28 g farblose Nadeln, Smp. 78–90°/142–161°. Eine umkristallisierte Probe des Erstkristallisates ergab farblose seidenglanzende Härchen, Smp. 120–130° (Sintern)/159–167°; [α]_D²⁴ = +113,1° ± 2° (c = 1,17 in Chf). NMR.-Spektrum vgl. Tabelle 3. Nach Smp., Misch-Smp., Drehwert, IR.-Spektrum²⁴) und Rf-Wert im Dchr (Fließmittel Chf-iPr(95:5)) identisch mit früher synthetisiertem Material [16]. Aus 2,7 g Rückstand der Mutterlauge konnten durch Al₂O₃-Chromatographie [40] weitere 1,1 g, nach Dchr reiner Methylester gewonnen werden.

3β-Acetoxy-12-oxo-5α-ätiensäure-methylester (**23**) (Präp. HHS 41). 1,6 g (**22**) wurden in 8 ml abs. Py und 7 ml Ac₂O gelöst und bei 20° 22 Std. stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung verblieben 2,08 g gelblicher Kristallsirup. Aus Alk kristallisierte 1,0 g farblose Stäbchen, Smp. 156–158°; [α]_D²⁴ = +101,0° ± 2° (c = 0,98 in Chf). NMR.-Spektrum vgl. Tabelle 3. Nach Smp., Misch-Smp., Drehwert, IR.-Spektrum (vgl. Fig. 9) und Rf-Wert im Dchr (Fließmittel Chf-iPr(95:5)) identisch mit früher synthetisiertem Material [16].

3β, 12β-Dihydroxy-11-oxo-5α-ätiansäure-methylester (26) (Präp. HHS 43). 800 mg **23** wurden in 6 ml AcOH gelöst und mit 0,12 ml Br₂ und 0,02 ml 48-proz. HBr-Lsg. versetzt. Nach 2 Std. war die anfänglich violette Lösung hellgelb. Nach 17 Std. wurde mit 15 ml Ae versetzt, 5mal mit W neutralgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft, darauf mehrmals mit Be eingedampft und bei 0,02 Torr getrocknet. Es verblieben 983 mg gelber Schaum, der bisher nicht kristallisierte. Davon wurden 950 mg in 18 ml 20-proz. methanolischer KOH 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Aus der nun braun gefärbten Lösung schieden sich farblose Kristalle ab, die sich nach Zugabe von ca. 30 ml W lösten. Im Vakuum Me grösstenteils abgedampft, mit Chf 3mal ausgeschüttelt, die Chf-Phase mit W gewaschen, nicht weiter untersucht. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, mit 2N HCl kongosauer gestellt und 5mal mit Chf ausgeschüttelt. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen verblieben 607 mg Säure **25** als gelber Schaum. Aus 530 mg Schaum kristallisierten in Me-An-Pe 289 mg farblose Prismen, aus Me-Ae umkristallisiert 158 mg farblose quadratische Tafeln, Smp. 238–250° (Präp. HHS 42). Davon wurden 75 mg in 2 ml Me mit ätherischer Diazomethan-Lsg. methyliert. Nach dem Eindampfen verblieben 80 mg gelber Schaum. Aus An-Pe kristallisierten 48 mg farblose Drusen von **26**, Smp. 178–181°/188–192°. Nach 3 Umkristallisationen aus An 23 mg farblose Stäbchen, Smp. 170° (Nadeln)/190–192°, $[\alpha]_D^{24} = +61,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,952$ in Chf). Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 90°; Gewichtsverlust 10,9%. C₂₁H₃₂O₅ + 2H₂O (400,50) ber. 9,00% H₂O.

C₂₁H₃₂O₅ (364,48) Ber. C 69,20 H 8,85% Gef. C 69,16 H 8,89%

IR.-Spektrum vgl. Fig. 10. UV.-Spektrum in Alk²⁵) vgl. Tabelle 2. NMR.-Spektrum vgl. Fig. 14 sowie Tabelle 3.

3β, 12β-Diacetoxy-11-oxo-5α-ätiansäure-methylester (27) (Präp. HHS 48). 15 mg **26** wurden in 0,5 ml abs. Py und 0,4 ml Ac₂O bei 35° 45 Std. stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 18 mg farbloser Schaum erhalten. Aus Ae-Pe kristallisierten 12 mg farblose Prismen, Smp. 110–114°. Eine aus Ae-Pe umkristallisierte Probe ergab farblose rhomboide Blättchen, Smp. 126–129°, $[\alpha]_D^{25} = +21,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,03$ in Chf). Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 90°.

C₂₆H₃₆O₇ (448,56) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 67,18 H 8,12%

IR.-Spektrum vgl. Fig. 11. UV.-Spektrum in Alk²⁵) vgl. Tabelle 2. Rotationsdispersions-Spektrum in Me: 250 nm, $[\alpha] = +610^\circ$; 276 nm, $[\alpha] = +193^\circ$ (Min.); 299–306 nm, $+305^\circ$ (Max.); 400 nm, $+74^\circ$; $a = +5,0^8$). NMR.-Spektrum vgl. Fig. 15 sowie Tabelle 3. – Ein Hydrirungsversuch mit Pt in AcOH verlief negativ.

3β, 11β, 12β-Trihydroxy-5α-ätiansäure-methylester (30) (Präp. HHS 51). 63 mg **25** (Smp. 238–250°) wurden in 5 ml Alk mit 60 mg NaBH₄ bei 20° 15 Std. stengelassen. Mit gleichem Volumen W verdünnt, mit 2N H₂SO₄ auf pH = 3 gestellt und Alk im Vakuum weitgehend abgedampft (Kristallbildung). Mit Chf-Alk-(3:2) 5mal ausgeschüttelt, 3mal mit W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es verblieben 65 mg farblosers Schaum. Aus An kristallisierten 45 mg farblose Drusen, Smp. 235–247°. Eine umkristallisierte Probe ergab den Smp. 100° opak/238–248° (Präp. HHS 47, **29**). Na₂JO₄-Benzidin-Test: positiv.

55 mg der Säure **29** wurden in 3 ml Me mit ätherischer Diazomethan-Lsg. methyliert. Nach üblicher Aufarbeitung verblieben 60 mg farblose Kristalle. Aus An-Pe kristallisierten 48 mg farblose Nadelchen, Smp. 144–148°. 2mal aus Me umkristallisiert 14 mg farblose Schuppen, Smp. 62° opak/197–200°. Eine weitere Umkristallisation ergab den Smp. 199–201° (prismatische Stäbchen), $[\alpha]_D^{25} = +12,9^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,774$ in Chf). Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 90°, Gewichtsverlust 21,4%. C₂₁H₃₄O₅ + H₂O (384,48) ber. 4,68% H₂O.

C₂₁H₃₄O₅ (366,48) Ber. C 68,82 H 9,35% Gef. C 69,06 H 9,42%

Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: gelb (1'), gelbbraun (30'), tiefblau (45'), blaugrün (90'), grün (120'). Massenspektrum vgl. Fig. 4. IR.-Spektrum vgl. Fig. 12. NMR.-Spektrum in CDCl₃¹³): Signale bei 5,21 ppm (O–H, verschwindet mit D₂O); 3,74 ppm (–OCH₃); 3,5 ppm (O–H, verschwindet mit D₂O); weitere Angaben vgl. Tabelle 3.

3β, 12β-Diacetoxy-11β-hydroxy-5α-ätiansäure-methylester (24) (Präp. HHS 50). 72 mg **30** wurden mit 1,2 ml abs. Py und 1 ml Ac₂O 15 Std. bei 35° stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chf verblieben 85 mg farblosers Schaum. Aus Me-W kristallisierten 35 mg farblose Stäbchen,

Smp. 136–142°. Aus Me-W umkristallisiert 19 mg, Smp. 140–144°, $[\alpha]_D^{20} = +36,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,041$ in Chf). Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 80°; Gewichtsverlust 1,24%.

$C_{25}H_{38}O_7$ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50% Gef. C 66,99 H 8,34%

NMR.-Spektrum in $CDCl_3^{21}$ vgl. Tabelle 3. – Dieses Acetylierungsprodukt war gegen weitere Acetylierung (1 Std. bei 70°) stabil.

Oxydation von **24**. 20 mg **24** wurden in 2,3 ml An gelöst und bei 10° mit 0,02 ml KILIANI-Lsg.²⁰ schnell unter Schütteln versetzt. Nach 10 Min. wurde mit 2 Tropfen Me überschüssiges CrO_3 zerstört und wie üblich mit Chf aufgearbeitet. Es verblieben 20 mg farbloser Schaum. Aus Ae-Pe kristallisierten 9 mg farblose Prismen vom Smp. 108–114° (Präp. HHS 49). Nach Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum²⁴) und Rf-Wert im Dchr (Chf-iPr-(95:5)) identisch mit **27**.

3β,11α,12β-Trihydroxy-5α-ätiansäure-methylester (32) (Präp. HHS 52). 80 mg **25** wurden in 20 ml abs. Propanol gelöst und zum Sieden erhitzt. Dazu wurden während 30 Min. 800 mg kleine blanke Natrium-Würfel unter Rühren gegeben. Weitere 45 Min. unter Rückfluss erhitzt und gerührt. Nach dem Abkühlen wurde in 2N HCl gegossen und 5mal mit Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Phasen wurden mit 2N HCl und 2mal W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es verblieben 83 mg gelblicher Schaum. Eine aus An-Pe kristallisierte Probe (farblose Drusen) schmolz bei 218–229°, nach 2maliger Umkristallisation aus An farblose flache Stäbchen, Smp. 222–228° (Präp. HHS 45, **31**).

$NaJO_4$ -Benzidin-Test: positiv. Nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit dem Abbauprodukt **14** aus Drevogenin A.

70 mg Säure **31** wurden in 5 ml Me mit ätherischer Diazomethan-Lsg. methyliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 70 mg farbloser Schaum erhalten. Aus Me-W kristallisierten 10 mg farblose rechteckige Stäbchen von **32**, Smp. 75–90°. Nach Umkristallisation 8 mg, Smp. 78–90°, nach Dchr rein. $[\alpha]_D^{20} = +31,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,714$ in Me); $[\alpha]_{578}^{20} = +32,9^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +37,8^\circ$; $[\alpha]_{436}^{20} = +67,2^\circ$; $[\alpha]_{405}^{20} = +82,6^\circ$). Trocknung zur Analyse 15 Min. bei 100°. Gewichtsverlust 6,33%; $C_{21}H_{34}O_5 + 1H_2O$ (384,48) ber. 4,7% H_2O .

$C_{21}H_{34}O_5$ (366,48) Ber. C 68,82 H 9,35% Gef. C 69,19 H 9,63%

Massenspektrum vgl. Fig. 3. Nach Smp., Misch-Smp., Drehwert, IR.-Spektrum, Farbreaktion mit konz. H_2SO_4 und Rf-Wert im Dchr (Fließmittel Chf-iPr-(90:10)) identisch mit dem aus Drevogenin A abgebauten Methylester **15**. Aus 65 mg Rückstand der Mutterlauge konnte durch Chromatographie an 5 g SiO_2 in einer 8-g- Al_2O_3 -Säule [40] mit Chf-Me-(90:10) weitere 53 mg nach Dchr (Fließmittel Chf-iPr-(90:10)) reiner Methylester erhalten werden.

3β,12β-Diacetoxy-11α-hydroxy-5α-ätiansäure-methylester (28) (Präp. HHS 46) und **3β,11α-Diacetoxy-12β-hydroxy-5α-ätiansäure-methylester (35)** (Präp. HHS 54). 20 mg **32** wurden in 0,7 ml abs. Py und 0,6 ml Ac_2O bei 20° 14 Std. stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 27 mg farbloser Schaum erhalten. Aus Ae-Pe kristallisierten 11 mg **28** als farblose Stäbchen, Smp. 158–172°. Eine umkristallisierte Probe zeigte den Smp. 177–181°, $[\alpha]_D^{25} = +26,4^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,61$ in Chf). Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 80°.

$C_{25}H_{38}O_7$ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50% Gef. C 66,99 H 8,68%

NMR.-Spektrum in $CDCl_3^{13}$: Signale bei 3,63 ppm ($COOCH_3$); 2,05 und 2,00 ppm (2mal $-O-COCH_3$); weitere Werte vgl. Tabelle 3.

Aus obiger Mutterlauge kristallisierten 9 mg **35** als gelbliche Prismen, Smp. 160–172°; nach 2maliger Umkristallisation aus Ae 5 mg farblose Blättchen, Smp. 164–168,5°, $[\alpha]_D^{20} = +29,4^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,44$ in Chf). Massenspektrum vgl. Fig. 2. NMR.-Spektrum in $CDCl_3^{13}$: Signale bei 4,0 ppm ($OH?$); 3,71 ppm ($COOCH_3$); 2,04 und 2,00 ppm (2mal $-O-COCH_3$); weitere Werte vgl. Tabelle 3.

3β,11α,12β-Triacetoxy-5α-ätiansäure-methylester (33) (Präp. HHS 55). 96 mg **32** wurden mit 2 ml abs. Py und 1,8 ml Ac_2O 5 Std. bei 35° und anschliessend 1 Std. bei 60° stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chf verblieben 115 mg gelbes Glas, welches nach Dchr (Fließmittel Chf) neben den beiden Di-O-acetyl-Derivaten **28** und **35** zur Hauptsache das Tri-O-acetyl-Derivat **33** enthielt. Aus Ae-Pe kristallisierten 6 mg des Di-O-acetyl-Derivates **28**. Die eingedampfte Mutterlauge (100 mg) wurde an 3 g Al_2O_3 (Aktivität II) in einer 4-g- Al_2O_3 -Säule [40] chromatographiert (vgl. Tabelle 6). Fraktionen zu je 10 ml, bei einer Tropfenzahl von 65/Min.

Tabelle 6. *Chromatographie des Acetylierungsgemisches von 32 an Al₂O₃*

Fraktions-Nr.	Eluierungsmittel	Gewicht in mg	Flecke im Dchr (Chf-iPr-(95:5))
1–3	Be	} 48	unbekannt, 33
4–5	Be + 10% Ae		
6–8	Be + 20% Ae	} 20	viel 35 , wenig 28
9	Be + 50% Ae		
10–14	Be + 50% Ae	} 2	35 , 28
15	Ae + 20% Chf		
16–18	Ae + 20% Chf	} 20	wenig 35 , viel 28
19–21	Chf		

Fr. 1–5: Aus Ae-Pe 21 mg **33** als farblose Stäbchen, Smp. 154–164°. Nach 3maliger Umkristallisation aus Ae-Pe wurden 12,5 mg faserige Nadeln erhalten, Smp. 169,5–171,5°, $[\alpha]_D^{25} = +26,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,78$ in Chf). Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 90°.

$C_{27}H_{40}O_8$ (492,59) Ber. C 65,83 H 8,19% Gef. C 66,00 H 8,23%

NMR.-Spektrum in $CDCl_3$ ¹³): Signal bei 3,62 ppm (COOCH₃); weitere Werte vgl. Tabelle 3. Nach Smp., Misch-Smp. und Rf-Wert im Dchr (Fließmittel Chf-iPr-(95:5)) identisch mit dem aus Drevogenin A abgebauten Tri-O-acetyl-Derivat **16**.

Fr. 6–9: Aus Ae-Pe kristallisierten weitere 14 mg (**35**)

Fr. 16–21: Aus Ae-Pe kristallisierten weitere 12 mg (**28**)

Acetylierungsversuche bei 28. – 1. Mit Ac_2O : 6 mg **28** wurden in 0,5 ml Ac_2O 1 Std. auf 100° erwärmt und wie üblich mit Chf aufgearbeitet. Es verblieben 6 mg farbloser Schaum (nach Dchr einheitlich), der aus Ae-Pe 3,4 mg farblose Nadeln, Smp. 171–178° lieferte. Nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit Ausgangsmaterial.

2. Mit $Ac_2O-HClO_4$: 1,9 mg **28** wurden mit 0,1 ml Ac_2O und 0,002 ml 70-proz. $HClO_4$ bei 20° 45 Std. stengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chf ergab 2,8 mg gelbes Glas, aus Ae-Pe gelbe Kristalle, nach Sublimation bei 0,01 Torr und 145° farblose Nadeln, Smp. 159–169°. Nach Smp., Misch-Smp. und Rf-Wert im Dchr (Chf) identisch mit **33**.

Oxydation von 3β,12β-Diacetoxy-11α-hydroxy-5α-ätiansäure-methylester (28). 13 mg **28** wurden in 1,5 ml An gelöst und bei 10° mit 0,013 ml KILIANI-Lsg.²⁶) versetzt. Nach 10 Min. wurde mit 3 Tropfen Me überschüssiges CrO_3 zerstört und wie üblich mit Chf aufgearbeitet. Es verblieben 13 mg farbloser Schaum. Aus Ae-Pe kristallisierten 6 mg farblose Prismen, Smp. 127–130° (Präp. HHS 57), $[\alpha]_D^{25} = +19,6^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,39$ in Chf). Nach Smp., Misch-Smp., Drehwert, IR.-Spektrum (vgl. Fig. 11) und Rf-Wert im Dchr (Fließmittel Chf-iPr-(95:5)) identisch mit **27**.

3β,11α-Diacetoxy-12-oxo-5α-ätiansäure-methylester (36) (Präp. HHS 58). 4 mg **35** wurden in 0,5 ml An gelöst und bei 10° mit 0,005 ml KILIANI-Lsg.²⁶) versetzt. Überschüssiges CrO_3 mit 2 Tropfen Me zerstört und wie üblich mit Chf aufgearbeitet. Es verblieben 4 mg farbloser Schaum. Aus Ae-Pe kristallisierten 3,5 mg **36** als farblose Prismen, Smp. 184–190°. 1mal aus Ae-Pe umkristallisiert 2,1 mg farblose Prismen, Smp. 189–193°; Misch-Smp. mit **27** 113–189° (Depression!).

3β,11α,12β-Trihydroxy-5α-ätiansäure-methylester-11,12-acetonid (34) (Präp. HHS 56). 25 mg **32** wurden mit 50 mg wasserfreiem $CuSO_4$ in 2,5 ml abs. An bei 20° 7 Tage geschüttelt, dann abfiltriert und eingedampft. Es verblieben 24 mg farbloser Schaum. Aus Me-W kristallisierten 17 mg farblose Nadeln, Smp. 84–92°/118–121°, nach 2maliger Umkristallisation 6,5 mg farblose Nadeln, Smp. 90–100°/128–128,5°/143,5–145°, $[\alpha]_D^{25} = +49,9^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,56$ in Chf). Trocknung zur Analyse 15 Std. bei 95° im Schweinchen. Gewichtsverlust 3,63%. $C_{24}H_{38}O_6 + 1H_2O$ (424,53) ber. 4,25% H_2O .

$C_{24}H_{38}O_5$ (406,52) Ber. C 70,90 H 9,42% Gef. C 70,88 H 9,50%

NMR.-Spektrum in $CDCl_3$ ¹³): Signale bei 3,67 ppm (O–CH₃); 1,38 und 1,32 ppm (2mal –CH₃ von Acetonid); weitere Werte vgl. Tabelle 3.

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

SUMMARY

Drevogenin A was converted in several steps (acetylation, hydrogenation, dehydration, hydrogenation, the haloform reaction and energetic alkaline hydrolysis) into $3\beta, 11\alpha, 12\beta$ -trihydroxy- 5α -etianic acid, which could be characterised by its crystalline methyl ester (**15**) and its tri-O-acetyl methyl ester (**16**). The same acid was obtained by partial synthesis starting from hecogenin. Taking into consideration earlier results [1], the structure of drevogenin P is proved to be $3\beta, 11\alpha, 12\beta, 14\beta$ -tetrahydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnene (**7**). Energetic hydrolysis of dihydro-3-O-acetyl-drevogenin A gave a mixture of 17α H- and 17β H-desacyl-kondurangenin A, which were obtained in crystalline form after separation by chromatography. The only difference between the basic structures of the drevogenins and kondurangenin A is the presence of a double bond in the 5-position in the former.

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 857 (1965).
- [2] H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **49**, 1625 (1966).
- [3] R. TSCHESCHE, P. WELZEL & G. SNATZKE, *Tetrahedron* **21**, 1777 (1965).
- [4] R. TSCHESCHE, P. WELZEL & H. W. FEHLHABER, *Tetrahedron* **21**, 1797 (1965).
- [5] R. E. WINKLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 721 (1954).
- [6] a) C. DJERASSI, «Optical Rotatory Dispersion, Applications to Organic Chemistry», McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, Toronto, London 1960; b) P. CRABBÉ, «Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry», Holden-Day, San Francisco, London, Amsterdam 1965.
- [7] A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 904 (1958).
- [8] A. LARDON, *Helv.* **32**, 1517 (1949).
- [9] a) H. MITSUHASHI & Y. SHIMIZU, *Steroids* **2**, 373 (1963); b) H. MITSUHASHI & T. NOMURA, *Chem. pharmac. Bull. (Japan)* **11**, 1333 (1963); c) *idem*, *Steroids* **3**, 271 (1964); d) H. MITSUHASHI, T. NOMURA & M. FUKUOKA, *ibid.* **4**, 483 (1964).
- [10] K. M. WELLMAN & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 60 (1965).
- [11] E. J. BECKER, R. M. PALMERE, A. I. COHEN & P. A. DIASSI, *J. org. Chemistry* **30**, 2169 (1965).
- [12] a) St. GOLDSCHMIDT, A. MIDDELBEEK & E. H. BOASSON, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **60**, 209 (1941); b) R. CASANOVA, C. W. SHOPPEE & G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.* **1953**, 2983; c) R. JUNGSMANN, H. P. SIGG, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 1206 (1958).
- [13] E. P. OLIVETO, C. GEROLD, L. WEBER, H. E. JORGENSEN, R. RAUSSER & E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5486 (1953).
- [14] A. F. B. CAMERON, R. M. EVANS, J. C. HAMLET, J. S. HUNT, P. G. JONES & A. G. LONG, *J. chem. Soc.* **1955**, 2807.
- [15] a) G. P. MUELLER, R. E. STOBAUGH & R. S. WINNIFORD, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4888 (1953); b) R. K. CALLOW & V. H. T. JAMES, *J. chem. Soc.* **1956**, 4744.
- [16] L. KELLER, *Helv.* **44**, 1267 (1961).
- [17] H. WIELAND & T. POSTERNAK, *Z. physiol. Chem.* **197**, 17 (1931); H. WIELAND & E. DANE, *ibid.* **216**, 91 (1933).
- [18] T. F. GALLAGHER, *J. biol. Chemistry* **165**, 211 (1946).
- [19] O. SCHINDLER, *Helv.* **39**, 1698 (1956).
- [20] a) R. E. MARKER, R. B. WAGNER, P. R. ULSHAFFER, E. L. WITTBECKER, D. P. J. GOLDSMITH & C. H. RUOF, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2167 (1947); b) J. JACQUES, H. KAGAN, G. OURISSON & S. ALLARD, *Selected Constants, Optical Rotatory Power, Ia. Steroids*, Pergamon Press, Oxford, London, Edinburgh, Paris, New York, Frankfurt 1965.
- [21] R. E. MARKER & E. J. LAWSON, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 1334 (1938).

- [22] B. B. LONGWELL & O. WINTERSTEINER, J. Amer. chem. Soc. *62*, 200 (1940).
 [23] a) T. F. GALLAGHER & W. P. LONG, J. biol. Chemistry *162*, 521 (1946); b) T. F. GALLAGHER, *ibid.* *162*, 539 (1946).
 [24] E. BORGSTROM & T. F. GALLAGHER, J. biol. Chemistry *177*, 951 (1949).
 [25] G. BAUMGARTNER & CH. TAMM, Helv. *38*, 441 (1955).
 [26] C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN, O. SCHINDLER & CH. TAMM, Helv. *41*, 250 (1958).
 [27] C. DJERASSI, H. MARTINEZ & G. ROSENKRANZ, J. org. Chemistry *16*, 303 (1951).
 [28] N. L. WENDLER, R. F. HIRSCHMANN, H. L. SLATES & R. W. WALKER, J. Amer. chem. Soc. *77*, 1632 (1955).
 [29] H. TOBIAS, Helv. *46*, 159 (1963).
 [30] K. HUBER, Diss. Basel, Dez. 1965.
 [31] R. F. ZÜRCHER, Helv. *44*, 1380 (1961); *46*, 2054 (1963).
 [32] L. F. FIESER & M. FIESER, «Steroide», übersetzt von H. GRÜNEWALD, Verlag Chemie, Weinheim 1961; vgl. H. HAYMANN & L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. *73*, 5252 (1951).
 [33] E. SCHENKER, Angew. Chem. *73*, 81 (1961).
 [34] H. L. HERZOG, E. P. OLIVETO, M. A. JEVNIK & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. *74*, 4470 (1952).
 [35] G. R. DUNCAN, J. Chromatogr. *8*, 37 (1962).
 [36] «Dünnschichtchromatographie», herausgegeben von E. STAHL, Springer-Verlag, Berlin 1962; K. RANDEATH, «Dünnschicht-Chromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.
 [37] J. A. CIFONELLI & F. SMITH, Analyt. Chemistry *26*, 1132 (1954); H. T. GORDON, W. THORNBURG & L. N. WERUM, *ibid.* *28*, 849 (1956); D. F. MOWERY, *ibid.* *29*, 1560 (1957).
 [38] J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. *31*, 883 (1948).
 [39] H. KILIANI, Ber. deutsch. chem. Ges. *46*, 667 (1913).
 [40] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Discuss. Farad. Soc. *7*, 305 (1949).
 [41] A. BUTENANDT & L. MAMOLI, Ber. deutsch. chem. Ges. *68*, 1847 (1935); A. BUTENANDT, J. SCHMIDT-THOMÉ & H. PAUL, *ibid.* *72*, 1112 (1939).

188. Die Struktur der Drevogenine. 3. Mitteilung¹⁾³⁾

Struktur von Drevogenin A, B und D

Glykoside und Aglykone, 279. Mitteilung³⁾

von H. H. Sauer, Ek. Weiss und T. Reichstein

(16. V. 66)

In vorstehender Mitteilung [2] wurde gezeigt, dass Drevogenin P die Struktur (7) eines $3\beta, 11\alpha, 12\beta, 14\beta$ -Tetrahydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnens besitzt. Da die Drevogenine A, B und D in eindeutiger Weise mit Drevogenin P verknüpft sind [1], besitzen sie dieselbe Grundstruktur. Drevogenin B ist ein Mono-O-acetyl-drevogenin-P [1] und Drevogenin A ein Mono-O-acetyl-mono-O-isovaleryl-drevogenin-P [1]. Die Estergruppen befinden sich an C-11 und C-12 [1]. Für die genaue Strukturabklärung verblieb noch ihre Stellung zu beweisen.

• Drevogenin B (2). Milde Acetylierung mit Ac_2O in Pyridin bei 20° lieferte das Mono-O-acetyl-drevogenin-B (3). Die Struktur ergibt sich aus der Tatsache, dass dieser

¹⁾ Auszug aus Diss. H. H. SAUER, Basel 1966.

²⁾ 1. Mitteilung vgl. SAUER *et al.* [1]; 2. Mitt.: dieselben [2].

³⁾ 278. Mitteilung vorstehend [2].