

Der Stoff war leicht löslich in Aceton, schwerer in Methanol, fast unlöslich in Äther.

Raymond-Reaktion: positiv (blau), *Keller-Kiliani*-Reaktion: negativ (farblos), Zuckerprüfung: positiv, Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 : farblos (0'), hellgrauviolett (5'), grau (60'). UV.-Absorptionsspektrum vgl. Kurve 2 in Fig. 10.

Die Mikroanalysen wurden teils im Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), teils bei Herrn *A. Peisker*, Brugg, (*A. P.*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Aus den Samen von *Strophanthus wightianus* *Wall.* aus Travancore (Südindien) wurden nach Einwirkung des wasserlöslichen Teils der in denselben enthaltenen Fermente 2 krist. Glykoside isoliert und als Divaricosid und Caudosid identifiziert. Daneben wurde eine merkliche Menge eines amorphen Konzentrats erhalten, das ähnliche Eigenschaften zeigte wie das amorphe Konzentrat von „Substanz D“ aus *S. divaricatus*. Ferner wurde in kleiner Menge ein Kristallinat erhalten, das als „Kristallinat E“ bezeichnet wird, sowie in Spuren ein „Kristallinat F“ vom Smp. ca. 300°, das möglicherweise mit „Nebenprodukt A“ aus *S. courmontii* identisch ist.

S. wightianus *Wall.* enthält als Hauptglykoside somit dieselben Stoffe wie *S. divaricatus*.

Department of Pharmaceutical Chemistry,
Andhra University, Waltair, South-India.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.
Department of Chemistry, Delhi University, Delhi, India.

161. Die Konfiguration des Digoxigenins. (Teilsynthese des 3 β ,12 α - und des 3 β ,12 β -Dioxy-ätiansäure-methylesters.)

Glykoside und Aglykone, 116. Mitteilung¹⁾²⁾³⁾

von **S. Pataki**, **Kuno Meyer** und **T. Reichstein**.

(10. VII. 53.)

Die Blätter von *Digitalis lanata* *Ehrh.* enthalten herzaktive Glykoside, denen u. a. das Aglykon Digoxigenin⁴⁻⁶⁾ zugrunde liegt. Digoxigenin besitzt wie Gitoxigenin die Bruttoformel $C_{23}H_{34}O_5$ ⁴⁾.

¹⁾ 115. Mitteilung, *S. Rangaswami*, *T. Reichstein*, *O. Schindler* & *T. R. Seshadri*, *Helv.* **36**, 1282 (1953).

²⁾ Auszug aus der Diss. *S. Pataki*, Basel, die demnächst erscheint.

³⁾ Über die Ergebnisse dieser Arbeit wurde kurz berichtet: *S. Pataki*, *K. Meyer* & *T. Reichstein*, *Exper.* **9**, 253 (1953). ⁴⁾ *S. Smith*, *Soc.* **1930**, 2478.

⁵⁾ *C. Mannich*, *P. Mohs* & *W. Mauß*, *Arch. Pharm.* **268**, 453 (1930); **272**, 6 (1934).

⁶⁾ *A. Stoll* & *W. Kreis*, *Helv.* **16**, 1049 (1933).

*Tschesche & Bohle*¹⁾ haben Digoxigenin durch Eliminierung der Hydroxylgruppen und Absättigung der Doppelbindung in Cardanolid übergeführt, das von *Windaus & Stein*²⁾ früher in analoger Weise aus Digitoxigenin erhalten worden war. Damit ist bewiesen, dass beide Aglykone dasselbe Kohlenstoffgerüst enthalten. Als Haftstellen der drei HO-Gruppen des Digoxigenins nahmen *Tschesche & Bohle* die C-Atome 3, 11 und 14 des Steringerüsts an. Kurze Zeit später erhielten *Steiger & Reichstein*³⁾ beim oxydativen Abbau des Digoxigenins und Eliminierung der tertiären HO-Gruppe einen Dioxy-ätiansäure-methylester, der bei der Dehydrierung mit CrO₃ einen Diketo-ester lieferte. Nach *Mason & Hoehn*⁴⁾ war dieser identisch mit dem von ihnen aus Desoxycholsäure bereiteten 3,12-Diketo-ätiansäure-methylester⁵⁾, womit die Haftstellen der beiden sekundären HO-Gruppen des Digoxigenins an C-3 und C-12 eindeutig bewiesen waren. Dagegen war der aus Digoxigenin erhaltene 3,12-Dioxy-ätiansäure-methylester nicht identisch mit dem 3 α , 12 α -Dioxy-ätiansäure-methylester aus Desoxycholsäure. Es musste demnach Raumisomerie an C-3 oder C-12 oder an beiden Zentren vorliegen. Diese Frage der Konfiguration des Digoxigenins schien durch eine kurze Zeit später erschienene Mitteilung von *Mason & Hoehn*⁶⁾ ebenfalls eine Klärung erfahren zu haben. Bei der katalytischen Reduktion von 3,12-Diketo-ätiansäure-methylester hatten sie in geringer Menge einen Dioxy-ätiansäure-methylester erhalten, der sich eindeutig vom 3 α , 12 α -Dioxyester unterschied. Sie nahmen an, dass es sich um den 3 α , 12 β -Dioxy-ätiansäure-methylester (IV) handelte, was möglich, aber nicht sicher ist. Der Ester zeigte sehr ähnliche Eigenschaften wie der Ester aus Digoxigenin und gab damit bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung⁶⁾. Auf Grund dieses Befundes wurde dem Digoxigenin vorläufig die 3 α , 12 β -Konfiguration zugeschrieben. Diese Schlussfolgerung erfuhr eine gewisse Bestätigung durch die Arbeiten von *Wenner & Reichstein*⁷⁾. Diese Autoren haben den 3 α , 12 β -Dioxy-ätiansäure-methylester (IV)⁸⁾ auf konfigurativ eindeutigem Wege bereitet. Er zeigte denselben Smp. wie der Dioxyester aus Digoxigenin, und die Mischprobe gab nach damaligen Beobachtungen keine Schmelzpunktserniedrigung⁹⁾.

1) *R. Tschesche & K. Bohle*, B. **69**, 793 (1936).

2) *A. Windaus & G. Stein*, B. **61**, 2436 (1928).

3) *M. Steiger & T. Reichstein*, Helv. **21**, 828 (1938).

4) *H. L. Mason & W. M. Hoehn*, Am. Soc. **60**, 2824 (1938).

5) *W. M. Hoehn & H. L. Mason*, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

6) *H. L. Mason & W. M. Hoehn*, Am. Soc. **61**, 1614 (1939).

7) *V. Wenner & T. Reichstein*, Helv. **27**, 965 (1944).

8) Dort auf Grund der alten Nomenklatur noch als 3 α , 12 α -Ester formuliert.

9) Diese Beobachtung erwies sich jetzt bei der Kontrolle als unrichtig. Beim Verreiben möglichst gleicher Mengen der beiden Ester wird eine geringe, aber eindeutige Depression erhalten^{b)}.

Trotz etwas abweichender Drehungen wurde auf Identität geschlossen. Zur damaligen Zeit wurde auch dem Digitoxigenin noch die 3α -Konfiguration zugeschrieben, weil es mit Digitonin keine Fällung gibt¹⁾. Inzwischen ist aber gezeigt worden, dass Digitoxigenin²⁾ sowie fast alle anderen bekannten digitaloiden Aglykone, soweit ihre Konfiguration aufgeklärt werden konnte, eine β -ständige HO-Gruppe an C-3 tragen³⁾. Dieser Umstand und die obenerwähnte Verschiedenheit der spez. Drehungen liessen es wünschenswert erscheinen, die Konfiguration des Digoxigenins einer genauen Nachprüfung zu unterziehen. Zu diesem Zweck haben wir, um völlig sicher zu gehen, zunächst die zwei noch unbekannteren isomeren 3,12-Dioxy-ätiansäure-methylester, nämlich den $3\beta,12\alpha$ - und den $3\beta,12\beta$ -Dioxy-ätiansäure-methylester (II und IX) in folgender, konfigurativ eindeutiger Weise bereitet.

$3\beta,12\alpha$ -Dioxy-ätiansäure-methylester (II). Als Ausgangsmaterial diente der bekannte 3-Keto-12 α -acetoxy-ätiansäure-methylester (I^a)⁴⁾. Hydrierung mit PtO₂, H₂O in Eisessig gab hauptsächlich 3α - und nur sehr wenig 3β -Derivat. Bessere Ausbeuten gab die Hydrierung mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung. Ein Versuch zur Trennung der Isomeren mit Digitonin verlief unbefriedigend^{b)}. Dagegen gelang es, das Gemisch der Diacetate durch fraktionierte Kristallisation aufzuteilen⁵⁾. Das so erhaltene reine, krist. $3\beta,12\alpha$ -Diacetat III gab nach alkalischer Verseifung und Remethylierung den freien krist. $3\beta,12\alpha$ -Dioxyester II, der mit 2-proz. Digitonin in 80-proz. Methanol keine Fällung gab. Eine schwache Opaleszenz trat nach Verdünnen mit Wasser bei einer Methanolkonzentration von etwa 50% auf.

$3\beta,12\beta$ -Dioxy-ätiansäure-methylester (IX). Als Ausgangsmaterial diente der $3\alpha,12\beta$ -Dioxy-ätiansäure-methylester (IV), der nach den Angaben von *Wenner & Reichstein*^{c)} in 64–73% Ausbeute erhalten wurde. Bei der Reduktion des 3α -Oxy-12-ketoesters mit NaBH₄ wurden nur 31% $3\alpha,12\beta$ -Dioxyester erhalten, der Rest war $3\alpha,12\alpha$ -Ester. Die Acetylierung des $3\alpha,12\beta$ -Dioxyesters mit Pyridin-Acetanhydrid bei 20° gab vorwiegend das Monoacetat VII. Auch bei 100° wurde keine quantitative Acetylierung erreicht. Dies gelang aber recht glatt nach der Methode von *Schwenk*⁶⁾ mit Acetanhydrid und einer Spur HClO₄ oder p-Toluol-sulfosäure⁷⁾, worauf sich

¹⁾ *R. Tschesche & K. Bohle*, B. **68**, 2252 (1935).

²⁾ *W. Hunziker & T. Reichstein*, Exper. **1**, 90 (1935); Helv. **28**, 1475 (1945).

³⁾ Eine Ausnahme macht anscheinend das Urezigenin. Nach *R. Tschesche & K. H. Bralhe*, B. **85**, 1042 (1952), besitzt es 3α -Konfiguration.

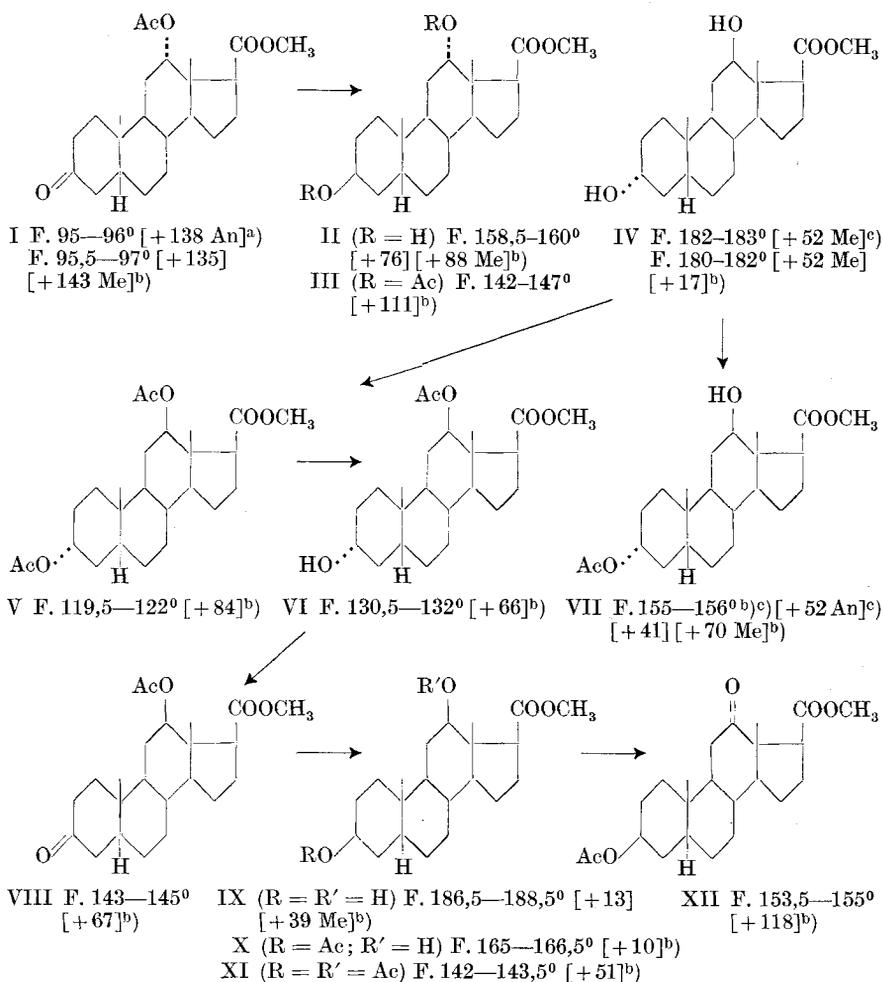
⁴⁾ *J. v. Euw & T. Reichstein*, Helv. **29**, 654 (1946).

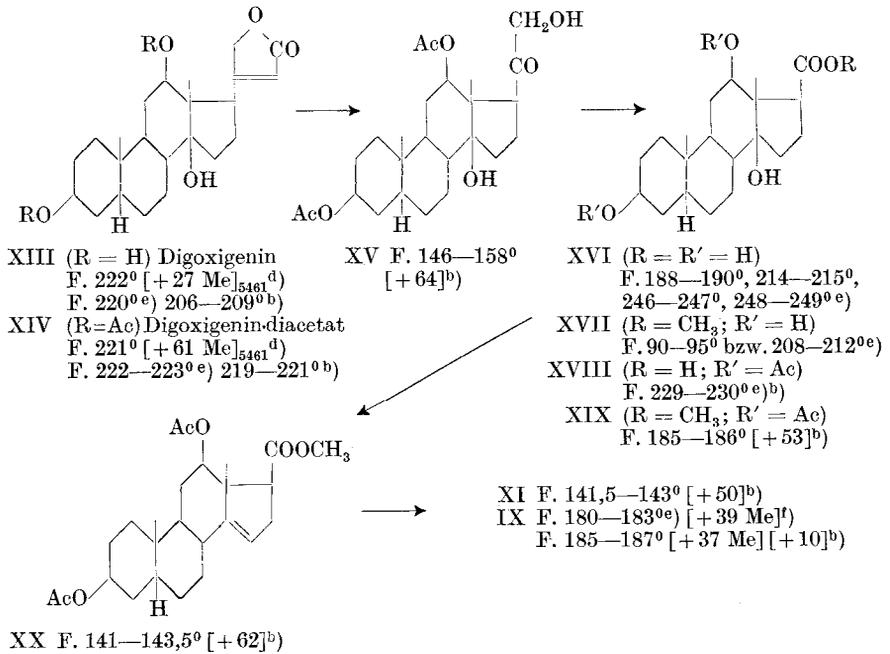
⁵⁾ Ein Versuch zur Trennung durch Chromatographie an Al₂O₃ gab ein schlechtes Resultat.

⁶⁾ *B. Whitman & E. Schwenk*, Am. Soc. **68**, 1865 (1946).

⁷⁾ Vgl. auch *Huang-Milon, E. Wilson, N. L. Wendler & M. Tishler*, Am. Soc. **74**, 5394 (1952).

das Diacetat V in Kristallen erhalten liess. Partielle Verseifung des Diacetats V mit ca. 0,1-proz. HCl in Methanol bei 20° gab in 54% Ausbeute den 3 α -Oxy-12 β -acetoxy-ätiansäure-methylester (VI) in Kristallen, der sich durch Dehydrierung mit CrO₃ in Eisessig in den ebenfalls kristallisierten 3-Keto-12 β -acetoxy-ätiansäure-methylester (VIII) überführen liess. Letzterer wurde wieder mit Raney-Nickel in alkalischer Lösung hydriert, das entstandene Gemisch wurde remethyliert, acetyliert und chromatographisch getrennt. Erhalten wurden 47% krist. 3 α , 12 β -Diacetoxyester V und 43% krist. 3 β , 12 β -Diacetoxyester XI. Vollständige Verseifung des reinen Diacetats XI und Remethylierung gab den krist. 3 β , 12 β -Dioxy-ätiansäure-methylesters (IX). Dieser Ester gab mit Digitonin in 80-proz. Methanol keine Fällung^{b)}. Durch partielle Acetylierung des 3 β , 12 β -Dioxy-





Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: ohne Bezeichnung = Chloroform, An = Aceton, Me = Methanol.

esters IX liess sich der 3β-Acetoxy-12β-oxy-ätiansäure-methylester gewinnen, der bei der Dehydrierung mit CrO₃ den 3β-Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (XII) lieferte.

Durch diese Teilsynthesen sind jetzt alle vier theoretisch möglichen 3,12-Dioxy-ätiansäure-methylester und ihre Diacetate in krist. Form bekannt. Ihre Smp. und Drehungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt¹⁾; als Vergleich sind die entsprechenden Daten des Esters aus Digoxigenin angegeben.

Wie sich daraus ergibt, ist der Ester aus Digoxigenin dem 3α,12β-Dioxy-ätiansäure-methylester zwar ähnlich, aber, wie sich besonders aus dem Vergleich der zwei Diacetate zeigt, eindeutig von ihm verschieden. Er ist jedoch mit dem 3β,12β-Dioxyester IX iden-

a) A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **26**, 607 (1943).

b) Vgl. Exp. Teil dieser Arbeit.

c) V. Wenner & T. Reichstein, Helv. **27**, 965 (1944).

d) S. Smith, Soc. **1930**, 508.

e) M. Steiger & T. Reichstein, Helv. **21**, 828 (1938).

f) H. L. Mason & W. M. Hoehn, Am. Soc. **61**, 1614 (1939).

1) Bei den Oxyestern ist der grosse Einfluss des Lösungsmittels auf die spez. Drehung auffallend, daher wurden von allen Stoffen die Drehungen sowohl in Methanol wie in Chloroform bestimmt.

Tabelle 1.

Teilsynthetischer Ätiansäure-methylester	Smp. (K.-B., korr.)	$[\alpha]_D$ Methanol	M _D Methanol	$[\alpha]_D$ Chloroform	M _D Chloroform
3 α , 12 α -Dioxy- ^{2c)}	144—145 ^o	+ 106,5 ^o \pm 3 ^{o1)}	+ 374 \pm 10	+ 80,6 ^o \pm 2 ^o	+ 283 \pm 7
3 α , 12 α -Diacetoxy- ^{2a)}	152—153 ^o	+ 152,5 ^o \pm 2 ^o	+ 663 \pm 9	+ 148,3 ^o \pm 2 ^o	+ 644 \pm 9
3 β , 12 α -Dioxy-	158,5—160 ^o	+ 87,6 ^o \pm 2 ^o	+ 307 \pm 7	+ 76,4 ^o \pm 2 ^o	+ 268 \pm 7
3 β , 12 α -Diacetoxy-	142—147 ^o			+ 110,9 ^o \pm 2 ^o	+ 482 \pm 9
3 α , 12 β -Dioxy- ^{c)}	180—182 ^o	+ 51,7 ^o \pm 2 ^o	+ 181 \pm 7	+ 17,1 ^o \pm 2 ^o	+ 60 \pm 7
3 α , 12 β -Diacetoxy-	119,5—122 ^o			+ 84,3 ^o \pm 2 ^o	+ 366 \pm 9
3 β , 12 β -Dioxy-	186,5—188,5 ^o	+ 38,6 ^o \pm 2 ^o	+ 135 \pm 7	+ 12,7 ^o \pm 2 ^o	+ 45 \pm 7
3 β , 12 β -Dioxy- ³⁾	185—187 ^o	+ 36,6 ^o \pm 2 ^o	+ 127 \pm 7	+ 10,2 ^o \pm 3 ^o	+ 36 \pm 11
3 β , 12 β -Diacetoxy-	142—143,5 ^o			+ 50,7 ^o \pm 1,5 ^o	+ 220 \pm 7
3 β , 12 β -Diacetoxy- ³⁾	141,5—143 ^o			+ 49,5 ^o \pm 2 ^o	+ 215 \pm 9
3 α -Acetoxy-12-keto- ^{c)}	155—156 ^o	+ 152,9 ^o \pm 2 ^o	+ 597 \pm 8	+ 153,4 ^o \pm 3 ^o	+ 599 \pm 12
3 β -Acetoxy-12-keto-	153,5—155 ^o			+ 117,7 ^o \pm 2 ^o	+ 460 \pm 8
3-Keto-12 α -acetoxy- ^{a)}	95,5—97 ^o	+ 142,8 ^o \pm 2 ^o	+ 552 \pm 8	+ 134,9 ^o \pm 2 ^o	+ 527 \pm 8
3-Keto-12 β -acetoxy-	143—145 ^o			+ 67,1 ^o \pm 3 ^o	+ 262 \pm 12

1) B. Kocchlin & T. Reichstein, Helv. 25, 918 (1942).

2) H. L. Mason & W. M. Hochm, Am. Soc. 60, 2824 (1938).

3) Aus Digoxigenin^{b)}.

tisch, was auch durch Mischprobe des Diacetats mit dem $3\beta,12\beta$ -Diacetoxyester XI erhärtet wurde, die keine Schmelzpunktsdepression gab. Daraus ergibt sich, dass Digoxigenin die Formel XIII eines $3\beta,12\beta,14$ -Carden-(20:22)-olids besitzt. Zum selben Ergebnis kamen nach Privatmitteilung auf Grund des Vergleichs der spez. Drehungen die Herren Dr. *H. M. E. Cardwell* (Oxford) und *S. Smith* (Dartford) sowie Herr Dr. *D. A. H. Taylor* (National Institute for Medical Research London)¹).

Abbau des Digoxigenins. Die für Vergleichszwecke vorhandene Menge $3,12$ -Dioxyester aus Digoxigenin war ungenügend. Zur Gewinnung von mehr Material wurde der Abbau des Digoxigenins²) wiederholt, diesmal aber nach der Ozonmethode³)⁴). Digoxigenin-diacetat (XIV)^d) wurde in Äthylacetat bei -80° ozonisiert. Das Ozonid wurde reduktiv gespalten und der rohe Glyoxylsäureester mit KHCO_3 in wässrigem Methanol verseift. Das freie Ketol XV konnte in Kristallen gewonnen werden und gab nach Oxydation mit HJO_4 die $3\beta,12\beta$ -Diacetoxy-14-oxy-14 β -ätiansäure (XVIII)^e). Ihr Methylester XIX kristallisierte und liess sich durch POCl_3 in Pyridin mit einer Spur Wasser bei 60° in den krist. $3\beta,12\beta$ -Diacetoxy-ätien-(14)-säure-methylester (XX) überführen⁵). Dieser lieferte bei der Hydrierung mit $\text{PtO}_2, \text{H}_2\text{O}$ in Eisessig in guter Ausbeute⁶) den krist. $3\beta,12\beta$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (XI), der sich nach Smp., Mischprobe und spez. Drehung als identisch mit dem synthetischen Material erwies. Der daraus durch Verseifung erhaltene Dioxyester IX war ebenfalls mit dem synthetischen Material identisch.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze in hier benützter Ausführungsform bis 200° ca. $\pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther oder Äther-Chloroform (4:1), Waschen mit 2-n. HCl (bei CrO_3 -Oxydationen mit 2-n. H_2SO_4), Wasser, 2-n. Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 , Filtrieren und Eindampfen. Substanzproben zur Bestimmung der spez. Drehung wurden 30 Min. bei 80° und 0,02 Torr, zur Analyse, wo nichts anderes vermerkt, 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr. über P_2O_5 getrocknet.

¹) Wir danken den Genannten für die Übersendung ihrer zur Publikation bestimmten Manuskripte noch vor der Drucklegung.

²) Wir danken Herrn Prof. *A. Stoll*, Basel, auch hier bestens für die Überlassung einer grösseren Menge Cedilanid, das für die Isolierung des Digoxigenins (XIII)^d) diente.

³) *K. Meyer & T. Reichstein*, Helv. **30**, 1508 (1947).

⁴) Herr Dr. *D. A. H. Taylor* hat diesen Abbau ebenfalls durchgeführt und kam zu ganz ähnlichen Ergebnissen, so dass wir unsere Beschreibung sehr kurz fassen können.

⁵) Nach *Taylor* gelingt diese Wasserabspaltung bereits bei 20° . Die Reaktion wird also durch die 12β -Acetoxygruppe nicht gehindert. Vgl. auch *Pl. A. Plattner & H. Heusser*, Helv. **29**, 727 (1946).

⁶) Herr Dr. *Taylor* erhielt bei der Hydrierung daneben eine kleine Menge eines isomeren Esters (möglicherweise das 14β -Derivat), den wir nicht isoliert haben.

3 α , 12 α -Dioxy-ätiansäure-methylester¹)^f). Zur Bestimmung der spez. Drehung wurde der Ester zweimal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, Smp. 144—145°; $[\alpha]_D^{18} = +80,6^0 \pm 2^0$ ($c = 1,4018$ in Chloroform)²).

14,040 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,13^0 \pm 0,02^0$

3 α , 12 α -Diacetoxy-ätiansäure-methylester³). Das Diacetat wurde mehrmals aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 152—153°; $[\alpha]_D^{19} = +148,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,4693$ in Chloroform); $[\alpha]_D^{19} = +152,5^0 \pm 2^0$ ($c = 1,4484$ in Methanol).

14,716; 14,506 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +2,18^0 \pm 0,02^0$; $+2,21^0 \pm 0,02^0$

3 α -Oxy-12 α -acetoxy-ätiansäure-methylester⁴)⁵). Smp. nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 141,5—142,5°; $[\alpha]_D^{19} = +130,6^0 \pm 2^0$ ($c = 1,5842$ in Chloroform); $[\alpha]_D^{20} = +154,5^0 \pm 2^0$ ($c = 1,4949$ in Methanol).

15,866; 14,972 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +2,07^0 \pm 0,02^0$;

$\alpha_D^{20} = +2,31^0 \pm 0,02^0$

3-Keto-12 α -acetoxy-ätiansäure-methylester (I)⁶)⁶). Smp. nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 95,5—97°; $[\alpha]_D^{20} = +134,9^0 \pm 2^0$ ($c = 1,4891$ in Chloroform); $[\alpha]_D^{20} = +142,8^0 \pm 2^0$ ($c = 1,5538$ in Methanol).

14,914; 15,562 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +2,01^0 \pm 0,02^0$;
 $+2,22^0 \pm 0,02^0$

3-Keto-12 α -oxy-ätiansäure-methylester⁷)⁷). Smp. nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther 146—147,5°; $[\alpha]_D^{18} = +82,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,2626$ in Chloroform); $[\alpha]_D^{18} = +99,7^0 \pm 2^0$ ($c = 1,2733$ in Methanol).

12,645; 12,753 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,04^0 \pm 0,02^0$;
 $+1,27^0 \pm 0,02^0$

3 β , 12 α -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (III). a) *Aus I durch Reduktion mit PtO₂, H₂O*. 250 mg Ketoester I vom Smp. 92—97° wurden in 3 cm³ Eisessig gelöst und mit 78 mg PtO₂, H₂O hydriert (4 Std.). Nach Abfiltrieren vom Katalysator, Nachwaschen mit Äther und üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in 0,5 cm³ Methanol gelöst und mit 9 cm³ einer wässrig-methanolischen Lösung (1:4) enthaltend 840 mg Digintonin versetzt. Da keine Fällung auftrat, wurden noch 3,3 cm³ Wasser zugefügt. Die Lösung blieb auch bei 0° völlig klar. Nach Abtrennung des Digitonins mit Pyridin-Äther nach Schönheimer⁸) wurde das Hydrierungsprodukt in Pyridin-Acetanhydrid in üblicher Weise acetyliert. Dabei konnten 250 mg rohes Diacetat erhalten werden, das an 8 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Aus den ersten Eluaten mit Petroläther-Benzol (7:3) bis (1:4) wurden 107 mg (39%) 3 α , 12 α -Diacetat erhalten. Aus den Fraktionen mit Petroläther-Benzol (1:9) und reinem Benzol liessen sich 63 mg (23%) Gemisch gewinnen, aus demjenigen mit Benzol-Chloroform (19:1) und reinem Chloroform 43 mg (15%) 3 β , 12 α -Diacetoxyester III.

¹) H. L. Mason & W. M. Hoehn, Am. Soc. **60**, 2824 (1938).

²) B. Koechlin & T. Reichstein, Helv. **25**, 918 (1942) fanden $[\alpha]_D^{18} = +106,5^0 \pm 3^0$ (in Methanol). Vgl. auch V. Wenner & T. Reichstein, Helv. **27**, 965 (1944).

³) A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **26**, 607 (1943), fanden $[\alpha]_D^{25} = +149,8^0 \pm 1,5^0$ (in Aceton).

⁴) A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **26**, 607 (1943), fanden $[\alpha]_D^{17} = +143,6^0 \pm 3^0$ (in Aceton).

⁵) J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **29**, 654 (1946).

⁶) A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **26**, 607 (1943), fanden $[\alpha]_D^{16} = +138^0 \pm 2^0$ (in Aceton).

⁷) A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **26**, 607 (1943), fanden $[\alpha]_D^{16} = +105,9^0 \pm 2^0$ (in Aceton).

⁸) R. Schönheimer & H. Dam, Z. physiol. Ch. **215**, 59 (1933).

b) *Aus I durch Reduktion mit Raney-Nickel.* 3,95 g Ketoester I vom Smp. 92–97° wurden in 50 cm³ Methanol gelöst, mit 24 cm³ 2-proz. methanolischer NaOH-Lösung und mit frisch vorbereitetem Nickelkatalysator (aus 5 g *Raney*-Legierung) versetzt und 2 Std. in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Nach Abfiltrieren vom Nickel, Nachwaschen mit Methanol, Eindampfen im Vakuum, Ansäuern mit 2-n. HCl, Extrahieren mit Chloroform-Äther, Waschen mit H₂O, Trocknen über Na₂SO₄ wurde im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Methanol mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und anschliessend in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Das rohe Acetat konnte durch fraktionierte Kristallisation aus Petroläther aufgeteilt werden in 800 mg (17%) 3β,12α-Diacetat III vom Smp. 137–144°, 970 mg Gemisch und 2,55 g 3α,12α-Diacetoxy-ätiansäure-methylester vom Smp. 146–152°. Umkristallisieren des 3β,12α-Diacetats III aus Petroläther gab flache Nadeln vom Smp. 142–147° (Tröpfchenbildung ab 138°); $[\alpha]_D^{18} = +110,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,6127$ in Chloroform).

16,152 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,79^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,049 mg Subst. gaben 10,243 mg CO₂ und 3,169 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,04 H 8,76%

3β,12α-Dioxy-ätiansäure-methylester (II). 170 mg Diacetat III vom Smp. 142–147° wurden in 7 cm³ Methanol gelöst, mit 0,7 cm³ 25-proz. KOH-Lösung versetzt und 45 Std. bei 35° stehengelassen. Nach Aufarbeitung und Methylierung konnten aus wenig Aceton auf Zusatz von Äther 104 mg Nadeln vom Smp. 153–158° gewonnen werden. Smp. nach Umkristallisieren 158,5–160°; $[\alpha]_D^{18} = +76,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,3205$ in Chloroform); $[\alpha]_D^{19} = +87,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,3001$ in Methanol).

13,225; 13,021 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1,01^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$;

$\alpha_D^{19} = +1,14^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,133 mg Subst. gaben 10,922 mg CO₂ und 3,610 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₄ (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 72,12 H 9,77%

3α-Succinyloxy-12α-oxy-ätiansäure-dimethylester. 11,3 g 3α,12α-Dioxy-ätiansäure-methylester vom Smp. 142–145° wurden in 120 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 16 g Bernsteinsäureanhydrid versetzt und 2 Std. auf 100° erhitzt. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und Methylierung der rohen Säure gab 10,53 g Dimethylester vom Smp. 75–79° und 2,91 g Mutterlaugen. Eine umkristallisierte Probe schmolz bei 78–80°¹⁾.

3α-Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester²⁾. Aus Äther-Petroläther Kristalle vom Smp. 155–156°; $[\alpha]_D^{22} = +153,4^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,6126$ in Chloroform³⁾); $[\alpha]_D^{19} = +152,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,3276$ in Methanol).

6,136; 13,296 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0,94^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$;

$\alpha_D^{19} = +2,03^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3α-Acetoxy-12α-oxy-ätiansäure-methylester²⁾ 4) und 3α-Acetoxy-12β-oxy-ätiansäure-methylester (VII) aus 3α-Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester. 140 mg 3α-Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester vom Smp. 153–155° wurden in 2 cm³ Eisessig gelöst, mit 40 mg PtO₂, H₂O versetzt und 4 Std. in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Aufarbeitung und anschliessende chromatographische Aufteilung gab 76 mg 12α-Oxyester vom Smp. 134–137° (Misch-Smp. mit authentischem Material²⁾ ebenso), 10 mg 12β-Oxyester vom Smp. 153–155° und 32 mg Gemisch und Mutterlaugen.

¹⁾ E. Schwenk u. Mitarb., Am. Soc. **65**, 549 (1943), fanden für diese Substanz den Smp. 98–100°, M. Sorokin & T. Reichstein, Helv. **29**, 1218 (1946), Smp. 96–99°. Möglicherweise handelte es sich hier um eine hochschmelzende Modifikation. Ein direkter Vergleich war nicht möglich, doch zeigte eine andere Probe von authentischem Material den Smp. 77–78°.

²⁾ J. von Euw & T. Reichstein, Helv. **29**, 654 (1946).

³⁾ V. Wenner & T. Reichstein, Helv. **27**, 965 (1944) fanden $[\alpha]_D^{14} = +151,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (in Chloroform).

⁴⁾ V. Wenner & T. Reichstein, Helv. **27**, 965 (1944).

Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther betrug der Smp. des 12 α -Oxyesters 136,5—137,5°; $[\alpha]_D^{20} = +60,4^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,8765$ in Chloroform); $[\alpha]_D^{20} = +79,3^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,7560$ in Methanol)¹).

$$8,779; 7,572 \text{ mg Subst. zu } 1,0015 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{20} = +0,53^{\circ} \pm 0,02^{\circ}; \\ +0,60^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$$

3 α , 12 β -Dioxy-ätiansäure-methylester (IV). a) *Mit Raney-Nickel*. 800 mg 3 α -Oxy-12-keto-ätiansäure-methylester vom Smp. 164—170° wurden in 16 cm³ Methanol und 5 cm³ einer 2-proz. methanolischen NaOH-Lösung mit frisch aus 1 g Raney-Legierung hergestelltem Nickelkatalysator versetzt und in H₂-Atmosphäre 1 Std. geschüttelt. Nach Abfiltrieren vom Nickel, Nachwaschen mit Methanol, Eindampfen im Vakuum, Ansäuern mit HCl, Extrahieren mit Chloroform-Äther, Waschen mit H₂O, Trocknen über Na₂SO₄ wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und gab aus Aceton-Petroläther 584 mg kurze Nadeln vom Smp. 174—182°, 35 mg Gemisch der Epimeren und 67 mg Mutterlauge. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther stieg der Smp. des 12 β -Isomeren auf 180—182°; $[\alpha]_D^{18} = +51,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,4707$ in Methanol); $[\alpha]_D^{21} = +17,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,3959$ in Chloroform)²).

$$14,730; 13,980 \text{ mg Subst. zu } 1,0015 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{18} = +0,76^{\circ} \pm 0,02^{\circ}; \\ \alpha_D^{21} = +0,24^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$$

Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial vom Smp. 170—172°; 145—156°.

In weiteren analog durchgeführten Ansätzen wurden zwischen 64—73% 12 β -Oxyester erhalten.

b) *Mit NaBH₄*. 200 mg 3 α -Oxy-12-keto-ätiansäure-methylester vom Smp. 165—170° wurden in 10 cm³ 80-proz. Dioxan gelöst, mit 44 mg NaBH₄ in 4,4 cm³ 80-proz. Dioxan versetzt und 6 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Ansäuern mit verd. H₂SO₄ und Zufügen von 20 cm³ H₂O wurde das Dioxan grösstenteils im Vakuum entfernt. Hierauf wurde in 10 cm³ Methanol gelöst, mit 650 mg D-Mannit in 10 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und anschliessender chromatographischer Reinigung wurden erhalten: 51 mg 12 β -Derivat, Smp. 170—177° (31%) und 8 mg Mutterlauge sowie 67 mg 12 α -Derivat, Smp. 111—113° (Hydrat) (41%) und 22 mg Mutterlauge.

3 α , 12 β -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (V). a) *Aus IV in Acetanhydrid/Pyridin*: 4,05 g Dioxyester IV vom Smp. 174—182° wurden in 6,5 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 4,3 cm³ Acetanhydrid versetzt und 3½ Std. auf 100° erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 5,2 g Öl, das über 125 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol (9:1) bis (2:3) eluierten Fraktionen (3,28 g) gaben aus Äther-Petroläther nach längerem Stehen 3,2 g Diacetat V in Nadeln vom Smp. 117—121°. Umkristallisieren aus Äther-Petroläther erhöhte den Smp. auf 119,5—122°; $[\alpha]_D^{18} = +84,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,8384$ in Chloroform).

$$18,412 \text{ mg Subst. zu } 1,0015 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{18} = +1,55^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$$

3,894 mg Subst. gaben 9,876 mg CO₂ und 3,039 mg H₂O

$$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_6 \text{ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81\% Gef. C 69,21 H 8,73\%}$$

Aus den Eluaten mit Petroläther-Benzol (1:4) bis Benzol-Chloroform (1:4) liessen sich 1,39 g Kristalle vom Smp. 151—155° gewinnen, die mit authentischem 3 α -Acetoxy-12 β -oxy-ätiansäure-methylester (VII) vom Smp. 149—153° keine Depression zeigten. Umkristallisieren aus Äther-Petroläther liess den Smp. auf 155—156° ansteigen; $[\alpha]_D^{22} =$

¹) *J. von Euw & T. Reichstein*, Helv. **29**, 654 (1946) fanden $[\alpha]_D^{17} = +72,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (in Aceton).

²) *V. Wenner & T. Reichstein*, Helv. **27**, 965 (1944): $[\alpha]_D^{14} = +51,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (in Methanol).

+ 54,0⁰ ± 3⁰ (c = 0,4253 in Aceton¹); $[\alpha]_D^{18} = +40,8^0 \pm 2^0$ (c = 1,7619 in Chloroform); $[\alpha]_D^{17} = +69,8^0 \pm 2^0$ (c = 1,1172 in Methanol).

4,260; 17,646; 11,189 mg Subst. zu 1,0015 cm³; *l* = 1 dm; $\alpha_D^{22} = +0,23^0 \pm 0,02^0$;
 $\alpha_D^{18} = +0,72^0 \pm 0,02^0$; $\alpha_D^{17} = +0,78^0 \pm 0,02^0$

b) *Aus IV mit Acetanhydrid und p-Toluolsulfonsäure*: 1,15 g Dioxyester IV vom Smp. 176—181⁰ wurden in 20 cm³ Acetanhydrid gelöst, mit 0,7 g krist. p-Toluolsulfonsäure (Monohydrat) versetzt und 26 Std. bei 20⁰ stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und Umlösen des Rohproduktes aus Äther-Petroläther gab 1,125 g (90%) krist. V vom Smp. 116—121⁰ und 143 mg Mutterlauge.

c) *Aus IV mit Acetanhydrid und Perchlorsäure*: 510 mg IV vom Smp. 176—181⁰ wurden in 6 cm³ Eisessig und 2 cm³ Essigsäureanhydrid gelöst, bei 20⁰ mit 0,6 cm³ 60-proz. HClO₄-Lösung versetzt und 40 Min. stehengelassen. Dann wurde mit wenig H₂O versetzt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt gab aus Äther-Petroläther 591 mg (93%) krist. V vom Smp. 114—121⁰ und 73 mg Mutterlauge.

3 α -Oxy-12 β -acetoxy-ätiansäure-methylester (VI). 2,71 g Diacetoxyester V vom Smp. 116—121⁰ wurden in 25,7 cm³ Methanol gelöst, mit 1,36 cm³ 2-proz. HCl-Methanol versetzt und 20 Std. bei 20⁰ stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 2,55 g Rohprodukt, das an 65 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Aus den mit Petroläther-Benzol (4:1) bis Benzol-Chloroform (9:1) erhaltenen Eluaten wurden 674 mg Ausgangsmaterial V isoliert, aus den mit Benzol-Chloroform (4:1) bis Chloroform-Methanol (19:1) gewonnenen Eluaten (zusammen 1,805 g) konnten 1,325 g (54%) Monoacetat VI in Kristallen vom Smp. 126—131⁰ gewonnen werden. Die Mutterlauge (480 mg) wurde wieder acetyliert und wie oben partiell verseift. Das Monoacetat VI schmolz nach 2maligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 130,5—132⁰; $[\alpha]_D^{18} = +65,6^0 \pm 2^0$ (c = 1,6305 in Chloroform).

16,330 mg Subst. zu 1,0015 cm³; *l* = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +1,07^0 \pm 0,02^0$

3,777 mg Subst. gaben 9,722 mg CO₂ und 3,140 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,24 H 9,30%

Misch-Smp. mit reinem Diacetat VI vom Smp. 119,5—121⁰: 105—120⁰.

3-Keto-12 β -acetoxy-ätiansäure-methylester (VIII). 2,38 g Monoacetat VI vom Smp. 126—131⁰ wurden in 6 cm³ Eisessig gelöst, mit 16,4 cm³ 5-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 5 Std. bei 20⁰ stehengelassen. Nach Zugabe von 2 cm³ Methanol wurde noch 15 Std. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung und Umlösen des Rohproduktes (2,193 g) aus Äther-Petroläther gab 2,0 g Ketoester VIII vom Smp. 140—144⁰ (84%). Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gab Prismen vom Smp. 143—145⁰; $[\alpha]_D^{18} = +67,1^0 \pm 3^0$ (c = 0,7739 in Chloroform).

7,751 mg Subst. zu 1,0015 cm³; *l* = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +0,52^0 \pm 0,02^0$

4,187 mg Subst. gaben 10,840 mg CO₂ und 3,295 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,73 H 8,78% Gef. C 70,65 H 8,81%

3 β , 12 β -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (XI). 2,93 g Ketoester VIII vom Smp. 140—144⁰ wurden in 16 cm³ Methanol und 18 cm³ 2-proz. methanolischer NaOH-Lösung mit dem frisch aus 3 g *Raney*-Legierung hergestellten Nickelkatalysator hydriert (3 Std.). Die Aufarbeitung geschah wie bei IIIb und lieferte 2,9 g rohen Methylester, der wie oben mit HClO₄ acetyliert wurde. Das rohe Diacetat (3,3 g) wurde über 100 g Al₂O₃ chromatographiert. Aus den mit Petroläther-Benzol (19:1) bis (1:1) erhaltenen Eluaten (1,658 g) konnten 1,59 g (47%) krist. Diacetoxyester V vom Smp. 115—121⁰ gewonnen werden. Die späteren Fraktionen und reines Chloroform eluierten 1,48 g Ma-

¹) V. Wenner & T. Reichstein, Helv. **27**, 965 (1944) fanden $[\alpha]_D^{15} = +52,3^0 \pm 2^0$ (in Aceton).

terial, das beim Umlösen aus Äther-Petroläther 1,4 g (43%) krist. β -Ester XI vom Smp. 138—142° gab. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther betrug der Smp. 142—143,5°; $[\alpha]_D^{17} = +50,7^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,8335$ in Chloroform).

18,363 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,93^\circ \pm 0,02^\circ$

4,108 mg Subst. gaben 10,401 mg CO₂ und 3,251 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,10 H 8,86%

3 β , 12 β -Dioxy-ätiansäure-methylester (IX). 1,28 g Diacetoxyester XI vom Smp. 138—142° wurden in 56 cm³ Methanol gelöst, mit 5,6 cm³ 25-proz. KOH versetzt und 45 Std. bei 35° stehengelassen. Aufarbeitung und Nachmethylierung mit ätherischer Diazomethanlösung gab 1,0 g neutrales Rohprodukt, das aus Aceton-Äther 827 mg Kristalle vom Smp. 182—186° (81%) lieferte. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther stieg der Smp. auf 186,5—188,5°; $[\alpha]_D^{18} = +12,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,4872$ in Chloroform); $[\alpha]_D^{17} = +38,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,4246$ in Methanol).

14,895; 14,268 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0,19^\circ \pm 0,02^\circ$;
 $\alpha_D^{17} = +0,55^\circ \pm 0,02^\circ$

4,152 mg Subst. gaben 10,950 mg CO₂ und 3,590 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₄ (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 71,97 H 9,68%

Misch-Smp. mit 3 α , 12 β -Dioxy-ätiansäure-methylester (IV) vom Smp. 181—182°: 167—174°. Der Ester gab, in wenig 80-proz. Methanol gelöst, mit 2-proz. Digitoninlösung in 80-proz. Methanol keine Fällung. Eine Fällung wurde erst durch Verdünnen mit Wasser bis zu einem Methanol-Gehalt von 50% beobachtet.

3 β -Acetoxy-12 β -oxy-ätiansäure-methylester (X). 780 mg Dioxyester IX vom Smp. 182—186° wurden in 1,5 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,3 cm³ Acetanhydrid versetzt und 14 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 800 mg Rohprodukt, das an 22 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol (1:4) bis Benzol-Chloroform (4:1) eluierten Fraktionen (zusammen 480 mg) gaben aus Äther-Petroläther 430 mg Kristalle vom Smp. 162—166°. Nach Umlösen aus Äther-Petroläther lag der Smp. bei 165—166,5°; $[\alpha]_D^{17} = +10,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,2995$ in Chloroform).

13,015 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,13^\circ \pm 0,02^\circ$

3,799 mg Subst. gaben 9,771 mg CO₂ und 3,125 mg H₂O

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,19 H 9,20%

Die spätern Eluate wurden, wie oben beschrieben, mit Acetanhydrid-HClO₄ vollständig acetyliert und gaben so 310 mg Diacetat XI.

3 β -Acetoxy-12-keto-ätiansäure-methylester (XII). 360 mg Monoacetat X vom Smp. 162—166° wurden in 2,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 2,5 cm³ 5-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 4 Std. bei 20° stehengelassen. Zur Zerstörung des überschüssigen CrO₃ wurden 2 cm³ Methanol zugegeben und 15 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 360 mg Rohprodukt, das aus Aceton-Äther 296 mg (83%) Kristalle vom Smp. 149—153° lieferte sowie 60 mg Mutterlauge. Aus Äther umkristallisiert, wurden Prismen vom Smp. 153,5—155° erhalten; $[\alpha]_D^{16} = +117,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,4860$ in Chloroform).

14,883 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +1,75^\circ \pm 0,02^\circ$

3,871 mg Subst. gaben 10,000 mg CO₂ und 3,015 mg H₂O

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,50 H 8,72%

Abbau des Digoxigenins (XIII).

Digoxigenin-diacetat (XIV). 3 g Codilanid wurden in 75 cm³ Methanol gelöst, mit 75 cm³ 0,1-n. H₂SO₄ versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde das Methanol unter vermindertem Druck bei 40° (Badtemperatur) abdestilliert, das dabei ausgeschiedene Genin abgenutst und mit H₂O gewaschen. Nach Trocknen im Vakuumexsikkator: 1,14 g rohes Genin (96%), Smp. 195—204°, nach Umkristallisieren aus

Aceton Körner vom Smp. 206–209¹⁾2). 1,04 g rohes Genin wurden in 3 cm³ Pyridin gelöst, mit 4 cm³ Acetanhydrid versetzt und 2 Std. auf 70° erhitzt. Übliche Aufarbeitung gab 1,2 g rohes Acetat, aus Aceton 1,08 g (85%) reines Acetat XIV vom Smp. 216–220°; Smp. nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther 219–221°.

3 β , 12 β -Diacetoxy-14, 21-dioxy-14 β -pregnanon-(20) (XV). 910 mg Diacetat XIV vom Smp. 216–220° wurden in 20 cm³ Essigester gelöst, auf –80° abgekühlt und 20 Min. ozonisiert (150 cm³ O₂/Min. enthaltend ca. 4% O₃). Die blauviolette Lösung wurde zunächst 20 Min. bei –80°, dann 10 Min. bei 20° stehengelassen und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 7 cm³ Eisessig gelöst und unter Zugabe von kleinen Portionen Zn-Staub geschüttelt, bis ein Tropfen der Lösung keine Blaufärbung auf Kaliumjodidstärke-Papier gab. Filtrieren, Nachwaschen mit Chloroform, Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform, Waschen mit H₂O, mit eisgekühlter Na₂CO₃-Lösung, Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen gab 960 mg amorphen Neutralteil (Säure 13 mg). Dieser wurde in 55 cm³ Methanol gelöst, mit der kalt bereiteten Lösung von 0,75 g KHCO₃ in 25 cm³ H₂O versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Verdampfen des Methanols im Vakuum, Ansäuern mit HCl, erschöpfendem Ausschütteln mit Chloroform-Äther (1:4), Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen wurden 880 mg Rohprodukt erhalten. Dieses gab aus Äther-Petroläther 848 mg Kristalle vom Smp. 142–154°. Smp. nach 3maligem Umkristallisieren 146–158°; $[\alpha]_D^{15} = +64,3^0 \pm 2^0$ ($c = 1,5389$ in Chloroform).

15,413 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,99^0 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde im Schweinchen 3 Std. bei 0,02 Torr. über P₂O₅ bei 80° getrocknet.

4,042 mg Subst. gaben 9,840 mg CO₂ und 3,098 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₇ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50% Gef. C 66,44 H 8,58%

3 β , 12 β -Diacetoxy-14 β -oxy-ätiansäure-methylester (XIX). 758 mg Ketol XV vom Smp. 142–154° wurden in 10 cm³ Dioxan gelöst, mit der Lösung von 1,0 g Perjodsäure in 2,8 cm³ Wasser versetzt und 15 Std. bei 20° stehengelassen. Einengen im Vakuum, Zugabe von 4 Tropfen 2-n. H₂SO₄, Ausschütteln mit Chloroform usw. gab 720 mg rohe Säure XVIII. Aus Aceton Körner vom Smp. 229–230,5°, Misch-Smp. mit dem früher^e) erhaltenen Präparat ebenso. — 677 mg rohe Säure XVIII wurden in Methanol in üblicher Weise mit Diazomethan methyliert. Der so erhaltene rohe Methyl-ester gab nach chromatographischer Reinigung an 21 g Al₂O₃ 440 mg Kristalle vom Smp. 180–185°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther wurden Plättchen vom Smp. 185–186° (Tröpfchen ab 175°) erhalten; $[\alpha]_D^{21} = +53,2^0 \pm 1,0^0$ ($c = 1,9348$ in Chloroform).

19,378 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +1,03^0 \pm 0,02^0$

3,012 mg Subst. gaben 7,409 mg CO₂ und 2,373 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₇ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50% Gef. C 67,13 H 8,82%

3 β , 12 β -Diacetoxy-ätien-(14)-säure-methylester (XX). 310 mg Diacetoxy-ester XIX vom Smp. 180–185° wurden in 5 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 1,0 cm³ frisch destilliertem POCl₃ und 0,04 cm³ H₂O versetzt und 15 Std. auf 60° erwärmt. Nach Zersetzung mit Eis wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und das Rohprodukt im Molekular-kolben bei 0,015 Torr. und 175–185° Badtemperatur destilliert. Das Destillat (307 mg) gab aus Äther-Pentan 235 mg (79%) Nadeln vom Smp. 136–142°. Smp. nach Umlösen aus Äther-Pentan 141–143,5°; $[\alpha]_D^{21} = +61,9^0 \pm 2^0$ ($c = 1,4522$ in Chloroform).

14,544 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,90^0 \pm 0,02^0$

3,762 mg Subst. gaben 9,612 mg CO₂ und 2,874 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₆ (432,55) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,73 H 8,55%

¹⁾ S. Smith, Soc. 1930, 2478, fand Smp. 221°; $[\alpha]_{5461}^{20} = +61,3^0$ (in Methanol).

²⁾ M. Steiger & T. Reichstein, Helv. 21, 828 (1938), fanden Smp. 222–223°.

3 β , 12 β -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (XI). 220 mg XX wurden 2 Std. in 5 cm³ Eisessig mit 34 mg PtO₂, H₂O hydriert. Die übliche Aufarbeitung gab 223 mg Rohprodukt, daraus 200 mg Kristalle vom Smp. 138—141°. Smp. nach Umlösen aus Äther-Petroläther (1:4) 141,5—143°; $[\alpha]_D^{16} = +49,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,5756$ in Chloroform).

15,780 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,78^\circ \pm 0,02^\circ$

3,660 mg Subst. gaben 9,270 mg CO₂ und 2,955 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,12 H 9,03%

Misch-Smp. mit XX: 110—130°. Tetranitromethan-Probe (in wenig Chloroform) negativ. Misch-Smp. mit teilsynthetisch vorbereitetem 3 β , 12 β -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (XI): 141—142°.

3 β , 12 β -Dioxy-ätiansäure-methylester (IX). 140 mg obiger Diacetoxyester vom Smp. 138—141° aus Digoxigenin wurden in 6,5 cm³ Methanol gelöst, mit 0,7 cm³ 25-proz. KOH versetzt und 40 Std. bei 35° stengelassen. Aufarbeitung und Methylierung des Rohproduktes gab 126 mg rohen Dioxyester und daraus 96 mg Kristalle vom Smp. 181—185°. Aus Aceton-Äther Prismen vom Smp. 185—187°; $[\alpha]_D^{17} = +36,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0918$ in Methanol); $[\alpha]_D^{18} = +10,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,6818$ in Chloroform).

10,935; 6,829 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,40^\circ \pm 0,02^\circ$;
 $\alpha_D^{18} = +0,07^\circ \pm 0,02^\circ$

3,739 mg Subst. gaben 9,820 mg CO₂ und 3,315 mg H₂O

C₂₁H₃₄O₄ (350,48) Ber. C 71,96 H 9,78% Gef. C 71,67 H 9,92%

Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen teilsynthetisch gewonnenen Dioxyester IX: 184—186°. Misch-Smp. mit dem 3 α , 12 β -Dioxyester IV vom Smp. 180—182°: 170—178°.

Die Analysen wurden im mikrochemischen Laboratorium der Organisch-Chemischen Anstalt (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Teilsynthese des 3 β , 12 α - und des 3 β , 12 β -Dioxy-ätiansäure-methylesters und ihrer Diacetate wird beschrieben. Der 3 α , 12 β -Diacetoxy-ätiansäure-methylester wurde kristallisiert erhalten. Damit sind nun alle theoretisch möglichen raumisomeren 3, 12-Dioxy-ätiansäure-methylester und ihre Diacetate bekannt. Der durch Abbau aus Digoxigenin gewonnene Dioxyester war mit dem 3 β , 12 β -Derivat identisch. Digoxigenin ist demnach als 3 β , 12 β , 14-Trioxycarden-(20:22)-olid zu formulieren.

Pharmazeutische Anstalt und Organisch-Chemische Anstalt
der Universität Basel.