

schwindigkeit, mit der die Autoxydation verläuft, ist von Zufällen abhängig. Es ist sehr wohl möglich, dass beim Versuch von FRÈREJACQUE⁴⁾ das Peruvosid sich im Laufe der Fermentierung vollständig zur Säure oxydiert hat, während bei RANGASWAMI und VENKATA RAO⁶⁾ ein Teil intakt geblieben ist²⁵⁾.

Wir danken Herrn Dr. Ek. WEISS für seine Hilfe bei der Korrektur des Manuskripts.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Kennzeichen der aus *Thevetia peruviana* (PERS.) K. SCHUM. erhältlichen Monoglykoside werden zusammengestellt, und die Identität von Thevererin mit Ruvidosid wird bewiesen. Untereinander ähnliche Eigenschaften zeigen auch Neriifolin und Thevefolin; diese zwei Stoffe sind aber sicher voneinander verschieden.

Department of Chemistry, Jalan Sultan, Petaling Jaya, Selangor (Malaya) (N. G. B.),

Muséum d'Histoire Naturelle, Chimie Appl. aux Corps Organisés, Paris (M. F.),
Pharmaceutical Laboratories, Andhra University, Waltair (South India) (S. R.),
Organisch-chemisches Institut der Universität Basel (J. v. E., O. S., T. R.).

²⁵⁾ Bei einer Wiederholung der Extraktion hat der eine von uns (M. F.) auch kleine Mengen von Peruvosid isoliert.

108. In 14- und 15-Stellung oxygenierte Ätiansäuren¹⁾

Gallensäuren und verwandte Stoffe, 55. Mitteilung²⁾

von A. Lardon und T. Reichstein

(24. XII. 60)

Durch Behandlung des Epoxy-esters VIII sowie des Isomeren XVI mit CrO₃ in wässriger Essigsäure entsteht in relativ guter Ausbeute ein Ketol mit tertiärer HO-Gruppe (Präp. AL 371)³⁾⁴⁾. Nach LINDE & MEYER³⁾ sollte ihm Formel XIV zukommen⁵⁾. LARDON *et al.*⁴⁾ haben die isomere Formel I bevorzugt. Ein Beweis lag nicht vor. Für I sprach das Resultat der Wasserabspaltung mit SOCl₂ und Pyridin, wobei ein α,β -ungesättigter Ester entstand, dessen UV.- und IR.-Spektren auf II (mit vierfach substit. Doppelbindung) gepasst hätten^{5a)}. Auch die Rotationsdispersion (vgl.

¹⁾ Nomenklatur nach Vorschlägen des IUPAC Bull. 11, p. 50–59 (1960).

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

³⁾ H. LINDE & K. MEYER, Helv. 42, 807 (1959).

⁴⁾ A. LARDON, H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 1457 (1959).

⁵⁾ Privatmitteilung von Herrn Prof. K. MEYER; in der genannten Abhandlung³⁾ ist für den Stoff keine Formel angegeben.

^{5a)} Eine analoge Wanderung einer α -ständigen Methylgruppe von C-13 nach C-14 findet bei der Bildung von Iso-euphol aus Euphol statt, vgl. M. VILKAS, G. DUPONT & R. DULOU, Bull. Soc. chim. France 16, 813 (1949); D. ARIGONI, R. VITERBO, M. DÜNNENBERGER, O. JEGGER & L. RUZICKA, Helv. 37, 2306 (1954); D. H. R. BARTON, J. F. MCGHIE, M. K. PRADHAN & S. A. KNIGHT, J. chem. Soc. 1955, 876; E. MÉNARD, H. WYLER, A. HIESTAND, D. ARIGONI, O. JEGGER & L. RUZICKA, Helv. 38, 1517 (1955). Gleich reagieren Tirucallo, D. ARIGONI, O. JEGGER, & L. RUZICKA, Helv. 38, 222 (1955), und 3-O-Acetyl-apo-euphol, W. LAWRIE, W. HAMILTON, F. S. SPRING & H. S. WATSON, J. chem. Soc. 1956, 3272.

Fig. 1)⁶⁾ schien für I zu sprechen. Im folgenden wird gezeigt, dass die Zuordnung XIV von LINDE & MEYER richtig ist. Der Beweis konnte auf zwei unabhängigen Wegen erbracht werden.

a) *Via Diol X*. Bei der Behandlung des Epoxids VIII mit wässriger H_2SO_4 in Dioxan entstand als Hauptprodukt ein Diol (AL 475), dem auf Grund der weiteren Umsetzungen die Formel X mit $14\beta,15\alpha$ -Dihydroxy-Gruppe zukommen muss⁷⁾. Im IR. (in CH_2Cl_2) zeigte es im HO-Gebiet zwei Banden bei 2,76 und 2,90 μ ⁸⁾. Es liess sich durch das krist. Acetylderivat XI (AL 485) charakterisieren, das gegen CrO_3 in Eisessig beständig war, und das nach dem IR.-Spektrum noch eine intramolekular assoziierte HO-Gruppe¹⁰⁾ enthält. Bei Umsetzung des Diols X mit Tosylchlorid in Pyridin und anschliessender Chromatographie des Rohproduktes an SiO_2 wurde neben Ausgangsmaterial und Spuren eines krist. Nebenproduktes (AL 533) in 48% Ausbeute¹¹⁾ das krist. β -Epoxid XVI erhalten, das MEYER¹²⁾ aus Resibufogenin gewonnen hat, und dessen Formel sicher³⁾ ist¹³⁾. Damit ist bewiesen, dass das Diol (AL 475) noch das intakte Steringerüst besitzt und die Konfiguration X haben muss. Denn wenn man nicht die sehr unwahrscheinliche Annahme machen will, dass im Diol (AL 475) die tertiäre HO-Gruppe bevorzugt mit Tosylchlorid reagiert, so ist die Bil-

⁶⁾ Wir danken Herrn Prof. C. DJERASSI, Stanford University, Calif. USA, auch hier bestens für die Ausführung der Messung (Brief 12. Aug. 1959).

⁷⁾ Beide Hydroxygruppen haben axiale Charakter. Dasselbe würde aber auch für eine $14\alpha,15\beta$ -Dihydroxy-Gruppierung zutreffen, da der Fünfring bei der *cis*-Verknüpfung eine andere Konstellation annimmt, vgl. C. W. SHOPPEE & J. C. P. SLY, J. chem. Soc. 1959, 345, und frühere Lit. daselbst.

⁸⁾ Erstere ist bei $c = 0,015$ Mol/l und $d = 1$ mm viel stärker als bei $c = 0,15$ Mol/l und $d = 0,1$ mm, dürfte somit der sekundären HO-Gruppe entsprechen, die in höherer Konzentration intermolekular assoziiert ist. Die Bande bei 2,90 μ (stärker bei hoher Konzentration) dürfte der Überlagerung des assoziierten Anteils der sekundären sowie der tertiären HO-Gruppe entsprechen. Letztere bildet mit der Carbomethoxy-Gruppe eine intramolekulare H-Brücke⁹⁾. Dementsprechend findet sich in der CO-Region eine Bande bei 5,81 μ , die der Überlagerung der Acetylgruppe mit der assoziierten Estergruppe⁹⁾ zukommt. Über IR.-Spektren von Diolen vgl. besonders A. R. H. COLE, Infrared Spectra of Natural Products, in L. ZECHMEISTER, Fortschr. d. Chemie organ. Naturstoffe 13, 1-69 (1956), und A. R. H. COLE & P. R. JEFFERIES, J. Chem. Soc. 1956, 4391, und weitere Lit. daselbst sowie bei ^{9c)}. L. P. KUHN, J. Amer. chem. Soc. 74, 2492 (1952); 76, 4324 (1954); 80, 5950 (1958); S. JULIA, P. VARECH, TH. BÜRER & Hs. H. GÜNTARD, Helv. 43, 1623 (1960).

⁹⁾ a) H. KÜNDIG-HEGEDÜS & O. SCHINDLER, Helv. 39, 904 (1956); b) W. SCHLEGEL & CH. TAMM, Helv. 40, 160 (1957); c) A. R. H. COLE & (Miss) G. T. A. MÜLLER, J. chem. Soc. 1959, 1224, und frühere Lit. daselbst.

¹⁰⁾ In CH_2Cl_2 Bande bei 2,92 μ . Intensität und Lage waren bei $c = 0,15$ und $d = 0,1$ mm praktisch gleich wie bei $c = 0,015$ und $d = 1$ mm, wie es einer intramolekularen H-Brücke zur Estergruppe entspricht.

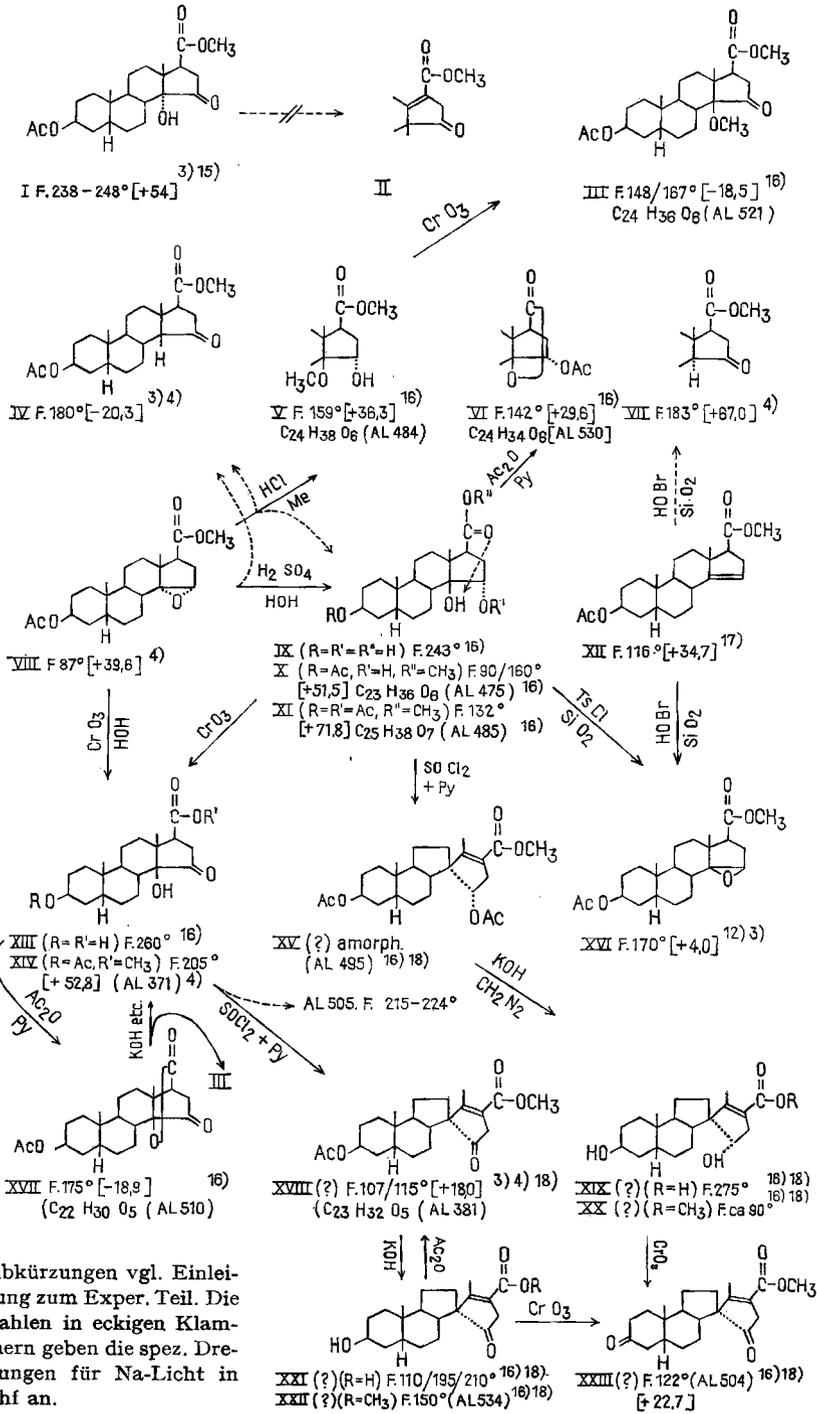
¹¹⁾ Unter Berücksichtigung des nicht umgesetzten Ausgangsmaterials.

¹²⁾ K. MEYER, Helv. 35, 2444 (1952).

¹³⁾ Dasselbe β -Epoxid XVI lässt sich präparativ besser aus dem Δ^{14} -Ester XII mit HOBr in wässrigem Aceton¹⁴⁾ gewinnen. Möglicherweise verläuft die Reaktion über das 14β -Hydroxy- 15α -brom-Derivat wie folgt:



Daneben entstand wenig Keto-ester VII.



dung von XVI nur über ein 15-Mono-O-tosylat von X ($R = \text{Ac}$, $R' = \text{Ts}$, $R'' = \text{CH}_3$) erklärbar. Die bevorzugte Bildung des Diols X steht in Übereinstimmung mit der bevorzugten Bildung des 14 β -Chlor-15 α -hydroxy-Derivats aus VIII mit HCl¹⁴). Bei der Dehydrierung des Diols X mit CrO₃ in Eisessig entstand das Ketol XIV in guter Ausbeute; es war mit dem Präp. AL 371 identisch.

Mit HCl in Methanol entstand aus VIII als Hauptprodukt ein Methoxyderivat, dem wir aus Analogiegründen Formel V zuerteilen. Es liess sich dementsprechend mit CrO₃ zu einem Keton III dehydrieren. V zeigte im IR. (in CCl₄) im HO-Gebiet eine intermolekulare H-Brücke (vgl. Fig. 2a und 2b) und eine einzige Esterbande bei 5,76 μ (Fig. 3). Das Keton III zeigte im CO-Gebiet auch nur eine Bande bei 5,76 μ (in CS₂), das HO-Gebiet war leer.

b) *Lactonbildung*. Energische alkalische Hydrolyse des Ketols XIV gab die krist. Säure XIII. Sie war ohne Umlagerung aus XIV entstanden, denn nach Methylierung und Acetylierung wurde der Ketonester XIV in guter Ausbeute zurückerhalten. Beim Erwärmen der Säure XIII mit Acetanhydrid in Pyridin auf ca. 60° entstand ein krist. Neutralstoff, der das Lacton XVII darstellt. Dies folgt aus der Analyse und dem IR.-Spektrum (Fig. 4). Letzteres zeigt keine HO-Absorption, aber eine sehr kurzwellige CO-Schwingung (5,53 μ in CCl₄ oder KBr, also noch kurzwelliger als bei normalen γ -Lactonen), die für die stark gespannten Lactone dieses Typs (20 \rightarrow 14) charakteristisch ist (siehe unten). Das Lacton XVII ist ohne Umlagerung aus XIII entstanden, denn nach alkalischer Verseifung in Dioxan-Wasser wurde in ca. 70% Ausbeute wieder die Säure XIII erhalten, die nach Behandlung mit CH₂N₂ und Acetylierung in guter Ausbeute XIV zurücklieferte. Bei der Verseifung mit KOH in wässrigem Methanol trat teilweise Methanolyse ein, denn nach Behandlung mit CH₂N₂ und anschliessender Acetylierung wurde neben XIV auch das Methoxyketon III erhalten. Das stark gespannte Lacton XVII verhält sich bei dieser Reaktion somit teilweise wie ein β -Lacton¹⁵).

Soweit wir feststellen konnten, ist bisher von diesem Typ nur das Lacton XXVI bekannt. LINDE & MEYER⁵) erhielten es bei der Dehydrierung des der Säure XXV entsprechenden 20-Carbinols mit CrO₃. Dasselbe Lacton XXVI konnten wir beim

¹⁴) Zur Methodik vgl. H. REICH & T. REICHSTEIN, Helv. 26, 562 (1943). – Im U. S. Patent 2930 791 vom 29. März 1960 beschreiben P. D. MEISTER & H. C. MURRAY (THE UPJOHN COMP., Kalamazoo, Mich.) die Bildung von 14 β ,15 β -Epoxyden bei Pregnanen und Cardenoliden nach dieser Methode. Dabei sollen 14 α -Brom-15 β -hydroxy-Derivate als Zwischenprodukte entstehen. Wir danken Herrn Dr. A. v. WARTBURG, Basel, auch hier bestens dafür, dass er uns auf dieses Patent aufmerksam machte.

¹⁵) Dieser Stoff ist von LINDE & MEYER⁵) auf einem Weg hergestellt worden, der für die Konfiguration auch nicht beweisend ist.

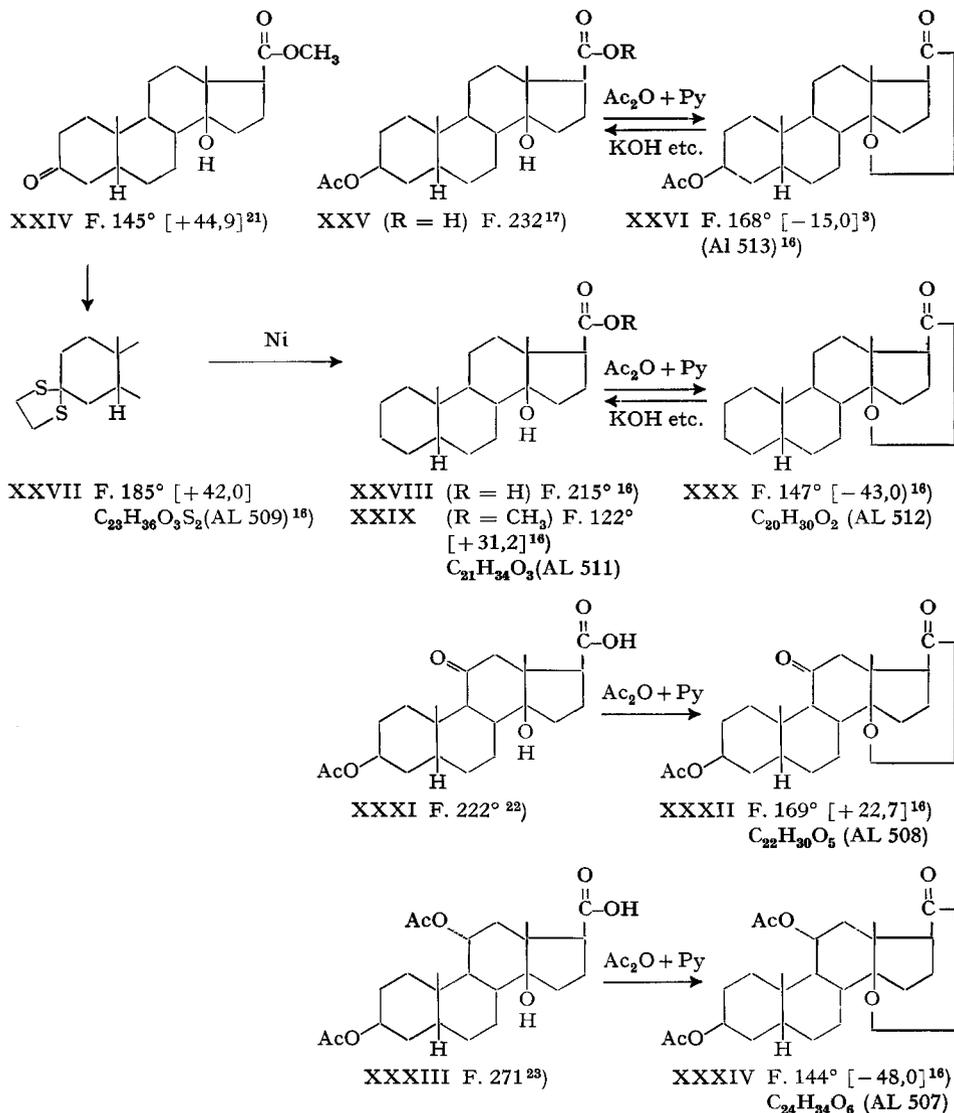
¹⁶) Experimenteller Teil dieser Arbeit.

¹⁷) F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, Helv. 28, 1472 (1945).

¹⁸) Die mit (?) versehenen Formeln haben nur hypothetischen Charakter. Bezeichnung der Spirane nach Vorschlag von D. H. R. BARTON¹), als 12(13 \rightarrow 14)*abeo*-Steroide.

¹⁹) β -Lactone geben bei der Methanolyse weitgehend Methoxy-Säuren, allerdings bevorzugt bei saurer Katalyse, vgl. L. F. FIESER & M. FIESER, Lehrbuch der Organ. Chemie, p. 362–363, 4. deutsche Auflage, Verlag Chemie (Weinheim 1960). Unser Lacton XVII war gegen kochendes Methanol (1 Std.) beständig, ebenfalls gegen 1-proz. HCl in Methanol bei 20° (16 Std.). Hydrolyse der β -Lactone mit Angriff auf das β -C-Atom vgl. A. R. OLSON & R. J. MILLER, J. Amer. chem. Soc. 60, 2688 (1938).

Erwärmen der Säure XXV (oder der entsprechenden 3-Hydroxysäure) mit Acetanhydrid und Pyridin in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten²⁰). Um auch das unsubstituierte Lacton XXX kennen zu lernen, haben wir den Ketoester XXIV mit Äthandithiol umgesetzt und das krist. Thioketal XXVII mit RANEY-Nickel entschweifelt. Der so erhaltene krist. Hydroxyester XXIX wurde zur freien Säure



²⁰) Bei diesem Stoff fanden wir die Lactonbande in CS₂ bei 5,58 und in KBr bei 5,59 μ (vgl. Fig. 6).

LINDE & MEYER fanden sie in CH₂Cl₂ bei 5,63–5,65 μ.

²¹) K. MEYER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 30, 1508 (1947).

²²) A. LARDON & J. v. EUW, *Helv.* 41, 50 (1958).

²³) A. KATZ, *Helv.* 37, 993 (1948).

XXVIII verseift und diese wieder mit Acetanhydrid in Pyridin erwärmt. Das Lacton XXX wurde auch hier in praktisch quantitativer Ausbeute und kristallisiert erhalten. Sein IR.-Spektrum ist aus Fig. 5 ersichtlich. Durch Verseifung und Methylierung lieferte es wieder den Ester XXIX. Auch aus der Säure IX konnte das krist. Lacton VI erhalten werden. Analoge Lactone mit O-Funktion an C-11 (XXXII und XXXIV) wurden auch aus den Säuren XXXI und XXXIII erhalten; bei allen war im IR.-Spektrum die kurzwellige Bande gut sichtbar.

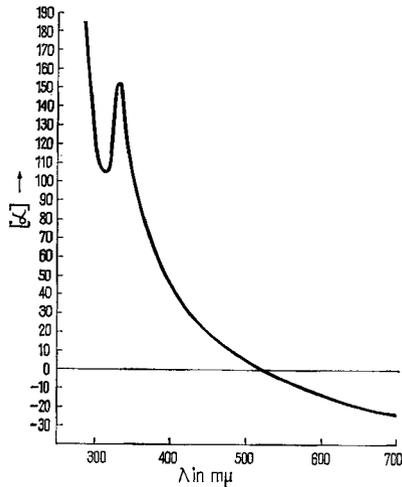
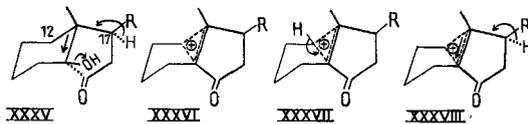


Fig. 1. Rotationsdispersion von 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-15-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XIV, Präp. AL 371), Smp. 204–208°, in Methanol, $t = 25^\circ$, $c = 0,122/100 \text{ ml}^6$)

Nachdem der Ketolester (AL 371) die Formel XIV (und nicht I) besitzt, erübrigt es sich, nach besonderen Gründen für seine Bildung aus VIII mit CrO_3 in wässriger Essigsäure zu suchen (vgl. p. 1465 der früheren Publikation⁴). Der Epoxyester VIII ist zwar gegen Essigsäure allein recht beständig, wird aber offenbar durch CrO_3 als Lewis-Säure aufgespalten, wobei X oder ein Chromsäure-ester von X entsteht. Die relativ glatte Dehydrierung von X zu XIV ohne Glykolspaltung muss durch die für eine solche Glykolspaltung räumlich ungünstige und starr fixierte Lage der zwei HO-Gruppen an C-14 und C-15 bedingt sein. Dementsprechend war X auch gegen NaJO_4 bei $\text{pH} = 3,7$ in wässrigem Methanol bei 20° völlig beständig. Auch nach 30 Std. konnte gar kein Verbrauch an Perjodat festgestellt werden²⁴).



Hingegen wird für das aus XIV mit SOCl_2 in Pyridin erhaltene Wasserabspaltungsprodukt die früher⁴) vorgesehene Formel II höchst unwahrscheinlich, weil der räumliche Bau von XIV (entspr. XXXV) für die Bildung von II sehr ungünstig ist.

²⁴) Wir danken Herrn E. FLURY für die Ausführung dieser Titration.

Recht günstig ist er aber für die Bildung eines Spiranderivats XVIII, das entweder in einem Simultanprozess (entspr. XXXV) oder über ein cyclisches Ion XXXVI entstehen kann. Letzteres könnte sich u. a. nach XXXVII oder XXXVIII stabilisieren. Wir glauben, dass XXXVIII begünstigt ist, wenn R eine Carbomethoxygruppe darstellt, weil dann ein konjugiertes System entsteht.

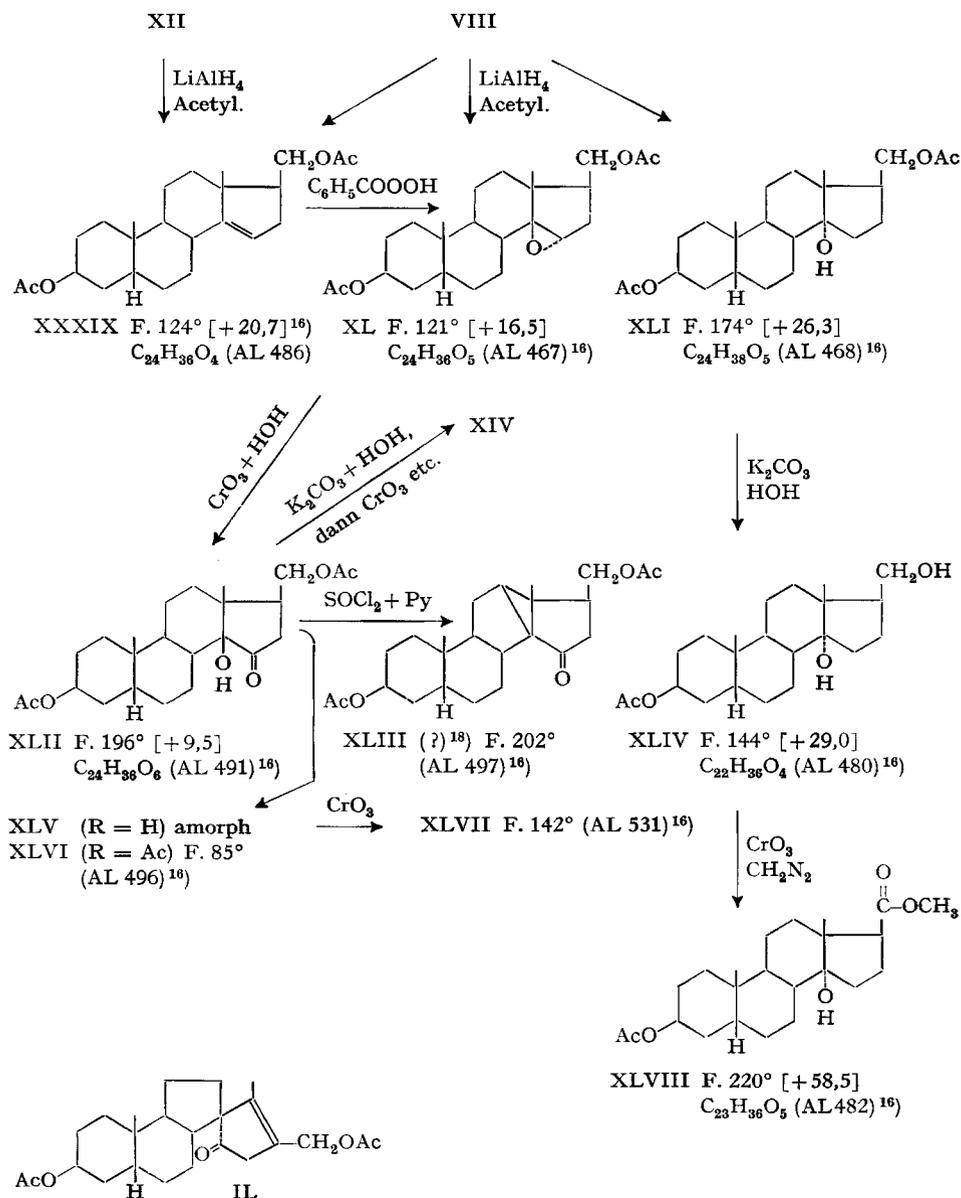
Es wurden einige Versuche unternommen, um die hypothetische Spiranformel XVIII zu prüfen. Sie konnten noch nicht abgeschlossen werden. Zur Erläuterung dieser Versuche benützten wir im folgenden diese hypothetischen Spiranformeln.

a) *Die Ketogruppe liegt in einem 5-Ring.* Verseifung des Esters XVIII gab die freie Säure XXI ohne Umlagerung, denn nach Methylierung lieferte sie einen krist. Methyl-ester XXII, der bei der Acetylierung wieder in XVIII überging. Im IR.-Spektrum dieser Säure XXI ist die Bande der Ketogruppe durch keine Estergruppen mehr gestört. Sie lag (in CH_2Cl_2) bei $5,75 \mu$, entsprechend einem Fünfring-Keton.

b) *Für die Umlagerungsreaktion (XIV \rightarrow XVIII) ist die 15-ständige Ketogruppe nicht erforderlich.* Auch der 15α -Acetoxyester XI lieferte mit $\text{SOCl}_2 + \text{Pyridin}$ ein analoges Produkt XV, das allerdings bisher nicht kristallisierte. Der Ester XV zeigte im UV. ein Maximum bei $230,5 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,80$ in Cyclohexan, verhielt sich dabei also praktisch gleich wie XVIII. Dass er dementsprechend bis auf die Oxydationsstufe des C-15 denselben Bau besitzt, konnte wie folgt bewiesen werden: Verseifung von XV gab die krist. Säure XIX, die den krist. Methyl-ester XX lieferte. Daraus liess sich mit CrO_3 ein krist. Diketoester XXIII erhalten. Derselbe Stoff wurde auch aus XXII mit CrO_3 gewonnen.

c) *Für den Verlauf der Umlagerung scheint die Estergruppe an C-17 wichtig.* Zur Synthese des Ketols XLII wurde das Epoxid XL benötigt. Bei der Reduktion des Epoxyesters VIII mit LiAlH_4 und anschliessender Acetylierung entstanden die drei Stoffe XXXIX, XL und XLI. Der letztgenannte hat präparatives Interesse, weil sich daraus über XLIV der 14α -Hydroxyester XLVIII gewinnen lässt. Zur Bereitung von XL ist es aber vorteilhafter, XII zuerst mit LiAlH_4 zu reduzieren. Das nach Acetylierung erhaltene XXXIX gab mit Benzopersäure das Epoxid XL ohne Nebenprodukte. Behandlung mit CrO_3 in wässriger Essigsäure gab ein Ketol, dem nach Analyse, UV.- und IR.-Spektrum sowie durch die direkte Überführung in XIV die Formel XLII zukommt. Die genannte Verknüpfung wurde wie folgt durchgeführt: Eine Probe von XLII wurde mit K_2CO_3 in wässrigem Methanol partiell verseift. Das Rohprodukt wurde mit CrO_3 oxydiert und die rohe Säure mit CH_2N_2 methyliert. Der so erhaltene krist. Ester war mit XIV identisch. Behandlung von XLII mit SOCl_2 in Pyridin gab ein Gemisch, aus dem sich in mässiger Ausbeute zwei krist. Stoffe (AL 496 und AL 497) isolieren liessen. Ersterer enthielt nach dem UV.-Spektrum (Maximum in Cyclohexan bei $194 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,88^{25}$) eine isolierte, höchstens dreifach substituierte Doppelbindung. IL lag auch deswegen nicht vor, weil nach Verseifung, Dehydrierung mit CrO_3 und Methylierung wenig Kristalle (XLVII = AL 531) resultierten, die von XXIII verschieden waren. Sie enthielten keine Konjugation (Maximum im UV. in Cyclohexan bei $195 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,25$) und keine HO-Gruppe mehr. Im IR. (in CS_2) war die HO-Region leer, im CO-Gebiet waren zwei scharfe Banden sichtbar bei $5,76$ (stärker, entspr. Fünfring-Keton und Ester) sowie

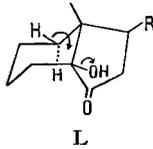
²⁵) K. STICH, G. ROTZLER & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 1480 (1959).



bei 5,82 μ (schwächer, entspr. Sechsring-Keton). Banden, die der Vinylgruppe (bei 6,08 und 11,05 μ) entsprechen, waren nicht vorhanden²⁶⁾. Der zweite Stoff (AL 497) zeigte im UV. ein Maximum bei 218 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,92$ in Äthanol, bzw. 212 $m\mu$ in Cyclohexan, sowie ein weiteres, schwaches bei 314 $m\mu$, $\log \epsilon = 1,60$ in Äthanol. Dies ist schwer anders zu erklären, als mit der Annahme eines Dreirings konjugiert zur

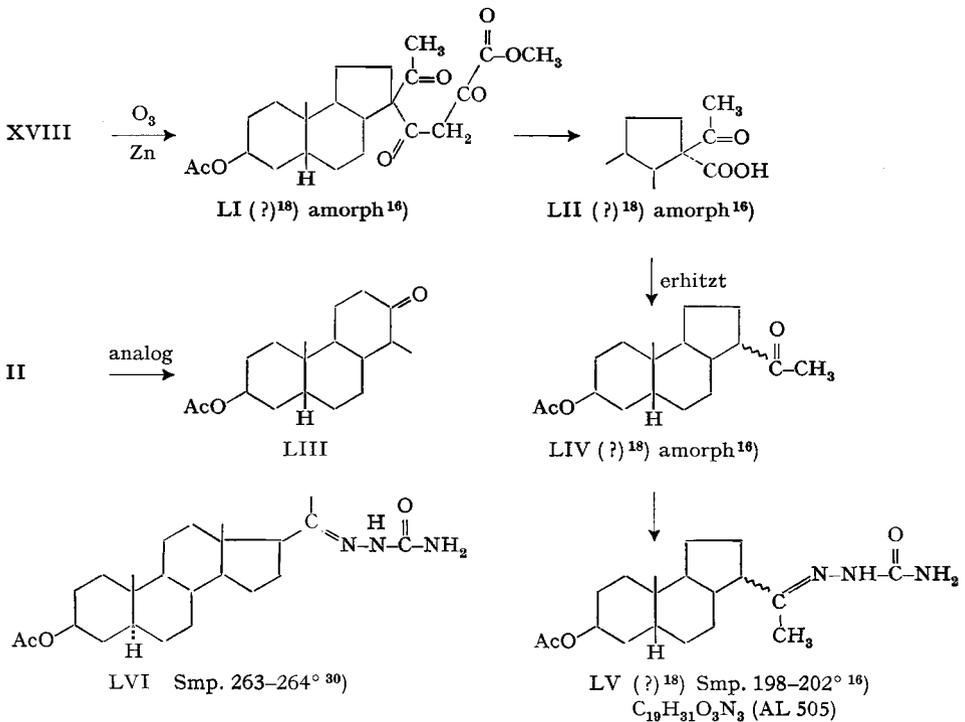
²⁶⁾ Material- und Zeitmangel erlaubte leider keine weiteren Versuche.

Ketogruppe²⁷⁾. Wir glauben daher, dass dem genannten Stoff Formel XLIII zukommt²⁶⁾, obwohl im IR. (Nr. 2895) auch mit CaF₂-Prisma (gesättigte Lösung, *d* = 1 mm in CS₂) bei ca. 3,33 μ keine Bande sichtbar war. Er kann aus XLII entweder in einer Simultanreaktion (entspr. Schema L) oder über das cyclische Ion XXXVI



nach Schema XXXVII entstehen.

d) *Abbauversuche*. Eine Probe des Umlagerungsproduktes XVIII wurde mit Ozon behandelt und das Ozonid mit Zn in Essigsäure reaktiv gespalten. Das Neutralprodukt (hypothetischer Ketoester LI) wurde mit überschüssiger CrO₃ in Essigsäure oxidiert und aus dem Reaktionsgemisch die sauren Anteile (LII?) abgetrennt. Diese lieferten beim Erhitzen in schlechter Ausbeute ein amorphes Keton (LIV?), aus dem sich ein krist. Semicarbazon (AL 505) gewinnen liess, dessen Analyse ungefähr auf die erwartete Formel LV passte. Aus II wäre auf gleichem Wege das isomere Keton LIII zu erwarten gewesen.

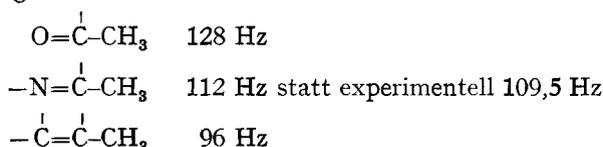


²⁷⁾ R. H. EASTMAN, J. Amer. chem. Soc. 76, 4115 (1954); D. ARIGONI, H. BOSSHARD, H. BRUDERER, G. BÜCHI, O. JEGER & L. J. KREBAUM, Helv. 40, 1732 (1957); D. H. R. BARTON, P. DE MAYO & M. SHAFIQ, Proc. chem. Soc. 1957, 205.

Die Ketone LIII und LIV sind isomer, sollten sich aber durch das Protonen-Resonanzspektrum leicht voneinander unterscheiden lassen, da die drei Protonen der Methylgruppe von Methylketonen ein Signal von typischer Lage geben²⁸⁾. Zur Vermeidung von Verlusten wollten wir für die Messung direkt das Semicarbazon LV einsetzen.

Über Protonen-Resonanzspektren von Semicarbazonen war uns nichts bekannt. Daher wurde als Modell zunächst das Semicarbazon des 3β -Acetoxy- 5α -pregnan-20-ons (LVI) gemessen²⁹⁾. Es zeigte das in Fig. 7 angegebene Spektrum. Herr Dr. R. ZÜRCHER schrieb uns dazu:

«Das besagte Methylsignal erscheint bei 109,5 Hz = 1,825 p.p.m. von Tetrasilan aus gemessen (entspr. $\tau = 8,175$ p.p.m. in den Einheiten von TIERS). Diese Lage entspricht ziemlich genau derjenigen, die man erwarten würde, wenn nur die durch Einführung von Stickstoff veränderte Elektronegativität der ehemaligen C=O-Gruppe berücksichtigt wird. Da die Elektronegativität von Stickstoff ungefähr in der Mitte zwischen derjenigen von Kohlenstoff und Sauerstoff liegt, wäre also in unserem Fall folgendes zu erwarten:



Die Übereinstimmung ist so, dass man auch in unbekanntem Fällen eine mehr oder weniger eindeutige Lage des Methylsignals in Semicarbazonen erwarten dürfte.»

Danach wurde das krist. Semicarbazon (Präp. AL 505) des durch Abbau erhaltenen Ketons eingesetzt. Es gab das in Fig. 8 wiedergegebene Spektrum. Das Signal der fraglichen Methylgruppe liegt an ähnlicher Stelle wie bei LVI und ist nicht in ein Doublett aufgespalten, wie das bei LIII sein müsste. Präparat AL 505 leitet

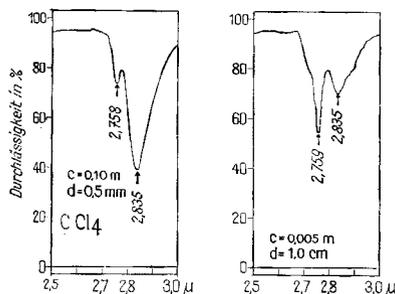


Fig. 2. IR-Absorptionsspektrum von 3β -Acetoxy- 14β -methoxy- 15α -hydroxy- 5β -ätiansäure-methylester (V, Präp. AL 484) in CCl_4

a) $c = 0,1 \text{ Mol/l}$, $d = 0,1 \text{ mm}$; b) $c = 0,005 \text{ Mol/l}$, $d = 10 \text{ mm}$, mit NaCl-Prisma³¹⁾. Hier wurde λ_{max} jeweils am Zähler abgelesen.

²⁸⁾ J. N. SHOOLERY & M. T. ROGERS, J. Amer. chem. Soc. 80, 5121 (1958).

²⁹⁾ Dieses und das folgende Spektrum wurden von Herrn Dr. R. ZÜRCHER im Physiklabor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, aufgenommen und interpretiert. Wir möchten auch hier Herrn Dr. R. ZÜRCHER unsern besten Dank für seine Hilfe aussprechen.

³⁰⁾ A. J. RYER & W. H. GEBERT, J. Amer. chem. Soc. 74, 4336 (1952).

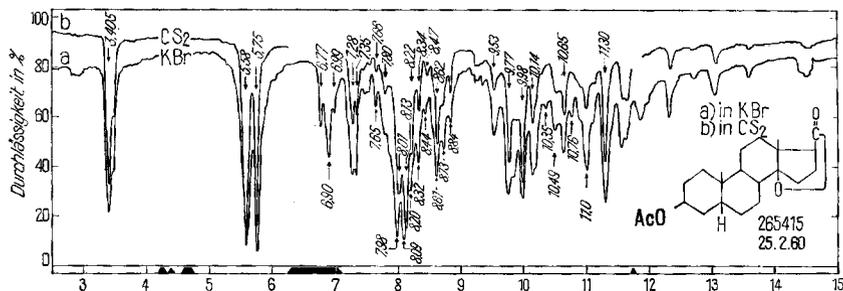


Fig. 6. IR.-Absorptionsspektrum von 3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -steroid-20-one (XXVI, Präp. AL 513) in CS₂ ($c = 0,063$ molar, $d = 0,2$ mm) und fest in KBr (1,1 mg pro Pastille) ca. 15% nach unten versetzt

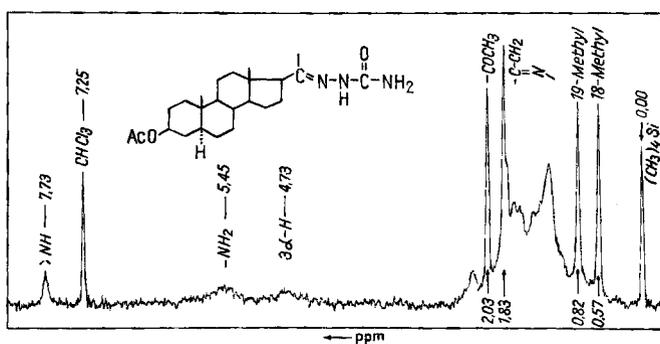


Fig. 7. Protonen-Resonanzspektrum des 3 β -Acetoxy-5 α -pregnan-20-on-semicarbazons (LVI) 10 mg in 0,5 ml CDCl₃³³⁾

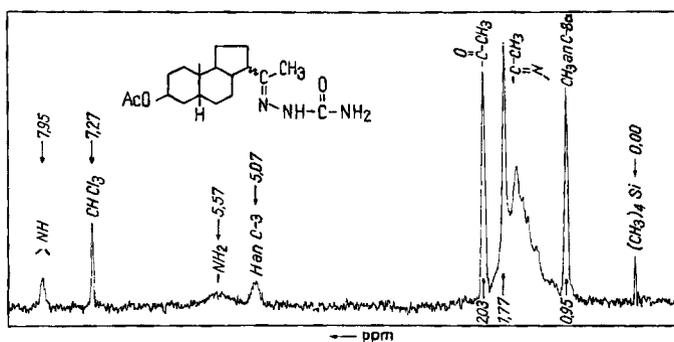


Fig. 8. Protonen-Resonanzspektrum des vermutlichen 3'-Acetyl-1 β ,2 α -cyclopentano-6 β -acetoxy-8 β -methyl-4 β -decalin-semicarbazons (LV) ca. 12 mg in 0,5 ml CDCl₃³³⁾

³³⁾ Aufgenommen mit einem modifizierten VARIAN-Spektrographen, Modell V-4302, bei 60 Megahertz (MHz) und bei 21°. Die Frequenzen wurden nach der Seitenband-Methode gemessen und durch lineare Interpolation bestimmt. Sie sind i. a. auf $\pm 0,01$ p.p.m. genau. Als interne Bezugs-substanz diente Tetramethylsilan, das zugleich Nullpunkt der p.p.m.-Skala ist. Signale bei kleinerer Feldstärke werden positiv gezählt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methodik sowie verwendete Abkürzungen wie früher bei LARDON *et al.*⁴⁾ in Einleitung zu Exp. Teil angegeben. Zur Chromatographie an Silicagel diente «Silicagel für Chromatographie», bezogen von Dr. BENDER & Dr. HOBEN, Zürich; Korngrösse 0,15–0,3 mm. Die IR.-Spektren wurden unter der Leitung von Herrn R. BÜHRER mit einem PERKIN-ELMER Double Beam Infrarot Spectrophotometer, Modell 21 aufgenommen; wenn nichts anderes bemerkt, wurde ein NaCl-Prisma verwendet.

Methanolyse und Hydrolyse des Epoxids VIII. – a) Mit HCl in wässrigem Methanol. 370 mg 3 β -Acetoxy-14 α ,15 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VIII) vom Smp. 85–88° wurden in 6 ml Me gelöst, mit 0,3 ml 2N wässriger HCl versetzt und 5 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 375 mg neutrales Rohprodukt, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-(9:1) bis -(2:1) eluierten Anteile (114 mg) gaben aus Me bei 0° 80 mg krist. Ausgangsmaterial VIII. Die mit Be-Ae-(1:1) eluierten Fraktionen (18 mg) gaben aus Ae-Pe 14 mg krist. Ketoester IV, Smp. 175–180°, nach Mischprobe identisch mit authentischem Material. Weitere Be-Ae-Gemische und reiner Ae eluierten 138 mg Material, aus Ae-Pn 115 mg Methoxy-Derivat V vom Smp. 150–160°. Die letzten, mit Ae eluierten Anteile (72 mg) gaben aus Ae-Pn 32 mg Diol X vom Smp. 90°/160–166°.

b) Mit H₂SO₄ in wässrigem Dioxan. 910 mg Epoxyester VIII vom Smp. 85–88° wurden in 10 ml Dioxan gelöst, mit 2 ml 2N H₂SO₄ versetzt und 24 Std. bei 20° geschüttelt. Nach Zusatz von W wurde mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die wie üblich gewaschenen Auszüge gaben 920 mg neutrales Rohprodukt, das an 30 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-(9:1) bis -(2:1) eluierten Anteile (250 mg) gaben aus Me bei 0° 180 mg krist. Ausgangsmaterial (VIII). Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen eluierten Fraktionen (55 mg) lieferten aus Ae-Pn 40 mg Ketoester IV. Die mit Chf-Ae eluierten Anteile (412 mg) gaben aus Ae-Pn 290 mg krist. Diol X vom Doppel-Smp. 90°/160–166°.

3 β -Acetoxy-14 β -methoxy-15 α -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (V) (AL 484). Aus Ae-Pe farblose grobe Körner, Smp. 159–162°, $[\alpha]_D^{25} = +36,3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,82$ in Chf). IR.-Spektrum vgl. Fig. 2 und 3.

C₂₄H₃₈O₆ (422,54) Ber. C 68,22 H 9,07 – OCH₃ 15,20% Gef. C 68,49 H 9,05 – OCH₃ 15,06%

3 β -Acetoxy-14 β ,15 α -dihydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (X) (AL 475). Aus Ae-Pe farblose Blättchen, werden opak und zeigen Doppel-Smp. 90°/160–166°, oder Stäbchen, Smp. 141–143°. Die Mischprobe der beiden Modifikationen schmolz bei 160–166°. Durch Impfen ineinander überführbar. $[\alpha]_D^{25} = +51,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,2$ in Chf). Im IR. (Nr. 2555 in CH₂Cl₂) Banden bei 2,76 und 2,90 sowie bei 5,81 μ .

C₂₃H₃₆O₆ (408,52) Ber. C 67,62 H 8,88% Gef. C 67,78 H 8,90%

3 β -Acetoxy-14 β -methoxy-15-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (III) (AL 521). 21 mg 3 β -Acetoxy-14 β -methoxy-15 α -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (V) vom Smp. 159–162° wurden in 0,5 ml AcOH mit 0,5 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 21 mg Neutralprodukt. Aus Ae-Pn 12 mg farblose Stäbchen, Smp. 148°/167–169°, $[\alpha]_D^{25} = -18,5 \pm 2^\circ$ ($c = 0,87$ in Chf).

C₂₄H₃₆O₆ (420,53) Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,51 H 8,48%

3 β ,15 α -Diacetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XI) (AL 485). 144 mg 3 β -Acetoxy-14 β ,15 α -dihydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (X) vom Smp. 90°/160° wurden in 1 ml abs. Py und 0,5 ml (Ac)₂O 20 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend 2 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 153 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 110 mg farblose, dicke Körner, Smp. 132–134°. Nach Chromatographie der ML an Al₂O₃ wurden noch 23 mg gleiche Kristalle erhalten, $[\alpha]_D^{25} = +71,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,67$ in Chf). Im IR. (Nr. 2556 in CH₂Cl₂) Banden bei 2,92 und 5,78 μ mit Schulter bei ca. 5,82 μ , mit $c = 0,15$ m und $d = 0,1$ mm sowie mit $c = 0,015$ m und $d = 1$ mm praktisch gleich. Fest in KBr (Nr. 2528) lagen starke Banden bei 2,94, 5,80 und 5,89 μ .

C₂₅H₃₈O₇ (450,55) Ber. C 66,64 H 8,50% Gef. C 66,39 H 8,48%

Einwirkung von CrO₃ auf XI: 14 mg krist. 3 β ,15 α -Diacetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XI) vom Smp. 131–134° in 0,2 ml AcOH wurden mit 0,5 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 0,1 ml CH₃OH versetzt und

noch 6 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 14 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pn 11 mg Kristalle, Smp. 131–134°, Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ebenso.

3 β ,14 β ,15 α -Trihydroxy-5 β -ätiansäure (IX). 98 mg *3 β ,15 α -Diacetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XI)* vom Smp. 130–134° wurden in 6 ml Me gelöst, mit der Lösung von 400 mg KOH in 1 ml W versetzt und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit W verdünnt, das Me im Vakuum abdestilliert, die alkalische Lösung mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 84 mg Rückstand. Aus An-Ae 30 mg farblose Körner, Smp. 243–245°.

3 β ,15 α -Diacetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäurelacton (VI) (AL 530). 55 mg *3 β ,14 β ,15 α -Trihydroxy-5 β -ätiansäure (IX)* vom Smp. 243–245° wurden mit 0,5 ml abs. Py und 0,4 ml (Ac)₂O 6 Std. auf 60–70° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 58 mg neutrales Rohprodukt, das nach mehreren Wochen kristallisierte. Aus Ae-Pn 38 mg farblose Plättchen, Smp. 142–145°, $[\alpha]_D^{25} = +29,6 \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in Chf). Im IR. (Nr. 2774 in CS₂) war die HO-Region leer, im CO-Gebiet lagen drei starke Banden bei 5,56; 5,71 und 5,77 μ . Fest in KBr (Nr. 2773) wurden dort nur zwei Banden gefunden, bei 5,58 und 5,77 μ .

C₂₄H₃₄O₆ (418,51) Ber. C 68,87 H 8,19% Gef. C 68,80 H 8,26%

3 β -Acetoxy-14 β ,15 β -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (XVI). – a) *Aus X über das Tosylat*. 290 mg *3 β -Acetoxy-14 β ,15 α -dihydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (X)* vom Smp. 90°/160–166° wurden mit 500 mg frisch gereinigtem *p*-Toluolsulfochlorid in einem Rundkolben 1 Std. bei 0,02 Torr und 40° getrocknet, in 2 ml abs. Py gelöst und 5 Tage bei 37° stehengelassen. Dann wurde mit 0,5 g Eis versetzt und noch 1 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 274 mg Rohprodukt, das an 12 g SiO₂ chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-(4:1) eluierten Anteile (12 mg) gaben aus Ae-Pn wenige Kristalle vom Smp. 152–155° (AL 533), die nicht weiter untersucht wurden. Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen bis zu 30% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (105 mg) gaben aus Ae-Pn 65 mg reines Epoxid XVI vom Smp. 166–169°. Nach Mischprobe identisch mit authentischem Material. Die weiteren mit Be-Ae eluierten Fraktionen (159 mg) lieferten aus Ae-Pe 125 mg krist. Ausgangsmaterial X.

b) *Aus XII*. 320 mg *3 β -Acetoxy-5 β -ätien-(14)-säure-methylester (XII)* wurden in 20 ml An gelöst, mit der Lösung von 250 mg reinstem N-Bromacetamid in 5 ml W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 20 ml W versetzt, das An im Vakuum abdestilliert und die wässrige Suspension mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge lieferten beim Eindampfen 368 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 137 mg krist. Epoxid XVI, Smp. 166–169°, $[\alpha]_D^{25} = +3,8 \pm 2^\circ$ ($c = 1,04$ in Chf). Die ML wurde an 8 g SiO₂ chromatographiert. Die mit Be und Be-Ae-(95:5) eluierten Anteile (47 mg) gaben aus Ae-Pn 23 mg krist. Ketoester IV vom Smp. 178–183°, Misch-Smp. ebenso. Die weiteren mit Be-Ae-Gemischen eluierten Fraktionen (102 mg) gaben noch 88 mg Epoxyester XVI vom Smp. 163–169°, total somit 225 mg. Die Mischprobe mit authentischem Material¹²⁾¹³⁾ gab keine Depression.

3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-15-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XIV) aus X. 120 mg *3 β -Acetoxy-14 β ,15 α -dihydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (X)* vom Smp. 90°/160–166° wurden in 1 ml AcOH gelöst, portionsweise mit insgesamt 1,4 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung versetzt und zuletzt noch 1 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 112 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Pn 97 mg Kristalle, Smp. 200–208°. Nach Umkristallisieren farblose Körner, Smp. 204–208°; Misch-Smp. mit authentischem Material ebenso.

3 β ,14 β -Dihydroxy-15-oxo-5 β -ätiansäure (XIII). 111 mg *3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-15-oxo-5 β -ätiansäure-methylester (XIV)* vom Smp. 202–208° wurden mit 400 mg KOH in 1 ml W und 6 ml Me 2½ Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung wie bei IX gab 78 mg rohe Säure und 12 mg neutrales Material (verworfen). Die Säure gab aus Me-Ae 75 mg farblose Stäbchen, Smp. 260–264°.

Rückführung von XIII in XIV. 27 mg obiger Säure wurden mit CH₂N₂ methyliert, das rohe Neutralprodukt (28 mg) mit 0,2 ml abs. Py und 0,1 ml (Ac)₂O 20 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend 1 Std. auf 65° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 34 mg Rohprodukt.

Aus Ae-Pn 28 mg Kristalle, Smp. 195–206°. Nach Umkristallisieren farblose Körner, Smp. 202–206°, Misch-Smp. mit XIV ebenso.

3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-15-oxo-5 β -ätiansäurelacton (XVII) (AL 510). 67 mg 3 β ,14 β -Dihydroxy-15-oxo-5 β -ätiansäure (XIII) vom Smp. 260–264° wurden mit 0,5 ml abs. Py und 0,3 ml (Ac)₂O 6 Std. auf 60–70° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 72 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde in Be gelöst und durch wenig SiO₂ filtriert. Aus Ae-Pn 64 mg farblose Prismen, Smp. 170–177°. Nach Umkristallisieren Smp. 175–177°, [α]_D²⁰ = –18,9° ± 2° (c = 1,11 in Chf). IR.-Spektrum vgl. Fig. 2.

C₂₂H₃₀O₅ (374,46) Ber. C 70,56 H 8,08% Gef. C 70,66 H 8,09%

Rückführung von XVII in XIV. 59 mg Lacton XVII vom Smp. 174–177° wurden mit 200 mg KOH in 3 ml W und 3 ml Dioxan 3 Std. auf 60–70° erhitzt. Die Aufarbeitung wie bei IX gab 56 mg rohe Säuren. Aus An-Ae 31 mg Kristalle vom Smp. 260–264°. Die ML wurde mit CH₂N₂ in Ae methyliert und das Rohprodukt mit Py und (Ac)₂O acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 27 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pn 6 mg Ketol XIV vom Smp. 195–205°; Misch-Smp. mit XIV ohne Depression.

Verseifung des Lactons XVII mit KOH in wässrigem Methanol. 42 mg XVII vom Smp. 172–177° wurden in 6 ml Me gelöst, mit 400 mg KOH in 0,5 ml W versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung wie bei IX gab 38 mg rohe Säure, Smp. 210–220°. Sie wurde mit CH₂N₂ in Ae methyliert und der rohe Ester mit Py und (Ac)₂O acetyliert. Das Rohprodukt (44 mg) wurde an 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Be sowie mit Be-Ae-Gemischen bis zu 10% Ae-Gehalt eluierten Fraktionen (24 mg) gaben aus Ae-Pn 11 mg Methoxyester III in farblosen Stäbchen, Smp. 144°/164–167°; Misch-Smp. mit authentischem III (siehe oben) ebenso. Die späteren mit Be-Ae sowie reinem Ae eluierten Anteile (14 mg) gaben aus Ae-Pn 9 mg reinen Hydroxyester XIV in farblosen Körnern, Smp. 202–206°. Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression.

Vermutlicher 3 β ,15 α -Diacetoxy-5 β -12(13→14)abeo- Δ ^{13:17}-ätiansäure-methylester (XV) (AL 495)¹⁸. 125 mg 3 β ,15 α -Diacetoxy-14 β -hydroxy-5 β -ätiansäure-methylester (XI) vom Smp. 130–134° wurden in 1 ml abs. Py gelöst, bei –10° unter H₂O-Ausschluss mit 0,1 ml reinstem SOCl₂ versetzt und 2 Std. bei –10° stehengelassen. Dann wurde mit Eis zerlegt und mit Ae ausgeschüttelt. Die wie üblich gewaschenen und getrockneten Auszüge lieferten 123 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde in Be gelöst und durch etwas SiO₂ filtriert. Der farblose Eindampfrückstand kristallisierte bisher nicht. UV.-Spektren vgl. Theoret. Teil. Das IR.-Spektrum (c = 0,06 m in CS₂, d = 0,2 mm) war im HO-Gebiet leer und zeigte Banden bei 5,75–5,77 (Acetyl); 5,84 und 6,11 μ (α , β -ungesättigter Ester).

Vermutliche 3 β ,15 α -Dihydroxy-5 β -12(13→14)abeo- Δ ^{13:17}-ätiansäure (XIX)¹⁸. 94 mg Ester XV wurden mit 200 mg KOH in 0,5 ml W und 5 ml Me 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung wie bei IX gab 72 mg rohe Säure XIX. Aus Me-Ae 43 mg farblose dicke Plättchen, Smp. 270–280°, nach Umkristallisieren 275–280°.

Methylester XX aus XIX. 30 mg Säure XIX vom Smp. 275–280° wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Das Rohprodukt (30 mg) gab aus feuchtem Me bei –15° farblose Nadeln, Smp. ca. 90°.

Vermutliche 3 β -Hydroxy-15-oxo-5 β -12(13→14)abeo- Δ ^{13:17}-ätiansäure (XXI)¹⁸ (AL 499). 121 mg vermutlicher Spiranester XVIII vom Smp. 100°/112–115° wurden mit 200 mg KOH in 0,5 ml W und 6 ml Me 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung wie bei IX gab 109 mg rohe Säure XXI. Aus Ae-Pn 63 mg farblose Nadeln, Smp. 110°/195°/210–213°. Die ML wurde in Ae gelöst, durch wenig SiO₂ filtriert, worauf sich noch 23 mg leichte Kristalle isolieren liessen. Eine Probe wurde bei 0,02 Torr und 160–200° sublimiert. Das Sublimat zeigte Smp. 210–215° und war nach Mischprobe unveränderte Säure. Das IR.-Spektrum (Nr. 2549, c = 0,105 m und d = 0,1 mm sowie 0,0105 m und d = 1 mm in CH₂Cl₂) zeigte u. a. Banden bei 2,78 und ca. 2,88 μ (beide schwach) sowie bei 5,76 (Fünfring-Keton); 5,97 und 6,17 μ (α , β -ungesättigte Säure).

Methylester XXII (AL 534) aus XXI. 22 mg krist. Säure XXI vom Smp. 110°/195°/215° wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Das neutrale Rohprodukt (22 mg) gab aus Ae-Pn 20 mg dicke Körner, Smp. 150–153°.

Reacetylierung von XXII. 18 mg Ester XXII vom Smp. 150–153° wurden in 0,2 ml abs. Py und 0,1 ml (Ac)₂O 16 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend noch 1 Std. auf 50–60° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 22 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde in Be gelöst durch etwas SiO₂ filtriert. Aus Ae-Pn 18 mg farblose Nadeln, Smp. 107°/112–115°. Misch-Smp. mit Ester XVIII ohne Depression.

Vermutlicher 3,15-Dioxo-5β-12(13→14)abeo-Δ^{13:17}-ätiansäure-methylester (XXIII)¹⁸ (AL 504). – a) Aus XXII. 20 mg Ester XXII vom Smp. 150–153° wurden in 0,25 ml AcOH mit 0,25 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung oxydiert. Die übliche Aufarbeitung gab 16 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 12 mg farblose Stäbchen, Smp. 120–125°, $[\alpha]_D^{25} = +22,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,61$ in Chf). Das UV.-Spektrum (Nr. 3160) in Alkohol zeigte ein Maximum bei 230 mμ, $\log \epsilon = 3,97$, sowie eine schwache Schulter bei ca. 290 mμ. Das IR.-Spektrum (Nr. 2687, fest in KBr) zeigte im CO-Gebiet Banden bei 5,76 (Fünfring-Keton); 5,85 (Sechsring-Keton und α,β-unges. Ester) und 6,13 μ (Doppelbindung).

C₂₁H₂₈O₄ (344,43) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 72,92 H 8,26%

b) 10 mg Ester XX (Rohprodukt) wurden in 0,2 ml AcOH gelöst und in kleinen Portionen mit insgesamt 2,5 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung versetzt. 4 Std. nach Zugabe der letzten Portion war noch CrO₃ nachweisbar. Aufarbeitung wie oben gab 8 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 4 mg farblose Stäbchen, Smp. 120–124°. Nach Umkristallisieren Smp. 122–124°; Misch-Smp. mit dem nach a) bereiteten Präparat ebenso.

3β-Acetoxy-14β-hydroxy-5β-ätiansäurelacton (XXVI) aus XXV. 100 mg 3β-Acetoxy-14β-hydroxy-5β-ätiansäure (XXV, R=H) vom Smp. 232–234° wurden mit 0,5 ml abs. Py und 0,3 ml (Ac)₂O 8 Std. auf 60–70° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 98 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Pn 95 mg Präp. AL 513 in farblosen Nadeln, Smp. 163–168°, nach Umkristallisieren 166–168°; Misch-Smp. mit authentischem Material⁹) ebenso. IR.-Spektrum vgl. Fig. 6.

Hydrolyse von XXVI. 39 mg Lacton XXVI wurden wie bei IX beschrieben verseift. Die rohe Säure wurde methyliert und der Methylester mit Py und (Ac)₂O acetyliert. Das Rohprodukt (43 mg) gab aus Ae-Pn 35 mg farblose Prismen, Smp. 152–155°. Misch-Smp. mit authentischem 3β-Acetoxy-14β-hydroxy-5β-ätiansäure-methylester (XXV, R = CH₃)¹⁷) ebenso.

3,3-Äthylendithio-14β-hydroxy-5β-ätiansäure-methylester (XXVII) (AL 509). 500 mg 3-Oxo-14β-hydroxy-5β-ätiansäure-methylester (XXIV)²¹) vom Smp. 140–144° wurden in 12 ml einer 0,5-proz. Lösung von HCl in Me aufgenommen, mit 2 ml reinem Äthandithiol versetzt und 50 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde in Eis mit Sodalösung eingegossen und mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit verdünnter NaOH und W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 590 mg neutrales Rohprodukt, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae eluierten Anteile (390 mg) gaben aus An-Pn 340 mg farblose kleine Nadeln, Smp. 185–188°, $[\alpha]_D^{25} = +42,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,95$ in Chf).

C₂₃H₃₆O₃S₂ (424,65) Ber. C 65,07 H 8,55 S 15,10% Gef. C 64,95 H 8,71 S 14,59%

14β-Hydroxy-5β-ätiansäure-methylester (XXIX) (AL 511). 380 mg Thioketal XXVII vom Smp. 185–188° wurden mit dem RANEY-Nickel aus 4 g NiAl-Legierung in 20 ml Me 8 Std. gekocht. Dann wurde filtriert und mit Chf nachgewaschen. Die übliche Aufarbeitung gab 305 mg neutrales Rohprodukt, das an 10 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Ae-(9:1) eluierten Anteile (195 mg) gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Me bei 0° 52 mg farblose Plättchen, Smp. 122–125°, $[\alpha]_D^{25} = +31,2^\circ$ ($c = 1,5$ in Chf). Im IR. (Nr. 2709, $c = 0,07$ M, $d = 0,2$ mm in CH₂Cl₂) zeigte es Banden bei 2,90 und 5,85 μ, entspr. einer H-Bindung⁹).

C₂₁H₃₄O₃ (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 75,90 H 10,16%

14β-Hydroxy-5β-ätiansäurelacton (XXX) (AL 512). 148 mg 14β-Hydroxy-5β-ätiansäure-methylester (XXIX) (Rohprodukt) wurden mit 600 mg KOH in 1 ml W und 8 ml Me 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung wie bei IX gab 143 mg rohe Säure XXVIII (reines Präparat siehe unten). Sie wurde mit 1 ml abs. Py und 0,8 ml (Ac)₂O 6 Std. auf 60–70° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 132 mg Neutralprodukt, das an 2 g SiO₂ chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be-(1:1) eluierten Anteile (111 mg) gaben aus Pn 97 mg Kristalle, Smp. 140–150°.

3 β ,20-Diacetoxy-5 β -21-nor-pregnen-(14) (XXXIX) ebenso. Die weiteren mit Be-Ae eluierten Fraktionen (52 mg) gaben aus Ae-Pn 36 mg farblose, dicke Nadeln, Smp. 120–122°; Misch-Smp. mit dem 3 β ,20-Diacetoxy-14 α ,15 α -epoxy-5 β -21-nor-pregnen (XI) ebenso. Die mit Chf und Chf-Me-(98:2) eluierten Anteile (405 mg) gaben aus An-Pn 355 mg farblose Plättchen vom Smp. 174–178°, $[\alpha]_D^{25} = +26,3 \pm 2^\circ$ ($c = 1,21$ in Chf). Im IR. (in CH₂Cl₂, Nr. 2179) zeigte es u. a. Banden bei 2,77 und 5,79 μ .

C₂₄H₃₈O₅ (406,54) Ber. C 70,90 H 9,42% Gef. C 70,97 H 9,43%

3 β -Acetoxy-14 α ,20-dihydroxy-5 β -21-nor-pregnan (XLIV) (AL 480). 355 mg 3 β ,20-Diacetoxy-14 α -hydroxy-5 β -21-nor-pregnan (XLI) vom Smp. 170–178° wurden in 20 ml Me gelöst, mit der Lösung von 120 mg K₂CO₃ in 5 ml W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde das Me im Vakuum abgedampft und die wässrige Suspension mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit W gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung hinterliess nach Eindampfen 329 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pe 45 mg farblose dicke Nadeln, Smp. 144–146°, $[\alpha]_D^{25} = +29,0 \pm 2^\circ$ ($c = 1,3$ in Chf).

C₂₂H₃₆O₄ (364,51) Ber. C 72,45 H 9,96% Gef. C 72,10 H 9,90%

Die ML wurde an 15 g SiO₂ chromatographiert. Die mit Be-Ae eluierten Anteile (60 mg) blieben amorph. Die ersten mit Ae erhaltenen Fraktionen (159 mg) gaben aus Ae-Pn noch 145 mg Mono-acetat XLIV vom Smp. 144–146°. Die weiteren mit Ae eluierten Fraktionen (15 mg) gaben aus Ae-Pe wenig Kristalle vom Smp. 185–200°, nicht weiter untersucht.

3 β -Acetoxy-14 α -hydroxy-5 β -äthiansäure-methylester (XLVIII) (AL 482). 202 mg 3 β -Acetoxy-14 α ,20-dihydroxy-5 β -21-nor-pregnan (XLIV) vom Smp. 144–146° wurden in 2 ml AcOH mit 5 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO₃ nachweisbar war. Dann wurde mit 0,1 ml Me versetzt und noch 4 Std. stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 61 mg neutrale und 131 mg saure Anteile. Letztere wurden mit CH₂N₂ in Ae methyliert. Aus Ae-Pn 67 mg farblose Stäbchen, nach Umkristallisieren Smp. 220–226°, $[\alpha]_D^{25} = +58,5 \pm 2^\circ$ ($c = 1,07$ in Chf). Im IR. (Nr. 3013, $c = 0,06$ M, $d = 0,2$ mm in CH₂Cl₂) zeigte es Banden bei 2,78 und 5,80 μ . In CCl₄ (Nr. 3012, gesättigte Lösung, $c \sim 0,01$ M, $d = 1,0$ mm) lag die CO-Bande bei 5,77 μ , die HO-Bande war nicht sichtbar wegen zu geringer Löslichkeit.

C₂₃H₃₆O₅ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,11 H 9,25%

3 β ,20-Diacetoxy-14 β -hydroxy-15-oxo-5 β -21-nor-pregnan (XLII) (AL 491). 358 mg 3 β ,20-Diacetoxy-14 α ,15 α -epoxy-5 β -21-nor-pregnan (XI) vom Smp. 120–122° wurden in 2 ml AcOH gelöst, mit 4 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 230 mg neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pn 114 mg Kristalle, Smp. 190–198°. Umkristallisieren gab farblose dicke Nadeln, Smp. 196–199°, $[\alpha]_D^{25} = +9,5 \pm 2^\circ$ ($c = 1,155$ in Chf).

C₂₄H₃₈O₆ (420,53) Ber. C 68,54 H 8,62% Gef. C 68,63 H 8,69%

Die ML wurde mit analogem Material aus zweitem Versuch vereinigt (158 mg) und an 8 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Be-Ae bis zu 30% Ae-Gehalt eluierten Anteile (75 mg) gaben Ausgangsmaterial. Die weiteren mit Be-Ae eluierten Fraktionen (51 mg) gaben aus Ae-Pn noch 35 mg krist. XLII vom Smp. 190–198°.

3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-15-oxo-5 β -äthiansäure-methylester (XIV) (AL 371) aus XLII. 26 mg 3 β ,20-Diacetoxy-14 β -hydroxy-15-oxo-5 β -21-nor-pregnan (XLII) vom Smp. 190–196° wurden in 10 ml Me gelöst, mit der Lösung von 20 mg K₂CO₃ in 3 ml W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde das Me im Vakuum abgedampft und die wässrige Suspension mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 23 mg Rohprodukt, das nicht kristallisierte. Es wurde in 0,5 ml AcOH gelöst, mit 0,4 ml 2-proz. CrO₃-AcOH-Lösung versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 9 mg Neutralprodukt und 14 mg saure Anteile. Letztere wurden mit CH₂N₂ in Ae methyliert. Nach Filtration durch wenig Al₂O₃ aus Ae-Pn 6 mg Kristalle, Smp. 195–204°. Nach Mischprobe identisch mit dem Ketoester XIV (AL 371).

Vermutlicher 3 β ,20-Diacetoxy-15-oxo-12,14-cyclo-5 β -21-nor-pregnan (XLIII) (AL 497) und Präp. AL 496 (XLVI) aus XLII. 71 mg 3 β ,20-Diacetoxy-14 β -hydroxy-15-oxo-5 β -21-nor-pregnan (XLII) vom Smp. 195–199° wurden in 1 ml abs. Py gelöst, unter H₂O-Ausschluss bei

–10° mit 0,1 ml SOCl_2 versetzt und 2 Std. bei –10° stehengelassen. Dann wurde mit Eis zerlegt und mit Ae ausgeschüttelt. Die wie üblich gewaschene und getrocknete Lösung lieferte 66 mg neutrales Rohprodukt, das an 2 g SiO_2 chromatographiert wurde. Die mit Be-Ae-(4:1) eluierten Fraktionen (27 mg) gaben aus Pn 9 mg XLVI (AL 496) in farblosen, dicken Körnern, die bei leichtem Wärmen opak wurden und bei 85–88° schmolzen. Das UV.-Spektrum in Cyclohexan²⁶) zeigte ein scharfes Maximum bei 194 μ ($\log \epsilon = 3,88$) entspr. dreifach substit. Doppelbindung, sowie eine Schulter bei ca. 2,96 μ ($\log \epsilon = \text{ca. } 1,5$) entspr. Ketogruppe, ber. auf Mol = 402,52. Das IR.-Spektrum (Nr. 2785, $c = 0,05\text{M}$, $d = 0,2$ mm in CS_2) war im HO-Gebiet leer und zeigte im CO-Gebiet nur eine scharfe Bande bei 5,75 μ (vermutlich Fünfring-Keton und Acetyl). Weitere Banden lagen u. a. bei ca. 7,17; 7,28; 7,37 und 8,11 (Schulter); 8,18 (s); 8,46; 8,64 und 9,82 μ .

Die weiteren mit Be-Ae-(3:1) eluierten Fraktionen (16 mg) gaben aus Ae-Pe 4 mg vermutliches Acetat XLIII (AL 497) in farblosen Körnern, Smp. 202–206°. Das UV.-Spektrum zeigte in Cyclohexan (ges. Lösung) ein Maximum bei 212 μ , in Alk Maxima bei 218 μ ($\log \epsilon = 3,92$) und bei 314 μ ($\log \epsilon = 1,60$). Im IR. (Nr. 2895, gesättigte Lösung, $c = \text{ca. } 0,008\text{M}$ in CS_2) zeigte es mit $d = 1$ mm und CaF_2 -Prisma zwischen 3 und 3,35 μ keine Bande. Dieselbe Lösung (Nr. 2787) mit $d = 0,5$ mm und NaCl -Prisma zeigte u. a. Banden bei 3,42; 5,75; 7,27; 7,34; 8,12; 8,18; 8,58; 8,67; 8,95; 9,57; 9,80; 10,28; 10,53 und 11,0 μ .

Ester XLVII (AL 531) aus XLVI. 88 mg Acetat XLVI vom Smp. 85–88° wurden mit 200 mg KOH in 0,5 ml W und 10 ml $\text{Me } \frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit W verdünnt, das Me im Vakuum abdestilliert und die wässrige Lösung mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 68 mg amorphes Rohprodukt XLV. Es wurde in 1 ml AcOH gelöst, in kleinen Portionen mit insgesamt 2,2 ml 2-proz. CrO_3 - AcOH -Lösung versetzt und zuletzt noch 6 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch etwas CrO_3 nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung gab 32 mg saure und 27 mg neutrale Anteile. Letztere wurden nochmals mit 0,6 ml CrO_3 - AcOH -Lösung oxydiert und gaben noch 11 mg Säure. Die vereinigten sauren Teile (43 mg) wurden mit CH_2N_2 in Ae methyliert und das Rohprodukt an 2 g SiO_2 chromatographiert. Die mit Be-Ae bis zu 20% Ae-Gehalt eluierten Anteile (12,5 mg) gaben aus Ae-Pn 6,5 mg krist. Ester XLVII vom Smp. 140–148°. Umkristallisieren lieferte 4,5 mg feine Nadeln, Smp. 142–148°. Nach Mischprobe (Smp. 90–120°) verschieden von XXIII (AL 504) vom Smp. 122–124°. Im UV. in Alk (Nr. 3223) nur sehr kurzweiliges Maximum (gef. 195 μ unkor., $\log \epsilon = 3,25$, ber. auf $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$, sowie Schultern bei ca. 235 (undeutlich) und bei ca. 292 μ . In Cyclohexan (Nr. 3223b) Maxima bei ca. 188 (3,37), 222 (2,37) und Schulter bei ca. 254 sowie ca. 294 μ . Im IR. (Nr. 2786, ges. Lösung in CS_2) HO-Region leer. Im CO-Gebiet zwei scharfe Banden bei 5,76 (stärker) und 5,83 μ , entspr. Fünfring- und Sechsring-Keton. 6,12-Gebiet leer. Bei 8,08 μ nur eine relativ schwache Bande, zwei etwas stärkere bei 8,39 und 8,57 μ .

Abbau des ungesättigten Esters XVIII. Durch die Lösung von 270 mg vermutlichem Spiranester XVIII in 10 ml Äthylacetat und 2 ml AcOH wurde bei –80° 10 Min. ein Strom von ca. 100 ml/Min. von trockenem ozonhaltigem Sauerstoff (ca. 4% O_3) geleitet. Dann wurde im Vakuum bei 20° eingedampft, der Rückstand in 6 ml AcOH gelöst und unter öfterem Zusatz kleiner Portionen Zinkstaub (total ca. 400 mg) 1 Std. bei 25° geschüttelt, worauf die Lösung KJ-Stärkepapier nicht mehr blau fräbte. Es wurde filtriert, mit AcOH-Ae nachgewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chf-Ae-(1:3) und verd. H_2SO_4 geschüttelt. Die mit W gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete organische Phase gab beim Eindampfen 340 mg Rückstand (LI? oder entsprechenden Hydroxyester; die FeCl_3 -Reaktion war negativ). Dieses Rohprodukt wurde in 2 ml AcOH gelöst, mit 10 ml 2-proz. CrO_3 - AcOH -Lösung versetzt und 48 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch CrO_3 nachweisbar war. Die übliche Aufarbeitung (mit Äthylacetat) gab 149 mg neutrale und 106 mg saure Anteile. Die rohe Säure (LII?) wurde im Molekular Kolben bei 0,02 Torr und 160–200° destilliert, wobei ein beträchtlicher Rückstand zurückblieb. Das rohe Destillat (34 mg) gab bei der Trennung mit Sodalösung und Chf-Ae 1 mg saure und 33 mg neutrale Anteile. Letztere stellen das rohe Keton der vermutlichen Konstitution LIV dar.

Semicarbazon von LIV (LV?) (AL 505). 40 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 60 mg N-Acetat-trihydrat wurden bis zur Verflüssigung verrieben und mit 1 ml Me versetzt. Die filtrierte Lösung wurde mit 33 mg des rohen Ketons LIV vermischt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand tropfenweise mit W versetzt, wobei

Kristallisation eintrat. Die Kristalle wurden mit W und Ae gewaschen; Ausbeute 23 mg, Smp. 195–200°. Umkristallisieren gab feine farblose Körner, Smp. 198–202°. Protonen-Resonanzspektrum vgl. Fig. 8.

$C_{19}H_{31}O_3N_3$ (349,45) Ber. C 65,30 H 8,94 N 12,03% Gef. C 65,80 H 8,91 N 11,49%

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

ZUSAMMENFASSUNG

Der aus 3 β -Acetoxy-14 α ,15 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VIII) mit CrO₃ in wässriger Essigsäure entstehende Ketolester besitzt 14 β -Hydroxy-15-oxo-Konfiguration (XIV). Das aus letzterem Ketolester mit SOCl₂ und Pyridin erhaltene Wasserabspaltungsprodukt ist möglicherweise ein Spiran (XVIII). Eine Anzahl weiterer 14 β -Hydroxy- und 14 β -Methoxy-ätiansäure-Derivate wurden beschrieben. 14 β -Hydroxy-ätiansäuren gehen beim Erhitzen mit Acetanhydrid und Pyridin in 21 \rightarrow 14-Lactone über, die im IR.-Spektrum eine besonders kurzwellige CO-Schwingung zeigen und sich bei der Methanolyse abnormal verhalten, indem sie teilweise Methoxysäuren liefern. – Die Synthesen von 14 β ,15 β -Epoxy-ätiansäuren auf zwei Wegen werden beschrieben, sowie die Synthese einer 14 α -Hydroxy-ätiansäure. Für die vermutete Spiranbildung aus 14 β -Hydroxysteroiden sind eine Oxo-Gruppe oder ein α -ständiger Substituent (Acetoxy-Gruppe) an C-15, sowie die Carboxy-Gruppe an C-21 notwendig.

Organisch-chemisches Institut der Universität Basel

109. Potentiometrische Mikrobestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten in Essigsäure

von Dorothee Wegmann¹⁾ und W. Simon

(7. III. 62)

1. Einleitung. – Bei der potentiometrischen Bestimmung von Dissoziationskonstanten starker Säuren oder schwacher Basen müssen zur Eliminierung von Nivellierungseinflüssen vorwiegend stark saure Medien herangezogen werden²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾. In der vorliegenden Arbeit wird über die potentiometrische Mikrobestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten mit Hilfe von Glaselektroden in Essigsäure als Lösungsmittel berichtet. Wie früher gezeigt werden konnte⁶⁾, spricht die Glaselek-

¹⁾ Vgl. auch DOROTHÉE WEGMANN, Diss. ETH, Zürich 1962.

²⁾ a) N. F. HALL und J. B. CONANT, J. Amer. chem. Soc. 49, 3047 (1927); b) J. B. CONANT und N. F. HALL, *ibid.* 49, 3062 (1927); c) N. F. HALL und T. H. WERNER, *ibid.* 50, 2367 (1928); d) J. B. CONANT und T. H. WERNER, *ibid.* 52, 4436 (1930); e) N. F. HALL, *ibid.* 52, 5115 (1930). f) Zur Vermeidung zahlreicher Literaturzitate sei auf die regelmässig in *Analyt. Chemistry* erscheinenden zusammenfassenden Artikel über Titrationsen in nichtwässrigen Medien verwiesen: J. A. RIDDICK, *Analyt. Chemistry* 24, 41 (1952); 26, 77 (1954); 28, 679 (1956); 30, 793 (1958); 32, 172 R (1960).

³⁾ S. BRUCKENSTEIN und I. M. KOLTHOFF, J. Amer. chem. Soc. 79, 5915 (1957).

⁴⁾ S. BRUCKENSTEIN und I. M. KOLTHOFF, J. Amer. chem. Soc. 78, 2974 (1956).

⁵⁾ I. M. KOLTHOFF und S. BRUCKENSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 79, 1 (1957).

⁶⁾ DOROTHÉE WEGMANN, J. P. ESCARFAIL und W. SIMON, *Helv.* 45, 826 (1962).